

# Prostaatcarcinoom

Landelijke richtlijn, Versie: 2.1

Laatst gewijzigd: 15-09-2016

Methodiek: Evidence based

Verantwoording: Nederlandse  
Vereniging voor Urologie

# Inhoudsopgave

<b>Algemeen</b> .....	<b>1</b>
Epidemiologie.....	3
<b>Screening en vroegdetectie</b> .....	<b>5</b>
Screening.....	5
Vroegdetectie.....	5
<b>Diagnostiek</b> .....	<b>11</b>
Anamnese en lichamelijk onderzoek.....	11
Laboratoriumonderzoek.....	13
Beeldvormend onderzoek.....	14
Echografie.....	14
Computertomografie.....	17
PET/CT.....	18
Plaats (mp)MRI diagnostiek.....	20
MRI-geleide bipten.....	26
Plaats (mp)MRI lokale staging.....	27
Bepaling initiële pelviene lymfeklierstatus.....	33
Skeletscan.....	34
<b>Pathologie</b> .....	<b>36</b>
Prostaatbipten.....	36
Prostaat intra-epitheliale neoplasie.....	38
Diagnose verdacht voor maligniteit.....	39
Prognostische factoren.....	39
Pathologische aspecten.....	42
Protocollaire verslaglegging PALGA.....	46
Bewerking pelviene lymfeklierdissectie.....	46
Extended pelviene lymfeklierdissectie.....	48
<b>Gelokaliseerd prostaatacarcinoom</b> .....	<b>51</b>
Te verwachten uitkomsten bij actief volgen.....	51
Te verwachten uitkomsten bij radicale prostatectomie.....	54
Te verwachten uitkomsten bij uitwendige radiotherapie.....	58
Te verwachten uitkomsten bij brachytherapie.....	62
Te verwachten uitkomsten bij (neo)adjuvante hormonale therapie.....	63
Beste behandeling gelokaliseerd prostaatacarcinoom.....	64
1e jaar na behandeling.....	67
Erectiele disfunctie na radicale prostatectomie.....	68
Urine incontinentie en defaecatie klachten na radicale prostatectomie.....	69
Urine incontinentie na radicale prostatectomie vs. brachytherapie.....	70
Erectiele disfunctie na brachytherapie.....	70
Urine retentie, dysurie en incontinentie na brachytherapie.....	71
Erectiele disfunctie na uitwendige radiotherapie.....	71
LUTS na uitwendige radiotherapie.....	72
Diarree en bloed bij de ontlasting na uitwendige radiotherapie.....	72
<b>Lokaal uitgebreid prostaatacarcinoom</b> .....	<b>74</b>
Lymfeklierdissectie.....	74
Radicale prostatectomie.....	75
Uitwendige radiotherapie.....	80
Radiotherapie bij pN+M0 prostaatacarcinoom.....	84
Hormonale therapie.....	87
Samenvatting van de behandelkeuze.....	88
<b>Gemetastaseerd prostaatacarcinoom</b> .....	<b>89</b>
Hormonale behandeling.....	89
Beste timing hormonale behandeling.....	94
Beste schema hormonale behandeling.....	94

# Inhoudsopgave

<b>Gemetastaseerd prostaatacarcinoom</b>	
<u>Gecombineerde hormonale- en chemotherapie</u> .....	96
<b>Castratie resistent prostaatacarcinoom</b> .....	<b>98</b>
Definities.....	98
Klassieke hormonale therapie.....	99
Behandeling na androgeen deprivatie therapie (ADT).....	101
Eerstelijnsbehandeling mCRPC.....	101
Tweedelijnsbehandeling mCRPC.....	106
Best supportive care.....	109
Radionucliden.....	110
Radiotherapie.....	113
Botmetastasen: bisfosfonaten en denosumab.....	114
Botmetastasen: zoledronaat en denosumab.....	119
<b>Follow-up</b> .....	<b>122</b>
Frequentie en duur.....	122
Welke onderzoeken?.....	123
<b>Lokaal recidief diagnostiek en behandeling</b> .....	<b>126</b>
Na radicale prostatectomie.....	126
Na uitwendige radiotherapie en brachytherapie.....	126
Aanvullend onderzoek bij vastgesteld PSA-recidief.....	127
Beste behandeling patiënten met een PSA-recidief.....	128
<b>Informatie en nazorg</b> .....	<b>131</b>
Informatie en voorlichting.....	131
Organisatie van zorg vóór de behandeling.....	132
(na)zorg bij gelokaliseerd prostaatacarcinoom.....	133
(na)zorg bij hormonale therapie.....	134
(na)zorg bij castratie-resistent prostaatacarcinoom.....	135
(na)zorg in de palliatieve fase.....	135
Psychosociale begeleiding.....	136
<b>TNM classificatie</b> .....	<b>138</b>
<b>Referenties</b> .....	<b>139</b>
<b>Bijlagen</b> .....	<b>212</b>
<b>Notities</b> .....	<b>232</b>
<b>Disclaimer</b> .....	<b>233</b>

# Algemeen

## Aanbevelingen:

### Aanleiding

In juli 2007 verscheen de eerste landelijke, evidence based richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van prostaatacarcinoom. Gelet op de ontwikkelingen sindsdien, diende de Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU) in 2011 bij de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS) een verzoek in tot financiering van een revisie van deze richtlijn. Na goedkeuring van het verzoek ging de multidisciplinaire werkgroep hiermee in januari 2012 mee van start. Het Integraal Kankercentrum Nederland ([IKNL](#)) zorgde voor methodologische begeleiding en secretariële ondersteuning van het proces. In 2016 is de modulaire revisie gestart.

### Update: Modulaire revisie 2016

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

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

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

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

### Werkwijze werkgroep versie 2.0 (2014)

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

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

- In hoofdstuk Diagnostiek, [Beeldvormend onderzoek](#), de onderdelen PET-CT (met name plaats PET-CT bij het bepalen van de initiële pelviene lymfeklierstatus van bewezen prostaatacarcinoom) en MRI. De literatuursearches zijn uitgevoerd in mei 2012.

- In hoofdstuk Behandeling T1-2 Nx0 M0, paragraaf [1<sup>e</sup> jaar na behandeling](#). De literatuursearch is uitgevoerd in september 2012.
- In hoofdstuk Behandeling T3-4 Nx1 M0, paragrafen [Radicale prostatectomie](#) en De rol van [radiotherapie bij pN+M0](#) prostaatkarcinoom. De literatuursearches zijn uitgevoerd in mei 2012.
- In hoofdstuk Behandeling castratie-resistent prostaatkarcinoom, paragraaf [Bisfosfonaten](#). De literatuursearches zijn uitgevoerd in mei 2012.
- In hoofdstuk Nazorg en nacontrole, paragraaf Verpleegkundige [zorg en nazorg bij hormonale therapie](#). De literatuursearch is uitgevoerd in september 2012.

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

Voor de overige (niet evidence based uitgewerkte) onderdelen vond een "consensus-based" revisie plaats, waarbij werkgroepleden zelf de literatuursearch uitvoerden, zorgden voor selectie, beoordeling en beschrijving van literatuur. Voor bepaalde onderdelen, bijvoorbeeld het nieuwe hoofdstuk 'Screening en vroeg-detectie', werd daarbij een beroep gedaan op specifieke expertise van niet-werkgroepleden (zie [bijlage 2](#)).

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

#### Patiëntenperspectief

Twee vertegenwoordigers van de ProstaatKankerStichting maakten deel uit van de richtlijnwerkgroep en leverden een actieve bijdrage aan met name de inventarisatie van knelpunten (beginfase) en het becommentariëren van concept teksten (eindfase). Een van beide vertegenwoordigers was actief betrokken bij het schrijven van concept teksten voor het hoofdstuk informatie en nazorg.

Onderzoekers van het Athena Instituut (Vrije Universiteit Amsterdam) bezochten de vergaderingen van de richtlijnwerkgroep in het kader van een project gericht op het optimaliseren van patiëntenparticipatie in richtlijnwerkgroepen.

#### Doelstelling

Deze richtlijn bevat aanbevelingen gericht op het verbeteren van de kwaliteit van zorg en kwaliteit van leven voor mannen met (verdenking op) prostaatkarcinoom. Ongeveer 1 op de 9 mannen in Nederland krijgt ooit in zijn leven de diagnose prostaatkarcinoom. Dit zijn meer dan 10.000 patiënten per jaar en dit aantal neemt naar verwachting toe tot meer dan 17.000 patiënten in 2020. Bijna de helft (48%) van alle patiënten is 70 jaar of ouder.

De aanbevelingen betreffen zowel diagnostiek (inclusief lokaal recidief), behandeling als begeleiding. Het onderwerp behandeling is opgesplitst in hoofdstukken met betrekking tot de stadia T1-2 Nx-0 Mx-0, T3-4 Nx-1 M0, M1a-c, castratie-resistent prostaatkarcinoom (CRPC), lokaal recidief.

#### Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van mannen met (verdenking op) prostaatkarcinoom, zoals urologen, radiologen, nucleaire geneeskundigen, pathologen, radiotherapeuten, internist-oncologen, oncologieverpleegkundigen, verpleegkundig specialisten, huisartsen, maatschappelijk werkers en psychologen.

Deze richtlijn is primair geschreven voor bovenstaande (groepen) professionals en daardoor mogelijk minder makkelijk leesbaar voor patiënten. Zoals eerder onder het kopje 'Patiëntenperspectief' al beschreven is het patiëntenperspectief uiteraard wel meegenomen bij de revisie van deze richtlijn.

KWF Kankerbestrijding geeft makkelijker leesbare patiëntenbrochures uit, die gebaseerd zijn op door IKNL gepubliceerde richtlijnen. Naar aanleiding van het verschijnen van een geheel of gedeeltelijk gereviseerde richtlijn bepaalt KWF of de bestaande patiëntenbrochure herzien wordt.

#### Tenslotte

De ontwikkelingen op het gebied diagnostiek, behandeling en begeleiding van (mannen met) prostaatkarcinoom volgen elkaar in steeds sneller tempo op. Het schrijven van een (concept) richtlijn is nog niet klaar, of er verschijnen alweer nieuwe mogelijk relevante artikelen. Een deel van de tijdens de consultatiefase ontvangen commentaren op de concept richtlijn bevestigen dit beeld opnieuw. Het slechts

eenmaal per vier of vijf jaar (volledig) reviseren van een richtlijn past hier niet meer bij. Snellere tussentijdse 'modulaire' revisies van specifieke onderdelen van een richtlijn hebben de toekomst.

De kerngroep richtlijn prostaatcarcinoom (bestaande uit aantal leden van de richtlijnwerkgroep en de procesbegeleider van IKNL) wil daarom ook na autorisatie van de richtlijn intact blijven. Deze kerngroep vergadert tenminste eenmaal per jaar (zo nodig vaker) om op basis van eigen inzichten en/of signalen uit het veld te beoordelen of hernieuwde aanvulling en/of revisie van (onderdelen van) de richtlijn gewenst is. Als dat aan de orde is, zal de kerngroep de meest bij het desbetreffende onderwerp betrokken vereniging(en) verzoeken de revisie te financieren, bijvoorbeeld door middel van een hierop gericht beroep op SKMS gelden.

#### Meer informatie over

- Samenstelling werkgroep (zie [bijlage 1](#))
- Leden werkgroep richtlijn 2013 (zie [bijlage 2](#))
- Onafhankelijkheid werkgroepleden (zie [bijlage 3](#))
- Betrokken en autoriserende verenigingen (zie [bijlage 4](#))
- Wetenschappelijke onderbouwing (zie [bijlage 5](#))
- Indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht (zie [bijlage 6](#))
- Format 'Overwegingen' en 'Formulieren van aanbevelingen'(zie [bijlage 7](#))
- Uitgangsvragen (zie [bijlage 8](#))
- Literatuursearches (zie [bijlage 9](#))
- Evidencetabellen (zie [bijlage 10](#))
- Actualisatie (zie [bijlage 11](#))
- Houderschap richtlijn (zie [bijlage 12](#))
- Juridische betekenis van richtlijnen (zie [bijlage 13](#))
- Verantwoording (zie [bijlage 14](#))
- Implementatie en evaluatie (zie [bijlage 15](#))

## Epidemiologie

### **Literatuurbespreking:**

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

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

De sterfte aan prostaatcarcinoom in Nederland vertoont een ander patroon. Sinds begin jaren negentig verandert de sterfte in absolute cijfers (ongeveer 2500 mannen per jaar, bijna 6% van alle sterfgevallen als gevolg van kanker) nauwelijks. Het (ruwe) sterftcijfer per 100.000 mannen per jaar bedroeg 32 per 100.000 in 1996 en 30 per 100.000 in 2011 ([www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl)).

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

prostaatcarcinoom veel hoger zal worden. De 10-jaars prevalentie (het aantal mannen dat maximaal 10 jaar voor een meetpunt is gediagnosticeerd) zal toenemen van ongeveer 60.000 in 2010 tot zo'n 106.000 in 2020. Dit zal een grote belasting geven voor de urologische praktijk. Leeftijd is met afstand de grootste risicofactor voor het ontstaan van prostaatcarcinoom. Naast toenemende leeftijd is alleen familiegeschiedenis een risicofactor. Daarvoor zijn twee belangrijke verklaringen. Enerzijds is dat een hogere awareness voor (en detectie van) prostaatcarcinoom onder familieleden van patiënten [Kiemeneij 2008<sup>209</sup>]. Anderzijds zijn er steeds meer erfelijke DNA varianten bekend die het risico op prostaatcarcinoom verhogen. In de toekomst wordt het wellicht mogelijk om op basis van die erfelijke varianten hoog-risico groepen voor prostaatcarcinoom te identificeren.

# Screening en vroegdetectie

## Aanbevelingen:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Screening

### Aanbevelingen:

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

### Literatuurbespreking:

De waarde van een bevolkingsonderzoek prostaatkarcinoom is nog onduidelijk. Uit de Europese gerandomiseerde studie (ERSPC) is gebleken dat, indien screening met behulp van de serum PSA test en prostaatbipten wordt uitgevoerd volgens een strikt protocol, de ziekte-specifieke sterfte kan dalen. Deze daling in sterfte gaat echter vooralsnog gepaard met een onacceptabel hoog aantal onnodige testen (zowel van PSA als prostaatbipten) en diagnoses van prostaatkarcinoom die zonder screening nooit tot klachten, laat staan de dood, zou hebben geleid (overdiagnose). De behandeling van dergelijke carcinomen is dus bij voorbaat overbodig en alle gerelateerde bijwerkingen daarom ongewenst en schadelijk. Met de huidige kennis over de waarde van screening naar prostaatkarcinoom op basis van de PSA test is een bevolkingsonderzoek dus niet ethisch en zal screening naar prostaatkarcinoom vooralsnog plaatsvinden op verzoek en op individueel niveau (vroeg opsporing).

## Vroegdetectie

### Aanbevelingen:

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

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

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

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

### Literatuurbespreking:

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

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

Op dit moment (2013) zijn de resultaten van 6 gerandomiseerde studies naar de effecten van screening op de ziekte-specifieke sterfte gepubliceerd [Andriole 2009<sup>13</sup>, Andriole 2012<sup>14</sup>, Schroder 2009<sup>349</sup>, Schroder 2012<sup>351</sup>, Hugosson 2010<sup>187</sup>, Labrie 2004, Kjellmann 2009<sup>214</sup>, Sandblom 2011<sup>338</sup>]. Drie van deze trials waren specifiek ontworpen om een antwoord te kunnen geven of PSA screening de ziekte-specifieke sterfte zou kunnen verminderen. Meta-analyses van deze trials komen tot de conclusie dat PSA screening de ziekte-specifieke sterfte niet vermindert [Djulgovic 2010<sup>107</sup>, Ilic 2006; Ilic 2011<sup>194</sup>]. Meta-analyses



gebaseerd op studies die niet ontworpen zijn om bovengenoemde vraag te beantwoorden of gebruik maken van premature gegevens kunnen niet als niveau 1 bewijs worden geïnterpreteerd.

De Europese en Zweedse screening studies [Schröder 2012<sup>351</sup>, Hugosson 2010<sup>187</sup>] tonen aan dat er een reductie in de ziekte-specifieke sterfte mogelijk is, die afhankelijk van de beschikbare follow-up tijd varieert van 20-44%. Deze studies tonen ook aan dat het percentage onnodige testen en overdiagnostiek te hoog is en niet opweegt tegen de behaalde sterftereductie. Het voordeel van op PSA gebaseerde screening wordt verminderd door een afname in de 'quality-adjusted life-years' veroorzaakt door de negatieve effecten van de behandeling [Heijnsdijk 2012<sup>176</sup>]. Berekeningen van kosteneffectiviteit ontbreken tot op heden.

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

Europese richtlijnen over screening [Gomella 2011<sup>141</sup>] richten zich op het individu en stellen dat een schriftelijke dan wel mondelinge communicatie betreffende de voor- en nadelen van de PSA test basis van het besluit moet zijn. Het besluit moet worden genomen op basis van "shared decision making" [Moyer 2012<sup>262</sup>; Brawley 2010<sup>41</sup>; Greene 2009<sup>147</sup>; Abrahamsson 2009<sup>2</sup>].

Informatie betreffende de PSA test:

<http://preventie.kwfkankerbestrijding.nl/vroege-ontdekking-van-kanker/Pages/medische-zelftesten-informatie-voor-man>

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

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

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

Afgezien van de aanwezigheid van gemetastaseerd prostaatcarcinoom zijn prostaatbiopten de enige manier om de diagnose te stellen. Het nemen van prostaatbiopten is geen ongevaarlijke ingreep [Loeb 2012<sup>239</sup>] en leidt tot angst en spanning [Carlsson 2007<sup>64</sup>]. De beslissing tot het verrichten van prostaatbiopten gebeurt in de meeste gevallen (voornamelijk) op basis van het PSA gehalte in het bloed. Uit eerder onderzoek is gebleken dat er geen PSA waarde bestaat waarbij de kans op het hebben van een door biopten detecteerbaar prostaatcarcinoom respectievelijk 0% of 100% is. Dit betekent dat met het toepassen van een PSA afkapwaarde er zowel carcinomen worden gemist als onnodig wordt gebiopteerd [Thompson 2004<sup>391</sup>].

De kans dat prostaatcarcinoom wordt aangetoond bij mannen tussen de 62 en 91 jaar is 6.6% bij een PSA <0.5 ng/mL en 26.9% bij hen met een PSA van 3.1 tot 4.0 ng/mL. De kans op een hooggradig (Gleason score 7 of hoger) prostaatcarcinoom is lager: bij PSA waarden (ng/mL) <0.5, 0.6-1.0, 1.1-2.0, 2.1-3.0 en 3.1-4.0, respectievelijk 0.8%, 1.0%, 2.0%, 4.6% en 6.7%. De resultaten van deze studie tonen ook aan dat bij een PSA afkapwaarde van 3.0 ng/mL ongeveer 25% van alle potentieel agressieve prostaatcarcinomen niet wordt gedetecteerd.

De keuze tussen niet biopten, later biopten of direct biopten is niet alleen afhankelijk van de kans op het vinden van prostaatcarcinoom maar ook van de kans op het vinden van een prostaatcarcinoom op het moment dat curatieve behandeling nodig en nog mogelijk is [Draisma 2003<sup>108</sup>, Etzioni 2002<sup>118</sup>]. Bij PSA waarden <3.0 ng/mL is 75% van de carcinomen potentieel indolent en kan detectie uitgesteld cq. voorkomen worden. Dit wordt bevestigd door gegevens van het Nederlandse deel van de ERSPC studie waarbij mannen met een PSA <3.0 ng/mL ten tijde van de diagnose de uitkomst van de radicale prostatectomie aantoonde dat 67% van de carcinomen konden worden geclassificeerd als "minimaal" [Postma 2006<sup>308</sup>].

Bij alle overwegingen betreffende een afkapwaarde van het PSA is het belangrijk te realiseren dat deze waarden worden beïnvloed door technische en biologische processen [Botchorishvili 2009<sup>38</sup>].

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

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

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

Om 1 prostaatcarcinoom dode te voorkomen moeten 24.642 mannen met een PSA <2.0 ng/mL worden gescreend en worden er 724 extra prostaatcarcinomen gedetecteerd en behandeld [van Leeuwen 2010<sup>406</sup>].

De "Malmö Preventive Project" studie toonde aan dat de kans dat mannen met een PSA-waarde <1 ng/mL ooit een klinisch relevant prostaatcarcinoom ontwikkelen klein was: tot op 85-jarige leeftijd bleek slechts 0.5% metastasen te hebben en slechts 0.2% aan prostaatcarcinoom te zijn overleden [Vicker 2010<sup>417</sup>].

Gegevens uit Nederland toonden een vergelijkbaar resultaat; bij mannen (leeftijd 55-65 jaar) met een PSA waarde ≤1.0 ng/mL (40%) kon herhaling van de PSA test uitgesteld worden tot 8 jaar na de initiële PSA test [Roobol 2005<sup>327</sup>].

Deze resultaten werden bevestigd met 14 jaar follow-up en toonden tevens aan dat bij mannen met een initieel PSA tussen de 2.0 en 2.9 ng/mL een nauwkeuriger risico stratificatie en eerder hertesten aan te bevelen is [Bul 2011<sup>53</sup>].

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

#### *Leeftijd*

Leeftijd is de primaire risicofactor voor het ontstaan van prostaatacarcinoom. Echter, met toenemende leeftijd speelt comorbiditeit een steeds grotere rol en wordt het mogelijke effect van vroege opsporing en behandeling van prostaatacarcinoom beïnvloed. Over het algemeen wordt de PSA test voor vroeg-opsporing boven de leeftijd van 75 jaar afgeraden. Uit Amerikaans onderzoek is gebleken dat mannen van 80 jaar of ouder, gediagnosticeerd met een hooggradig prostaatacarcinoom en in verder goede gezondheid, nog steeds een risico van 25% hebben om binnen 10 jaar te overlijden aan deze ziekte [Lu-Yao 2009<sup>240</sup>].

#### *Familiair voorkomen*

Eén meta-analyse includeerde 28 onderzoeken (5 prospectief, 20 retrospectief en 3 'registry linkage studies') met 200.000 deelnemers en rapporteerde een verhoogd risico op prostaatacarcinoom bij een positieve familie anamnese (vooral wanneer het een eerstegraads familielid betreft) bij een op jonge leeftijd gestelde diagnose in de familie en een relatief groot aantal aangedane familieleden [Zeegers 2003<sup>442</sup>]. Het risico op prostaatacarcinoom is tweemaal zo groot voor zonen (RR 2.17, 95%BI: 1.90-2.49) en er is een driemaal zo groot risico voor broers (RR 3.37, 95%BI: 2.97-3.83) van prostaatacarcinoom patiënten. Het risico is groter wanneer een prostaatacarcinoom bij jonge familieleden (<65 jaar) wordt gediagnosticeerd (RR 3.34, 95%BI: 2.64-4.23) in vergelijking met diagnose bij familieleden ouder dan 65 jaar (RR 2.35, 95%BI: 2.05-2.70).

Het risico neemt toe met het aantal familieleden met prostaatacarcinoom; bij 2 of meer eerstegraads familieleden is het risico vijfmaal verhoogd (RR 5.08, 95%BI: 3.31-7.79). Andere meta-analyses geven vergelijkbare resultaten, met een 3.5 maal verhoogd risico bij 2 aangedane eerstegraads familieleden (RR 3.5, 95%BI: 2.6-4.8) en een groter risico voor broers dan voor zonen van prostaatacarcinoom patiënten [Johns 2003<sup>202</sup>; Bruner 2003<sup>50</sup>].

Voor het familiale prostaatacarcinoom gelden momenteel in Nederland geen adviezen.

#### *Erfelijk prostaatacarcinoom*

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

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

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

Bij patiënten met erfelijk prostaatacarcinoom wordt de diagnose prostaatacarcinoom gemiddeld enkele jaren eerder gesteld dan bij patiënten met een niet-erfelijke vorm van prostaatacarcinoom. Ook bij patiënten met erfelijk prostaatacarcinoom is het PSA-gehalte bruikbaar bij vroeg detectie en follow-up. Erfelijk prostaatacarcinoom geeft geen verhoogd risico op andere maligniteiten dan het prostaatacarcinoom. In Nederland stelt de Stichting Opsporing Erfelijke Tumoren (StOET) zich ten doel het periodieke onderzoek van familieleden die een verhoogd risico op kanker hebben door een erfelijke belasting landelijk te bevorderen en te coördineren. Families waarin een erfelijk tumorsyndroom, zoals erfelijk prostaatacarcinoom, wordt vermoed dienen door de huisarts [of specialist] verwezen te worden naar een Polikliniek Erfelijke Tumoren. Na bevestiging van de diagnose worden de families door de klinisch geneticus voor registratie aangeboden bij de StOET.

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

onderbouwen. Gronberg et al<sup>623</sup>. vonden geen verschil in totale- en ziekte-specifieke overleving tussen familiale-, erfelijke- en spontane casus in een cohortstudie van 600 mannen. Ook Kiemeney et al concludeerden dat in Nederlandse families met erfelijk prostaatcarcinoom een strengere screening niet gerechtvaardigd is [Kiemeney 2008<sup>209</sup>].

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

#### *Het rectaal toucher*

Het rectaal toucher is vooral van belang bij mannen met een PSA waarde beneden de afkapwaarde voor prostaatbiopsie. Het includeren van de uitkomst van het rectaal toucher bij mannen met een laag PSA leidt tot een stijging van de specificiteit van de prostaatbiopsie [Gosselaar 2009<sup>144</sup>]. Veel potentieel levensbedreigende tumoren zijn echter niet palpabel [Hugosson 2004<sup>186</sup>, Gosselaar 2008<sup>143</sup>]. Bij mannen met een afwijkend rectaal toucher wordt vaker een hooggradig carcinoom gevonden [Borden 2007<sup>36</sup>, Ghavamian 1999<sup>139</sup>].

De positief voorspellende waarde van een afwijkend rectaal toucher bij mannen >50 jaar en een PSA waarde <4.0 ng/mL is 10% [Catalona 1994<sup>67</sup>].

#### *Mictieklachten, BPH, het prostaatvolume*

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

Een Nederlandse studie bij 1688 mannen rapporteerde dat prevalentie van prostaatcarcinoom in mannen met en zonder mictieklachten identiek is [Blanker 2003<sup>33</sup>]. Ook het prospectieve ProtecT (Prostate testing for cancer and Treatment) onderzoek, uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk, laat zien dat mannen met mictieklachten geen groter risico op prostaatcarcinoom hebben. Bij mannen met een PSA-waarde  $\geq 3$  ng/mL was het risico op de diagnose prostaatcarcinoom juist kleiner als er mictieklachten waren dan wanneer deze klachten er niet waren [Collin 2008<sup>84</sup>].

BPH is echter de meest voorkomende oorzaak van een verhoogde PSA waarde en maakt het dus een zeer belangrijke risicofactor indien de PSA test als indicator voor de aanwezigheid van een prostaatcarcinoom wordt gebruikt [Roobol 2012<sup>328</sup>].

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

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

Om de clinicus te ondersteunen bij dit proces zijn er statistische modellen ontwikkeld die op basis van meerdere factoren, gemeten bij duizenden mannen, een individuele kans berekenen op het hebben van een door biopsie detecteerbaar prostaatcarcinoom [Thompson 2006<sup>390</sup>, Roobol 2010<sup>329</sup>, Schröder 2008<sup>350</sup>]. Het grote voordeel van het gebruik van een dergelijk hulpmiddel is dat het is gebaseerd op duizenden scenario's en deze allemaal gebruikt worden in de besluitvorming zonder subjectieve invloeden zoals "wishful thinking and last case syndrome".

Het nadeel van deze modellen is dat de uitkomst, een kansberekening, sterk gerelateerd is aan de karakteristieken van de populatie waarbinnen het instrument is ontwikkeld. Voordat de uitkomsten van risicowijzers en nomogrammen kunnen worden meegenomen in de besluitvorming tot het nemen van prostaatbiopten, is het belangrijk te weten of het instrument met acceptabel resultaat gevalideerd is in een andere omgeving dan die waarin het is ontwikkeld.

Onafhankelijk van deze validatie is het duidelijk dat een dergelijk multivariaat model de uitkomst van een prostaatbiopsie altijd nauwkeuriger voorspelt dan een enkele PSA waarde [Schröder 2008<sup>350</sup>].

Binnen Nederland is de 'prostaatwijzer' beschikbaar, gebaseerd op de resultaten van de prostaatbiopten bij ruim 3500 mannen in de leeftijd van 55-75 jaar. Dit instrument is met goed resultaat gevalideerd in andere situaties en is vrij toegankelijk ([prostaatwijzer](#)). [Roobol 2012<sup>328</sup>, van Vugt 2012<sup>412</sup>, van Vugt 2012<sup>413</sup>]. Het belangrijkste kenmerk van de prostaatwijzer is dat deze corrigeert voor BPH als mogelijke oorzaak voor de stijging van de PSA waarde [Roobol 2012<sup>328</sup>]. Het berekent de kans op het hebben van een prostaatcarcinoom en tegelijkertijd de kans op het hebben van een lokaal uitgebreid en/of hooggradig prostaatcarcinoom. Tevens bestaat er een variant van deze prostaatwijzer waarbij de noodzaak van een transrectale echo vervalt [Roobol 2012<sup>328</sup>].

Met retrospectief onderzoek is gekeken wat de winst zou zijn met betrekking tot het voorkomen van onnodige prostaatbipten en de selectieve diagnose van hooggradig prostaatacarcinoom [Roobol 2010<sup>329</sup>]. Hieruit bleek dat bij het toepassen van een risico afkapwaarde op het hebben van een biopsie detecteerbaar prostaatacarcinoom van  $\geq 12.5\%$  naast de PSA afkapwaarde van 3.0 ng/mL of hoger, één derde van de prostaatbipten had kunnen worden voorkomen terwijl 14% van alle detecteerbare prostaatacarcinomen niet zou worden gevonden. Van deze gemiste carcinomen had 70% potentieel indolente karakteristieken. Prospectief onderzoek, na actieve implementatie van de prostaatwijzer in 5 Nederlandse klinieken toonde een vergelijkbaar resultaat: de positief voorspellende waarde van de prostaatbiopsie steeg met 50% en het percentage hooggradig carcinoom van alle carcinomen die werden ontdekt was verdubbeld [van Vugt 2012<sup>412</sup>].

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

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

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

Afkapwaarde prostaatwijzer:

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

### Conclusies:

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

[Niveau 1](#) A1 Johns 2003<sup>202</sup>

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

[Niveau 3](#) C Kiemeneij 2008<sup>209</sup>, Richtlijn HPC 2010

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

[Niveau 3](#) C Lu-Yao 2009 <sup>240</sup>

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

[Niveau 3](#) C Borden 2007<sup>36</sup>

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 prostaatacarcinoom.

[Niveau 2](#) B Schröder 1998<sup>348</sup>, Ritchie 1993<sup>316</sup>

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

[Niveau 2](#) B Collin 2008<sup>84</sup>, Roobol 2012<sup>330</sup>

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

[Niveau 2](#) B Hamilton 2004<sup>158</sup>, Schenk, Blanker 2003<sup>33</sup>, Collin 2008<sup>84</sup>

Het is aannemelijk dat risicowijzers en nomogrammen de efficiëntie van de besluitvorming tot het nemen van prostaatbipten op basis van de PSA test verbeteren. Een voorwaarde is dat het model informatie bevat over het prostaatvolume en het model met acceptabel resultaat is gevalideerd.

[Niveau 2](#) B Roobol 2012<sup>328</sup>, van Vugt 2012<sup>412</sup>

### **Overwegingen:**

Op dit moment is er (nog) geen plaats voor een bevolkingsonderzoek naar prostaatkarcinoom. De resultaten van de gerandomiseerde screeningsstudies hebben aangetoond dat mannen die gescreend werden een overlevingsvoordeel hebben, maar dit resulteerde in een aanzienlijke overbehandeling. Prostaatkarcinoom is het meest gediagnosticeerde carcinoom bij mannen in Nederland en is een belangrijke doodsoorzaak. In de komende jaren zal bij steeds meer mannen prostaatkarcinoom gediagnosticeerd worden. De uitdaging is om die mannen te identificeren die behandeld moeten gaan worden en overbehandeling te voorkomen. De gegevens van de screeningsstudies kunnen niet direct vertaald worden naar de dagelijkse praktijk, omdat dit een andere patiëntenpopulatie is. Het is daarom noodzakelijk dat, vóór een man een PSA test ondergaat, goede informatie gegeven wordt over de consequenties van het verrichten van een PSA test (bijvoorbeeld onzekerheden, risico's van verdere diagnostiek en overbehandeling). Er zijn verschillende risicowijzers beschikbaar die behulpzaam kunnen zijn bij het adviseren om een PSA test te ondergaan. Deze zijn alle gebaseerd op de screeningspopulatie en zijn nog niet gevalideerd. Deze testen moeten in de context van andere factoren (bijv. comorbiditeit) worden gebruikt. In de screeningspopulatie werd alleen de PSA test gebruikt. Bij een verzoek om nader onderzoek naar prostaatkarcinoom zal naast een goede (familie) anamnese, waarbij ook naar het voorkomen van andere typen kanker (o.a. borstkanker) wordt gevraagd, ook een rectaal toucher verricht moeten worden.



# Diagnostiek

## Aanbevelingen:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Literatuurbespreking:

Het betreft hier:

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

## Anamnese en lichamelijk onderzoek

### Aanbevelingen:

#### Relevante elementen voor de diagnose prostaatcarcinoom

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

#### Relevant lichamelijk onderzoek voor diagnostiek en staging

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 niet geselecteerde populatie.

### Literatuurbespreking:

In dit hoofdstuk wordt de primaire diagnostiek en staging van patiënten met prostaatcarcinoom besproken.

#### Relevante elementen voor diagnose prostaatcarcinoom

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

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

In een review van de literatuur worden twee studies gevonden. In de eerstelijns praktijk blijkt LUTS niet vaker voor te komen bij patiënten met prostaatcarcinoom dan bij controle patiënten [Hamilton 2004<sup>158</sup>]. Gegevens uit screening en de tweedelijns praktijk laten zien dat een vroeg stadium van prostaatcarcinoom symptomeloos is. Er worden niet significant meer prostaatcarcinomen gevonden bij patiënten die langere tijd behandeld worden voor benigne prostaathyperplasie (BPH), dan bij mannen zonder BPH [Chokkalingam 2003<sup>77</sup>]. Schenk et al. vonden net als Chokkalingam et al. niet significant meer prostaatcarcinomen bij patiënten die langere tijd behandeld worden voor benigne prostaathyperplasie (BPH), dan bij mannen zonder BPH gevonden in de PCPT studie [Schenk 2011<sup>343</sup>].

### Relevant lichamelijk onderzoek voor diagnostiek en staging

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

De positief voorspellende waarde (PPV) van het RT voor de detectie van prostaatcarcinoom is afhankelijk van leeftijd, ras en hoogte van het serum PSA. In een screeningspopulatie is de PPV 4-11% bij mannen met een serum PSA tussen 0 en 2.9 ng/mL en 33-83% bij mannen met een serum PSA  $\geq 3$  ng/mL [Schröder 1998<sup>348</sup>, Ritchie 1993<sup>316</sup>].

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

De reproduceerbaarheid en de interobserver overeenstemming van het RT zijn beperkt [Phillips 1991<sup>296</sup>, Freedland et al. 2004<sup>599</sup>]. Rapporteerden in hun studie dat 22% van de doorverwezen patiënten met een afwijkend RT bij tweede beoordeling een normaal RT had. Gosselaar et al lieten zien dat het RT de kans op het vinden van prostaatcarcinoom met 2.5 keer verhoogde, onafhankelijk van de biopsie indicatie. Deze kans is niet onderzoeker afhankelijk.

Wat betreft staging is het RT niet goed reproduceerbaar, omdat kans op overstaging en onderstaging erg hoog is en het RT heeft een beperkte betrouwbaarheid in het vaststellen van lokale uitbreiding van de tumor [Huland 1994<sup>664</sup>]. Obek et al.<sup>761</sup> vonden voornamelijk onderstaging bij 60% van de patiënten. Wanneer het RT wordt vergeleken met het pathologische T-stadium na radicale prostatectomie dan wordt een sensitiviteit van 52% en een specificiteit van 81% gevonden voor het aantonen van een beperkt prostaatcarcinoom. De betrouwbaarheid voor het vaststellen van extracapsulaire uitbreiding neemt toe bij een PSA >15 ng/mL [Ravery 1997<sup>804</sup>].

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

### **Conclusies:**

#### Relevante elementen voor diagnose prostaatcarcinoom

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

**Niveau 2:** B Hamilton 2004<sup>158</sup>, Schenk 2011<sup>343</sup>

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

**Niveau 2:** B Hamilton 2004<sup>158</sup>, Schenk 2011<sup>343</sup>

#### Relevant lichamelijk onderzoek voor diagnostiek en staging

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

**Niveau 2:** B Schröder 1998<sup>348</sup>, Ritchie 1993<sup>316</sup>

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

**Niveau 2:** B Huland 1994<sup>664</sup>, Obek 1999<sup>761</sup>, C Ravery 1997<sup>804</sup>

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

**Niveau 4**

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

**Niveau 4**

### **Overwegingen:**

### Relevante elementen voor de diagnose prostaatcarcinoom

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

### Relevant lichamelijk onderzoek voor diagnostiek en staging

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

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

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

## Laboratoriumonderzoek

### **Aanbevelingen:**

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

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

### **Literatuurbespreking:**

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

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

Het RT verhoogt het serum totaal PSA significant, de absolute mediane stijging van 0.4 ng/mL is klinisch niet relevant [Chybowski 1992<sup>526</sup>]. De toename van het PSA wordt vooral gevormd door het serum vrije PSA [Lechevallier 1999<sup>707</sup>]. Deze toename is afhankelijk van de initiële hoogte.

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

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

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

### Overig laboratoriumonderzoek

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

De prostaat health index ((p2PSA/fPSA) x √PSA) werd eveneens ingevoerd om een betere diagnostiek van prostaatcarcinoom te krijgen en de meer agressieve vormen te vinden. [Catalona 2011] In Nederland wordt de test niet routinematig gebruikt.

Drukverhoging op de prostaat (o.a. fietsen) leidt niet tot noemenswaardige verhoging van het PSA-gehalte bij gezonde mannen [Lubolt 2003<sup>718</sup>].

Wordt er onder hormonale therapie (chemische of chirurgische castratie) geen goede PSA-respons gezien,



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

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

De PCA3 urine test verbetert de uitkomst van het initiële biopt, waarbij een hogere PCA3 score correspondeert met een toegenomen kans op een positief eerste biopt [de la Taille 2011<sup>98</sup>]. Ook voor het 1<sup>e</sup> en 2<sup>e</sup> herhalingsbiopt geeft een hogere PCA3 score een toegenomen kans op een positief biopt [Haese 2008<sup>151</sup>]. Een relatie tussen de PCA3 score en de agressiviteit van prostaatacarcinoom is niet aangetoond [Augustin 2012<sup>19</sup>]. De PCA3 test is geregistreerd na een eerste negatief prostaatbiopt om hiermee de indicatie voor herbiopten te bepalen.

Naast de PCA3 test kan men ook het % vrije PSA bepalen om de indicatie voor herbiopten vast te stellen. In het onderzoek van de la Taille [de la Taille et al 2011<sup>98</sup>] bleek echter de AUC voor PCA3 significant hoger te zijn dan het % vrije PSA. De instabiliteit van het vrije PSA kan hierbij een rol gespeeld hebben [Börgermann et al 2009<sup>37</sup>].

### Conclusies:

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

**Niveau 2:** B Chybowski 1992<sup>526</sup>, Lubolt 2003<sup>718</sup>

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

**Niveau 2:** B de la Taille 2011<sup>98</sup>, Haese 2008<sup>151</sup>

### Overwegingen:

PSA is geen optimale "marker" voor de diagnostiek van het prostaatacarcinoom. Er wordt onderzoek gedaan naar meer specifieke markers en met name naar markers die kunnen aantonen of het prostaatacarcinoom agressief is. Dit is belangrijk, aangezien er tegenwoordig meer prostaatacarcinomen worden gedetecteerd met een klein volume die daardoor mogelijk niet behandeld hoeven te worden. Voor de initiële bepaling voor nader onderzoek naar de aanwezigheid van prostaatacarcinoom dient nog steeds te worden uitgegaan van de totale PSA-fractie; bij een negatieve uitkomst kan overwogen worden om naast het totale PSA ook het vrije PSA te laten bepalen of de PCA3 urinetest. Er dient dan wel rekening gehouden te worden met de instabiliteit van het vrije PSA. De bepaling van PSA-densiteit en PSA transition zone densiteit zijn niet geschikt als indicatie voor initiële of herhalingsbiopten.

Indien er sprake is van een PSA stijging onder LHRH therapie wordt aanbevolen om het testosteron te bepalen om aan te tonen of het castratie niveau (testosteron <50 ng/dL of <1.7 nmol/L) bereikt werd. Bij patiënten met een castratie-resistent prostaatacarcinoom zal op indicatie uitgebreider laboratoriumonderzoek verricht worden, afhankelijk van de toegepaste therapie in dat stadium

## Beeldvormend onderzoek

### Aanbevelingen:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken kliktu in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Echografie

### Aanbevelingen:

*Aanbevelingen*

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

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

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

### Literatuurbespreking:

*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?*

Het aspect van prostaatcarcinoom op het grijswaardebeeld van de transrectale echografie is sterk wisselend. Sinds de invoering van PSA meting en systematische bipten is het aantal carcinen dat in een hypo-echogeen gebied alleen wordt aangetoond, afgenomen. Onur et al. [2004<sup>763</sup>] beschreven in een prospectieve studie ruim 3900 patiënten. Ondanks de hogere prevalentie van prostaatcarcinoom in prostaten waarin een hypo-echogeen gebied werd gezien, bleek dit gebied niet frequenter maligne en werd per bipt een vergelijkbaar percentage tumoren aangetoond in hypo- en iso-echogene gebieden (respectievelijk 9.3% en 10.4%). Heijmink et al. [2006<sup>545</sup>] vonden in een systematische review met een gemiddelde prostaatcarcinoom prevalentie van 25-33% waarbij hypo-echogene foci werden gebiopteerd, een positief voorspellende waarde van 18-53%.

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

Doppler beeldvorming, met of zonder contrastversterkende middelen, kan mogelijk helpen prostaatcarcinoom foci 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<sup>914</sup>]. 'Colour Doppler' geeft informatie over zowel de richting als de snelheid van de doorbloeding. 'Power Doppler' registreert alleen de sterkte van het signaal dat wordt afgegeven door de perfusie, waardoor deze modus kleinere bloedvaten kan weergeven.

Cornud et al. [2000<sup>532</sup>] vonden met colour Doppler beeldvorming een grote overlap tussen hypo-echogeniciteit en Doppler aankleurung. Kravchick et al. [2003<sup>697</sup>] stelden dat hoog-sensitiviteit instellingen een beter resultaat halen dan hoog-specifieke Doppler instellingen en dat Doppler een aanvulling kan zijn op de sextantbipten. Kravchick et al. [2004<sup>696</sup>] onderzochten vervolgens 120 opeenvolgende patiënten met 'colour Doppler' gericht bipt en vergeleken dit met sextantbipten. Alle focale laesies op grijswaarde beeldvorming en alle gebieden met verhoogd colour Doppler signaal werden gebiopteerd. Bij 71 patiënten werd een hypervasculaire focus gevonden en bij 43 patiënten werd prostaatcarcinoom gediagnosticeerd. Sextantbipten detecteerden kanker bij 23 patiënten, colour Doppler bij 30 patiënten. Van de 37 hypo-echogene laesies in 32 patiënten waren 14 bipten positief. Met 'colour Doppler' werden 13 patiënten meer gedetecteerd dan met sextantbipten. Er werd geen kanker gedetecteerd in hypo-echogene laesies die geen abnormale flow bij colour Doppler hadden. Remzi et al. [2004<sup>806</sup>] verrichtten power Doppler-geleide bipten bij 101 patiënten tijdens de eerste ronde bipten en bij 35 patiënten tijdens een herhalingsbipt indien eerdere bipten negatief waren. De auteurs concludeerden dat 'power Doppler' weinig additionele waarde had vergeleken met systematische bipten.

Een relatief nieuwe ontwikkeling is het gebruik van echo contrastmiddel om voornamelijk kleinere tumorvaten beter zichtbaar te maken. De contrastmiddelen welke hierbij gebruikt worden zijn microbubbels, kleiner dan rode bloedlichaampjes, welke omgeven zijn door een lipidenlaag [Burns 2006]. De oplossing wordt intraveneus ingespoten en het gehele lichaam wordt geperfundeed, zo ook de microvasculatuur van de prostaat en met verschillende echografische technieken kan de microvascularisatie worden afgebeeld (ook dynamisch). Sedelaar et al. [2001] concludeerden dat transrectale 3D 'power Doppler' contrast-versterkte echo, gebieden met een verhoogde densiteit van kleine bloedvaten goed kon aantonen [Sedelaar 2001]. Mittelberger et al. toonden aan dat contrast-versterkte echografie de detectie van tumoren verbeterde in vergelijking met grijswaarde echografie. [Mittelberger 2007<sup>255</sup>]. Frauscher et al. [2002<sup>597</sup>] vonden in een studie bij 230 patiënten, bij wie het detectiepercentage van maximaal 5 contrast-echogeleide TRUS-bipten in aankleurende gebieden werd vergeleken met 10 systematische bipten, een significant hoger percentage bipten dat prostaatcarcinoom bevatte in de contrastgeleide bipten dan in de systematische bipten (10.4% respectievelijk 5.3%).

Pelzer et al. [2005<sup>775</sup>] vergeleken 10 systematische bipten met een contrastversterkt 'colour Doppler' geleid bipt van maximaal twee bipten 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 naaldbipt voor contrastgeleide bipten significant hoger. Minder agressieve tumoren (Gleason score ≤6) werden niet gedetecteerd door contrastgeleide bipten. Halpern et al. [2005<sup>632</sup>] vergeleken diverse typen contrastversterkte geleide TRUS-biptionen met seriebiptionen bij 301 mannen met een PSA >4 ng/mL of een verdacht rectaal toucher. Het aantal positieve biptionen was significant hoger bij gebruik van contrastversterkte echografie dan bij serie biptionen: respectievelijk 15.5% en 10.4%. Op patiëntniveau was er echter geen significant verschil. Vooral in de apex werden met contrastversterkte biptionen veel tumoren gemist.

Prostaatacarcinoom kon tot 78% pre-operatief worden geïdentificeerd, maar de data zijn nog niet zodanig dat deze techniek al geïntroduceerd kan worden in de algemene praktijk. Tevens zullen bij de evaluatie de kosten van de microbubbel meegenomen moeten worden en de expertise die nodig is om deze techniek te beheersen.

Voor lokale stagering met behulp van 'colour Doppler' beeldvorming en contrastversterkte beeldvorming zijn nog geen studies gepubliceerd. 'Power Doppler' beeldvorming kan mogelijk hulp bieden bij het bepalen van het lokale tumoortype door de bloedvaten die door het kapsel naar de tumoren lopen zichtbaar te maken [Sauvain 2003<sup>827</sup>].

Een andere beeldvormende techniek is de elastografie. Deze techniek is gebaseerd op het gegeven dat normaal en maligne weefsel een verschillende elasticiteit hebben [Hoyt 2008<sup>183</sup>]. Bij dit onderzoek wordt manueel druk uitgeoefend op de prostaat met de echo transducer en het verschil in elasticiteit kan afgebeeld worden in verschillende kleuren omdat er een veranderde reflectie is van de geluidsgolven. Een nieuwe techniek is de zogenaamde 'shear wave imaging', waarbij de invloed van de onderzoeker wordt teruggebracht bij het aanbrengen van druk op de prostaat [Barr 2012<sup>22</sup>]. Er zijn slechts kleine studies verricht met deze methode en deze rapporteerden een sensitiviteit voor de detectie van prostaatacarcinoom van 74-90% [Konig 2005<sup>219</sup>, Pallwein 2007<sup>279</sup>, Sumura 2007<sup>376</sup>].

Histoscanning, een op echo gebaseerde techniek die gebruik maakt van computer ondersteuning om de mate van weefselveranderingen in de prostaat te meten ten gevolge van kwaadaardige veranderingen, werd onderzocht in kleine patiëntengroepen [Braeckman 2008<sup>39</sup>]. De eerste resultaten waren veelbelovend, maar deze techniek moet in diverse situaties van diagnostiek en stagering in grotere groepen patiënten verder onderzocht worden.

### Conclusies:

Het is aangetoond dat prostaatacarcinoom geen typische kenmerken heeft bij grijswaarde echografie.

**Niveau 1:** A2 Onur 2004<sup>763</sup>; Heijmink 2006<sup>645</sup>

Het is aangetoond dat de positief voorspellende waarde van biptionen uit hypo-echogene laesies laag is. Het bipteren uit hypo-echogene gebieden geeft geen grotere kans om prostaatacarcinoom te ontdekken.

**Niveau 1:** A2 Onur 2004<sup>763</sup>; Heijmink 2006<sup>645</sup>

Het is aangetoond dat grijswaarde echografie geen toegevoegde waarde heeft voor het detecteren van niet-palpabele tumoren.

**Niveau 1:** A2 Onur 2004<sup>763</sup>; Heijmink 2006<sup>645</sup>

Er zijn aanwijzingen dat het gebruik van niet-contrastversterkte Doppler beeldvorming slechts een geringe verbetering geeft van de detectie en het positief biptpercentage.

**Niveau 3:** A2 Kravchick 2003<sup>697</sup>; C : Remzi 2004<sup>806</sup>

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

**Niveau 2:** A2 Frauscher 2002<sup>597</sup>, Halpern 2005<sup>632</sup>, Pelzer 2005<sup>775</sup>

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

**Niveau 4**

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

[Niveau 4](#)

### **Overwegingen:**

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

## **Computertomografie**

### **Aanbevelingen:**

#### *Uitgangsvraag*

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

#### *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.

### **Literatuurbespreking:**

#### *Diagnose*

Prando en Wallace [2000<sup>797</sup>] toonden bij 25 patiënten met prostaatcarcinoom aan dat van alle met TRUS-geleide bipten bevestigde foci van prostaatcarcinoom, contrastmiddel-versterkte CT slechts 58% van de tumoren in de perifere zone aantoonde. Prostaatcarcinoomfoci in de transitie zone konden niet van benigne prostaathyperplasie onderscheiden worden.

Tarcan et al.<sup>871</sup> voerden een pre-operatieve CT-scan zonder contrastmiddel uit bij 30 patiënten, die middels TRUS-geleide bipten gediagnosticeerd werden met een 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 stagering in deze studie was de onderstagering: 50% van de patiënten werd ondergestageerd.

#### *Lymfeklierstagering*

Tiguert et al. [1999<sup>878</sup>] beschreven in een retrospectieve studie dat bij prostaatcarcinoom de grootte van een lymfeklier niet correleerde met de aanwezigheid van een metastase. Een recentere meta-analyse van Hovels et al (2008) liet zien, dat zowel CT als conventionele T1- en T2-gewogen MRI beide onvoldoende betrouwbaar zijn bij de detectie van lymfklier metastasen. Voor CT, was de gepoolde sensitiviteit 0.42 en de gepoolde specificiteit 0.82. Voor MRI, was dit respectievelijk 0.39 en 0.82. Vanwege de lage posttest probability van een positieve test (0.32 voor CT en 0.47 voor MRI) wordt aanvullende diagnostiek d.m.v. biopsie bij een positieve testuitkomst aanbevolen.

### **Conclusies:**

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

[Niveau 3: C Prando 2000<sup>797</sup>](#)

Er zijn aanwijzingen dat voor lokale stagering van prostaatcarcinoom de sensitiviteit (29-50%) en de

negatief voorspellende waarde (35-77%) van een CT-scan te laag zijn voor standaard klinisch gebruik.

**Niveau 3:** C Tarcan 1996<sup>871</sup>

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

**Niveau 3:** C Tiguert 1999<sup>878</sup>

### Overwegingen:

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

## PET/CT

### Aanbevelingen:

*Uitgangsvraag evidence based revisie 2013*

Is PET/CT geïndiceerd bij het bepalen van de initiële pelviene lymfeklierstatus van bewezen prostaatcarcinoom?

#### *Aanbevelingen*

Het routinematig verrichten van Choline PET/CT wordt bij de primaire staging van prostaatcarcinoom ontraden. Choline PET/CT kan wel worden toegepast als alternatief voor skeletscintigrafie (zie aanbeveling skeletscintigrafie), en kan bij matig- tot hoog-risico prostaatcarcinoom van waarde zijn om voor lastig interpreteerbare lesies die zijn gevonden op CT of MRI het bestaan van metastasen meer of minder aannemelijk te maken.

Een choline PET/CT kan bij biochemisch recidief prostaatcarcinoom worden toegepast om patiënten te her-stageren en te selecteren voor lokale salvage therapie, mits de kans op een positieve uitslag en impact op het beleid groot genoeg zijn, aangegeven door een PSA >5 ng/mL, of een PSA >1 ng/mL met daarbij een PSA<sub>dt</sub> <3 maanden of Gleason score ≥8.

Bij biochemisch recidief prostaatcarcinoom kunnen voor her-staging diverse diagnostische strategieën gevolgd worden. Daarbij kan als eerstelijns onderzoek zowel (mp)MRI als Choline PET/CT overwogen worden, afhankelijk van lokale beschikbaarheid en ervaring.

### Literatuurbespreking:

Positron emissie tomografie (PET) kan worden uitgevoerd met verschillende scantechnieken. In het algemeen wordt de beoordeling van functioneel beeldvormend onderzoek beter door correlatie met anatomisch beeldvormend onderzoek zoals CT of MRI, dit wordt in alle gevallen aanbevolen. Ten tijde van het uitbrengen van deze richtlijn wordt in Nederland vrijwel alleen nog maar gebruik gemaakt van gecombineerde PET/CT scanners. Literatuur wordt daarom zoveel mogelijk gebaseerd op studies die zijn uitgevoerd met PET/CT, en waar nodig aangevuld met resultaten van *stand-alone* PET.

Choline PET kan worden uitgevoerd met de radioactief gelabelde tracers <sup>11</sup>C-choline of <sup>18</sup>F-methyl-choline. De techniek is oorspronkelijk opgezet met <sup>11</sup>C-choline, maar dit vereist een cyclotron en is daardoor beperkt beschikbaar. Inmiddels is <sup>18</sup>F-choline landelijk beschikbaar. De twee tracers zijn chemisch en biologisch niet helemaal gelijk, er zijn bijvoorbeeld verschillen in renale klaring. Echter de opname in tumoren is in het algemeen wel vergelijkbaar [Hara 2003<sup>161</sup>]. Als bij het scannen en beoordelen rekening wordt gehouden met fysiologische uitscheiding in de urinewegen, zal de diagnostische waarde van <sup>11</sup>C-choline of <sup>18</sup>F-methyl-choline elkaar benaderen. In deze richtlijn worden deze technieken als diagnostisch gelijkwaardig beschouwd, en wordt literatuur waar mogelijk als geheel beschouwd.

#### *Detectie van een primaire tumor*

De waarde van Choline PET/CT voor het detecteren en lokaliseren van een primair carcinoom binnen de nog onbehandelde prostaat is uitvoerig onderzocht, maar is consequent zeer beperkt. Dit wordt mede



veroorzaakt door onvoorspelbare opname van choline in omliggend normaal prostaatweefsel, bijvoorbeeld op basis van hyperplasie of prostatitis. Een recente studie waarin Choline PET werd vergeleken met histopathologie van prostatectomie preparaten toonde dat choline uptake in minder dan 50% van de gevallen gecorreleerd is met een tumorgebied [Wendl 2013]. Hierbij speelt het formaat en de configuratie van de tumor een rol, maar de diagnostische waarde blijft in alle gevallen slecht [Souvatzoglou 2011<sup>364</sup>]. Daarom wordt Choline PET niet aangeraden voor screening, detectie of stagering van een primaire prostaattumor binnen een nog onbehandelde prostaat [Schwarzenböck 2012<sup>353</sup>].

*Uitgangsvraag evidence based revisie 2013:*

Is PET/CT geïndiceerd bij het bepalen van de initiële pelviene lymfeklierstatus van bewezen prostaatacarcinoom?

Vier prospectieve studies evalueerden de diagnostische accuratesse van PET [de Jong 2003<sup>97</sup>] of PET/CT [Behesti 2010<sup>26</sup>, Poulsen 2012<sup>309</sup>, Schiavina 2008<sup>347</sup>] voor het bepalen van de pelviene lymfeklierstatus in een populatie van meer dan 50 patiënten met bewezen prostaatacarcinoom. Al deze studies includeerden patiënten met een matig- tot hoog-risico prostaatacarcinoom.

Twee studies evalueerden <sup>18</sup>F-fluorocholine (FCH) als tracer. Poulsen et al. includeerden 210 opeenvolgende patiënten met prostaatacarcinoom zonder botmetastasen en een geplande curatieve behandeling (radicale prostatectomie of uitwendige radiotherapie) [Poulsen 2012<sup>309</sup>]. Open retroperitoneale bilaterale pelviene lymfeklierdissectie werd als referentiestandaard gebruikt bij alle patiënten. Zowel de beoordeling van de PET/CT als van de pathologie gebeurde blind. De sensitiviteit en specificiteit bedroegen 73% en 88%, respectievelijk. De positief voorspellende waarde was slechts 59%.

Behesti et al. includeerden 130 opeenvolgende patiënten met bewezen prostaatacarcinoom en een geplande radicale prostatectomie [Behesti 2010<sup>26</sup>]. Patiënten zonder lymfeklier- of botmetastasen op FCH PET/CT ondergingen radicale prostatectomie en een uitgebreide pelviene lymfeklierdissectie. De overige patiënten ondergingen geen chirurgie, en kregen een follow-up FCH PET/CT na 6 maanden. De sensitiviteit en specificiteit bedroegen 45% en 96%, respectievelijk. Voor lymfeklieren van minstens 5 mm diameter steeg de sensitiviteit naar 67%. De positief voorspellende waarde bedroeg telkens 82%. Op basis van de FCH PET/CT resultaten wijzigde het therapieplan van 19 patiënten (15%). Deze studie heeft belangrijke methodologische beperkingen. Twee verschillende referentiestandaarden werden gebruikt met betrekking tot het FCH PET/CT resultaat, en bovendien werd bij de patiënten met een positieve FCH PET/CT de indextest als referentiestandaard gebruikt. De evaluatie van de index- en referentietest gebeurde ook niet blind.

Twee andere studies gebruikten <sup>11</sup>C-choline als tracer. De Jong et al. includeerden 67 opeenvolgende patiënten met bewezen prostaatacarcinoom (<ct4) zonder aangetoonde metastasen [de Jong 2003<sup>97</sup>]. <sup>11</sup>C-choline PET werd vergeleken met pelviene lymfeklierdissectie of klinische follow-up met PSA na 1 jaar. De sensitiviteit en specificiteit bedroegen 80% en 96%, respectievelijk. De positief voorspellende waarde was 86%. De vraag is of follow-up met PSA na 1 jaar wel een adequate referentiestandaard is. Bovendien is het niet duidelijk of de evaluatie van de histo-pathologie blind gebeurde.

Schiavina et al. includeerden 57 consecutieve patiënten met een bewezen prostaatacarcinoom en een geplande radicale prostatectomie in afwezigheid van aangetoonde metastasen [Schiavina 2008<sup>347</sup>]. <sup>11</sup>C-choline PET/CT werd vergeleken met pelviene lymfeklierdissectie. De sensitiviteit en specificiteit bedroegen 60% en 98%, respectievelijk. De positief voorspellende waarde bedroeg 90%. Het is niet duidelijk of de evaluatie van de index- en referentietest blind gebeurde. Schiavina et al. vergeleken de diagnostische accuratesse van PET/CT ook met deze van 2 nomogrammen, namelijk het Briganti en het Kattan nomogram. De specificiteit van PET/CT was significant hoger dan deze van het Briganti (74%) en Kattan nomogram (64%). De oppervlakten onder de ROC-curve verschilden echter niet significant (0.79 voor PET/CT, 0.71 voor Briganti, 0.64 voor Kattan).

*Afstandsmetastasen*

Choline PET kan botmetastasering aantonen ongeacht de aanwezigheid van reactieve sclerosering van omliggend bot, en daarmee ook in geval van negatieve CT of skeletscintigrafie. In een studie met 123 patiënten met PSA recidief en een negatieve botscan werd bij 15% alsnog botmetastasering aangetoond met Choline PET [Castelluzzi 2012]. In een vergelijkend onderzoek met 78 patiënten is de accuratesse van Choline PET hoger dan skeletscintigrafie (95-96% versus 83-90%), met ook een aanzienlijk lager aantal onzekere uitslagen (1% versus 21%) [Picchio 2012<sup>298</sup>]. Daarnaast zijn patiënten beschreven met op choline PET aangetoonde metastasering in de longen [Castellucci 2012] en de lever [Tuncel 2008<sup>394</sup>].

*Primaire staging*

De diagnostische waarde van Choline PET/CT voor primaire staging van prostaatcarcinoom bestaat uit de gecombineerde waarden voor detectie van de primaire tumor, kliermetastasen en afstandsmetastasen. Mede door de slechte waarde voor detectie van een primaire tumor wordt deze opbrengst doorgaans als beperkt ingeschat en zijn op dit terrein weinig goede studies uitgevoerd. In een studie met 130 patiënten met matig tot hoog risico op kapselinfiltratie door de primaire tumor werd door detectie van onverwachte metastasen impact op het beleid gezien bij 15% [Beheshti 2010<sup>26</sup>]. Deze opbrengst moet worden afgewogen tegen de stralingsbelasting en de relatief hoge kosten van Choline PET. De in deze richtlijn beschreven goede diagnostische waarde voor identificatie van lymfekliermetastasen of afstandsmetastasen kan in specifieke gevallen wel worden benut. Een voorbeeld hiervan is het meer of minder aannemelijk maken van metastasen bij lastig interpreteerbare lesies die zijn gevonden op CT of MRI, bij matig- tot hoog-risico prostaatcarcinoom.

*Herstaging bij biochemisch recidief*

Na radicale prostatectomie of bestraling is geen functioneel prostaatweefsel meer aanwezig en kan met Choline PET/CT betrouwbaar een lokaal recidief worden aangetoond. In combinatie met de beschreven waarde voor detectie van kliermetastasen en afstandsmetastasen kan Choline PET/CT worden ingezet voor herstaging bij biochemisch recidief met een *wholebody* benadering. Voor een zinvolle selectie van patiënten is van belang dat een negatieve uitslag doorgaans het beleid niet beïnvloedt, in dat geval zal een geplande lokale salvage behandeling van de prostaat of hormoontherapie onveranderd worden uitgevoerd. Een positieve uitslag kan wel grote impact hebben op het beleid. Een voorbeeld is het afzien van lokale salvage behandeling na het aantonen van metastasen, of het uitstellen van palliatieve hormoontherapie met behulp van lokale stereotactische bestraling na het aantonen van oligometastasering [de Meerleer 2013]. Voor een goede kans op een positieve uitslag bij Choline PET bestaan verschillende voorspellers, waaronder de PSA spiegel, PSA verdubbelingstijd en Gleason score. Op basis van de beschikbare data is door de Nederlandse vereniging van Nucleaire geneeskunde een aanbeveling Choline PET opgesteld, waarin als selectiecriteria een PSA >5 ng/mL, of een PSA >1 ng/mL met daarbij PSA<sub>dt</sub> <3 maanden of Gleason score ≥8 worden aangehouden. Een systematische meta-analyse van 19 publicaties met in totaal 1555 patiënten waarbij over het algemeen vergelijkbare selectiecriteria werden toegepast toonde voor lokaal recidief, klieren en afstandsmetastasen een gepoolde sensitiviteit van 86% en specificiteit van 90%, met een kans op een positieve uitslag van 62% [Zattoni 2013]. Een studie met 70 patiënten in Groningen liet bij 81% een positieve uitslag zien, met binnen deze groep een klinisch relevant onderscheid tussen 60% lokaal recidief en 23% gemetastaseerde ziekte [Breeuwsma 2010<sup>42</sup>].

**Conclusies:**

Het is aannemelijk dat, ongeacht de gebruikte tracer [<sup>18</sup>F-fluorocholine of <sup>11</sup>C-choline], PET/CT een lage sensitiviteit, maar een hoge specificiteit heeft voor de detectie van pelviene lymfekliermetastasen. De positief voorspellende waarde lijkt hoger te zijn met <sup>11</sup>C-choline.

**Niveau 2:** A2 Poulsen 2012<sup>309</sup>, Beheshti 2010<sup>26</sup>, de Jong 2003<sup>97</sup>, Schiavina 2008<sup>347</sup>

**Overwegingen:**

*Toegevoegd bij revisie 2016*

**PET/CT**

Inmiddels is aangetoond dat de diagnostische waarde van Choline PET/CT ook kan worden bereikt met het onderzoek PSMA PET/CT [Morigi, 2015<sup>936</sup>]. Er zijn sterke aanwijzingen dat dit onderzoek een hogere sensitiviteit en specificiteit heeft en al bij een lagere PSA waarde een klinisch relevante opbrengst kan geven [Afshar-Oromieh, 2014<sup>935</sup>]. Daarnaast heeft het onderzoek een lagere stralingsbelasting en in sommige gevallen een lagere kostprijs. In centra waar PSMA PET/CT beschikbaar is, kan dit onderzoek de Choline PET/CT vervangen voor (her)stadiëring van prostaatcarcinoom.

**Plaats (mp)MRI diagnostiek****Aanbevelingen:**

Bij patiënten met blijvende of sterke klinische verdenking op prostaatcarcinoom wordt aanbevolen, indien beschikbaar, een multi-parametrische MRI uit te voeren, met inachtneming van de ESUR consensus based

richtlijnen voor techniek en beoordeling (2012).

Bij patiënten met een negatieve echogelegeide biopsie sessie en blijvende klinische verdenking op prostaatcarcinoom dient men bij voorkeur een multi-parametrisch MRI onderzoek toe te passen, met inachtneming van de richtlijnen voor techniek en beoordeling die daartoe door Europese prostaat MRI-experts zijn opgesteld (ESUR consensus based richtlijnen 2012).

### Literatuurbespreking:

Hierbij is gekeken naar de waarde van mp-MRI zowel bij patiënten met een klinische verdenking op prostaatcarcinoom zonder voorafgaande biopsie (dus als primaire diagnostiek), als bij patiënten met een negatieve echogelegeide biopsie sessie en een blijvende klinische verdenking op prostaatcarcinoom.

#### *T2-gewogen MRI*

Twaalf primaire studies met minstens 50 patiënten beoordeelden de diagnostische accuratesse van T2-gewogen MRI voor de diagnostiek bij patiënten met een klinisch vermoeden op prostaatcarcinoom (zie tabel 1, bijlage 22). De studie van Franiel et al. werd uitgesloten bij gebrek aan een reproduceerbare methode van beeldbeoordeling [Franiel 2011<sup>129</sup>].

Park et al. randomiseerden 85 patiënten met een abnormaal rectaal toucher of hoge PSA-waarde (zonder definitie hiervan) naar mpMRI met een veldsterkte van 3 tesla gevolgd door TRUS-geleide biopsies (N=44) of TRUS-geleide biopsies zonder voorafgaande MRI (N=41) [Park 2011<sup>283</sup>]. In de MRI-groep werd significant meer prostaatcarcinoom gedetecteerd (29.5% vs. 9.8%; OR 3.9, 95%BI: 1.1-13.1). De sensitiviteit en specificiteit van T2-gewogen MRI bedroegen respectievelijk 92% en 65%, respectievelijk. Deze studie had belangrijke methodologische tekortkomingen. Zo werd de randomisatie procedure onvoldoende besproken, was er geen intention-to-treat analyse en was er geen informatie over blinding. De tien cohortstudies includeerden patiënten met een klinisch vermoeden op de aanwezigheid van prostaatcarcinoom. De prevalentie van prostaatcarcinoom varieerde in deze studies sterk (27-70%). Vier studies waren prospectief [Cirillo 2008<sup>80</sup>, Kubota 2008<sup>221</sup>, Portalez 2010<sup>307</sup>, Tanimoto 2007<sup>382</sup>], 4 retrospectief [Casciani 2004<sup>65</sup>, Casciani 2007<sup>66</sup>, Kitajima 2010<sup>213</sup>, Tamada 2011<sup>379</sup>] en van 2 studies was de opzet niet duidelijk [Comet-Battle 2003<sup>85</sup>, Testa 2010<sup>387</sup>]. De meeste studies hadden een hoog [Casciani 2004<sup>65</sup>, Casciani 2007<sup>64</sup>, Comet-Battle 2003<sup>85</sup>] of matig risico op bias [Cirillo 2008<sup>80</sup>, Kitajima 2010<sup>213</sup>, Portalez 2010<sup>307</sup>, Tamada 2011<sup>379</sup>, Testa 2010<sup>387</sup>, Tanimoto 2007<sup>382</sup>] door de aanwezigheid van selectiebias, differentiële verificatie en/of de afwezigheid van blinding. Al deze studies gebruikten een veldsterkte van 1.5 tesla, en vaak ook een endorectale en/of pelviene spoel. Meestal werd MRI vergeleken met TRUS-geleide biopsies, maar in verschillende studies werd MRI gebruikt om gerichte biopsies te nemen naast de systematische biopsies. De sensitiviteit varieerde tussen 60% en 100% in de studies die rapporteerden op patiëntenniveau. De specificiteit was in de meeste van deze studies lager dan 80% (range 33-87%).

Jeong et al. includeerden 88 patiënten met unilateraal prostaatcarcinoom op basis van biopsies in een retrospectieve studie [Jeong 2010<sup>201</sup>]. De sensitiviteit en specificiteit van T2-gewogen MRI met een veldsterkte van 1.5 tesla en een endorectale spoel voor de diagnose van prostaatcarcinoom in de andere kwab bedroegen respectievelijk 62% en 36%. Het is echter onduidelijk of de referentiestandaard (radicale prostatectomie) blind werd beoordeeld.

#### *Diffusie gewogen MRI*

Tien primaire studies met minstens 50 patiënten beoordeelden de diagnostische accuratesse van diffusie gewogen (DWI) MRI (al dan niet als toevoeging bij T2-gewogen beelden) voor de diagnose bij patiënten met een klinisch vermoeden op prostaatcarcinoom (tabel 2, bijlage 22).

In de gerandomiseerde studie van Park et al. (zie eerder) bedroegen de sensitiviteit en specificiteit van DWI-MRI respectievelijk 85% en 81% [Park 2011<sup>283</sup>].

Acht cohortstudies includeerden patiënten met een klinisch vermoeden op de aanwezigheid van prostaatcarcinoom. De prevalentie van prostaatcarcinoom varieerde sterk (30-90%). Drie studies waren prospectief [Portalez 2010<sup>307</sup>, Ibrahiem 2012<sup>193</sup>, Tanimoto 2007<sup>382</sup>], 4 retrospectief [Iwazawa 2011<sup>198</sup>, Tamada 2011<sup>379</sup>, Kitajima 2010<sup>213</sup>, Vilanova 2011<sup>418</sup>] en van 1 studie was de opzet onduidelijk [Choi 2011<sup>76</sup>]. Al deze studies hadden een hoog [Iwazawa 2011, Choi 2011, Ibrahiem 2012] of matig risico op bias [Portalez 2010<sup>307</sup>, Tamada 2011<sup>379</sup>, Kitajima 2010<sup>213</sup>, Tanimoto 2007<sup>382</sup>, Vilanova 2011<sup>418</sup>] door de aanwezigheid van selectiebias, differentiële verificatie en/of de afwezigheid van blinding. Choi et al. [Choi 2011<sup>76</sup>] en Kitajima et al. [Kitajima 2010<sup>213</sup>] gebruikten een veldsterkte van 3 tesla, de overige 7 studies gebruikten een veldsterkte van 1.5 tesla. Meestal werd MRI vergeleken met TRUS-geleide biopsies, maar in verschillende studies werd MRI gebruikt om gerichte biopsies te nemen naast de systematische biopsies. Vilanova et al. vergeleken in een deel van de patiënten MRI met radicale prostatectomie [Vilanova



2011<sup>418</sup>]. De meeste studies die rapporteerden op patiëntenniveau vonden een matige tot goede sensitiviteit van 85% of meer (69-92%) (tabel 2, bijlage 22). De specificiteit varieerde echter sterk [30-87%], en was meestal laag tot matig.

In de studie van Jeong et al. (zie eerder) bedroegen de sensitiviteit en specificiteit van T2- en DWI- MRI respectievelijk 87% en 72%, voor de diagnose van prostaatkarcinoom in de andere kwab van patiënten met unilaterale prostaatkarcinoom op basis van biopten [Jeong 2010<sup>201</sup>].

#### *Dynamisch contrastversterkte MRI*

Negen primaire studies met minstens 50 patiënten beoordeelden de diagnostische accuratesse van dynamisch contrastversterkte (DCE) MRI (al dan niet als toevoeging bij T2-gewogen beelden) voor de diagnose van prostaatkarcinoom bij patiënten met een klinisch vermoeden op de aanwezigheid van prostaatkarcinoom (tabel 3, bijlage 22).

Twee gerandomiseerde trials evalueerden het nut van een MRI voorafgaand aan TRUS-geleide biopten ten opzichte van TRUS-biopten zonder voorafgaande biopsie. In de eerder vermelde studie van Park et al. bedroegen de sensitiviteit en specificiteit van DCE-MRI respectievelijk 77% en 84% [Park 2011<sup>283</sup>]. Sciarra et al. randomiseerden 180 patiënten met negatieve random TRUS-geleide biopten, een PSA van 4-10 ng/mL en een negatief rectaal toucher naar MRI (T2-gewogen, DCE) met een veldsterkte van 1.5 tesla gecombineerd met MR spectroscopie gevolgd door TRUS-geleide biopten (N=90) of TRUS-geleide biopten zonder voorafgaande MRI (N=90) [Sciarra 2010<sup>354</sup>]. In de MRI-groep werden significant meer prostaatkarcinomen gedetecteerd met de tweede biopsie serie (48.8% vs. 24.4%, p=0.01). De sensitiviteit en specificiteit van DCE-MRI bedroegen respectievelijk 85% en 82%. De oppervlakte onder de ROC-curve bedroeg 0.78. In de biopsie-groep ondergingen 50 patiënten met tweede negatieve biopten eveneens een MRI gecombineerd met een MR spectroscopie. In deze patiëntengroep bedroegen de sensitiviteit en specificiteit van DCE-MRI 85% en 92%, respectievelijk. Net als de trial van Park et al. heeft de studie van Sciarra et al. enkele belangrijke methodologische beperkingen. Zo werd de randomisatie procedure onvoldoende beschreven en was er geen informatie over blinding van de radiologen. Panebianco et al. rapporteerden de resultaten van 150 patiënten. Een deel van de patiënten waren ook geïncludeerd in de trial van Sciarra et al [Panebianco 2010<sup>281</sup>]. De sensitiviteit en specificiteit van DCE-MRI bedroegen respectievelijk 77% en 90%.

Zes cohortstudies evalueerden eveneens de diagnostische accuratesse van DCE-MRI voor de diagnose van prostaatkarcinoom bij patiënten met een klinisch vermoeden op de aanwezigheid van prostaatkarcinoom (tabel 3, bijlage 22). De prevalentie van prostaatkarcinoom varieerde opnieuw sterk (39-70%). Eén studie was prospectief [Portalez 2010<sup>307</sup>], 4 studies retrospectief [Tamada 2011<sup>379</sup>, Iwazawa 2011<sup>198</sup>, Kitajima 2010<sup>213</sup>, Puech 2009<sup>311</sup>] en van 1 studie was de opzet onduidelijk [Haffner 2011<sup>152</sup>]. Al deze studies hadden een hoog [Iwazawa 2011<sup>198</sup>, Puech 2009<sup>311</sup>] of matig risico op bias [Portalez 2010<sup>307</sup>, Tamada 2011<sup>379</sup>, Haffner 2011<sup>152</sup>, Kitajima 2010<sup>212</sup>] door de aanwezigheid van selectiebias, differentiële verificatie en/of de afwezigheid van blinding. Alle studies gebruikten een veldsterkte van 1.5 tesla, al dan niet gecombineerd met endorectale en/of pelviene spoel. Meestal werd MRI vergeleken met TRUS-geleide biopten, maar in verschillende studies werd MRI gebruikt om gerichte biopten te nemen naast de systematische biopten. In de studies die rapporteerden op patiëntenniveau was de sensitiviteit matig tot goed en varieerde tussen 74% en 100%. De specificiteit liep sterk uiteen (range 43-90%).

#### *MR spectroscopie*

Eén systematische review evalueerde de diagnostische accuratesse van de combinatie van T2 gewogen MRI met MR spectroscopie (MRS) [Umbehrr 2009<sup>399</sup>]. De auteurs doorzochten de literatuur tot augustus 2008, en includeerden 7 studies met patiënten met een vermoeden op prostaatkarcinoom (N=284) in een meta-analyse. De gepoolde sensitiviteit bedroeg 82% [95%BI: 59-94%], de gepoolde specificiteit 88% (95%BI: 80-95%). De positieve en negatieve waarschijnlijkheids ratio bedroegen respectievelijk 6.8 en 0.15.

Wang et al. includeerden 7 studies in een meta-analyse die 2 afkapwaarden van de voxel ratio ([choline + creatine]/ citraat) vergeleek voor de diagnose van prostaatkarcinoom met MRS [Wang 2008<sup>430</sup>]. De gepoolde sensitiviteit (82% vs. 64%, p<0.0001) en specificiteit (68% vs. 86%, p<0.0001) verschilden significant tussen de afkapwaarden van 0.75 en 0.86, respectievelijk. De oppervlakten onder de ROC-curve verschilden niet significant (0.834 vs. 0.827).

Vijf primaire studies met minstens 50 patiënten beoordeelden de diagnostische accuratesse van MRS (al dan niet in combinatie met T2 gewogen MRI) voor de diagnose van prostaatkarcinoom bij patiënten met een klinisch vermoeden op de aanwezigheid van prostaatkarcinoom (Tabel 4). In alle studies hadden de patiënten minstens 1 voorafgaande negatieve biopsie sessie. In de gerandomiseerde studie van Sciarra et al. (zie eerder) bedroegen de sensitiviteit en specificiteit op patiëntenniveau respectievelijk 92% en 88% [Sciarra 2010<sup>354</sup>]. In de studie van Panebianco et al., die zoals eerder beschreven een belangrijke overlap

vertoont met de trial van Sciarra et al, bedroegen de sensitiviteit en specificiteit respectievelijk 83% en 92% [Panebianco 2010<sup>281</sup>].

Van de 3 overige studies waren er twee prospectief [Cirillo 2008<sup>80</sup>, Portalez 2010<sup>307</sup>] en 1 had een onduidelijke opzet [Testa 2010<sup>387</sup>]. Alle hadden ze een matig risico op bias door de aanwezigheid van selectiebias, differentiële verificatie en/of de afwezigheid van blinding. MRS werd telkens vergeleken met TRUS-geleide bipten (systematische en gerichte bipten). De sensitiviteit was matig tot goed in de studies die rapporteerden op patiënniveau (73-92%). De specificiteit was zeer heterogeen (44-92%).

### Multiparametrische MRI

Bij een multiparametrische MRI (mpMRI) wordt gebruik gemaakt van T2-gewogen MRI, gecombineerd met tenminste twee aanvullende functionele technieken: DWI-MRI, DCE-MRI of MRS. Elf primaire studies met minstens 50 patiënten beoordeelden de diagnostische accuratesse van mpMRI voor de diagnose van prostaatacarcinoom bij patiënten met een klinisch vermoeden op de aanwezigheid van prostaatacarcinoom (tabel 5, bijlage 22).

Drie gerandomiseerde studies beoordeelden de waarde van mpMRI. In de gerandomiseerde studie van Park et al. (zie eerder) bedroegen de sensitiviteit en specificiteit van mpMRI (T2W+DWI +DCE) respectievelijk 69% en 94% [Park 2011<sup>284</sup>]. In de eerder beschreven gerandomiseerde studie van Sciarra et al. bedroegen de sensitiviteit en specificiteit van mpMRI (T2W+DCE+MRS) 93% en 89%, respectievelijk [Sciarra 2010<sup>354</sup>]. In de studie van Panebianco et al., die zoals eerder beschreven een belangrijke overlap vertoont met de trial van Sciarra et al., bedroegen de sensitiviteit en specificiteit respectievelijk 94% en 91% [Panebianco 2010<sup>281</sup>].

Acht cohortstudies evalueerden eveneens de diagnostische accuratesse van mpMRI voor de diagnose van prostaatacarcinoom bij patiënten met een klinisch vermoeden op prostaatacarcinoom (tabel 5, bijlage 22). De prevalentie van prostaatacarcinoom varieerde opnieuw zeer sterk (22-70%). Drie studies waren prospectief [Labanaris 2010<sup>224</sup>, Rouse 2011<sup>331</sup>, Tanimoto 2007<sup>382</sup>], 4 studies retrospectief [Iwazawa 2011<sup>198</sup>, Kitajima 2010<sup>213</sup>, Tamada 2011<sup>379</sup>, Vilanova 2011<sup>418</sup>], van 1 studie was de opzet onduidelijk [Arsov 2012<sup>16</sup>]. Al deze studies hadden een hoog [Arsov 2012<sup>16</sup>, Iwazawa 2011<sup>198</sup>] of matig risico op bias [Tamada 2011<sup>379</sup>, Kitajima 2010<sup>213</sup>, Labanaris 2010<sup>224</sup>, Rouse 2011<sup>331</sup>, Tanimoto 2007<sup>382</sup>, Vilanova 2011<sup>418</sup>] door de aanwezigheid van selectiebias, differentiële verificatie en/of de afwezigheid van blinding. In de studie van Arsov et al. ondergingen bovendien niet alle patiënten verificatie met de referentiestandaard, en werden de patiënten met een negatieve MRI opgevolgd met PSA [Arsov 2012<sup>16</sup>]. In deze studie werd een veldsterkte van 3 tesla gebruikt, in de studie van Labanaris et al. een veldsterkte van 1 tesla [Labanaris 2010<sup>224</sup>], en in de overige 7 studies een veldsterkte van 1.5 tesla. De sensitiviteit was matig tot goed en varieerde tussen 74% en 100% in de studies die rapporteerden op patiënniveau. De specificiteit liep sterk uiteen (range 52-94%), maar was bij de meeste studies hoger dan 80%.

Zowel in de studie van Kitajima et al. [Kitajima 2010<sup>213</sup>] als van Tamada et al. [Tamada 2011<sup>379</sup>] presteerde mpMRI significant beter dan T2-gewogen MRI. In de studie van Iwazawa et al. had mpMRI een significant betere sensitiviteit en oppervlakte onder de ROC-curve dan DCE-MRI [Iwazawa 2011<sup>198</sup>]. Ook Tanimoto et al. vonden een significant betere sensitiviteit en oppervlakte onder de ROC-curve ten opzichte van T2-gewogen MRI [Tanimoto 2007<sup>382</sup>].

### Patiënten met voorafgaande negatieve TRUS-biopten

Tabel 6 (bijlage 22) geeft een overzicht van de diagnostische accuratesse van MRI in de studies die enkel patiënten includeerden met minstens 1 voorafgaande negatieve TRUS-biopsie sessie. De sensitiviteit van T2-gewogen MRI en mpMRI lijkt in deze subgroep wat hoger te liggen, een meta-analyse kan hier meer duidelijkheid in geven.

### **Conclusies:**

<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat het gebruik van een multiparametrische MRI voorafgaand aan TRUS-geleide bipten leidt tot een betere detectie van prostaatacarcinoom.  B Park 2011 <sup>283</sup> , Sciarra 2010 <sup>354</sup>
<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat T2-gewogen MRI zonder verdere multiparametrische MRI technieken een matige sensitiviteit en een lage specificiteit heeft voor de diagnose van prostaatacarcinoom.

	A2 Kubota 2008 <sup>221</sup> ; B Casciani 2004 <sup>65</sup> , Casciani 2007 <sup>66</sup> , Cirillo 2008 <sup>80</sup> , Comet-Battle 2003 <sup>85</sup> , Park 2011 <sup>283</sup> , Tamada 2011 <sup>379</sup> , Testa 2010 <sup>387</sup> , Tanimoto 2007 <sup>381</sup>
<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat DWI-MRI, al dan niet in combinatie met T2-gewogen MRI, een matige tot goede sensitiviteit heeft voor de diagnose van prostaatacarcinoom. Wat betreft de specificiteit zijn de resultaten zeer heterogeen.  B Choi 2011 <sup>76</sup> , Ibrahiem 2012 <sup>193</sup> , Park 2011 <sup>283</sup> , Tamada 2011 <sup>379</sup> , Tanimoto 2007 <sup>382</sup> , Vilanova 2011 <sup>418</sup>
<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat T2-gewogen MRI met DCE-MRI een matige sensitiviteit heeft voor de diagnose van prostaatacarcinoom. Wat betreft de specificiteit zijn de resultaten zeer heterogeen.  B Haffner 2011 <sup>152</sup> , Panebianco 2010 <sup>281</sup> , Park 2011 <sup>283</sup> , Puech 2009 <sup>311</sup> , Sciarra 2010 <sup>354</sup> , Tamada 2011 <sup>379</sup>
<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat MRS, al dan niet in combinatie met T2-gewogen MRI, een goede sensitiviteit heeft voor de diagnose van prostaatacarcinoom. Wat betreft de specificiteit zijn de resultaten matig tot goed.  B Cirillo 2008 <sup>80</sup> , Panebianco 2010 <sup>281</sup> , Sciarra 2010 <sup>354</sup> , Testa 2010 <sup>387</sup> , Vilanova 2011 <sup>418</sup>
<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat multiparametrische MRI een matige tot goede sensitiviteit heeft voor de diagnose van prostaatacarcinoom, en dat deze beter is dan T2-gewogen MRI of een functionele techniek alleen. De specificiteit van mpMRI is matig tot goed.  B Arsov 2012 <sup>16</sup> , Iwazawa 2011 <sup>198</sup> , Park 2011 <sup>283</sup> , Vilanova 2011 <sup>418</sup> , Rouse 2011 <sup>331</sup> , Tamada 2011 <sup>379</sup> , Kitajima 2010 <sup>213</sup> , Labanaris 2010 <sup>224</sup> , Panebianco 2010 <sup>281</sup> , Sciarra 2010 <sup>354</sup> , Tanimoto 2007 <sup>382</sup>
<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat mp-MRI bij patiënten met voorafgaande negatieve TRUS-biopsie een goede sensitiviteit en een matig tot goede specificiteit heeft.  B Arsov 2012 <sup>16</sup> , Labanaris 2010 <sup>224</sup> , Panebianco 2010 <sup>281</sup> , Sciarra 2010 <sup>354</sup>

**Overwegingen:**(mp)MRI

De PICO's die bij de huidige uitgangsvraag zijn geformuleerd geven een literatuuroverzicht van de diagnostische nauwkeurigheid van (mp)MRI bij de diagnostiek van prostaatacarcinoom. Hieronder worden kort de overwegingen belicht, die mede door het limiet aan het aantal te formuleren uitgangsvragen en de specifieke vraagstelling van de geformuleerde PICO, nog niet aan de orde zijn gekomen. Bovendien wordt aangegeven, hoe deze overige overwegingen de aanbevelingen hebben beïnvloed. Voor een uitvoerige beschrijving hiervan wordt verwezen naar de bijlage "overige overwegingen mp-MRI".

*Plaats van (mp)MRI bij patiënten met een klinische verdenking op prostaatacarcinoom zonder voorafgaande biopsie (dus als primaire diagnostiek)*

## Samenvatting PICO:

Het is aannemelijk dat het gebruik van een mp-MRI voorafgaand aan een TRUS-geleide biopsie leidt tot een betere detectie van prostaatacarcinoom.

Niveau 2: B [Park 2011<sup>283</sup>, Sciarra 2010<sup>354</sup>]

Het is aannemelijk dat mp-MRI een matige tot goede sensitiviteit heeft voor de diagnose van prostaatacarcinoom, en dat deze beter is dan T2-gewogen MRI of een functionele techniek alleen. De specificiteit van mp-MRI is matig tot goed.

Niveau 2: B [Arsov 2012<sup>16</sup>, Iwazawa 2011<sup>198</sup>, Park 2011<sup>283</sup>, Vilanova 2011<sup>418</sup>, Rouse 2011<sup>331</sup>, Tamada

2011<sup>379</sup>, Kitajima 2010<sup>213</sup>, Labanaris 2010<sup>224</sup>, Panebianco 2010<sup>281</sup>, Sciarra 2010<sup>354</sup>, Tanimoto 2007<sup>382</sup>]

Voor deze groep mannen geldt dus dat de specificiteit en sensitiviteit van mp-MRI matig tot goed is. Bovendien is het aannemelijk dat het gebruik van een mp-MRI voorafgaand aan TRUS-geleide biopsie leidt tot een betere detectie van prostaatacarcinoom (beide bewijsniveau 2)

Algemene overwegingen die bij de aanbeveling voor deze groep van belang zijn:

- Detectie significante/insignificante tumoren: met systematische 10-12 core TRUS geleide biopten worden klinisch relevante tumoren gemist en klinisch irrelevante tumoren onnodig opgespoord [Taira 2012<sup>377</sup>, Moore 2013<sup>258</sup>].
- De inschatting van de Gleason score met behulp van TRUS geleide biopten laat in meerdere studies zien dat er een matige overeenkomst is met de uiteindelijke score vastgesteld na prostatectomie. De overeenkomst is niet juist in 44-47% van de gevallen [Kvale 2009<sup>223</sup>, Divrik 2007<sup>106</sup>]. Deze inschatting lijkt met MR gerichte biopten significant te verbeteren, tot 88% overeenkomst [Hambrock 2012<sup>155</sup>].
- Specifiek voor mannen met klinische verdenking op prostaatacarcinoom voorafgaand aan een (TRUS-geleide) biopsiesessie: in verschillende studies is de waarde van MRI aangetoond voor het uitsluiten van hooggradige tumoren [Villeirs 2011<sup>419</sup>, Yerram 2012<sup>441</sup>]. Er wordt een hoge negatief voorspellende waarde gevonden van 88-98%.

Op grond van bovenstaande overwegingen zou de aanbeveling moeten worden aangescherpt. Echter tot op dit moment is de beschikbaarheid van (mp)MRI onvoldoende om aan deze vraag te voldoen. Om deze op hoogstaand niveau te kunnen implementeren en het volume als primair diagnostische techniek aan te kunnen bieden, zal algemene standaardisatie van de techniek, van de beoordeling en de verslaglegging noodzakelijk zijn. Hiertoe zijn er richtlijnen van de Europese prostaat MRI experts (ESUR: European Society of Urogenital Radiology) opgesteld en gepubliceerd (Barentsz 2012). Omdat het volume van de patiënten in deze groep dusdanig groot is, wordt de formulering van de aanbeveling niet aangescherpt en komt uit op "er wordt geadviseerd". Tevens wordt de patiëntengroep bij wie dit wordt geadviseerd beperkt tot "blijvende en sterke verdenking". Als de capaciteit van (mp)MRI in Nederland voldoende groot is, zal de aanbeveling echter aangescherpt kunnen worden voor alle patiënten met klinische verdenking op prostaatacarcinoom.

*Plaats van (mp)MRI bij patiënten met een eerder negatieve TRUS geleide biopsiesessie?*

#### *Samenvatting PICO*

Het is aannemelijk dat (mp)MRI een matige tot goede sensitiviteit heeft voor de diagnose van prostaatacarcinoom, en dat deze beter is dan T2-gewogen MRI of een functionele techniek alleen. De specificiteit van (mp)MRI is matig tot goed.

Niveau 2: B [Arsov 2012<sup>16</sup>, Iwazawa 2011<sup>198</sup>, Park 2011<sup>283</sup>, Vilanova 2011<sup>418</sup>, Rouse 2011<sup>331</sup>, Tamada 2011<sup>379</sup>, Kitajima 2010<sup>213</sup>, Labanaris 2010<sup>224</sup>, Panebianco 2010<sup>281</sup>, Sciarra 2010<sup>354</sup>, Tanimoto 2007<sup>382</sup>]

Het is aannemelijk dat (mp)MRI bij patiënten met voorafgaande negatieve TRUS-biopten een goede sensitiviteit en een matig tot goede specificiteit heeft.

Niveau 2: B [Arsov 2012<sup>16</sup>, Labanaris 2010<sup>224</sup>, Panebianco 2010<sup>281</sup>, Sciarra 2010<sup>354</sup>]

Hieruit volgt dat (mp)MRI voor mannen met een voorafgaand negatief TRUS-geleide biopsiesessie een goede sensitiviteit en een matig tot goede specificiteit heeft. (bewijsniveau 2). In het algemeen geldt dat (mp)MRI beter is dan T2-gewogen MRI of een functionele techniek alleen. (bewijs niveau 2)

Algemene overwegingen die specifiek voor deze van belang zijn:

- Met behulp van MRI gerichte biopten werd in verschillende studies de detectie rate bepaald na negatief standaard systematische TRUS-geleide biopten in de voorgeschiedenis met detectie rates van 39-59%, met in 80-93% van de gevallen een significant prostaatacarcinoom.

Deze overwegingen versterken de aanbeveling. Bovendien is de capaciteit in Nederland voor deze groep wel voldoende. Derhalve is de formulering van de aanbeveling "men dient bij voorkeur".

## MRI-geleide biopten

### Aanbevelingen:

Er wordt geadviseerd MRI geleide biopt techniek, indien aanwezig, toe te passen indien er op MRI een laesie te zien is en bij patiënten met negatieve TRUS-geleide biopten en een blijvende klinische verdenking op prostaatkarcinoom.

### Literatuurbespreking:

*Plaats MRI-geleide biopten bij primaire diagnostiek prostaatkarcinoom Zijn MRI-geleide biopten geïndiceerd bij de primaire diagnostiek van prostaatkarcinoom?*

Er zijn twee cohort studies geïnccludeerd [Engehausen 2012<sup>115</sup>, Hoeks 2012<sup>178</sup>]. Cohort studies zonder referentiestandaard (na negatieve biopten) zijn geëxcludeerd, aangezien hierbij informatie ontbreekt over het aantal fout negatieve MRI-geleide biopten. Er waren geen RCT's die de diagnostische accuratesse van MRI-geleide biopten beoordeelden.

In de prospectieve studie van Engehausen werden 96 mannen geïnccludeerd die reeds TRUS-geleide biopten hadden ondergaan met een negatief resultaat en een blijvende klinische verdenking op prostaatkarcinoom [Engehausen 2012<sup>115</sup>]. Deze patiënten kregen een diagnostische MRI gebruik makend van een endorectale spoel gevolgd door endorectale MRI-geleide biopten in een gesloten MRI met een veldsterkte van 1.0 of 1.5 tesla.

Bij 39 van de 96 patiënten was prostaatkarcinoom histologisch bevestigd door biopten. 31 van deze 39 patiënten ondergingen een radicale prostatectomie.

De 57 patiënten met een tumor-negatief biopt ondergingen een niet nader beschreven follow-up schema.

Bij 10 van de 57 patiënten werd binnen 3 jaar na de MRI geleide biopten alsnog prostaatkarcinoom gedetecteerd. Bij twee patiënten door middel van TRUS-geleide saturatiebiopten, bij 8 patiënten door middel van transurethrale resectie van de prostaat naar aanleiding van een blaasuitgang obstructie.

Voor de MRI geleide biopten bedroeg de sensitiviteit 80% en de specificiteit 100% (positief voorspellende waarde 100%; negatief voorspellende waarde 82%). De studie heeft een hoog risico op bias door de aanwezigheid van differentiële verificatie, onduidelijke blindering en mogelijke selectiebias.

In de retrospectieve studie van Hoeks et al. werden 265 patiënten geïnccludeerd die na negatieve TRUS-geleide biopten en blijvende klinische verdenking op prostaatkarcinoom MRI geleide biopten hadden ondergaan [Hoeks 2012<sup>178</sup>]. Deze patiënten ondergingen een diagnostische MRI met T2 gewogen beelden in combinatie met DWI- en DCE-MRI. Transrectale MRI geleide biopten werden verricht in een aparte sessie met een 3.0 Tesla MRI, gebruikmakend van een multi phased-array spoel.

Bij 108 van de 264 patiënten werd prostaatkarcinoom histologisch bevestigd door biopten. 28 van de 108 patiënten ondergingen een radicale prostatectomie.

Bij 51 van de 156 patiënten die een tumor-negatief biopt hadden was een follow-up beschikbaar van gemiddeld 5 maanden (partiële verificatie). Bij 9 van deze 51 patiënten werd prostaatkarcinoom vastgesteld, bij 1 patiënt d.m.v. TRUS-geleide biopten en bij 8 patiënten d.m.v. herhaalde MRI-geleide biopten.

Voor de MRI geleide biopten bedroeg de sensitiviteit 92% en de specificiteit 100% (positief voorspellende waarde 100%; negatief voorspellende waarde 94%). De studie heeft een hoog risico op bias, vooral door de partiële verificatie.

### Conclusies:

<b>Niveau 2</b>	<p>Het is aannemelijk dat MRI-geleide biopsie een matig tot hoge sensitiviteit en een hoge specificiteit heeft voor de detectie van prostaatkarcinoom bij patiënten die na negatieve TRUS-geleide biopten een blijvende klinische verdenking hebben op prostaatkarcinoom.</p> <p>B Engehausen 2012<sup>115</sup>, Hoeks 2012<sup>178</sup></p>
-----------------	--



## Overwegingen:

*Plaats van MRI-geleide biopsie bij de diagnostiek (detectie) van prostaatcarcinoom*

### Samenvatting PICO:

Het is aannemelijk dat MRI geleide biopsie een matig tot hoge sensitiviteit en een hoge specificiteit heeft voor de detectie van prostaatcarcinoom bij patiënten die na negatieve TRUS-geleide biopsies een blijvende klinische verdenking hebben op prostaatcarcinoom.

Niveau 2: B (Engehausen 2012<sup>115</sup>; Hoeks 2012<sup>178</sup>)

Het gebruik van MRI geleide biopsie heeft een matig tot hoge sensitiviteit en een hoge specificiteit voor de detectie van prostaatcarcinoom bij patiënten na een negatieve TRUS geleide biopsie met blijvende klinische verdenking (niveau 2).

### Algemene overwegingen:

- Met behulp van MRI gerichte biopsies werd in verschillende studies de detectie rate bepaald na negatief standaard systematische TRUS-geleide biopsies in de voorgeschiedenis met detectie rates van 39-59%, met in 80-93% van de gevallen een significant prostaatcarcinoom.
- Moore et al [Moore 2013<sup>258</sup>] bepaalden in een systematische review de waarde van MRI gerichte TRUS biopsies en laten zien dat met MRI gerichte TRUS technieken evenveel significante tumoren worden gevonden, met minder naalden (3.8 vs 10-12) en met minder onnodige biopsiesessies. Bovendien worden er met de MRI gerichte TRUS technieken minder klinisch irrelevante tumoren gevonden dan met de standaard TRUS-techniek (niveau A2)

Deze overwegingen versterken de aanbeveling en zouden dus leiden tot "er dient". Echter tot op dit moment is de toepassing van deze MRI geleide biopsietechnieken voorbehouden tot enkele gespecialiseerde centra in Nederland. Om deze op hoogstaand niveau te kunnen implementeren zal standaardisatie van techniek en scholing van personeel noodzakelijk zijn. Daarom wordt de aanbeveling afgezwakt tot "er wordt geadviseerd".

## Plaats (mp)MRI lokale stagering

### Aanbevelingen:

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

### Literatuurbespreking:

*Plaats [mp]MRI bij lokale stagering bewezen prostaatcarcinoom?*

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

*Extraprostatie extensie (pT2 versus pT3a)?*

#### T2-gewogen MRI

Een meta-analyse includeerde 87 studies gepubliceerd vóór mei 2000 die rapporteerden op patiënten niveau [Engelbrecht 2002]. ROC-analyse toonde voor de diagnose van kapseldoorbraak een sensitiviteit van 64% bij een specificiteit van 80%. Bij een specificiteit van 95% daalde de sensitiviteit naar 23%.

Elf primaire studies gepubliceerd sinds 2002 en met minstens 50 patiënten met bewezen prostaatcarcinoom evalueerden de diagnostische accuratesse van T2-gewogen MRI voor de diagnose van kapseldoorbraak (Tabel 7). Drie studies waren prospectief [Fütterer 2005<sup>134</sup>, Fütterer 2007<sup>135</sup>, Colleselli 2011<sup>82</sup>], 6 studies retrospectief [Nepplé 2011<sup>265</sup>, Park 2007<sup>282</sup>, Roethke 2012<sup>325</sup>, Wang 2007<sup>429</sup>, Wang 2010<sup>426</sup>, Graser 2007<sup>146</sup>] en van 2 studies was de opzet onduidelijk [Allen 2004<sup>9</sup>, Kim 2012<sup>210</sup>]. Alle studies hadden een matig risico op bias door de aanwezigheid van selectiebias en/of de afwezigheid van blinding. In alle studies werd radicale prostatectomie als referentiestandaard gebruikt, maar niet altijd was duidelijk of deze wel compleet was onderzocht [Nepplé 2011<sup>265</sup>]. Globaal gezien was de sensitiviteit van T2-gewogen MRI laag (range 14-81%) en de specificiteit matig tot hoog (range 64-98%). De heterogeniteit was echter belangrijk, vermoedelijk deels door de verschillen in gehanteerde definities van kapseldoorbraak en de verschillende MRI-technieken.

Fütterer et al. vergeleken MRI met een pelviene spoel versus MRI met een geïntegreerde endorectale-pelviene spoel bij een veldsterkte van 1.5 tesla [Fütterer 2007<sup>135</sup>]. Hoewel de inclusie prospectief was, werden patiënten met een positieve lymfeklierdissectie uitgesloten. De sensitiviteit verschilde niet significant [ervaren radioloog: 50% met pelviene spoel versus 57% met endorectale-pelviene spoel]. De specificiteit was significant hoger met de geïntegreerde endorectale-pelviene spoel (ervaren radioloog: 72% met pelviene spoel versus 96% met endorectale-pelviene spoel,  $p=0.009$ ). Ook de oppervlakte onder de ROC-curve was significant hoger met de geïntegreerde endorectale-pelviene spoel (ervaren radioloog: 0.57 met pelviene spoel versus 0.74, met endorectale-pelviene spoel  $p=0.031$ ). Geen significante verschillen werden gevonden tussen de ervaren radioloog en 2 minder ervaren radiologen. Deze resultaten bevestigden een eerdere studie van Fütterer et al., waarbij een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 59% en 96% gerapporteerd werden voor MRI met een geïntegreerde endorectale-pelviene spoel bij een veldsterkte van 1.5 tesla [Fütterer 2005<sup>134</sup>]. Ook in deze studie werden geen significante verschillen gevonden tussen een ervaren radioloog en 2 minder ervaren radiologen. Nepple et al. evalueerden de diagnostische accuratesse van MRI met een endorectale spoel bij een veldsterkte van 1.5 tesla, en vergeleken het gebruik van een strikte en minder strikte definitie van kapseldoorbraak [Nepple 2011<sup>265</sup>]. Bij een strikt gedefinieerde kapseldoorbraak bedroegen de sensitiviteit en specificiteit respectievelijk 14% en 88%. Indien de minder strikte definitie gehanteerd werd, steeg de sensitiviteit naar 55% ten koste van een daling van de specificiteit naar 64%. Ook Park et al. evalueerden de diagnostische accuratesse van MRI met een endorectale spoel bij een veldsterkte van 1.5 tesla en vonden een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 71% en 73% [Park 2007<sup>282</sup>]. In dezelfde studie van Park et al., maar met een andere populatie, werden een sensitiviteit en specificiteit gerapporteerd van respectievelijk 81% en 67%, voor MRI met een veldsterkte van 3 tesla [Park 2007<sup>282</sup>]. Ook Kim et al. evalueerden de diagnostische accuratesse van MRI met een veldsterkte van 3 tesla, in 1 subpopulatie met een endorectale spoel en in een andere subpopulatie met een pelviene spoel [Kim 2012<sup>210</sup>]. De sensitiviteit bedroeg respectievelijk 33% en 31%, de specificiteit respectievelijk 97% en 98%. In een prospectieve studie includeerden Colleselli et al. 69 patiënten met prostaatacarcinoom die een radicale prostatectomie ondergingen [Colleselli 2011<sup>82</sup>]. De sensitiviteit van MRI met een veldsterkte van 1.5 tesla en een endorectale spoel voor de diagnose van pT3a prostaatacarcinoom bedroeg 20%. De specificiteit bedroeg 88%.

#### *DWI-MRI*

Eén cohortstudie evalueerde de diagnostische accuratesse van T2- en DWI-MRI met een veldsterkte van 3 tesla en een pelviene spoel bij 121 patiënten met een gelokaliseerd prostaatacarcinoom (T1c-T3c) [Hwii Ko 2011<sup>192</sup>]. De prevalentie van kapseldoorbraak was 22%. Laparoscopische prostatectomie met operatierobot werd als referentiestandaard gebruikt. De index- en referentietest werden blind beoordeeld. Het was echter niet duidelijk of het RP specimen compleet werd onderzocht. De sensitiviteit en specificiteit voor de diagnose van kapseldoorbraak bedroegen respectievelijk 30% en 81%.

#### *DCE-MRI*

Vier primaire studies met minstens 50 patiënten met bewezen prostaatacarcinoom evalueerden de diagnostische accuratesse van DCE-MRI voor de diagnose van kapseldoorbraak (Tabel 8). Twee studies waren prospectief [Fütterer 2005<sup>134</sup>, Renard-Penna 2011<sup>314</sup>], 1 studie retrospectief [Park 2010<sup>284</sup>] en van 1 studie was de opzet onduidelijk [Nakashima 2004<sup>263</sup>]. Al deze studies hadden een matig risico op bias door de aanwezigheid van selectiebias en/of de afwezigheid van blinding. In alle studies werd een veldsterkte van 1.5 tesla gebruikt, en een endorectale en/of pelviene spoel. Telkens werd radicale prostatectomie als referentiestandaard gebruikt, maar het was niet altijd duidelijk of deze compleet werd onderzocht [Park 2010<sup>284</sup>]. De sensitiviteit was globaal laag en varieerde tussen 50% en 81%. De specificiteit daarentegen was matig tot hoog (range 82-95%). In de studie van Renard-Penna et al. was er verschil in sensitiviteit tussen de ervaren radioloog [81%] en de minder ervaren radioloog (44%) [Renard-Penna 2011<sup>314</sup>]. De kappa was 0.56. In de studie van Fütterer et al. daarentegen werden geen significante verschillen gevonden tussen een ervaren radioloog en 2 minder ervaren radiologen [Fütterer 2005<sup>134</sup>].

#### *Multiparametrische MRI*

In een prospectieve studie evalueerden Cornud et al. de diagnostische accuratesse van mp-MRI met een veldsterkte van 1.5 tesla en een endorectale en pelviene spoel bij 178 patiënten met een gelokaliseerd prostaatacarcinoom (<cT3) [Cornud 2012<sup>86</sup>]. Radicale prostatectomie werd als referentiestandaard gebruikt, maar het is onduidelijk of de prostaat compleet werd onderzocht. De beoordeling van de index- en referentietest gebeurde blind. De sensitiviteit en specificiteit voor de diagnose van kapseldoorbraak bedroegen respectievelijk 55% en 96%, wanneer directe tekenen van kapseldoorbraak gebruikt werden als

diagnostisch criterium. Wanneer ook indirecte tekenen van kapseldoorbraak gebruikt werden bedroegen de sensitiviteit en specificiteit respectievelijk 84% en 89%. Deze verschillen waren significant.

### *MRS*

In een retrospectieve studie evalueerden Wang et al. de diagnostische accuratesse van klassieke MRI met een veldsterkte van 1.5 tesla en een endorectale en pelviene spoel, gecombineerd met MRS bij 344 patiënten met gelokaliseerd prostaatcarcinoom [ $<T3$ ] die een radicale prostatectomie ondergingen [Wang 2004<sup>428</sup>]. Blinde beoordeling van de index- en referentietest werden niet vermeld. De sensitiviteit en specificiteit voor de diagnose van kapseldoorbraak bedroegen respectievelijk 42% en 95%.

### Zaadblaasjes invasie (pT3b)

#### *T2-gewogen MRI*

Negen primaire studies met minstens 50 patiënten met bewezen prostaatcarcinoom evalueerden de diagnostische accuratesse van T2-gewogen MRI voor de diagnose van zaadblaasjes invasie (tabel 9). Drie studies waren prospectief [Colleselli 2011<sup>82</sup>, Fütterer 2007<sup>135</sup>, Fütterer 2005<sup>134</sup>], 5 studies retrospectief [Jung 2008<sup>204</sup>, Nepple 2011<sup>265</sup>, Park 2007<sup>282</sup>, Ren 2009<sup>313</sup>, Wang 2007<sup>429</sup>], en van 1 studie was de opzet onduidelijk [Kim 2012<sup>210</sup>]. Al deze studies hadden een matig risico op bias door de aanwezigheid van selectie bias en/of de afwezigheid van blinding. In alle studies werd radicale prostatectomie als referentiestandaard gebruikt (met onduidelijkheid over complete insluiting bij Nepple et al., behalve in de studie van Fütterer et al, waarin 5 patiënten een positieve echo-geleide biopsie van de zaadblaasjes hadden en hierdoor geen prostatectomie ondergingen [Fütterer 2007<sup>135</sup>]. Globaal was de sensitiviteit laag (range 20-90%) en de specificiteit hoog (range 74-100%).

In de meest recente studie van Fütterer et al. (zie eerder) verschilde de sensitiviteit niet significant tussen MRI met een pelviene spoel [50%] en MRI met een geïntegreerde endorectale-pelviene spoel (90%) bij een veldsterkte van 1.5 tesla [Fütterer 2007<sup>135</sup>]. De specificiteit daarentegen verschilde wel significant [ervaren radioloog: 80% met pelviene spoel versus 99% met een geïntegreerde endorectale-pelviene spoel,  $p < 0.001$ ]. Deze hoge specificiteit van 99% werd ook gerapporteerd in de eerdere studie van Fütterer et al [Fütterer 2005<sup>134</sup>].

Vier studies evalueerden de diagnostische accuratesse van MRI met een endorectale spoel bij een veldsterkte van 1.5 tesla (Tabel 9). Jung et al, en Park et al. vonden een vergelijkbare sensitiviteit respectievelijk (71% en 75%) en specificiteit (respectievelijk 97% en 92%) [Jung 2008<sup>204</sup>, Park 2007<sup>282</sup>]. Colleselli et al. en Nepple et al. vonden een lagere sensitiviteit (20% en 38%, respectievelijk), maar een vergelijkbaar hoge specificiteit (respectievelijk 97% en 99%) [Colleselli 2011<sup>82</sup>, Nepple 2011<sup>265</sup>]. Drie studies evalueerden de diagnostische accuratesse van MRI met een veldsterkte van 3 tesla (Tabel 9). Kim et al. vonden een gelijkwaardige sensitiviteit en specificiteit voor MRI met endorectale spoel (respectievelijk 46% en 92%) en MRI met pelviene spoel (respectievelijk 43% en 93%) [Kim 2012<sup>210</sup>]. Park et al. vonden een lagere sensitiviteit voor MRI met een veldsterkte van 3 tesla dan voor MRI met een veldsterkte van 1.5 tesla en een endorectale spoel (50% versus 75%, geen p-waarde), maar een hogere specificiteit (100% versus 92%, geen p-waarde) [Park 2007<sup>282</sup>]. Ren et al. vonden een lage sensitiviteit [69%] en specificiteit [74%] voor MRI met een veldsterkte van 3 tesla en een pelviene spoel [Ren 2009<sup>313</sup>].

#### *DWI-MRI*

Twee studies evalueerden de diagnostische accuratesse van DWI-MRI (al dan niet in combinatie met T2-gewogen beelden) met een veldsterkte van 3 tesla voor de diagnose van zaadblaasjes invasie (Tabel 10). In de eerder beschreven studie van Hwii Ko et al. werden een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 17% en 92% gerapporteerd voor MRI met pelviene spoel [Hwii Ko 2011<sup>192</sup>]. Ren et al. rapporteerden een sensitiviteit en specificiteit voor DWI-MRI met pelviene spoel van respectievelijk 62% en 76%, en voor T2-DWI-MRI met pelviene spoel respectievelijk 74% en 89%. De oppervlakte onder de ROC-curve was significant groter voor T2-DWI-MRI (0.897 versus 0.757 voor DWI-MRI) [Ren 2009<sup>313</sup>].

#### *DCE-MRI*

Drie eerder beschreven primaire studies met minstens 50 patiënten met bewezen prostaatcarcinoom evalueerden de diagnostische accuratesse van DCE-MRI voor de diagnose van zaadblaasjes invasie (Tabel 11). Park et al. en Nakashima et al. evalueerden MRI met een veldsterkte van 1.5 tesla en een endorectale spoel, en vonden een lage sensitiviteit (respectievelijk 33% en 75%) en een hoge specificiteit (respectievelijk 99% en 92%) [Park 2010<sup>284</sup>, Nakashima 2004<sup>263</sup>]. Fütterer et al. vonden een lage sensitiviteit (71%) en een hoge specificiteit (100%) voor MRI met een veldsterkte van 1.5 tesla en een endorectale en pelviene spoel [Fütterer 2005<sup>134</sup>].



*Mp-MRI*

In de eerder beschreven prospectieve studie van Cornud et al. bedroegen de sensitiviteit en specificiteit 83% en 99%, respectievelijk, voor de diagnose van zaadblaasjes invasie [Cornud 2012<sup>86</sup>].

pT2 versus pT3a en T3b (bepaling van extraprostatiche uitbreiding)*T2-gewogen MRI*

Vier primaire studies met minstens 50 patiënten met bewezen prostaatacarcinoom evalueerden de diagnostische accuratesse van T2-gewogen MRI voor de diagnose van pT3 prostaatacarcinoom (Tabel 12). Twee studies waren prospectief [Fütterer 2007<sup>135</sup>, Fütterer 2005<sup>134</sup>], 2 studies retrospectief [Brown 2009<sup>49</sup>, Park 2007<sup>282</sup>]. Al deze studies hadden een matig risico op bias door de aanwezigheid van selectiebias en/of de afwezigheid van blinding. In alle studies werd radicale prostatectomie als referentiestandaard gebruikt, behalve in de studie van Fütterer et al, waarin 5 patiënten een positieve echo-geleide biopsie van de zaadblaasjes hadden en hierdoor geen prostatectomie ondergingen [Fütterer 2007<sup>135</sup>]. Globaal was de sensitiviteit laag (range 38-81%), de specificiteit was enkel matig tot hoog voor MRI met een veldsterkte van 1.5 tesla en een endorectale en pelviene spoel (globale range 62-98%).

In een retrospectieve studie includeerden Brown et al. 62 patiënten die een MRI met een veldsterkte van 1.5 tesla met endorectale en pelviene spoel ondergingen vóór radicale prostatectomie [Brown 2009<sup>49</sup>]. De sensitiviteit en specificiteit voor pT3 bedroegen respectievelijk 38% en 83%.

In de meest recente studie van Fütterer et al. (zie eerder) verschilde de sensitiviteit voor het aantonen van een pT3 niet significant tussen MRI met een pelviene spoel (56%) en MRI met een geïntegreerde endorectale-pelviene spoel (64%) bij een veldsterkte van 1.5 tesla [Fütterer 2007<sup>135</sup>]. De specificiteit verschilde wel significant (ervaren radioloog: 62% met een pelviene spoel versus 98% met een geïntegreerde endorectale-pelviene spoel,  $p=0.0002$ ). Deze lage sensitiviteit en hoge specificiteit werd ook gerapporteerd in de studie van Fütterer uit 2005. [Fütterer 2005<sup>134</sup>]. Park et al. vonden een vergelijkbare sensitiviteit voor MRI met een veldsterkte van 3 tesla en voor MRI met een veldsterkte van 1.5 tesla en een endorectale spoel (respectievelijk 81% en 75%), en eveneens een vergelijkbare specificiteit (respectievelijk 67% en 68%) [Park 2007<sup>282</sup>].

*DCE-MRI*

Twee eerder beschreven primaire studies met ten minste 50 patiënten met bewezen prostaatacarcinoom evalueerden de diagnostische accuratesse van DCE-MRI voor de diagnose van pT3 prostaatacarcinoom (zie tabel 13). Fütterer et al. rapporteerden een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 69% en 97%, voor MRI met een veldsterkte van 1.5 tesla en een endorectale en pelviene spoel [Fütterer 2005<sup>134</sup>]. Nakashima et al. rapporteerden eveneens een lage sensitiviteit (62%), maar een matige specificiteit (83%) voor MRI met een veldsterkte van 1.5 tesla en een endorectale spoel [Nakashima 2004<sup>263</sup>].

*Mp-MRI met MRS*

In een prospectieve studie evalueerden McClure et al. de diagnostische accuratesse van mp-MRI gecombineerd met MRS bij 104 patiënten met prostaatacarcinoom die een laparoscopische prostatectomie met operatierobot ondergingen voor het aantonen van een pT3 [McClure 2012<sup>247</sup>]. De index- en referentietest werden blind beoordeeld. Uitgangspunt van de analyses waren de prostaathelften en niet de totale prostaat, wat een onderschatting van de sensitiviteit en een overschatting van de specificiteit veroorzaakt. McClure et al. rapporteerden een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 50% en 97% [McClure 2012<sup>247</sup>].

Lokalisatie

Vijf studies geven informatie over de diagnostische accuratesse van MRI voor de lokalisatie van prostaatacarcinoom in de perifere en/of transitie zone. In een kleine retrospectieve studie van 52 patiënten vonden Giusti et al. voor de perifere zone een sensitiviteit en specificiteit voor T2-gewogen MRI van respectievelijk 84% en 89%, voor MRS van respectievelijk 84% en 78%, en voor de combinatie van T2-gewogen MRI en MRS respectievelijk 91% en 78% [Giusti 2010<sup>140</sup>]. In een tweede kleine studie vonden Kim et al. voor de perifere zone een sensitiviteit en specificiteit voor T2-gewogen MRI van respectievelijk 75% en 53% [Kim 2005<sup>211</sup>]. Voor T2W-DWI-MRI rapporteerden Kim et al. een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 96% en 97%. Katahira et al. rapporteerden voor de perifere zone een sensitiviteit en specificiteit voor T2-gewogen MRI van respectievelijk 57% en 75%, en voor T2W-DWI-MRI respectievelijk 73% en 91% [Katahira 2011<sup>207</sup>]. Delongchamps et al. rapporteerden een significant betere sensitiviteit met T2W-DWI-MRI (81%), T2W-DCE-MRI (79%) en mp-MRI (80%) ten opzichte van T2-gewogen MRI (63%). De specificiteit was hoog voor alle MRI-technieken en verschilde niet significant [Delongchamps 2011<sup>102</sup>]. Voor de transitie zone rapporteerden Kim et al. een sensitiviteit en specificiteit voor T2-gewogen MRI van respectievelijk 45% en 73%, en voor T2W-DWI-MRI respectievelijk 96% en 51% [Kim 2005<sup>211</sup>]. Katahira et

al. rapporteerden voor de transitie zone een sensitiviteit en specificiteit voor T2-gewogen MRI van respectievelijk 47% en 86%, en voor T2W-DWI-MRI respectievelijk 74% en 89% [Katahira 2011<sup>207</sup>]. Delongchamps et al. rapporteerden een significant lagere sensitiviteit en specificiteit met T2W-DCE-MRI (respectievelijk 48% en 77%) en mp-MRI (respectievelijk 52% en 83%) ten opzichte van T2-gewogen MRI (respectievelijk 72% en 98%) [Delongchamps 2011<sup>102</sup>].

Li et al. vergeleken 3 criteria voor de lokalisatie van prostaatacarcinoom in de transitie zone: uniforme lage intensiteit op T2-gewogen beelden, homogene gadolinium-verdeling en onregelmatig randen [Li 2006<sup>233</sup>]. De beste accuratesse werd verkregen met een combinatie van 2 van de 3 criteria (sensitiviteit 68%, specificiteit 82%).

Drie studies geven meer gedetailleerde informatie over de diagnostische accuratesse van MRI voor de lokalisatie van prostaatacarcinoom, zij het telkens met een iets andere indeling. In de studie van Colleselli et al. (zie eerder) nam de sensitiviteit van T2-gewogen MRI af van basodorsaal naar apicoventraal (basodorsaal rechts 73% en links 79%, apicoventraal rechts 33% en links 52%) [Colleselli 2010<sup>83</sup>]. De specificiteit steeg daarentegen van basodorsaal naar apicoventraal (basodorsaal rechts 88% en links 69%, apicoventraal rechts 100% en links 100%). In de retrospectieve studie van Goris Gbenou et al. bedroeg de sensitiviteit van T2W-DCE-MRI met MRS 48% in de apex en 46% in de basis [Goris Gbenou 2012<sup>142</sup>]. In een kleine prospectieve studie van 54 patiënten vonden Morgan et al. geen verschil tussen T2-gewogen MRI en T2W-DWI-MRI, en ook geen verschil tussen verschillende sectoren [Morgan 2007<sup>260</sup>]. Al deze analyses hadden het letsel en niet de patiënt als uitgangspunt.

Vier studies geven een algemene inschatting van de diagnostische accuratesse van MRI voor de lokalisatie van prostaatacarcinoom. Voor de combinatie van T2W-DCE-MRI en MRS rapporteerden Goris Gbenou et al. een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 47% en 74% [Goris Gbenou 2012<sup>142</sup>]. Graser et al. rapporteerden een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 82% en 70% voor T2-gewogen MRI [Graser 2007<sup>146</sup>]. Kim et al. rapporteerden een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 65% en 60% voor T2-gewogen MRI en respectievelijk 96% en 82% voor T2W-DCE-MRI [Kim 2005<sup>211</sup>]. Lim et al. rapporteerden een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 74% en 79% voor T2-gewogen MRI, 75% en 89% voor DWI-MRI en 88% en 88% voor T2W-DWI-MRI [Lim 2009<sup>235</sup>].

## Conclusies:

<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat T2-gewogen MRI een lage sensitiviteit (14-81%) en een matige tot hoge specificiteit (64-98%) heeft voor de diagnose van kapseldoorbraak. De heterogeniteit is echter uitgesproken.  B Allen 2004 <sup>9</sup> , Fütterer 2007 <sup>135</sup> , Fütterer 2005 <sup>134</sup> , Kim 2012 <sup>210</sup> , Nipple 2011 <sup>265</sup> , Park 2007 <sup>282</sup> , Roethke 2012 <sup>325</sup> , Wang 2007 <sup>429</sup> , Wang 2010 <sup>426</sup>
<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat T2-gewogen MRI een lage sensitiviteit (23-90%) en een hoge specificiteit (74-100%) heeft voor de diagnose van zaadblaasjesinvasie.  B Fütterer 2007 <sup>135</sup> , Fütterer 2005 <sup>134</sup> , Jung 2008 <sup>204</sup> , Kim 2012 <sup>212</sup> , Nipple 2011 <sup>265</sup> , Park 2007 <sup>282</sup> , Ren 2009 <sup>313</sup> , Wang 2007 <sup>429</sup>
<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat T2-gewogen MRI een lage sensitiviteit (38-81%) heeft voor de diagnose van pT3 prostaatacarcinoom. De specificiteit is alleen matig tot hoog (83-98%) voor MRI met een veldsterkte van 1.5 tesla en een endorectale en pelviene spoel.  B Allen 2004 <sup>9</sup> , Fütterer 2007 <sup>135</sup> , Fütterer 2005 <sup>134</sup> , Kim 2012 <sup>212</sup> , Nipple 2011 <sup>265</sup> , Park 2007 <sup>282</sup>
<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat DWI-MRI een lage sensitiviteit (30%) en een matige specificiteit (80%) heeft voor de diagnose van kapseldoorbraak.  B Hwii Ko 2011 <sup>192</sup>
<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat DWI-MRI een lage sensitiviteit [17-74%] en een matige tot hoge specificiteit (76-92%) heeft voor de diagnose van zaadblaasjes invasie.

	B Hwii Ko 2011 <sup>192</sup> , Ren 2009 <sup>313</sup>
<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat DCE-MRI een lage sensitiviteit [50-81%] en een matige tot hoge specificiteit (82-95%) heeft voor de diagnose van kapseldoorbraak.  B Fütterer 2005 <sup>134</sup> , Nakashima 2004 <sup>263</sup> , Park 2010 <sup>284</sup> , Renard-Penna 2011 <sup>314</sup>
<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat DCE-MRI een lage sensitiviteit (33-75%) en een hoge specificiteit (92-100%) heeft voor de diagnose van zaadblaasjes invasie.  B Fütterer 2005 <sup>134</sup> , Nakashima 2004 <sup>263</sup> , Park 2010 <sup>284</sup>
<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat DCE-MRI een lage sensitiviteit (62-69%) en een matige tot hoge specificiteit (83-97%) heeft voor de diagnose van pT3 prostaatacarcinoom.  B Fütterer 2005 <sup>134</sup> , Nakashima 2004 <sup>263</sup>
<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat mp-MRI een lage sensitiviteit [55%] en een hoge specificiteit (96%) heeft voor de diagnose van kapseldoorbraak.  A2 Cornud 2012 <sup>86</sup>
<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat mp-MRI een matige sensitiviteit [83%] en een hoge specificiteit (99%) heeft voor de diagnose van zaadblaasjes invasie.  A2 Cornud 2012 <sup>86</sup>
<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat mp-MRI gecombineerd met MRS een lage sensitiviteit (50%) en een hoge specificiteit (97%) heeft voor de diagnose van pT3 prostaatacarcinoom.  B McClure 2012 <sup>247</sup>
<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat klassieke MRI gecombineerd met MRS een lage sensitiviteit (42%) en een hoge specificiteit (95%) heeft voor de diagnose van kapseldoorbraak.  B Wang 2004 <sup>428</sup>
<b>Niveau 2</b>	Voor de lokalisatie van prostaatacarcinoom is de diagnostische accuratesse van MRI hooguit matig.  B Giusti 2010 <sup>140</sup> , Kim 2005 <sup>211</sup> , Katahira 2011 <sup>207</sup> , Colleselli 2010 <sup>83</sup> , Goris Gbenou 2012 <sup>142</sup> , Graser 2007 <sup>146</sup> , Li 2006 <sup>233</sup> , Morgan 2007 <sup>260</sup> , Delongchamps 2011 <sup>102</sup>

**Overwegingen:**

*Plaats van mp(MRI) bij de lokale staging van bewezen prostaatacarcinoom*

Samenvatting PICO:

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

Niveau 3: A2 [Cornud 2012<sup>86</sup>]

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

Niveau 3: A2 [Cornud 2012<sup>86</sup>]

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

Niveau 3: B [McClure 2012<sup>247</sup>]

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

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

- Endorectale spoel: Heijmink et al vergeleken de stagering met en zonder endorectale spoel bij een veldsterkte van 3 tesla en concludeerden dat alleen met endorectale spoel kan worden gestageerd [Heijmink 2007<sup>646</sup>]. Staat in richtlijn 2007.
- Veldsterkte: door het gebruik van een 3 tesla in plaats van een 1.5 tesla wordt de sensitiviteit van endorectale MRI hoger bij een gelijkblijvende sensitiviteit (richtlijn 2007: Heijmink 2007<sup>646</sup>).
- Kosten-effectiviteit: vanaf een a-priori kans op lokale doorgroei van 39% is stagering met behulp van MRI bij een veldsterkte van 1.5 tesla kosten-effectief (richtlijn 2007: Jager 2000<sup>676</sup>).
- Chirurgische planning: Verschillende studies tonen het voordeel aan van een pre-operatieve MRI voor het chirurgisch beleid. Margolis et al. [2012] toonden aan dat in 27% van de patiënten gepland voor RALP o.b.v. pre-operatieve MRI de beslissing wel/niet zenuwsparend te opereren veranderde. Hricak et al [2004<sup>659</sup>] beschreven bij het gebruik van pre-operatieve MRI met speciale aandacht voor de neurovasculaire bundel bij 37% van de patiënten de chirurgische planning veranderde (106 van de 270 gevallen). De oppervlakte onder de ROC curve voor chirurgische planning steeg significant van 0.74 zonder MRI naar 0.83 met MRI-uitkomsten.

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

## Bepaling initiële pelviene lymfeklierstatus

### Aanbevelingen:

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

### Literatuurbespreking:

*Plaats [mp]MRI bij bepaling initiële pelviene lymfeklierstatus van bewezen prostaatacarcinoom?*

*Is [mp]MRI geïndiceerd bij het bepalen van de pelviene lymfeklierstatus van bewezen prostaatacarcinoom?*

Eén systematische review evalueerde de diagnostische accuratesse van MRI voor het bepalen van de pelviene lymfeklierstatus bij patiënten met een bewezen prostaatacarcinoom [Hovels 2008<sup>182</sup>]. In totaal werden 10 studies geïnccludeerd (628 patiënten, range 10-185), waarvan er 9 prospectief waren. Slechts in 1 studie werden de index- en referentietest blind beoordeeld. Uit het review is niet op te maken hoeveel studies gebruik maakten van een contrastmiddel; Harisinghani et al. gebruikten ferumoxtran-10 als contrastmiddel [Harisinghani 2003<sup>162</sup>]. In de analyses wordt geen onderscheid gemaakt tussen studies die wel of geen contrast gebruikten.

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

Aanvullend werden nog 3 diagnostische studies gevonden, gepubliceerd sinds 2002 en niet opgenomen in het review van Hovels et al. Harisinghani et al. includeerden 50 patiënten met een bewezen prostaatacarcinoom en een geplande radicale prostatectomie [Harisinghani 2002<sup>163</sup>]. MRI met ferumoxtran-10 bij een veldsterkte van 1.5 tesla werd vergeleken met histologisch onderzoek. Analyse per letsel gaf een sensitiviteit van 92% en een specificiteit van 93%. Deze studie, die mogelijk overlapt met de eerder gepubliceerde studie van Harisinghani et al. uit 2003 heeft verschillende methodologische tekortkomingen [Harisinghani 2003<sup>162</sup>]. Het is niet duidelijk of de patiënten op uniforme wijze geïnccludeerd werden en of de referentietest blind beoordeeld werd. Daarnaast werd de referentietest onvoldoende toegelicht.

In een Nederlandse studie evalueerden Heesakkers et al. de diagnostische accuratesse van MRI met ferumoxtran-10 bij een veldsterkte van 1.5 tesla bij 375 opeenvolgende patiënten met prostaatacarcinoom en een matig- of hoog-risico (risico van >5% op het hebben van lymfekliermetastasen) [Heesakkers 2008<sup>170</sup>]. Als referentie standaard werd histologisch onderzoek gebruikt. Van de 375 patiënten ondergingen 140 patiënten een open pelviene lymfeklierdissectie (PLND), 221 een laparoscopische PLND, en in 14

patiënten werd alleen een biopsie uitgevoerd. Tijdens open PLND werden 30% meer klieren verwijderd dan tijdens laparoscopische PLND. De referentietest werd niet blind beoordeeld. De sensitiviteit en specificiteit bedroegen respectievelijk 82% en 93%. Drie van de tien betrokken ziekenhuizen includeerden 79% van de patiënten. De sensitiviteit in deze 3 meer ervaren ziekenhuizen was significant hoger dan in de andere 7 ziekenhuizen (90% versus 40%,  $p < 0.05$ ). De specificiteit was vergelijkbaar (94% versus 89%). Wang et al. evalueerden de diagnostische accuratesse van conventionele MRI met endorectale en pelviene spoel bij een veldsterkte van 1.5 tesla bij 411 opeenvolgende patiënten met prostaatcarcinoom (<cT3) [Wang 2006<sup>427</sup>]. PLND werd als referentiestandaard gebruikt. Het is onduidelijk of de index- en referentietest blind beoordeeld werden. De sensitiviteit en specificiteit bedroegen respectievelijk 27% en 98%.

### Conclusies:

<b>Niveau 2</b>	<p>Het is aannemelijk dat conventionele MRI een lage sensitiviteit en een matige tot hoge specificiteit heeft voor de detectie van lymfekliermetastasen.</p> <p>B Hovels 2008<sup>182</sup>, Wang 2006<sup>427</sup></p>
<b>Niveau 2</b>	<p>Het is aannemelijk dat MRI met het lymfeklierspecifieke contrastmiddel ferumoxtran-10 een matige tot hoge sensitiviteit en een hoge specificiteit heeft voor de detectie van lymfekliermetastasen.</p> <p>B Harisinghani 2003<sup>162</sup>, Heesakkers 2008<sup>170</sup></p>

### Overwegingen:

Samenvatting PICO:

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

Niveau 2: B [Harisinghani 2003<sup>162</sup>, Heesakkers 2008<sup>170</sup>]

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

## Skeletscan

### Aanbevelingen:

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

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

### Literatuurbespreking:

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

Het skelet is de belangrijkste lokalisatie van afstandsmetastasen bij patiënten met prostaatcarcinoom.

Botmetastasen bij prostaatcarcinoom hebben meestal een osteoblastisch karakter.

Skeletscintigrafie uitgevoerd met 99m Technetium gelabeld difosfonaat is een sensitieve techniek om osteoblastische metastasen af te beelden. Deze techniek wordt sinds decennia als standaard toegepast bij het stageren van patiënten met prostaatcarcinoom. De incidentie van botmetastasen varieert sterk, van minder dan 1% bij screeningspopulaties, tussen 5-15% bij klinisch gedetecteerde populaties tot meer dan 85% bij patiënten met castratie-resistent prostaatcarcinoom.

In een systematische review beschrijven Abuzallouf et al. [2004<sup>456</sup>] de gepoolde resultaten van 23 klinische

studies naar de voorspellende waarde van skeletscintigrafie bij patiënten met de primaire diagnose prostaatcarcinoom. In totaal betreft dit een populatie van 8644 patiënten waarvan bij 1453 patiënten botmetastasen werden aangetoond.

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

**Conclusies:**

<b>Niveau 2</b>	Patiënten met een initieel PSA van 20 ng/mL of hoger, lokaal gevorderde tumoren of Gleason score ≥8 hebben een verhoogde kans op botmetastasen.  A2 Abuzallouf 2004 <sup>456</sup>
-----------------	--

# Pathologie

## **Aanbevelingen:**

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

In deze paragraaf zijn de overige overwegingen samengevat.

## **Overwegingen:**

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

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

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

### Beoordeling biopten. TURP materiaal en prostatectomiepreparaat

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

Het in zijn geheel inbedden van een prostaatplak ('whole mount step section') heeft als voordeel dat histologische oriëntatie wordt vergemakkelijkt en beoordeling sneller kan verlopen, maar dit weegt niet op tegen de nadelen, zoals sterke toename van laboratoriumkosten en vereiste speciale apparatuur.

Bovendien zijn de coupes dikker en met name de prostaatkapsel wordt niet altijd goed aangesneden, waardoor er mogelijk zelfs een afname is in de detectiesensitiviteit van kapselovergroei en positieve resectiemarges.

## **Prostaatbiopten**

### **Aanbevelingen:**

Sextant biopten bij de primaire diagnostiek zijn obsoleet.

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

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

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

### **Literatuurbespreking:**

*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<sup>332</sup>]. Bij het nemen van alleen sextant biopten uit de perifere zone is echter gebleken, dat in 20-35% van de gevallen een aanwezig prostaatacarcinoom wordt gemist [Presti 2000]. De trefkans wordt verhoogd door het nemen van lateraal gerichte biopten [Chang 1998<sup>521</sup>]. Miyaka [2004<sup>736</sup>] 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 bevond. Abdel-Khalek [2004<sup>455</sup>] 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<sup>670</sup>] toonde aan dat de lengte van de biopten correleerde met het prostaatacarcinoom detectie percentage. Dit geeft aan dat de bioptechniek van de uroloog van grote invloed is op de prostaatacarcinoom detectie. In een recente systematische review [Scattoni 2007<sup>342</sup>] werd een verbetering van het detectie percentage van 25% vastgesteld bij het nemen van 12 in plaats van 6 biopten, met name bij prostaten >40cc. Er werd geen voordeel gevonden voor saturatie biopten als initiële biopten serie. Verschillende recente internationale richtlijnen (inclusief de EAU richtlijn) adviseren derhalve 10 tot 12 naaldbiopten (sextant + additionele biopten beiderzijds anterolateraal en verdachte gebieden bij RT en TRUS) [Ukimura 2012<sup>882</sup>].

#### *In welke situatie is er een indicatie voor herbiopteren?*

Indien de eerste serie biopten geen afwijkingen toont, wordt bij verdenking op maligniteit in een tweede serie biopten in 20-35% van de gevallen alsnog prostaatacarcinoom gediagnosticeerd [Djavan 2000<sup>560</sup>, Ukimura 1997<sup>882</sup>, Fleshner 1997<sup>589</sup>]. De detectiefrequentie is afhankelijk van PSA, verdacht rectaal toucher, echografie, prostaatvolume en verdenking op maligniteit in de eerste serie biopten. Stewart et al. [2001<sup>861</sup>] vonden in 86% 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 een extra serie sextant biopten plus 2 transitie-zone biopten, alsnog carcinoom werd gediagnosticeerd bij 22% na de eerste serie herhaalbiopten, 10% na de tweede serie die 6 weken later plaatsvond, 5% na de derde serie na 8 weken en 4% na de vierde serie nog eens 8 weken later. Een pT2-stadium werd gevonden in respectievelijk 58%, 61%, 86% en 100%. Bij de eerste twee series herhaalbiopten werden geen verschillen in pT-stadium en Gleason score gevonden, maar bij de derde en vierde serie waren pT-stadium en Gleason score significant lager ( $p=0.001$ ). Daarom werden bij een PSA tussen 4-10 ng/mL geen verdere vervolgbiopten aangeraden, indien bij de tweede serie vervolgbiopten geen tumor wordt gedetecteerd, tenzij er andere redenen zijn voor verhoogde suspectie (bijvoorbeeld stijgend PSA).

Indien klinische verdenking op prostaatacarcinoom blijft bestaan ondanks 1 of 2 series negatieve biopten, kunnen PCA3 test, MRI onderzoek, FT ratio of prostaatwijzer overwogen worden, gevolgd door MRI of TRUS geleide biopten van het verdachte gebied (Zie 3.3). Het is moeilijk om de diagnostische accuraatheid van verschillende prostaatbioptechnieken te vergelijken, omdat bij een negatief biop nooit een radicale prostatectomie volgt, wat kan leiden tot een verificatie bias. De enige manier om te vergelijken is door middel van de detectiepercentages in verschillende studies. In een recente systematische review [Moore 2013<sup>258</sup>] werden, na eerste negatieve biopten, bij 69% van de patiënten (gepooled 328 uit 479) afwijkingen gezien op de MRI met in 70% van deze patiënten een positief biop (MRI afwijking gericht, niet geleid). Indien saturatie biopten (>20) worden genomen dan is de detectiekans tussen de 30 en 43%, dit is echter afhankelijk van hoeveel biopten in eerdere instantie werden genomen. Na saturatie biopten is er een hogere kans op urine retentie [Walz 2006<sup>424</sup>, Moran 2006<sup>259</sup>].

#### **Conclusies:**

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

<b>Niveau 2</b>	<p>Het is aannemelijk dat bij sextant biopten uit de perifere zone in 20-35% van de gevallen een prostaatacarcinoom gemist wordt bij PSA 4-10 ng/mL. Er moeten minimaal 8 biopten worden genomen, bij een prostaatvolume &gt;40 mL minimaal 10 biopten. Meer dan 12 biopten is niet zinvol.</p> <p>A2 Chang 1998, Presti 2000<sup>795</sup>, Abdel-Khalek 2004<sup>455</sup>, Miyaka 2004<sup>736</sup>, Scattoni 2007<sup>342</sup></p>
-----------------	--



*In welke situatie is er een indicatie voor herbiopteren?*

<b>Niveau 2</b>	<p>Het is aannemelijk dat bij klinische verdenking op maligniteit en een eerste negatieve set bipten, in 20-35% van de vervolgbiopten alsnog prostaatcarcinoom gedetecteerd wordt bij PSA 4-10 ng/mL.</p> <p>A2 Djavan 2000<sup>560</sup>, Ukimura 1997<sup>882</sup>, Fleshner 1997<sup>589</sup>, Miyaka 2004<sup>736</sup></p>
-----------------	---

**Overwegingen:***Op welke wijze moeten prostaatbipten worden verricht?*

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

*In welke situatie is er een indicatie voor herbiopteren?*

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

## Prostaat intra-epitheliale neoplasië

**Aanbevelingen:**

In prostaatnaaldbipten zonder prostaatcarcinoom wordt het vermelden van de aanwezigheid van multifocaal ( $\geq 2$  foci) hooggradig PIN aanbevolen. Herbiopteren na een diagnose van *multifocaal* HGPIN wordt aanbevolen. Bij de PA diagnose 'verdacht maligne' wordt een serie bipten herhaald met extra bipten uit het verdachte gebied.

**Literatuurbespreking:**

Hooggradig PIN (HGPIN) wordt algemeen beschouwd als het voorstadium van prostaatcarcinoom. De gemiddelde incidentie van HGPIN in prostaatnaaldbipten is 7.7% [Epstein 2006<sup>572</sup>]. Het gemiddelde risico op prostaatcarcinoom in vervolgbiopten na een initiële diagnose HGPIN is in de loop der jaren afgenomen van 50% (jaren '90) naar 31.5% en wanneer alleen de grotere studies (meer dan 50 patiënten) worden meegenomen daalt het gemiddelde verder naar 25.3%. Slechts 2 van de 9 studies waarin als controle een herhaalde set prostaatbipten werd genomen na een benigne diagnose, vonden een significant verhoogd risico op prostaatcarcinoom na een diagnose HGPIN in de initiële bipten in vergelijking met een herhaalbipt na een benigne diagnose. Een deel van deze daling is toe te schrijven aan het groter aantal bipten ( $>6$ ), dat wordt afgenomen [Epstein 2006<sup>572</sup>]. Indien de eerste set (sextant) bipten uitsluitend HGPIN bevat, wordt in 80-90% van de gevallen het carcinoom gedetecteerd in de eerste serie herhaalbipten [Bishara 2004<sup>485</sup>, Kronz 2001]. Een aantal studies toont aan dat multifocaal HGPIN (gedefinieerd als  $\geq 2$  bipten met HGPIN) wel een onafhankelijk verhoogde kans op prostaatcarcinoom in herhaalbipten gaf, maar unifocaal niet [Kronz 2001, Roscigno 2004<sup>817</sup>, Bishara 2004<sup>485</sup>, Abdel-Khalek 2004<sup>455</sup>]. In een retrospectieve studie (N=120) van extended prostaatnaaldbipten (tenminste 10 bipten) werd een significant verhoogde kans op de detectie van prostaatcarcinoom in de herhaalbipten gevonden bij multifocaal HGPIN (29.9%) en niet bij unifocaal HGPIN (9.4% versus 14.1% in controle groep van herhaalbipten na diagnose benigne) [Merrimen 2010<sup>251</sup>]. In een retrospectieve studie naar geïsoleerd HGPIN in extended biptenseries (n=67) werd bij de herhaalde serie bipten in 32% een carcinoom gevonden, waarbij de detectiekans werd beïnvloed door leeftijd en serum PSA [Singh 2009<sup>358</sup>]. De EAU guidelines 2012 geven ook aan dat *geïsoleerd* HGPIN niet langer meer wordt beschouwd als een indicatie voor herbiopteren, maar dat andere klinische factoren (rectaal toucher, PSA) hierbij leidend moeten zijn.

**Conclusies:**

*In welke situatie is er een indicatie voor herbiopteren?*

<b>Niveau 2</b>	<p>Het is aannemelijk dat de kans op detectie van prostaatcarcinoom in herhaalbiopten na de diagnose hooggradig PIN [HGPI] in een eerste negatieve biopsiereeks minder verhoogd is dan aanvankelijk werd gerapporteerd. Er zijn aanwijzingen dat multifocaal HGPI wel een onafhankelijk verhoogde kans op prostaatcarcinoom in herhaalbiopten geeft.</p> <p>A2 Kronz 2001<sup>700</sup>, B: Rosigno 2004<sup>817</sup></p>
-----------------	--

## Diagnose verdacht voor maligniteit

**Literatuurbespreking:**

Atypische foci verdacht voor maligniteit worden in 3-5% van de prostaatnaaldbiopten aangetroffen [Cheville 1997<sup>524</sup>]. Indien in de eerste serie biopten een diagnose verdacht voor maligniteit wordt gesteld [ook wel, minder specifiek en derhalve onwenselijk, 'atypical small acinar proliferation' genoemd], is de kans op carcinoom in de herhaalbiopten 40-50% [Epstein 2006<sup>572</sup>, Vis 2001<sup>893</sup>, Cheville 1997<sup>524</sup>]. Herbiopteren binnen 3-6 maanden wordt aanbevolen. De grootste kans om prostaatcarcinoom in de herhaalbiopten te vinden, is in het segment van eerdere verdenking, gevolgd door aangrenzende segmenten [Allen 1998<sup>461</sup>]. 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:**

*In welke situatie is er een indicatie voor herbiopteren?*

<b>Niveau 2</b>	<p>Het is aannemelijk dat bij 'verdacht maligne' afwijkingen 40-50% kans bestaat dat in de herhaalbiopten alsnog prostaatcarcinoom wordt gevonden binnen 3 tot 6 maanden.</p> <p>A2 Cheville1997<sup>524</sup>; Vis 2001<sup>893</sup>; Epstein 2006<sup>572</sup></p>
-----------------	--

## Prognostische factoren

**Aanbevelingen:**De Gleason score

De 2005 ISUP gemodificeerde Gleason score (inclusief de samenstellende componenten) wordt gebruikt bij de gradering van het prostaatcarcinoom.

Overige histo-pathologische prognostische factoren

In het pathologieverslag wordt tenminste het aantal biopten met tumor en bij voorkeur de hoeveelheid tumor (uitgedrukt in mm lengte of volume percentage) tenminste per zijdigheid (links en rechts) aangegeven.

**Literatuurbespreking:**

*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. Voldoende evidence is er voor Gleason score, TNM stadium en status van de resectieranden.

De Gleason score

Het Gleason graderingsysteem is gebaseerd op histologische architecturale patronen, zoals mate van tubulaire differentiatie en patroon van stroma invasie [Gleason 1990]. Er worden vijf groeipatronen

onderscheiden (genummerd 1-5). De "ISUP 2005 modified Gleason score" is nu de standaard classificatie voor Gleason gradering [Epstein 2005<sup>571</sup>].

Oorspronkelijk werd, en bij het radicale prostatectomie preparaat wordt nog steeds, de Gleason score gedefinieerd als de som van de 2 dominante groeipatronen (2-10), waarbij het meest dominante patroon eerst wordt vermeld. Indien slechts één dominant groeipatroon aanwezig is (secundaire component <5%), bedraagt de score 2x dit patroon. De Gleason score moet vermeld worden met de twee Gleason groeipatronen of graden, bv. Gleason score 3+4=7 of Gleason score 7 (3+4). Bij het prostaatnaaldbiopt wordt de Gleason score anders gedefinieerd (zie aldaar).

Bij aspiratie cytologie is het niet mogelijk om een Gleason score te bepalen. Dit onderzoek heeft dan ook geen plaats meer in de primaire diagnostiek van het prostaatcarcinoom, maar kan nog wel gebruikt worden bij het aantonen van metastasen.

#### *Reproduceerbaarheid van de Gleason score*

Onderzoeken naar inter-observer en intra-observer variabiliteit tonen een matige inter-observer overeenkomst, die onder invloed van training en ervaring toeneemt tot goed [Allsbrook 2001<sup>462</sup>].

#### *Gleason gradering in biopten*

Gleason gradering wordt toegepast bij prostaatnaaldbiopten, zelfs bij minimale hoeveelheid carcinoom. Volgens de 2005 "ISUP Modified Gleason Grading System" wordt bij drie (of meer) patronen van prostaatcarcinoom in het biopt de Gleason score bepaald door het meest dominante patroon en het patroon met het hoogste Gleason groeipatroon, omdat werd aangetoond dat tumoren met een tertiair Gleason groeipatroon 4 of 5 zich klinisch meer gedroegen als Gleason score 3+4 of 3+5 dan de som van de twee meest dominante patronen [Gleason 1990<sup>608</sup>, Srigley 2000<sup>850</sup>, Epstein 2005<sup>569</sup>, Mosse 2004<sup>740</sup>, Billis 2008].

Terughoudendheid wordt geadviseerd bij het afgeven in prostaatnaaldbiopten van Gleason groeipatronen 1 en 2, omdat deze Gleason groeipatronen meestal ventraal in de prostaat in de transitie zone voorkomen, terwijl de biopten grotendeels uit de dorsale perifere zone afkomstig zijn, waar Gleason groeipatronen van 3 of hoger overwegend aanwezig zijn [Humphrey 2004<sup>667</sup>]. Gleason groeipatroon 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 groeipatroon 1 kan dus niet gesteld worden op een biopt. Het onderscheid tussen Gleason groeipatroon 2 en 3 is niet goed mogelijk, indien er alleen sprake is van infiltratieve groei tussen pre-existente buizen. Voor de vaststelling van Gleason groeipatroon 2 moet een solide veld van dicht opeen gelegen klierbuizen aanwezig zijn in het biopt en dit is een relatieve zeldzaamheid [Epstein 2000<sup>574</sup>]. Gerichtte biopten uit de transitie zone geven wel een hogere kans op Gleason groeipatroon 2 in biopten.

#### *Voorspellende waarde van de Gleason score in het biopt in vergelijking met de score in het radicale prostatectomie preparaat?*

Vergelijkingen tussen de Gleason score van het biopt en de Gleason score van het radicale prostatectomie preparaat geven een exacte correlatie in ongeveer 43% en minder dan één score punt verschil in 77% van de gevallen [Humphrey 2003<sup>668</sup>, Djavan 1998<sup>558</sup>]. Onderschatting van de Gleason score in het radicale prostatectomie preparaat vindt plaats in 42% en overschatting in 15% van de gevallen.

De voorspellende waarde van de Gleason score in het biopt voor de Gleason score in het radicale prostatectomie preparaat is direct gerelateerd aan: 1) de hoogte van de Gleason score in de biopten (77% onderschatting voor Gleason score  $\leq 4$  versus 11% onderschatting voor Gleason score 8), 2) het aantal afgenomen biopten en 3) de hoeveelheid tumor in de biopten (volume <25% geeft 75% onderschatting en volume tumor >25% geeft 11% onderschatting) [Ruijter 1996<sup>819</sup>]. In een recente studie van 7643 radicale prostatectomieën en corresponderende naaldbiopten vonden Epstein et al. [2012<sup>117</sup>] bij een Gleason score  $\leq 6$  in de biopten 36.6% ondergradering ten opzichte van de Gleason score in het radicale prostatectomie preparaat, waarbij 11.2% een Gleason score 6 + tertiaire graad in het radicale prostatectomie preparaat betrof. Een hogere leeftijd, serum PSA en volume percentage tumor in de biopten en een lager prostaatgewicht waren onafhankelijke voorspellende factoren voor het risico op ondergradering van de Gleason score in de biopten. In deze studie werd wel een opvallend hoog percentage overgradering in de biopten gevonden van 12.0% voor Gleason score 7; 51.3% voor Gleason score 8 en 31.1% voor Gleason score 9-10. Dit veel hogere percentage overgradering kan mogelijk deels toegewezen worden aan het gebruik van de gemodificeerde ISUP Gleason score voor de biopten, waarbij een klein volumepercentage van een hoger Gleason groeipatroon al mee wordt genomen in de score, die relatief gemakkelijk kan worden gemist in het radicale prostatectomie preparaat.

#### *Prognostische waarde van de Gleason score*

De Gleason score 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<sup>621</sup>, Horiguchi 2003<sup>655</sup>, Kattan 2003<sup>685</sup>]. De belangrijkste prognostische grenswaarde is een Gleason score 7. Een Gleason score  $\geq 7$  is de belangrijkste voorspeller voor uitbreiding buiten de prostaat (30-40% kans) [Horiguchi 2003<sup>655</sup>].

De Gleason score van het biopt beïnvloedt derhalve de keuze van de therapie en kan samen met andere pathologische en klinische parameters (hoeveelheid tumor in het biopt, totaal of percentage vrij serum PSA, cT-stadium) worden gebruikt in nomogrammen die de kans voorspellen op uitbreiding van het prostaatacarcinoom buiten de prostaat, de berekening van het pathologisch stadium, en de kans op 5-jaars progressie-vrije overleving na radicale prostatectomie of radiotherapie [Kattan 2003<sup>685</sup>, Partin 1997<sup>766</sup>]. Daarnaast wordt de Gleason score standaard gebruikt in klinische studies.

#### Overige histo-pathologische prognostische factoren

Meerdere 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 progressie-vrije overleving. [Connolly 2004<sup>529</sup>, Poulos 2004<sup>794</sup>, Winkler 2004<sup>916</sup>].

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<sup>599</sup>, Grossklaus 2001<sup>628</sup>].

Ook het bilateraal voorkomen van carcinoom in de biopten is gerelateerd aan tumorvolume in het radicale prostatectomie preparaat, extracapsulaire groei en pT-stadium [Grossklaus 2002<sup>627</sup>, Freedland 2003<sup>599</sup>, Poulos 2004<sup>794</sup>]. Een vermelding van volume percentage links of rechts kan dus van invloed zijn op het chirurgisch handelen (wel of niet zenuwsparend). Overigens vonden Conolly et al [2004<sup>529</sup>] bij 85% van de patiënten met eenzijdig positieve biopten toch dubbelzijdig carcinoom in het chirurgische preparaat, waarbij in 25% een 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 carcinoom lokalisatie die kleiner of gelijk is aan 1 mm prostaatacarcinoom in slechts één biopt zonder Gleason groeipatroon 4 of 5 component en een serum PSA  $< 10$  ng/mL is de kans groot op klinisch insignificante tumor in het chirurgische preparaat (volume  $< 0.5$  cc, Gleason groeipatroon  $< 4$ , stadium pT2) [Noguchi 2001<sup>756</sup>, Kattan 2003<sup>685</sup>].

Voor actief volgen gelden momenteel de volgende criteria: 1) PSA  $< 10$  ng/mL; 2) niet meer dan 2 biopten positief, en van deze positieve biopten mag per biopt niet meer dan 50% ingenomen worden door prostaatacarcinoom; 3) Gleason groeipatroon 4 of 5 mag niet aanwezig zijn.

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 tegenstrijdige resultaten gevonden. De la Taille et al [1999<sup>551</sup>] vonden in 319 patiënten een voorspellende waarde van PNI voor pT3 tumor. Freedland et al [2002<sup>598</sup>] konden geen onafhankelijke voorspellende waarde van PNI aantonen voor het optreden van biochemisch recidief bij 190 patiënten en Egan et al [1997<sup>566</sup>] vonden bij 349 patiënten geen onafhankelijke relatie met uitbreiding van het prostaatacarcinoom buiten de prostaat. Derhalve heeft perineurale groei vooral een diagnostische en geen prognostische waarde, en hoeft niet vermeld te worden in de conclusie van het pathologieverslag.

#### **Conclusies:**

<b>Niveau 1</b>	Het is aangetoond dat de uitgebreidheid van het prostaatacarcinoom in de naaldbiopten een belangrijke voorspellende waarde heeft voor het pathologische stadium en de progressie-vrije overleving.  A2 Freedland 2002 <sup>598</sup> ; Kattan 2003 <sup>685</sup>
<b>Niveau 4</b>	De werkgroep is van mening dat de (onafhankelijk) voorspellende waarde van perineurale invasie van prostaatacarcinoom in naaldbiopten voor pT-stadium en

	recidief niet bewezen is.
<b>Niveau 1</b>	Het is aangetoond dat de Gleason score van de biopten een belangrijke onafhankelijke voorspellende waarde heeft voor het pathologische stadium en de progressie-vrije overleving.  A2 Partin 1997 <sup>766</sup> ; Kattan 2003 <sup>685</sup>

## Pathologische aspecten

### Aanbevelingen:

#### Bewerking en beoordeling biopten, TURP materiaal en prostatectomie preparaat

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

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

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

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

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

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

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

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

### Literatuurbespreking:

#### Bewerking en beoordeling prostaat naaldbiopten

Onderzoeken hebben aangetoond dat er meerdere aansnijdingsniveaus (tenminste twee, indien strak plat ingebed, maar bij voorkeur drie) noodzakelijk zijn om geen kleine foci van prostaatcarcinoom te missen [Reyes 1998<sup>807</sup>, Lane 1998]. Biopten moeten goed plat en parallel ingebed worden, eventueel met gebruik van een stempel of stamper [Van der Kwast 2003<sup>403</sup>]. Van elk gesneden niveau moeten voldoende blanco lintjes of coupes worden bewaard om bij twijfel over maligniteit aanvullende immunohistochemie te kunnen verrichten. Deze werkwijze reduceert het aantal twijfelgevallen [Novis 1999<sup>759</sup>, Green 1999<sup>616</sup>, Hameed 2009<sup>157</sup>]. Indien verdachte atypische acini in het laatste niveau worden aangetroffen kan dieper snijden en immunohistochemie nog meer diagnostische zekerheid geven in 21.9% van de gevallen [Strand 2010<sup>371</sup>]. De bewerking en beoordeling van prostaatnaaldbiopten is door deze ontwikkelingen - toename in aantal biopten en toename aantal bepalingen per biopt - een relatief kostbare en tijdrovende aangelegenheid geworden. Laboratorium technisch kan een (beperkte) kosten-effectieve methode zijn om maximaal drie biopten tegelijk in te bedden (vers, bij afname geïnk naar locatie indien gewenst) in één cassette. Representatieve prostaat naaldbiopten zijn tenminste 10 mm lang. Een prostaatbiopt dat geen prostaatklierweefsel bevat moet over het algemeen als niet representatief worden beschouwd en als zodanig gerapporteerd worden, tenzij het om stageringsbiopten gaat.

#### Bewerking en beoordeling TURP materiaal



Een negatieve pathologie uitslag van TURP materiaal sluit maligniteit niet uit, omdat de meeste carcinomen in de perifere zone dorsolateraal in de prostaat voorkomen. Indien er geen klinische verdenking op prostaatcarcinoom bestaat, wordt in 10-14% van het TURP materiaal toch een adenocarcinoom gevonden [Epstein 2004<sup>573</sup>, Rohr 1987<sup>816</sup>]. Van het resectiemateriaal dient een zodanige hoeveelheid te worden ingesloten, dat een schatting kan worden gemaakt omtrent het percentage carcinoom in de verwijderde chips. De grens voor de keuze van behandeling ligt bij 5% carcinoom in de verwijderde chips. pT1a is gedefinieerd als incidentele tumor <5 volume% van het geresecteerde weefsel, terwijl pT1b incidentele tumoren betreffen van ≥5 volume% van het TURP materiaal. In de praktijk komt het insluiten van 8 cassettes overeen met detectie van 90% pT1a en vrijwel alle pT1b tumoren [Murphy 1986<sup>745</sup>, Rohr 1987<sup>816</sup>, McDowell 1994<sup>726</sup>]. Bij een pT1b is er geen reden om het resterende materiaal alsnog in te sluiten, omdat dit niet blijkt te leiden tot een verandering van het stadium in pT1a. Bij een pT1a bleek verder insluiten van het resterende materiaal niet tot een hoger stadium gebaseerd op het percentage tumor te leiden, maar incidenteel (3%) leidt dit wel tot een hogere Gleason score [McDowell 1994<sup>726</sup>].

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

Er is een algemene aanbeveling door uropathologen om de gehele prostaat in te bedden. In Europa wordt dit gedaan door 70% van de uropathologen [Egevad 2009<sup>111</sup>]. Als reden hiervoor wordt aangevoerd, dat macroscopische beoordeling onvoldoende betrouwbaar is voor de beoordeling van lokalisatie en omvang van het prostaatcarcinoom. Bovendien is er, omdat prostaatcarcinoom in een vroeg stadium door middel van serum PSA bepaling kan worden opgespoord, een sterke stijging van het aantal prostatectomieën verricht voor PSA-gedecteerd (T1c) tumoren. Multifocaliteit van prostaatcarcinoom komt in 70-80% voor [Ruijter 1996<sup>819</sup>]. In ongeveer 15-25% van de klinisch niet palpabele tumoren bevindt de dominante tumor zich in de anterieure transitie zone [Smith Sedhev 2001<sup>846</sup>]. Desai et al [2002<sup>557</sup>] toonden aan, dat in vergelijking met gedeeltelijke sampling, totaal insluiten leidt tot een verhoogde detectie van uitbreiding buiten de prostaat. Smith Sehdev et al [2001<sup>846</sup>] onderzochten 10 verschillende sampling methoden bij 78 T1c tumoren en vonden de meest acceptabele partiële sampling methode het insluiten van de gehele dorsale zijde van de prostaat plus één midanterieure sectie van rechts en links. Als één van deze anterieure secties tumor toonde, dan werden alle ipsilaterale anterieure zijden ook onderzocht. In vergelijking met een totale insluiting van de prostaat detecteerde deze partiële sampling methode 98% van de tumoren met Gleason score ≥7, 100% van de positieve resectieranden en 96% van de uitbreiding buiten de prostaat. In 32% van de gevallen was additionele insluiting noodzakelijk. Iremashvili et al. (2013 a en b) kwam tot vergelijkbare conclusies in een studie van 617 casus, waarbij de complete dorsale insluiting en partiële ventrale insluiting de beste partiële insluitingsmethode was, maar waarbij toch nog 5% positieve resectieranden en 7% EPE werden gemist. Bij een partiële sampling methode volgens alternerende lamellen werden 13% van de positieve resectieranden en 27% van extraprostatie extensie gemist. Uiteraard dient men bij het niet terug kunnen vinden van het prostaatcarcinoom alsnog de gehele prostaat in te sluiten. Vanuit tijd- en kostenbesparende overwegingen kan partiële insluiting dus wel acceptabel zijn, vooral voor grote prostaten (>60 g), mits bovengenoemd protocol (dorsaal complete en ventraal partiële insluiting) wordt gebruikt en dit ook wordt vastgelegd in het pathologierapport. Dit is één van de aanbevelingen van de 2009 "ISUP Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens" (Samaratunga 2011<sup>337</sup>). Andere aanbevelingen die hieruit volgden zijn: volledig inkten van het preparaat voor beoordeling resectieranden, lamelleren (op 3-4 mm) loodrecht op postero-rectale oppervlak en parasagittaal lamelleren van apex en basis lamel.

#### Microscopische rapportage

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

#### Gleason score

Talrijke multivariate studies hebben aangetoond dat de differentiatiegraad volgens Gleason een sterke voorspellende waarde heeft voor het klinische beloop, inclusief respons op verschillende therapieën. De Gleason score kan worden gebruikt in nomogrammen om het risico op recidief te voorspellen na radicale prostatectomie (RP) [Partin 2001<sup>767</sup>, Stamey 1999<sup>851</sup>, Kattan 1999<sup>686</sup>]. In RP preparaten worden vaak meerdere tumoren aangetroffen (die op tenminste 4 mm onderlinge afstand van elkaar zijn gelegen). Bij voorkeur wordt van elke individuele tumor de Gleason score aangegeven, en niet de middeling van de Gleason groeipatronen van alle tumoren. Een dominante of index tumor is niet altijd de prognostisch bepalende tumor, soms kan dat een kleine perifeer gelegen tumor met hogere Gleason score zijn [Ruijter 1996<sup>819</sup>]. In het RP preparaat wordt de Gleason score gerapporteerd als dominante + secundaire graad.



Een hogere tertiaire graad (4 of 5), vooral indien >5% van het tumor volume is prognostisch ongunstig en wordt ook vermeld [Harnden 2007]. Wanneer de patiënt voorafgaand aan de radicale prostatectomie hormonale therapie heeft gehad, wordt afgeraden om een Gleason score te geven, maar in plaats daarvan de mate van regressie [Montironi 1996<sup>738</sup>].

### Tumorvolume

Tumorvolume is geen onafhankelijke prognostische factor en heeft dus geen additionele waarde boven Gleason score, pT-stadium en status resectieranden [Epstein 2004<sup>573</sup>, Stamey 1999<sup>851</sup>, van Oort 2008a]. Er kan daarom ook worden volstaan met het vermelden van de afmetingen van de tumor. In verschillende studies werd aangetoond dat de maximale tumordiameter correleerde met tumorvolume, Gleason score, percentage positieve resectieranden, stadium en biochemisch recidief [Renshaw 1998, Eichelberger 2005], maar niet in alle studies was dit een onafhankelijke prognostische factor [Van Oort 2008a<sup>409</sup>].

### Staging

Staging is van bewezen prognostisch belang. Staging dient uiteraard plaats te vinden volgens het meest recente TNM protocol (2009 of latere versies). In tegenstelling tot de klinische T2 substaging heeft de pathologische T2 substaging: 1) geen prognostische waarde, 2) toont slechte correlatie met de klinische T2 substaging, 3) heeft geen rationale onderliggende criteria [Freedland 2004<sup>599</sup>, Hong 2008<sup>180</sup>, Van Oort 2008b<sup>409</sup>] en is derhalve optioneel. pT3a betekent uitbreiding buiten de prostaat ('extraprostatic extension' (EPE)). Dit wordt gedefinieerd als uitbreiding in vetweefsel of uitbreiding buiten de contouren van de prostaat. In de apex, waar de prostaat grenst aan de bekkenbodemspieren, houdt tumoringroei tussen dwarsgestreepte spiervezels niet automatisch EPE in. De mate van EPE is van prognostische waarde [Van Veggel 2011<sup>411</sup>, Mazzucchelli 2002]. De beoordeling van EPE is lastig omdat er geen prostaatcapsel is. Van der Kwast et al [2006<sup>402</sup>] toonden aan dat er een matige inter-observer overeenkomst was tussen lokale pathologen en centrale review patholoog met betrekking tot de beoordeling van zowel resectieranden als EPE, met negatieve gevolgen voor de significantie van deze parameters voor de prognose bij beoordeling door lokale pathologen. Er werd op de 2009 ISUP conferentie geen internationale consensus bereikt over de definitie van substratificatie van EPE. Consensus bestond er wel voor het meten van de diepte of radiaire uitbreiding (loodrecht op het prostaatoppervlak) en het vermelden van de lokatie van EPE [Magi-Galluzzi 2011<sup>241</sup>].

*Uitgebreide* en *focale* EPE worden op verschillende manieren gedefinieerd (meer of minder dan een paar tumorbuizen, meer of minder dan 1 'high power field', meer of minder dan 0.6 mm radiaire uitbreiding buiten de prostaat) maar met, zoals uit een recente studie bleek, vergelijkbare uitkomsten [Van Veggel 2011].

Om praktische redenen kan EPE waarschijnlijk het best worden gedefinieerd als *focaal of minimaal*, als de radiaire uitbreiding niet meer is dan de diameter van 1 'high-power microscopic field' (HPF; 40x; diameter 0.6 mm) en *uitgebreid* als deze meer bedraagt dan 1 HPF.

Alleen microscopische invasie van de m. detrusor wordt gestageerd als pT3a [Magi-Galluzzi 2011<sup>241</sup>, Srigley 2000<sup>850</sup>]. Macroscopische ingroei in de blaashals, zoals vastgesteld door de uroloog, wordt gestageerd als pT4.

### Positieve resectieranden (R+)

Patiënten met positieve resectieranden hebben een significant en onafhankelijk verhoogd risico op biochemische progressie [Sakr 1996<sup>823</sup>, Connelly 2004<sup>529</sup>].

Om te bepalen of de resectievlakken van het prostatectomie preparaat vrij zijn, dient het gehele preparaat geïnk te zijn voordat het wordt gesneden. Een positief resectievlak wordt gedefinieerd als lokalisatie van de tumor in het geïnkte resectievlak (inkt op de tumorcellen). Ambigue termen als "krap vrij" zijn niet wenselijk. Tumorcellen nabij maar niet in de geïnkte resectierand betekent een negatief resectievlak. Een positief resectievlak is onafhankelijk van het stadium en is geen bewijs voor extraprostatiche extensie. Er moet onderscheid gemaakt worden tussen R1 zonder aanwezigheid van extraprostatic weefsel op die plaats (of 'extraprostatic extension' (EPE) elders), ten gevolge van incisie in de prostaat door de uroloog, en R1 waarbij tumoruitbreiding buiten de prostaat (EPE) tot in het snijvlak reikt. R1 zonder aantoonbare EPE moet worden gestageerd als pT2+, omdat er geen uitspraak kan worden gedaan over eventuele EPE aan de kant van het positieve resectievlak [Montironi 2003<sup>257</sup>].

Er zijn aanwijzingen dat de uitgebreidheid van het positieve chirurgische resectievlak een onafhankelijke prognostische factor is [Van Oort 2010<sup>407</sup>, Ochiai 2008<sup>276</sup>, Chuang 2007<sup>78</sup>], maar er is geen bewijs dat de plaats van het positieve resectievlak een onafhankelijke prognostische factor is. Op de 2009 "ISUP Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy specimens" was er consensus over het vermelden van zowel de plaats als de uitgebreidheid van de positieve resectieranden in mm cumulatieve lineaire lengte [Tan 2011<sup>381</sup>], als feedback naar uroloog en voor eventuele aanvullende

radiotherapie. Vermelden van het Gleason groeipatroon in het positieve resectievlak is optioneel, aangezien er nog onvoldoende consistent bewijs is dat dit een onafhankelijke prognostische factor is [Van Oort 2010<sup>407</sup>, Brimo 2010<sup>48</sup>].

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

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

### Conclusies:

#### Bewerking en beoordeling bipten, TURP materiaal en prostatectomie preparaat

<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat aansnijding van bipten op tenminste drie niveaus de kans verkleint om kleine foci van adenocarcinoom te missen.  A2 Reyes 1998 <sup>807</sup>
<b>Niveau 1</b>	Het is aangetoond dat het bewaren van blanco coupes van prostaatbipten voor aanvullende immunohistochemie het aantal twijfelgevallen reduceert.  A2 Novis 1999 <sup>759</sup> ; Green 1999 <sup>616</sup> ; Strand 2010 <sup>371</sup> , Hameed 2009 <sup>157</sup>
<b>Niveau 1</b>	Het is aangetoond dat initieel insluiten van het TURP materiaal in 8 cassettes leidt tot detectie van 90% van de pT1a tumoren en vrijwel 100% van de pT1b tumoren. Secundair insluiten van het resterende materiaal bij pT1a tumoren kan resulteren in een hogere Gleason score.  A2 Murphy 1986 <sup>745</sup> , Rohr 1987 <sup>816</sup> , McDowell 1994 <sup>726</sup>
<b>Niveau 1</b>	Het is aangetoond dat het totaal inbedden en onderzoeken van het radicale prostatectomie preparaat superieur is voor de bepaling van het pathologische stadium van het prostaatacarcinoom en de status van de resectieranden. Sommige partiële sampling technieken leiden ook tot een hoge detectiegraad [>90%].  A2 Desai 2002 <sup>557</sup> ; Smith Sehdev 2001 <sup>847</sup> , Iremashvili 2013 <sup>195</sup>
<b>Niveau 1</b>	Het is aangetoond dat bij een radicale prostatectomie de Gleason score een belangrijke prognostische factor is. Een tertiair Gleason groeipatroon 4 of 5 is prognostisch ongunstig.  A2 Harnden 2007 <sup>165</sup> , Stamey 1999 <sup>851</sup> ; Kattan 1999 <sup>686</sup>
<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat het vermelden van de Gleason score per individuele tumor in een prostaat een betere prognostisch voorspellende waarde geeft dan een middeling van alle tumoren per prostaat.  A2 Ruijter 1996 <sup>819</sup>
<b>Niveau 4</b>	De werkgroep is van mening dat er onvoldoende bewijs is voor een additionele prognostische waarde van het tumorvolume boven de Gleason score, pT-stadium en status van resectieranden.
<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat de maximale tumordiameter geen consequente onafhankelijke significante correlatie toont met biochemisch recidief.  A2 Renshaw 1998 <sup>808</sup> , Eichelberger 2005 <sup>567</sup> , Van Oort

	2008a <sup>409</sup>
<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat bij de TNM staging van het prostaatacarcinoom de mate van uitbreiding buiten de prostaat van prognostisch belang is.  A2 Mazzucchelli 2002 <sup>725</sup> , Van Veggel 2010 <sup>411</sup>
<b>Niveau 1</b>	Het is aangetoond dat patiënten met positieve resectieranden na radicale prostatectomie een significant verhoogd risico op biochemische recidief hebben.  A2 Sakr 1996 <sup>823</sup> ; Connelly 2004 <sup>529</sup> , Van Oort 2010 <sup>407</sup>

**Overwegingen:***Bewerking radicale prostatectomie preparaat?*

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

## Protocollaire verslaglegging PALGA

**Literatuurbespreking:**

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

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

**Landelijke protocollen histologie**[Prostaatacarcinoom](#)

Voor informatie, ondersteuning ter plaatse en helpdesk : Paul Seegers, Stichting PALGA (tel. 088 - 04 02 700). Of stuur een bericht naar [paul.seegers@palga.nl](mailto:paul.seegers@palga.nl) of [stichting@palga.nl](mailto:stichting@palga.nl)

**Werkgroep Protocollen**

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

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

## Bewerking pelviene lymfeklierdissectie

**Aanbevelingen:**

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

**Literatuurbespreking:**[Vriescoupe onderzoek \[VC\]](#)

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

stratificatie op het voorkomen van lymfekliermetastasen (N+) in laag-risico groep [cT1-T2a en PSA <10 ng/mL en GS <7] met een kans van <1-4% op N+, matig-risico groep [ $\leq$  cT2b, PSA 10-20 ng/mL, GS = 7] met een kans van <18% op N+ en hoog-risico groep [ $\geq$ cT2b en/of PSA >20 ng/mL en/of GS >7] met een kans van >18% op N+. [Partin 2001, Makarov 2007, Eifler 2012] gebaseerd. De meeste van deze nomogrammen zijn gebaseerd op PLND en niet op ePLND. In laag-risico patiënten stijgt het percentage N+ bij ePLND naar 3-7.4% [Burkhard 2006<sup>54</sup>, Heidenreich 2007<sup>172</sup>, Weckermann 2006<sup>431</sup>].

Vriescoupe onderzoek tijdens de operatie is slechts kosteneffectief gebleken bij hoog-risico patiënten [Garrett 2003<sup>137</sup>, Beissner 2002<sup>28</sup>, Young 1999], omdat metastasen weinig voorkomen bij lagere risicogroepen, en ook kunnen voorkomen in macroscopisch onverdachte lymfeklieren, met als gevolg een hoog fout-negatief percentage (33-70%) bij vriescoupe onderzoek van de lymfeklieren. Garrett [2003<sup>137</sup>] vond in een retrospectieve studie van 95 patiënten (2.4% pN1) een sensitiviteit voor VC van 100%. Beissner [2002<sup>28</sup>] vond in een retrospectieve studie van 530 patiënten die een RP en PLND ondergingen, een sensitiviteit voor VC van 30.3% en fout-negatieven van 69.7% voor alle risicogroepen, respectievelijke sensitiviteit en fout-negatieven voor laag-risico groep 50% en 50% (1% N+), voor matig-risico groep 28.6% en 72% (4% N+) en voor hoog-risico groep 33.3% en 67% (N+ 27%). Risico stratificatie op basis van een nomogram gaf een sensitiviteit van 67% en deed het dus beter dan VC onderzoek. Young [1999] vond in een prospectieve studie van 84 patiënten (12% N+) waarin altijd een VC werd verricht volgens standaard PA protocol en 3-6 VC / patiënt werden genomen (indicatie patholoog), een sensitiviteit en fout-negatieven van respectievelijk 60% en 40%.

Sensitiviteit van VC voor macroscopisch niet-zichtbare metastasen varieert van 10%-50% [Kakehi 2000<sup>205</sup>, Song 2010<sup>363</sup>, Ponholzer 2012<sup>304</sup>]. Kakehi [2000<sup>205</sup>] vond in een retrospectieve studie van 88 patiënten die standaard een VC ondergingen een sensitiviteit voor VC van 70%, waarvan 100% voor macroscopisch zichtbare metastasen [indicatie patholoog] en 50% voor microscopische metastasen. Song [2010<sup>363</sup>] vond in een retrospectieve studie van 394 patiënten met een RP en PLND waarbij VC werd verricht op elke verdachte lymfeklier en tenminste 1 of 2 representatieve lymfeklieren per patiënt bij 8% N+, met voor VC een sensitiviteit van 39%, en 60.7% fout-positieven, alle <5mm (sensitiviteit voor micrometastasen 10%). Ponholzer [2012<sup>304</sup>] vond prospectief in een kleine patiëntengroep [N=54] van matig- en hoog-risico groep waarin sentinel node en VC werd gevolgd door ePLND een sensitiviteit voor de VC van 50% en voor de sentinel node procedure van 96%.

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

Omdat een radicale prostatectomie (RP) in principe alleen verricht wordt bij gelokaliseerde ziekte, met een laag risico op metastasen, is ook het aantal positieve lymfeklieren dat gevonden wordt bij een pelviene lymfeklierdissectie meestal laag, niet meer dan één of twee positieve klieren [Tokuda 2010<sup>392</sup>]. Door het gebruik van risicotabellen (nomogrammen) is de noodzaak voor vriescoupe onderzoek van lymfeklieren afgenomen, evenals de noodzaak om bij iedere RP een lymfeklierdissectie te doen. Dit is mogelijk discutabel, omdat er vanuit enkele retrospectieve studies aanwijzingen zijn dat een ePLND een betere overleving geeft, maar dit moet nog bevestigd worden door prospectieve studies (zie verder).

## Conclusies:

<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat de sensitiviteit van vriescoupe onderzoek op lymfekliermetastasen varieert tussen de 30-70%, met een fout-negatief percentage van gemiddeld 40-70%.  Young 1999, Beissner 2002 <sup>28</sup> , Song 2010 <sup>363</sup>
<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat de sensitiviteit voor kleine metastasen (<5mm) varieert tussen 10-50%.  Kakehi 2000 <sup>205</sup> , Song 2010 <sup>363</sup> , Ponholzer 2012 <sup>304</sup>
<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat de sensitiviteit van vriescoupe onderzoek hoger is indien de indicatie bepaald wordt door de patholoog, in plaats van de uroloog.  Naraghi 1996

<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat vriescoupe onderzoek tijdens de operatie slechts kosteneffectief is bij hoog-risico patiënten [ $\geq$ cT2b en/of Gleason score $>7$ en/of PSA $>20$ ng/mL].  Garrett 2003 <sup>137</sup> , Beissner 2002 <sup>28</sup> , Young 1999
<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat de sensitiviteit van nomogrammen hoger is dan die van vriescoupe onderzoek: 67% versus 30%.  Beissner 2002 <sup>28</sup>

**Overwegingen:**

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

Een macroscopisch verdachte lymfeklier op basis van grootte en vorm wordt in 1.8% veroorzaakt door incidentele pathologie [Winstanley 2002<sup>438</sup>].

**Extended pelviene lymfeklierdissectie****Aanbevelingen:**

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

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

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

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

**Literatuurbespreking:**Aantal gevonden lymfeklieren

De extended pelviene lymfeklierdissectie (ePLND) is de beste stageringsmethode. Het aantal lymfeklieren dat gevonden wordt varieert sterk tussen verschillende centra als gevolg van verschillen in klinische praktijk tussen zowel urologen onderling als pathologen en PA-laboratoria [Masterson 2006<sup>246</sup>, Parkash 2010<sup>285</sup>, Meijer 2012<sup>249</sup>]. De verklaring voor deze verschillen vanuit de urologische praktijk, kunnen liggen in de techniek en de uitgebreidheid van de lymfeklierdissectie en de wijze van aanleveren - per zijde en bloc in één container of in meerdere containers per regio verdeeld, hetgeen een hogere opbrengst geeft [Masterson 2006<sup>246</sup>, Stein 2007<sup>370</sup>]. Extended PLND levert een groter aantal lymfeklieren op met twee of drie keer zoveel kans op detectie van lymfekliermetastasen [Briganti 2009b<sup>44</sup>, Masterson 2006<sup>246</sup>, Heidenreich 2002<sup>173</sup>, Allaf 2004<sup>8</sup>; Touijer 2007<sup>393</sup>]. Briganti et al [2007<sup>46</sup>] vond in een studie van 858 patiënten waarbij ePLND was gedaan dat de kans op detectie van lymfekliermetastasen toenam met het aantal uitgenomen lymfeklieren [mediaan van 14 lymfeklieren bij N0 en 18 lymfeklieren bij N1 ( $p < 0.001$ )]. Masterson et al [2006<sup>246</sup>] vonden in een studie van 5038 patiënten, 175 patiënten met lymfekliermetastasen (3.8%), ook een significante relatie tussen het aantal verwijderde lymfeklieren en het aantal positieve lymfeklieren ( $p < 0.0005$ ; mediaan van 9 lymfeklieren). Er bestaat geen officiële norm voor het aantal lymfeklieren dat gevonden moet worden, maar sommige studies leveren een gemiddelde van 20 (SD 6.6) lymfeklieren per patiënt [Weingärtner 1996<sup>433</sup>]. In een onderzoek van de International Society of Urological Pathologists (ISUP) onder pathologen, bleek dat het aantal in de praktijk gevonden lymfeklieren grote verschillen toonde: 46% vond  $<5$  lymfeklieren per RP; 40% vond 5-10 lymfeklieren; 8% vond 11-15 lymfeklieren en 3% vond  $>15$  lymfeklieren [Berney 2011<sup>30</sup>]. Verschillen in gevonden aantallen lymfeklieren kunnen ook ontstaan door verschillen in de pathologie praktijk. In dezelfde ISUP survey bleek 27% van de



pathologen al het ingezonden materiaal in te sluiten en te onderzoeken, en 60% alleen macroscopisch identificeerbare lymfeklieren, terwijl 8% slechts één coupe uit iedere lymfeklier nam. In de ISUP 2010 consensus bijeenkomst over dit onderwerp werd dit laatste algemeen inadequaats gevonden. Er werd geen consensus bereikt over het al (41% pro) dan niet (59% tegen) geheel onderzoeken van al het ingezonden weefsel (inclusief vet). Bij prostaatacarcinoom worden in ongeveer 6.5% van PLND metastasen gevonden in niet-palpabele lymfeklieren alsook in het vetweefsel [Epstein 1986, Montironi 2003<sup>257</sup>]. Ook de dissectie techniek van de patholoog kan tot verschillen in gevonden aantallen leiden, waarbij de sterke vervetting met slechts een kleine rand van resterend perifeer lymfeklierweefsel, soms ook nog discontinue, en de axiaal afgeplatte en longitudinaal relatief lange vorm van de pelviene lymfeklieren complicerende factoren zijn bij de identificatie en preparatie uit het omliggende vetweefsel en de microscopische reconstructie na lamelleren en inbedden [Wintanley 2002<sup>438</sup>]. Eén lymfeklier kan derhalve gemakkelijk geïnterpreteerd worden als meerdere lymfeklieren. Ook blijkt dat de definitie van een lymfeklier verschillend wordt gehanteerd waarbij voor de ene patholoog een kapsel en sinus een minimale eis is, en voor de ander een lymfocyten aggregaat al voldoende is [Parkash 2010<sup>285</sup>]. Parkash et al [2010] onderzochten de variabiliteit in tellen tussen 10 verschillende pathologen en vond bij een gemiddelde van 5.7 lymfeklieren een standaardvariatie van 1.3 met een 95% betrouwbaarheidsinterval van  $\pm 2.6$ .

### Diameter metastase

In de ISUP 2010 consensus bijeenkomst werd wel consensus bereikt over het vermelden van het aantal gevonden lymfeklieren (95%) en het vermelden van de maximale diameter van de grootste lymfekliermetastase (81%). Drie studies tonen aan dat de diameter (of volume) van de metastase in multivariaat analyse een onafhankelijke voorspellende waarde heeft voor kanker-specifieke overleving (CSS) en niet extranodale extensie (ENE). Cheng et al includeerde 212 patiënten en rapporteerde een mediaan van 14 lymfeklieren en 57% ENE, Boormans et al. includeerde 142 patiënten en rapporteerde gemiddeld 10 lymfeklieren en 44.4% ENE en Fleischmann et al.<sup>127</sup> includeerde 102 patiënten en rapporteerde een mediaan van 21 lymfeklieren en 70% ENE. Een studie van Griebeling et al. uit 1997 includeerde 60 patiënten en rapporteerde 57% ENE en vond wel een onafhankelijke voorspellende waarde voor extranodale extensie en CSS. De cut-off level van de diameter van de metastase varieerde echter per studie van 2 mm [Cheng 2000, Cheng 2012], 3 mm [Boormans 2008<sup>35</sup>] tot 6 mm [Fleischmann 2008<sup>127</sup>].

### Aantal positieve lymfeklieren

Het aantal positieve lymfeklieren (1, 2 of >2) heeft eveneens een voorspellende waarde [Cheng 2001<sup>71</sup>, Masterson 2006<sup>246</sup>, Briganti 2009a<sup>44</sup>, Von Bodman 2010<sup>423</sup>]. Masterson et al [2006<sup>246</sup>] vonden in een studie met 175 lymfeklier positieve patiënten een significante correlatie tussen het aantal positieve lymfeklieren en aantal biochemische recidieven, met verdubbeling van de HR bij meer dan 1 positieve lymfeklier. In de studie van Briganti et al [532 patiënten] was de 15 jaars kanker-specifieke overleving voor 1 of 2 positieve lymfeklieren 84% versus 62% voor >2 positieve lymfeklieren [ $p < 0.001$ ]. In de studie van Von Bodman et al<sup>423</sup> [207 patiënten] was de 2-jaars recidief-vrije overleving 65% bij één positieve lymfeklier, 48% bij twee en 10% bij drie positieve lymfeklieren. Er zijn ook indicaties dat lymfeklier dichtheid een grotere voorspellende waarde heeft. Cai et al [2011<sup>62</sup>] vonden bij 124 lymfeklier positieve patiënten [gemiddeld 5.2 lymfeklieren] dat niet het aantal positieve lymfeklieren, maar wel de lymfeklier dichtheid een onafhankelijke voorspellende factor was voor biochemisch recidief. De huidige TNM classificatie geeft op dit moment nog geen substratificatie voor positieve lymfeklieren. De incidentie van lymfeklier metastasen is laag, en de gepubliceerde studies betreffen case series, en geen gerandomiseerde multicenter trials.

### Gleason score metastase

In een studie met 242 geïncludeerde patiënten had 45% in de metastase een hogere Gleason score dan in de primaire tumor [Cheng 1999<sup>72</sup>]. Hoewel in univariate analyse er wel een significant slechtere overleving was (RR 1.8; BI: 0.7-4.7), bleek dit in de multivariaat analyse met correctie voor tumorvolume van de metastase niet meer een onafhankelijke prognostische factor. In een studie met 142 geïncludeerde patiënten werd in multivariaat analyse wel een correlatie gevonden voor zowel Gleason score ( $\leq 7$  versus  $> 7$ ) als tumorvolume ( $\leq 3$  mm versus  $> 3$  mm) van de metastase respectievelijk HR 1.8, CI: 1.1-3.1,  $p=0.021$  en HR 2.2, CI: 1.0-4.7,  $p=0.046$  [Boormans 2008<sup>35</sup>]. In een studie met 201 geïncludeerde patiënten was de Gleason score ook in univariate analyse, maar niet in multivariaat analyse, een predictieve factor [Hofer 2006<sup>179</sup>]. Voor tumor volume en ENE werd geen correlatie gevonden.

### **Conclusies:**

370



<b>Niveau 1</b>	<p>Het is aangetoond dat extended PLND een groter aantal lymfeklieren oplevert met twee of drie keer zoveel kans op detectie van lymfekliermetastasen.</p> <p>Masterson 2006<sup>246</sup>, Heidenreich 2002<sup>173</sup>, Allaf 2004<sup>8</sup>; Touijer 2007<sup>393</sup>, Briganti 2007<sup>46</sup>, Briganti 2009<sup>44</sup></p>
<b>Niveau 2</b>	<p>Het is aannemelijk dat het aantal gevonden lymfeklieren sterk varieert tussen verschillende centra als gevolg van verschillen in klinische praktijk tussen zowel urologen onderling als pathologen en PA-laboratoria. Er bestaat geen officiële norm voor het aantal lymfeklieren dat gevonden moet worden.</p> <p>Masterson 2006<sup>246</sup>, Stein 2007<sup>370</sup>, Parkash 2010<sup>285</sup>, Meijer 2012<sup>249</sup></p>
<b>Niveau 2</b>	<p>Het is aannemelijk dat de diameter (of volume) van de metastase een onafhankelijke voorspellende waarde heeft voor kanker-specifieke overleving. Extranodale extensie (ENE) heeft dit niet.</p> <p>Cheng 2000<sup>74</sup>, Boormans 2008<sup>35</sup>, Fleischmann 2008<sup>127</sup></p>
<b>Niveau 2</b>	<p>Het is aannemelijk dat het aantal positieve lymfeklieren (1, 2 of &gt;2) een onafhankelijke voorspellende waarde heeft voor kanker-specifieke overleving.</p> <p>Cheng 2001<sup>71</sup>, Masterson 2006<sup>246</sup>, Briganti 2009<sup>45</sup>, Von Bodman 2010<sup>423</sup></p>
<b>Niveau 4</b>	<p>De werkgroep is van mening dat er onvoldoende bewijs is dat de Gleason score van een lymfekliermetastase een onafhankelijke voorspellende waarde heeft voor kanker-specifieke overleving.</p>

**Overwegingen:**Addendum. Pathologie pelviene lymfeklierdissectie

Bij macroscopisch onderzoek worden de lymfeklieren door palpatie geïdentificeerd in het vetweefsel, waarbij rekening wordt gehouden met het feit dat pelviene lymfeklieren soms langgerekt en sterk vervet kunnen zijn. Indien identificatie door palpatie niet goed mogelijk is, wordt het weefsel gelamelleerd in 4 mm plakken en alsnog een poging gedaan om lymfeklieren in zijn geheel te reconstrueren. Per cassette wordt aan gegeven hoeveel delen van een lymfeklier worden ingesloten, zodat bij microscopische evaluatie en telling hiermee rekening kan worden gehouden. Alle lymfeklieren worden totaal ingesloten. De afmeting van een metastase wordt gedocumenteerd, macroscopisch (indien zichtbaar) en microscopisch. Indien minder dan 10 lymfeklieren worden gevonden kan overwogen worden om het resterende vetweefsel totaal in te sluiten.

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

# Gelokaliseerd prostaatacarcinoom

## Literatuurbespreking:

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

In deze module wordt met gelokaliseerd prostaatacarcinoom bedoeld: cT1-2 Nx-0 Mx-0 [UICC 2010]. Op grond van verschillende tumorparameters kan het gelokaliseerde prostaatacarcinoom ingedeeld worden in drie risicogroepen, waarbij de werkgroep ervoor heeft gekozen de EAU/ESTRO indeling aan te houden [Ash 2000<sup>468</sup>]:

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

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

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

Omdat de gemiddelde kans op overleving voor alle opties ongeveer gelijk is, wordt de keuze van behandeling ook beïnvloed door de kans op het ontwikkelen van langdurige bijwerkingen per modaliteit en de wens van de patiënt [Hall 2003<sup>631</sup>]. De voorlichting aan de patiënt en het patiënt perspectief worden verder besproken in het hoofdstuk nazorg en nacontrole.

In de Verenigde Staten is het aantal behandelingen met de drie actieve modaliteiten inmiddels vrijwel gelijk. Te verwachten valt dat dit binnen enkele jaren in de meeste Europese landen ook zo zal zijn. Behandelingen, zoals cryochirurgie, 'high intensity focused ultrasound' [HIFU] en focale therapie, waar nog onvoldoende ervaring mee bestaat en onvoldoende gegevens over de effecten op langere termijn bekend zijn, worden hier niet besproken. De werkgroep gaat er vanuit dat deze behandelingen slechts in onderzoeksverband worden uitgevoerd, met - bijbehorend - informed consent.

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Te verwachten uitkomsten bij actief volgen

### Aanbevelingen:

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

### Literatuurbespreking:

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

prostaatacarcinoom 63% (Aus 1995<sup>131</sup>, Hugosson 1997<sup>139</sup>). In een Deens onderzoek werd gekeken naar het natuurlijk beloop bij 719 patiënten met een prostaatacarcinoom zonder behandeling (Borre 1997<sup>133</sup>). 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<sup>140</sup>, 2004<sup>141</sup>).

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<sup>129</sup>, 2005<sup>130</sup>). 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<sup>144</sup>). 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<sup>143</sup>). Klotz vond een mediane PSA-verdubbelingstijd van 7 jaar; 42% had een PSAdt van meer dan 10 jaar. De auteur adviseert om bij een PSAdt van minder dan 3 jaar te behandelen (Klotz 2005<sup>142</sup>).

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<sup>135</sup>). 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<sup>145</sup>).

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<sup>147</sup>).

Bill-Axelsson et al gaven recent een update van de resultaten van een eerdere gerandomiseerde studie beschreven door Holmberg tussen afwachten en radicale prostatectomie bij een groep van 695 patiënten. 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 geïnccludeerd in deze studie, waarbij echter 76% een cT2 tumor had (Bill-Axelsson 2005<sup>132</sup>, Holmberg 2002<sup>138</sup>).

Wilt et al rapporteerden een gerandomiseerde studie waarbij door screening ontdekte patiënten met prostaatacarcinoom een radicale prostatectomie ondergingen of geobserveerd werden [Wilt, 2012<sup>436</sup>] Radicale prostatectomie verminderde de algehele of prostaatacarcinoom-specifieke mortaliteit niet na 12 jaar follow-up in de laag-risico groep.

Tegenwoordig wordt prostaatacarcinoom in circa 75% van de gevallen gevonden op grond van een verhoogd PSA zonder palpabele afwijking en daarmee mogelijk tenminste vijf jaar eerder gediagnosticeerd. In dat verband is een studie van Carter et al van belang, waar 81 mannen werden gevolgd met T1c 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<sup>515</sup>]. Van de Bergh et al hebben ook aangetoond dat tot 40% van de mannen met prostaatacarcinoom geen behandeling behoeft in de screeningsstudie van de ESRPC [Bergh 2009].

Samenvatting van resultaten van studies naar afwachtend beleid bij patiënten met gelokaliseerd prostaatacarcinoom

Referentie	Studie opzet	Resultaten
------------	--------------	------------

		Aantal patiënten		Belangrijkste factor/predictor
Borre 1997 <sup>499</sup>	cohort studie	719	42% ziekte-vrije overleving na 10 jaar	niet aangegeven
Hugosson 1997 <sup>663</sup>	prospectieve studie	514	50% kanker-specifieke mortaliteit na 15 jaar	niet aangegeven
McLaren 1998 <sup>727</sup>	prospectieve studie	113	68% totale overleving 5 jaar zonder behandeling	PSAdt <18 maanden
Neulander 2000 <sup>750</sup>	prospectieve studie		52% progressie na gemiddeld 35 maanden	IPSA >10, Gleason score 6
Carter 2002 <sup>515</sup>	prospectieve studie	81	31% progressie bij T1c tumoren	herhaalde positieve bipten
Patel 2004 <sup>769</sup>	retrospectieve studie	88	25% progressie na gemiddeld 44 maanden	IPSA en positieve herhalingsbipten
Johansson 2004 <sup>680</sup>	cohort studie	223	daling cumulatieve progressie-vrije overleving van 45% naar 36% na >15 jaar bij onbehandelde patiënten	langere volgtijd
Bill-Axelson 2005 <sup>484</sup>	gerandomiseerde studie	695	grotere kans op kankersterfte [30 na operatie tegen 50 zonder behandeling]	operatie versus geen behandeling
Wilt 2012 <sup>436</sup>	Gerandomiseerde studie	731	Geen verschil in algehele of prostaatcarcinoom-specifieke overleving	

Uit een Nederlandse studie van Post (2001<sup>146</sup>) bleek dat de belangrijkste factor voor overleving bij een cohort van 894 patiënten de co-morbiditeit was voor patiënten jonger dan 75 jaar.

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

Tabel 2

	N	Gemiddelde leeftijd	Criteria
Dall'Era	376	62	Gleason ≤3+3, PSAdt ≤0.15 ng/dL, ≤T2, ≤33% bipten positief, ≤ 50% bipten
Van den Berg <sup>400</sup>	616	66	Gleason ≤3+3, PSA ≤10 ng/mL, PSAdt ≤0,2 ng/dL, ≤T2, ≤2 bipten positief
Van As	326	67	Gleason ≤3+4, PSA ≤15 ng/mL, ≤T2a, ≤50% bipten positief
Soloway <sup>848</sup>	230	64	Gleason ≤6, PSA ≤10 ng/mL, ≤T2, ≤2 bipten positief, ≤ 20% bipten positief
Klotz <sup>215</sup>	453	70	Gleason ≤6, PSA ≤10 ng/mL [tot 1999: Gleason ≤3+4, PSA ≤15 ng/mL], <3 bipten positief, <50% elk bipt
Tosoain	633	66	Gleason ≤3+3, PSAdt ≤0.15 ng/mL, T1, ≤2 bipten positief, ≤50% bipten

Adamy <sup>3</sup>	238	64	Gleason ≤3+3, PSA ≤10 ng/mL, ≤T2a, ≤3 biopten positief, ≤50% lengte
--------------------	-----	----	---

Tabel 3

	Mediane follow-up[maanden]	Progressie			Overleving [%]		
		Biopsie [%]	PSA / PSA <sub>dt</sub>	Verzoek patiënt	OS	CSS	PFS
Dall'era	47	35	5	8	97	100	54
Van den Berg <sup>400</sup>	52	-	13	18	91	100	68
Van As	22	13	18	2	98	100	73
Soloway <sup>848</sup>	32	10	-	-	100	100	73
Klotz <sup>215</sup>	82	9	14	3	68	97	70
Tosoain	32	14	-	9	98	100	54
Adamy <sup>3</sup>	22	13	14	11	-	-	-

PSA<sub>dt</sub>: PSA verdubbelingstijd; OS: algehele overleving; CSS: kanker-specifieke overleving; PFS: progressie-vrije overleving

### Conclusies:

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

**Niveau 2:** A2 Bill-Axelsson 2005<sup>132</sup>, B Hugoson 1997<sup>139</sup>, Johansson 1997<sup>140</sup>

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

**Niveau 2:** B Wilt 2012<sup>436</sup>, B Albertsen 1998<sup>129</sup>, Steinberg 1998<sup>147</sup>

### Overwegingen:

Het is belangrijk een onderscheid te maken tussen actief volgen en waakzaam afwachten. Bij het eerste beleid zal bij progressie altijd nog een behandeling met curatieve intentie plaatsvinden en bij het tweede beleid zal pas behandeld worden als er symptomatische progressie optreedt. Het laatste beleid zal bij dit stadium van prostaatacarcinoom in de meeste gevallen gevolgd worden bij patiënten op oudere leeftijd of indien er sprake is van significante comorbiditeit. Uit de Canadese studie van Klotz et al (2005<sup>689</sup>) 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<sup>137</sup>).

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<sup>136</sup>).

## Te verwachten uitkomsten bij radicale prostatectomie

### Aanbevelingen:

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 besproken, waaronder ook uitwendige radiotherapie en brachytherapie, afgewogen tegenover actief volgen en waakzaam afwachten.

#### *Relatie tussen volume en kwaliteit met betrekking tot radicale prostatectomie.*

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

team wordt verricht.

### Literatuurbespreking:

Onder radicale prostatectomie wordt verstaan het verwijderen van de gehele prostaat inclusief (een gedeelte van) de zaadblaasjes. De behandeling kan zowel retropubisch als perineaal geschieden. Naast de open chirurgische techniek wordt (robot-geassisteerde) laparoscopische verwijdering van de prostaat in toenemende mate toegepast. Bij de zenuwsparende ingreep worden één of beide vaatzenuwstrengen dorsolateraal van de prostaat gespaard, waardoor de kans op erectiestoornissen afneemt. Dit is alleen mogelijk indien de aantoonbare tumor op ruime afstand van de vaatzenuwstreng gelegen is. Voorafgaand aan de prostatectomie kan een lymfeklierdissectie plaatsvinden. Deze ingreep is geïndiceerd, wanneer de Gleason score >7, de PSA >10 ng/mL en er sprake is van een T3 tumor.

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

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

In 1994 beschreven Zincke et al de 15 jaars resultaten na radicale prostatectomie bij patiënten met een klinisch beperkt carcinoom  $\leq T2c$ . De totale overleving na 10 en 15 jaar was respectievelijk 75% en 60% en gelijk aan de te verwachten mortaliteit bij een vergelijkbare leeftijdsgroep mannen zonder prostaatcarcinoom. Totale biochemisch- en klinisch recidief-vrije overleving waren na 10 en 15 jaar respectievelijk 52% en 40% en 72% en 61%. Patiënten met een hogere Gleason score hadden een slechtere overleving [93% voor Gleason score  $\leq 3$ ; 82% voor Gleason score 4-6; 71% voor Gleason score  $\geq 7$  na 15 jaar] [Zincke 1994<sup>934</sup>].

De resultaten van Baltimore zijn beschreven door Han et al bij een groep van 2404 patiënten (behandeling in de periode 1982 tot 1999, volgorperiode 1-17 jaar). Bij 17% was sprake van een recidief, bij 9.7% alleen biochemisch, bij 7.5% klinisch. De totale ziekte-vrije overleving na 10 en 15 jaar was respectievelijk 74% en 66%. De auteurs maakten wat betreft post-operatief recidief een onderscheid in drie groepen: -Gleason score 4+3 en Gleason score 8-10; -Gleason score 3+4; en Gleason score <7, waarbij Gleason score 4+3 dezelfde resultaten had als 8 tot 10 en Gleason score 3+4 tussen de vorige groep en de groep Gleason score <7 in lag [Han et al 2001<sup>159</sup>].

Hull analyseerde een groep van 1000 patiënten met een gelokaliseerd prostaatcarcinoom, allen geopereerd in de periode 1983-1998 door één uroloog. De gemiddelde volgorperiode was 53.2 maanden, mediaan 46.9 met een spreiding van 1 tot 170 maanden. Bij alle patiënten werd ook een lymfeklierdissectie verricht. Na 10 jaar was 75% ziekte-vrij en 84.2% vrij van metastasen. Actuariële kanker-specifieke overleving na die periode was 97.6%. Significante prognostische factoren waren initiële PSA-waarde, Gleason score en klinisch stadium. Bij 12.8% waren de resectieranden niet vrij [Hull 2002<sup>188</sup>].

Langetermijn resultaten worden beschreven in een artikel van Swanson. De minimale volgtijd was 22.5 jaar. De totale overleving was gelijk bij patiënten na radicale prostatectomie en bij gezonde mannen in dezelfde leeftijdsgroep [65% overleving na 15 jaar en 23% na 25 jaar]. Van de behandelde patiënten kreeg 37% een recidief en overleed 24% aan prostaatcarcinoom. Bij patiënten met een gelokaliseerd carcinoom was de recidiefkans 27% en bij de meer gevorderde carcinomen 83%. De mediane tijd tot recidief was 7 jaar, maar bijna de helft werd pas gevonden na meer dan 10 jaar [Swanson 2002<sup>867</sup>].

*Tabel 4 Samenvatting van resultaten van studies naar radicale prostatectomie bij patiënten met gelokaliseerd prostaatcarcinoom*

Referentie	Aantal patiënten	Resultaten	Belangrijkste factor/voorspeller
Zincke 1994 <sup>934</sup>	3170	52% recidief-vrije overleving na 10 jaar en 40% na 15 jaar	Gleason score [ $<4$ ; 4-6; $>6$ ]
Han 2001 <sup>159</sup>	2404	74% recidief-vrije overleving na 10 jaar en 66% na 15 jaar	Gleason score [4+3 tot 10; 3+4; $<7$ ]
Hull 2002 <sup>188</sup>	1000	75% recidief-vrije overleving na 10 jaar	iPSA; Gleason score en klinisch stadium
	131		



Swanson 2002 <sup>867</sup>	Volgtijd minimaal 22.5 jaar. Gelijke overleving met gezonde mannen van zelfde leeftijd.	Meer recidieven bij lokaal gevorderd carcinoom en bij hoger gegradeerde tumoren
--------------------------------	---	---

De resultaten van laparoscopische prostatectomie, al dan niet met de operatierobot, lijken bemoedigend, maar de volgtijd is nog betrekkelijk kort. De opnameduur kan met deze behandeling verminderd worden, evenals de reconvalescentie periode. De uitkomsten lijken gelijk aan die van open chirurgie, hoewel de bijwerkingen bij robot-geassisteerde minder lijken [Guillonnet al 2003<sup>629</sup>, Ficarra 2009, Tewari 2012<sup>388</sup>, Navarra 2011<sup>271</sup>].

#### *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 [Vasdev 2012]. Hu et al berichtten over een serie van 358 laparoscopische procedures [met en zonder robot] en zij concludeerden dat de chirurg een belangrijke rol speelde met betrekking tot het aantal complicaties, maar de morbiditeit verschilde niet veel in vergelijking met de open procedure [Hu 2006<sup>661</sup>]. De postoperatieve mortaliteit is bij de open procedure laag. Meer relevante uitkomstmaten zijn de kans op morbiditeit of complicaties en de kans op adjuvante hormonale therapie.

#### *Volume op het niveau van het ziekenhuis:*

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

*Tabel 5 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 <sup>479</sup>	VS	11522/403	% 30-dagen mortaliteit / % post-operatieve complicaties	1-33 34-61 62-107 114-252	0.5 / 32 0.5 / 31 0.5 / 30 0.5 [NS] / 27
Hu, 2003 <sup>660</sup>	VS	2292/1210	Adjusted odds ratio ziekenhuis complicaties	<60 >60	1.0 0.84 [NS]
Ellison, 2005 <sup>569</sup>	VS	12635/348	% adjuvante hormonale therapie / adjusted Hazard Ratio	1-33 34-61 62-107 108-303	34.7 / 1.25 32.8 / 1.11 33.4 / 1.03 36.9 / 1.0

#### *Volume op het niveau van de arts:*

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

*Tabel 6 Overzicht van studies naar prostatectomie op artsniveau*

Referentie	Land	Aantal patiënten/ ziekenhuizen	Uitkomstmaat	Aantal ingrepen per jaar	Resultaten
Begg, 2002 <sup>479</sup>	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 <sup>660</sup>	VS	2292/1788	Adjusted odds ratio [95%BI] ziekenhuis complicaties	<60 >60	1.0 0.53 [0.32-0.89]
-------------------------	----	-----------	---	------------	----------------------------

*Welk type operatie geeft de beste resultaten?*

Zoals boven beschreven kan een radicale prostatectomie op verschillende manieren uitgevoerd worden: open, laparoscopisch en met behulp van de operatierobot (Robot-geassisteerde laparoscopische prostatectomie-RALP). Verschillende meta-analyses zijn uitgevoerd op de beschikbare data; het aantal gerandomiseerde studies is echter beperkt.

In een meta-analyse van Novara et al [2012<sup>271</sup>] blijken de oncologische resultaten, d.w.z. positieve snijvlakken en biochemische recidieven, gelijk bij de verschillende operatietechnieken. In een meta-analyse van Tewari et al [2012<sup>388</sup>] is het aantal positieve snijvlakken significant lager met de RALP t.o.v. laparoscopie en open chirurgie.

In een tweede meta-analyse van Novara et al [2012<sup>271</sup>] werd gekeken naar de perioperatieve complicaties. Het bloedverlies en aantal bloedtransfusies is significant lager bij een RALP t.o.v. een open operatie. Het aantal bloedtransfusies is ook significant lager bij een RALP t.o.v. de laparoscopische ingreep.

Ficarra et al [2012-2]<sup>122</sup> onderzochten de erectiele functie 12 maanden na een operatie en vonden significant minder erectiele disfunctie na RALP t.o.v. de open operatie. Het verschil tussen RALP en laparoscopie was niet significant verschillend.

In een tweede meta-analyse van Ficarra et al [2012-1]<sup>121</sup> werd de urine continentie 12 maanden na de operatie vergeleken. Deze bleek significant beter te zijn na RALP dan na een laparoscopische operatie (OR: 2.39; p = 0.006) of open operatie (OR: 1.53; p = 0.03) te zijn.

In een gerandomiseerde studie werd de erectiele functie 12 maanden na operatie vergeleken in 128 mannen geopereerd met de robot (n=64) en de conventionele laparoscopie (n=64) [Asimakopoulos 2011<sup>18</sup>]. De mogelijkheid om tot coïtus te komen was significant beter na RALP (32% vs. 77%, P < 0.0001). Porpiglia et al [2013]<sup>306</sup> vergeleken in een gerandomiseerde studie RALP met laparoscopie. In beide armen werden 60 patiënten geïncludeerd. De continentie was 3 maanden na de operatie 80% in de RALP groep en 61.6% in de laparoscopie groep (p = 0.044) en na 1 jaar was de continentie respectievelijk 95% en 83.3% (p = 0.042). Onder de pre-operatief potente mannen was het herstel van de erectiele functie 80% na RALP en 54.2% (p = 0.020) na conventionele laparoscopie.

**Conclusies:**

<b>Niveau 2:</b>	Het is aannemelijk dat de 10-jaars (totale) overleving van patiënten met een gelokaliseerd prostaatacarcinoom na radicale prostatectomie ongeveer 75% is en de 15-jaars overleving ongeveer 60% en daarmee gelijk aan de te verwachten overleving bij mannen in dezelfde leeftijdsgroep zonder kanker. De ziekte-vrije overleving 10 jaar na radicale prostatectomie is ongeveer 75%. B Zincke 1994 <sup>155</sup> , Han 2001 <sup>149</sup> , Hull 2002 <sup>150</sup> , Swanson 2002 <sup>153</sup> , Stephenson 2011
<b>Niveau 2:</b>	Het is aannemelijk dat er na een radicale prostatectomie minder complicaties zijn, wanneer deze operatie uitgevoerd wordt in een hoog-volume ziekenhuis en door een uroloog (team) die de ingreep regelmatig verricht.  B Ellison 2000 <sup>157</sup> , Hu 2006 <sup>160</sup> , Begg 2002 <sup>156</sup>
<b>Niveau 4</b>	De werkgroep is van mening dat er geen relatie is aangetoond tussen oncologische resultaten en aantal verrichte procedures (open of laparoscopisch).
<b>Niveau 2</b>	Er zijn geen aanwijzingen voor verschillen in oncologische resultaten na open, laparoscopische of robot-geassisteerde operaties.  A2 Ficarra 2009 <sup>123</sup> , Tewari 2012 <sup>388</sup>
<b>Niveau 4</b>	Volgens de NvU kwaliteitsnormen wordt het aanbevolen om tenminste 20 procedures per jaar te verrichten.

*Welk type operatie geeft de beste resultaten?*

<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat het aantal positieve snijvlakken lager is na RALP dan na open prostatectomie of conventionele laparoscopie.  A Tewari 2012 <sup>388</sup>
<b>Niveau 1</b>	Het is aangetoond dat de continentie 12 maanden na operatie significant beter is na RALP vergeleken met laparoscopische of open operatie.  A Ficarra 2012-1 <sup>121</sup> , A Ficarra 2012-2 <sup>122</sup> , A Asimakopoulos 2011 <sup>18</sup>
<b>Niveau 1</b>	Het is aangetoond dat het aantal bloedtransfusies na RALP lager is dan na laparoscopische of open operatie.  A Novara 2012 <sup>271</sup>
<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat het herstel van erectiele functie sneller is na RALP in vergelijking met laparoscopische operatie.  B Porpiglia 2013 <sup>306</sup>

**Overwegingen:**

Resultaten na radicale prostatectomie zijn afhankelijk van T-stadium, iPSA en Gleason score en van de chirurgische ervaring. Bedacht moet worden dat veel grote series resultaten geven van patiënten die behandeld werden in de tijd dat er nog geen uitgebreide staging mogelijk was door beperkte beeldvorming, nog niet bekend zijn van PSA-bepalingen en ontbreken van de Gleason indeling. Het is noodzakelijk dat de operaties door een vast team uitgevoerd worden en dat minimaal 20 procedures per jaar verricht worden en dat de gegevens van de operatie ingevoerd worden in de landelijke database. Belangrijk is dat bij de voorlichting aan de patiënt de eigen resultaten van de chirurgische behandeling besproken worden.

**Te verwachten uitkomsten bij uitwendige radiotherapie****Aanbevelingen:**

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

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

**Literatuurbespreking:**

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

Een dosis van 78-80 Gy, of biologisch equivalent, is gewenst. Minstens 5 gerandomiseerde gecontroleerde studies hebben aangetoond dat dosisescalatie leidt tot een verbeterde uitkomst voor de verschillende

risicogroepen (zie tabel 1) [Dearnaley 2007<sup>100</sup>] [Zietman 2010<sup>453</sup>] [Kuban 2011<sup>220</sup>] [Al-Mamgani 2011<sup>12</sup>] [Beckendorf 2011]. Vier van deze studies gebruikten in de dosis escalatie arm een dosis tussen 78-80 Gy, alleen de Engelse MRC studie gebruikte een wat lagere dosis [74 Gy].

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

Vrijwel alle gerapporteerde uitkomsten na uitwendige radiotherapie zijn gebaseerd op fractiegroottes in de range 1.8-2.5 Gy. Er zijn het afgelopen decennium een aantal publicaties verschenen die veronderstelden dat de  $D_{95}$  ratio voor het prostaatcarcinoom laag zou zijn. Dit zou kunnen betekenen dat hypofractionering, hier gedefinieerd als fractiegrootte  $>2.5$  Gy, leidt tot een betere uitkomst [Fowler 2001<sup>128</sup>; Brenner 2002<sup>43</sup>]. Een ander voordeel is dat bij hypofractionering de patiënt minder vaak hoeft te worden bestraald. De vraag of hypofractionering inderdaad veilig en even effectief of effectiever is dan normaal gefractioneerde radiotherapie, moet echter nog worden beantwoord. Er zijn momenteel geen goede gepubliceerde fase III studies voorhanden. De enige gepubliceerde gerandomiseerde fase III studie heeft onvoldoende power om de vragen over effectiviteit en veiligheid van hypofractionering te kunnen beantwoorden. [Arcangeli 2011<sup>15</sup>, Vogelius 2011<sup>422</sup>].

Het is aannemelijk dat er een dosis volume-effect relatie bestaat tussen late toxiciteit en het volume bestraald gezond weefsel bij radiotherapie voor het prostaatcarcinoom. Dit is vooral het geval voor bestraling-geïnduceerde rectumtoxiciteit. In de Nederlandse CKVO 96-10 trial vond men dat rectaal bloedverlies na radiotherapie voor het prostaatcarcinoom gecorreleerd is met het volume van het rectum dat een dosis ontvangt van  $\geq 55-65$  Gy [Peeters 2006<sup>290</sup>]. In een uitgebreid review artikel vond men dat het volume van het rectum dat een dosis ontvangt van  $\geq 60$  Gy consistent is geassocieerd met het risico op graad  $\geq 2$  rectumtoxiciteit of rectaal bloedverlies [Michalski 2010<sup>253</sup>]. Hoewel minder sterk, lijkt er ook een dosis-volume effect relatie te gelden voor de blaastoxiciteit en erectiele disfunctie [MacRoach 2010] [Viswanathan 2010]. Het is dus van belang bij een prostaatbestraling de dosis op de omringende gezonde organen zo laag mogelijk te houden. Met moderne technieken zoals IMRT en IGRT neemt het bestraald volume gezond weefsel bij radiotherapie af t.o.v. de "oude" technieken zoals 3D conformatie radiotherapie [3DCRT]. Een directe vergelijking van IMRT/IGRT met oudere technieken heeft niet plaats gevonden en zal ook niet meer gaan plaatsvinden. Het lijkt onhaalbaar en onethisch een dergelijke studie uit te voeren. Uit diverse retrospectieve of subgroep analyses blijkt dat de toxiciteit met de invoering van IGRT en IMRT significant en substantieel afneemt zonder verlies aan effectiviteit. Al-Mamgani et al vonden in de Nederlandse CKVO 96-10 trial een 20% incidentie van  $\geq$ graad 2 rectumtoxiciteit voor IMRT vs. 60% voor 3DCRT [ $p = 0.001$ ] [Al-Mamgani 2009<sup>11</sup>]. Zelefsky et al vonden na 3 jaar met IMRT vs. 3DCRT een 2% vs. 14% incidentie van late GI  $\geq$ graad 2 toxiciteit [ $p = 0.005$ ] voor 3DCRT tot een zelfde dosis [Zelefsky 2001<sup>929</sup>].

De positie van de prostaat binnen het lichaam varieert aanzienlijk als gevolg van verschillen in blaas- en rectum volume. Als men hiervoor niet corrigeert, is een aanzienlijke marge van 1 cm of meer om de prostaat nodig om er zeker van te zijn dat men de prostaat niet mist [Van Herk 2005] [Litzenberg 2006<sup>237</sup>]. Een dergelijke marge is niet aantrekkelijk uit het oogpunt van toxiciteit (zie boven). Met image guided radiotherapie [IGRT] wordt hier bedoeld dat men corrigeert voor positie veranderingen van de prostaat. IGRT voor prostaatcarcinoom kan op verschillende manieren worden toegepast, off-line, on-line, met prostaatmarkers of cone beam CT [CBCT]. Er valt geen uitspraak te doen over welke strategie het beste is, alle strategieën leiden tot een substantiële afname van de marge, en dus het bestraald volume gezond weefsel, terwijl het doelgebied een adequate dosis krijgt. [Nijkamp 2007] [van der Heide 2007<sup>401</sup>] [Langenhuijsen 2011<sup>227</sup>] Bovendien zijn er aanwijzingen dat men zonder IGRT tumor mist. Zelefsky et al vonden voor hoog-risico prostaatcarcinoom een significante verbetering in de uitkomst wat betreft biochemische controle voor IGRT vs. bestraling zonder image guidance [Zelefsky 2012<sup>443</sup>]. Heemsbergen et al. en de Crevoisier et al vonden een significante afname in biochemische controle en een toename in klinische recidieven bij patiënten die door een groot rectum volume een groter risico hadden op variatie van de positie van de prostaat [de Crevoisier 2005<sup>96</sup>, Heemsbergen 2007<sup>169</sup>].

#### *Relatie tussen volume en kwaliteit met betrekking tot uitwendige radiotherapie.*

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

nacontrole.

De uitkomsten na uitwendige radiotherapie zijn samengevat in tabel 1. De gerapporteerde uitkomsten na uitwendige radiotherapie variëren nogal naar gelang patiënten selectie (laag-, matig-, of hoog-risico prostaatcarcinoom), de gegeven dosis [wel/geen dosis escalatie], wel/geen [neo]adjuvante hormonale therapie en het jaartal van publicatie. Bedacht moet worden dat veel van de resultaten in de gerapporteerde series patiënten betreffen die behandeld werden in de tijd dat er nog geen uitgebreide stagering mogelijk was door beperkte beeldvormende apparatuur en nog geen moderne bestralingstechnieken voor handen waren. Een grote serie uit het MD Anderson Cancer Center van 2675 patiënten, waarbij de patiënten werden onderverdeeld in 3 behandelperiodes: 1987-1993 [n=722], 1994-1999 [n=828], en 2000-2007 [n=1125], liet zien dat de ziekte-vrije overleving na uitwendige radiotherapie de afgelopen 20 jaar voor alle patiëntengroepen significant is verbeterd [Kim 2012<sup>210</sup>]. Een grote serie uit het Memorial Sloan-Kettering Cancer Center rapporteerde een 7-jaars biochemisch-vrije overleving van 90% voor het laag-risico, 72% voor het matig-risico en 54% voor het hoog-risico prostaatcarcinoom [Zelevsky 2008<sup>448</sup>]. Er zijn nog geen grote series met een lange follow-up [10 jaar] na hoge dosis RT [ $\geq 78$  Gy] voorhanden. Een kleinere serie uit het Memorial Sloan-Kettering Cancer Center rapporteerde een 10-jaar biochemisch-vrije overleving van 81% voor het laag-risico, 78% voor het matig-risico en 62% voor het hoog-risico prostaatcarcinoom na hoge dosis radiotherapie [Alicikus 2011<sup>7</sup>].

Auteurs, jaartal	Mate van bewijs	Studie type	Populatie [incl. steek-proefgrootte]	Inclusie criteria	Interventie	Resultaat	Opmerking commentaar
Al-Mamgani 2011 <sup>12</sup>	A	Gerandomiseerd fase III	669	T2-T4N0M0	78 vs. 68 Gy	5-jaar biochemisch-vrije overleving: 64% vs 54% 7-jaar biochemisch-vrije overleving: 56% vs. 45% [p = 0.03]	
Kuban 2011 <sup>220</sup>	A	Gerandomiseerd fase III	301	T1b-T3N0M0	78 vs. 68 Gy	10-jaar biochemisch-vrije overleving PSA $\leq 10$ : 76% vs. 70% PSA $> 10$ : 74% vs 43%	Voor PSA ook de ziekte-specifieke overleving significant 96% vs. 81%
Zietman 2010 <sup>453</sup>	A	Gerandomiseerd fase III	390	T1b-T2b en PSA $< 15$	79.2 vs. 70.2 Gy	10-jaar biochemisch-vrije overleving 83.3% vs. 68.7%	50.4 Gy for Surdosage protonen
Beckendorf 2011 <sup>25</sup>	A	Gerandomiseerd fase III	306	T1b-T3aN0M0 PSA $< 50$	80 vs. 70 Gy	5-jaar biochemisch-vrije overleving 76.5% vs. 68%	
Dearnaley 2007 <sup>100</sup>	A	Gerandomiseerd fase III	843	T1-T3bN0M0	74 vs. 64 Gy	5-jaar biochemisch progressie-vrije overleving 71% vs. 60 %	Alle patiënten kregen 6 maanden [neo]adjuvante hormonale therapie [LHRH]
Zelevsky 2008 <sup>448</sup>	C	Retrospectief	2047	T1-T3N0M0	66-86.4 Gy	7-jaar biochemisch-vrije overleving: Laag-risico: 90% Matig-risico: 72% Hoog-risico: 54%	

Alicikus <sup>7</sup> 2011	C	Retrospectief	170	T1-T3N0M0	81 Gy	10-jaars biochemisch-vrije overleving: laag-risico: 81% matig-risico: 78% hoog-risico: 62%
-------------------------------	---	---------------	-----	-----------	-------	---

**Conclusies:**

<b>Niveau 1</b>	Het is aangetoond dat een dosis van 78-80 Gy, of biologisch equivalent, tot een betere ziekte-vrije overleving leidt dan doses $\leq 70$ Gy bij een acceptabele toename in toxiciteit.  A: Dearnaley 2007 <sup>100</sup> , Zietman 2010 <sup>453</sup> , Kuban 2011 <sup>220</sup> , Al-Mamgani 2011 <sup>12</sup> , Beckendorf 2011 <sup>25</sup>
<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat er een dosis-volume effect relatie bestaat voor bestraling-geïnduceerde toxiciteit bij de prostaat: hoe kleiner het volume bestraald gezond weefsel, hoe lager de kans op lange termijns toxiciteit.  B: Peeters 2006 <sup>290</sup> , Roach 2010 <sup>317</sup> , Viswanathan 2010 <sup>421</sup> , Michalski 2010 <sup>253</sup> .
<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat door de toepassing van IGRT, waarbij wordt gecorrigeerd voor positie veranderingen van de prostaat, bestraald kan worden met kleinere marges wat leidt tot kleinere volumina bestraald gezond weefsel en een afname in late toxiciteit.  B: Zelefsky 2012 <sup>443</sup> , Nijkamp 2007 <sup>267</sup> , van der Heide 2007 <sup>401</sup> , Langenhuisen 2011 <sup>227</sup> , de Crevoisier 2005 <sup>96</sup> , Heemsbergen 2007 <sup>169</sup> .
<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat, afhankelijk van de risicogroep, laag-, matig-, of hoog-risico, de gegeven dosis $\leq 70$ Gy vs. 78-80 Gy en wel/geen adjuvante hormonale therapie, de ziekte-vrije overleving van patiënten met een gelokaliseerd prostaatacarcinoom na uitwendige radiotherapie varieert. De 5-jaars ziekte-vrije overleving na 78-80 Gy uitwendige radiotherapie is ongeveer 64-90%, de 7-jaars ziekte-vrije overleving 54-90% en de 10-jaars ziekte-vrije overleving 40-80%.  B: Dearnaley 2007 <sup>100</sup> , Zietman 2010 <sup>453</sup> , Kuban 2011 <sup>220</sup> , Al-Mamgani 2011 <sup>12</sup> , Beckendorf 2011 <sup>25</sup> , Zelefsky 2008 <sup>448</sup> , Alicikus 2011 <sup>7</sup>

**Overwegingen:**

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

De toegenomen technische mogelijkheden voor hoge precisie bestraling worden over het algemeen geschaard onder de term beeldgestuurde bestraling (Image Guided RadioTherapy, IGRT). Toch zijn er



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

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

## Te verwachten uitkomsten bij brachytherapie

### Aanbevelingen:

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

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

De werkgroep adviseert dat brachytherapie regelmatig wordt verricht om voldoende ervaring te behouden en om te kunnen gaan met eventuele complicaties na de behandeling. Er wordt voor gekozen om de NvU adviezen te volgen die ook gelden voor radicale prostatectomie, namelijk ten minste 20 ingrepen per centrum per jaar, alhoewel onderbouwing hiervoor ontbreekt.

### Literatuurbespreking:

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 zaden (I-125) in de prostaat achtergelaten. De huidige intra-operatieve planningssystemen maken een optimale dosisverdeling binnen de prostaat mogelijk met gedeeltelijke sparing van urethra en rectum [Nag 2001<sup>746</sup>, Zelefsky 2003<sup>931</sup>]. De behandeling geschiedt meestal in dagopname. Contra-indicaties voor brachytherapie zijn recente TURP, matig tot ernstige mictiklachten (IPSS >15 International Prostate Symptom Score), slechte uroflowmetrie (Qmax <15 mL/sec), residu >200cc en groot prostaatvolume (>50cc), omdat dan de kans op bijwerkingen aanzienlijk toeneemt of een optimale implantatie niet mogelijk is [Ash 2000<sup>468</sup>].

Op dit moment zijn vele uitgebreide lange-termijn resultaten beschreven van low-dose rate (LDR) brachytherapie [tabel 8]. Er zijn aanwijzingen dat HDR monotherapie dezelfde effectiviteit heeft, maar dit wordt over het algemeen gefractioneerd gegeven. Er zijn vrijwel geen studies verricht naar LDR voor hoog-risico prostaatcarcinoom. Over het algemeen wordt hiervoor uitwendige radiotherapie toegediend in combinatie met eventueel HDR brachytherapie om de dosis op de tumor te verhogen

Tabel 8 Biochemische controle na LDR brachytherapie als monotherapie

Referentie	aantal patiënten	mediane follow-up	10-jaars ziekte-vrije overleving, laag-risico prostaatcarcinoom	10 jaar ziekte-vrije overleving, matig-risico prostaatcarcinoom
Morris 2012	1006	7.5 jaar	97%	94%
Hinnen 2009	921	9 jaar	96%	87%
Zelefsky 2007	2693	8 jaar	92%	86%
Sylvester 2011	215	15 jaar	15-jaar: 86%	15-jaar: 80%
Henry 2010	1298	5 jaar	80%	72%

Het gebruik van andere bronnen dan I-125 lijkt weinig verschil te geven met de resultaten van de behandeling met I-125 en deze worden in Europa weinig toegepast [Blasko 2000<sup>490</sup>].

Een prostaatvolume van meer dan 50cc kan gereduceerd worden door een kortdurende hormonale voorbehandeling [3 tot 6 maanden], waardoor het volume met 30-50% kan afnemen en brachytherapie alsnog kan worden uitgevoerd [Kucway 2002<sup>702</sup>]. Wel is er dan meer kans op mictieklachten na behandeling.

### Conclusies:

<b>Niveau 2</b>	<p>Het is aannemelijk dat de 10 jaars ziekte-vrije overleving bij patiënten met een laag- tot matig-risico gelokaliseerd prostaatcarcinoom na brachytherapie respectievelijk 95% en 90% bedraagt.</p> <p>B: Morris 2012, Hinnen 2009, Zelefsky 2007, Sylvester 2011, Henri 2010</p>
<b>Niveau 2:</b>	<p>Het is niet aannemelijk dat uitwendige radiotherapie plus brachytherapie bij patiënten met een gelokaliseerd prostaatcarcinoom betere resultaten geeft bij de laag- en matig-risicogroep patiënten, terwijl de morbiditeit wel lijkt toe te nemen. Mogelijk is er een subgroep binnen de matig-risico groep die hier wel voordeel van zou kunnen hebben.</p> <p>B Blasko 2000<sup>171</sup>, Potters 2003<sup>180</sup>, Merrick 2005<sup>178</sup></p>

### Overwegingen:

Brachytherapie heeft, net als uitwendige radiotherapie, zeer veel technische mogelijkheden die op zich verschillend zijn in uitvoering. Zo zijn er verschillen in bronsoort, bronactiviteit, totale dosis, marges en bijvoorbeeld verschillen in bronposities in de prostaat. Of dit de klinische resultaten zal beïnvloeden zal waarschijnlijk nooit wetenschappelijk kunnen worden aangetoond. Er worden eisen gesteld ten aanzien van de kwaliteit, zoals dosimetrie analyse post-implantatie. Deze eisen staan uitgebreid beschreven in de internationale richtlijnen van ESTRO-EAU, ABS, AAPM en andere. In deze eisen staat het gebruik van MRI om de behandeling te plannen niet beschreven aangezien wetenschappelijke winst hiervan nog niet is aangetoond. Toch lijkt het logisch de getoonde positie van de tumor in relatie tot de prostaat mee te nemen bij het uitvoeren van het een brachytherapie procedure.

## Te verwachten uitkomsten bij (neo)adjuvante hormonale therapie

### Aanbevelingen:

(Neo)adjuvante hormonale therapie in combinatie met operatie of bestraling bij patiënten met een gelokaliseerd prostaatcarcinoom met een laag- of matig-risico wordt niet aanbevolen.

### Literatuurbespreking:

Er zijn weinig series waar de rol van [neo]adjuvante hormoontherapie in combinatie met radicale prostatectomie vergeleken werd aan de hand van de risico classificaties. Het lijkt echter wel dat er minder positieve snijvlakken zijn indien neo-adjuvante hormoontherapie gegeven wordt, maar dit vertaalt zich niet in een betere algehele overleving [Kumar 2006].

De rol van (neo)adjuvante hormonale therapie is bij het gelokaliseerde prostaatcarcinoom, en zeker bij de laag-risico groep, onduidelijk [Roach 2003<sup>319</sup>]. Ciezki et al onderzochten 168 mannen na radicale prostatectomie, uitwendige radiotherapie of brachytherapie op de waarde van hormonale therapie en concludeerden dat bij de laag- en matig-risico groepen geen voordeel gezien wordt van de toevoeging van hormonale behandeling [Ciezki 2004]. Merrick et al toonden aan dat hormonale therapie naast de brachytherapie geen verbetering van de resultaten gaf bij laag- en matig-risico patiënten, maar wel bij hoog-risico patiënten. Uit de EPC (Early Prostate Cancer) 22 studie is gebleken dat adjuvante behandeling met bicalutamide zelfs een negatief effect heeft op de overleving in deze groep [McLeod 2006]. Als er een indicatie voor hormonale therapie wordt gesteld, is een kortdurende behandeling met een LHRH agonist van zes maanden voldoende, zeker wanneer een conventionele dosis radiotherapie wordt gegeven en er een Gleason score van 7 is [d'Amico 2011]. Er bestaan echter aanwijzingen dat een dergelijk beleid het

behoud van de erectiele functie benadeelt en bij brachytherapie de curatiekans negatief beïnvloedt [Beyer 2003<sup>481</sup>].

### Conclusies:

<b>Niveau 2:</b>	Het is niet aannemelijk dat (neo)adjuvante hormonale therapie in combinatie met bestraling bij patiënten met laag- en matig-risico gelokaliseerd prostaatkarcinoom bijdraagt aan de overlevingskans van de patiënt.  B Roach 2003 <sup>188</sup> , Ciezki 2004 <sup>185</sup> , Merrick 2005 <sup>187</sup>
<b>Niveau 4</b>	De werkgroep is van mening dat, als er een indicatie voor aanvullende hormonale therapie wordt gesteld, een kortdurende behandeling van zes maanden dan voldoende lijkt.
<b>Niveau 2</b>	(Neo)adjuvante hormoontherapie in combinatie met een radicale prostatectomie wordt niet aanbevolen bij een laag- en matig-risico gelokaliseerd prostaatkarcinoom.  Kumar Cochrane review 2006

## Beste behandeling gelokaliseerd prostaatkarcinoom

### Aanbevelingen:

Indien er sprake is van een gelokaliseerd prostaatkarcinoom moet met de patiënt besproken worden tot welke risicogroep hij behoort en afhankelijk daarvan moeten de verschillende behandelingen besproken worden. Hierbij dienen naast de oncologische uitkomsten ook de functionele resultaten aan bod te komen. De patiënt zal ook een gesprek aangeboden krijgen bij de radiotherapeut. De eigen resultaten moeten gepresenteerd worden en niet de resultaten uit de literatuur. Er zal ook aandacht geschonken moeten worden aan mogelijke behandeling van korte- en lange-termijn complicaties.

### Literatuurbespreking:

#### Resultaten van diverse behandelingen gerelateerd aan de risicogroep

De discussie over de beste behandeling van prostaatkarcinoom centreert zich rond de uitkomst 'tumorcontrole' en de beperking van bijwerkingen. De resultaten van verschillende behandelingen laten zien dat deze resultaten vooral afhangen van de risicogroep en niet van de uitgevoerde behandeling. Resultaten na 10 jaar zijn voor alle modaliteiten bekend, waaronder erg goede, bij geselecteerde populaties. Door recente innovaties bij verschillende modaliteiten wordt er, naast afname van de toxiciteit een toename van biochemische controle (BFS) en ziekte-vrije overleving (DFS) gerapporteerd. Er zijn geen gerandomiseerde studies beschreven die de verschillende behandelingsmodaliteiten vergelijken, zodat een objectieve vergelijking van de resultaten niet mogelijk is.

#### *Chirurgie*

Voor de radicale prostatectomie zijn lange follow-up resultaten voorhanden [Augustin 2003]. Voor chirurgische technieken zoals zenuwsparende en laparoscopische prostatectomie al of niet robot geassisteerd worden ongeveer vergelijkbare resultaten gezien voor tumorcontrole [Ficarra 2009<sup>123</sup>; Tewari 2012<sup>388</sup>, Ploussard 2012].

#### *Uitwendige radiotherapie*

De standaard dosis bij uitwendige radiotherapie van het prostaatkarcinoom is, in de periode 2008-2013, met 10% toegenomen, met als gevolg een verbetering van de PSA-vrije overleving, de ziekte-specifieke overleving, maar niet van de algehele overleving [Pollack 2002<sup>788</sup>, Zietman 2005<sup>932</sup>, Dearnaley 2007<sup>100</sup>, Peeters 2006<sup>290</sup>, Kuban 2008]. De winst is een afname van de kans op salvage- en hormoon behandeling. Met optimale techniek (IMRT en IGRT) en dosering wordt een 10-jaars PSA-vrije overleving tot 93% gerapporteerd voor de laag-risico groep en tot 70% voor de matig-risico groep [Zietman 2004<sup>932</sup>]. Dankzij

genoemde technieken en door de combinatie met brachytherapie is er ruimte voor nog verdere dosisescalatie. De toegevoegde waarde hiervan is aangetoond bij hoog-risico prostaatacarcinoom (3-jaar PSA-vrije overleving van 78% naar 97% na 86.4 Gy) [Zelevski 2012], maar dit dient te worden afgewacht bij laag- en matig-risico karakteristieken.

### *Brachytherapie*

Bij patiënten met laag- en matig-risico gelokaliseerd prostaatacarcinoom worden resultaten gerapporteerd, vergelijkbaar met die van andere behandelmodaliteiten [Zelevski 2007<sup>448</sup>, Morris 2009, Vargas 2012] met 10-jaars PSA-vrije overleving, ziekte-specifieke overleving en algehele overleving van respectievelijk 88%, 96% en 68% voor laag-risico prostaatacarcinoom en 10-jaars PSA-vrije overleving, ziekte-specifieke overleving en algehele overleving van respectievelijk 61%, 87% en 64% voor het matig-risico prostaatacarcinoom [Hinnen IJROBP 2010]. Voorafgaand aan brachytherapie wordt, om T2 van T3 tumoren te onderscheiden een MRI aanbevolen, in het bijzonder bij matig-risico patiënten. Bij patiënten met hoog-risico prostaatacarcinoom is LDR brachytherapie als monotherapie minder effectief dan gecombineerde behandeling met uitwendige radiotherapie (EBRT) en hormoontherapie [Wattson 2012]. Uit een verzameling van vele retrospectieve studies lijkt er een voordeel voor brachytherapie tegenover uitwendige radiotherapie en prostatectomie met bNED als eindpunt [Grimm 2012<sup>149</sup>]. Deze verzameling wordt echter niet gebruikt bij de internationale discussies aangezien de eindpunten in de studies en de patiëntengroepen en vele andere parameters niet vergelijkbaar waren.

*Tabel 9 Samenvatting resultaten verschillende behandeling naar risicogroep*

modaliteit	risicogroep	biochemische controle	
		na 5 jaar	na 10 jaar
chirurgie / EBRT / BT	laag	80-95%	75 - 90%
chirurgie / EBRT / BT	matig	60-85%	60 - 70%

### Klachten door de diverse behandelingen

Naast een vergelijking van de tumorcontrole, moet ook een vergelijking gemaakt worden van het risico op toxiciteit en complicaties als gevolg van de behandeling. Na behandeling van prostaatacarcinoom wordt urologische, gastro-intestinale en seksuele toxiciteit beschreven. De meeste studies corrigeren niet voor 'base-line' incidentie van de klachten. Klachten zoals vermoeidheid, depressie en angstige gevoelens die vaak door patiënten worden ervaren, zijn beschreven in het hoofdstuk over nazorg en nacontrole (zie Hoofdstuk 11).

### *Klachten als gevolg van operatie*

Operatie leidt in 5-10% van de gevallen tot blijvende incontinentie voor urine, variërend van volledige incontinentie in een klein percentage [Stanford 2000<sup>852</sup>], tot de noodzaak van het gebruik van 1 tot 3 pads per dag. Stricturen van de urethro-vesicale anastomose worden in 0.5 tot 9% gezien [Campbell 2002]. Radicale prostatectomie vergt een opname van 2-10 dagen en een reconvalescentie van enkele maanden tot een half jaar. Deze cijfers zijn gunstiger na laparoscopisch al of niet robot-geassisteerd, uitgevoerde ingrepen.

### *Klachten als gevolg van uitwendige radiotherapie*

Uitwendige radiotherapie wordt meestal goed verdragen. Tijdens en in de weken na de bestraling ontstaan er meestal mictieklachten [toename frequentie, dysurie, urge], defaectatieklachten (slijmverlies, diarree, frequente aandrang) en vermoeidheid). Deze klachten zijn grotendeels 'self limiting'. De late toxiciteit (>90 dagen) is, ondanks een toename in de dosis, van 10% [Lips 2007] tot 20% [Zelevski 2011], wat afgenomen is ten opzichte van de eerste dosis-escalatie studies, dankzij innovaties in de bestralingstechniek (IGRT, IMRT). Het rectumvolume dat hoge doses krijgt, is hiermee te beperken, waardoor de late GI toxiciteit [CTC 3.0] graad  $\geq 2$  is afgenomen tot 0%-15% en late toxiciteit graad  $\geq 3$  tot 1% [Michaelski 2008, Lips 2008, Pederson 2012]. De incidentie van late GU toxiciteit [CTC 3.0] graad >2 na IMRT wordt gerapporteerd tot 10% en de late toxiciteit graad >3 tot 1%. Late toxiciteit wordt ook in grote mate door patiënt gerelateerde factoren beïnvloed. Het bestaan van pre-existente mictie- of defaectatieklachten, diabetes en vaatproblematiek kan de kans op toxiciteit met een factor 2.5-4 doen toenemen. Incontinentie treedt zelden op na uitwendige radiotherapie en dan vooral bij patiënten die eerder een TURP ondergingen. De kans op erectiele disfunctie na uitwendige radiotherapie is 30-85%. [Telöken 2001<sup>875</sup>, Incrocci 2002<sup>671</sup>]. Bij een goed gecontroleerde populatie zonder ED voorafgaande aan de bestraling (68-78 Gy) traden klachten op in tot 38% van de bestraalde patiënten [vd Wielen 2007].

Bij jongere patiënten moet de kans op een door straling geïnduceerde tumor genoemd worden. Door Baxter is gemeld dat na uitwendige radiotherapie de kans op een rectumcarcinoom 1.7 maal hoger zou zijn [Baxter 2005<sup>478</sup>]. In een studie van Pickles en Phillips [2002] werden 9890 patiënten met en 29.371 zonder radiotherapie voor prostaatcarcinoom vergeleken, waarbij er een grotere kans bleek op colorectale maligniteit en sarcoom in de bestraalde groep. Brenner keek in een grote studie naar de kans op een tweede tumor na operatie of uitwendige radiotherapie voor 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<sup>504</sup>]. Uitwendige radiotherapie wordt poliklinisch uitgevoerd en vergt 7-8 weken. Patiënten hebben meestal een reconvalescentie van enkele weken tot 3 maanden. De kans op erectiele disfunctie is bij uitwendige radiotherapie 50-85%. [Telöken 2001<sup>875</sup>; Incrocci 2002<sup>671</sup>].

#### *Klachten als gevolg van brachytherapie*

De belangrijkste klacht na brachytherapie is een toegenomen mictiefrequentie met urge en dysurie, vooral gedurende het eerste jaar. Het cumulatieve risico op vroege urologische toxiciteit RTOG graad 1, 2 en 3 is 95%, 55% en 3%, respectievelijk [Zelevsky 2000]. De belangrijkste late bijwerkingen  $\geq$ graad 3 CTC zijn: urine-incontinentie: 1.5% [0-17%], 'urinary bother' 1-3 %, AUR; acute urineretentie: 10% (5-34%) [Anderson 2009, Gore 2009, Bottomley 2007]. Het risico op AUR is afhankelijk van prostaatvolume, pre-existente mictieklachten, neo-adjuvante hormoontherapie en protrusie van de middenkwab in de blaas [Roelofzen 2012<sup>324</sup>]. Door hiermee rekening te houden kan het risico op een AUR worden ingeschat. De kans op incontinentie is verhoogd bij een post-implantatie TURP. Eerdere TURP geeft waarschijnlijk minder kans op incontinentie [Merrick 2004<sup>733</sup>]. Aangeraden wordt tenminste 12 maanden te wachten met TURP na brachytherapie [Kollmeijer 2005] en met brachytherapie na TURP. Darmklachten treden, door gebruik van interactieve dosisplanning tijdens de ingreep zelden op. Biopten uit het rectumslijmvlies zijn na brachytherapie relatief gecontra-indiceerd in verband met de kans op fistelvorming. De kans op erectiele disfunctie wordt sterk wisselend opgegeven, variërend van 10%-71% [Henderson 2004<sup>651</sup>; Jani 2003<sup>678</sup>; Raina 2003<sup>802</sup>; Robinson 2002<sup>813</sup>; Stone 2002<sup>864</sup>; Telöken 2001<sup>875</sup>]. Bij een goed gecontroleerde populatie zonder ED voorafgaande aan brachytherapie (68-78 Gy) traden klachten op in 52% [Bottomley 2007]. In een prospectief geregistreerde populatie van 129 patiënten, had van de 56% met normale erecties voor brachytherapie, na 1 jaar 62% van deze patiënten nog erecties, maar voor meer dan de helft met hulpmiddelen [Whaley 2012].

Brachytherapie wordt meestal in dagverpleging uitgevoerd. De meeste patiënten kunnen vrijwel direct hun normale activiteiten hervatten. Na brachytherapie is één casus beschreven van een tweede maligniteit door Yurdakul et al [2003<sup>926</sup>].

Op grond van de beschreven studies is de kans op bijwerkingen van de verschillende behandelingsmodaliteiten samengevat.

Tabel 4 *Bijwerkingen van verschillende behandelmodaliteiten voor gelokaliseerd prostaatcarcinoom*

modaliteit	toxiciteit/complicaties	Vroeg [<90 dagen]	Laat [>90 dagen]
chirurgie	incontinentie erectiele disfunctie blaashalsstenose erectiele disfunctie		5-10% 14-90% 0.5-9% 50-60%
uitwendige * bestraling	GU: CTC gr $\geq$ 2 GI: CTC gr $\geq$ 2 GU: CTC gr $\geq$ 3 GI: CTC gr $\geq$ 3 erectiele disfunctie	28-47% 5-30% 0-7% 0-1%	10-20% 2-17% 1-4% 0-2% 50-85%
brachytherapie	GU: CTC gr $\geq$ 2 GU: CTC gr $\geq$ 3 [AUR] GI: CTC gr $\geq$ 2 GI: CTC gr $\geq$ 3 GU RTOG gr $\geq$ 2** GU RTOG gr $\geq$ 3** erectiele disfunctie	58% 3%	10-55% 10% 5-15% 1% 50%

\* [Lips RO, 3:15 2008]

\*\* [Zelevsky IJROBP 2000 pp 1261]

De kans op definitieve tumorcontrole van de verschillende behandel modaliteiten bij het gelokaliseerde



laag-risico en matig-risico prostaatcarcinoom is ongeveer gelijk. Alleen bij de hoog-risicogroep, met bij name  $\geq T3$  tumoren, heeft brachy-monotherapie niet de voorkeur.

Waakzaam afwachten en actief volgen is voor veel laag-risico patiënten een goede optie. De algehele overleving na 12 jaar wordt door lokale behandeling niet tot weinig beïnvloed bij laag-risico prostaatcarcinoom [Wilt 2012<sup>436</sup>]. De beschreven gerandomiseerde studie betreft het vergelijken van radicale prostatectomie met observatie bij PSA gedetecteerde tumoren, in de periode van 1994-2002, maar voor de andere modaliteiten is dezelfde conclusie aannemelijk. Er lopen op dit moment meerdere onderzoeken waarbij het concept van actief volgen wordt onderzocht en hieruit komt tot nu toe naar voren dat de kans op het ontwikkelen van metastasen of overlijden ten gevolge van prostaatcarcinoom erg klein is.

Bij laag- en matig-risico patiënten zal de keuze afhangen van de voorkeur van de patiënt, de inschatting van de bijwerkingen, de levensverwachting en de comorbiditeit. Er dient op grond van patiëntkarakteristieken en de beschreven uitkomsten een zo volledig mogelijke geïnformeerde keuze gemaakt te worden. Bij deze keuze gelden de volgende overwegingen:

1. Na operatie zijn de belangrijkste klachten incontinentie voor urine en ED. De kans op ED is lager wanneer een zenuwsparende ingreep kan worden uitgevoerd (50-60%). Bij de inschatting van het operatierisico en functionele bijwerkingen is de leeftijd belangrijk.
2. Na uitwendige radiotherapie kunnen er ED en darmklachten (proctitis, rectaal bloedverlies) volgen en is er een geringe kans op persisterende mictieklachten. De kans op late toxiciteit CTC graad 3 na uitwendige radiotherapie is dankzij IMRT en IGRT beperkt. Bij pre-existente mictieklachten dient vanwege de acute toxiciteit van uitwendige radiotherapie voorafgaande aan de bestraling medicatie of een TURP te worden overwogen of de mogelijkheid van een radicale prostatectomie te worden besproken.
3. Na brachytherapie ontstaan er vooral mictieklachten en ED. Pre-existente mictieklachten, een prostaatvolume boven de 50 cc en neo-adjuvante hormoontherapie zijn risicofactoren voor mictieklachten. Na 6-12 maanden is het mictiepatroon meestal gelijk aan dat van voor de behandeling. Er is een kans tot 10% op acute urineretentie. Een TURP na brachytherapie, vooral in het eerste jaar, leidt vaak tot incontinentie. Late proctitis klachten zijn uitzonderlijk.

Brachytherapie is technisch niet mogelijk bij een te groot prostaatvolume, vanwege de ligging van de prostaat ten opzichte van de arcus pubis. In het algemeen wordt een maximum volume van 50 cc aangehouden. Met neo-adjuvante hormoontherapie gedurende 6 maanden kan een volumereductie worden verkregen van ongeveer 30-50% [Kucway 2002<sup>702</sup>]. De kans op bijwerkingen welke gerelateerd zijn aan een groot prostaatvolume neemt hierdoor echter niet af.

De rol van adjuvante hormonale therapie is bij het gelokaliseerde laag-risico prostaatcarcinoom onvoldoende om hiertoe te adviseren voor deze patiënten.

In het gesprek met de patiënt is het van groot belang om de lokale resultaten te vermelden en niet alleen te refereren naar resultaten uit de literatuur.

## 1e jaar na behandeling

### Aanbevelingen:

Drie systematische reviews [Hegarty 2010<sup>171</sup>; Peineman 2011<sup>291</sup>; Budaus 2012<sup>51</sup>] en zeven 'narrative reviews' [Berryhill 2008<sup>31</sup>] [Burnett 2007<sup>57</sup>; Chauhan 2010<sup>70</sup>; Coelho 2010<sup>81</sup>; Tal 2009<sup>378</sup>; Wilt 2008<sup>437</sup>] evalueerden somatische problemen na behandeling met radicale prostatectomie, brachytherapie of uitwendige radiotherapie. Deze studies worden hieronder per probleem en per therapie beschreven. Gewoonlijk worden 'narrative reviews' niet gebruikt in een evidence-based richtlijn. Vanwege het ontbreken van goede systematische reviews, en omdat de 'narrative reviews' wel een beeld geven van de problemen die er bestaan bij het bepalen van de frequentie van uitkomstmaten na behandeling voor gelokaliseerd prostaatcarcinoom geven we hier een samenvatting van zes 'narrative reviews', die systematisch zochten en systematisch de data presenteerden. Géén van deze reviews beoordeelde de kwaliteit van de geïncludeerde studies en vaak werd er alleen in Medline gezocht. Beschrijvingen van de populaties ontbraken meestal; het tijdstip van follow-up was niet altijd duidelijk; en de definities van uitkomstmaten waren soms divers of werden niet gegeven. Aan de data uit de 'narrative reviews' werden geen conclusies verbonden.



*Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel. De overige overwegingen zijn in deze paragraaf samengevat.*

### Overwegingen:

De sterk uiteenlopende schattingen van de prevalentie van somatische problemen zorgen er voor dat de gegevens weinig praktisch nut hebben. Toekomstig literatuuronderzoek zou zich moeten richten op (a) een beperkt aantal typen behandelingen, en (b) observationele studies met specifieke methodologische kenmerken (of systematische reviews van dergelijke observationele studies). De typen behandeling die onderzocht moeten worden, zijn van te voren bepaald en kunnen worden beperkt tot de op dat moment gangbare technieken, of de op dat moment 'emerging' technieken. Als specifieke methodologische kenmerken van het observationele onderzoek zijn een prospectieve en actieve evaluatie van de prevalentie van somatische en/of psychische problemen noodzakelijk, waarbij men gebruik maakt van een standaard definitie en het tijdstip van follow-up wordt gerapporteerd.

## Erectiele disfunctie na radicale prostatectomie

### Literatuurbespreking:

Eén systematische review van gerandomiseerde studies beschreef erectiele disfunctie in het eerste jaar na behandeling [Hegarty 2010<sup>171</sup>]. De review zocht naar studies waarin radicale prostatectomie werd vergeleken met een afwachtend beleid en er werden twee gerandomiseerde studies gevonden waarvan er in één studie - bij een deel van de patiënten (n=326) - somatische problemen na vier jaar follow-up werden geëvalueerd. In de radicale prostatectomie groep werden meer erectiestoornissen gemeten, waarbij er in deze groep door 80% zelden of nooit een erectie, geschikt voor penetratie werd gerapporteerd vs. 45% in de afwachtend beleid groep (HR: 35%; 95%BI: 25%-45%). Ook op de vier andere vragen over erecties en seksuele beleving scoorden de radicale prostatectomie patiënten slechter. Een tweede systematische review zocht naar observationele studies en beschreef somatische problemen na behandeling met een vorm van brachytherapie, radiotherapie of radicale prostatectomie [Budaus 2012<sup>51</sup>]. In deze review werden verschillende observationele studies beschreven. Eén van die observationele studies vond dat 44% van de patiënten na radicale prostatectomie een jaar na behandeling significante problemen in kwaliteit van leven ondervond door een erectiestoornis.

Data over erectiele disfunctie na radicale prostatectomie uit zes 'narrative reviews' wordt weergegeven in tabel 11.

*Tabel 11 Erectiele disfunctie na radicale prostatectomie, gegevens uit 'narrative reviews' van observationele studies*

'Narrative review'	Tijdstip van follow-up	Definitie van erectiele disfunctie	Uitkomst
Berryhil 2008 <sup>31</sup>	12 maanden	Divers	Open prostatectomie: 22% [n=1] Laparoscopische prostatectomie: 21-46% [n=7] Robot-geassisteerde prostatectomie: 13-78% [n=7]
Burnett 2007 <sup>57</sup>	Niet gerapporteerd	Erectie onvoldoende voor penetratie	Open prostatectomie: 26-100%
Chauhan 2010 <sup>70</sup>	12 maanden	Erectie onvoldoende voor penetratie	Robot-geassisteerde prostatectomie: 18-60% [n=6]
Coelho 2010 <sup>81</sup>	12 maanden	Niet gerapporteerd	Open prostatectomie: 52-85% [n=5] Laparoscopische prostatectomie: 21-47% [n=5] Robot-geassisteerde prostatectomie: 22-38% [n=5]

Tal 2009 <sup>378</sup>	12 maanden	Niet gerapporteerd	Open prostatectomie 16-58% [n=12]
Wilt 2008 <sup>437</sup>	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd	Zenuw sparende prostatectomie: minder dan 5% tot ongeveer 60%

**Conclusies:**

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat er vaker een erectiestoornis optreedt na radicale prostatectomie dan na een afwachtend beleid.  B Hegarty 2010 <sup>171</sup>
<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat 44% van de patiënten 1 jaar na radicale prostatectomie significante problemen ondervindt in de kwaliteit van leven door een erectiestoornis.  C Budaus 2012 <sup>51</sup>

**Urine incontinentie en defaecatie klachten na radicale prostatectomie****Literatuurbespreking:**

De eerder beschreven systematische review van gerandomiseerde studies beschreef ook urine incontinentie in het eerste jaar na behandeling [Hegarty 2010<sup>171</sup>]. Meer patiënten na radicale prostatectomie hadden last van urineverlies van tenminste 1 maal per week (49% vs. 21%, HR: 27%, 95%BI: 17%-37%). Ook op drie van de vier overige vragen over plasproblemen scoorden deze patiënten slechter, behalve op problemen met het leegmaken van de blaas waar ze iets beter scoorden (35% vs. 49%, HR: -15%, 95%BI: -26% tot -4%). Er waren geen verschillen tussen behandelgroepen voor wat betreft diarree of obstipatie. Wel hadden de patiënten minder last van het verlies van ontlasting (0.6% vs. 5.7%, HR: -5%, 95%BI: -9% tot -1%).

In de systematische review van Budaus et al. was één studie opgenomen, die vond dat 7% van de patiënten 1 jaar na radicale prostatectomie significante problemen ondervonden in hun kwaliteit van leven ten gevolge van plasproblemen [Budaus 2012<sup>51</sup>].

Gegevens over urine incontinentie na radicale prostatectomie uit drie 'narrative reviews' worden weergegeven in tabel 12.

*Tabel 12 Urine incontinentie na radicale prostatectomie, gegevens uit narrative reviews van observationele studies*

'Narrative review'	Tijdstip van follow-up	Definitie van urine incontinentie	Uitkomst
Berryhil 2008 <sup>31</sup>	12 maanden	Geen of 1 pad nodig	Open prostatectomie: 7-39% [n=6] Laparoscopische prostatectomie: 2-40% [n=9] Robot-geassisteerde prostatectomie: 2-5% [n=2]
Coelho 2010 <sup>31</sup>	12 maanden	Geen of 1 pad nodig voor de veiligheid	Radicale prostatectomie: 6-40% [n=10] Laparoscopische prostatectomie: 5-52% [n=8] Robot-geassisteerde prostatectomie: 3-18% [n=7]
Wilt 2008 <sup>437</sup>	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd	Open prostatectomie: 5-35%

**Conclusies:**

<b>Niveau 3</b>	
-----------------	--

	Er zijn aanwijzingen dat er vaker urineverlies optreedt na radicale prostatectomie dan na een afwachtend beleid.  B Hegarty 2010 <sup>171</sup>
<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat 7% van de patiënten 1 jaar na een radicale prostatectomie significante problemen ondervindt in de kwaliteit van leven door plasproblemen  C Budaus 2012 <sup>51</sup>

## Urine incontinentie na radicale prostatectomie vs. brachytherapie

### Literatuurbespreking:

In één gevonden systematische review werd gezocht naar gerandomiseerde studies die een lage dosis brachytherapie vergeleken met radicale prostatectomie, uitwendige radiotherapie of geen behandeling [Peineman 2011<sup>291</sup>]. Er werd 1 gerandomiseerde studie gevonden waarbij lage dosis brachytherapie werd vergeleken met radicale prostatectomie (n=200). Zes maanden na de behandeling hadden mannen in de brachytherapie groep minder last van urine incontinentie (0% vs. 18%, p<0.01) maar vaker last van irritatie van de blaas (80% vs. 4.5%, p<0.01). Er werden geen definities van deze uitkomsten gegeven. In beide behandelgroepen kwam even vaak een strictuur van de urethra voor (2.4% vs. 6.7%, p=0.22).

### Conclusies:

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat incontinentie vaker optreedt na radicale prostatectomie dan na een lage dosis brachytherapie, irritatie van de blaas treedt minder vaak op en een strictuur van de urethra treedt even vaak op.  B Peineman 2011 <sup>291</sup>
-----------------	--

## Erectiele disfunctie na brachytherapie

### Literatuurbespreking:

De systematische review van Budaus et al. beschreef twee observationele studies die 32%-80% van de mannen als potent beschreven, na een mediane duur van 23-84 maanden na brachytherapie. De definities van potentie verschilden per studie [Budaus 2012<sup>51</sup>]. Een andere observationele studie vond dat 13% van de patiënten één jaar na behandeling significante problemen hadden in kwaliteit van leven door een erectiestoornis [Budaus 2012<sup>51</sup>]. Data over erectiele disfunctie na brachytherapie uit één 'narrative review' worden weergegeven in tabel 13.

Tabel 13 Erectiele disfunctie na brachytherapie, gegevens uit 'narrative reviews' van observationele studies

'Narrative review'	Tijdstip van follow-up	Definitie van erectiele disfunctie	Uitkomst
Burnett 2007 <sup>57</sup>	Niet gerapporteerd	Erectie onvoldoende voor penetratie	14-61%

### Conclusies:

<b>Niveau 3</b>	
-----------------	--

Er zijn aanwijzingen dat 13% van de patiënten 1 jaar na brachytherapie door erectiele disfunctie significante problemen ondervinden in de kwaliteit van leven.  C Budaus 2012 <sup>51</sup>
---

## Urine retentie, dysurie en incontinentie na brachytherapie

### Literatuurbespreking:

De systematische review van Budaus et al. vond 1 observationele studie die beschreef dat 18% van de patiënten die brachytherapie ondergingen significante problemen rapporteerde in kwaliteit van leven door plasproblemen na 1 jaar [Budaus 2012<sup>51</sup>]. Daarnaast werden zeven studies beschreven die urineretentie rapporteerden bij 1.1% van de brachytherapie patiënten 1 jaar na implantatie. Het werd niet duidelijk hoe die 1.1% werd bepaald, als bijvoorbeeld een (gewogen) gemiddelde of een mediaan [Budaus 2012<sup>51</sup>]. Eén 'narrative review' beschreef urine incontinentie na brachytherapie (zie tabel 14).

Tabel 14 Urine incontinentie na brachytherapie, gegevens uit 'narrative reviews' van observationele studies

'Narrative review'	Tijdstip van follow-up	Definitie van urine incontinentie	Uitkomst
Wilt 2008 <sup>437</sup>	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd	2-32%

### Conclusies:

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat 18% van de patiënten 1 jaar na brachytherapie door plasproblemen significante problemen ondervindt in de kwaliteit van leven.  C Budaus 2012 <sup>51</sup>
<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat 1 jaar na brachytherapie 1.1% van de patiënten urineretentie krijgt.  C Budaus 2012 <sup>51</sup>

## Erectiele disfunctie na uitwendige radiotherapie

### Literatuurbespreking:

De systematische review van Budaus et al. vonden één observationele studie die beschreef dat 22% van patiënten die uitwendige radiotherapie ondergingen één jaar na behandeling door een erectiestoornis significante problemen in kwaliteit van leven ondervond [Budaus 2012<sup>51</sup>]. Twee andere observationele studies beschreven dat 2 jaar na 3D conformatie radiotherapie 34%-64% van de mannen potent was [Budaus 2012<sup>51</sup>].

Eén 'narrative review' beschreef erectiele disfunctie na radiotherapie (zie tabel 15).

Tabel 15 Erectiele disfunctie na uitwendige radiotherapie, gegevens uit 'narrative reviews' van observationele studies

'Narrative review'	Tijdstip van follow-up	Definitie van erectiele disfunctie	Uitkomst
Burnett 2007 <sup>57</sup>	Niet gerapporteerd	Erectie onvoldoende voor	8-85%

	penetratie	
--	------------	--

**Conclusies:**

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat 22% van de patiënten die uitwendige radiotherapie ondergingen één jaar na uitwendige radiotherapie significante problemen ondervindt in hun kwaliteit van leven door erectiele disfunctie.  C Budaus 2012 <sup>51</sup>
-----------------	--

**LUTS na uitwendige radiotherapie****Literatuurbespreking:**

De systematische review van Budaus et al. vonden één observationele studie die beschreef dat 11% van de patiënten die uitwendige radiotherapie ondergingen na 1 jaar door plasproblemen significante problemen in kwaliteit van leven rapporteerde [Budaus 2012<sup>51</sup>]. Een andere geïncludeerde observationele studie rapporteerde dat 3 jaar na 3D conformatie radiotherapie, bij respectievelijk 29% (68 Gy) 30% (78 Gy) van de patiënten een >graad 2 toxiciteit optrad van de genitaliën en/of urinewegen. Een toxiciteit >graad 3 trad op bij 5% respectievelijk 7% van de patiënten [Budaus 2012<sup>51</sup>]. Eén studie evalueerde IMRT toxiciteit na gemiddeld 7 jaar follow-up, en vond bij 9% een graad >2, en bij 3% een graad >3 toxiciteit van de genitaliën en/of urinewegen [Budaus 2012<sup>51</sup>].

Eén 'narrative review' beschreef urine incontinentie na uitwendige radiotherapie (zie tabel 16).

*Tabel 16 Urine incontinentie na uitwendige radiotherapie, gegevens uit 'narrative reviews' van observationele studies*

'Narrative review'	Tijdstip van follow-up	Definitie van urine incontinentie	Uitkomst
Wilt 2008 <sup>437</sup>	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd	2-6%

**Conclusies:**

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat 11% van de patiënten 1 jaar na uitwendige radiotherapie door plasproblemen significante problemen ondervindt in hun kwaliteit van leven.  C Budaus 2012 <sup>51</sup>
-----------------	--

**Diarree en bloed bij de ontlasting na uitwendige radiotherapie****Literatuurbespreking:**

De systematische review van Budaus et al. vonden 1 observationele studie die beschreef dat 9% van de patiënten die uitwendige radiotherapie ondergingen na 1 jaar significante problemen in kwaliteit van leven rapporteerde door darmproblemen [Budaus 2012<sup>51</sup>]. Een andere geïncludeerde observationele studie vond bij 9% van de patiënten een gastro-intestinale toxiciteit van graad 2 RTOG of hoger na 4 jaar [Budaus 2012<sup>51</sup>].

Eén 'narrative review' beschreef darmproblemen na uitwendige radiotherapie (zie tabel 17).

*Tabel 17 Darmproblemen na uitwendige radiotherapie, gegevens uit 'narrative reviews' van observationele studies*

'Narrative review'	Tijdstip van follow-up	Definitie van darmproblemen	Uitkomst
Wilt 2008 <sup>437</sup>	Niet gerapporteerd	Diarree, incontinentie, bloedverlies (niet nader gedefinieerd)	15-30%

**Conclusies:**

<b>Niveau 3</b>	<p>Er zijn aanwijzingen dat 9% van de patiënten 1 jaar na uitwendige radiotherapie door darmproblemen significante problemen ondervindt in hun kwaliteit van leven.</p> <p>C Budaus 2012<sup>51</sup></p>
-----------------	---



# Lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom

## Literatuurbespreking:

*Het betreft hier een deels consensus based, deels evidence based revisie van de paragraaf T3 lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom uit het hoofdstuk Behandeling uit versie 1.0 (2007) van de richtlijn.*

Lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom wordt in deze richtlijn gedefinieerd als een T3 carcinoom, dat wil zeggen tumoruitbreiding buiten het prostaatkapsel (zie hoofdstuk 4.5). Een klinisch T3 (cT3) carcinoom wordt bepaald door rectaal toucher, transrectale ultrasonografie (TRUS) of MRI. Indien bij pathologisch onderzoek na radicale prostatectomie 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 comorbiditeit van de patiënt. Het is van belang de verschillende behandelopties en bijwerkingen te bespreken met patiënt.

Het natuurlijk beloop van T3 tumoren is niet goed bekend. In een review van studies uitgevoerd tussen 1946 en 1995 varieert de kanker-specifieke overleving van 60%-100% na 5 jaar, 70%-100% na 10 jaar en 78%-100% na 15 jaar [van den Ouden 2000<sup>454</sup>]. Voor de algehele overleving gelden percentages tussen 10%-92% na 5 jaar, 14%-78% na 10 jaar en 0%-78% na 15 jaar [van den Ouden 2000<sup>454</sup>].

Ondanks een toegenomen gebruik van PSA-bepalingen is in Nederland in de periode van 1989-2006 het aantal gevallen van lokaal uitgebreid prostaat vrij stabiel gebleven, tussen de 5%-11% [Cremers 2010].

## Overwegingen:

Voor de behandeling van cT3 prostaatcarcinoom bestaan een aantal opties: radicale prostatectomie, uitwendige radiotherapie, hormonale therapie, actief volgen of combinatietherapie. Radicale prostatectomie is een optie bij jonge patiënten met een laag PSA en een lage Gleason score, zonder uitgebreide lokale tumor en met een negatief disseminatie onderzoek. Bij patiënten met een korte levensverwachting en een lage Gleason score kan een afwachtend beleid gevoerd worden, met start van hormonale therapie bij klachten of ontstaan van botmetastasen. In geval van een hoge Gleason score geeft de werkgroep de voorkeur aan uitwendige radiotherapie met minstens 74 Gy, gecombineerd met minstens twee jaar hormonale therapie.

## Lymfeklierdissectie

### Aanbevelingen:

Een lymfeklierdissectie is geïndiceerd als het resultaat consequenties heeft voor de uiteindelijke behandeling. Een risicoschatting op de aanwezigheid van positieve lymfeklieren wordt gemaakt op basis van nomogrammen. Indien besloten wordt een lymfeklierdissectie te verrichten, wordt aanbevolen een uitgebreide klierdissectie te verrichten.

### Literatuurbespreking:

Een lymfeklierdissectie moet alleen dan uitgevoerd worden indien de uitslag de behandeling zal beïnvloeden. De kans op de aanwezigheid van lymfekliermetastasen kan worden ingeschat met behulp van nomogrammen [Cagiannos 2003<sup>61</sup>, Hansen 2013<sup>160</sup> of tabellen Eifler 2012]. Indien de kans op lymfekliermetastasen kleiner dan 10% is, zal geen lymfeklierdissectie gedaan worden. Meestal is dit het geval bij patiënten met een T2a tumor of minder, Gleason 6 of minder en een PSA <20 ng/mL.

Een lymfeklierdissectie kan verricht worden in combinatie met een radicale prostatectomie of wanneer een bestraling wordt overwogen bij een patiënt met een hoog-risico prostaatcarcinoom.

De meeste nomogrammen zijn opgesteld op basis van een beperkte lymfeklierdissectie (fossa obturatoria en externe iliacale vaten), maar er blijken in ongeveer 19-35% van de gevallen lymfekliermetastasen voor te komen buiten dit gebied (interne iliacale vaten) [Bader 2003<sup>20</sup>, Heidenreich 2002<sup>173</sup>]. Vooral bij een hogere Gleason score en hogere PSA-waarde is de kans op het vinden van positieve klieren in het uitgebreide resectie gebied hoger.

Geadviseerd wordt daarom een uitgebreide klierdissectie uit te voeren. De grenzen zijn proximaal de

overkruising van de ureter over de arteria iliaca communis, lateraal de nervus genito-femoralis, distaal de vena iliaca circumflexa en de endopelviene fascie, ook de klieren uit de fossa obturatoria worden verwijderd.

### Conclusies:

Het is aannemelijk dat bij uitgebreide lymfeklierdissectie frequent (19-35%) positieve lymfeklieren worden aangetroffen buiten het traditionele resectiegebied.

Niveau 2: B Bader 2003<sup>20</sup>, A2 Heidenreich 2002<sup>173</sup>

### Overwegingen:

De kans op complicaties, zoals lymfocelen of veneuze thrombose, is groter bij uitgebreide klierdissecties [Briganti 2006, Musch 2008].

## Radicale prostatectomie

### Aanbevelingen:

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

Voor het stellen van de diagnose 'PSA-recidief' na radicale prostatectomie dienen er twee PSA-bepalingen  $\geq 0.2$  ng/mL met een interval van 2-3 maanden te zijn.

#### Aanvullend onderzoek aangewezen bij een PSA-recidief na radicale prostatectomie

Indien een behandeling met salvage radiotherapie wordt overwogen dient het PSA zo laag mogelijk en bij voorkeur  $\leq 0.5$  ng/mL te zijn. Daarom is in de meeste situaties aanvullend onderzoek niet geïndiceerd.

Biops van de prostaatloge, echografie van het prostaatloge gebied of rectaal toucher hoeven bij lage PSA-waarden ( $< 2.0$  ng/mL) na radicale prostatectomie niet te worden uitgevoerd om de diagnose lokaal recidief te stellen.

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

Bij patiënten met een PSA-recidief na een radicale prostatectomie kan een MRI van de prostaatloge worden overwogen om een lokaal recidief aan te tonen bij PSA  $> 2$  ng/mL.

Bij patiënten met een PSA-recidief na radicale prostatectomie kan een <sup>11</sup>Choline PET CT onderzoek worden overwogen om een lokaal recidief of metastasering aan te tonen bij PSA  $> 5$  ng/mL of bij PSA  $> 1$  ng/mL met daarbij PSA<sub>dt</sub>  $< 3$  maanden of Gleason score  $\geq 8$ .

Vanwege de lage sensitiviteit wordt het verrichten van een CT-scan van de onderbuik niet aanbevolen voor het aantonen van een lokaal recidief bij patiënten met een PSA-recidief na radicale prostatectomie.

#### Beste behandeling - uitkomst bij radiotherapie

Na een radicale prostatectomie met stadium pT3N0M0 of R1 resectie kan adjuvante uitwendige radiotherapie tot een dosis van 60-64 Gy worden overwogen. Men kan in deze situatie echter ook afwachten en pas besluiten tot uitwendige radiotherapie bij een biochemisch recidief of persisterend PSA. Dan verdient het de voorkeur zo vroegtijdig mogelijk te behandelen, liefst bij een waarde van het PSA  $\leq 0.5$  ng/mL en tot een dosis van 70 Gy.

#### Beste behandeling - uitkomst bij hormonale therapie

Hormonale therapie voor PSA-recidief wordt niet aanbevolen.

#### Is er een voordeel in overleving - van pN+M0 patiënten met prostaatcarcinoom - bij behandeling door radicale prostatectomie (met of zonder hormonale therapie) in vergelijking met hormonale therapie alleen?

De werkgroep is van mening dat radicale prostatectomie niet bijdraagt aan een toegenomen overleving bij patiënten met N+M0 prostaatcarcinoom patiënten.

**Literatuurbespreking:***Hoe wordt de diagnose PSA-recidief na in opzet radicale prostatectomie (RP) vastgesteld?*

Na een RP moet het PSA in principe dalen naar een niet-detecteerbare waarde volgens de halfwaardetijd (ongeveer twee dagen). Bij een (weer) detecteerbaar PSA na radicale RP spreken we van een 'PSA-recidief'. Meestal wordt daarvoor de grens van PSA >0.2 ng/mL gebruikt [Stephenson 2006, Mottet 2011]. Deze waarde is echter gebaseerd op oudere onderzoeken waarbij de variatie tussen de resultaten van verschillende PSA kits het onzeker maakte of een lagere uitslag (PSA = 0.1 ng/mL) reëel of een artefact was [Pound 1999]. Hoewel er nog weinig ervaring mee is, lijken de nieuwste generatie ultra gevoelige assays het PSA wel reproduceerbaar te kunnen meten tot in honderdsten ng/mL nauwkeurig [Wilson 2011, McDermed 2012]. De klinische relevantie van dergelijke lage PSA waarden is nog niet goed vastgesteld. Er zijn aanwijzingen dat ook een dergelijke geringe PSA stijging gemeten met een ultra sensitieve assay gecorreleerd is met een biochemisch recidief [Chang 2010; Lepor 2012]. Zo vonden Lepor et al. dat de biochemische controle na 5 jaar bij patiënten na RP 100% was bij de waarde PSA <0.03 ng/mL vs. 62.5% bij de waarde PSA >0.03 ng/mL (p= 0.00024) [Lepor 2012].

*Aanvullend onderzoek aangewezen bij een PSA-recidief na radicale prostatectomie*

Het doel van aanvullend onderzoek bij een patiënt met een PSA-recidief is vast te stellen of dit wijst op een lokaal recidief, op metastasen of op een combinatie van beide.

De vraagstelling valt uiteen in de volgende vragen:

- Bij welke (subgroep van) patiënten met een PSA-recidief is het verrichten van rectaal toucher, echo prostaatloge en een biopt van de prostaatloge zinvol?
- Bij welke [subgroep van] patiënten met een PSA-recidief is het verrichten van een botscan /<sup>11</sup>Choline PET CT-scan / CT-scan / MRI zinvol?

Biopt prostaatloge, rectaal toucher, echo prostaatloge

Fowler et al vonden in 15% van de biopten bij patiënten met een PSA recidief na radicale prostatectomie benigne prostaatweefsel, waarschijnlijk ter plaatse van de apex of blaashals achtergebleven en mogelijk verantwoordelijk voor de langzame PSA-stijging [Fowler 1995<sup>594</sup>]. Slechts de helft van de biopten uit de prostaatloge na radicale prostatectomie bij stijgend PSA is positief vanwege de lage sensitiviteit [Leventis 2001<sup>712</sup>]. De auteurs van deze studie stellen dat het moeilijk is om met een biopt bij een patiënt met een PSA recidief een recidief carcinoom in de prostaatloge aan te tonen.

Botscan

Er zijn weinig studies over het nut van botscan bij PSA recidief. Een botscan heeft pas toegevoegde diagnostische waarde bij PSA >20 ng/mL [Gomez 2004, Kane 2003, Cher 1998<sup>523</sup>] of bij specifieke klachten. Omdat een eventuele salvage behandeling bij voorkeur dient te geschieden bij zo laag mogelijk PSA (zie later) is de toegevoegde waarde beperkt.

CT-onderzoek

CT-scans zijn weinig nauwkeurig om een lokaal recidief op te sporen. Bij 22 mannen met een histologisch bewezen lokaal recidief was de CT-scan slechts bij 36% positief [Kramer 1997<sup>695</sup>].

MRI-onderzoek

Een MRI onderzoek met endorectale spoel kan toegevoegde waarde hebben bij het opsporen van een lokaal recidief na RP bij PSA >2 ng/mL [Cirillo 2009<sup>80</sup>]. Omdat een eventuele salvage behandeling bij voorkeur dient te geschieden bij een veel lager PSA (zie later) is de toegevoegde waarde vooralsnog beperkt.

<sup>11</sup>Choline PET CT onderzoek

Het <sup>11</sup>Choline PET CT onderzoek heeft nog geen routinematige waarde bij het opsporen van een eventueel lokaal recidief of metastasering op afstand. Vanwege de beperkte gevoeligheid van een <sup>11</sup>Choline PET CT moet het PSA >5 ng/mL zijn [Pelosi 2008, Giovacchini 2010, Breeuwsma 2010<sup>42</sup>]. Omdat een eventuele salvage behandeling bij voorkeur dient te geschieden bij een zo laag mogelijk PSA (zie later) is de toegevoegde waarde vooralsnog beperkt.

Beste behandeling

Bij de keuze 'wel of niet behandelen' dienen, naast de kennis over het natuurlijk beloop, ook de gezondheidstoestand van de patiënt, zijn levensverwachting en zijn bereidheid om de bijwerkingen van de aanvullende behandeling te accepteren, betrokken te worden. Bij patiënten met een PSA-recidief na

radicale prostatectomie zijn er in principe twee eerstelijns behandelingsmogelijkheden, namelijk radiotherapie en hormonale therapie.

### Uitkomst bij radiotherapie

Radiotherapie kan worden toegepast als adjuvante behandeling postoperatief (ART) of in het geval van een biochemisch recidief of persisterend PSA (salvage RT of SRT).

### Adjuvante RT (ART)

Drie gerandomiseerde gecontroleerde fase III onderzoeken naar de waarde van adjuvante RT (ART) toonden een verbeterde biochemische controle na de toepassing ART [Wiegel 2009<sup>435</sup>, Thomson 2006<sup>390</sup>, Bolla 2005<sup>497</sup>].

De EORTC 22911 trial randomiseerde 1005 patiënten tussen observatie en ART op de prostaatlogie tot een dosis van 60 Gy na radicale prostatectomie (RP). De inclusiecriteria waren extra-capsulaire extensie, vesicula seminalis invasie of een positief snijvlak, d.w.z. stadium pT2R1 / pT3 R0-1 cN0/pN0 M0. Adjuvante RT gaf een significante verbetering in biochemische controle (74% vs 52.6%  $p < 0.0001$ ). Een ongeplande subgroep analyse liet zien dat na centrale review van de pathologie de patiënt met een positief snijvlak het meest profiteerde van ART [Van der Kwast 2007<sup>402</sup>]. ART werd goed getolereerd, er was geen graad 4 toxiciteit en de graad 3 toxiciteit was 4.2% in de ART groep vs. 2.6% in de uitgestelde arm ( $p=0.07$ ). In een recente update van deze studie toonden Bolla et al aan dat de biochemische progressie-vrije overleving en lokale controle na een follow-up van 10.6 jaar significant verbeterden in de ART arm. De klinische progressie-vrije overleving en algehele overleving verbeterden niet. Het lijkt dat ART met name voor patiënten <70 jaar van voordeel is [Bolla 2012<sup>34</sup>].

De SWOG 8794 trial randomiseerde 425 patiënten met een pT3 tumor of R1 resectie tussen observatie of 60-64 Gy ART. Deze studie toonde een verbeterde biochemische controle, metastase-vrije overleving en algehele overleving na ART [Thomson 2009, Thomson 2006<sup>390</sup>]. Na 10 jaar reduceerde ART het biochemisch recidief van 72% naar 42% ( $p < 0.001$ ), de metastase-vrije overleving van 71% naar 61% ( $p=0.016$ ) en de algehele overleving van 74% naar 66% ( $p=0.023$ ). Het aantal mannen met pT3 stadium prostaatacarcinoom dat moet worden behandeld met ART om 1 dode t.g.v. metastasering te voorkomen na 12.6 jaar is 9.1 [Thomson 2009]. De tolerantie voor ART was goed, incontinentie voor urine 6.5% (ART) vs. 2.8% [observatie] en rectaal bloed verlies 3.3% (ART) vs. 0% (observatie).

De ARO 96-02 AUO AP 09/05 trial randomiseerde 388 pT3-4N0M0 patiënten tussen observatie en 60 Gy ART. Belangrijk inclusie criterium voor deze studie was dat bij alle patiënten het PSA <0.1 ng/mL moest zijn. De biochemische controle na 5 jaar was 72% vs. 54% ( $p=0.0015$ ). Ook hier was de toxiciteit ten gevolge van de adjuvante radiotherapie acceptabel. Er was geen graad 4 toxiciteit, 2 patiënten in de ART arm ontwikkelden een strictuur [Wiegel 2009<sup>435</sup>].

### Salvage Radiotherapie

In tegenstelling tot de situatie bij ART zijn er voor salvage radiotherapie (SRT) alleen retrospectieve studies voorhanden. King publiceerde recent een systematische review van alle gepubliceerde SRT studies, 41 studies met in totaal 5597 patiënten voldeden aan de criteria [King 2012]. In deze systematische review is gekeken welke factoren, zoals pathologie, klinische- en behandeling-gerelateerde factoren, geassocieerd zijn met de progressie-vrije overleving (PFS) na SRT. Bij de multivariate analyse hadden alleen het PSA voorafgaande aan de SRT ( $p < 0.0001$ ) en SRT dosis ( $p=0.0052$ ) een significante relatie met PFS. De gevonden relatie met de hoogte van het PSA was continu, er kon geen drempelwaarde worden vastgesteld. Iedere 0.1 ng/mL PSA toename voor de start van SRT leidt tot een verlies van 2.6% in PFS (95%BI: 2.2-3.1). Indien SRT wordt toegepast bij een PSA  $\leq 0.2$  ng/mL voorafgaande aan SRT, is de 5-jaars PFS 64%. Hoewel minder sterk, bestaat er ook een dosis-effect relatie in het gebied tussen 60 Gy en 70 Gy. Een dosis van 70 Gy geeft een 54% PFS na 5 jaar, een dosis van 60 Gy geeft een 34% PFS na 5 jaar. Iedere Gy dosis verhoging tussen 60 Gy en 70 Gy geeft 2% verbetering van de PFS (95%BI: 0.9-3.2).

Het is niet goed mogelijk een groep te definiëren die meer of juist minder baat heeft bij SRT. De kans dat een PSA recidief berust op een lokaal recidief dan wel sub-klinische metastasering hangt af van het interval tussen RP en het recidief, de PSA-verdubbelingstijd (PSAdt), de Gleason score, het tumor stadium en de eventuele aanwezigheid van positieve snijvlakken [Slovin 2005]. Een lange PSAdt en goed gedifferentieerde kankers zouden geassocieerd zijn met een lokaal recidief en dus een betere uitkomst na SRT [Stephenson 2004<sup>860</sup>, Katz 2003]. Trock et al vonden echter in een analyse van 635 patiënten dat de toename in prostaatacarcinoom specifieke overleving na SRT het meest uitgesproken was bij de patiënt met een PSAdt <6 maanden en Gleason score 8-10 [Trock 2008]. Cotter et al beschreven in een analyse van 518 patiënten dat SRT leidt tot een afname in sterfte voor zowel PSAdt <6 maanden als PSAdt >6 maanden [Cotter 2011].

Salvage radiotherapie vs. adjuvante radiotherapie.

Er is geen goed gerandomiseerd onderzoek voorhanden dat deze vraag zou kunnen beantwoorden. Recent hebben 2 studies een poging gedaan om middels een 'matched pair' analyse deze vraag te beantwoorden [Trabulsi 2008, Ost 2011]. Deze studies wekken de indruk dat ART tot een betere uitkomst zou leiden dan SRT. In deze studies werd echter niet gecorrigeerd voor het feit dat de biochemische controle in de controle arm van de drie RCT's zonder behandeling ook ongeveer 50% is [Wiegel 2009<sup>435</sup>, Thomson 2006<sup>390</sup>, Bolla 2005<sup>497</sup>]. Zou je hiervoor corrigeren dan is de 5-jaars biochemisch-vrije overleving na ART en SRT vergelijkbaar [King 2012]. Dit wordt bevestigd door een recente multi-institutionele 'matched pair' analyse waarbij 390 patiënten behandeld met ART worden vergeleken met 500 patiënten na SRT [Briganti 2012]. De 5-jaars biochemische controle is 78.4% na ART versus 81.8% na SRT ( $p=0.9$ ) [Briganti 2012]. De resultaten van de RADICALS trial zullen afgewacht moeten worden om de vraag te kunnen beantwoorden of ART beter is dan SRT [Parker 2007<sup>287</sup>].

Adjuvante hormonale- of chemotherapie naast SRT / ART

Er zijn nog geen goede data voorhanden over de waarde van adjuvante hormonale therapie naast ART / SRT. Er zijn momenteel tenminste 2 grote multicentrisch studies die deze vraag moeten beantwoorden, n.l. de Britse RADICALS studie en de EORTC 22043-30041 studie. Er is geen literatuur gevonden over de waarde van adjuvante chemotherapie naast ART/SRT bij PSA-recidief na RP.

Adjuvante / salvage radiotherapie. Doelgebieden & Technieken

Zowel de ROG (Radiation Oncology Group) van de EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) als de Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) in de Verenigde Staten hebben gedetailleerde richtlijnen gepubliceerd voor de bepaling van doelgebieden en de te gebruiken marges bij ART of SRT [Michalski 2009<sup>253</sup>, Poortmans 2007].

Uitkomst bij hormonale therapie

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

Is er een voordeel in overleving - van pN+M0 patiënten met prostaatkarcinoom - bij behandeling door radicale prostatectomie (met of zonder hormonale therapie) in vergelijking met hormonale therapie alleen?

Er werden geen gerandomiseerde studies gevonden, die radicale prostatectomie als primaire behandeling van patiënten met positieve lymfeklieren evalueerden. Er was één retrospectieve cohort studie met meer dan 500 geïnccludeerde patiënten [Engel 2010]. Het cohort bestond uit 1413 mannen met prostaatkarcinoom en positieve lymfeklieren, waarbij 957 mannen een radicale prostatectomie ondergingen en bij 456 mannen de prostatectomie werd gestopt. Na een mediane follow-up van 5.6 jaar was de 5-jaars overleving 84% in de radicale prostatectomie groep vs. 60% in de niet-prostatectomie groep [10-jaars overleving: 64% vs. 28%]. Omdat de beide groepen niet vergelijkbaar waren voor wat betreft ernst van de ziekte geeft het ruwe, ongecorrigeerde verschil in 5-jaars overleving een vertekend beeld. Zo had 5% van de patiënten in de radicale prostatectomie groep een T4 tumor, tegenover 24% van de patiënten in de niet-prostatectomie groep, en had 17% vs. 28% van de patiënten 4 of meer positieve lymfeklieren. In een multivariate analyse, waarin werd gecorrigeerd voor leeftijd, T-stadium, aantal positieve lymfeklieren, WHO gradering en PSA, was de overleving na prostatectomie twee keer zo hoog in vergelijking met niet-prostatectomie [HR: 2.04; 95%BI: 1.59-2.63;  $p<0.0001$ ].

**Conclusies:**

*Hoe wordt de diagnose PSA-recidief na in opzet radicale prostatectomie vastgesteld?*

<b>Niveau 4</b>	De werkgroep is van mening een detecteerbaar PSA na radicale prostatectomie te bevestigen met een herhalingsmeting na 1-2 maanden om de diagnose 'PSA-recidief' te stellen. De PSA dient dan $>0.2$ ng/mL te zijn
-----------------	---

Aanvullend onderzoek bij een PSA-recidief na radicale prostatectomie

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat het nemen van bipten uit de prostaatloze bij patiënten met een PSA-recidief na radicale prostatectomie weinig sensitief is voor het aantonen van een lokaal recidief.
-----------------	--



	C Fowler 1995 <sup>594</sup> , Leventis 2001 <sup>712</sup>
<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat een botscan een lage kans geeft op een positieve uitslag bij een asymptomatische patiënt als de PSA waarde na radicale prostatectomie <20 ng/mL is.  C Cher 1998 <sup>523</sup>
<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat een CT-scan van de onderbuik na radicale prostatectomie een sensitiviteit van slechts 36% heeft voor het aantonen van een lokaal recidief.  C Kramer 1997 <sup>695</sup>
<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat een MRI van de prostaatloge na radicale prostatectomie pas zinvol is bij PSA >2 ng/mL PSA.  C Cirillo 2009 <sup>80</sup>
<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat een <sup>11</sup> Choline PET CT om een lokaal recidief aan te tonen na radicale prostatectomie pas zinvol is bij PSA >5 ng/mL of bij PSA>1 ng/mL met daarbij PSA <sub>dt</sub> <3 maanden of Gleason score ≥8.  C Pelosi 2008, Giovacchini 2010, Breeuwsma 2010 <sup>42</sup>

**Beste behandeling - uitkomst bij radiotherapie**

<b>Niveau 1</b>	Het is aangetoond dat adjuvante radiotherapie tot een dosis van 60-64 Gy een significant verbeterde biochemische controle geeft in vergelijking met observatie, namelijk 72-74% na ART vs. 42- 54% voor observatie.  Wiegel 2009 <sup>435</sup> , Thomson 2006 <sup>390</sup> , Bolla 2005 <sup>497</sup>
<b>Niveau 1</b>	Het is aangetoond dat adjuvante radiotherapie tot een dosis van 60-64 Gy na 12.6 jaar een significant verbeterde metastase-vrije (71% vs. 61%) en algehele overleving (74% vs. 66%) geeft in vergelijking met observatie.  Thomson 2009 <sup>390</sup>
<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat de uitkomsten na salvage radiotherapie en adjuvante radiotherapie vergelijkbaar zijn.  Briganti 2012, King 2012
<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat het PSA voorafgaande aan een eventuele salvage behandeling met radiotherapie zo laag mogelijk dient te zijn, bij voorkeur PSA ≤0.5 ng/mL. Iedere 0.1 ng/mL PSA toename voor de start van SRT leidt tot een verlies van 2.6% in ziekte-vrije overleving. Indien SRT wordt toegepast bij een PSA 0.2 ng/mL voorafgaande aan SRT, is de 5 jaars ziekte-vrije overleving 64%.  King 2012, EAU richtlijn
<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat er voor salvage radiotherapie een dosis-effect relatie bestaat in het gebied van 60-70 Gy. Iedere Gy dosis verhoging tussen 60 Gy en 70 Gy geeft 2% verbetering van de PFS (95%BI: 0.9-3.2).  King 2012

**Beste behandeling - uitkomst bij hormonale therapie**

<b>Niveau 4</b>	De werkgroep is van mening dat hormonale therapie bij patiënten na in opzet curatieve therapie niet onderbouwd kan
-----------------	--



worden met resultaten van wetenschappelijk onderzoek.
---

Is er een voordeel in overleving - van pN+M0 patiënten met prostaatcarcinoom - bij behandeling door radicale prostatectomie (met of zonder hormonale therapie) in vergelijking met hormonale therapie alleen?

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat de overleving na radicale prostatectomie plus lymfeklierdissectie langer is voor patiënten met positieve lymfeklieren, zonder metastasen op afstand, in vergelijking met niet-prostatectomie.  Engel 2010
-----------------	--

### Overwegingen:

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

In de praktijk wordt na radicale prostatectomie vaak een ondergrens van 0.2 ng/mL gehanteerd, welke bevestigd is, voor het stellen van de diagnose PSA-recidief.

#### Aanvullend onderzoek aangewezen bij een PSA-recidief na radicale prostatectomie.

Als een patiënt voor een salvage radiotherapie in aanmerking komt, dan dient dit zo vroeg mogelijk te gebeuren, het liefst bij een waarde van het PSA  $\leq 0.5$  ng/mL. Bij dergelijke lage waarden is het tumorvolume te laag om met aanvullend onderzoek afwijkingen aan te tonen. Daarom wordt aanvullend onderzoek in de vorm van transrectale echo, bipten, MRI, <sup>11</sup>Choline PET-CT scan, botscan of CT scan niet aanbevolen.

#### Beste behandeling - uitkomst bij radiotherapie

Adjuvante radiotherapie na radicale prostatectomie bij patiënten met een pT3 stadium of R1 resectie geeft een verbeterde biochemische overleving in vergelijking met observatie. Echter, uit de 3 gerandomiseerde studies die dit hebben aangetoond, blijkt dat zelfs bij slechte kenmerken zoals pT3 of R1 resectie, ongeveer 50% van de patiënten na 5 jaar toch nog ziekte-vrij is zonder behandeling. Deze patiënten zou je dus de bijwerkingen van een eventuele behandeling willen onthouden. Er zijn aanwijzingen dat een vroegtijdige salvage behandeling bij een zo laag mogelijke PSA waarde, liefst bij een waarde PSA  $\leq 0.5$  ng/mL, een vergelijkbare overleving geeft als adjuvante radiotherapie [Stephenson 2007<sup>373</sup>]. Bij deze aanpak voorkom je een eventuele overbehandeling.

Is er een voordeel in overleving - van pN+M0 patiënten met prostaatcarcinoom - bij behandeling door radicale prostatectomie (met of zonder hormonale therapie) in vergelijking met hormonale therapie alleen?

Bij het ontbreken van gerandomiseerde studies die de primaire behandeling van patiënten met positieve lymfeklieren bij radicale prostatectomie evalueren, is er onvoldoende bewijs dat radicale prostatectomie de overleving zodanig verlengt dat dit zinvol is. Daarnaast geeft deze behandeling kans op bijwerkingen en een verminderde kwaliteit van leven.

## Uitwendige radiotherapie

### Aanbevelingen:

Bij hoog-risico prostaattumoren op basis van het T-stadium (cT2c-4 N0-1 M0) is de standaard radiotherapeutische behandeling hoge dosis radiotherapie gecombineerd met gelijktijdige en adjuvante hormonale therapie (minimaal 2 jaar).

### Literatuurbespreking:

Bij het lokaal gevorderd prostaatcarcinoom zijn de resultaten van de behandeling met alleen radiotherapie qua algehele overleving, ziekte-specifieke overleving en progressie-vrije overleving teleurstellend. In een recente review wordt een ziekte-vrije overleving gerapporteerd van 30-40% (na 10 jaar). [Schröder 2000, Fowler 1995<sup>594</sup>, Hanks 1995, review Aral 2010]. In de laatste 15 jaar zijn er diverse gerandomiseerde studies (tabel 1) gepubliceerd die het voordeel van de combinatie van uitwendige radiotherapie en hormonale therapie laten zien. De veronderstelling is dat er, naast volume reductie, mogelijk een betere lokale controle (inhibitie van re-populatie), een supra-additief effect in de combinatie met radiotherapie, en een effect op afstandsmetastasen is.

Resultaten hormonale therapie gecombineerd met uitwendige radiotherapie.

Eén van de belangrijkste kritiekpunten op de gerandomiseerde studies, die een voordeel laten zien van de gecombineerde behandeling, is dat niet uitgesloten kan worden dat het voordeel vrijwel geheel te danken is aan de hormonale therapie.

De toegevoegde waarde van radiotherapie is in de volgende drie studies echter duidelijk geworden. De SPCG-7/SFUO-3 trial randomiseerde cT1-4N0 (70% cT3) patiënten tussen levenslange hormonale therapie met en zonder loco[-regionale] radiotherapie (70 Gy). De biochemische controle, ziekte-specifieke overleving en de algehele overleving zijn significant beter in de groep met gecombineerde behandeling. [Widmark 2009] Deze resultaten worden bevestigd in de CAN-NCI-C-PR3 studie. [Warde 2010]. De lange-termijn resultaten van een derde trial waarbij de duur van de hormonale therapie beperkt is tot drie jaar zijn nog niet bekend. De voorlopige gegevens gepubliceerd in abstract vorm laten een betere 5-jaars progressie-vrije overleving en metastase-vrije overleving zien in de groep met gecombineerde behandeling [Montet 2010].

Resultaten uitwendige radiotherapie gecombineerd met hormonale therapie

Diverse studies hebben gekeken naar de combinatie behandeling met hormonale therapie (tabel 1). Samengevat, wordt in alle studies, op vrijwel alle eindpunten, een voordeel in overleving van de gecombineerde behandeling van uitwendige radiotherapie en LHRH gezien. Bij de combinatie met langdurige hormonale therapie (3 jaar) wordt een betere algehele overleving gezien.

Het overgrote deel van de geïncludeerde patiënten hebben een lokaal gevorderd prostaatacarcinoom (cT2c-4 op basis van het rectaal toucher).

Alleen in subgroep analyses van de RTOG 85-31 en de 86-10 wordt een effect gezien van de Gleason score. De invloed van de PSA is in deze studies niet goed meegenomen.

De uitvoering van de radiotherapie in deze studies komt niet meer overeen met de huidige praktijk: de dosis was lager en de lokale en regionale doelgebieden werden wisselend meegenomen. De hormonale therapie werd neo-adjuvant/gecombineerd en adjuvant gegeven en de duur was variabel.

Ondanks deze tekortkomingen is de conclusie dat bij lokaal gevorderde prostaatumoren de gecombineerde behandeling met langdurige hormonale therapie betere resultaten laat zien dan radiotherapie alleen wat betreft algehele overleving.

Tabel 1

Studie	Patiënten	Studie opzet	Conclusies	Opmerking
EORTC 22863 Bolla 2002 <sup>494</sup> , 2010	415 ptn, cT3-4, 8% cT1-2 G3	70 Gy +/- gecombineerde/adjuvant HT [3 jaar]	OS 10 jr: 40 vs 58% [S]	Geen verschil risicogroepen
RTOG 86-10 Pilepich 2001, MacRoach 2008	456 ptn, bulky T2, cT3/4	70 Gy +/- neoadjuvant/gecombineerde HT [4 maanden]	OS 10jr: 34 vs 43% [NS] uitkomsten beter met HT [S]	Subgroep analyse toont OS voordeel bij Gleason 2-6.
RTOG 85-31 Pilepich 2005	977 ptn, cT1-2 pN+, cT3, pT3	65-70 Gy +/- adjuvant HT [orchidectomie /langdurig LHRH agonist.	OS 10jr: 39 vs 49% [S]	Subgroep analyse toont mn voordeel bij Gleason 8-10
TROG 96-01 Denham 2005 <sup>505</sup> , 2011	818 ptn, met name cT3-4.	66 Gy +/- neoadjuvant / gecombineerd [gedurende de 1e maand] HT [3mnd en 6 mnd [3 armen]]	OS 10 jr: RT-/+ 6mnd HT: 29 vs 43% [S]	
Granfors 2006	91 ptn, cT3N0-1	65-70 Gy +/-orchidectomie	OS > in gecombineerde arm. [S]	

Risico classificatie versus het gebruik van hormonale therapie

Er bestaan meerdere indelingen voor risicogroepen. Deze richtlijn gebruikt de ESTRO/EAU indeling [Ash 2000], maar daarnaast bestaan onder andere de AUA en de MD Anderson indeling. Al deze indelingen gebruiken verschillende afkappunten voor de risico-indeling en zullen dus, bij gebruik zoals in deze richtlijn, een verschillende start van hormonale therapie betekenen. Ook hebben de verschillende studies naar het gebruik van hormonale therapie, die hier zijn beschreven, een verschillende risico classificatie gebruikt. Het blijft om die reden van belang alle overige klinische parameters mee te wegen bij de beslissing wel of niet

starten van hormonale therapie.

### Resultaten uitwendige radiotherapie gecombineerd met kortdurende vs. langdurige hormonale therapie

Bij het lokaal gevorderd prostaatacarcinoom is er sterk bewijs dat de combinatie met langdurige hormonale therapie voordeel laat zien op diverse eindpunten t.o.v. kortdurende hormonale therapie (tabel 2). In de EORTC 22961 studie is de algehele overleving (5 jaar) bij de kortdurende hormonale behandeling niet gelijk aan de langdurige hormonale therapie. In de RTOG 92-02 laat de behandeling met langdurige hormonale therapie in een subset analyse alleen een algehele overlevingswinst zien bij een hoge Gleason score.

De optimale duur van de langdurige hormonale therapie is niet duidelijk. Het advies is, gezien de EORTC 22863 en 22961 data, drie jaar gecombineerde en adjuvante hormonale therapie. Er is geen direct vergelijk tussen twee en drie jaar. Het advies de beslissing om de hormonale therapie eerder te staken bij toxiciteit kan, gezien het geringe verschil na 6 maanden en de goede resultaten bij twee jaar hormonale therapie, steeds makkelijker in overleg met patiënt genomen worden.

Tabel 2

Studie	Patiënten	Studie opzet	Conclusies	Opmerking
EORTC 22961 Bolla 2009	970 ptn, bulky, cT1-2bN1-2, cT2c-4 N0-2, PSA <150	70 Gy + gecombineerde/adjuvant kort (6mnd) vs lang (3jaar) HT	OS 5 jr: 81 vs 85%, PCSS	Geen invloed Gleason
Crook 2009	378 ptn, cT1-2a 50%, cT2b/c 35%, cT3-4 12%	66 Gy + 3 vs 8mnd neoadj HT	FFF 5 jr: 72 vs 75% OS/PCSS =??	DFS 5 jr > hoog-risico
RTOG 92-02 Hanks 2003, Horowitz 2008	1554 ptn, cT2c-4, PSA <150, N+	70 Gy met neoadjuvant/gecombineerde HT (4maanden) +/- adjuvante HT (2jaar)	OS 10jr: 52 vs 54% (NS DSF/LP/DM > met HT	Subset analyse: OS 10 jr (S) voordeel bij Gleason 8-10

### Tijdstip van de hormonale therapie

Niet alleen de duur van de hormonale therapie maar ook het tijdstip van starten van de hormonale therapie is mogelijk van belang. Neoadjuvante therapie laat een positief effect zien in de TROG 96-01 (zie tabel 2). Adjuvante hormonale therapie na neoadjuvante en gecombineerde behandeling in de RTOG 9202, en na gecombineerde hormonale therapie in de EORTC 22863, laten een voordeel op vrijwel alle eindpunten zien (zie tabel 2). Of dit effect met name komt door de duur of het moment van starten van de hormonale therapie is niet duidelijk.

Volumereductie van de prostaat door neoadjuvante hormonale therapie kan daarnaast toegepast worden om het uiteindelijke bestralingsvolume te verkleinen, om daarmee toxiciteit te verminderen

### Dosis van de radiotherapie

Een minimale dosis van 78Gy [equivalente dosis omgerekend in fractiegrootte 2Gy (EQD2)] of meer wordt geadviseerd.

De gerandomiseerde studies die verschillende dosisniveaus vergeleken, samengevat in tabel 3, laten een voordeel zien van een hogere dosis op diverse eindpunten maar niet op algehele overleving.

Het is aannemelijk dat HDR brachytherapie gecombineerd met uitwendige radiotherapie vergelijkbaar resultaat geeft als hoog gedoseerde uitwendige radiotherapie [Pieters 2009<sup>299</sup>, Hoskin 2012<sup>181</sup>].

Tabel 3

Studie	Patiënten	Studie opzet	Conclusies	Commentaar
Pollack 2002 <sup>787</sup> /2008	305 ptn, cT1-3	70 Gy vs 78 Gy	> Dosis => failure free survival	PSA >10 meer voordeel Mn in hoog-risico
Dearnaley 2007 <sup>100</sup>	843 ptn, cT1b-T3b, PSA <50	64 Gy vs 74 Gy	> Dosis => PSA controle	HT in beide groepen
Peeters 2006 <sup>290</sup> , Al-Mamgani 2008 <sup>11</sup>	669 ptn, cT1b-T4	68 Gy vs 78 Gy	> Dosis => freedom of failure	Mn in matig- en hoog-risico groep

Ziegman 2005	393 ptn, cT1b-T2b, PSA <15	70,2 Gy vs 79 Gy	> Dosis = > PSA controle	
--------------	----------------------------------	---------------------	-----------------------------	--

#### Dosis escalatie en hormonale therapie

Er zijn nog geen resultaten van gerandomiseerde studies met hoge dosis radiotherapie en de combinatie met hormonale therapie.

Bij behandeling van het lokale prostaatacarcinoom in de laag- en matig-risico groep lijkt er geen voordeel te zijn van toegevoegde hormonale therapie [Potters en Merik] en er is mogelijk zelfs een nadelig effect [Beyer].

In de studie van Al Mamgani [2008<sup>11</sup>] kreeg een gedeelte van de patiënten hormonale therapie en is er een additief effect zichtbaar van de dosis escalatie, met name in de matig- en hoog-risico groep.

Diverse retrospectieve series wijzen ook in deze richting. Zelefsky, et al [2011] laten in een retrospectieve serie het voordeel zien van een hogere dosis voor alle risicogroepen. Bij de matig- en hoog-risico groep wordt een voordeel gezien van een dosis boven de 81 Gy waarbij het effect van kortdurende hormonale therapie op de PSA progressie-vrije overleving en afstandsmetastase-vrije overleving nog aantoonbaar is. Een effect op de algehele overleving wordt niet gezien. Nguyen [2007<sup>266</sup>] toont in een 'matched pair' analyse dat een hogere dosis geen vervanging is voor hormonale therapie.

Samengevat zijn er [nog] geen gerandomiseerde studies met hoge dosis radiotherapie en hormonale therapie die de toegevoegde waarde zoals gezien wordt bij een lagere dosis kunnen bevestigen.

Retrospectief zijn hier zeker bij de hoog-risico groep aanwijzingen voor en is het advies om indien er een indicatie is voor hormonale therapie ook te kiezen voor een hoge dosis radiotherapie.

#### **Radiotherapie gecombineerd met hormonale therapie bij het gelokaliseerde prostaatacarcinoom [cT1-T2b[c] in de matig- en hoog-risico groep o.b.v. een hoge Gleason score/PSA**

Bij een tweetal gerandomiseerde studies valt het grootste gedeelte van de studiepopulatie met een gelokaliseerd prostaatacarcinoom in de matig-risico groep en door een hoge Gleason score in de hoog-risico groep (tabel 4). De conclusie die uit deze studies getrokken kan worden is dat bij een lage radiotherapie dosis het toevoegen van kortdurende hormonale therapie een algehele overlevingswinst laat zien. Hierbij wordt het voordeel in de studie van Jones [Jones 2011] met name gezien bij de matig-risico groep. Het toevoegen van 6 maanden hormonale therapie in de groep met een hoge Gleason score laat geen effect op de algehele overleving zien.

Tabel 4

Studie	Patiënten	Studie opzet	Conclusies	Opmerking
D'Amico 2008	206 ptn, cT2b, 16% Gleason 8-10	70 Gy +/- HT [2mnd neoadjuvant, 4mnd gecombineerd]	OS [8jr] 61 vs 74% [S]	Mogelijk OS voordeel door de groep met een hoge Gleason score indien op MRI cT3a werd geaccepteerd.
RTOG 94-08 Jones 2011	1979 ptn, cT1-2, Gleason 2-6: ~60%, 7: ~30%, 8-10: ~10%. PSA 4-20: 90%	66 Gy +/- HT, neoadjuvant 2 en gecombineerd 2 mnd.	OS [10jr] 57 vs 62% [S]	Laag-risico: geen voordeel Matig-risico: voordeel [S] Hoog-risico: geen voordeel.

Naast deze gerandomiseerde studies toont D'Amico [2011] in een analyse van de individuele patiënt gegevens uit drie gerandomiseerde studies een betere ziekte-specifieke en algehele overleving bij patiënten met een Gleason score van >7 door het toevoegen van 6 maanden hormonale therapie. Een eerdere retrospectieve analyse van dezelfde auteur [2003] van 532 patiënten in de matig-risico groep laat na 5 jaar een betere biochemische controle zien door het toevoegen van kortdurende hormonale therapie. Een retrospectieve analyse van matig- en hoog-risico patiënten behandeld met een hoge dosis radiotherapie (79.6 Gy) gecombineerd met een wisselende duur van hormonale therapie [Krauss 2011] toont geen toegevoegde waarde van hormonale therapie op de algehele overleving. Bij de groep met lokaal gevorderde ziekte met een hoge Gleason score (8-10) wordt wel een voordeel gezien.

De EORTC 2299, gesloten in 2008, includeerde gelokaliseerde tumoren met een Gleason score van  $\geq 7$  en randomiseerde tussen een relatieve hoge dosis (70 tot 78 Gy) radiotherapie al dan niet gecombineerd met 6 maanden hormonale therapie. De resultaten van deze studie zijn nog niet bekend.

Samengevat heeft hormonale therapie, bij een lage dosis radiotherapie, een toegevoegde waarde bij de

behandeling van het gelokaliseerd prostaatacarcinoom in de matig- en hoog-risico groep. In de dagelijkse praktijk wordt bij het gelokaliseerd prostaatacarcinoom in de matig-risico groep gekozen voor een behandeling met hoge dosis radiotherapie zonder hormonale therapie als alternatief voor een lage dosis met hormonale therapie [6 maanden]. Bij het gelokaliseerd prostaatacarcinoom in de hoog-risico groep bij hoge Gleason score is kortdurende hormonale therapie te overwegen. De plaats van hormonale therapie bij een hoge dosis is dubieus en dient niet als standaard alleen op basis van de Gleason score en een hoge PSA gegeven te worden.

### Conclusies:

<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat, indien gekozen wordt voor radiotherapie, hoge dosis uitwendige radiotherapie gecombineerd met langdurige (minimaal 2 jaar) hormonale therapie de eerste keus is voor patiënten met een lokaal uitgebreid prostaatacarcinoom.  Peeters 2006 <sup>290</sup>
<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat dosis escalatie op de prostaat, bij patiënten met lokaal uitgebreid en lokaal beperkt prostaatacarcinoom effectiever is op surrogaat eindpunten zonder toename van bijwerkingen, vergeleken met historische controles van 'gewone' radiotherapie.  B Zelefsky 2001 <sup>444</sup> , Zietman 2005, Pollack 2004 <sup>785</sup> en 2008, Dearnaley 2007 <sup>100</sup> , Peeters 2006 <sup>290</sup> , Al Mamgani 2008 <sup>11</sup> .
<b>Niveau 4</b>	De werkgroep is van mening dat bij het gelokaliseerd prostaatacarcinoom hoge dosis radiotherapie bij de matig-risico groep geadviseerd is. Bij het gelokaliseerd prostaatacarcinoom in de hoog-risico groep is combinatie met hormonale therapie te overwegen voor tenminste twee jaar.

## Radiotherapie bij pN+M0 prostaatacarcinoom

### Aanbevelingen:

Bij patiënten met positieve lymfeklieren na lymfeklierdissectie wordt geadviseerd radiotherapie te overwegen. Aangezien er geen gedetailleerde informatie is over patiënten selectie zal bij iedere casus multidisciplinair overwogen moeten worden of radiotherapie een realistische keuze is, of dat er een grote kans is dat patiënt al verder is gemetastaseerd.

Zowel bekkenbestraling als bestraling van de prostaat alleen geeft weinig ernstige toxiciteit. Er is op dit moment, op basis van de literatuur, geen meerwaarde van electieve bekkenbestraling bij positieve klieren.

### Literatuurbespreking:

Er werden geen gerandomiseerde studies gevonden die uitwendige radiotherapie als primaire behandeling van patiënten met positieve lymfeklieren evalueerden. Eén retrospectieve cohort studie, op basis van data van het NCI's Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER] Programme, deed dat wel [Tward 2010<sup>396</sup>, Tward 2011<sup>395</sup>]. Deze studie was alleen beschikbaar als samenvatting. Het cohort bestond uit 1285 mannen met N1M0 prostaatacarcinoom die of uitwendige radiotherapie ofwel geen definitieve therapie kregen. De onderzoekers beschikten niet over informatie over hormonale behandeling, over de keuze van radiotherapie velden, over de uitgebreidheid van klierdissectie en het aantal aangedane klieren. De ruwe, ongecorrigeerde prostaatacarcinoom-specifieke 5-jaars overleving was 74.5% vs. 66.5% (10-jaars: 58.9% vs. 46.2%) in het voordeel van de uitwendige radiotherapie arm. De karakteristieken van beide behandelgroepen werden niet gerapporteerd waardoor er geen uitspraak kan worden gedaan over de vergelijkbaarheid van de groepen. Wel werd beschreven dat de mediane leeftijd 69 jaar was (range 41-95) met een mediane follow-up tijd voor patiënten die niet overleden van 91 maanden (range 1-255 maanden). De 5-, 10- en 15-jaars ziekte-specifieke overleving voor patiënten die geen radiotherapie kregen was respectievelijk 66.5%, 46.2%, en 32.7%, met radiotherapie was dit respectievelijk 74.5%, 58.9%, en 48.6%. De 5-, 10- en 15-jaars algehele overleving was voor de arm zonder radiotherapie respectievelijk 51.6%,



26.6% and 13.6%, en voor de arm met radiotherapie respectievelijk 64.6%, 41.6% en 19.8%. In een multivariate analyse, waarin werd gecorrigeerd voor leeftijd, Gleason score 2-4, 5-7 en 8-10 en jaar van diagnose, bleek alleen radiotherapie significant gecorreleerd met een betere algehele overleving (HR: 0.68; 95%BI: 0.56-0.82;  $p < 0.0001$ ). De overige factoren vielen weg. Gleason score 8-10 was gecorreleerd met een slechtere ziekte-vrije overleving (HR: 1.47; 95%BI: 1.1-1.98,  $p = 0.01$ ), evenals een eerder jaar van diagnose (HR: 0.92; 95%BI: 0.90 - 0.94,  $p < 0.0001$ ). Concluderend is er een niveau 3 aanwijzing dat de sterfte na uitwendig eradiotherapie lager is voor patiënten met positieve lymfeklieren zonder metastasen, in vergelijking met geen definitieve behandeling.

De beslissing om radiotherapie te geven na lymfeklierdissectie met aangetoonde lymfeklier-metastasen is afhankelijk van meerdere factoren. Uiteraard is de kwaliteit en uitgebreidheid van de lymfeklierdissectie van belang. Bij slechts enkele verwijderde lymfeklieren is de waarschijnlijkheid dat er toch meer pelviene metastasen zijn groot. Daarnaast zal de beslissing radiotherapie te geven ook afhangen van de overige klinische factoren, zoals PSA, Gleason score, leeftijd en comorbiditeit. Bij een patiënt met een PSA van 100 ng/mL en Gleason score van 10 is de kans dat de ziekte werkelijk beperkt is tot de prostaat of het kleine bekken beperkt. De cohort studie van Tward et al [2010<sup>396</sup>] was gebaseerd op SEER data en kan dus geen duidelijkheid geven over keuzes om wel of niet te bestralen.

De vraag is of er electieve bestraling van het kleine bekken moet worden geadviseerd of dat het volstaat om de prostaat alleen te bestralen. Al met al zijn er drie gerandomiseerde studies uitgevoerd met wisselende uitkomsten, die geen voordeel van bekkenbestraling lieten zien. Daarnaast zijn er meerdere retrospectieve studies gepubliceerd met een groot aantal geïnccludeerde patiënten die wel conflicterende resultaten lieten zien. In tabel 5 wordt een overzicht gegeven van vergelijkende studies tussen bestraling van het hele bekken en bestraling van de prostaat alleen, waarbij alleen studies worden getoond met minimaal 300 geïnccludeerde patiënten. Het lijkt niet mogelijk op basis van literatuur bekkenbestraling te adviseren boven bestraling van de prostaat alleen. Daarnaast valt op dat als er tegelijkertijd hormonale therapie aan de bestraling wordt toegevoegd, hiermee de ziekte-vrije overleving ongeveer 80 tot 90% is na 5 jaar, voor zowel bekkenbestraling als bestraling van de prostaat alleen [Pan 2002<sup>280</sup>, Mantini 2011<sup>245</sup>].

*Tabel 5 Overzicht van studies die bestraling van het hele bekken hebben vergeleken met bestraling van de prostaat alleen. NB risico op lymfekliermetastasen wordt geschat met behulp van de 'Roach' formule<sup>13</sup>.*

Eerste auteur	Studieopzet	Patiënten-aantal	Bevindingen
Asbell [1988] <sup>17</sup>	Prospectief gerandomiseerd	445, stadium A2-B, cN0	Geen voordeel bekkenbestraling
Roach [2003] <sup>319</sup> Lawton [2007] <sup>230</sup>	Prospectief gerandomiseerd [RTOG 9413]	1292; risico op LK $\geq 15\%$	Geen voordeel bekkenbestraling
Pommier [2007] <sup>303</sup>	Prospectief gerandomiseerd [GETUG-01]	444	Geen voordeel bekkenbestraling
Pan [2002] <sup>280</sup>	Retrospectief	1281	Voordeel bekkenbestraling bij matig-risico [5-15% risico]
Mantini [2011] <sup>245</sup>	Retrospectief	358 hoog-risico	Voordeel bekkenbestraling indien $> 30\%$ risico op LK
Vargas [2005] <sup>414</sup>	Retrospectief	596; risico LK $> 15\%$	Geen voordeel bekkenbestraling
Jacob [2005] <sup>199</sup>	Retrospectief	460; risico LK $\geq 15\%$	Geen voordeel bekkenbestraling

Met de huidige radiotherapie wordt vrijwel geen [ $< 1\%$ ] ernstige [graad 3 of hoger] toxiciteit waargenomen, zowel voor radiotherapie van de prostaat alleen, bekkenbestraling met een geïntegreerde boost op de prostaat en hypofractionering [Adkison 2012<sup>4</sup>; Wurschmidt 2011<sup>440</sup>].

De studie van Tward vond een voordeel van radiotherapie bij patiënten op basis van de uitkomst van de lymfeklierdissectie. In de huidige tijd is er een toenemende mogelijkheid tot het aantonen van lymfekliermetastasen met beeldvorming [Heesakkers 2008<sup>170</sup>]. Ook voor de lymfeklierdissectie wordt op dit moment de schildwachtprocedure onderzocht [Ganswindt 2010<sup>136</sup>]. Op dit moment is er nog geen definitieve beeldvormende techniek of minimaal invasieve chirurgische techniek aanwezig die in de klinische praktijk gebruikt kan worden om de radiotherapie op te sturen. In tabel 6 wordt een overzicht



gegeven van huidige beeldvormende technieken met de sensitiviteit en specificiteit. Toch lijkt het waarschijnlijk dat er in de nabije toekomst wel degelijk een beeldvormende techniek zal zijn die een hoge sensitiviteit en specificiteit zal hebben<sup>14</sup>. In dat geval zijn er sterke aanwijzingen dat radiotherapie veilig een hoge dosis op de aangedane lymfeklier zou kunnen geven [Adkison 2012<sup>4</sup>, Wurschmidt 2011<sup>440</sup>]. Op dit moment wordt radiotherapie op verdachte kliermetastasen bij prostaatacarcinoom [oligometastasen] wereldwijd onderzocht. De NCT01558427 fase II trial onderzoekt chirurgische verwijdering van aangedane klieren boven stereotactische radiotherapie van pathologische lymfeklieren of beperkte afstandsmetastasen (maximaal 3).

Tabel 6 Overzicht van beeldvormende technieken en hun sensitiviteit en specificiteit voor de detectie van pathologische lymfeklieren.

Eerste auteur	Beeldvormende methode	Sensitiviteit	Specificiteit	Opmerkingen
Hovels [2008] <sup>182</sup>	Conventionele CT	42%	82% [CT+MRI samen gebruikt]	Gebruikt grootte criterium
	Conventionele MRI	39%	82% [CT+MRI samen gebruikt]	Gebruikt grootte criterium
Fuccio [2011] <sup>132</sup>	Choline PET	9-80%	96-100%	Routine gebruik afgeraden vanwege grote spreiding in gerapporteerde sensitiviteit.
Bauman [2012] <sup>24</sup>	FDG-PET	0-100%	80-100%	Routine gebruik afgeraden vanwege grote spreiding in gerapporteerde sensitiviteit.
Ponsky [2002] <sup>305</sup>	Membraan antigeen [PSMA, ProstaScint] [SPECT]	17-75%	72-97%	Routine gebruik afgeraden vanwege grote spreiding in gerapporteerde sensitiviteit.
Budiharto [2011] <sup>52</sup>	DWI-MRI	19%	97%	Zeer lage specificiteit gevonden bij extended lymfeklier dissectie
Heesakkers [2008] <sup>52</sup> Harisinghani [2013]	MRI-lymfografie [ultrasmall iron particle[USPIO]]	80-100%	87-99%	Op dit moment niet klinisch beschikbaar.

### Conclusies:

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat voor patiënten met positieve lymfeklieren zonder ossale metastasen de sterfte na uitwendige radiotherapie lager is in vergelijking met geen definitieve behandeling.  Tward 2010 <sup>396</sup> , 2011 <sup>395</sup>
<b>Niveau 2</b>	Alle gerandomiseerde studies die electieve bekkenbestraling vergeleken met bestraling van de prostaat alleen lieten geen winst in overleving zien. Het is aannemelijk dat bekkenbestraling bij N0 patiënten niet geadviseerd moet worden.  Asbell 1988 <sup>17</sup> , Jacob 2005 <sup>199</sup>
<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat huidige radiotherapie technieken veilig kunnen worden toegepast.  Adkison 2012 <sup>4</sup> , Wurschmidt 2011 <sup>440</sup>

## Hormonale therapie

### Aanbevelingen:

#### Resultaten van alleen hormonale therapie bij cT3 tumoren

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.

### Literatuurbespreking:

Een tweetal gepubliceerde gerandomiseerde studies, SPCG-7/SFUO-3 en de CAN-NCI-C-PR3 studie tonen bij lokaal uitgebreide tumoren een voordeel van de gecombineerde radiotherapeutische en hormonale therapie (zie vorig hoofdstuk).

Er zijn enkele studies waarin gerandomiseerd wordt tussen hormonale therapie en actief volgen; in feite randomiseren deze studies tussen vroege en late start van hormonale therapie.

#### Resultaten van alleen hormonale therapie bij cT3 tumoren

In een single center studie werden 208 cT3 patiënten in de periode van februari 1991 tot november 2000 behandeld met orchietomie of LHRH-analogen met of zonder een anti-androgeen. De mediane observatie periode was 46 maanden (3-122). Zeven procent overleed aan prostaatcarcinoom 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<sup>286</sup>).

In de VACURG I studie werden patiënten met een cT3-4M0 tumor gerandomiseerd tussen placebo (262 patiënten) en orchietomie 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<sup>285</sup>).

In de MRC studie werden 938 patiënten met een cT2-4 tumor of M+ gerandomiseerd tussen directe (469 patiënten) en uitgestelde therapie op indicatie (465 patiënten); 52.5% van de direct behandelde groep en 54.6% van de uitgesteld behandelde groep waren cT2-4 M0 patiënten (MRC 1997). De progressie-vrije overleving [lokale progressie of ontstaan van metastasen] was beter in de direct behandelde groep. Hoewel er initieel ook een voordeel leek te zijn in algehele overleving van de direct behandelde groep bleek dit bij langere follow-up niet meer te bestaan [Wilt 2004<sup>915</sup>].

De VACURG en MRC studie zijn beide in de pre-PSA periode uitgevoerd, toen ook de huidige stagerings methoden niet bestonden. Tevens is de follow-up in beide studies niet regelmatig en werden in de MRC studie niet alle patiënten in de uitgestelde groep behandeld. Een goed uitgevoerde, maar vrij kleine studie is de SAKK 08/88 trial [Studer 2004<sup>865</sup>]. Tussen 1988 en 1992 werden 188 patiënten die niet in aanmerking kwamen of wilden komen voor een radicale prostatectomie of uitwendige radiotherapie gerandomiseerd tussen directe of uitgestelde orchidectomie bij symptomatische progressie. Symptomatische progressie betekende ontstaan van pijnlijke metastasen of obstructie van ureteren en niet alleen een PSA-stijging. In de directe orchidectomie groep hadden 48 van de 96 patiënten een cT3 tumor, in de uitgestelde groep 45 van de 92. De kanker-specifieke overleving tendeerde naar een langere overleving in de directe orchidectomie groep ( $p=0.09$ ), echter de kwaliteit van leven en algehele overleving waren gelijk in beide groepen. In de uitgestelde groep was een orchidectomie bij 39 patiënten (42%) niet nodig.

In het Early Prostate Cancer Program werden 8113 patiënten gerandomiseerd tussen 150 mg bicalutamide per dag of placebo toegevoegd aan de standaardbehandeling [radicale prostatectomie, radiotherapie of actief volgen]. cT3 patiënten vormden 31% van het totaal. De verdeling tussen radicale prostatectomie, radiotherapie en 'actief volgen' was respectievelijk 55%, 17% en 28%, echter de verdeling voor de cT3 patiënten werd niet vermeld. De progressie-vrije overleving was beter met bicalutamide, de algehele overleving was echter identiek in alle groepen [Wirth 2004<sup>917</sup>].

In de EORTC studie 30891 werden 985 patiënten met een cT0-4 N0-2 M0 prostaatcarcinoom (47% cT3-4), die geen kandidaat waren voor een curatieve therapie, gerandomiseerd tussen onmiddellijke chemische of chirurgische castratie of hormonale behandeling bij symptomatische progressie. Onmiddellijke behandeling leidde tot een gering voordeel met betrekking tot de totale overleving, maar er was geen verschil in ziekte-specifieke overleving. [Studer 2006<sup>375</sup>]. In een tweede publicatie bleken een PSA >50 ng/mL en/of een PSA<sub>dt</sub> van minder dan 12 maanden risicofactoren te zijn om aan prostaatcarcinoom te overlijden en in deze groep zou onmiddellijke hormonale behandeling van voordeel zijn [Studer 2008<sup>374</sup>].

**Conclusies:**

<b>Niveau 1:</b>	<p>Alleen hormonale therapie is niet aan te raden als primaire therapie. Het is aangetoond dat vroege of late start van hormonale therapie bij patiënten met lokaal uitgebreid prostaatkarcinoom tonen geen verschil geeft in ziekte-vrije overleving en een gering verschil in algehele overleving. De progressievrije overleving (lokale progressie of ontstaan van metastasen) is beter bij een vroege start van de behandeling voor een subgroep met slechte initiële karakteristieken.</p> <p>A2 Wilt 2004<sup>290</sup>, Studer 2004<sup>288</sup>, Wirth 2004<sup>291</sup>, Studer 2006<sup>289</sup></p>
------------------	---

**Overwegingen:**Resultaten van alleen hormonale therapie bij cT3 tumoren

Indien een patiënt geen goede kandidaat is voor een behandeling met curatieve intentie dan is een afwachtend beleid de aangewezen behandeling, waarbij dan alleen in geval van een symptomatische progressie gestart wordt met een hormonale behandeling. Voor een subgroep met een initiële hoge PSA (>50 ng/mL) en een PSA<sub>dt</sub> <12 maanden zal een onmiddellijke hormonale behandeling besproken moeten worden.

Bij de voorlichting aan de patiënt is het belangrijk de bijwerkingen van langdurige hormonale therapie, zoals erectiele disfunctie en botontkalking, te bespreken.

**Samenvatting van de behandelkeuze****Literatuurbespreking:**

Voor de behandeling van cT3 prostaatkarcinoom 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 prostaatkarcinoom kan externe radiotherapie gegeven worden. Vooralsnog is geen voordeel op de algehele overleving aangetoond. Voor de behandeling van een oplopend PSA na primaire therapie wordt verwezen naar het hoofdstuk [metastasen behandeling](#).

# Gemetastaseerd prostaatcarcinoom

## Literatuurbespreking:

Het betreft hier een update van de module *Behandeling gemetastaseerd prostaatcarcinoom* uit versie 2.0 (april 2014) van de *Richtlijn prostaatcarcinoom*. De update betreft voornamelijk de toevoeging van de submodule 'Gecombineerde hormonale- en chemotherapie' (zie 7.3). Verder is de term 'anti-androgenen' overal vervangen door 'androgeen receptor blokkers'.

### Inleiding

Patiënten met een gemetastaseerd prostaatcarcinoom kunnen niet meer genezen worden en de behandeling is dus palliatief. De behandeling bestaat uit een hormonale behandeling door middel van chirurgische/chemische castratie en/of androgeen receptor blokker. Na 14-20 maanden ontstaat er een ongevoeligheid van prostaatcarcinoom voor deze behandeling [Schellhammer 1996<sup>831</sup>, Sharifi 2005<sup>996</sup>]. Dit uit zich in biochemische-, subjectieve- of objectieve progressie.

## Hormonale behandeling

### Aanbevelingen:

#### *Uitgangsvraag*

Wat is de beste (hormonale) behandeling (type) 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 agonist, LHRH antagonist of soms een androgeen receptor blokker monotherapie.

Gecombineerde androgeen blokkade wordt niet aanbevolen als 1e lijns behandeling, behalve kortdurend voor flare preventie.

### Literatuurbespreking:

In 1941 beschreven Huggins et al het gunstige effect van een bilaterale orchidectomie en behandeling met oestrogenen op de progressie van het gemetastaseerde prostaatcarcinoom [Huggins 1941<sup>662</sup>]. Voor de eerste keer toonden zij toen onomstotelijk het effect van hormonale behandeling op prostaatcarcinoom aan. Het exacte mechanisme was op dat moment nog niet bekend. Later werd duidelijk dat, hoewel testosteron op zich niet carcinogeen is, het wel een belangrijke invloed heeft op het in stand houden van het prostaatcarcinoom. Van het circulerende androgeen wordt 95% geproduceerd in de testes en 5% in de bijnieren. Elke therapie die een reductie geeft van de circulerende testosteronspiegels, of die de werking van testosteron op cellulair niveau blokkeert, wordt 'hormonale behandeling' genoemd [Garnick 1999<sup>604</sup>]. De belangrijkste vormen van hormonale behandeling zijn bilaterale orchidectomie, LHRH agonisten, LHRH antagonist, androgeen receptor blokker en gecombineerde androgeen blokkade. Het effect van hormonale behandeling bij het prostaatcarcinoom is onomstotelijk aangetoond [Byar 1988<sup>510</sup>]. De vraag is dus niet óf maar welk type hormonale behandeling wordt aanbevolen. Onduidelijk is wat de beste timing van de hormonale behandeling is: direct na het stellen van de diagnose gemetastaseerde ziekte of wanneer er progressie is van metastasen of klinische verschijnselen. Inmiddels is wel naar voren gekomen (zie bij revisie 2016 toegevoegde submodule over betreffende onderwerp) dat bij een gemetastaseerd prostaatcarcinoom een combinatie van hormonale- en chemotherapie beter is. Tot slot is de vraag wat de beste toedieningswijze is (continu of intermitterend). Chirurgische castratie (bilaterale orchidectomie) is de gouden standaard, waarmee alle andere behandelingen vergeleken worden [Murphy 1983<sup>743</sup>]. Chirurgische castratie (totaal of subcapsulair) reduceert de circulerende testosteronspiegels met 95%. Deze chirurgische procedure kan eenvoudig uitgevoerd worden onder lokale anesthesie. Een biochemische respons kan verwacht worden in ongeveer 80% van de patiënten.

#### LHRH-agonisten en antagonisten

Luteïniserend hormoon releasing hormoon (LHRH) wordt afgescheiden door de hypothalamus en stimuleert de hypofyse om luteïniserend hormoon (LH), follikel stimulerend hormoon (FSH) en

adrenocorticotroop hormoon (ACTH) af te scheiden. Met name het LH zet de testes aan tot productie van testosteron. Door het chronisch toedienen van LHRH agonisten wordt de secretie van LH, FSH en ACTH door de hypofyse geblokkeerd. Dit heeft als gevolg dat er een reductie van de circulerende testosteronspiegels wordt bereikt. LHRH agonisten zijn in verschillende vormen op de markt qua toedieningswijze (s.c. of i.m.) en werkingsduur (maandelijks, 3- en 6-maandelijks). LHRH agonisten verbeteren de overleving even effectief als een bilaterale orchidectomie of behandeling met oestrogenen [Haapliainen 1991<sup>630</sup>, Johansson 1991<sup>679</sup>, Waymont 1992<sup>911</sup>]. Ze hebben echter niet de ernstige cardiovasculaire bijwerkingen die bij orale oestrogenen zijn waargenomen [de Voogt 1986<sup>902</sup>]. In een tweetal studies is behandeling met een LHRH agonist vergeleken met orchidectomie waarbij de kwaliteit van leven werd gemeten [Nygard 2001<sup>760</sup>, Potosky 2001<sup>791</sup>]. Beide studies lieten geen verschil zien. Wel werd bij behandeling met een LHRH agonist vaker gynaecomastie gerapporteerd en werd de algehele gezondheidstoestand minder goed ervaren als bij behandeling met orchidectomie. LHRH antagonisten blokkeren op hypofyse niveau de receptoren voor LHRH en behandeling voor 'flare' preventie met een androgeen receptor blokker is dus niet noodzakelijk. De secretie van LH en FSH wordt daardoor direct geblokkeerd. Testosteron daalt snel tot castratieniveau zonder een 'flare' zoals bij de LHRH agonisten. De LHRH antagonisten worden subcutaan toegediend in maandelijks depots. De werkzaamheid van LHRH antagonisten is vergelijkbaar met LHRH agonisten, hoewel er in een cross-over studie mogelijk enig voordeel werd gezien voor een LHRH antagonist op de progressie-vrije overleving [Klotz 2008<sup>215</sup>, Crawford 2011<sup>87</sup>]. Een retrospectieve analyse toonde dat er mogelijk minder cardiovasculaire morbiditeit is bij LHRH antagonisten vergeleken met LHRH agonisten bij patiënten die al een pre-existente cardiovasculaire morbiditeit hebben [Albertsen 2014]<sup>1004</sup>.

#### Klassieke androgeen receptor blokkers

De secretie van testosteron kan op testiculair niveau geëlimineerd worden. Ook kan de werking van testosteron op cellulair niveau in de prostaat geblokkeerd worden door androgeen receptor blokkers. De androgeen receptor blokkers worden geclassificeerd in steroïdale en niet-steroïdale androgeen receptor blokkers. Beide typen werken als een perifere blokker van de testosteron receptor. Daarnaast hebben steroïdale androgeen receptor blokkers een progestageen effect met een centrale werking op de hypofyse. Het gevolg van dit verschil is dat niet-steroïdale androgeen receptor blokkers het serum testosteron niet verlagen maar zelfs enigszins verhogen, terwijl steroïdale androgeen receptor blokkers zowel het serum testosteron als de LH-spiegels verlagen.

#### Niet-steroïdale androgeen receptor blokkers

Er zijn drie preparaten beschikbaar: nilutamide (1 dd 150-300 mg), flutamide (3 dd 250 mg) en bicalutamide (1-3 dd 50 mg of 1 dd 150 mg).

Flutamide is in twee fase III studies als monotherapie onderzocht [Boccon-Gibod 1997<sup>492</sup>, Chang 1996<sup>520</sup>]. Dit waren kleine studies met methodologische tekortkomingen en zonder eensluidende conclusies. De belangrijkste bijwerkingen van flutamide zijn pijnlijke, gezwollen borsten, misselijkheid, diarree en leverfunctiestoornissen [Schröder 2004<sup>838</sup>].

Nilutamide wordt niet aanbevolen als monotherapie bij patiënten met een gemetastaseerd prostaatacarcinoom. De bijwerkingen van nilutamide kunnen zijn: leverfunctiestoornissen, stoornissen in licht-donkeradaptatie, pneumonitis en gastro-intestinale bijwerkingen.

Bicalutamide is een hoog selectieve niet-steroïdale androgeen receptor blokker die nauwelijks de bloed-hersenbarrière 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<sup>472</sup>, Tyrrell 1998<sup>881</sup>]. De bijwerkingen van bicalutamide zijn gynaecomastie in 25-49% van de gevallen en pijn in de borsten in 34-40% van de gevallen. Deze bijwerkingen komen meer voor wanneer de behandeling als monotherapie wordt ingezet dan wanneer het in combinatie met een LHRH agonist wordt gegeven [Tyrrell 1998<sup>881</sup>]. De pijnlijke gynaecomastie kan voorkomen worden door tepelhof bestraling (voor aanvang van de behandeling) of tamoxifen [Fagerlund 2015<sup>949</sup>].

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<sup>683</sup>].

#### Steroïdale androgeen receptor blokkers

*Cyproteron acetaat (CPA)* is een steroïdale androgeen receptor blokker waarvan de werking als monotherapie in een aantal langlopende studies is onderzocht [Pavone-Macaluso 1986<sup>770</sup>, Schröder



2004<sup>838</sup>]. Er werd geen verschil gezien in tijd tot progressie en overleving tussen CPA en diethylstilbestrol (DES) en tussen CPA en flutamide. Bij CPA werden in het algemeen minder bijwerkingen waargenomen als bij flutamide (7% versus 18%).

### Oestrogenen

Oestrogenen imiteren de werking van testosteron door activatie van het feedback mechanisme van de hypothalamus-hypofyse-gonadale as en blokkeren daarmee de afscheiding van het LH en FSH en daardoor de productie van testosteron. Het meest gebruikte orale oestrogeen is DES dat het meest effectief is in een dosis van 5 mg/dag. Bij deze dosis werden echter ernstige cardiovasculaire bijwerkingen gerapporteerd [Byar 1988<sup>510</sup>, Garnick 1984<sup>603</sup>].

Een dosis van 1 mg per dag verlaagt de circulerende testosteronspiegels in het bloed onvoldoende, terwijl een dosis van 3 mg per dag wel effectiever is maar een grotere kans op bijwerkingen geeft [Shearer 1973<sup>841</sup>].

In gerandomiseerde studies, uitgevoerd door de Veterans Administration Cooperative Urological Research Group [Byar 1988<sup>510</sup>], de Leuprolide Study Group [1984] en de EORTC Genito-Urinary Group [De Voogt 1986<sup>302</sup>, Pavone-Macaluso 1986<sup>770</sup>] zijn de cardiovasculaire bijwerkingen van orale oestrogenen vergeleken met andere hormonale behandelingen. De aard en frequentie van cardiovasculaire bijwerkingen waren in vergelijking met andere niet-oestrogene hormonale therapieën significant hoger bij behandeling met orale oestrogenen [Cox 1995<sup>533</sup>]. Derhalve worden orale oestrogenen niet meer toegepast bij de behandeling van het gemetastaseerde prostaatacarcinoom. In Scandinavië is een onderzoek verricht waarbij een parenteraal oestrogeen (polyestradiol) vergeleken is met gecombineerde androgeenblokkade [Hedlund 2002<sup>641</sup>]. Wat betreft de overleving werd geen verschil gevonden en ook de cardiovasculaire bijwerkingen waren niet duidelijk verschillend bij patiënten met gemetastaseerde ziekte [Mikkola 2005<sup>735</sup>, Norman 2008<sup>270</sup>]. In een recente publicatie [Hedlund 2011<sup>168</sup>] bleken patiënten met cardiovasculaire comorbiditeit een verhoogd risico te hebben op cardiovasculaire bijwerkingen tijdens behandeling met parenterale oestrogenen. Deze behandeling werd daarom met name aangeraden voor patiënten zonder cardiovasculaire risicofactoren, omdat zij een laag tot matig risico hebben op cardiovasculaire bijwerkingen en daarbij minder kans op osteopenie en opvliegers. Verder zijn de kosten van deze behandeling gering in vergelijking met een LHRH behandeling. Oestrogenen kunnen behalve parenteraal ook transdermaal worden gegeven. Een fase 2 studie toonde aan dat met deze applicatie lage testosteron waarden (castratie niveau) bereikt konden worden en dit resulteerde in PSA dalingen [Langley 2008<sup>229</sup>]. Er zijn echter nog te weinig prospectieve data om deze methode algemeen toe te passen [Ockrim 2003<sup>762</sup>]. Theoretische voordelen van de parenterale oestrogenen zijn het ontbreken van osteoporose en het behoud van cognitieve functie [Scher 2002<sup>833</sup>, Scher 2003<sup>834</sup>, Langley 2013<sup>228</sup>].

### Gecombineerde androgeen blokkade

Indien hormonale behandeling door middel van een orchidectomie of een LHRH agonist/antagonist wordt gecombineerd met een androgeen receptor blokker, wordt gesproken van gecombineerde androgeen blokkade.

Uit de meta-analyse van Samson et al bleek een minimaal voordeel van gecombineerde androgeen blokkade met betrekking tot de algehele overleving, een voordeel dat overigens niet gold voor een subgroep van patiënten met gunstige prognostische kenmerken [Samson 2002<sup>326</sup>]. 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 klinisch significant voordeel wordt gezien voor gecombineerde androgeen blokkade in vergelijking met alleen orchidectomie of behandeling met een LHRH agonist. Uit één studie bleek dat de kwaliteit van leven bij gecombineerde androgeen blokkade (orchidectomie plus flutamide) slechter was dan bij orchidectomie alleen [Moinpour 1998<sup>737</sup>].

### Bijwerkingen, levenskwaliteit en kosten van hormonale therapie

De vele nadelige bijwerkingen van langdurige androgeen deprivatie zijn al jaren goed bekend. Sommige bijwerkingen kunnen een duidelijk nadelig effect hebben op de levenskwaliteit, vooral bij jongere mannen, terwijl andere bijwerkingen kunnen bijdragen aan een verhoogd risico op ernstige gezondheidsproblemen die verband houden met het ouder worden.

Veel patiënten met prostaatacarcinoom voor wie een langdurige androgeen deprivatie geïndiceerd is, zijn vaak nog jong en seksueel actief. Levenskwaliteit is erg belangrijk bij het bespreken van de verschillende hormonale behandelingen [Fitch 2000<sup>588</sup>, Templeton 2003<sup>876</sup>]. Dit houdt dus in dat bij geselecteerde patiënten een monotherapie met een niet-steroidale androgeen receptor blokker belangrijk kan zijn, omdat de kans op behoud van normale testosteron spiegels dan aanwezig is, terwijl de toxiciteit minder is.



### Seksuele functie

Verlies van seksueel verlangen en erectiele disfunctie zijn bekende bijwerkingen van androgeen deprivatie. Hiervoor kan geen specifieke medicamenteuze behandeling worden geadviseerd.

### Opvliegers

Dit is de meest voorkomende bijwerking van androgeen deprivatie. Ze kunnen snel optreden na de start van de behandeling en voortduren tijdens de behandeling en een duidelijke negatief effect hebben op de levenskwaliteit.

Een andere bijwerking van hormoontherapie zijn gezwollen, soms pijnlijke borsten (gynaecomastie). Een éénmalige dosis radiotherapie op het borstweefsel voor de start van behandeling kan klachten voorkomen of minder ernstig maken. Behandeling met tamoxifen is ook beschreven om deze bijwerking te voorkomen.

### Hormonale therapie van opvliegers

Oestrogeen receptor modulatoren of lage dosis oestrogenen (bijv. DES 0.5-1 mg/dag) verminderen de frequentie en ernst van de opvliegers. Beide behandelingen hebben echter een risico op cardiovasculaire bijwerkingen. Soya en phyto-oestrogenen bleken effectief bij de behandeling van opvliegers bij borstkanker patiënten, maar werden niet bij mannen geëvalueerd. Medicijnen op basis van progesteron, o.a. megestrol acetaat, medroxyprogesteron acetaat en cyproteronacetaat bleken ook effectief voor de behandeling van opvliegers; 80% van de mannen hadden een vermindering van de opvliegers met cyproteronacetaat of chloormadinon.

Antidepressiva kunnen enig effect hebben op de opvliegers, bijvoorbeeld venlafaxine [een niet-specifieke selectieve noradrenaline en serotonine re-uptake remmer], welke effectief was bij borstkanker patiënten en de selectieve serotonine re-uptake remmer, sertraline, welke effectief bleek bij mannen met prostaatacarcinoom.

Recent is een gerandomiseerde studie (n=919) afgesloten welke drie middelen vergeleek, venlafaxine, 75 mg/dag, medroxyprogesteron, 20 mg/dag, en cyproteronacetaat, 100 mg/dag [de la Taille 2011]<sup>98</sup>. Na 6 maanden LHRH hadden slechts 311 mannen ernstige opvliegers en werden gerandomiseerd. Venlafaxine was duidelijk minder effectief in vergelijking met de beide hormonale therapieën, die beide vergelijkbare resultaten gaven.

### *Andere opties*

Clonidine en veralpride en zelfs acupunctuur werden eveneens getest. Gezien een geobserveerd placebo effect tot 30% werden slechts enkele producten geregistreerd voor de behandeling van opvliegers bij mannen met prostaatacarcinoom. Meer grootschalige, prospectieve, gerandomiseerde onderzoeken zijn nodig om een juiste uitspraak hierover te kunnen doen.

### Andere systemische bijwerkingen van androgeen deprivatie

Meer recent werden andere systemische bijwerkingen beschreven, welke aandacht verdienen, zoals botproblemen, obesitas en sarcopenie, veranderingen in de vetzuren en insuline resistentie, metabool syndroom, diabetes, en cardiovasculaire problemen.

### Niet-metastatische botbreuken

Androgeen deprivatie verhoogt het risico op botbreuken ten gevolge van een hogere botactiviteit en afgenomen botdichtheid (tijdsafhankelijk). Er is een tot 45% toegenomen risico op fracturen tijdens langdurige androgeen deprivatie. Dit is een ernstige bijwerking, omdat heupfracturen bij mannen geassocieerd zijn met een toegenomen risico op overlijden. Lichamelijke beweging, calcium en vitamine D kunnen preventief werken [Cormie 2015]<sup>1006</sup>. Bicalutamide mono-therapie kan ook een botbeschermend effect hebben, zoals aangetoond in een kleine, prospectieve, gerandomiseerde studie [n=103], welke bicalutamide, 150 mg/dg vergeleek met chemische castratie. Zie ook [richtlijn](#) osteoporose.

### *Veranderingen in levensstijl voor de start van androgeen deprivatie*

Patiënten moeten aangemoedigd worden om hun levensstijl aan te passen, bijv. meer lichaamsbeweging, stoppen met roken, beperkte alcohol consumptie en streven naar een goede body mass index (BMI). Een nauwkeurige evaluatie van de bone mineral density (BMD) middels een DEXA scan voor de start van langdurende androgeen deprivatie wordt aanbevolen, met name bij risicogroepen. Een initiële lage BMD (T-score < -2.5, of < -1, indien andere risicofactoren aanwezig zijn) geeft een verhoogd risico op een niet-metastatische fractuur. Dit zou een indicatie kunnen zijn om preventief te starten met een behandeling die een botbescherming geeft (bisfosfonaat, RANK ligand inhibitor). Het risico op fracturen kan in geschat worden met de WHO/[FRAX risicowijzer](#).

Obesitas en sarcopenie komen vaak voor en treden snel op na de start van androgeen deprivatie gedurende het eerste jaar. Een toename van 10% van het lichaamsvet wordt gezien en een afname van de weefselmassa tot 3%. Beide veranderingen dragen weer bij tot een verhoogd risico op fracturen.

#### Lipiden spiegels

Veranderingen in de lipiden spiegels komen vaak voor en kunnen al in de eerste 3 maanden na de start van de androgeen deprivatie optreden. Androgeen deprivatie vermindert ook de insuline gevoeligheid en verhoogt de nuchtere plasma insuline spiegels, wat een marker is voor insuline resistentie. Ook hier heeft lichamelijke activiteit weer een beschermende werking tegen dit fenomeen.

#### Metabool syndroom

Het metabole syndroom wordt gekarakteriseerd door een aantal onafhankelijke cardiovasculaire risicofactoren, dikwijls in combinatie met insuline resistentie. Deze factoren zijn:

- taille omvang >102 cm;
- serum triglyceride >1.7 mmol/L;
- bloeddruk >130/80 mmHg;
- HDL cholesterol <1 mmol/L;
- glucose >6.1 mmol/L.

De prevalentie van het metabole syndroom is hoger tijdens ADT in vergelijking met onbehandelde mannen.

#### Cardiovasculaire afwijkingen

ADT is geassocieerd met een hoger risico op cardiovasculaire afwijkingen en hartinfarct in meerdere studies.

Uit een analyse van de RTOG 92-02 werd het cardiovasculaire risico bevestigd en dit risico was onafhankelijk van de duur van de androgeen deprivatie. Er werd geen toename in cardiovasculaire mortaliteit gevonden. In de RTOG 94-08 werden deze bevindingen bevestigd. In andere trials werden deze bevindingen echter niet bevestigd, bijv. RTOG 8531, 8610, 9202, EORTC 30891, 22863. In een retrospectieve analyse werd wel een toename van cardiovasculaire mortaliteit gezien bij patiënten met in de anamnese decompensatio cordis of een hartinfarct in een retrospectieve analyse.

Omdat androgeen deprivatie met een duur van 6 maanden of korter een verhoogd risico geeft op cardiovasculaire morbiditeit, werd door de FDA een waarschuwing uitgegeven en werd tevens een consensus publicatie van de Amerikaanse Hart Associatie gepubliceerd.

Ook lijkt er een iets verhoogde kans op trombose te bestaan tijdens ADT [Ehdale 2012<sup>1011</sup>]. De gegevens met betrekking tot de cardiovasculaire risico's blijven echter tegenstrijdig. Voorzorgsmaatregelen met leefstijl maatregelen zijn belangrijk, zoals voldoende lichamelijke activiteit, stoppen met roken, optimale energie balans met gezonde voeding en zorg voor goed gewicht en lichaamssamenstelling. Optimaal cardiovasculair risico management lijkt zeer wenselijk in deze groep patiënten. Geregelde controle op cardiovasculair risico profiel inclusief metabool syndroom is wenselijk. Frequentie hiervan moet individueel vastgesteld worden en is afhankelijk van lifetime risico op cardiovasculaire morbiditeit.

#### **Conclusies:**

Het is aangetoond dat hormonale behandeling de meest effectieve therapie is bij patiënten met een gemetastaseerd prostaatcarcinoom en daarmee de behandeling van eerste keuze.

Niveau 1: A1 Byar 1988<sup>510</sup>

Het is aangetoond dat chirurgische- of chemische castratie even effectief is als gecombineerde androgeen blokkade. Er is wel een statistisch significant voordeel voor gecombineerde androgeen blokkade, maar niet klinisch significant.

Niveau 1: A1 PCTCG 2000, Samson 2002<sup>826</sup>

#### **Overwegingen:**

Er bestaat geen consensus over welke vorm van hormonale behandeling bij patiënten met een gemetastaseerd prostaatcarcinoom de voorkeur verdient. Een verschil in overleving en kwaliteit van leven tussen orchidectomie en behandeling met LHRH agonist of antagonist is er niet. Nadeel van een orchidectomie is dat de behandeling definitief is, terwijl medicamenteuze behandeling gestaakt kan worden. Daarentegen is orchidectomie aanzienlijk goedkoper dan de behandeling met een LHRH

agonist/antagonist. Toch bleek uit een inventarisatie in 2000 dat orchidectomie in Nederland slechts bij 5% van alle patiënten met gemetastaseerd prostaatkarcinoom die primair hormonaal behandeld werden, wordt toegepast. De overige 95% werd behandeld met een LHRH agonist al dan niet gecombineerd met een androgeen receptor blokker. Indien hormonale therapie wordt overwogen zouden ook parenterale oestrogenen een plaats moeten hebben bij de bespreking, aangezien de kosten van deze behandeling duidelijk lager zijn dan een LHRH behandeling. Het probleem is echter dat deze behandeling in Nederland niet meer op de markt is. Indien een patiënt met een gemetastaseerd prostaatkarcinoom geen volledige behandeling in de zin van een orchidectomie of LHRH agonist of antagonist wenst, kan als alternatief een initiële behandeling met monotherapie bicalutamide 150 mg/dg worden overwogen. Hierbij wordt opgemerkt dat dit preparaat in Nederland niet geregistreerd is als monotherapie bij gemetastaseerd prostaatkarcinoom. Als voor een LHRH behandeling gekozen wordt en een snelle testosteron daling noodzakelijk is dan heeft een LHRH antagonist de voorkeur, desnoods kan deze behandeling na enige maanden omgezet worden in een LHRH agonist, omdat deze preparaten om de 3 tot 6 maanden gegeven kunnen worden in tegenstelling tot de maandelijkse toediening van een LHRH antagonist.

## Beste timing hormonale behandeling

### Aanbevelingen:

#### *Uitgangsvraag*

Wat is de beste (hormonale) behandeling (timing) bij gemetastaseerd prostaatkarcinoom?

#### *Aanbevelingen*

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

### Literatuurbespreking:

Al jaren is een punt van discussie of de hormonale behandeling direct gestart moet worden op het moment dat de diagnose van een gemetastaseerd prostaatkarcinoom wordt gesteld of dat het mogelijk is om deze behandeling uit te stellen tot het moment dat zich subjectieve, dan wel objectieve progressie voordoet [Newling 2001<sup>752</sup>]. Het aantal studies hiernaar is beperkt, de resultaten spreken elkaar tegen en de studies hebben bovendien methodologische tekortkomingen [Byar 1988<sup>510</sup>]. In de Medical Research Council studie (1997) werden 934 patiënten gerandomiseerd tussen directe en uitgestelde hormonale behandeling (orchidectomie of LHRH agonist). De algehele overleving was significant langer in de direct behandelde groep, hoewel dit effect met name bij patiënten zonder metastasen werd gezien. Wel werden er ook in de groep met metastasen significant minder complicaties (pathologische fracturen, dwarslaesies) gemeld in de direct behandelde groep. Er bestaan geen publicaties waarin een kosten-effectiviteit analyse met betrekking tot diverse behandelopties is verricht.

### Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat directe hormonale therapie bij patiënten met een gemetastaseerd prostaatkarcinoom leidt tot minder complicaties (pathologische fracturen en dwarslaesies) dan uitgestelde behandeling.

**Niveau 3:** A2 MRC-studie 1997<sup>1009</sup>

### Overwegingen:

Er is geen overtuigend bewijs dat directe hormonale behandeling bij een gemetastaseerd prostaatkarcinoom beter is dan een uitgestelde behandeling. Derhalve dient bij iedere patiënt een individuele afweging te worden gemaakt. Factoren die hierbij een rol spelen zijn de wens van de patiënt, aanwezigheid van symptomen (pijn), de uitgebreidheid van de metastasen, leeftijd, aanwezigheid van comorbiditeit en het effect van de therapie keuze op de kwaliteit van leven.

## Beste schema hormonale behandeling

### Aanbevelingen:

#### *Uitgangsvraag*

Wat is de beste (hormonale) behandeling (schema) bij gemetastaseerd prostaatacarcinoom?

### Aanbevelingen

Intermitterende hormonale behandeling moet besproken worden met patiënten.

### Literatuurbespreking:

In 1987 werd voor het eerst over het concept intermitterende hormonale behandeling gepubliceerd [Trachtenberg 1987<sup>380</sup>]. Het betreft een experimentele studie bij ratten waarin geconcludeerd werd dat continue behandeling superieur is aan intermitterende behandeling met betrekking tot het gemeten tumorvolume. Daarmee werd het concept van intermitterende behandeling nog niet verlaten [Gleave 1998<sup>509</sup>]. In vitro studies suggereerden dat in geval van intermitterende hormonale behandeling de tijd tot progressie langer is in vergelijking met continue behandeling [Bruchovsky 1990<sup>505</sup>]. Intussen zijn er meerdere klinische studies gepubliceerd [Prapotnich 2003<sup>798</sup>, Albrecht 2003<sup>460</sup>]. Uit recente klinische fase III studies is gebleken dat het concept werkt en uitvoerbaar is. Calais da Silva et al [2009]<sup>1005</sup> randomiseerden uiteindelijk 626 van 766 patiënten met een lokaal uitgebreid of gemetastaseerd prostaatacarcinoom na 3 maanden inductiebehandeling met ADT tussen intermitterende en continue androgeen deprivatie. Mannen in de intermitterende arm hadden een betere seksuele activiteit en een mediane tijd zonder behandeling van 52 weken. Er was geen verschil in overleving (meer prostaatacarcinoom gerelateerde sterfte, maar minder cardiovasculaire sterfte in de intermitterende arm. Een Finse studie [Salonen 2012]<sup>1010</sup> randomiseerde 554 patiënten na 24 weken androgeen deprivatie en vond geen verschil in prostaatacarcinoom sterfte tussen continue en intermitterende androgeen deprivatie. Tot slot toonde een kleine Europese studie (173 patiënten) geen verschil in progressie-vrije en algehele overleving tussen intermitterende en continue androgeen deprivatie; in deze studie werd slechts een klein verschil in levenskwaliteit gevonden tussen beide behandelingen [Mottet 2012<sup>261</sup>]. Recent werden de resultaten gepubliceerd van een SWOG/EORTC studie, waarbij bleek dat een PSA waarde van 4 ng/mL of lager na 7 maanden LHRH behandeling een belangrijke voorspellende waarde had voor overleving [Hussain 2006<sup>189</sup>] en de definitieve publicatie toonde dat patiënten met een M+ prostaatacarcinoom mogelijk een grotere kans hebben om te overlijden indien zij met een intermitterende androgeen deprivatie worden behandeld, het aantal 'events' was echter te laag om dit absoluut te bewijzen. De intermitterende behandeling gaf echter wel een geringe verbetering in de kwaliteit van leven [Hussain 2013<sup>191</sup>]. Tot slot werd intermitterende behandeling ook toegepast bij patiënten met een PSA stijging na primaire of salvage radiotherapie [Crook 2012]<sup>1007</sup>. Van de 1386 gescreende patiënten werden uiteindelijk 690 mannen gerandomiseerd tussen intermitterende en continue behandeling. Met een mediane follow-up van 6.9 jaar bleek intermitterende behandeling niet-inferieur te zijn, enkele kwaliteit van leven aspecten waren beter in de intermitterende arm. Een systematische review van 9 gerandomiseerde studies (n=5508) met als eindpunt biochemische/radiologische progressie, waarbij continue en intermitterende androgeen deprivatie werden vergeleken toonde geen verschil in algehele overleving (HR 1.02; 95%BI: 0.94-1.11) en voor progressie-vrije overleving (HR 0.96; 95%BI: 0.76-1.20) [Niraula 2013<sup>269</sup>].

### Conclusies:

Het is aangetoond dat het effect van intermitterende hormonale behandeling versus continue hormonale behandeling bij patiënten met een gemetastaseerd prostaatacarcinoom niet inferieur is.

**Niveau 1:** A1 Calais da Silva 2009, Salonen 2012, Hussain 2013<sup>191</sup>, Niraula 2013<sup>269</sup>

Intermitterende hormonale therapie bij een biochemisch recidief na primaire of salvage radiotherapie is niet inferieur vergeleken met continue hormonale therapie.

**Niveau 1:** A1 Crook 2012

Bij de hormonale therapie is het belangrijk om patiënten te informeren over de ziekte, de behandeling en de gevolgen van de behandeling.

**Niveau 3:** C Fitch 2000<sup>588</sup>, Templeton 2003<sup>876</sup>

### 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 kosten-effectiviteitsprofiel hebben. Deze elementen zijn echter nog niet goed onderzocht. Op basis van recente gegevens dient de patiënt geïnformeerd te worden over het feit dat intermitterende behandeling waarschijnlijk niet inferieur is aan continue behandeling bij een

gemetastaseerde tumor.

## Gecombineerde hormonale- en chemotherapie

### Aanbevelingen:

#### *Uitgangsvraag*

Wat is de plaats van gecombineerde hormonale- en chemotherapie bij de behandeling van nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd prostaatkarcinoom?

#### *Aanbeveling*

De werkgroep is van mening dat bij een nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd prostaatkarcinoom de toevoeging van 6 kuren docetaxel aan ADT een duidelijk overlevingsvoordeel biedt. De patiënt moet in een MDO besproken worden en het advies dient met de patiënt besproken te worden.

### Literatuurbespreking:

**Patiëntengroep:** Patiënten met nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd prostaatkarcinoom

**Intervention:** Androgeen deprivatie therapie (ADT) plus docetaxel

**Comparison:** Alleen androgeen deprivatie therapie (ADT)

**Outcome:** Algehele overleving, Kwaliteit van leven

#### *Systematische reviews*

De search identificeerde drie systematische reviews [Lei 2016<sup>968</sup>, Tucci 2015<sup>1002</sup>, Vale 2016<sup>1003</sup>]. De systematische reviews van Lei et al [2016]<sup>968</sup> en Tucci et al [2015]<sup>1002</sup> includeerden voor de uitkomstmaat 'algehele overleving' niet alle beschikbare studies. De systematische review van Vale et al [2016]<sup>1003</sup> includeerde twee vergelijkingen standaardbehandeling versus standaardbehandeling + docetaxel en standaardbehandeling versus standaardbehandeling + zoledroninezuur. Echter, het effect van zoledroninezuur is in alle uitkomstmaten meegenomen [Vale 2016]<sup>1003</sup>. Hierdoor zijn de resultaten van de drie systematische reviews niet meegenomen in dit evidence report.

#### *RCTs*

De search identificeerde 5 studies waarvan de resultaten gepubliceerd zijn in 9 artikelen [Fizazi 2015<sup>950</sup>, Fizazi 2012<sup>954</sup>, Gravis 2015<sup>957</sup>, Gravis 2015<sup>958</sup>, Gravis 2013<sup>959</sup>, Gravis 2014<sup>1008</sup>, James 2015<sup>965</sup>, Rajan 2015<sup>985</sup>, Sweeney 2015<sup>999</sup>]. De GETUG 12 studie (met twee artikelen) includeerde 413 patiënten en vergeleek ADT plus docetaxel en estramustine versus ADT [Fizazi 2015<sup>950</sup>, Fizazi 2012<sup>954</sup>]. De GETUG-AFU 15 includeerde 385 patiënten en vergeleek ADT plus docetaxel versus ADT [Gravis 2015<sup>957</sup>, Gravis 2013<sup>959</sup>, Gravis 2014]. De studie van Rajan et al includeerde 30 patiënten en vergeleek ADT plus docetaxel versus ADT [Rajan 2015]. De CHARTED studie van Sweeney et al includeerde 790 patiënten en vergeleek ADT plus docetaxel versus ADT [Sweeney 2015]. De STAMPEDE studie includeerde 1776 patiënten en vergeleek de standaardbehandeling (=ADT) plus docetaxel versus de standaardbehandeling [James 2015<sup>965</sup>].

#### Kwaliteit van bewijs

In de studie van Sweeney et al is de randomisatie en allocation concealment niet duidelijk beschreven wat een risico op bias kan zijn [Sweeney 2015<sup>999</sup>]. In de GETUG-AFU 15, GETUG 12, STAMPEDE en de studie van Rajan et al zijn de patiënten niet geblindeerd wat een risico op bias kan zijn [Fizazi 2015<sup>950</sup>, Fizazi 2012<sup>954</sup>, Gravis 2015<sup>957</sup>, Gravis 2015<sup>958</sup>, Gravis 2013<sup>959</sup>, Gravis 2014<sup>1008</sup>, James 2015<sup>965</sup>, Rajan 2015<sup>985</sup>].

### **Androgeen deprivatie therapie plus docetaxel versus alleen androgeen deprivatie therapie**

#### Effect op mediane algehele overleving

De studie van Sweeney et al heeft een mediane algehele overleving van 57.6 maanden (95%BI: 49.1-72.8) in de ADT + docetaxel groep en 44.0 maanden (95%BI: 34.4-49.1) in de ADT groep [Sweeney 2015<sup>999</sup>]. De GETUG-AFU15 heeft een mediane algehele overleving van 58.9 maanden (95%BI: 50.8-69.1) in de ADT + docetaxel groep en 54.2 maanden (95%BI: 42.2-niet bereikt) in de ADT groep [Gravis 2013<sup>959</sup>]. De STAMPEDE trial heeft een mediane algehele overleving van 81 maanden (IQR: 41- niet bereikt) in de standaardbehandeling plus docetaxel groep en 71 maanden (IQR: 32-niet bereikt) in de standaardbehandeling groep. Dit geeft een gepoolde HR van 0.77 (95%BI: 0.68-0.88) ten gunste van de ADT + docetaxel groep.



### Effect op algehele overleving tot het einde van de follow-up

Vier studies hebben algehele overleving tot het einde van de follow-up (range: 8.8 maanden tot 50 maanden) gerapporteerd [Fizazi 2015<sup>950</sup>, Gravis 2013<sup>959</sup>, James 2015<sup>965</sup>, Rajan 2015<sup>985</sup>]. In de gepoolde resultaten van deze studies is 50.1% van de interventiegroep (504 van de 1006 patiënten) en 51.6% van de controlegroep (824 van de 1598 patiënten) overleden. Hierin is geen significant verschil gevonden tussen de groep met ADT plus chemotherapie en de groep met ADT alleen (RR: 1.04, 95%BI: 0.88-1.22) (absoluut: 21 meer overlevenden voor 1000 patiënten, 95%BI: 62 minder tot 113 meer).

### Effect op kwaliteit van leven

Twee studies hebben de kwaliteit van leven, gemeten met EORTC QLQ-C30 vragenlijst, gerapporteerd [Gravis 2013<sup>959</sup>, Rajan 2015<sup>985</sup>]. Hierbij is geen statistisch significant verschil gevonden tussen de interventie en de controle groep. (absoluut verschil: 1.03 punten hoger, 95%BI: 2.63 punten lager tot 4.69 punten hoger).

### **Conclusies:**

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat ADT plus docetaxel bij een nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd prostaatkarcinoom leidt tot een langere algehele overleving dan een ADT behandeling alleen, gemeten in een continue uitkomstmaat.

Sweeney 2015<sup>999</sup>, GETUG-AFU15, STAMPEDE

Er is bewijs van matige kwaliteit dat er geen verschil is in de algehele overleving bij een nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd prostaatkarcinoom gemeten in een dichotome uitkomstmaat tussen een ADT + docetaxel of ADT behandeling.

GETUG 12, GETUG-AFU 15, Rajan 2015<sup>985</sup>, STAMPEDE

Er is bewijs van lage kwaliteit dat er geen verschil is in de kwaliteit van leven bij een nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd prostaatkarcinoom tussen een ADT + docetaxel of ADT behandeling.

Gravis 2013<sup>959</sup>, Rajan 2015<sup>985</sup>

### **Overwegingen:**

Inmiddels zijn er vijf gerandomiseerde trials gepubliceerd met betrekking tot de beste therapiekeuze bij eerste vaststelling van metastasering van prostaatkanker. Er is inmiddels ook een meta-analyse beschikbaar [Vale 2015<sup>1003</sup>].

De GETUG-15 studie laat geen significant voordeel zien, maar wel een trend tot betere overleving. De CHARTED laat wel een significant overlevingsvoordeel zien, hoewel er bij nauwkeurige statistische analyse wat discussie zou kunnen zijn over de hardheid van het bewijs. De (grotere) STAMPEDE studie laat een statistisch significant overlevingsvoordeel zien voor ADT plus docetaxel, waarmee de drie studies in feite in één lijn zijn wat betreft het voordeel van het toevoegen van docetaxel aan ADT. Geconcludeerd kan worden dat toevoegen van chemotherapie in de vorm van 6 kuren docetaxel aan hormonale therapie leidt tot een significant betere overleving bij een nieuw gediagnosticeerd gemetastaseerd prostaatkarcinoom. Er zijn geen gegevens over patiënten met alleen een stijgend PSA, waarbij geen ziekte aantoonbaar is met beeldvorming.

In de CHARTED studie werd het overlevingsvoordeel vooral gevonden bij de zgn. "hoog-volume" groep, waarbij de gegevens van de "laag-volume groep" eigenlijk nog niet uitgerijpt zijn. In de GETUG-15 studie werd dit onderscheid niet gemaakt. Ook in de (grotere) STAMPEDE studie werd dit onderscheid niet gemaakt, en leek er bij subanalyse ook een veel minder duidelijk verschil tussen "hoog- en laag-volume". In de meta-analyse wordt niet gesproken van dit onderscheid, en wordt het overlevingsvoordeel voor de hele groep vastgesteld.

Wel lijkt het belangrijk alleen patiënten te behandelen die fit genoeg zijn om een behandeling met 6 kuren chemotherapie te ondergaan. Om tot een weloverwogen besluit te komen, en of de behandeling daadwerkelijk nuttig lijkt in het onderhavige geval, dienen deze patiënten besproken te worden in een MDO.



# Castratie resistent prostaatcarcinoom

## Aanbevelingen:

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Literatuurbespreking:

*Het betreft hier een update van een viertal submodules uit de module Behandeling castratie-resistent prostaatcarcinoom (CRPC) uit versie 2.0 (april 2014) van de Richtlijn prostaatcarcinoom:*

- Definities
- Klassieke hormonale therapie
- Behandeling na androgeen deprivatie therapie (ADT) (in versie 2.0: Chemotherapie en nieuwe hormonale therapieën)
- Best supportive care (in versie 2.0: Palliatieve therapeutische opties)

De belangrijkste wijzigingen t.o.v. de vorige versie staan per submodule telkens aan het begin kort samengevat.

## Definities

### Aanbevelingen:

#### *Uitgangsvraag*

Wat is de definitie van castratie-resistent prostaatcarcinoom (CRPC)?

#### *Aanbeveling*

Indien er sprake is van een biochemische progressie onder LHRH behandeling dient een testosteron spiegel bepaling in serum plaats te vinden om het castratie niveau aan te tonen.

### Literatuurbespreking:

*Belangrijkste wijzigingen t.o.v. versie 2.0 (2014):*

- Definitie is aangepast aan de EAU richtlijn 2016.
- Conclusies en aanbevelingen zijn *niet* gewijzigd.

Prostaatcarcinoom is een heterogene ziekte. In de dagelijkse praktijk wordt vaak een hormonaal gevoelige en een castratie-resistente fase onderscheiden in het beloop van de ziekte. De rol van androgenen en androgeen receptoren (AR) hierin is niet volledig opgehelderd, maar wordt wel steeds duidelijker. In het algemeen wordt aangenomen dat de onderliggende mechanismen die leiden tot androgeen onafhankelijkheid zowel AR-afhankelijk als AR-onafhankelijk zijn. Deze mechanismen zijn deels overlappend [Robinson 2015]<sup>987</sup>.

Enkele AR-onafhankelijke veranderingen die plaatsvinden in zich ontwikkelende prostaattumoren en die van invloed lijken te zijn op de ontwikkeling van "klinische androgeen resistentie" zijn: deregulatie van apoptose door ontregeling van oncogenen (hoge expressie van bcl-2), met tevens een mogelijke invloed van bcl-2 op de integriteit van microtubuli. Daarnaast is er vaak een p53 mutatie. Beide factoren zijn geassocieerd met een klinisch meer agressief beloop.

AR-afhankelijke mechanismen: amplificatie en overexpressie van de AR is beschreven bij een deel van de prostaatcarcinomen, evenals stijging van de intracellulaire concentratie van androgenen door in-situ conversie. Ook fusie tussen genen die wel en/of niet androgeen-afhankelijk zijn, met verandering in regulatie, speelt een rol. Hoge androgeenspiegels in metastasen suggereren een intracriene synthese van de androgenen.

### Definitie van castratie-resistent prostaatcarcinoom

Dit is een beschrijvende term voor een heterogeen ziektebeeld. De exacte definitie blijft moeilijk en controversieel. Wij hebben hier besloten de omschrijving van de EAU over te nemen zoals sinds 2014 voorgesteld in de Europese richtlijn [Mottet 2016]<sup>976</sup>.

- Castratie serum waarden voor testosteron (testosteron <50 ng/dL **of** <1.7 nmol/L) alsmede ófwel
- Biochemische progressie: drie opeenvolgende stijgingen van PSA, met een minimaal interval van 1 week, resulterend in twee 50% toenames boven de nadir, met een minimale PSA >2 ng/mL, ófwel
- Radiologische progressie: twee of meer nieuwe laesies op een botscan of toename van een laesie volgens RECIST.

De term CRPC wordt voornamelijk gebruikt vanwege de implicaties van recente bevindingen dat prostaatcarcinoom niet uniform refractair is voor hormonale manipulatie en dat androgenen en de progressie van ziekte veelal afhankelijk zijn (of in ieder geval niet onafhankelijk) van androgeen-androgeen receptor interacties. Het castratie-resistente maar nog steeds hormoon-gevoelige prostaatcarcinoom is nu duidelijker gekarakteriseerd, waarbij nieuwe medicamenten gericht op ófwel de androgeen receptor (zoals enzalutamide), of androgeen synthese via CYP17 inhibitie (zoals abiraterone) worden beschreven.

### **Conclusies:**

Er zijn aanwijzingen dat alvorens de diagnose CRPC wordt gesteld, testosteron op castratie niveau dient te zijn en sprake moet zijn van óf biochemische (herhaalde PSA waarden die een stijging te zien geven) óf radiologische progressie.

Niveau 3: Mottet 2016<sup>976</sup>

## **Klassieke hormonale therapie**

### **Aanbevelingen:**

#### *Uitgangsvraag*

Dient de hormonale behandeling gecontinueerd te worden als zich een mCRPC heeft ontwikkeld?

#### *Aanbevelingen*

Bij patiënten met een mCRPC wordt de LHRH behandeling gecontinueerd.

Indien een gecombineerde androgeen blokkade werd gegeven, wordt de androgeen receptor blokker therapie gestaakt.

Bij patiënten die alleen een LHRH behandeling of orchidectomie hebben ondergaan, wordt toevoeging van een androgeen receptor blokker behandeling besproken.

Alle patiënten met een progressief prostaatcarcinoom onder ADT dienen opnieuw binnen een MDO besproken te worden.

### **Literatuurbespreking:**

#### Belangrijkste wijzigingen t.o.v. versie 2.0 (2014):

- Onderdeel 'Anti-androgeen onttrekking met ketoconazol' is geschrapt.
- Eerste conclusie is redactioneel gewijzigd.
- Aanbevelingen zijn (op basis van 'oude' conclusies) nu iets uitgebreider beschreven.

### Androgeen deprivatie in CRPC

Het bestaan van CRPC illustreert dat de ziekte progressief kan zijn ondanks castratie. Hierbij moeten de castratie spiegels van testosteron gedocumenteerd onder de 1.7 nmol/L zijn bij het eerste recidief op hormonale therapie.

Continueren van androgeen suppressie in CRPC heeft weinig effect. De aanbeveling om de androgeen depriverende therapie met LHRH preparaten te continueren ondanks PSA progressie is gebaseerd op data van Manni et al. Deze studie [Manni 1986<sup>973</sup>] liet zien dat de overleving significant slechter is in de groep die geen complete androgeen blokkade heeft gehad. Twee andere studies [Taylor 1993<sup>1001</sup>, Hussain

1994<sup>190</sup>] laten slechts een marginale overlevingswinst zien tijdens 2<sup>de</sup> en 3<sup>de</sup> lijns behandeling. Hoewel prospectieve data ontbreken is het mogelijke voordeel van continueren van de androgeen deprivatie groter dan het beperkte risico van deze therapie. Het verdient daarom de voorkeur om androgeen blokkade te continueren bij deze patiënten.

#### Secundaire hormonale therapie met klassieke androgeen receptor blokkers

Voor patiënten met progressieve ziekte na ADT zijn er een aantal therapeutische opties. Deze zijn androgeen receptor blokker onttrekking, toevoeging van androgeen receptor blokker, androgeen receptor blokker vervanging, oestrogene verbindingen en suppressie van de bijnierhormonen. Een positieve invloed van deze secundaire therapie op algemene overleving is nooit aangetoond.

#### Androgeen receptor blokker onttrekkingssyndroom

Het optreden van klinische respons en PSA daling na staken van flutamide bij ziekte progressie onder een gecombineerde androgeen deprivatie behandeling werd in 1993 voor het eerst beschreven [Kelly 1993<sup>967</sup>]. Ongeveer 1/3 van de patiënten respondeert op androgeen receptor blokker onttrekking, gemeten als PSA respons. De mediane duur is dan ongeveer 4 maanden. Dit effect is ook beschreven met bicalutamide en megestrol. Het effect van androgeen receptor blokker onttrekking werd ook beschreven in een grote subgroep van patiënten in de SWOG 9426 trial [Sartor 2008<sup>991</sup>]. Bij deze groep patiënten die behandeld werd met gecombineerde androgeen blokkade, leidde onttrekking van de androgeen receptor blokker tot een PSA respons bij 21% (geen radiologische respons). Van deze groep had 19% een progressie-vrije overleving van meer dan 12 maanden. Voorspellende factoren voor een goede uitkomst waren langere duur van het androgeen receptor blokker gebruik (de belangrijkste), en verder laag PSA en "PSA-alleen" progressie bij start van het onderzoek.

Vanwege deze soms gunstige resultaten moet androgeen receptor blokker onttrekking beschouwd worden als standaard eerste keus behandeling bij progressie van de ziekte onder gecombineerde androgeen blokkade.

#### Bicalutamide/Flutamide toevoegen aan LHRH

Bicalutamide is een niet-steroidale androgeen receptor blokker met een dosis-afhankelijk respons patroon (meer is beter). Het heeft een palliatief effect en in 20% van de gevallen een PSA respons [Manni 1988<sup>972</sup>]. Momenteel loopt nog de TARP studie, waarin bicalutamide met of zonder dutasteride/placebo wordt vergeleken bij patiënten met niet-gemetastaseerd CRPC [Sartor 2009<sup>994</sup>].

#### Oestrogenen

Hoge doses oestrogenen kunnen een objectieve respons bewerkstelligen. Dit zou het gevolg kunnen zijn van een stop in de mitose of een direct cytotoxisch effect, mogelijk via een apoptose inducerend mechanisme.

In fase II trials liet DES een PSA respons zien van 24-80%. De bijwerkingen waren echter niet acceptabel met 31% diepe veneuze trombose en 7% myocardinfarct.

#### Corticosteroïden

Van behandeling met corticosteroïden als monotherapie (prednison 2dd 5mg), maar ook in combinatie met andere behandelingen is aangetoond dat dit een tijdelijk positief effect heeft op zowel de symptomen als de kwaliteit van leven [Small 2000<sup>997</sup>, Fossa 2001<sup>955</sup>] en PSA [Tannock 1989<sup>1000</sup>, Fossa 2001<sup>955</sup>].

#### **Conclusies:**

Er zijn aanwijzingen dat alvorens gestart wordt met 2<sup>e</sup> lijns therapie bij een PSA stijging onder LHRH behandeling, eerst androgeen receptor blokkers toegevoegd kunnen worden. Indien gecombineerde ADT werd gegeven dient de androgeen receptor blokker gestopt te worden.

Niveau 3: Manni 1988<sup>972</sup>

De werkgroep is van mening dat patiënten die een CRPC hebben ontwikkeld, op dat moment binnen een multidisciplinair team besproken dienen te worden.

Niveau 4

## Behandeling na androgeen deprivatie therapie (ADT)

### Literatuurbespreking:

Belangrijkste wijzigingen t.o.v. versie 2.0 (2014):

- Titel is gewijzigd (was eerst 'Chemotherapie en nieuwe hormonale therapieën').
- Volgorde bespreking verschillende opties is gewijzigd (onderscheid pre-/postchemotherapie gemaakt).
- Het onderdeel 'Behandeling pre-chemotherapie' (Eerstelijnsbehandeling) is geheel (literatuurbespreking, conclusies, overwegingen, aanbevelingen) vernieuwd, daarbij ook Radium-223 als optie toegevoegd.
- Aanbevelingen m.b.t. 1<sup>e</sup> lijns behandeling maken nu onderscheid tussen patiënten die wel of niet 'chemo-fit' zijn. Voor de 'chemo-fitte' patiënten wordt niet meer gesproken over een eerste behandeloptie; meerdere opties (inclusief radium-223) zijn te bespreken. Ook de nieuw toegevoegde aanbeveling voor niet 'chemo-fitte' patiënten biedt meerdere te bespreken opties (inclusief radium-223).
- Het onderdeel Tweedelijnsbehandeling is geheel (literatuurbespreking, conclusies, overwegingen, aanbevelingen) vernieuwd, daarbij ook Radium-223 als optie toegevoegd.
- Aanbevelingen m.b.t. 2<sup>e</sup> lijns behandeling zijn voornamelijk redactioneel gewijzigd. Verder is ook hier radium-223 als optie toegevoegd.

## Eerstelijnsbehandeling mCRPC

### Aanbevelingen:

#### *Uitgangsvraag*

Wat is de aanbevolen eerstelijns behandeling bij patiënten met een gemetastaseerd castratie-resistent prostaatkarcinoom (mCRPC)?

#### *Aanbevelingen*

Indien er sprake is van een progressief mCRPC bij een patiënt die 'chemo-fit' is, dan is docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> plus prednison 5 mg bid iedere 3 weken maximaal 10 kuren een behandeloptie. Daarnaast dienen ook - voor behandeling van asymptomatisch of licht symptomatisch mCRPC - abiraterone 1000 mg plus prednison 5 mg bid en enzalutamide 160 mg of - bij symptomatische skeletmetastasering zonder bekende viscerale metastasen - radium-223 (6 injecties gegeven met intervallen van 4 weken) overwogen te worden. De patiënt dient in een MDO te worden besproken. De beste timing van het starten van de therapie dient met patiënt besproken te worden. Datzelfde geldt voor de uiteindelijke keuze van de therapie.

Bij patiënten met een progressief mCRPC die niet 'chemo-fit' zijn of om andere redenen niet aan chemotherapie toekomen, zijn alleen abiraterone 1000 mg plus prednison 5 mg bid en enzalutamide 160 mg of (indien geen viscerale metastasen) radium-223 (6 injecties gegeven met intervallen van 4 weken) een behandeloptie, afhankelijk van de symptomatologie en beeldvorming. De patiënt dient in een MDO te worden besproken. De beste timing van het starten van de therapie dient met patiënt besproken te worden. Datzelfde geldt voor de uiteindelijke keuze van de therapie.

Bij patiënten met een biochemische progressie zonder symptomen onder hormonale therapie kan een klassieke androgeen receptor blokker worden toegevoegd onder nauwgezette controle.

### Literatuurbespreking:

**Patiëntengroep:** Chemotherapie-naïeve patiënten met mCRPC

**Intervention:** Pre-chemotherapie (abiraterone of enzalutamide, klassieke androgeen receptor blocker, radium-223)

**Comparison:** Placebo of prednison

**Outcome:** Progressie-vrije overleving, totale overleving, kwaliteit van leven, toxiciteit

## Behandeling pre-chemotherapie

### RCTs

De search identificeerde 5 studies waarvan de resultaten gepubliceerd zijn in 15 artikelen [Akaza 2009<sup>937</sup>, Arai 2008<sup>938</sup>, Basch 2013<sup>941</sup>, Beer 2014<sup>942</sup>, Hoskin 2014<sup>963</sup>, Lorient 2015<sup>971</sup>, Morris 2015<sup>975</sup>, Nilsson 2013<sup>978</sup>, Nilsson 2007<sup>979</sup>, Nome 2015<sup>980</sup>, Parker 2013<sup>982</sup>, Rathkopf 2014<sup>986</sup>, Ryan 2013<sup>989</sup>, Ryan 2015<sup>990</sup>, Sartor 2014<sup>992</sup>].

De COU-AA-302 studie (met vijf artikelen) includeerde 1088 patiënten en vergeleek abiraterone plus prednison versus prednison bij chemotherapie-naïeve patiënten met een mCRPC [Basch 2013<sup>941</sup>, Morris 2015<sup>975</sup>, Rathkopf 2014<sup>986</sup>, Ryan 2013<sup>989</sup>, Ryan 2015<sup>990</sup>]. De PREVAIL trial (met twee artikelen) met 1717 patiënten vergeleek enzalutamide met placebo [Beer 2014<sup>942</sup>, Lorient 2015<sup>971</sup>]. De derde RCT, de ALSYMPCA trial (met vier artikelen) heeft radium-223 en placebo vergeleken bij zowel chemotherapie-naïeve patiënten (n=395) met mCRPC en na de chemotherapie [Hoskin 2014, Nome 2015, Parker 2013, Sartor 2014]<sup>963 980 982 992</sup>. Alleen de resultaten voor totale overleving en toxiciteit zijn gesplitst voor deze 3 groepen. Ook de studie van Nilsson vergeleek radium-223 versus placebo bij chemotherapie-naïeve patiënten met een mCRPC (n=64) [Nilsson 2013<sup>978</sup>, Nilsson 2007<sup>979</sup>]. In de vijfde studie [Akaza 2009<sup>937</sup>, Arai 2008<sup>938</sup>] werd bicalutamide en placebo met gosereline en leuprorelin vergeleken (n=205).

### Kwaliteit van bewijs

In de COU-AA-302, PREVAIL en ALSYMPCA zijn geen aspecten gevonden die risico op bias hebben. Bij de studie van Akaza et al waren de methodes voor "allocation concealment", blinding en randomisatie niet beschreven, wat kan leiden tot bias [Akaza 2009<sup>937</sup>, Arai 2008<sup>938</sup>]. In de studie van Nilsson waren de patiënten vanaf 12 maanden niet meer geblindeerd wat een risico op bias kan zijn [Nilsson 2013<sup>978</sup>, Nilsson 2007<sup>979</sup>].

## A. Abiraterone en prednison versus placebo en prednison

### Gewenste effecten

#### Effect op progressie-vrije overleving

De COU-AA-302 heeft een mediane radiografische progressie-vrije overleving gerapporteerd van 16.5 maanden voor de abiraterone en 8.3 maanden voor de prednison groep met een HR: 0.52 (95%BI: 0.45-0.61) [Morris 2015<sup>975</sup>].

#### Effect op totale overleving

De COU-AA-302 studie rapporteerde een statistisch significant verschil in mediane totale overleving tussen de groepen met en zonder abiraterone, namelijk 34.7 maanden (95%BI: 32.7-36.8) en 30.3 maanden (95%BI: 28.7-33.3) met een HR: 0.81 (95%BI: 0.70-0.93) [Ryan 2015<sup>990</sup>].

#### Effect op kwaliteit van leven

De COU-AA-302 rapporteerde een lager percentage personen met *deterioration* na 1 jaar (gemeten met FACT-P (Functional Assesment of Cancer therapy-Prostate)) in de abiraterone groep (64,8%) dan in de prednison groep (79,5%) (p<0.001) [Basch 2013<sup>941</sup>].

### Ongewenste effecten

#### Effect op toxiciteit

In de COU-AA-302 studie zijn er bij 542 patiënten in de abiraterone groep 290 (54%) bijwerkingen graad 3 of 4 gerapporteerd en in de prednison groep was dit 236 bij 540 personen (44%) [Ryan 2015<sup>990</sup>].

## B. Enzalutamide versus placebo

### Gewenste effecten

#### Effect op progressie-vrije overleving

In de PREVAIL studie was de radiografische progressie-vrije overleving na 12 maanden in de enzalutamide groep 65% en voor de placebo groep was het 14% met een HR van 0.19 (95%BI: 0.15-0.23) [Beer 2014<sup>942</sup>].

#### Effect op totale overleving

De PREVAIL studie vond een statistisch significant verschil in totale overleving ten voordele van enzalutamide (HR: 0.71 (95%BI: 0.60-0.84) [Beer 2014<sup>942</sup>].

### Effect op kwaliteit van leven

De PREVAIL studie vond een statistisch significant verschil in verbetering van kwaliteit van leven gemeten met FACT-P en EQ-5D ten voordele van enzalutamide [Loriot 2015<sup>971</sup>].

### *Ongewenste effecten*

#### Effect op toxiciteit

In de PREVAIL studie hebben 43% van de patiënten in de enzalutamide groep bijwerkingen van graad 3 of 4 gerapporteerd, en in de placebo 37% met een RR van 1.16 (95%BI 1.03-1.30) [Beer 2014<sup>942</sup>]. De behandelduur en dus de adverse event rapportagetijd voor patiënten in de enzalutamide groep was meer dan drie keer zo lang dan die van de patiënten in de placebo groep.

## **C. Klassieke androgeen receptor blokker (bicalutamide) versus placebo**

### *Gewenste effecten*

#### Effect op progressie-vrije overleving

Er zijn geen studies gevonden die het effect op progressie-vrije overleving hebben onderzocht van bicalutamide vs placebo.

#### Effect op totale overleving

Akaza et al rapporteerden dat in de bicalutamide groep 75.3% en in de placebo groep 63.4% van de patiënten nog in leven was na 5 jaar. Dit resulteert in een HR: 0.78 (95%BI: 0.60-0.99) [Akaza 2009<sup>937</sup>].

#### Effect op kwaliteit van leven

Akaza et al rapporteerden het verschil tussen baseline en follow-up wat betreft de FACT-P totale score. Dit verschil was niet statistisch significant verschillend tussen de bicalutamide en placebo groep [Arai 2009<sup>938</sup>].

### *Ongewenste effecten*

#### Effect op toxiciteit

Er zijn geen studies gevonden die het effect op toxiciteit hebben onderzocht van bicalutamide vs placebo.

## **D. <sup>223</sup>Radium- versus placebo**

### *Gewenste effecten*

#### Effect op progressie-vrije overleving

Er zijn geen studies gevonden die het effect op progressie-vrije overleving hebben onderzocht van <sup>223</sup>radium vs placebo.

#### Effect op totale overleving

Twee studies rapporteerden over de totale overleving, namelijk de ALSYMPCA studie en de studie van Nilsson et al [2007<sup>979</sup>, 2013<sup>978</sup>]. Het is echter niet mogelijk om deze te poolen, omdat in de studie van Nilsson et al. geen standaarddeviatie of 95%BI werden gerapporteerd. De ALSYMPCA studie rapporteert een statistisch significant verschil in totale overleving tussen de <sup>223</sup>radium groep en placebo arm (HR 0.69 (95%BI 0.52-0.92) [Hoskin 2014<sup>963</sup>].

De studie van Nilsson et al heeft een overleving na 24 maanden van 30% (10/33) in de <sup>223</sup>radium groep en 13% (4/31) in de placebo groep (HR 0,48 (95% BI 0,26-0,88) [Nilsson 2013<sup>978</sup>].

#### Effect op kwaliteit van leven

Er zijn geen studies gevonden die het effect op kwaliteit van leven van <sup>223</sup>radium vs placebo hebben onderzocht.

### *Ongewenste effecten*

#### Effect op toxiciteit

In de ALSYMPCA studie rapporteerde 38.3% van de patiënten in de <sup>223</sup>radium groep een bewerking graad 3 of 4 en in de placebo groep was dat 36,9% [Hoskin 2014<sup>963</sup>]. In de studie van Nilsson et al werden bij 8 patiënten in de <sup>223</sup>radium groep (8/33 (24.2%)) en bij 14 van 31 (45.2%) patiënten in de placebo groep serieuze bijwerkingen genoteerd [Nilsson 2007<sup>979</sup>].

## **Behandeling chemotherapie (niet-hormonale systemische therapie)**

Er zijn verschillende chemotherapeutische opties beschikbaar voor patiënten met mCRPC.

In 2004 bleek uit studies met docetaxel, al dan niet in combinatie met prednison of estramustine een gunstig effect op de overleving. In de studie beschreven door Tannock et al [Tannock 2004<sup>869</sup>] werden 1006 mannen met mCRPC 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 studie-armen in combinatie met prednison 5 mg bid per os. De overlevingswinst van docetaxel elke 3 weken bedroeg 2.9 maanden (19.2 versus 16.3) ten opzichte van mitoxantrone/prednison [Berthold 2008<sup>943</sup>] en vertaalde zich naar een risico-reductie 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 (risico-reductie 17%, p=0.03). De wekelijkse docetaxel arm vertoonde weliswaar een trend naar betere overleving maar deze was niet significant (risico-reductie 9%, p=0.3). Het driewekelijks schema docetaxel werd over het geheel goed verdragen met slechts 2.7% febrile neutropenie en <5% graad 3-4 niet-hematologische toxiciteit. 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.

In de studie van Petrylak et al [Petrylak 2004<sup>778</sup>] werd docetaxel (60 mg/m<sup>2</sup>) in combinatie met estramustine (280 mg tid, dag 1-5) vergeleken met mitoxantrone/prednison, in 770 mannen met mCRPC. 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 risico-reductie 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 coumarine) en graad 3-4 gastro-intestinale bijwerkingen 20 versus 5%.

#### Timing van chemotherapie in mCRPC

De timing van start van de chemotherapie bij patiënten met een mCRPC kan variëren. Het is te adviseren om start te overwegen op het moment dat er sprake is van symptomatische ziekte. Met het driewekelijks schema is in Nederland de meeste ervaring. Bij a-symptomatische mCRPC patiënten is timing minder duidelijk en moet start van chemotherapie individueel worden besproken.

Er zijn verschillende ongunstige prognostische factoren beschreven zoals een PSA spiegel >114 ng/mL, PSA<sub>dt</sub> <55 dagen of de aanwezigheid van viscerale metastasen.

In het geval van patiënten die een niet-gemetastaseerde CRPC ziekte hebben, zonder prognostische ongunstige factoren, is er geen indicatie voor chemotherapie of systemische therapie buiten studie verband.

#### **Conclusies:**

##### **Abiraterone en prednison versus placebo en prednison**

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat abiraterone plus prednison leidt tot een betere progressie-vrije overleving dan een placebo plus prednison behandeling bij chemotherapie-naïeve patiënten met een mCRPC.

COU-AA-302 studie, Morris 2015<sup>975</sup>

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat abiraterone plus prednison leidt tot een betere totale overleving dan een placebo plus prednison behandeling bij chemotherapie-naïeve patiënten met een mCRPC.

COU-AA-302 studie, Ryan 2015<sup>990</sup>

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat er geen verschil is in kwaliteit van leven tussen een abiraterone plus prednison of placebo plus prednison behandeling bij chemotherapie-naïeve patiënten met een mCRPC.

COU-AA-302 studie, Basch 2013<sup>941</sup>

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat abiraterone plus prednison leidt tot hogere toxiciteit dan een prednison behandeling bij chemotherapie-naïeve patiënten met een mCRPC.

COU-AA-302 studie, Ryan 2015<sup>990</sup>

##### **Enzalutamide versus placebo**

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat bij chemotherapie-naïeve patiënten met een mCRPC enzalutamide leidt tot langere progressie-vrije overleving dan placebo.

Beer 2014<sup>942</sup>

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat bij chemotherapie-naïeve patiënten met een mCRPC enzalutamide leidt tot langere totale overleving dan placebo.

Beer 2014<sup>942</sup>

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat bij chemotherapie-naïeve patiënten met een mCRPC enzalutamide leidt tot een betere kwaliteit van leven dan placebo.

Loriot 2015<sup>971</sup>

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat bij chemotherapie-naïeve patiënten met een mCRPC enzalutamide leidt tot meer toxiciteit dan placebo.

Beer 2014<sup>942</sup>

### **Klassieke androgeen receptor blokker (bicalutamide) versus placebo**

Er is bewijs van matige kwaliteit dat bij chemotherapie-naïeve patiënten met een mCRPC bicalutamide leidt tot een langere algehele overleving dan placebo.

Akaza 2009<sup>937</sup>

Er is bewijs van lage kwaliteit dat bij chemotherapie-naïeve patiënten met een mCRPC er geen verschil is in kwaliteit van leven gemeten als verschil tussen 24 weken en baseline tussen bicalutamide en placebo.

Arai 2008<sup>938</sup>

### **<sup>223</sup>Radium- versus placebo**

Er is bewijs van matige tot hoge kwaliteit dat bij chemotherapie-naïeve patiënten met een mCRPC de totale overleving langer is in <sup>223</sup>radium groep dan bij placebo.

Hoskin 2014<sup>963</sup>, Nilsson 2007<sup>979</sup>

Er is bewijs van lage tot matige kwaliteit dat bij chemotherapie-naïeve patiënten met een mCRPC de toxiciteit niet statistisch significant verschillend is tussen <sup>223</sup>radium behandeling en placebo.

Hoskin 2014<sup>963</sup>, Nilsson 2007<sup>979</sup>

### **Behandeling chemotherapie (niet-hormonale systemische therapie)**

Het is aangetoond dat indien er sprake is van een progressief mCRPC met een behandelindicatie docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> plus prednison 5 mg bid iedere 3 weken leidt tot een overlevingswinst en toegenomen kwaliteit van leven. Het beste moment om deze therapie te starten moet met patiënt besproken worden.

**Niveau 1:** Tannock 2004<sup>1000</sup>, Petrylak 2004<sup>294</sup>, Berthold 2008<sup>943</sup>

### **Overwegingen:**

#### *Overwegingen (eerstelijnsbehandeling)*

Indien er sprake is van een biochemische progressie onder hormonale therapie, dan dient aangetoond te worden of er sprake is van een CRPC naar de geldende criteria. Een belangrijk discussiepunt is de beste timing voor de start van een volgende palliatieve behandeling en de keuze van de meest aangewezen therapie. Bespreking binnen het multidisciplinaire team is nu een vereiste. Een behandeling met een klassieke androgeen receptor blokker zoals bicalutamide heeft een geringe overlevingswinst aangetoond, en kan een biochemische respons geven. Het is dan wel noodzakelijk om patiënt nauwgezet te controleren, aangezien een tweedelijns therapie met andere middelen die een algehele overlevingswinst hebben getoond op het juiste moment gestart dient te worden.

Bij patiënten met een mCRPC kan er feitelijk voor drie verschillende behandelingsmethoden (vijf verschillende geregistreerde middelen) gekozen worden, namelijk een behandeling met chemotherapie (docetaxel), een behandeling met hormonale middelen (abiraterone, enzalutamide, klassieke androgeen receptor blokker), of een behandeling met radionucliden (radium-223). Al deze behandelingen worden vergoed, zijn beschikbaar en er is een wisselende hoeveelheid ervaring mee.

Bij patiënten met een symptomatisch mCRPC is er geen plaats voor behandeling met een klassieke androgeen receptor blokker. Abiraterone en enzalutamide zijn geregistreerd voor behandeling van patiënten met een asymptomatisch of licht symptomatisch mCRPC. Er zijn geen gegevens wat de optimale keuze is. Ook radium-223 kan gegeven worden in eerstelijns behandeling, aangezien latere behandeling met chemotherapie nog steeds mogelijk is, omdat invloed op beenmergfunctie minimaal is.

Verschillen in bijwerkingen, geneesmiddeleninteracties en comorbiditeiten kunnen een rol spelen bij de keuze tussen de vijf middelen. Het lijkt voor de hand te liggen bij een fitte patiënt en een agressief beloop bij uitgebreide ziekte primair te kiezen voor chemotherapie. Daarbij moet meegewogen worden dat het niet zeker is of in een latere fase van het ziekte beloop patiënten nog fit genoeg zijn voor chemotherapie.

De voorkeur van de patiënt moet bij het vaststellen van het behandelbeleid zeker gewicht in de schaal leggen. Het is vaak behulpzaam om met een patiënt niet alleen de verschillende behandelingsmethoden te bespreken, maar ook uit te leggen dat de beste resultaten bereikt worden als een patiënt uiteindelijk met middelen uit alle drie deze methoden behandeld wordt. Een eerste keuze voor een methode sluit latere behandeling met andere middelen niet uit en er zijn ook geen harde aanwijzingen dat een eerste keuze automatisch latere keuzen onmogelijk maakt.

Op dit moment worden ook veel patiënten al heel vroeg in hun ziekteproces met chemotherapie behandeld, direct na het starten van een primaire hormonale behandeling (volgens de gegevens van de CHARTED en Stampede studies). Er zijn geen gegevens over de optimale behandelkeuze indien er in deze situatie progressie optreedt, tijdens of na chemotherapie. Het lijkt het beste deze vragen bij een langdurig therapievrij interval te benaderen alsof er een eerstelijns keuze gemaakt moet worden, terwijl er bij progressie onder therapie of een heel kort therapievrij interval een "tweedelijns keuze" gemaakt moet worden.

## Tweedelijnsbehandeling mCRPC

### Aanbevelingen:

#### *Uitgangsvraag*

Wat is de aanbevolen tweedelijns behandeling bij progressie tijdens/na docetaxel bij patiënten met een gemetastaseerd castratie-resistent prostaatacarcinoom (mCRPC)?

#### *Aanbevelingen*

Indien er sprake is van een mCRPC met progressie tijdens of na docetaxel dan kan een behandeling met cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> plus prednison, abiraterone 1000 mg in combinatie met prednison 5 mg bid, of met enzalutamide 160 mg worden besproken. Het beste moment om deze therapie te starten moet met patiënt besproken worden. De patiënt dient in een MDO te worden besproken.

Bij mCRPC met symptomatische skeletmetastasering zonder viscerale of uitgebreide lymfogene metastasering moet behandeling met radium-223 overwogen worden.

### Literatuurbespreking:

**Patiëntengroep:** Patiënten met mCRPC tijdens of na behandeling met chemotherapie (docetaxel)

**Intervention:** Cabazitaxel, Abiraterone, Enzalutamide, Radium-223

**Comparison:** Placebo of prednison

**Outcome:** Progressie-vrije overleving, algemene overleving, kwaliteit van leven, toxiciteit

#### *RCTs*

De search identificeerde 5 studies waarvan de resultaten gepubliceerd zijn in 18 artikelen [Cella 2015<sup>947</sup>, De Bono 2011<sup>948</sup>, Fizazi 2015<sup>951</sup>, Fizazi 2014<sup>953</sup>, Fizazi 2012<sup>954</sup>, Goodman 2014<sup>956</sup>, Harland 2013<sup>962</sup>, Hoskin 2014<sup>963</sup>, Logothetis 2012<sup>970</sup>, Merseburger 2015<sup>974</sup>, Mulders 2014<sup>977</sup>, Nome 2014<sup>980</sup>, Parker 2013<sup>982</sup>, Sartor 2014<sup>992</sup>, Scher 2012<sup>995</sup>, Sternberg 2014<sup>998</sup>, Bahl 2013<sup>940</sup>, Bono 2010<sup>945</sup>]. De TROPIC studie (met 2 artikelen) vergeleek cabazitaxel plus prednison versus mitoxantrone plus prednison in 755 mannen met mCRPC die al een docetaxel handeling gehad hadden [Bahl 2013<sup>940</sup>, Bono 2010<sup>945</sup>]. De COU-AA-301 studie (met zes artikelen) vergeleek abiraterone plus prednison versus prednison en placebo in 1195 patiënten met mCRPC die al een behandeling met docetaxel ondergaan hadden [De Bono 2011<sup>948</sup>, Fizazi 2012<sup>954</sup>, Goodman 2014<sup>956</sup>, Harland 2013<sup>962</sup>, Logothetis 2012<sup>970</sup>, Mulders 2014<sup>977</sup>]. De AFFIRM studie (met vijf artikelen) vergeleek enzalutamide versus placebo in 1199 patiënten met mCRPC die al een behandeling met docetaxel ondergaan hadden [Cella 2015<sup>947</sup>, Fizazi 2014<sup>953</sup>, Merseburger 2015<sup>974</sup>, Scher 2012<sup>995</sup>, Sternberg 2014<sup>998</sup>]. In de ALSYMPCA studie (met vier artikelen), werd bij 526 mCRPC patiënten een radium-223 behandeling vergeleken met placebo. Een deel van de patiënten heeft docetaxel ontvangen en een ander deel niet.

#### Kwaliteit van bewijs

In de ALSYMPCA studie, de COU-AA-301 studie en de AFFIRM-trial werden geen aspecten gevonden die risico op bias konden geven [Cella 2015<sup>947</sup>, De Bono 2011<sup>948</sup>, Fizazi 2014<sup>953</sup>, 2012<sup>954</sup>, Goodman 2014<sup>956</sup>,

Harland 2013<sup>962</sup>, Hoskin 2014<sup>963</sup>, Logothetis 2012<sup>970</sup>, Merseburger 2015<sup>974</sup>, Mulders 2014<sup>977</sup>, Nome 2014<sup>980</sup>, Parker 2013<sup>982</sup>, Sartor 2014<sup>992</sup>, Scher 2012<sup>995</sup>, Sternberg 2014<sup>998</sup>]. In de TROPIC-studie waren patiënten en personeel niet geblindeerd wat een risico op bias kan geven [Bahl 2013<sup>940</sup>, Bono 2010<sup>945</sup>].

### **A. Cabazitaxel plus prednison versus mitoxantrone plus prednison**

#### Effect op progressie-vrije overleving

De TROPIC studie rapporteerde een significant verschil tussen cabazitaxel en mitoxantrone wat betreft de progressie-vrije overleving. Respectievelijk, een mediane progressie-vrije overleving van 2.8 maanden (95%BI 2.4-3.0) en 1.4 (95%BI 1.4-1.7), en een HR van 0.74 (95%BI 0.64-0.86) [Bono 2010<sup>945</sup>].

#### Effect op algehele overleving

De TROPIC studie rapporteerde een significant verschil tussen de cabazitaxel en mitoxantrone. Respectievelijk, een mediane algehele overleving van 15.1 maanden (95%BI 14.1-16.3) en 12.7 maanden (95%BI 11.6-13.7) en een HR van 0.70 (95%BI 0.59-0.83) [Asimakopoulos 2011]<sup>18</sup>. Het percentage overlevenden is significant hoger in de cabazitaxel groep dan de mitoxantrone groep (OR: 2.11, 95%BI 1.33-3.33) [Bahl 2013]<sup>940</sup>.

#### Effect op kwaliteit van leven

Er zijn geen studies gevonden die het effect op kwaliteit van leven hebben onderzocht van cabazitaxel vs mitoxantrone.

#### Effect op toxiciteit

Er zijn geen studies gevonden die het effect op algemene toxiciteit hebben onderzocht van cabazitaxel vs mitoxantrone.

### **B. Abiraterone plus prednison versus placebo plus prednison**

#### Effect op progressie-vrije overleving

De COU-AA-301 rapporteerde een significant verschil tussen de abiraterone en placebo groep. Respectievelijk, een mediane progressie-vrije overleving van 8.5 (95%BI: 8.3-11.1) maanden en 6.6 (95%BI: 5.6-8.3) maanden, met een HR van: 0.66 (95%BI: 0.58-0.76).

#### Effect op algehele overleving

De COU-AA-301 rapporteerde een significant verschil tussen de abiraterone en placebo groep. Respectievelijk, een mediane overleving van 15.8 (95%BI: 14.8-17.0) maanden en 11.2 (95%BI: 10.4-13.1) maanden, met een HR van: 0.65 (95%BI: 0.54-0.77).

#### Effect op kwaliteit van leven

De COU-AA-301 rapporteerde een significant verschil tussen de abiraterone en placebo groep. Een symptomatische verbetering gedurende de studieperiode in de totale FACT-P schaal is gevonden in 48% van de abiraterone groep en in 32% van de placebo groep, met een RR: 1.51 (95%BI: 1.24-1.83).

#### Effect op toxiciteit

De COU-AA-301 rapporteerde dat 23% en 19% van de patiënten in respectievelijk de abiraterone en placebo groep bijwerkingen (graad 3 of 4) hadden, die behandeling-gerelateerd waren. Dit is niet statistisch significant verschillend (RR: 1.19 (95%BI: 0.94-1.51)).

### **C. Enzalutamide versus placebo**

#### Effect op radiologische progressie-vrije overleving

De AFFIRM-trial rapporteerde een significant verschil tussen de enzalutamide groep en placebo groep voor radiologische progressie-vrije overleving. Respectievelijk, een mediane radiologische progressie-vrije overleving van 8.3 en 2.9 maanden (geen standaarddeviatie of 95%BI vermeld), met een HR van: 0.40 (95%BI: 0.35-0.47).

#### Effect op algehele overleving

In de AFFIRM-trial is een significant verschil gevonden tussen de enzalutamide en placebo groep. Respectievelijk, met een mediane overleving van 18.4 (95%BI: 17.3-onbekend) en 13.6 (95%BI: 11.3-15.8), met een HR van: 0.63 (95%BI: 0.53-0.75).

#### Effect op kwaliteit van leven

De AFFIRM-trial rapporteerde een significant verschil tussen de enzalutamide en placebo groep. Een

symptomatische verbetering gedurende de studie-periode in de totale FACT-P schaal is gevonden in 45% van de enzalutamide groep en in 14.5% van de placebo groep, met een RR van 2.91 (95%BI: 2.12-3.98).

#### Effect op toxiciteit

De AFFIRM-trial rapporteerde dat 45% en 53% van de geïnccludeerde patiënten in respectievelijk de enzalutamide en placebo groep bijwerkingen graad 3 of 4 hadden. Dit is significant verschillend (RR: 0.85 (95%BI: 0.76-0.96)).

### **D. Radium-223 versus placebo**

#### Effect op progressie-vrije overleving

Er zijn geen studies gevonden die het effect op progressie-vrije overleving hebben onderzocht van radium-223 vs placebo.

#### Effect op algehele overleving

In de ALSYMPCA studie is een significant verschil gevonden tussen de radium-223 en placebo groep wat betreft algehele overleving. Respectievelijk, met een mediane overleving van 14.4 (95%BI: 12.5-15.5) en 11.3 (95%BI: 10.0-12.9), met een HR van 0.70 (95%BI: 0.56-0.88). Deze data zijn gestratificeerd in de studie en bevatten enkel patiënten die docetaxel hebben gekregen in het verleden.

#### Effect op kwaliteit van leven

Er zijn geen studies gevonden die het effect op kwaliteit van leven hebben onderzocht van radium-223 vs placebo.

#### Effect op toxiciteit

In totaal hadden 61% en 75% van de geïnccludeerde patiënten in respectievelijk de radium-223 en placebo groep bijwerkingen graad 3 of 4 gerapporteerd. De RR hiervan is 0.82 (95%BI: 0.73-0.93).

### **Conclusies:**

#### **Cabazitaxel plus prednison versus mitoxantrone plus prednison**

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat cabazitaxel in combinatie met prednison leidt tot een betere progressie-vrije overleving dan mitoxantrone in combinatie met prednison behandeling bij patiënten met een mCRPC.

TROPIC study, De Bono 2010<sup>945</sup>

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat cabazitaxel in combinatie met prednison leidt tot een betere algehele overleving dan mitoxantrone in combinatie met prednison behandeling bij patiënten met een mCRPC.

TROPIC study, De Bono 2010<sup>945</sup>

#### **Abiraterone plus prednison versus placebo plus prednison**

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat abiraterone in combinatie met prednison leidt tot een betere progressie-vrije overleving dan een placebo in combinatie met prednison behandeling bij patiënten met een mCRPC.

COU-AA-301 study, Fizazi 2012<sup>954</sup>

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat abiraterone in combinatie met prednison leidt tot een betere algehele overleving dan een placebo in combinatie met prednison behandeling bij patiënten met een mCRPC.

COU-AA-301 study, Fizazi 2012<sup>954</sup>

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat abiraterone in combinatie met prednison leidt tot een betere kwaliteit van leven dan een placebo in combinatie met prednison behandeling bij patiënten met een mCRPC.

COU-AA-301 study, Harland 2013<sup>962</sup>

Er is bewijs van matige kwaliteit dat er geen verschil is in toxiciteit tussen een abiraterone in combinatie met prednison en een placebo in combinatie met prednison behandeling bij patiënten met een mCRPC.

COU-AA-301 study, Fizazi 2012<sup>954</sup>

### **Enzalutamide versus placebo**

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat enzalutamide leidt tot een betere radiologische progressie-vrije

overleving dan een placebo behandeling bij patiënten met een mCRPC.  
AFFIRM-trial, Scher 2012<sup>995</sup>

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat enzalutamide leidt tot een betere algehele overleving dan een placebo behandeling bij patiënten met een mCRPC.  
AFFIRM-trial, Scher 2012<sup>995</sup>

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat enzalutamide leidt tot een betere kwaliteit van leven dan een placebo behandeling bij patiënten met een mCRPC.  
AFFIRM-trial, Fizazi 2014<sup>953</sup>

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat enzalutamide leidt tot minder toxiciteit dan een placebo behandeling bij patiënten met een mCRPC.  
AFFIRM-trial, Scher 2012<sup>995</sup>

### **Radium-223 versus placebo**

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat bij patiënten met een mCRPC radium-223 leidt tot een betere algehele overleving dan een placebo behandeling.  
ALSYMPCA, Parker 2013<sup>982</sup>

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat bij patiënten met een mCRPC radium-223 leidt tot minder toxiciteit dan een placebo behandeling.  
ALSYMPCA, Parker 2013<sup>982</sup>

### **Overwegingen:**

#### *Overwegingen (tweedelijnsbehandeling)*

Bij progressie tijdens of na docetaxel kan gekozen worden voor abiraterone plus prednison, enzalutamide of cabazitaxel plus prednison. Hierbij moet opgemerkt worden dat er bij enzalutamide geen prednison als co-medicatie nodig is. Bij de keus voor cabazitaxel kan ook de uitgebreidheid van viscerale ziekte en snelheid van progressie van de ziekte en de noodzaak om een tumor respons te induceren een rol spelen. Op individueel niveau zal echter steeds bepaald moeten worden met welk van de beschikbare middelen gestart zal worden bij progressie. Bespreking binnen het MDO is daarom essentieel om een gestructureerd behandelingsprotocol te garanderen.

Voor patiënten met symptomatische progressieve botmetastasen bij een mCRPC is een behandeling met radium-223 eveneens een optie.

Voor behandeling met radium-223 is ossaal gelokaliseerde ziekte een vereiste, het grootste effect wordt gezien bij uitgebreidere botlokalisaties (>6) en verhoogd alkalische fosfatase. Samarium-153-EDTMP, Strontium-89 en Rhenium-188-HEDP zijn geïndiceerd voor pijnbestrijding in de palliatieve fase en zijn derhalve geen alternatief voor behandeling met radium-223 of andere systemische behandelingen.

Alhoewel Sipuleucel-T een betere overleving heeft getoond in een fase 3 studie [Kantoff 2010<sup>966</sup>] is er op dit moment (nog) geen plaats in de behandeling van patiënten met een mCRPC. Dit middel is niet beschikbaar in Nederland.

## **Best supportive care**

### **Aanbevelingen:**

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

### **Literatuurbespreking:**

#### *Belangrijkste wijzigingen t.o.v. versie 2.0 (2014):*

- Titel is gewijzigd (was eerst 'Palliatieve therapeutische opties').
- Beide onderdelen (radionucliden, radiotherapie) zijn geheel (literatuurbespreking, conclusies, overwegingen, aanbevelingen) vernieuwd. Deze vernieuwing resulteert wat betreft de aanbevelingen echter tot alleen enkele redactionele aanpassingen.



Pijnlijke botmetastasen vormen een probleem voor de meeste patiënten met een gemetastaseerd prostaatcarcinoom. De behandeling hiervan kan feitelijk via drie verschillende routes worden ingezet. In de eerste plaats door beïnvloeding van het metabolisme van het "orgaan bot". Hieronder vallen middelen als zoledroninezuur en denosumab (zie *Richtlijn wervelmetastasen, 2015*). In de tweede plaats kan men gebruik maken van radionucliden die preferentieel in bot stapelen zoals strontium-89, radium-223, samarium-153 en rhenium-186. In de derde plaats zal in veel gevallen gerichte radiotherapie op symptomatische of bedreigende botlaesies de eerste keuze zijn, indien er niet te veel pijnlijke locaties zijn.

## Radionucliden

### Aanbevelingen:

#### *Uitgangsvraag*

Welke behandeling is geïndiceerd voor pijnlijke botmetastasen bij patiënten met gemetastaseerd castratie-resistent prostaatcarcinoom (mCRPC)?

#### *Aanbeveling*

Bij prostaatcarcinoom met symptomatische skeletmetastasering kan palliatieve pijnstilling met Samarium-153-EDTMP, Strontium-89-chloride of Rhenium-188-HEDP overwogen worden.

### Literatuurbespreking:

**Patiëntengroep:** Patiënten met mCRPC en pijnlijke botmetastasen

**Intervention:** Behandeling met radionucliden (Samarium-153-EDTMP, Strontium-89, Rhenium-188-HEDP, Radium-223)

**Comparison:** Geen behandeling of een (of meer) van de andere radionucliden behandeling

**Outcome:** Reductie van pijnklachten, kwaliteit van leven, toxiciteit, duur respons

#### *RCTs*

Er zijn 12 artikelen geïnccludeerd over 9 verschillende RCTs die verschillende radionucliden onderzochten [Baczyk 2007<sup>939</sup>, Bilen 2015<sup>944</sup>, Buchali 1988<sup>946</sup>, Han 2002<sup>961</sup>, Lewington 1991<sup>969</sup>, Nilsson 2013<sup>978</sup>, Nilsson 2007<sup>979</sup>, Parker 2013<sup>982</sup>, Porter 1993<sup>983</sup>, Porter 1993<sup>984</sup>, Roque 2011<sup>988</sup>, Sartor 2004<sup>993</sup>]. De studie van Bilen et al includeerde 79 patiënten en vergeleek <sup>89</sup>strontium versus placebo [Bilen 2015<sup>944</sup>]. De studie van Buchali et al includeerde 49 patiënten en vergeleek <sup>89</sup>strontium versus placebo [Buchali 1988]. De studie van Lewington et al includeerde 32 patiënten en vergeleek <sup>89</sup>strontium versus placebo [Lewington 1991<sup>969</sup>]. De studie van Porter et al (2 artikelen) includeerde 126 patiënten en vergeleek ook <sup>89</sup>strontium versus placebo [Porter 1993<sup>983</sup>, Porter 1993<sup>984</sup>]. De studie van Baczyk et al includeerde 60 patiënten en vergeleek <sup>89</sup>strontium versus <sup>153</sup>samarium [Baczyk 2007<sup>939</sup>]. De Pacorhen studie includeerde 131 patiënten en vergeleek <sup>186</sup>rhenium versus placebo [Han 2002<sup>961</sup>]. De studie van Nilsson et al (2 artikelen) includeerde 64 patiënten en vergeleek <sup>223</sup>radium [Nilsson 2013<sup>978</sup>, 2007<sup>979</sup>]. De ALSYMPCA studie includeerde 921 patiënten en vergeleek <sup>223</sup>radium versus placebo [Parker 2013]. De studie van Sartor et al includeerde 152 patiënten en vergeleek <sup>153</sup>samarium versus placebo [Sartor 2004<sup>993</sup>].

#### Kwaliteit van bewijs.

Bij twee RCTs was het risico op bias laag, maar voor enkele studies was de randomisatie niet goed beschreven of de allocation concealment was niet duidelijk [Baczyk 2007<sup>939</sup>, Bilen 2015<sup>944</sup>, Buchali 1988<sup>946</sup>, Nilsson 2013<sup>978</sup>, Sartor 2004<sup>993</sup>]. In de studie van Han et al [Han 2002<sup>961</sup>] en Porter et al [Porter 1993<sup>983</sup>], waren er veel patiënten die niet geanalyseerd werden vanwege missende data, uitval of loss to follow up. Dit alles leidt tot risico op bias.

### <sup>89</sup> Strontium vs placebo

#### *Gewenste effecten*

#### Effect op reductie van pijn

Drie studies rapporteerden over de reductie van pijn. Alle drie gemeten op een ander tijdstip na behandeling en daarom niet gepooled. Buchali et al rapporteerden dat 7/19 patiënten in de <sup>89</sup>Strontium groep reductie van pijn observeerden na 1 tot 3 jaar na behandeling en in de placebo groep was dit 11/22. Dit was niet statistisch significant verschillend [Buchali 1988<sup>946</sup>]. Lewington et al onderzochten de reductie van pijn 5 weken na de behandeling, 4/12 (33.3%) personen in de <sup>89</sup>Strontium-groep rapporteerde reductie van pijn en in de placebo groep was dit 1/14 (7,1%). Dit was significant verschillend, maar de p-waarde is

niet gerapporteerd [Lewington 1991<sup>969</sup>]. De derde studie van Porter et al [Porter 1993<sup>983</sup>] onderzocht het succes van de behandeling aan de hand van verminderde pijn scores zonder verhoging van pijnmedicatie of radiotherapie. Bij 70% van de patiënten in de <sup>89</sup>Strontium groep werd de pijn minder en in de placebo groep was dit 50% (p-waarde niet gerapporteerd).

#### Effect op kwaliteit van leven

Porter et al [1993]<sup>983</sup> onderzochten kwaliteit van leven aan de hand van een vragenlijst (details niet gegeven). De multivariate analyse van alle vragenlijsten gaf een positief effect van <sup>89</sup>Strontium op de kwaliteit van leven (p= 0.006).

#### Effect op duur van respons

Er zijn geen studies gevonden die het effect op de duur van de respons van <sup>89</sup>Strontium vergeleken met placebo onderzocht hebben.

#### *Ongewenste effecten*

##### Effect op toxiciteit

Twee studies rapporteerden de bijwerkingen [Bilen 2015<sup>944</sup>, Porter 1993<sup>983</sup>]. In Buchali et al [1988]<sup>946</sup> is het totaal aantal bijwerkingen graad 3 of 4 gerapporteerd en die was niet verschillend tussen <sup>89</sup>Strontium en placebo (RR=1.50 (95%BI 0.86-2.6)). In de studie van Porter et al [1993]<sup>983</sup> werden de witte bloedcellen (RR=13.2, 95%BI: 0.8-224.1) en bloedplaatjes (RR=9.5 (95%BI: 2.4-38.8)) bijwerkingen gerapporteerd en het percentage was hoger in de <sup>89</sup>Strontium groep dan in de placebo groep.

#### **<sup>89</sup>Strontium vs <sup>153</sup>Samarium**

##### *Gewenste effecten*

##### Effect op reductie van pijn

Bacyk et al [2007]<sup>939</sup> onderzochten de reductie van pijn aan de hand van de VAS (0-10) twee maanden na behandeling. In de groep met <sup>89</sup>Strontium had 10/30 (33%) een compleet effect (VAS<2) en in de groep met <sup>153</sup>Samarium was dat 12/30 (40%). Er is geen p waarde gerapporteerd. (RR=0.83 (95%BI: 0.43-1.63)).

##### Effect op kwaliteit van leven

Geen enkele studie rapporteerde het effect op kwaliteit van leven.

##### Effect op duur van respons

Geen enkele studie rapporteerde het effect op duur van respons.

##### *Ongewenste effecten*

##### Effect op toxiciteit

Geen enkele studie rapporteerde het effect op toxiciteit.

#### **<sup>186</sup>Rhenium vs placebo**

##### *Gewenste effecten*

##### Effect op reductie van pijn

De Placorhen studie laat een hogere reductie van pijn zien in de <sup>186</sup>Rhenium groep dan in de placebo groep (65% en 36%, respectievelijk, p=0.01).

##### Effect op kwaliteit van leven

Geen enkele studie rapporteerde het effect op kwaliteit van leven.

##### Effect op duur van respons

Geen enkele studie rapporteerde het effect op duur van respons.

##### *Ongewenste effecten*

##### Effect op toxiciteit

Geen enkele studie rapporteerde het effect op toxiciteit.

#### **<sup>223</sup>Radium vs placebo**

##### *Gewenste effecten*

##### Effect op reductie van pijn

Geen enkele studie rapporteerde het effect op reductie van pijn.

##### Effect op kwaliteit van leven

Parker et al [2013]<sup>982</sup> rapporteerden de kwaliteit van leven aan de hand van de FACT-P vragenlijst. Op twee manieren is dit gerapporteerd. Een verbetering van de score tijdens de behandeling werd gezien in 25 % van de patiënten in de <sup>223</sup>Radium groep en in 16% van de placebo groep (p=0.02). De gemiddelde verandering van score tussen baseline en 16 weken was verschillend tussen beide groepen. (-2.7 in de <sup>223</sup>Radium groep en -6.8 in de placebo groep, p=0.006).

#### Effect op duur van respons

Geen enkele studie rapporteerde het effect op duur van respons.

#### *Ongewenste effecten*

##### Effect op toxiciteit

Zowel Parker et al [2013]<sup>982</sup> en Nilsson et al [2007]<sup>979</sup> rapporteerden bijwerkingen. Parker et al [2013]<sup>982</sup> vonden geen significant verschil in graad 3 of 4 bijwerkingen tussen <sup>223</sup>Radium en placebo. Nilsson et al [Nilsson 2007]<sup>979</sup> rapporteerden haematologische bijwerkingen en dit percentage was niet significant verschillend tussen <sup>223</sup>Radium en placebo; ook de serieuze bijwerkingen waren niet significant verschillend.

#### **<sup>153</sup>Samarium vs placebo**

##### *Gewenste effecten*

##### Effect op reductie van pijn

Sartor et al [2004]<sup>993</sup> onderzochten reductie van pijn aan de hand van respons op de behandeling. In de <sup>153</sup>Samarium groep waren er 38/101 (38%) complete responders en in de placebo groep was dat 9/51(18%) RR=2.91 (95%BI: 1.12-4.06).

##### Effect op kwaliteit van leven

Geen enkele studie rapporteerde het effect op kwaliteit van leven.

##### Effect op duur van respons

Geen enkele studie rapporteerde het effect op duur van respons.

##### *Ongewenste effecten*

##### Effect op toxiciteit

Sartor et al [2004]<sup>993</sup> rapporteerden haematologische bijwerkingen en deze waren niet significant verschillend tussen <sup>153</sup>Samarium en placebo.

#### **Conclusies:**

##### **<sup>89</sup> Strontium vs placebo**

Er is conflicterend bewijs van lage tot matige kwaliteit over het effect van <sup>89</sup>Strontium op reductie van pijn in vergelijking met placebo bij patiënten met mCRPC.

Buchali 1988<sup>946</sup>; Lewington 1991<sup>969</sup>; Porter 1993<sup>983</sup>

Er is bewijs van lage kwaliteit dat <sup>89</sup>Strontium een positief effect heeft op kwaliteit van leven vergeleken met placebo.

Porter 1993<sup>983</sup>

Er is conflicterend bewijs van lage kwaliteit over het effect van <sup>89</sup>Strontium versus placebo op toxiciteit (graad 3 of 4 bijwerkingen, witte bloedcellen, bloedplaatjes) bij patiënten met mCRPC.

Bilen 2015<sup>944</sup>; Porter 1993<sup>983</sup>

##### **<sup>89</sup>Strontium vs <sup>153</sup> Samarium**

Er is bewijs van lage kwaliteit dat bij patiënten met mCRPC en pijnlijke botmetastasen er geen statistisch significant verschil is op reductie van pijn tussen <sup>89</sup> Strontium en <sup>153</sup>Samarium.

Bacyk 2006<sup>939</sup>

##### **<sup>186</sup>Rhenium vs placebo**

Er is bewijs van lage kwaliteit dat <sup>186</sup> Rhenium een hogere reductie van pijn geeft dan placebo bij patiënten met mCRPC.

##### **<sup>223</sup>Radium vs placebo**

Er is bewijs van hoge kwaliteit dat bij patiënten met een mCRPC de kwaliteit van leven significant hoger is in de <sup>223</sup>Radium groep dan in de placebo groep.

Parker 2013<sup>982</sup>

Er is bewijs van lage tot hoge kwaliteit dat bij patiënten met een mCRPC de toxiciteit niet statistisch significant verschillend is tussen <sup>223</sup>Radium en placebo.

Parker 2013<sup>982</sup>, Nilsson 2007<sup>979</sup>

### **<sup>153</sup>Samarium vs placebo**

Er is bewijs van matige kwaliteit dat bij patiënten met mCRPC het aantal complete responders hoger is in de groep <sup>153</sup>Samarium dan in de placebo groep.

Sartor 2004<sup>993</sup>

Er is bewijs van lage kwaliteit dat patiënten met mCRPC de toxiciteit niet verschillend is tussen <sup>153</sup>Samarium en placebo.

Sartor 2004<sup>993</sup>

### **Overwegingen:**

Het botzoekende radiofarmacon <sup>223</sup>Radium dichloride is in Nederland geregistreerd voor de indicatie levensverlenging en voorkomen van ossale complicaties (zie voor meer informatie de module tweedelijns middelen na androgeen receptor blokkade therapie). <sup>223</sup>Radium is niet geregistreerd voor pijnstilling in de palliatieve fase, en kan daarom voor deze indicatie niet worden overwogen.

## **Radiotherapie**

### **Aanbevelingen:**

#### *Uitgangsvraag*

Welke behandeling is geïndiceerd voor pijnlijke botmetastasen bij patiënten met een mCRPC?

#### *Aanbeveling*

Bij prostaatcarcinoom met gelokaliseerde symptomatische skeletmetastasering moet palliatieve uitwendige bestraling met eenmaal 8 Gy overwogen worden.

### **Literatuurbespreking:**

**Patiëntengroep:** Patiënten met gemetastaseerd castratie-resistent prostaatcarcinoom (mCRPC) en pijnlijke botmetastasen

**Intervention:** Uitwendige radiotherapie

**Comparison:** Geen behandeling of een (of meer) van de andere behandelingen

**Outcome:** Reductie van pijnklachten, Kwaliteit van leven, Toxiciteit

#### *RCTs*

Er is een studie gevonden [Oosterhof 2003<sup>981</sup>] die bij patiënten met mCRPC het effect van uitwendige radiotherapie vergeleek met <sup>89</sup>Strontium. Er werden 203 mannen geïnccludeerd.

#### Kwaliteit van bewijs

De manier van randomiseren en de procedure van het toekennen van de interventie is niet duidelijk beschreven. Blindering is bij deze interventies niet mogelijk. Dit samen kan leiden tot een risico op bias.

### **Radiotherapie versus <sup>89</sup>Strontium<sup>9</sup>**

#### *Gewenste effecten*

#### Effect op reductie van pijnklachten

Het percentage van patiënten met mCRPC dat reductie van pijn rapporteerde was vergelijkbaar in elke arm (33.3% vs 34.7%) in de studie van Oosterhof et al [2003<sup>981</sup>].

#### Effect op kwaliteit van leven

Er zijn geen studies gevonden die het effect van radiotherapie op kwaliteit van leven bestudeerd hebben bij patiënten met mCRPC.

### *Ongewenste effecten*

#### Effect op toxiciteit

Oosterhof et al vonden een lager percentage mannen met pijscheuten in de groep met radiotherapie (8.2%) dan in de groep met <sup>89</sup>Strontium (18.4%) en diarree werd meer genoteerd in de groep met radiotherapie (8.3%) dan in de groep met <sup>89</sup>Strontium (2%). Het percentage misselijkheid en braken was 4% in de groep met <sup>89</sup>Strontium en 1% in de groep met radiotherapie. In de <sup>89</sup>Strontium groep rapporteerde niemand haematologische bijwerkingen en in de radiotherapiegroep was dat 2% [Oosterhof 2003<sup>981</sup>]. P-waarden werden niet gerapporteerd en het is niet mogelijk om deze te berekenen.

#### **Conclusies:**

Er is bewijs van lage kwaliteit gevonden dat bij patiënten met mCRPC het effect van <sup>89</sup>Strontium en radiotherapie vergelijkbaar is op de reductie van pijnklachten.

Oosterhof 2003<sup>981</sup>

Er is onduidelijk bewijs van lage kwaliteit gevonden over het effect van <sup>89</sup>Strontium op toxiciteit in vergelijking met placebo bij patiënten met mCRPC (toxiciteit gemeten als pijscheuten, misselijkheid en braken, diarree, en hematologische bijwerkingen).

Oosterhof 2003<sup>981</sup>

#### **Overwegingen:**

Bij patiënten met beperkte botmetastasering zonder andere metastasering en met verwachte gunstige prognose (oligometastasering) worden veelal hogere doses uitwendige bestraling gegeven (bijvoorbeeld 30-39 Gy conventioneel of via stereotaxie), echter de meerwaarde hiervan is nog niet eenduidig aangetoond.

Bij dreigende dwarslaesie of fracturen dient met spoed overlegd te worden met de neuroloog of neurochirurg, orthopeed en radiotherapeut omtrent juiste behandeling.

## **Botmetastasen: bisfosfonaten en denosumab**

#### **Aanbevelingen:**

*Wat is - bij patiënten met CRPC met botmetastasen - het effect van bisfosfonaten [clodronaat, pamidronaat of zoledronaat] en denosumab [in vergelijking met placebo] op preventie en reductie van 'skeletal related events' (SRE's), pijn, morbiditeit en mortaliteit?*

Cruciale uitkomstmaten voor deze uitgangsvraag zijn: pijn, SRE, SRE-vrije overleving, kwaliteit van leven (QoL).

#### **Clodronaat**

Gezien de zowel gewenste als ongewenste effecten, kan worden overwogen patiënten met CRPC en botmetastasen te behandelen met clodronaat 2080 mg/dag oraal. De voor- en nadelen dienen echter in overleg met de patiënt te worden besproken om tot een gezamenlijke besluitvorming te komen. Gezien de ongewenste effecten is het verstandig daarbij ook alternatieven te overwegen.

#### **Pamidronaat**

Gezien het gebrek aan gewenste effecten, dienen patiënten met CRPC en botmetastasen niet te worden behandeld met pamidronaat 90 mg i.v.

#### **Zoledronaat/Denosumab**

Gezien de gewenste effecten kan worden overwogen patiënten met CRPC en botmetastasen te behandelen met zoledronaat 4 mg i.v. elke 3-4 weken, met name om SRE's te voorkomen. Daarbij dient echter te worden afgewogen dat in vergelijking met zoledronaat, denosumab betere effecten geeft. Bij de keuze tussen zoledronaat en denosumab kunnen ook andere, secundaire redenen (kosteneffectiviteit) een rol spelen.

#### **Literatuurbespreking:**

##### **Clodronaat**

##### Beschrijving studies

Er werden twee trials gevonden die het gebruik van clodronaat evalueerden [Adami 1989<sup>3</sup>; Dearnaley 2009<sup>99</sup>]. In de eerste trial kregen 13 mannen met botmetastasen t.g.v. prostaatacarcinoom clodronaat 300 mg/dag i.v. of placebo toegediend [Adami 1989<sup>3</sup>]. De tweede trial evalueerde het effect van clodronaat [2080 mg/dag oraal] vs. placebo bij 311 mannen met botmetastasen en prostaatacarcinoom. Er werd maximaal drie jaar behandeld [Dearnaley 2003<sup>99</sup>].

#### Kwaliteit bewijs

De kwaliteit van het bewijs varieerde van zeer laag tot hoog voor de cruciale uitkomstmaten. Er waren met name beperkingen in de nauwkeurigheid van de uitkomsten van beide trials. De uitkomst van de trial van Adami & Mian werd afgewaardeerd omdat de trial na twee weken voortijdig werd gestopt, zonder dat er duidelijke regels voor het stoppen van de trial waren afgesproken. Ook betrof het hier een eerste trial met zeer goede uitkomsten, waarbij een risico van te optimistische resultaten bestaat. Voor indirectheid qua populatie, interventie of uitkomstmaten werd niet afgewaardeerd.

#### Gewenste effecten

##### *Effect op pijn en/of inname van pijnstillers*

De gegevens werden weergegeven in een figuur, waarbij er sprake leek van een daling van ongeveer 12 punten (op een visueel analoge schaal (VAS) van 20 punten) bij de clodronaat groep, tegenover een ongeveer gelijkblijvende score in de placebogroep ( $p < 0.01$ ).

##### *Effect op skeletal related events (SRE's)*

Na 2 jaar behandeling kende de clodronaat groep 8% meer overleving zonder symptomatische botprogressie dan de placebo groep (95%BI: -1%-18%) [Dearnaley 2003<sup>101</sup>]. De mediane tijd tot symptomatische botprogressie of sterfte t.g.v. prostaatacarcinoom was 4.3 maanden langer in clodronaat groep (95%BI: 0.8-11.5 maanden) na een mediane behandeling van 58 maanden.

##### *Effect op overleving*

De algemene overleving was hoger in de clodronaat groep, zowel na twee jaar behandeling (6.5% meer overleving; 95%BI: -1-14%); als na een mediaan van 58 maanden behandeling (20% meer overleving; 95%BI: -3%-38%); als na een mediane follow up van 11.5 jaar (HR 0.77; 95%BI: 0.60-0.98;  $p=0.03$ ) [Dearnaley et al 2009].

##### *Effect op kwaliteit van leven*

Het gebruik van clodronaat beschermde tegen een teruggang in de World Health Organization performance status (-29%; 95%BI: -44% tot -8%).

#### Ongewenste effecten

Er kwamen (in vergelijking met placebo) 71% meer bijwerkingen voor in de clodronaat groep (95%BI: 21%-141%) waarbij 181% meer bijwerkingen die aanleiding waren om de dosering aan te passen (95%BI: 78%-344%). Deze bijwerkingen werden daarmee als ernstig gezien; een gradering van de ernst van bijwerkingen werd niet gebruikt.

### **Pamidronaat**

#### Beschrijving studies

Eén trial evalueerde het effect van pamidronaat 90 mg i.v. elke 3 weken vs. placebo, bij 378 mannen met pijnlijke botmetastasen en prostaatacarcinoom [Small et al 2003]. Er werd maximaal 27 weken behandeld.

#### Kwaliteit bewijs

De kwaliteit van het bewijs van de cruciale uitkomstmaten was hoog tot matig. Voor de uitkomst SRE werd afgewaardeerd vanwege beperkingen in de nauwkeurigheid: het geïnccludeerde aantal patiënten was onvoldoende om een significant verschil te meten. Voor de uitkomsten mobiliteit en bijwerkingen werd afgewaardeerd omdat de primaire data niet werden gerapporteerd.

#### Gewenste effecten

##### *Effect op pijn en/of inname van pijnstillers*

Er werden geen significante verschillen gevonden tussen de twee groepen voor wat betreft de verandering vanaf de begin pijnscore, waarvoor de Brief Pain Inventory (BPI) werd gebruikt. Een verandering van meer dan 3 punten op de BPI werd als klinisch relevant beschouwd. In de groep met de slechtste begin pijnscore veranderde de BPI gemiddeld -0.60 vs. -0.65 punten [ $p=0.98$ ]. In de groepen met een gemiddelde begin BPI score en de beste BPI begin score waren die veranderingen -0.40 vs. -0.27 ( $p=0.71$ ) en -0.15 vs. 0.26



( $p=0.19$ ), respectievelijk. Het gebruik van morfine verschilde ook niet tussen de twee groepen, met een verandering in oraal equivalent morfine gebruik van 28.5 vs. 16.6 ( $p=0.31$ ).

#### *Effect op SRE's*

SRE's werden even vaak gezien in beide groepen (25%) na 27 weken.

#### *Effect op overleving*

Het effect op de overleving werd niet gerapporteerd.

#### *Effect op kwaliteit van leven*

Er waren geen verschillen in mobiliteit uitkomsten (gegevens niet weergegeven).

#### Ongewenste effecten

Er waren (in vergelijking met placebo) geen verschillen in bijwerkingen (gegevens niet weergegeven).

### **Zoledronaat**

#### Beschrijving studies

Eén trial evalueerde de effectiviteit van zoledronaat 4 mg i.v. elke drie weken vs. placebo, bij 422 patiënten met CRPC en een geschiedenis van botmetastasen [Saad 2002<sup>335</sup>]. De trial arm van 221 patiënten die oorspronkelijk 8 mg zoledronaat i.v. kreeg, werd naar 4 mg verlaagd wegens niertoxiciteit en de oorspronkelijke infusietijd van 5 minuten werd naar 15 minuten verlengd. De hier gerapporteerde uitkomsten betreffen steeds die van de groep die vanaf het begin 4 mg. kreeg vs. placebo. De STAMPEDE trial evalueert de effectiviteit van zoledronaat in patiënten met prostaatacarcinoom met botmetastasen. Deze trial is nog bezig met het rekruteren van patiënten [James 2008<sup>200</sup>, <http://www.stampedetrial.org/>].

#### Kwaliteit bewijs

De kwaliteit van het bewijs was hoog tot matig. Voor de uitkomsten wervelfracturen, niet-wervelfracturen, botbestraling, botchirurgie, ruggenmerg compressie en mortaliteit werd afgewaardeerd vanwege beperkingen in de nauwkeurigheid. Voor de kwaliteit van leven uitkomsten werd afgewaardeerd omdat de primaire data niet waren weergegeven.

#### Gewenste effecten

##### *Effect op pijn en/of inname van pijnstillers*

De gemiddelde pijn uitkomsten, gemeten met de BPI, gingen in beide groepen omhoog zonder een significant verschil in stijging tussen de zoledronaat 4 mg en placebo groep na 15 maanden behandeling (0.58 vs. 0.88;  $p=0.13$ ), en met een significant verschil na 24 maanden behandeling (0.58 vs. 1.05;  $p=0.02$ ) [Saad 2002<sup>335</sup>; Saad 2004<sup>334</sup>]. Een dergelijk klein verschil in BPI score (-0.47; 95%BI: -0.88 tot -0.06) lijkt klinisch niet relevant. Na 60 weken behandeling had 33% van de zoledronaat 4 mg patiënten kans op een significante response op de BPI, hier gedefinieerd als een twee punten daling, vs. 25% van de placebo patiënten (verschil: 8%; 95%BI: 0.5%-15.6%;  $p=0.04$ ) [Weinfurt 2006<sup>432</sup>]. In een post hoc subgroep analyse was de response op pijn gunstiger voor die patiënten die al pijn hadden bij het begin van de trial [Saad 2010<sup>333</sup>].

##### *Effect op SRE's*

Na 15 en na 24 maanden behandeling waren er minder SRE's in de zoledronaat groep dan in de placebo groep (-11.1%; 95%BI: -20.3% tot -1.8%;  $p=0.02$  respectievelijk -11.0%; 95%BI: -20.2% tot -1.3%;  $p=0.03$ ) [Saad 2002<sup>335</sup>, 2004<sup>334</sup>]. De mediane tijd tot een eerste SRE was 488 vs. 321 dagen (HR 0.68; 95%BI: 0.51-0.91;  $p=0.01$ ) [Saad 2004<sup>334</sup>]. Er werden 9% minder pathologische fracturen gezien in de zoledronaat groep [95%BI: -16.3 tot -1.8;  $p=0.02$ ] [Saad 2002<sup>335</sup>]. Ook voor de andere componenten van SRE's was er een vermindering na 15 maanden behandeling met zoledronaat, echter, steeds niet statistisch significant: wervelfracturen: -4.4% [95%BI: -8.9-0.1%]; niet-wervelfracturen -5.6% (95%BI: -12.0-0.8%); botbestraling -6.4% (95%BI: -14.8-1.9%); botchirurgie -1.0% (95%BI: -4.2-2.1%); ruggenmerg compressie -2.5% (95%BI: -6.9-1.8%) [Saad 2002<sup>335</sup>].

In een post hoc subgroep analyse, waarbij patiënten met pijn bij randomisatie werden vergeleken met patiënten zonder pijn bij randomisatie, leken de effecten van zoledronaat gunstiger voor de groep patiënten zonder pijn. Zo was het verschil in de percentages patiënten met  $\geq 1$  SRE groter in de groep patiënten zonder pijn (-39%) dan in de groep patiënten met pijn (-18%), steeds in vergelijking met placebo (95%BI en p-waardes niet gegeven). In de groep patiënten zonder pijn werd de mediane tijd tot aan de eerste SRE niet gehaald in de zoledronaat groep, vs. 15 maanden in de placebo groep ( $p=0.04$ ). Bij de patiënten met

pijn was het verschil tussen zoledronaat en placebo niet significant (17 vs. 11 maanden;  $p=0.09$ ).

#### *Effect op overleving*

Na 15 maanden behandeling waren er in de zoledronaat groep 25 patiënten overleden, vs. 32 patiënten in de placebogroep. Dit waren 4.1% minder sterfgevallen in de zoledronaat groep (95%BI: -10.5%-2.4%) [Saad 2002<sup>335</sup>].

#### *Effect op kwaliteit van leven*

De kwaliteit van leven, gemeten met de FACT-G quality of life en de EURO-QoL, verslechterde in beide behandelgroepen, zonder een significant verschil tussen de groepen [gegevens niet gerapporteerd]. Hetzelfde gold voor het niveau van functioneren, gemeten met de ECOG performance score (gegevens niet gerapporteerd) [Saad 2002<sup>335</sup>].

#### Ongewenste effecten

Er waren [in vergelijking met placebo] geen verschillen in bijwerkingen [gegevens niet weergegeven]. In beide groepen stopten rond de 10% van de patiënten met de behandeling vanwege ernstige bijwerkingen [Saad 2002<sup>335</sup>]. Na 15 maanden behandeling hadden 4 patiënten (2.0%) uit de zoledronaat groep een graad 3 of 4 hypocalciëmie; 7 (3.3%) patiënten uit de zoledronaat groep vs. 2 (1.0%) patiënten uit de placebo groep hadden een graad 4 creatinine stijging. Geen enkele patiënt had een graad 4 stijging [Saad 2002<sup>335</sup>].

#### **Denosumab**

Er werden geen trials gevonden die de effectiviteit van denosumab vs. placebo evalueerden.

#### **Conclusies:**

##### **Clodronaat**

Voor patiënten met CRPC en botmetastasen:

- is er bewijs van zeer lage kwaliteit dat clodronaat 300 mg/dag i.v. een vermindering van de pijn geeft na een behandeling van twee weken [Adami 1989<sup>3</sup>]
- is er bewijs van matige kwaliteit dat clodronaat 2080 mg/dag oraal na twee jaar behandeling de bot-symptoomvrije overleving verbetert [Dearnaley 2003<sup>101</sup>]
- is er bewijs van hoge kwaliteit dat clodronaat 2080 mg/dag oraal na 58 maanden behandeling de bot-symptoomvrije overleving verlengt [Dearnaley 2003<sup>101</sup>]
- is er bewijs van hoge kwaliteit dat clodronaat 2080 mg/dag oraal beschermt tegen een teruggang in de World Health Organization performance status [Dearnaley 2003<sup>101</sup>]

in vergelijking met placebo.

Algehele kwaliteit van bewijs = hoog

<b>Zeer laag</b>	<i>Pijn</i> Clodronaat 300 mg/dag i.v. een vermindering van de pijn geeft na een behandeling van twee weken. Adami 1989 <sup>3</sup>
<b>Matig</b>	<i>SRE vrije overleving</i> Clodronaat 2080 mg/dag oraal verbetert na twee jaar behandeling de bot-symptoomvrije overleving. Dearnaley 2003 <sup>101</sup>
<b>Hoog</b>	<i>SRE vrije overleving</i> Clodronaat 2080 mg/dag oraal verlengt na 58 maanden behandeling de bot-symptoomvrije overleving. Dearnaley 2009 <sup>99</sup>
<b>Hoog</b>	<i>QoL</i> Clodronaat 2080 mg/dag oraal beschermt tegen een teruggang in de World Health Organization

	performance status in vergelijking met placebo. Dearnaley 2003 <sup>101</sup>
Algehele kwaliteit van bewijs = hoog	

Samenvatting conclusies: voor patiënten met CRPC en botmetastasen verlengt clodronaat 2080 mg/dag oraal de SRE vrije overleving en voorkomt het teruggang in QoL.

### Pamidronaat

Voor patiënten met CRPC en botmetastasen:

- is er bewijs van hoge kwaliteit dat pamidronaat 90 mg i.v. elke drie weken geen effect heeft op pijn na 27 weken behandeling [Small 2003<sup>360</sup>]
- is er bewijs van matige kwaliteit dat pamidronaat 90 mg i.v. elke drie weken geen effect heeft op SRE na 27 weken behandeling [Small 2003<sup>360</sup>]
- is er bewijs van matige kwaliteit dat pamidronaat 90 mg i.v. elke drie weken geen effect heeft op de mobiliteit [Small 2003<sup>360</sup>]

in vergelijking met placebo.

Algehele kwaliteit van bewijs = matig

<b>Hoog</b>	<i>Pijn</i> Pamidronaat 90 mg i.v. elke drie weken heeft geen effect op pijn na 27 weken behandeling. Small 2003 <sup>360</sup>
<b>Matig</b>	<i>SRE</i> Pamidronaat 90 mg i.v. elke drie weken heeft geen effect op SRE na 27 weken behandeling. Small 2003 <sup>360</sup>
<b>Matig</b>	<i>QoL</i> Pamidronaat 90 mg i.v. elke drie weken heeft geen effect op de mobiliteit in vergelijking met placebo. Small 2003 <sup>360</sup>
Algehele kwaliteit van bewijs = matig	

Samenvatting conclusies: voor patiënten met CRPC en botmetastasen heeft pamidronaat 90 mg i.v. elke drie weken geen effect op pijn en waarschijnlijk geen effect op SRE en QoL.

### Zoledronaat

Voor patiënten met CRPC en botmetastasen:

- is er bewijs van hoge kwaliteit dat zoledronaat 4 mg i.v. elke drie weken geen effect van klinische betekenis heeft op pijn na 15 of 24 maanden behandeling [Saad 2002<sup>335</sup>, Saad 2004<sup>334</sup>]
- is er bewijs van hoge kwaliteit dat zoledronaat 4 mg i.v. elke drie weken het aantal SRE's met 11% vermindert na 15 of 24 maanden behandeling en het aantal pathologische fracturen met 9% vermindert na 15 maanden behandeling [Saad 2002<sup>335</sup>, Saad 2004<sup>334</sup>]
- is er bewijs van matige kwaliteit dat zoledronaat 4 mg i.v. elke drie weken geen effect heeft op kwaliteit van leven of niveau van functioneren na 15 maanden behandeling [Saad 2002<sup>335</sup>].

in vergelijking met placebo.

Algehele kwaliteit van bewijs = hoog

<b>Hoog</b>	<i>Pijn</i> Zoledronaat 4 mg i.v. elke drie weken heeft geen effect van klinische betekenis op pijn na 15 of 24 maanden behandeling. Saad 2002 <sup>335</sup> , 2004 <sup>334</sup>
	<i>SRE</i>

<b>Hoog</b>	Zoledronaat 4 mg i.v. elke drie weken vermindert het aantal SRE's met 11% na 15 of 24 maanden behandeling en vermindert het aantal pathologische fracturen met 9% na 15 maanden behandeling. Saad 2002 <sup>335</sup> , 2004 <sup>334</sup>
<b>Matig</b>	QoL Zoledronaat 4 mg i.v. elke drie weken heeft geen effect op kwaliteit van leven of niveau van functioneren na 15 maanden behandeling in vergelijking met placebo. Saad 2002 <sup>335</sup> , 2004 <sup>334</sup>
Algehele kwaliteit van bewijs = hoog	

Samenvatting conclusies: voor patiënten met CRPC en botmetastasen voorkomt zoledronaat 4 mg i.v. elke 3-4 weken SRE's; het heeft geen effect op pijn en waarschijnlijk geen effect op QoL.

### Overwegingen:

#### Clodronaat

Na tenminste 10 jaar follow-up werd in de met clodronaat behandelde groep een absolute toename van de algehele overleving van 8% geconstateerd na 8 jaar (22% versus 14% in de placebo groep). Deze toename in overleving werd alleen in de groep van mannen met botmetastasen vastgesteld, niet in de groep zonder botmetastasen [Dearnaley 2009<sup>99</sup>].

Behalve deze en andere gewenste effecten kent clodronaat echter ook ongewenste effecten.

Pamidronaat  
Geen

#### Zoledronaat

De kwaliteit van het bewijs pleit voor een sterke aanbeveling, met name vanwege de positieve effecten op SRE's. Elders in deze richtlijn echter wordt de effectiviteit van zoledronaat vergeleken met die van denosumab.

## Botmetastasen: zoledronaat en denosumab

### Aanbevelingen:

#### *Uitgangsvraag*

Wat is - bij patiënten met CRPC met botmetastasen - het effect van zoledronaat in vergelijking met denosumab - op preventie en reductie van 'skeletal related events' (SRE's), pijn, morbiditeit en mortaliteit? Cruciale uitkomstmaten voor deze uitgangsvraag zijn: pijn, SRE, SRE-vrije overleving, kwaliteit van leven (QoL).

#### *Aanbeveling*

Gezien de gewenste effecten dienen patiënten met CRPC en botmetastasen te worden behandeld met zoledronaat 4 mg i.v. elke 3-4 weken óf denosumab 120 mg s.c., met name om SRE's te voorkomen. Daarbij dient te worden afgewogen dat in vergelijking met zoledronaat, denosumab statistisch een iets beter effect laat zien op het ontstaan van SRE's. Gezien het ontbreken van invloed op ziekte progressie van zowel denosumab als zoledroninezuur is dit klinisch weinig relevant. Bij de keuze tussen zoledronaat en denosumab kunnen echter ook andere, secundaire redenen (kosten-effectiviteit) een rol spelen. Gezien het ontbreken van invloed op ziekte progressie van de CRPC van zowel denosumab als zoledroninezuur gaat de voorkeur uit naar de meest kosteneffectieve behandeling.

### Literatuurbespreking:

#### Beschrijving studies

Twee trials evalueerden de effectiviteit van denosumab vs. zoledronaat. De eerste trial was niet geblindeerd en randomiseerde 33 patiënten met prostaatacarcinoom en botmetastasen tussen denosumab

180 mg s.c. iedere 4 weken of zoledronaat 4 mg i.v. iedere 4 weken. Deze trial was onderdeel van een grotere trial met ook andere kankersoorten dan prostaatcarcinoom [Fizazi 2009a<sup>124</sup>, Fizazi 2009b<sup>126</sup>]. De tweede trial was dubbelblind van opzet en randomiseerde 1904 patiënten met prostaatcarcinoom en botmetastasen tussen 120 mg denosumab s.c. of zoledronaat 4 mg i.v. elke vier weken [Fizazi 2011<sup>125</sup>, Miller 2011<sup>254</sup>, Shore 2011<sup>357</sup>].

#### Kwaliteit bewijs

De kwaliteit van het bewijs werd beoordeeld voor de uitkomsten van de grootste trial en was voor de cruciale uitkomstmaten hoog. Voor de uitkomst osteonecrose van de kaak werd de kwaliteit afgewaardeerd vanwege beperkingen in de nauwkeurigheid.

#### Gewenste effecten

##### *Effect op pijn en/of inname van pijnstillers*

Effecten op pijn en/of inname van pijnstillers werden niet geëvalueerd.

##### *Effect op SRE's*

In de eerste trial waren de patiëntengroepen niet gelijk. In de denosumab groep had 52% van de patiënten al een SRE doorgemaakt, tegenover 24% van de patiënten in de zoledronaat groep. Er werd geen significant verschil gevonden in het aantal patiënten met een SRE na 25 weken (1(3%) vs. 3 (19%);  $p=0.06$ ) [Fizazi 2009<sup>124</sup>].

De tweede trial vond een vermindering van 18% SRE's per patiëntjaar na ongeveer één jaar behandeling [Fizazi 2011<sup>125</sup>, Miller 2011<sup>254</sup>]. In de denosumab groep kwamen 780 SRE's voor in 1045 patiëntjaren vs. 943 SRE's in 996 patiëntjaren in de zoledronaat groep (HR 0.82; 95%BI: 0.71-0.95;  $p < 0.01$ ) [Miller 2011<sup>254</sup>]. Dit betekent dat de behandeling van 5 patiënten met denosumab i.p.v. met zoledronaat gedurende één jaar één SRE voorkomt [Miller 2011<sup>254</sup>]. Een vergelijkbaar effect werd geobserveerd in een subgroep analyse van patiënten die nog niet eerder een SRE hadden doorgemaakt (HR 0.80; 95%BI: 0.67-0.95;  $p=0.01$ ) en in patiënten met geen of lichte pijnklachten (HR 0.77; 95%BI: 0.63-0.95;  $p=0.01$ ) [Shore 2011<sup>357</sup>].

##### *Effect op overleving*

Er was geen verschil in overleving (HR 1.03; 95%BI: 0.91-1.17;  $p=0.65$ ) of ziekte-progressie (HR 1.06; 95%BI: 0.95-1.18) [Fizazi 2011<sup>125</sup>].

##### *Effect op kwaliteit van leven*

Effecten op kwaliteit van leven werden niet geëvalueerd.

#### Ongewenste effecten

Ernstige bijwerkingen (graad 3 of 4) kwamen vaker voor in de denosumab groep (72% vs. 66%;  $p=0.01$ ). Osteonecrose van de kaak kwam bij 2% in de denosumab arm vs. 1% van de patiënten in de zoledronaat arm voor ( $p=0.09$ ), die daadwerkelijk met denosumab of zoledronaat begonnen [Fizazi 2011<sup>125</sup>]. Uit de studie is geen dosis-respons relatie te halen.

#### **Conclusies:**

Voor patiënten met CRPC en botmetastasen:

- is er bewijs van hoge kwaliteit dat denosumab 120 mg s.c. iedere 4 weken het aantal SRE's vermindert na 1 jaar behandeling [Fizazi 2011<sup>125</sup>]
- is er bewijs van hoge kwaliteit dat denosumab 120 mg s.c. iedere 4 weken geen effect heeft op ziekte-progressie na 1 jaar behandeling [Fizazi 2011<sup>125</sup>]

in vergelijking met zoledronaat 4 mg i.v. iedere 4 weken.

Algehele kwaliteit van bewijs = hoog

<b>Hoog</b>	<i>SRE</i> Denosumab 120 mg s.c. iedere 4 weken vermindert het aantal SRE's na 1 jaar behandeling. Fizazi 2011 <sup>125</sup>
-------------	---

<b>Hoog</b>	<i>SRE vrije overleving</i> Denosumab 120 mg s.c. iedere 4 weken heeft geen effect op ziekte-progressie na 1 jaar behandeling in vergelijking met zoledronaat 4 mg i.v. iedere 4 weken. Fizazi 2011 <sup>125</sup>
Algehele kwaliteit van bewijs = hoog	

**Overwegingen:**

Bij de keuze tussen zoledronaat en denosumab zullen ook secundaire redenen een rol spelen, waaronder de kosten-effectiviteit. Het BOM-advies [2012] geeft aan dat is aangetoond dat denosumab ten opzichte van zoledroninezuur effectiever is in het voorkomen van een SRE [secundaire eindpunt], maar vanwege de kostprijs van de medicatie geen voorkeur van denosumab boven zoledronaat. Daarbij wordt echter voorbij gegaan aan het feit dat denosumab subcutaan toegediend wordt en zoledronaat intraveneus. Beide middelen kunnen in de thuissituatie worden toegediend. Bij denosumab is monitoring van de nierfunctie niet nodig.



# Follow-up

## **Aanbevelingen:**

Het doel van de follow-up is enerzijds vroegtijdige detectie van recidief ziekteactiviteit en anderzijds de zorg voor de patiënt door middel van voorlichting, beantwoorden van gerezen vragen en het mogelijk verklaren en verhelpen van klachten en symptomen. Daarnaast kunnen andere zaken een rol spelen om patiënten te volgen, zoals onderwijs en wetenschappelijk onderzoek. Voor elk van deze zaken geldt dat er een onderbouwing voor moet bestaan, die resulteert in een advies waarin inhoud, frequentie en duur van de follow-up worden beschreven. Lokaal kan bepaald worden wie de controles hoe doet.

Recidief ziekteactiviteit na primaire behandeling van 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 of metastasen vooraf gaan. De definitie van een PSA-recidief na in opzet curatieve behandeling, welk aanvullend onderzoek het beste gedaan kan worden en welke behandeling zinvol is bij een patiënt met een aangetoond of aannemelijk recidief, worden elders besproken.

In dit hoofdstuk wordt het algemene follow-up schema gepresenteerd en wordt advies gegeven over het onderzoek dat daarbij zinvol is.

## **Frequentie en duur**

### **Aanbevelingen:**

In het algemeen wordt na behandeling van het prostaatacarcinoom een follow-up schema geadviseerd van 6 weken (na prostatectomie of uitwendige radiotherapie en brachytherapie), 3, 6, en 12 maanden, daarna halfjaarlijks tot 3 jaar en jaarlijks gedurende 5 tot 10 jaar. In het eerste bezoek na 6 weken wordt gevraagd naar klachten en symptomen en aanvullende voorlichting gegeven over de ziekte en de mogelijke gevolgen van de behandeling. Bij patiënten met een aangetoond recidief wordt de follow-up toegespitst op de individuele patiënt en zal deze afhangen van symptomen, prognose en ingestelde behandeling.

Voor vergelijking van de resultaten van behandeling en bijwerkingen van de verschillende behandelmodaliteiten voor het lokale prostaatacarcinoom is tenminste 10 jaar follow-up na bereiken van het PSA-nadir nodig. Bij een stabiel laag PSA kan na 5 jaar na een goede overdracht de controle door de huisarts overgenomen worden.

In geval er sprake is van een actief volgen zal de follow-up plaatsvinden in overeenstemming met het protocol zoals beschreven in de PRIAS.

Bij waakzaam afwachten zal per patiënt gekeken worden wat het beste controle schema is, maar in de meeste gevallen zal een 3- tot 6-maandelijks controle worden afgesproken.

Is er sprake van een gemetastaseerde ziekte dan zal aanvankelijk 3-maandelijks een controle worden afgesproken. Bij stabiele ziekte kan deze controle 6-maandelijks plaatsvinden.

In geval van een CRPC zullen de controles afhankelijk zijn van het feit of er wel of geen behandeling wordt ingesteld.

### **Literatuurbespreking:**

#### Frequentie

Over de meest geschikte frequentie van de follow-up zijn weinig onderzoeken bekend. Niwakawa et al onderzochten bij 221 patiënten na radicale prostatectomie op basis van de PSA-verdubbelingstijd welk interval ten minste nodig was om een recidief tijdig vast te stellen (Niwakawa 2002<sup>755</sup>). 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 prostaatcarcinoom zijn geneigd om eerder, bijvoorbeeld bij een korte PSA-verdubbelingstijd (<3 jaar), alsnog voor behandeling te kiezen dan oudere mannen (Carter 2003<sup>514</sup>). 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<sup>470</sup>). Bij een goede respons op behandeling volstaat een halfjaarlijkse controle, bij patiënten met een M1 stadium dient eventueel driemaandelijks gecontroleerd te worden.

Er zijn geen onderzoeken bekend die het effect van verschillende follow-up schema's op de kwaliteit van leven en overleving hebben vergeleken.

#### Duur

De PSA-verdubbelingstijd kan sterk variëren, maar is vaak lang. Er zijn zelfs verdubbelingstijden van 10 en meer jaar gemeld (Klotz 2005<sup>689</sup>). 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 stralen-geïnduceerde tweede tumor meestal 5 tot meer dan 10 jaar na de bestraling [Nieder 2008, Bhojani 2010]. Tijdens de follow-up moet hier rekening mee gehouden worden. Zeker in geval bij hematurie en bloedverlies per anum dient onderzoek gedaan te worden. De kans op secundaire tumoren is verminderd met de toepassing van moderne bestralingstechnieken [Zelevsky 2012<sup>443</sup>].

#### **Conclusies:**

##### Frequentie

Er zijn aanwijzingen dat na in opzet curatieve therapie de meeste recidieven kunnen worden opgespoord met driemaandelijkse controle in het eerste jaar, en daarna halfjaarlijks of jaarlijks.

**Niveau 3:** C Niwakawa 2002<sup>755</sup>

De werkgroep is van mening dat bij actief volgen en bij aangetoond recidief een individueel follow-up schema gehanteerd wordt.

**Niveau 4**

#### Duur

Er zijn aanwijzingen dat een follow-up duur van langer dan tien jaar zinvol is na in opzet curatieve therapie om een recidief prostaatcarcinoom of tweede tumor vast te stellen.

**Niveau 3:** C Klotz 2005<sup>688</sup>

## Welke onderzoeken?

#### **Aanbevelingen:**

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

Andere onderzoeken in de follow-up zijn afhankelijk van het stadium van de tumor en kunnen bestaan uit calcium, hemoglobine, creatinine en testosteron.

Bij een dalend of stabiel laag PSA is een rectaal toucher of verder onderzoek niet geïndiceerd. Op indicatie (bij symptomen) kan aanvullende beeldvorming van waarde zijn.

Biopsen uit de prostaat of prostaatloges worden alleen gedaan als een positieve uitslag beslissend is voor het uitvoeren van salvage behandeling.

#### **Literatuurbespreking:**

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

#### 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 radiotherapie en brachytherapie. Na radicale prostatectomie dient de PSA-waarde volgens de halveringstijd van het PSA te dalen naar een onmeetbare waarde (meestal in 4 tot 8 weken). Indien geen PSA-nadir van 0.2 ng/mL of minder wordt bereikt, moet er vanuit gegaan worden dat het prostaatacarcinoom niet volledig is verwijderd. Ook een PSA-nadir van onmeetbare waarde geeft nog geen garantie voor blijvend succes van de behandeling. In een serie van 450 patiënten met een PSA-recidief uit de prostatectomie database van Baltimore die geen adjuvante of salvage therapie ondergingen bleken 134 patiënten (29.8%) na een mediane follow-up van 8 jaar metastasen ontwikkeld te hebben [Antonarakis 2011]. Kattan et al ontwikkelden nomogrammen om het risico van progressie na radicale prostatectomie te voorspellen [Kattan 1999<sup>686</sup>]. Hierbij worden pre-operatieve PSA-waarde, Gleason score van het prostatectomie preparaat, aanwezigheid van kapselinvasie, positieve snijvlakken, invasie in vesicula seminalis en de lymfeklierstatus betrokken. De auteurs stellen dat op basis van de gegevens in het nomogram een accurate voorspelling van de te verwachten ziekte-vrije overleving mogelijk is [<http://www.mskcc.org/mskcc/html/10088.cfm>].

Na uitwendige radiotherapie duurt het 12-24 maanden voordat het PSA-nadir wordt bereikt. Meestal wordt daarbij geen nadir van 0.2 ng/mL of minder bereikt. Er kan geen PSA-nadir benoemd worden waar beneden geen kans meer bestaat op het terugkomen van de ziekte. Een stijging van het PSA hoeft niet te betekenen dat er sprake is van een recidief, ook bij een urineweginfectie kan het PSA [tijdelijk] verhoogd zijn. Daarnaast is bekend dat er een tijdelijke verhoging, meestal circa twee jaar na de behandeling, kan optreden als gevolg van de bestralingen (het zogenaamde 'bounce effect') [Caloglu et al 2011<sup>63</sup>]. Volgens de ASTRO definitie mag pas van een PSA recidief worden gesproken bij drie opeenvolgende stijgingen met een interval tussen de bepalingen van tenminste 3 maanden [ASTRO 1997]. In 2006 is een nieuwe definitie vastgesteld, de zogenaamde Phoenix-criteria [Roach 2006]. Er wordt van een PSA-recidief gesproken indien de PSA stijgt met 2 ng/mL boven de PSA-nadir na de behandeling. Deze definitie is toepasbaar bij patiënten behandeld met of zonder hormonale therapie.

Vaak wordt pas na 6 jaar het PSA-nadir bereikt [Grimm 2001<sup>619</sup>].

Bij behandeling van gemetastaseerde ziekte is altijd sprake van een palliatieve behandeling. Ook hier is de PSA-waarde de belangrijkste parameter om het effect van de behandeling te meten. Spectaculaire PSA dalingen worden dikwijls gezien, maar deze daling geeft geen garantie voor het effect op langere termijn.

#### Andere onderzoeken in de follow-up

De anamnese richt zich, naast het algemeen welbevinden vooral op klachten en symptomen voortvloeiend uit de behandeling. Dit betreffen urologische klachten na chirurgie en bestraling, darmklachten na vooral uitwendige radiotherapie en seksuele klachten [erectie- en ejaculatiestoornissen] na alle drie behandelmodaliteiten.

Het lichamelijk onderzoek, inclusief rectaal toucher heeft een zeer geringe waarde in de follow-up. Na een radicale prostatectomie heeft het rectaal toucher geen aanvullende waarde boven de PSA-bepaling, zolang het PSA kleiner is dan 0.1 ng/mL [Chaplin 2005<sup>522</sup>]. Bij een stijgend PSA kan een palpabele nodus wijzen op een lokaal recidief [Aus 2005<sup>470</sup>]. Ook na radiotherapie en bij een beleid van actief volgen bij oplopend PSA zonder behandeling is er geen bewijs dat rectaal toucher aanwijzingen geeft voor een lokaal recidief [Warren 2007].

Wel kan het rectaal toucher worden gebruikt bij plasklachten om een schatting te maken van de grootte van de prostaat en lokale staging. Tevens kunnen met het toucher soms andere afwijkingen in het rectum vastgesteld worden, zoals een rectumcarcinoom.

Naast de PSA bepaling hebben andere laboratoriumonderzoeken geen toegevoegde waarde in de routine controle na behandeling met curatieve intentie [Edelman 1997<sup>564</sup>]. Bij palliatieve behandelingen kan aanvullend laboratoriumonderzoek gewenst zijn, bijvoorbeeld om anaemie, nier- of leverfunctiestoornissen of hypercalcaemie tijdig te onderkennen. Bij een behandeling met één van de nieuwe middelen zullen ook specifieke laboratorium bepalingen aangevraagd moeten worden.

Ook transrectale echografie heeft geen toegevoegde waarde in de routine controle na behandeling. Echografisch geleide biopsies moeten alleen genomen worden als een positieve uitslag nodig is voor de beslissing van salvage therapie. In de meeste gevallen zijn deze onderzoeken niet nodig voor het starten van een tweedelijns behandeling [Aus 2005].

Het aanvragen van een bot-, CT-, PET-scan of MRI moet alleen op indicatie geschieden, bijvoorbeeld bij vermoeden van botmetastasen respectievelijk lymfekliermetastasen of voorafgaand aan een lokale behandeling. Bij al bewezen disseminatie kunnen deze onderzoeken van waarde zijn als uitgangswaarde voor behandeling en evaluatie van de behandeling. Daarnaast kunnen bedreigde lokalisaties opgespoord en tijdig behandeld worden (bijvoorbeeld dreigende fracturen of myelumcompressie).

**Conclusies:**PSA-bepaling

<b>Niveau 4</b>	De werkgroep is van mening dat bij mannen met prostaatkarcinoom tijdens de follow-up na in opzet curatieve therapie de PSA-bepaling de beste voorspeller is van een recidief (lokaal of op afstand).
<u>Niveau 3</u>	Er zijn aanwijzingen dat nomogrammen op basis van een combinatie van parameters, post-operatief en na radiotherapie een betrouwbare individuele schatting van de duur van de ziekte-vrije overleving geven.  B Kattan 1999 <sup>686</sup>

Andere onderzoeken in de follow-up

<u>Niveau 3</u>	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.  C Chaplin 2005 <sup>522</sup>
<u>Niveau 3</u>	Er zijn geen aanwijzingen dat andere laboratoriumonderzoeken en beeldvormend onderzoek bewezen toegevoegde waarde hebben in de routine controle na in opzet curatieve behandeling van het prostaatkarcinoom.  C Aus 2005 <sup>470</sup> , Edelman 1997 <sup>564</sup>

**Overwegingen:**

Na in opzet curatieve therapie voor een prostaatkarcinoom dient de follow-up te bestaan uit een PSA bepaling en een gerichte anamnese naar eventuele bijwerkingen van de behandeling(en). Daarbij dient met name aandacht geschonken te worden aan urogenitale, (erectiele disfunctie, urineverlies) gastro-intestinale (diarree, bloed- en slijmverlies en 'soiling') en psycho-sociale klachten. Indien noodzakelijk dient patiënt verwezen te worden voor verdere behandeling van deze klachten. Indien er een PSA stijging optreedt na in opzet curatieve behandeling zullen de consequenties van nadere onderzoeken besproken moeten worden.

Bij een gemetastaseerde ziekte zullen ook regelmatige PSA bepalingen gedaan moeten worden om het effect van de behandeling te evalueren. Daarnaast dient aandacht geschonken te worden aan de mogelijke bijwerkingen van de hormonale behandeling(en) en zullen adviezen gegeven moeten worden voor het voorkomen van deze klachten.

Indien er sprake is van een CRPC moet in overleg met de patiënt aanvullende behandeling worden aangeboden na overleg in het multidisciplinaire team.

In alle situaties zal het voor de patiënt duidelijk moeten zijn, wie in welk stadium de hoofdbehandelaar is en bij wie hij terecht kan voor vragen.

# Lokaal recidief diagnostiek en behandeling

## Aanbevelingen:

*Het betreft hier een consensus based revisie van een aantal paragrafen (Na radicale prostatectomie, Na uitwendige radiotherapie, Na brachytherapie) uit het hoofdstuk Lokaal recidief diagnostiek en behandeling uit versie 1.0 (2007) van de richtlijn.*

### Inleiding

In dit hoofdstuk wordt de behandeling van patiënten met een lokaal recidief na in opzet curatieve behandeling besproken. Voor behandeling van patiënten met een gemetastaseerde ziekte wordt verwezen naar hoofdstuk 7. De werkgroep spreekt van een recidief na eerste behandeling als er sprake is van een stijging van het serum PSA. Dit wordt ook wel een 'PSA-recidief' of 'biochemisch recidief' genoemd. Hierbij kan er sprake zijn van een lokaal recidief of metastasen op afstand. Een 'lokaal recidief' is een histologisch aangetoond prostaatacarcinoom na in opzet curatieve behandeling. De belangrijkste risicofactoren voor het optreden van een recidief na in opzet curatieve behandeling zijn initieel PSA, Gleason score en klinisch stadium. De criteria voor een PSA-recidief zijn afhankelijk van de primaire behandeling. Daarom worden hier per behandeling de verschillende scenario's besproken. Algemeen uitgangspunt is dat de keuze van de behandeling wordt overlegd met de patiënt, waarbij de voor- en nadelen van de verschillende behandelopties worden afgewogen tegen actief volgen zonder behandeling.

Het hoofdstuk is onderverdeeld in de volgende modules:

- Na radicale prostatectomie
- Na uitwendige radiotherapie en brachytherapie
- Aanvullend onderzoek bij vastgesteld PSA-recidief
- Beste behandeling patiënten met een PSA-recidief

## Na radicale prostatectomie

### Aanbevelingen:

Zie module [radicale prostatectomie](#) bij patiënten met een T3 stadium prostaatacarcinoom.

## Na uitwendige radiotherapie en brachytherapie

### Aanbevelingen:

Het PSA beloop na uitwendige radiotherapie en brachytherapie moet vanwege het bestaan van de "PSA-bounce" voorzichtig worden geïnterpreteerd. Indien er sprake is van een PSA stijging van ten minste 2 ng/mL boven de nadir (de laagste waarde ooit gemeten na behandeling) wordt van een recidief gesproken. De kans is dan ongeveer 5% op een fout-positieve uitslag (oftewel dat er toch sprake is van 'PSA bounce').

### Literatuurbespreking:

#### Vaststellen diagnose PSA recidief

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

De ASTRO heeft criteria beschreven voor PSA-recidief na uitwendige radiotherapie [ASTRO 1999]. Drie opeenvolgende PSA-stijgingen met een minimum interval van drie maanden worden beschouwd als een PSA-recidief na uitwendige radiotherapie. Een andere definitie, PSA-nadir plus 2 ng/mL [Phoenix definitie] [Buyyounouski 2005<sup>60</sup>] wordt tegenwoordig aanbevolen in verband met een betere voorspellende waarde voor klinisch recidief (lokaal of afstandsmetastasen), overleving en ziekte-specifieke overleving [Fitch 2006]. De werkgroep houdt de Phoenix definitie aan.

**Een PSA recidief is niet hetzelfde als een klinisch recidief.**

Hoewel PSA-nadir een belangrijke factor is, kan geen absolute waarde gegeven worden, waarbij sprake is van een succesvolle behandeling. Het PSA-belooft na bestraling moet daarom voorzichtig worden geïnterpreteerd, ook vanwege het bestaan van de "PSA bounce" [Catton 2003<sup>518</sup>]. De "PSA-bounce" is een tijdelijke PSA-stijging van  $\geq 0.2$  ng/mL binnen drie jaar na bestraling [Caloglu 2011<sup>63</sup>].

**Conclusies:**

<b>Niveau 4</b>	De werkgroep is van mening dat de "PSA-bounce" een tijdelijke PSA-stijging van $\geq 0.2$ ng/mL is binnen drie jaar na uitwendige radiotherapie. Drie opeenvolgende stijgingen van het PSA (met een minimum interval van drie maanden) wordt beschouwd als een PSA recidief na uitwendige radiotherapie. Echter de Phoenix definitie (PSA-nadir plus 2 ng/mL) wordt aanbevolen in verband met een betere voorspellende waarde voor klinisch recidief, overleving en ziekte-specifieke overleving.  Caloglu 2011 <sup>63</sup>
<b>Niveau 4</b>	De werkgroep is van mening dat een 'PSA-bounce' na brachytherapie een tijdelijke stijging is circa twee jaar na behandeling.
<b>Niveau 4</b>	De werkgroep is op basis van internationale consensus van mening dat een stijging van 2 ng/mL boven de nadir als een PSA-recidief na bestraling wordt beschouwd.

**Aanvullend onderzoek bij vastgesteld PSA-recidief****Aanbevelingen:**

Rectaal toucher, echo prostaat, of een CT-scan worden niet geadviseerd bij een PSA-recidief. Endorectale MRI kan waardevol zijn voor het aantonen van een lokaal recidief. Een choline PET-scan kan van waarde zijn indien het PSA hoger is dan 5 ng/mL, of indien het PSA hoger is dan 1 ng/mL met daarbij PSA<sub>dt</sub> <3 maanden of Gleason score  $\geq 8$ .

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

Een prostaatbiopsie na uitwendige radiotherapie is aangewezen alleen als een salvage behandeling (prostatectomie, HIFU, cryotherapie, brachytherapie) overwogen wordt.

**Conclusies:**

<b>Niveau 4</b>	De werkgroep is van mening dat rectaal toucher, echo prostaat, of een CT-scan niet geadviseerd worden bij een PSA-recidief na uitwendige radiotherapie. Endorectale MRI kan waardevol zijn in het aantonen van een lokaal recidief.
<b>Niveau 4</b>	De werkgroep is van mening dat bij een patiënt met een PSA-recidief na uitwendige radiotherapie zonder specifieke symptomen en een PSA <20 ng/mL een botscan niet zinvol is. Een choline PET-scan kan van waarde zijn alleen bij PSA >1 ng/mL.
<b>Niveau 2</b>	



Het is aannemelijk dat de sensitiviteit voor het aantonen van een lokaal recidief na uitwendige radiotherapie door middel van prostaatbiopsen laag is. Als een salvage behandeling wordt overwogen is het bewijzen van een lokaal recidief echter noodzakelijk.

B Zelefsky 1998<sup>928</sup>, Crook 2000<sup>537</sup>, Pollack 2002<sup>787</sup>

## Beste behandeling patiënten met een PSA-recidief

### Aanbevelingen:

De keuze voor een salvage behandeling wordt individueel bepaald op basis van de levensverwachting, comorbiditeit en initiële tumorkarakteristieken alsmede op basis van een afweging van de patiënt betreffende de voor- en nadelen van deze ingreep.

Centralisatie van deze behandeling is wenselijk.

Volgens de meeste recente EAU richtlijn wordt er een salvage behandeling overwogen indien er geen metastasen worden aangetoond, het lokaal recidief histologisch is bewezen en de levensverwachting lang genoeg is om een dergelijke ingrijpende behandeling te verdedigen.

Hormonale therapie voor alleen een PSA-recidief zonder aantoonbare afstands- of lymfekliermetastasen wordt niet aanbevolen, tenzij in studieverband.

### Literatuurbespreking:

De curatieve behandelmogelijkheden bij een PSA-recidief na uitwendige radiotherapie zijn salvage radicale prostatectomie, brachytherapie, HIFU en cryotherapie. De indicaties voor deze in opzet curatieve behandelingen na uitwendige radiotherapie zijn beperkt, afhankelijk van de wens en de conditie van de patiënt en afhankelijk van de kans op (occulte micro-)metastasering. Eerst wordt de vraag beantwoord wie in aanmerking komt voor in opzet curatieve herbehandeling na uitwendige radiotherapie, daarna achtereenvolgens de uitkomsten van salvage prostatectomie, brachytherapie, HIFU en cryotherapie als in opzet curatieve opties en tenslotte hormonale therapie.

#### *Indicaties voor in opzet curatieve behandeling:*

In de literatuur wordt gesteld dat mannen met een levensverwachting van meer dan 10 jaar, een histologisch bewezen lokaal recidief zonder lymfeklier- of afstandsmetastasen en een gering risico op occulte micrometastasen in principe in aanmerking komen voor in opzet curatieve salvage behandeling [Catton 2003<sup>518</sup>]. Dat laatste is moeilijk in te schatten maar pre-uitwendige radiotherapie bekende risicofactoren, zoals PSA, Gleason score en klinisch stadium voor de uitwendige radiotherapie zijn hierbij van belang. Bij een PSA<sub>dt</sub> van >6 maanden is de kans op metastasen kleiner [Lee 1997<sup>708</sup>]. Een interval van jaren tussen uitwendige radiotherapie en het biochemische recidief passen bij een lokaal recidief, terwijl een vroeg PSA-recidief gezien wordt bij metastasering.

#### Radicale salvage prostatectomie [Chade 2012].

In een recent gepubliceerd overzichtsartikel van de studies over salvage prostatectomie tussen 1980-2011 werd er geconcludeerd dat in een geselecteerde groep patiënten deze behandeling de tumorcontrole kan bevorderen met acceptabele morbiditeit. We kunnen spreken over een biochemisch-vrij percentage van 47%-82% bij 5 jaar en 28%-53% bij 10 jaar. Kanker-specifieke overleving bij 10 jaar was 70%-83% en algemene overleving 54%-89%. De belangrijkste prognostische factoren waren de pre-operatieve PSA waarde en de Gleason score. Wel dient vermeld te worden dat er geen vergelijkende studies en ook geen prospectieve studies tussen zitten. De kans op complicaties is soms aanzienlijk met strictuur in 7%-41%, rectumschade tot 28% en urine incontinentie in 10%-79%.

In het algemeen dient een salvage prostatectomie alleen overwogen te worden bij patiënten met geringe comorbiditeit, een levensverwachting van tenminste 10 jaar en een lokaal beperkt carcinoom (Gleason score <7, stadium <T3 en PSA <10 ng/mL). Een lange duur tussen de oorspronkelijke behandeling en het optreden van het PSA-recidief is een gunstige indicator en wijst op een lokaal recidief zonder metastasen [Pound 1999].

### Brachytherapie

Ook brachytherapie kan focaal worden toegepast bij een lokaal recidief na uitwendige radiotherapie. Bij 37 patiënten rapporteerden Burri et al. [2010<sup>59</sup>] een 10-jaars biochemisch-vrij recidief van 54% met een kanker-specifieke overleving van 96%, met een graad 3-4 toxiciteit bij 10% van de patiënten.

### HIFU [Uchida 2011]

Het aantal studies naar HIFU als salvage behandeling is beperkt. De biochemisch-vrije overleving is 52% bij 5 jaar, maar de complicatie risico's zijn hoog, met urethrastrictuur en urine incontinentie in 18% en een recto-urethrale fistel in 4% van de patiënten. De algemene conclusie is dat HIFU mogelijk is maar risicovol in salvage setting [Ahmed 2012<sup>5</sup>].

### Cryotherapie

Ook in dit geval zijn de beschikbare studies zeer beperkt. Een 5-jaars biochemisch-vrij recidief wordt gerapporteerd in 21%-66% [Pisters 2009<sup>300</sup>; Spiess 2010<sup>365</sup>] met kans op urine incontinentie in 28% en erectiele disfunctie in 85% van de patiënten [Perrotte 1999<sup>292</sup>], fistel in 2%, urineretentie in 21% en perineale pijn in 14% van de patiënten [Nguyen 2007<sup>266</sup>].

### Palliatieve hormonale therapie

Recent is een vergelijkende studie gepubliceerd waarbij intermitterende hormonale behandeling werd vergeleken met continue hormonale behandeling [Crook 2012<sup>89</sup>]. Met een mediane follow-up van 6.9 jaar was de mediane algehele overleving 8.8 jaar in de intermitterende groep en 9.1 jaar in de continue groep patiënten (HR 1.02, 95%BI: 0.86-1.21). De geschatte 7-jaars aantallen van prostaatkarcinoom gerelateerde sterfte waren 18% en 15%, respectievelijk.

### Beste behandeling bij een biochemische relapse

Salvage behandelingen na zowel uitwendige radiotherapie als brachytherapie kunnen alleen na een laat biochemisch recidief (3-4 jaar) overwogen worden. Een vroeg biochemisch recidief (<3jaar) past vaak bij afstandsmetastasen. Daarnaast wordt internationaal aangehouden dat de PSA<sub>t</sub> niet minder dan 1 verdubbeling per jaar mag zijn en dat de start van de salvage moet gebeuren bij een PSA <10 ng/mL [Nguyen 2007<sup>266</sup>].

De keuze van de behandeling bij patiënten met een lokaal recidief na radiotherapie wordt individueel bepaald op basis van de levensverwachting, comorbiditeit en tumorkarakteristieken waarbij de voor- en nadelen van de behandeling worden afgewogen tegen actief volgen.

Er is een voorkeur voor focale salvage, indien de lokatie van het lokaal recidief met choline PET en/of MRI kan worden vastgesteld.

Een onderzoek naar salvage van de hele prostaat in Nederland, door middel van cryotherapie, brachytherapie en prostatectomie liet zien dat de uitkomst van salvage voor alle drie de technieken suboptimaal was, waarschijnlijk omdat patiënten met een laat recidief te laat behandeld werden. Daarnaast werd een groot aantal patiënten beschreven met ernstige [graad 3 en hoger] toxiciteit. Geen van de salvage behandelingen was superieur [Peters 2012].

Tegenwoordig is beeldvorming beschikbaar om een vroeg lokaal recidief op te sporen. In de praktijk kan met een choline-PET scan (zowel F18 als C11) [Wang 2009<sup>425</sup>] en met behulp van MRI [Haider 2008<sup>153</sup>] een recidief worden aangetoond vanaf een PSA van ongeveer 3 ng/mL. Sensitiviteit en specificiteit voor beide technieken zijn beschreven van 70 tot 85% [Haider 2008<sup>153</sup>]. Uiteraard moet daarom PA bewijs van het lokaal recidief worden verkregen.

De lokaal recidieven die in de literatuur beschreven worden na eerdere uitwendige radiotherapie en brachytherapie blijken vrijwel alleen op te treden waar zich eerder de dominante laesie bevond [Cellini 2002<sup>68</sup>, Pucar 2006]. Dit betekent dat het uitvoeren van een salvage behandeling waarschijnlijk alleen focaal zou kunnen, dus alleen op het gebied dat met imaging en PA is bevestigd. Eggener et al [2007<sup>112</sup>] hebben een aantal criteria beschreven voor primaire focale therapie. Deze criteria worden nu ook gebruikt voor focale salvage behandeling. Al met al worden hoog-risico patiënten geëxcludeerd. De huidige klinische resultaten van focale salvage zijn veelbelovend met nauwelijks ernstige toxiciteit en goede lokale controle [Eisenberg 2008<sup>114</sup>, Bahn 2006, Wenske 2012<sup>434</sup>, Ahmed 2012<sup>5</sup>]. Deze focale salvage behandelingen worden uitgevoerd met verschillende methodes, zoals focale cryotherapie, focale HIFU en focale brachytherapie.

De waarde van aanvullend onderzoek (botscan, CT scan, MRI) is beperkt. Histologisch bewijs van lokaal recidief is noodzakelijk om een salvage behandeling te overwegen, hoewel de waarde van biopsen met name de eerste 2 jaar kritisch beschouwd moet worden [Crook 2000<sup>537</sup>].

**Conclusies:**Indicaties

<b>Niveau 4</b>	De werkgroep is van mening dat bij een histologisch bewezen lokaal recidief zonder lymfeklier- of afstandsmetastasen en een gering risico op occulte micrometastasen een in opzet curatieve behandeling overwogen kan worden, mits de levensverwachting meer dan 10 jaar is.
-----------------	--

Salvage behandeling

<b>Niveau 4</b>	De werkgroep is van mening dat de keuze voor een salvage behandeling individueel bepaald wordt op basis van de levensverwachting, comorbiditeit en tumorkarakteristieken alsmede op basis van een afweging van de patiënt betreffende de voor- en nadelen van deze ingreep.
<b>Niveau 4</b>	De werkgroep is van mening dat salvage behandeling van de gehele prostaat een groot risico heeft op ernstige toxiciteit en daarom terughoudend moet worden aangeboden. Focale salvage is in ontwikkeling en is veelbelovend, met name door geringe kans op ernstige toxiciteit. De methode van focale salvage lijkt niet uit te maken, zowel HIFU, cryotherapie als brachytherapie zijn beschreven. Er zijn waarschijnlijk nog meer mogelijke technieken.
<b>Niveau 4</b>	De werkgroep is van mening dat, om ervaring met een salvage prostatectomie op te doen, een minimum aantal ingrepen per jaar vereist is, zodat centralisatie van deze behandeling wordt aanbevolen.
<b>Niveau 4</b>	De werkgroep is van mening dat de ervaring met brachytherapie nog onvoldoende is om hierover in een richtlijn voor de standaard patiëntenzorg aanbevelingen te kunnen formuleren. Verder onderzoek naar de langetermijn uitkomsten voor wat betreft effectiviteit en schade is noodzakelijk. Voor HIFU en cryotherapie geldt hetzelfde.
<b>Niveau 4</b>	De werkgroep is van mening dat centralisatie van deze behandelingen en geprotocolleerde behandeling noodzakelijk en wenselijk is.

# Informatie en nazorg

## Aanbevelingen:

*Het betreft hier een deels consensus based, deels evidence based nieuw hoofdstuk, mede gebaseerd op een aantal na versie 1.0 (2007) van de richtlijn Prostaatcarcinoom verschenen niet tumorspecifieke richtlijnen, zoals de richtlijn Detecteren behoefte psychosociale zorg (juni 2010), de richtlijn Herstel na kanker (februari 2011), de richtlijn Oncologische revalidatie (oktober 2011) en de handreiking Slecht-nieuwsgesprek (oktober 2012).*

*Ook in versie 1.0 (2007) van de richtlijn Prostaatcarcinoom (destijds verspreid over verschillende hoofdstukken) opgenomen paragrafen over organisatie van zorg, verpleegkundige zorg, ondersteunende zorg, voorlichting en communicatie alsmede het hoofdstuk Psychosociale zorg zijn in dit nieuwe hoofdstuk (gereviseerd) verwerkt.*

In eerdere hoofdstukken van deze richtlijn komen vooral (medisch-technische aspecten van) diagnostiek en behandeling van prostaatcarcinoom aan bod. In dit hoofdstuk wordt aandacht besteed aan de verpleegkundige zorg en nazorg bij prostaatcarcinoom patiënten.

## Informatie en voorlichting

### Aanbevelingen:

De informatie aan de patiënt en zijn naasten is inhoudelijk juist, volledig en actueel. Het wordt hem via diverse bronnen aangeboden (mondeling, folder, online, persoonlijk behandelplan). De patiënt wordt geïnformeerd over alle behandelopties waarvoor de patiënt in aanmerking komt (ook als deze niet in het eigen ziekenhuis beschikbaar zijn) en de eigen resultaten met de mogelijke gevolgen daarvan op de kwaliteit van leven. De mondelinge voorlichting wordt met schriftelijke informatie ondersteund. De brochure 'Prostaatcarcinoom' van KWF Kankerbestrijding of een folder van het eigen ziekenhuis wordt meegegeven. Tijdens het gesprek wordt gewezen op de meerwaarde van de patiëntenorganisatie voor mannen met prostaatcarcinoom en hun naasten: ProstaatKankerStichting.nl (Lotgenotencontact, Voorlichting, ProstaatKankerlogboek, enz.) of andere websites, bv van eigen ziekenhuis, NvU etc. Naast de behandelend arts speelt ook een verpleegkundig specialist of een gespecialiseerde verpleegkundige een belangrijke rol bij de voorlichting en begeleiding. Het verdient aanbeveling in de status te vermelden wie de voorlichting heeft gegeven, welke behandel mogelijkheden zijn voorgesteld, en wat de te verwachten bijwerkingen zijn.

Zie voor aanbevelingen voor het voeren van slecht-nieuws gesprekken de desbetreffende handreiking op [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl).

### Literatuurbespreking:

Bij gelokaliseerd prostaatcarcinoom bestaat er geen standaard behandelvorm en vaak geen 'beste' behandeling. Daarom is het van belang om de patiënt bij de beslissing te betrekken. Het kan voor de patiënt moeilijk zijn om een behandelkeuze te maken. Dit is een bron van stress voor de meeste patiënten (63%) [Steginga 2003<sup>369</sup>; Gwede 2005<sup>150</sup>]. Daarom zijn er keuzehulpen ontwikkeld. In een keuzehulp wordt gestandaardiseerde informatie aangeboden over de voor- en nadelen van verschillende behandel mogelijkheden.

Hoewel informatie over diagnose en behandeling meestal goed voorhanden blijkt, is er geen uniformiteit bij het geven van deze informatie door artsen. Factoren die de beslissing beïnvloeden zijn:

overlevingskansen, totale verwijdering van kanker, impact van de behandeling op de continentie, op erectiele functie en op de darm, aanbeveling van de uroloog of radiotherapeut en de invasiviteit van de behandeling [Davison 2011<sup>91</sup>; Zeliadt 2010<sup>450</sup>]. Ter ondersteuning van de therapiekeuze moet de voorlichting aan patiënten met prostaatcarcinoom kwantitatieve gegevens bevatten over de resultaten en consequenties van de verschillende behandel mogelijkheden.

Uit een onderzoek van S.D. Ramsey et al. [2009<sup>312</sup>] blijkt dat de meeste patiënten informatie vanuit tenminste 5 verschillende bronnen zoeken. Hoe jonger de patiënt is hoe groter is het aantal informatiebronnen. De meest gebruikte bronnen zijn: de arts (97%), folders of brochures die gegeven

werden door de arts (76%), ander gezondheidspersoneel (71%), familieleden of vrienden die prostaatcarcinoom hebben (67%) en het internet (58%). De patiënten vinden in het algemeen de informatie die ze van deze bronnen krijgen behulpzaam [Ramsey 2009<sup>312</sup>]. Echter het is de vraag hoe betrouwbaar deze informatie is. Buiten het feit dat de informatie uit deze bronnen niet altijd accuraat en adequaat kan zijn, kan deze informatie ook niet goed worden geïnterpreteerd en leiden tot verkeerde ideeën over de oorzaak van kanker en de behandeling [Denberg 2006<sup>103</sup>]. Zorgverleners kunnen de besluitvorming van patiënten ondersteunen door bijvoorbeeld het gebruik van keuzehulpen, nazorg plannen en het verwijzen naar betrouwbare bronnen voor informatie (bijvoorbeeld patiëntfolders van KWF).

Een Cochrane review [Stacey 2011<sup>366</sup>] van 86 gerandomiseerde studies over keuzehulpen liet zien dat deze hulp de kennis en de patiënt participatie kan verbeteren en de spanning van het maken van een beslissing kan verminderen. Er is geen consensus over de manier hoe keuzehulpen gegeven moet worden [Stacey 2011<sup>366</sup>]. De verpleegkundigen spelen een belangrijke rol bij het informeren van patiënten, bij het ontwikkelen van hulpmiddelen en bij het evalueren van besluitvorming [Allen 2011<sup>10</sup>]. Een recente gerandomiseerde studie liet zien dat keuzehulpen een effect hebben op de keuze van de behandeling, de kennis verhoogt en de patiënt meer actief doet deelnemen aan de besluitvorming [van Tol-Geerdink 2013<sup>410</sup>].

De partners van de patiënten willen ook bij de besluitvorming worden betrokken. Uit onderzoek bleek dat de meeste partners (91%) met de patiënt hierover hebben gesproken en 69% van hen gaf aan dat hun rol bedoeld was om patiënten te helpen in hun beslissing. De partners waren tevreden als ze aangemoedigd werden door de specialist om vragen te stellen en actief te zijn in het besluitvorming [Zeliadt 2010<sup>450</sup>].

Voor patiënten-informatie is [hier](#) de KWF-kankerbestrijding folder 'prostaatkanker' te downloaden. Bij de patiëntenorganisatie [www.prostaatKankerStichting.nl](http://www.prostaatKankerStichting.nl) kan men terecht voor informatie, lotgenotencontact en belangenbehartiging.

### Conclusies:

<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat hulp bij besluitvorming de kennis over therapiekeuze en de deelname aan besluitvorming kan verbeteren en daardoor de spanning/stress van het maken van een beslissing verminderen.  Stacey 2011 <sup>366</sup>
<b>Niveau 3</b>	Bij meerdere therapiekeuzen is een gezamenlijk besluitvormingsproces [ <a href="#">shared decision making</a> ] tussen artsen en patiënten aanbevolen.  Davison 2011 <sup>91</sup>
<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat de partner van de patiënt een actieve rol wil spelen bij besluitvorming.  Zeliadt 2010 <sup>450</sup>
<b>Niveau 3</b>	Er zijn aanwijzingen dat een verpleegkundig specialist of een oncologie verpleegkundige een rol kan spelen in de ondersteuning bij de besluitvorming ten aanzien van de therapiekeuze.  Allen 2011 <sup>10</sup>

## Organisatie van zorg vóór de behandeling

### Aanbevelingen:

Patiënten met prostaatcarcinoom moeten voor het vastleggen van het behandelplan standaard in een multidisciplinair overleg (MDO) besproken worden, waarbij over het algemeen een uroloog, een radiotherapeut en een medisch-oncoloog aanwezig zijn. Bij voorkeur kunnen ook andere specialisten

uitgenodigd worden (bv patholoog, radioloog etc). De gemaakte afspraken worden vastgelegd in het dossier.

Ook op het moment van het vaststellen van CPRC situatie moet een patiënt opnieuw multidisciplinair worden besproken in MDO om het optimale behandelplan te formuleren en vast te leggen.

Afgesproken wordt wie als hoofdbehandelaar / contactpersoon voor de patiënt fungeert. Dit kan per fase van het zorgproces verschillen. Leg ook deze afspraken vast in het dossier. Een medisch specialist is hoofd behandelaar.

De huisarts moet geïnformeerd worden over de diagnose en behandeling van patiënt.

#### **Literatuurbespreking:**

De diagnostiek, behandeling, [na]zorg en follow-up van prostaatacarcinoom vereist een multidisciplinaire benadering. Het IGZ rapport 'Zorgketen voor kankerpatiënten moet verbeteren' [Inspectie voor de Gezondheidszorg, maart 2009] onderstreept het belang van een multidisciplinair overleg voor de afstemming en optimalisering van de kwaliteit van de oncologische zorg. Bij het overleg zijn in elk geval de uroloog en de radiotherapeut en desgewenst ook de internist/medisch- oncoloog, radioloog, patholoog en gespecialiseerd verpleegkundige/verpleegkundig specialist aanwezig.

Naast aandacht voor het MDO, formuleerde het IGZ rapport nog een aantal organisatorische maatregelen om de kwaliteit van de zorgketen te verbeteren zoals één duidelijk aanspreekpunt [contactpersoon] voor de patiënt. Het IGZ rapport geeft niet aan wie het vast aanspreekpunt kan zijn. Dit kan de hoofdbehandelaar, maar bijvoorbeeld ook een case manager [gespecialiseerd verpleegkundige, verpleegkundig specialist] zijn. Patiënten hebben behoefte om snelle duidelijke ingang naar de zorg. Een case manager kan fungeren als aanspreekpunt, coördinator en kan een vaste structuur aan de patiënt geven waarbij een overzicht over de gehele keten inclusief psychosociale zorgverlening intra/extramuraal. Uit de visie van V&VN oncologie moeten de patiënten kunnen rekenen op één aanspreekpunt in de keten. Er moet één persoon in de keten zijn die overzicht heeft over het gehele behandeltraject. Er moet één duidelijk geactualiseerd behandelplan zijn en er moet worden voorzien in geïntegreerde dossiervoering rond de behandeling. Daarnaast wordt aandacht gevraagd voor verbetering van de psychosociale zorgverlening, deze moet structureel verankerd zijn in de keten en de samenwerking op teamniveau moet de oncologische ketenzorg ondersteunen.

## **(na)zorg bij gelokaliseerd prostaatacarcinoom**

#### **Aanbevelingen:**

De case manager kan een vast aanspreekpunt voor patiënten met prostaatacarcinoom zijn.

Vroege peniele rehabilitatie ter bevordering van herstel van erectiele functie na behandeling van prostaatacarcinoom is gewenst.

Er dient voorlichting te worden gegeven over gevolgen voor fertiliteit en seksueel functioneren van de verschillende behandelopties.

De vroege en late complicaties van de verschillende behandelingen moeten duidelijk aan de patiënt uitgelegd worden.

#### **Literatuurbespreking:**

De voorlichting en begeleiding bij behandeling van het gelokaliseerde prostaatacarcinoom worden afgestemd op de individuele voorkeuren en wensen van de patiënt. Specifieke aandacht is nodig voor de aanwezigheid van vroege en late complicaties van de behandeling. Bij radicale prostatectomie wordt specifieke aandacht besteed aan post-operatieve pijn, katheterzorg, blaasspasmen, wondzorg en incontinentie. Uit een gerandomiseerd onderzoek blijkt dat patiënten die pre-operatief en post-operatief bekkenbodemoefeningen hebben gedaan, 3 maanden na prostatectomie minder urineverlies hebben dan patiënten die alleen post-operatief bekkenbodemoefeningen hebben gedaan (59% vs 37%,  $p=0.028$ ). Er zijn echter meer onderzoeken nodig om deze bevinding te bevestigen.

Erectiele disfunctie komt voor na radicale prostatectomie en varieert enorm. De erectiele disfunctie is afhankelijk van risicofactoren voor de behandeling (leeftijd kwaliteit van erectiele functie en comorbiditeit), van per-operatieve risicofactoren (zenuwsparende ingreep en operatieve benadering) en van peniele



rehabilitatie na de prostatectomie. Een jongere leeftijd wordt vaak in de literatuur beschouwd als een voorspeller van de erectiele functie na operatie. Rodrigues et al. gaven aan dat, onafhankelijk van het aantal zenuwen dat gespaard werd tijdens operatie, alle patiënten jonger dan 57 jaar potent waren 2 jaar na RALP. Alemozaffar et al. kwamen tot dezelfde conclusie bij bilaterale zenuwsparring. Novara et al. lieten zien in een recent onderzoek dat 53% van de patiënten >60 jaar, 12 maanden na bilaterale zenuwsparende RALP een matige erectiele functie had. Verder blijkt uit een onderzoek van Alemozaffar et al. dat het feit dat de zenuwen wel of niet gespaard worden, wordt geassocieerd met hogere kans op functionele erectie 2 jaar na de prostatectomie<sup>4</sup>. Peniele rehabilitatie door middel van PDE-5 remmers bij zenuwsparende prostatectomie wordt vaak in de praktijk aanbevolen, maar er is tot nu toe geen bewijs dat peniele rehabilitatie de erectiele functie bevordert [Salonia 2012<sup>336</sup>].

Bij brachytherapie wordt aandacht besteed aan veiligheidsmaatregelen betreffende de radioactiviteit, het (mogelijke) uitplassen van een radioactief zaadje en plasklachten [pollakisurie, dysurie, zwakkere straal] en defaecatieklachten (slijm, frequente dunne ontlasting) en kans op erectiele disfunctie.

Bij uitwendige radiotherapie wordt aandacht gericht op mictieklachten, defaecatieklachten, erectiele disfunctie, vermoeidheid en gasvorming beperkend dieet.

Waar de primaire behandeling voornamelijk binnen de kliniek plaatsvindt, wordt de zorg tijdens de herstelfase zowel vanuit de kliniek als vanuit eerste- of derdelijns instellingen geboden. Dit versterkt de noodzaak van goede taakverdeling en coördinatie.

Er is geen eenduidig bewijs voor de beste taakverdeling [nazorg aangeboden door de specialist, een verpleegkundig specialist of huisarts] en aanpak in de nazorg [persoonlijke en telefonische consulten]. De behoeften van patiënten blijken ook divers. KWF Kankerbestrijding pleit in het rapport 'Nazorg bij kanker: de rol van de eerste lijn' [2011] voor een grotere rol van de huisarts in de oncologische nazorg. De gedachte is dat voor de vele comorbiditeiten bij de [steeds ouder wordende] kankerpatiënt een generalistische aanpak boven een specialistische aanpak prevaleert.

## (na)zorg bij hormonale therapie

### Literatuurbespreking:

De meest voorkomende bijwerkingen van hormonale therapie zijn onder andere erectiele disfunctie, opvliegers, pijnlijke gynaecomastie, gewichtstoename en osteoporose. Er is een systematisch literatuuronderzoek verricht met de uitgangsvraag: Wat zijn de somatische en/of psychische problemen in het eerste jaar na hormonale therapie voor gemetastaseerd prostaatcarcinoom?

Er werden voor sommige secundaire problemen geen bruikbare reviews (gewrichtsklachten, osteoporose) of alleen reviews van gerandomiseerde studies gevonden (opvliegers, depressie, pijnlijke gynaecomastie). Cijfers uit gerandomiseerde studies geven een vertekend beeld van incidentie en prevalentie aangezien het om een geselecteerde populatie gaat.

### Opvliegers

Uit 2 systematische reviews blijkt dat opvliegers bij intermitterende androgeen blokkade (IAB) minder vaak en minder significant voorkomen dan bij continue androgeen blokkade (CAB) [De Conti 2012, Zhu 2012<sup>452</sup>]. De Conti et al. lieten zien dat in een studie waarbij ongeveer 80% van de patiënten een gemetastaseerd prostaatcarcinoom had 51% van de patiënten behandeld met IAB versus 59% van de patiënten behandeld met CAB opvliegers hadden [De Conti 2012].

Zhu et al.<sup>2</sup> lieten ook zien dat met IAB behandelde patiënten significant minder opvliegers hadden dan patiënten behandeld met CAB (15.4% versus 64.9%).

### Gewichtstoename

Eén systematische review die het effect van androgeen blokkade op het gewicht en/of de BMI (Body Mass Index) evalueerde liet zien dat de gemiddelde toename van gewicht en BMI tussen 2.1% en 2.2% was in het eerste jaar van de behandeling [Haseen 2010].

### Depressie

In de Cochrane review van De Conti et al. [2012] rapporteerde 1 studie bruikbare cijfers over depressie. Depressie deed zich voor in 6% van de patiënten behandeld met IAB versus 11% van de patiënten behandeld met CAB. In een 'narrative review' wordt een incidentie van ongeveer 6% gerapporteerd [Pfitzenmaier 2009<sup>295</sup>].

Pijnlijke gynaecomastie

De reviews van De Conti et al. en Zhu et al. rapporteerden ook gegevens over gynaecomastie na IAB versus CAB. De Conti et al. lieten gynaecomastie zien in 4% van de patiënten behandeld met IAB versus 7% van de patiënten behandeld met CAB (RR 0.57, 95%BI: 0.17-1.87). Zhu et al. includeerden 5 recentere gerandomiseerde studies in een meta-analyse, met een totaal van 1259 patiënten. Gynaecomastie deed zich significant minder voor bij patiënten behandeld met IAB dan met CAB (9.6% versus 25.2%; odds ratio 0.31, 95%BI: 0.22-0.42).

**Conclusies:**

<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat behandeling met intermitterende androgeen blokkade minder gepaard gaat met opvliegers dan continue androgeen blokkade.  B Zhu 2012 <sup>452</sup> , De Conti 2012
<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat behandeling met androgeen blokkade leidt tot een toename in gewicht en BMI van ongeveer 2% in het eerste jaar tijdens of na behandeling.  B Haseen 2010 <sup>167</sup>
<b>Niveau 2</b>	Het is aannemelijk dat behandeling met intermitterende androgeen blokkade minder gepaard gaat met gynaecomastie dan continue androgeen blokkade.  B Zhu 2012 <sup>452</sup> , De Conti 2012

**(na)zorg bij castratie-resistent prostaatkarcinoom****Aanbevelingen:**

Chemotherapie kan een behandoptie bieden voor mannen met een CRPC. Deze behandeling kan gepaard gaan met bijwerkingen als vermoeidheid en perifere neuropathie. Het is belangrijk dat de patiënt in deze fase begeleid wordt. De internist/medisch-oncoloog heeft de regie over de zorg. De verpleegkundig specialist of de oncologie verpleegkundige kan een aanspreekpunt zijn voor de patiënt.

**(na)zorg in de palliatieve fase****Aanbevelingen:**

De werkgroep is van mening dat multidisciplinaire aanpak van palliatieve zorg bij prostaatkarcinoom van belang is. Een goede communicatie en coördinatie tussen zorgverleners (inclusief huisarts, thuiszorg) is essentieel voor de coördinatie van de zorg.

**Literatuurbespreking:**

Alle betrokken disciplines kunnen de richtlijnen palliatieve zorg, [algemene inleiding](#) [2006], [pijn in de palliatieve fase](#) [2008], [palliatieve sedatie](#) [2006] en [euthanasie en hulp bij zelfdoding](#) [2006] volgen. De samenwerking met de huisarts en met de verschillende zorgverleners moet optimaal zijn.

Slecht nieuws gesprek

Op de site van Pallialine van IKNL [<http://www.pallialine.nl/>] is een landelijke samenvattingskaart Slecht-Nieuwsgesprek te downloaden.

Organisaties en richtlijnen voor de ondersteunende zorg bij gelokaliseerde en gemetastaseerde prostaatkarcinoom [Veranderd seksueel functioneren](#)  
[Verstoord lichaamsbeeld](#)  
[Machteloosheid](#)

[Ineffectieve coping](#)

[Obstipatie](#)

[Vermoeidheid](#)

[Pijn bij kanker](#)

[Richtlijnen Osteoporose](#), hoofdstuk antihormonale middelen bij prostaatkanker.

De patiëntenorganisaties zijn belangrijk voor o.a. lotgenotencontact, informatie en belangenbehartiging.

Voor prostaatcarcinoom is dat de [www.ProstaatKankerStichting.nl](http://www.ProstaatKankerStichting.nl)

- Voor patiëntinformatie is [hier](#) de KWF-kankerbestrijding folder 'prostaatkanker' te downloaden
- Voor patiëntinformatie over hormonale therapie is [hier](#) de KWF-kankerbestrijding folder 'hormonale therapie' te downloaden.
- Voor patiëntinformatie over chemotherapie is [hier](#) de KWF-kankerbestrijding folder 'chemotherapie' te downloaden.
- Voor patiënten in de palliatieve fase is [hier](#) de KWF-kankerbestrijding brochure "Kanker....als je weet dat je niet beter wordt"

## Psychosociale begeleiding

### Aanbevelingen:

Vroege gevolgen vragen aanpak

De vroege gevolgen van kanker (zowel fysiek als psychosociaal) vergen een systematische aanpak. Deze bestaat uit:

- regelmatig signaleren van de vroege gevolgen van kanker met behulp van (gevalideerde) signaleringsinstrumenten, startend vanaf diagnose,
- informeren van de patiënt over de mogelijke klachten en behandelingen via zelfmanagement en professionele zorg,
- behandelen van de vroege gevolgen en verwijzen op indicatie.

Individueel nazorgplan

- Geadviseerd wordt om voor elke patiënt een individueel nazorgplan te maken dat is afgestemd op zijn restklachten en behoeften.
- Het nazorgplan wordt tenminste ingezet op de volgende momenten: bij ontslag uit het ziekenhuis, bij de afronding van de primaire kankerbehandeling, bij heroverweging van de nazorg 1 jaar na afronding van de behandeling, en indien wijzigingen optreden in de medisch en/of psychosociale situatie van de patiënt of andere momenten van heroverweging van de nazorg.

Heroverweging na 1 jaar en informatie over late gevolgen

- Verken 1 jaar na afronding van de primaire kankerbehandeling de resterende gevolgen van (de behandeling van) kanker en de behoefte aan nazorg hierbij, en sluit het nazorgtraject zo mogelijk af.
- Geef bij het afsluiten van de nazorg de patiënt en zijn huisarts goede voorlichting en instructie over mogelijke late gevolgen en hoe daarmee om te gaan.
- Zorg voor overdracht naar de huisarts.

### Literatuurbespreking:

#### Signalering

Goede nazorg begint met het vroegtijdig [al vanaf de diagnose] systematisch signaleren van klachten. Een basisset van klachtensignalering dient bij elke patiënt standaard regelmatig toegepast te worden. Vele prostaatcarcinoom patiënten zeggen behoefte te hebben aan enige vorm van psychologische

ondersteuning vanaf het moment van de diagnose.

De [richtlijn](#) 'Detecteren behoefte psychosociale zorg' beveelt aan daartoe in eerste instantie gebruik te maken van de Lastmeter en geeft daarbij ook suggesties hoe dat te doen.

De Lastmeter is een op de Amerikaanse "Distress Thermometer" gebaseerd signaleringsinstrument dat, door middel van een korte vragenlijst, problemen inventariseert op praktisch, sociaal, emotioneel, spiritueel en lichamelijk gebied. Afhankelijk van de uitkomst van de Lastmeter kunnen (op indicatie) aanvullende signaleringsinstrumenten worden ingezet, zoals bijvoorbeeld de Visuele Analoge Schaal (VAS) voor kanker-gerelateerde vermoeidheid. Gebruik van de Lastmeter kan als communicatie hulpmiddel ook de kwaliteit van de gespreksvoering tussen zorgverleners en patiënten met kanker verbeteren.

#### Behandeling c.q. verwijzing

Tijdige behandeling van gesignaleerde klachten kan de ziektelast van vroege gevolgen (gevolgen die de patiënt direct na diagnose, tijdens behandeling of in het eerste jaar daarna ervaart) verminderen. De zorg met betrekking tot vroege gevolgen valt primair onder de verantwoordelijkheid van de behandelend arts, maar afhankelijk van de specifieke klachten kunnen hierbij andere hulpverleners worden ingeschakeld.

Naast (medische) behandeling van specifieke klachten zijn ook psychologische behandeling en oncologische revalidatie [bijvoorbeeld het programma Herstel en Balans] in te zetten bij klachten en ter verbetering van de kwaliteit van leven. De [richtlijn](#) 'Oncologische revalidatie' bevat beslisbomen voor de verwijzing en revalidatie bij specifieke klachten. De [blauwdruk](#) 'Kanker en werk' [NVAB, 2009] geeft aanbevelingen voor arbeidsre-integratie.

Sommige patiënten hebben naast professionele behandeling behoefte aan lotgenotencontact. Contact met lotgenoten kan tot stand komen via de landelijke patiëntenorganisatie ([www.ProstaatKankerStichting.nl](http://www.ProstaatKankerStichting.nl)).

#### Individueel nazorgplan

Het advies van de Gezondheidsraad is om na afloop van de kankerbehandeling voor elke patiënt een nazorgplan te maken, dat ter beschikking komt van de patiënt, de huisarts en andere betrokken partijen. Het nazorgplan bevat op zijn minst informatie over de oncologische voorgeschiedenis, de oncologische diagnose en de gegeven behandeling. Daarnaast is er een follow-up plan met daarvoor patiënt en betrokken zorgverleners duidelijke informatie over wie wanneer wat doet. Tevens omvat dit informatie over lichamelijke en psychosociale gevolgen van ziekte en behandeling, over de wenselijkheid en inrichting van de nazorg, het moment van heroverweging en over blijvende aandachtspunten.

Gemiddeld genomen nemen algemene klachten en klachten van ongenoegen af in de loop van één tot twee jaar [Stanton 2006, Parker 2007<sup>287</sup>]. Het advies is dan ook om 1 jaar na afronding van de primaire kankerbehandeling de systematiek van signalering en nazorg ten aanzien van restklachten te heroverwegen en zo mogelijk af te sluiten.

# TNM classificatie

## Aanbevelingen:

TNM CLASSIFICATIE 2009 (ICD-O C61)

### T - Primaire Tumor

Tx	Primaire tumor kan niet worden vastgesteld.
T0	Geen bewijs van primaire tumor.
T1	Klinisch onduidelijke tumor niet palpabel of zichtbaar met beeldvorming:
1a	tumor incidenteel histologisch gevonden in 5% of minder van gereseceerd weefsel
1b	tumor incidenteel histologisch gevonden in meer dan 5% van gereseceerd weefsel
1c	tumor geïdentificeerd via naald biopt (b.v. wegens verhoogd PSA)
T2	Tumor beperkt tot de prostaat <sup>1</sup> :
2a	tumor beslaat de helft van een lob of minder
2b	tumor beslaat meer dan de helft van een lob, maar niet beide lobben
2c	tumor beslaat beide lobben
T3	Tumor strekt zich uit buiten de prostaat <sup>2</sup> :
3a	extracapsulaire uitbreiding (unilateraal or bilateraal), inclusief 'microscopic bladder neck involvement'
3b	invasie van zaadblaasje(s)
T4	Tumor zit vast of groeit door in nabijgelegen structuren anders dan de zaadblaasjes: externe sfincter, rectum, levator spieren en/of bekkenwand.

<sup>1</sup> Tumor gevonden in een of beide lobben via naald biopt, maar niet palpabel of zichtbaar via beeldvorming wordt geclassificeerd als T1c.

<sup>2</sup> Invasie in de prostaat apex of in (maar niet buiten) de prostaatkapsule, wordt niet geclassificeerd als T3, maar als T2.

### N - Regionale lymfeklieren<sup>3</sup>

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

### M - Metastasen op afstand<sup>4</sup>

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

<sup>3</sup> The regional lymph nodes are the nodes of the true pelvis, which are essentially the pelvic nodes below the bifurcation of the common iliac arteries. Laterality does not affect the N-classification.

<sup>4</sup> When more than once site of metastasis is present, the most advanced category should be used.

## Referenties

### 1 - [Aapro M](#)

Aapro M, Abrahamsson P, Body J, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol.* 2008 Mar;19(3):420-32. [[link](#)]

### 2 - [Abrahamsson P](#)

Abrahamsson P, Artibani W, Chapple C, et al. Wirth M. European Association of Urology position statement on screening for prostate cancer. *Eur Urol.* 2009;56(2):270-71. [[link](#)]

### 3 - [Adami S](#)

Adami S, Mian M. Clodronate therapy of metastatic bone disease in patients with prostatic carcinoma. *Recent Results Cancer Res.* 1989;116:67-72. [[link](#)]

### 4 - [Adkison J](#)

Adkison J, McHaffie D, Bentzen S, et al. Phase I Trial of Pelvic Nodal Dose Escalation with Hypofractionated IMRT for High-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jan 1;82(1):184-90. [[link](#)]

### 5 - [Ahmed H](#)

Ahmed H, Cathcart P, McCartan N, et al. Focal salvage therapy for localized prostate cancer recurrence after external beam radiotherapy: a pilot study. *Cancer* 2012;118(17):4148-55. [[link](#)]

### 6 - [Alemozaffar M](#)

Alemozaffar M, Regan M, Cooperberg M, et al. Prediction of erectile function following treatment for prostate cancer. *JAMA* 2011;306(11):1205-14. [[link](#)]

### 7 - [Alicikus Z](#)

Alicikus Z, Yamada Y, Zhang Z, et al. Ten-year outcomes of high-dose, intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer* 2011;117(7):1429-37. [[link](#)]

### 8 - [Allaf M](#)

Allaf M, Palapattu G, Trock B, et al. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2004 Nov;172(5 Pt 1):1840-4. [[link](#)]

### 9 - [Allen D](#)

Allen D, Hindley R, Clovis S, et al. Does body-coil magnetic-resonance imaging have a role in the preoperative staging of patients with clinically localized prostate cancer? *BJU Int.* 2004;94(4):534-8.

### 10 - [Allen J](#)

Allen J, Berry D. Multi-media support for informed/shared decision-making before and after a cancer diagnosis. *Seminars in Onc Nurs* 2011;27:192-202. [[link](#)]

### 11 - [Al-Mamgani A](#)

Al-Mamgani A, Heemsbergen W, Peeters S, et al. Role of intensity-modulated radiotherapy in reducing toxicity in dose escalation for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(3):685-91. [[link](#)]

### 12 - [Al-Mamgani A](#)

Al-Mamgani A, van Putten W, van der Wielen G et al. Dose escalation and quality of life in patients with localized prostate cancer treated with radiotherapy: long-term results of the Dutch randomized dose-escalation trial (CKTO 96-10 trial). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(4):1004-12. [[link](#)]

### 13 - [Andriole G](#)

Andriole G, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009;360(13):1310-9. [[link](#)]

### 14 - [Andriole G](#)

Andriole G, et al. Prostate Cancer Screening in the Randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: Mortality Results after 13 Years of Follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(2):125-32. [[link](#)]



**15 - Arcangeli G**

Arcangeli G, Saracino B, Gomellini S, et al. A prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;78(1):11-8. [[link](#)]

**16 - Arsov C**

Arsov C, Quentin M, Rabenalt R, et al. Repeat transrectal ultrasound biopsies with additional targeted cores according to results of functional prostate MRI detects high-risk prostate cancer in patients with previous negative biopsy and increased PSA - A pilot study. Anticancer Res 2012;32(3):1087-92. [[link](#)]

**17 - Asbell S**

Asbell S, et al. Elective pelvic irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77-06. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;15:1307-16. [[link](#)]

**18 - Asimakopoulos A**

Asimakopoulos A, Pereira Fraga C, et al. Randomized comparison between laparoscopic and robot-assisted nerve-sparing radical prostatectomy. J Sex Med 2011;8(5):1503-12. [[link](#)]

**19 - Augustin H**

Augustin H, Mayrhofer K, Pummer K, et al. Relationship between prostate cancer gene 3 (PCA3) and characteristics of tumor aggressiveness. Prostate 2013;73(2):203-10. [[link](#)]

**20 - Bader P**

Bader P, Burkhard F, Markwalder R, et al. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? J Urol 2003;169(3):849-54. [[link](#)]

**21 - Bahn D**

Bahn D, Lee F, Silverman P, et al. Salvage cryosurgery for recurrent prostate cancer after radiation therapy: a seven-year follow-up. Clin Prostate Cancer 2003;2:111-4. [[link](#)]

**22 - Barr R**

Barr R, Memo R, Schaub C. Shear wave ultrasound elastography of the prostate: initial results. Ultrasound Q 2012;28(1):13-20. [[link](#)]

**23 - Bauer J**

Bauer J, Sesterhenn I, Mostofi F, et al. Elevated levels of apoptosis regulator proteins p53 and bcl-2 are independent prognostic biomarkers in surgically treated clinically localized prostate cancer. J Urol. 1996;156(4):1511-6. [[link](#)]

**24 - Bauman G**

Bauman G, et al. 18F-fluorocholine for prostate cancer imaging: a systematic review of the literature. Prostate Cancer Prostatic Dis 2012;15:45-55. [[link](#)]

**25 - Beckendorf V**

Beckendorf V, Guerif S, Le Prisé E, et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;80(4):1056-63. [[link](#)]

**26 - Beheshti M**

Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, et al. 18F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. Radiology 2010;254(3):925-33. [[link](#)]

**27 - Beheshti M**

Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, et al. 18F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: A prospective study of 130 patients. Radiology 2010;254(3):925-33. [[link](#)]

**28 - Beissner R**

Beissner R, Stricker J, Speights V, et al. Frozen section diagnosis of metastatic prostate adenocarcinoma in pelvic lymphadenectomy compared with nomogram prediction of metastasis. Urology 2002;59(5):721-5. [[link](#)]

29 - [Berkovic P](#)

Berkovic P, De Meerleer G, Delrue L, et al. Salvage stereotactic body radiotherapy for patients with limited prostate cancer metastases: deferring androgen deprivation therapy. Clin Genitourin Cancer 2013;11(1):27-32. [\[link\]](#)

30 - [Berney D](#)

Berney D, Wheeler T, Grignon D, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 4: seminal vesicles and lymph nodes. Mod Pathol 2011;24(1):39-47. [\[link\]](#)

31 - [Berryhill R](#)

Berryhill R, Jhaveri J, Yadav R, et al. Robotic prostatectomy: a review of outcomes compared with laparoscopic and open approaches. Urology 2008;72(1):15-23. [\[link\]](#)

32 - [Billis A](#)

Billis A, Guimaraes M, Freitas L, et al. The impact of the 2005 international society of urological pathology consensus conference on standard Gleason grading of prostatic carcinoma in needle biopsies. J Urol 2008;180(2):548-52. [\[link\]](#)

33 - [Blanker M](#)

Blanker M, Groeneveld F, Thomas S, et al. Prostate cancer detection in older men with and without lower urinary tract symptoms: a population-based study. J Am Geriatr Soc 2003;51(7):1041-2. [\[link\]](#)

34 - [Bolla M](#)

Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet 2012;380:2018-27. [\[link\]](#)

35 - [Boormans J](#)

Boormans J, Wildhagen M, Bangma C, et al. Histopathological characteristics of lymph node metastases predict cancer-specific survival in node-positive prostate cancer. BJU Int 2008;102(11):1589-93. [\[link\]](#)

36 - [Borden L Jr](#)

Borden L Jr, Wright J, Kim J, et al. An abnormal digital rectal examination is an independent predictor of Gleason > or =7 prostate cancer in men undergoing initial prostate biopsy: a prospective study of 790 men. BJU Int 2007;99(3):559-63. [\[link\]](#)

37 - [Börgermann C](#)

Börgermann C. The f/t-PSA ratio in diagnosis of in-patients and out-patients: a unitary cutoff value is not useful! World J Urol 2009;27(5):581-5. [\[link\]](#)

38 - [Botchorishvili G](#)

Botchorishvili G, Matikainen M, Lilja H. Early prostate-specific antigen changes and the diagnosis and prognosis of prostate cancer. Curr Opin Urol 2009;19(3):221-6. [\[link\]](#)

39 - [Braeckman J](#)

Braeckman J, Autier P, Garbar C, et al. Computer-aided ultrasonography (HistoScanning): a novel technology for locating and characterizing prostate cancer. BJU Int 2008;101(3):293-8. [\[link\]](#)

40 - [Brajtbord J](#)

Brajtbord J, Lavery H, Nabizada-Pace F, et al. Endorectal magnetic resonance imaging has limited clinical ability to preoperatively predict pT3 prostate cancer. BJU Int 2011;107(9):1419-24. [\[link\]](#)

41 - [Brawley O](#)

Brawley O, Gansler T. Introducing the 2010 American Cancer Society Prostate Cancer Screening Guideline. CA Cancer J Clin 2010;60(2):68-69. [\[link\]](#)

42 - [Breeuwsma A](#)

Breeuwsma A, Pruim J, Bergh van den A, et al. Detection of local, regional, and distant recurrence in patients

with psa relapse after external-beam radiotherapy using (11)C-choline positron emission tomography. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77(1):160-4. [\[link\]](#)

#### 43 - [Brenner D](#)

Brenner D, Martinez A, Edmundson G, et al. Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to late-responding normal tissue. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52(1):6-13. [\[link\]](#)

#### 44 - [Briganti A](#)

Briganti A, Karnes J, Da Pozzo L, et al. Two positive nodes represent a significant cut-off value for cancer specific survival in patients with node positive prostate cancer. A new proposal based on a two-institution experience on 703 consecutive N+ patients treated with radical prostatectomy, extended pelvic lymph node dissection and adjuvant therapy. Eur Urol 2009;55(2):261-70. [\[link\]](#)

#### 45 - [Briganti A](#)

Briganti A, Blute M, Eastham J, et al. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer. Eur Urol 2009;55(6):1251-65. [\[link\]](#)

#### 46 - [Briganti A](#)

Briganti A, Chun F, Salonia A, et al. Critical assessment of ideal nodal yield at pelvic lymphadenectomy to accurately diagnose prostate cancer nodal metastasis in patients undergoing radical retropubic prostatectomy. Urology 2007;69(1):147-51. [\[link\]](#)

#### 47 - [Briganti A](#)

Briganti A, Gallina A, Suardi N, et al. Predicting erectile function recovery after bilateral nerve sparing radical prostatectomy: a proposal of a novel preoperative risk stratification. J Sex Med 2010;7(7):2521-31. [\[link\]](#)

#### 48 - [Brimo F](#)

Brimo F, Partin A, Epstein J. Tumor grade at margins of resection in radical prostatectomy specimens is an independent predictor of prognosis. Urology 2010;76(5):1206-9. [\[link\]](#)

#### 49 - [Brown J](#)

Brown J, Rodin D, Harisinghani M, et al. Impact of preoperative endorectal MRI stage classification on neurovascular bundle sparing aggressiveness and the radical prostatectomy positive margin rate. Urol Oncol 2009;27(2):174-9. [\[link\]](#)

#### 50 - [Bruner D](#)

Bruner D, Moore D, Parlanti A, et al. Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. Int J Cancer 2003;107(5):797-803. [\[link\]](#)

#### 51 - [Budaus L](#)

Budaus L, Bolla M, Bossi A, et al. Functional outcomes and complications following radiation therapy for prostate cancer: a critical analysis of the literature. Eur Urol 2012;61(1):112-27. [\[link\]](#)

#### 52 - [Budiharto T](#)

Budiharto T, et al. Prospective evaluation of 11C-choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. Eur Urol 2011;60:125-30. [\[link\]](#)

#### 53 - [Bul M](#)

Bul M, van Leeuwen P, Zhu X, et al. Prostate cancer incidence and disease-specific survival of men with initial prostate-specific antigen less than 3.0 ng/ml who are participating in ERSPC Rotterdam. Eur Urol 2011;59(4):498-505. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Eur+Urol+2011%3B59\(4\)%3A498-505](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Eur+Urol+2011%3B59(4)%3A498-505)

#### 54 - [Burkhard F](#)

Burkhard F, Schumacher M, Studer U. An extended pelvic lymph-node dissection should be performed in most patients if radical prostatectomy is truly indicated. Nat Clin Pract Urol 2006;3(9):454-5. [\[link\]](#)

#### 55 - [Bundschuh R](#)

Bundschuh R, Wendl C, Weirich G, et al. Tumour volume delineation in prostate cancer assessed by

((11)C)choline PET/CT: validation with surgical specimens. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2013;40(6):824-31. [\[link\]](#)

56 - [Burch P](#)

Burch P, Breen J, Buckner J, et al. Priming tissue-specific cellular immunity in a phase I trial of autologous dendritic cells for prostate cancer. Clin Cancer Res 2000;6(6):2175-82. [\[link\]](#)

57 - [Burnett A](#)

Burnett A, Aus G, Canby-Hagino E, et al. Erectile function outcome reporting after clinically localized prostate cancer treatment. J Urol 2007;178(2):597-601. [\[link\]](#)

58 - [Burns P](#)

Burns P, Wilson S. Microbubble contrast for radiological imaging: 1. Principles. Ultrasound Q 2006;22(1):5-13. [\[link\]](#)

59 - [Burri R](#)

Burri R, Stone N, Unger P, et al. Long-term outcome and toxicity of salvage brachytherapy for local failure after initial radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;77(5):1338-44. [\[link\]](#)

60 - [Buyyounouski M](#)

Buyyounouski M, Hanlon A, Eisenberg D, 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. [\[link\]](#)

61 - [Cagiannos I](#)

Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham J, et al. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. J Urol 2003;170(5):1798-803. [\[link\]](#)

62 - [Cai T](#)

Cai T, Nesi G, Tinacci G, et al. Clinical importance of lymph node density in predicting outcome of prostate cancer patients. J Surg Res 2011;167(2):267-72. [\[link\]](#)

63 - [Caloglu M](#)

Caloglu M, Ciezki J, Reddy C, et al. PSA bounce and biochemical failure after brachytherapy for prostate cancer: a study of 820 patients with a minimum of 3 years of follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;80(3):735-41. [\[link\]](#)

64 - [Carlsson S](#)

Carlsson S, Aus G, Wessman C, et al. Anxiety associated with prostate cancer screening with special reference to men with a positive screening test (elevated PSA) - Results from a prospective, population-based, randomised study. Eur J Cancer 2007;43(14):2109-16. [\[link\]](#)

65 - [Casciani E](#)

Casciani E, Polettini E, Bertini L, et al. Prostate cancer: evaluation with endorectal MR imaging and three-dimensional proton MR spectroscopic imaging. Radiol Med (Torino) 2004;108(5-6):530-41. [\[link\]](#)

66 - [Casciani E](#)

Casciani E, Polettini E, Bertini L, et al. Contribution of the MR spectroscopic imaging in the diagnosis of prostate cancer in the peripheral zone. Abdom Imaging 2007;32(6):796-802. [\[link\]](#)

67 - [Catalona W](#)

Catalona W, Richie J, Ahmann F, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol 1994;151(5):1283-90. [\[link\]](#)

68 - [Cellini N](#)

Cellini N, Morganti A, Mattiucci G, et al. Analysis of intraprostatic failures in patients treated with hormonal therapy and radiotherapy: implications for conformal therapy planning. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53:595-9. [\[link\]](#)

69 - [Centemero A](#)

Centemero A, Rigatti L, Giraudo D, et al. Preoperative pelvic floor muscle exercise for early continence after radical prostatectomy: a randomised controlled study. *Eur Urol* 2010;57(6):1039-43. [\[link\]](#)

**70 - Chauhan S**

Chauhan S, Coelho R, Rocco B, et al. Techniques of nerve-sparing and potency outcomes following robot-assisted laparoscopic prostatectomy. *Int Braz J Urol* 2010;36(3):259-72. [\[link\]](#)

**71 - Cheng L**

Cheng L, Zincke H, Blute M, et al. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer* 2001;91(1):66-73. [\[link\]](#)

**72 - Cheng L**

Cheng L, Slezak J, Bergstralh E, et al. Dedifferentiation in the metastatic progression of prostate carcinoma. *Cancer* 1999;86(4):657-63. [\[link\]](#)

**73 - Cheng L**

Cheng L, Montironi R, Bostwick D, et al. Staging of prostate cancer. *Histopathology* 2012;60(1):87-117. [\[link\]](#)

**74 - Cheng L**

Cheng L, Pisansky T, Ramnani D, et al. Extranodal extension in lymph node-positive prostate cancer. *Mod Pathol* 2000;13(2):113-8. [\[link\]](#)

**75 - Chi K**

Chi K. Targeting Bcl-2 with oblimersen for patients with hormone refractory prostate cancer. *World J Urol* 2005;23(1):33-7. [\[link\]](#)

**76 - Choi M**

Choi M, Choi Y, Yoon B, et al. The Clinical Value of Performing an MRI before Prostate Biopsy. *Korean J Urol* 2011;52(8):572-7. [\[link\]](#)

**77 - Chokkalingam AP**

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. [\[link\]](#)

**78 - Chuang A**

Chuang A, Nielsen M, Hernandez D, et al. The significance of positive surgical margin in areas of capsular incision in otherwise organ confined disease at radical prostatectomy. *J Urol* 2007;178(4 Pt 1):1306-10. [\[link\]](#)

**79 - Chung E**

Chung E, Brock G. Sexual rehabilitation and cancer survivorship: a state of art review of current literature and management strategies in male sexual dysfunction among prostate cancer survivors. *J Sex Med* 2013;10 Suppl 1:102-11. [\[link\]](#)

**80 - Cirillo S**

Cirillo S, Petracchini M, Della Monica P, et al. Value of endorectal MRI and MRS in patients with elevated prostate-specific antigen levels and previous negative biopsies to localize peripheral zone tumours. *Clin Radiol* 2008;63(8):871-9. [\[link\]](#)

**81 - Coelho R**

Coelho R, Rocco B, Patel M, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a critical review of outcomes reported by high-volume centers. *J Endourol* 2010;24(12):2003-15. [\[link\]](#)

**82 - Colleselli D**

Colleselli D, Hennenlotter J, Schilling D, et al. Impact of clinical parameters on the diagnostic accuracy of endorectal coil MRI for the detection of prostate cancer. *Urologia Internationalis* 2011;86(4):393-8. [\[link\]](#)

**83 - Colleselli D**

Colleselli D, Schilling D, Lichy M, et al. Topographical sensitivity and specificity of endorectal coil magnetic resonance imaging for prostate cancer detection. *Urologia Internationalis* 2010;84(4):388-94. [\[link\]](#)

**84 - Collin S**

Collin S, Metcalfe C, Donovan J, et al. Associations of lower urinary tract symptoms with prostate-specific antigen levels, and screen-detected localized and advanced prostate cancer: a case-control study nested within the UK population-based ProtecT (Prostate testing for cancer and Treatment) study. *BJU Int* 2008;102(10):1400-6. [[link](#)]

**85 - Comet-Battle J**

Comet-Battle J, Vilanova-Busquets J, Saladie-Roig J, et al. The value of endorectal MRI in the early diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44(2):201-7. [[link](#)]

**86 - Cornud F**

Cornud F, Rouanne M, Beuvon F, et al. Endorectal 3D T2-weighted 1mm-slice thickness MRI for prostate cancer staging at 1.5Tesla: should we reconsider the indirect signs of extracapsular extension according to the D'Amico tumor risk criteria? *Eur J Radiol* 2012;81(4):e591-7. [[link](#)]

**87 - Crawford E**

Crawford E, Tombal B, Miller K, et al. A Phase III Extension Trial With a 1-Arm Crossover From Leuprolide to Degarelix: Comparison of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist and Antagonist Effect on Prostate Cancer. *J Urol* 2011;186:889. [[link](#)]

**88 - Cremers R**

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

**89 - Crook J**

Crook J, O'Callaghan C, Duncan G, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(10):895-903. [[link](#)]

**90 - D'Amico A**

D'Amico A, Chen M, Crook J, et al. Duration of short-course androgen suppression therapy and the risk of death as a result of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(35):4682-7. [[link](#)]

**91 - Davison B**

Davison B, Breckon E. Impact of Health Information-Seeking Behaviour and Personal factors on preferred role in treatment decision making in men with newly diagnosed prostate cancer. *Cancer Nurs* 2012;35(6):411-8. [[link](#)]

**92 - Dawson N**

Dawson N, Conaway M, Halabi S, et al. A randomized study comparing standard versus moderately high dose megestrol acetate for patients with advanced prostate carcinoma: cancer and leukemia group B study 9181. *Cancer* 2000;88(4):825-34. [[link](#)]

**93 - de Bono J**

de Bono J, Logothetis C, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(21):1995-2005. [[link](#)]

**94 - de Bono J**

de Bono J, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376(9747):1147-54. [[link](#)]

**95 - De Conti P**

De Conti P, Atallah A, Arruda H, et al. Intermittent versus continuous androgen suppression for prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(4). [[link](#)]

**96 - de Crevoisier R**

de Crevoisier R, Tucker S, Dong L, et al. Increased risk of biochemical and local failure in patients with distended rectum on the planning CT for prostate cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(4):965-73. [[link](#)]



**97 - de Jong I**

de Jong I, Pruim J, Elsinga PH, et al. Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by 11C-choline PET. J Nucl Med 2003;44(3):331-5. [[link](#)]

**98 - de la Taille A**

de la Taille A, Irani J, Graefen M, et al. A clinical evaluation of the PCA3 assay in guiding initial biopsy decisions. J Urol 2011;185(6):2119-25. [[link](#)]

**99 - Dearnaley D**

Dearnaley D, Mason M, Parmar M, et al. Adjuvant therapy with oral sodium clodronate in locally advanced and metastatic prostate cancer: long-term overall survival results from the MRC PR04 and PR05 randomised controlled trials. Lancet Oncol 2009;10(9):872-6. [[link](#)]

**100 - Dearnaley D**

Dearnaley D, Sydes M, Graham J, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2007;8(6):475-87. [[link](#)]

**101 - Dearnaley D**

Dearnaley D, Sydes M, Mason M, 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(17):1300-11. [[link](#)]

**102 - Delongchamps N**

Delongchamps N, Rouanne M, Flam T, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for the detection and localization of prostate cancer: combination of T2-weighted, dynamic contrast-enhanced and diffusion-weighted imaging. BJU Int 2011;107(9):1411-8. [[link](#)]

**103 - Denberg T**

Denberg T, Melhado T, Steiner J. Patient treatment preferences in localized prostate carcinoma. The influence of emotion, misconception and anecdote. Cancer 2006;107(3):620-30. [[link](#)]

**104 - Deserno W**

Deserno W, Debats O, Rozema T, et al. Comparison of nodal risk formula and MR lymphography for predicting lymph node involvement in prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81(1):8-15. [[link](#)]

**105 - Diel I**

Diel I, Fogelman I, Al-Nawas B, et al. Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Is there a diverse relationship of amino- and non-aminobisphosphonates? Crit Rev Oncol Hematol 2007;64(3):198-207. [[link](#)]

**106 - Divrik R**

Divrik R, Eroglu A, Sahin A, et al. Increasing the number of biopsies increases the concordance of Gleason scores of needle biopsies and prostatectomy specimens. Urol Oncol 2007;25(5):376-82. [[link](#)]

**107 - Djulgovic M**

Djulgovic M, Beyth R, Neuberger M, et al. Screening for prostate cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2010;341:c4543. [[link](#)]

**108 - Draisma G**

Draisma G, Boer R, Otto S, et al. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer. JNCI 2003;95(12) 868-78. [[link](#)]

**109 - Dupont A**

Dupont A, Gomez J, Cusan L, et al. Response to flutamide withdrawal in advanced prostate cancer in progression under combination therapy. J Urol 1993;150(3):908-13. [[link](#)]

**110 - Dy S**

Dy S, Asch S, Naeim A, et al. Evidence-based standards for cancer pain management. J Clin Oncol 2008;26(23):3879-85. [[link](#)]

**111 - Egevad L**

Egevad L, Algaba F, Berney D, et al. European Network of Urothology. The European Network of Urothology: a novel mechanism for communication between pathologists. *Anal Quant Cytol Histol* 2009;31(2):90-5. [[link](#)]

**112 - Egger S**

Egger S, Scardino P, Carroll P, et al. Focal Therapy for Localized Prostate Cancer: A Critical Appraisal of Rationale and Modalities. *J Urol* 2007;178(6):2260-7. [[link](#)]

**113 - Eifler J**

Eifler J, Feng Z, Lin B, et al. An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int* 2013;111(1):22-9. [[link](#)]

**114 - Eisenberg M**

Eisenberg M, Shinohara K. Partial salvage cryoablation of the prostate for recurrent prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology* 2008;72(6):1315-8. [[link](#)]

**115 - Engehausen D**

Engehausen D, Engelhard K, Schwab S, et al. Magnetic resonance image-guided biopsies with a high detection rate of prostate cancer. *ScientificWorldJournal* 2012:975971. [[link](#)]

**116 - Engelbrecht M**

Engelbrecht M, Jager G, Laheij R, et al. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2002;12(9):2294-302. [[link](#)]

**117 - Epstein J**

Epstein J, Feng Z, Trock B, et al. Upgrading and downgrading of prostate cancer from biopsy to radical prostatectomy: incidence and predictive factors using the modified Gleason grading system and factoring in tertiary grades. *Eur Urol* 2012;61(5):1019-24. [[link](#)]

**118 - Etzioni R**

Etzioni R, Penson D, Legler J, et al. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U.S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(13):981-90. [[link](#)]

**119 - Ferro MA**

Ferro MA, Gillatt D, Symes MO, Smith PJ. High-dose intravenous estrogen therapy in advanced prostatic carcinoma. Use of serum prostate-specific antigen to monitor response. *Urology*. 1989;Sep;34(3):134-8.

**120 - Evangelista L**

Evangelista L, Zattoni F, Guttilla A, et al. Choline PET or PET/CT and Biochemical Relapse of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Nucl Med* 2013;38(5):305-14. [[link](#)]

**121 - Ficarra V**

Ficarra V, Novara G, Rosen R, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62(3):405-17. [[link](#)]

**122 - Ficarra V**

Ficarra V, Novara G, Ahlering T, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62(3):418-30. [[link](#)]

**123 - Ficarra V**

Ficarra V, Novara G, Fracalanza S, et al. A prospective, non-randomized trial comparing robot-assisted laparoscopic and retropubic radical prostatectomy in one European institution. *BJU int* 2009;104(4):534-9. [[link](#)]

**124 - Fizazi K**

Fizazi K, Bosserman L, Gao G, et al. Denosumab treatment of prostate cancer with bone metastases and increased urine N-telopeptide levels after therapy with intravenous bisphosphonates: results of a randomized phase II trial. *J Urol* 2009;182(2):509-15; discussion 15-6. [[link](#)]

**125 - [Fizazi K](#)**

Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377(9768):813-22. [[link](#)]

**126 - [Fizazi K](#)**

Fizazi K, Lipton A, Mariette X, et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol* 2009;27(10):1564-71. [[link](#)]

**127 - [Fleischmann A](#)**

Fleischmann A, Schobinger S, Markwalder R, et al. Prognostic factors in lymph node metastases of prostatic cancer patients: the size of the metastases but not extranodal extension independently predicts survival. *Histopathology* 2008;53(4):468-75. [[link](#)]

**128 - [Fowler J](#)**

Fowler J, Chappell R, Ritter M. Is alpha/beta for prostate tumors really low? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1021-31. [[link](#)]

**129 - [Franiel T](#)**

Franiel T, Stephan C, Erbersdobler A, et al. Areas suspicious for prostate cancer: MR-guided biopsy in patients with at least one transrectal US-guided biopsy with a negative finding-multiparametric MR imaging for detection and biopsy planning. *Radiology* 2011;259(1):162-72. [[link](#)]

**130 - [Frankel BM](#)**

Frankel BM, Jones T, Wang C. Segmental polymethylmethacrylate-augmented pedicle screw fixation in patients with bone softening caused by osteoporosis and metastatic tumor involvement: a clinical evaluation. *Neurosurgery* 2007;61(3):531-7; discussion 537-8. [[link](#)]

**131 - [Freedland S](#)**

Freedland S, Partin A, Epstein J, et al. Biochemical failure after radical prostatectomy in men with pathologic organ-confined disease: pT2a versus pT2b. *Cancer* 2004;100(8):1646-9. [[link](#)]

**132 - [Fuccio C](#)**

Fuccio C, Rubello D, Castellucci P, et al. Choline PET/CT for prostate cancer: main clinical applications. *Eur J Radiol* 2011 Nov;80(2):e50-6. [[link](#)]

**133 - [Fuccio C](#)**

Fuccio C, Castellucci P, Schiavina R, et al. Role of 11C-choline PET/CT in the re-staging of prostate cancer patients with biochemical relapse and negative results at bone scintigraphy. *Eur J Radiol* 2012;81(8):e893-6. [[link](#)]

**134 - [Futterer J](#)**

Futterer J, Engelbrecht M, Huisman H, et al. Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy: experienced versus less experienced readers. *Radiology* 2005;237(2):541-9. [[link](#)]

**135 - [Futterer J](#)**

Futterer J, Engelbrecht M, Jager G, et al. Prostate cancer: comparison of local staging accuracy of pelvic phased-array coil alone versus integrated endorectal-pelvic phased-array coils. Local staging accuracy of prostate cancer using endorectal coil MR imaging. *Eur Radiol* 2007;17(4):1055-65. [[link](#)]

**136 - [Ganswindt U](#)**

Ganswindt U, Schilling D, Müller A, et al. Distribution of Prostate Sentinel Nodes: A SPECT-Derived Anatomic Atlas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;79, 1364-72. [[link](#)]

**137 - [Garrett KL](#)**

Garrett KL, McNeal JE, Cohen RJ. Intraoperative lymph node staging of prostate cancer: the case against. *ANZ J Surg* 2003;73(5):263-6. [[link](#)]

**138 - Gebbia V**

Gebbia V, Testa A, Gebbia N. Prospective randomised trial of two dose levels of megestrol acetate in the management of anorexia-cachexia syndrome in patients with metastatic cancer. Br J Cancer 1996;73(12):1576-80. [[link](#)]

**139 - Ghavamian R**

Ghavamian R, Blute M, Bergstralh E, et al. Comparison of clinically nonpalpable prostate-specific antigen-detected (cT1c) versus palpable (cT2) prostate cancers in patients undergoing radical retroperic prostatectomy. Urology 1999;54(1):105-10. [[link](#)]

**140 - Giusti S**

Giusti S, Caramella D, Fruzzetti, E et al. Peripheral zone prostate cancer. Pre-treatment evaluation with MR and 3D 1H MR spectroscopic imaging: correlation with pathologic findings. Abdom Imaging 2010;35(6):757-63. [[link](#)]

**141 - Gomella L**

Gomella L, Liu X, Trabulsi E, et al. Screening for prostate cancer: the current evidence and guidelines controversy. Can J Urol 2011;18(5):5875-83. [[link](#)]

**142 - Goris Gbenou M**

Goris Gbenou M, Peltier A, Addla S, et al. Localising prostate cancer: Comparison of endorectal magnetic resonance (MR) imaging and 3D-MR spectroscopic imaging with transrectal ultrasound-guided biopsy. Urol Int 2012;88(1):12-7. [[link](#)]

**143 - Gosselaar C**

Gosselaar C, Kranse R, Roobol M, et al. The interobserver variability of digital rectal examination in a large randomized trial for the screening of prostate cancer. Prostate 2008;68:985-93. [[link](#)]

**144 - Gosselaar C**

Gosselaar C, Roobol M, van den Bergh R, et al. Digital rectal examination and the diagnosis of prostate cancer - a study based on 8 years and three screenings within the European Randomised Study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. Eur Urol 2009;55(1):139-46. [[link](#)]

**145 - Gosselaar C**

Gosselaar C, Roobol M, Roemeling S, et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. Eur Urol 2008;54(3):581-8. [[link](#)]

**146 - Graser A**

Graser A, Heuck A, Sommer B, et al. Per-sextant localization and staging of prostate cancer: correlation of imaging findings with whole-mount step section histopathology. AJR Am J Roentgenol 2007; 188(1):84-90. [[link](#)]

**147 - Greene K**

Greene K, Albertsen P, Babaian R, et al. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. J Urol 2009;182(5):2232-2241. [[link](#)]

**148 - Griebling T**

Griebling T, Ozkutlu D, See W, et al. Prognostic implications of extracapsular extension of lymph node metastases in prostate cancer. Mod Pathol 1997;10(8):804-9. [[link](#)]

**149 - Grimm P**

Grimm P, Billiet I, Bostwick D, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. BJU Int 2012;109. [[link](#)]

**150 - Gwede C**

Gwede C, Pow-Sang J, Seigne J, et al. Treatment Decision-Making Strategies and Influences in Patients with Localized Prostate Carcinoma. Cancer 2005;104(7):1381-90. [[link](#)]

**151 - Haese A**

Haese A, de la Taille A, van Poppel H. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy. *Eur Urol* 2008;54(5):1081-8. [[link](#)]

**152 - Haffner J**

Haffner J, Lemaitre L, Puech P, et al. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. *BJU Int* 2011;108(8 Pt 2):E171-8. [[link](#)]

**153 - Haider M**

Haider M, Chung P, Sweet J, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for localization of recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(2):425-30. [[link](#)]

**154 - Haldar S**

Haldar S, Basu A, Croce C. Bcl2 is the guardian of microtubule integrity. *Cancer Res* 1997;57(2):229-33. [[link](#)]

**155 - Hambrock T**

Hambrock T, Hoeks C, Hulsbergen-van de Kaa C, et al. Prospective assessment of prostate cancer aggressiveness using 3-T diffusion-weighted magnetic resonance imaging-guided biopsies versus a systematic 10-core transrectal ultrasound prostate biopsy cohort. *Eur Urol* 2012;61(1):177-84. [[link](#)]

**156 - Hambrock T**

Hambrock T, Somford DM, Hoeks C, et al. Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen. *J Urology* 2010;183(2):520-7. [[link](#)]

**157 - Hameed O**

Hameed O, Humphrey P. Immunohistochemical evaluation of prostate needle biopsies using saved interval sections vs new recut sections from the block: a prospective comparison. *Am J Clin Pathol* 2009;131(5):683-7. [[link](#)]

**158 - Hamilton W**

Hamilton W, Sharp, D. Symptomatic diagnosis of prostate cancer in primary care: a structured review. *Br J Gen Pract* 2004;54:617-21. [[link](#)]

**159 - Han M**

Han M, Partin A, Pound C, et al. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001;28(3):555-65. [[link](#)]

**160 - Hansen J**

Hansen J, Rink M, Bianchi M, et al. External Validation of the Updated Briganti Nomogram to Predict LymphNode Invasion in Prostate Cancer Patients Undergoing Extended Lymph Node Dissection. *Prostate* 2013;73(2):211-8.

**161 - Hara T**

Hara T, Kondo T, Hara T, et al. Use of 18F-choline and 11C-choline as contrast agents in positron emission tomography imaging-guided stereotactic biopsy sampling of gliomas. *J Neurosurg* 2003;99(3):474-9. [[link](#)]

**162 - Harisinghani M**

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

**163 - Harisinghani M**

Harisinghani M, Barentsz J, Hahn P. MR lymphangiography for detection of minimal nodal disease in patients with prostate cancer. *Acad Radiol* 2002;9 Suppl 2:S312-3. [[link](#)]

**164 - Harisinghani M**

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

**165 - Harnden P**

Harnden P, Shelley M, Coles B, et al. Should the Gleason grading system for prostate cancer be modified to account for high-grade tertiary components? A systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8(5):411-9. [[link](#)]

**166 - Hartsell W**

Hartsell W, Scott C, Bruner D, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(11):798-804. [[link](#)]

**167 - Haseen F**

Haseen F, Murray L, Cardwell C, et al. The effect of androgen deprivation therapy on body composition in men with prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv* 2010;4(2):128-39. [[link](#)]

**168 - Hedlund P**

Hedlund P, Johansson R, Damber J, et al. Significance of pretreatment cardiovascular morbidity as a risk factor during treatment with parenteral oestrogen or combined androgen deprivation of 915 patients with metastasized prostate cancer: evaluation of cardiovascular events in a randomized trial. *Scand J Urol Nephrol* 2011;45(5):346-53. [[link](#)]

**169 - Heemsbergen W**

Heemsbergen W, Hoogeman M, Witte M, et al. Increased risk of biochemical and clinical failure for prostate patients with a large rectum at radiotherapy planning: results from the Dutch trial of 68 Gy versus 78 Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(5):1418-24. [[link](#)]

**170 - Heesakkers R**

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

**171 - Hegarty J**

Hegarty J, Beirne P, Walsh E, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;11(11):CD006590. [[link](#)]

**172 - Heidenreich A**

Heidenreich A, Ohlmann CH, Polyakov S. Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007 Jul;52(1):29-37. [[link](#)]

**173 - Heidenreich A**

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(4):1681-6. [[link](#)]

**174 - Heidenreich A**

Heidenreich A, Hofmann R, Engelmann U. The use of bisphosphonate for the palliative treatment of painful bone metastasis due to hormone refractory prostate cancer. *J Urol* 2001;165(1):136-40. [[link](#)]

**175 - Heidenreich A**

Heidenreich A, von Knobloch R, Hofmann R. Current status of cytotoxic chemotherapy in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2001;39(2):121-30. [[link](#)]

**176 - Heijnsdijk E**

Heijnsdijk E, Wever E, Auvinen A, et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med* 2012;367(7):595-605. *N Engl J Med* 2012;367(7):595-605. [[link](#)]

**177 - Hinnen K**

Hinnen K, Schaapveld M, van Vulpen M, et al. Prostate brachytherapy and second primary cancer risk: a competitive risk analysis. *J Clin Oncol* 2011;29(34):4510-5. [[link](#)]

**178 - Hoeks C**

Hoeks C, Schouten M, Bomers J, et al. Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with



increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. *Eur Urol* 2012;62(5):902-9. [\[link\]](#)

**179 - [Hofer M](#)**

Hofer M, Kuefer R, Huang W, et al. Prognostic factors in lymph node-positive prostate cancer. *Urology* 2006;67(5):1016-21. [\[link\]](#)

**180 - [Hong S](#)**

Hong S, Han B, Chung J, et al. Evaluation of pT2 subdivisions in the TNM staging system for prostate cancer. *BJU Int* 2008;102(9):1092-6. [\[link\]](#)

**181 - [Hoskin P](#)**

Hoskin P, Rojas A, Bownes P, et al. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2012;103(2):217-22. [\[link\]](#)

**182 - [Hovels A](#)**

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

**183 - [Hoyt K](#)**

Hoyt K, Castaneda B, Zhang M. Tissue elasticity properties as biomarkers for prostate cancer. *Cancer Biomark* 2008;4(4-5):213-25. [\[link\]](#)

**184 - [Hu R](#)**

Hu R, Dunn T, Wei S, et al. Ligand-independent androgen receptor variants derived from splicing of cryptic exons signify hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res* 2009;69(1):16-22. [\[link\]](#)

**185 - [Huber M](#)**

Huber M, Haynes L, Parker C, et al. Interdisciplinary critique of sipuleucel-T as immunotherapy in castration-resistant prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(4):273-9. [\[link\]](#)

**186 - [Hugosson J](#)**

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

**187 - [Hugosson J](#)**

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

**188 - [Hull G](#)**

Hull G, Rabbani F, Abbas F, et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002;167:528-34. [\[link\]](#)

**189 - [Hussain M](#)**

Hussain M, Tangen C, Higano C, et al. Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162). *J Clin Oncol* 2006;24(24):3984-90. [\[link\]](#)

**190 - [Hussain M](#)**

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(9):1868-75. [\[link\]](#)

**191 - [Hussain M](#)**

Hussain M, Tangen C, Berry D, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368(14):1314-25. [\[link\]](#)

**192 - [Hwii Ko Y](#)**

Hwii Ko Y, Jae Sung D, Gu Kang S, et al. The predictability of T3 disease in staging MRI following prostate

biopsy decreases in patients with high initial PSA and Gleason score. Asian J Androl 2011;13(3):487-93. [\[link\]](#)

**193 - Ibrahiem EI**

Ibrahiem EI, Mohsen T, Nabeeh AM, et al. DWI-MRI: single, informative, and noninvasive technique for prostate cancer diagnosis. ScientificWorldJournal 2012;2012:973450. [\[link\]](#)

**194 - Ilic D**

Ilic D, O'Connor D, Green S, et al. Screening for prostate cancer: an updated Cochrane systematic review. BJU Int 2011 Mar;107(6):882-91. [\[link\]](#)

**195 - Iremashvili V**

Iremashvili V, Lokeshwar S, Soloway M, et al. Partial sampling of radical prostatectomy specimens: detection of positive margins and extraprostatic extension. Am J Surg Pathol 2013;37(2):219-25. [\[link\]](#)

**196 - Iremashvili V**

Iremashvili V, Lokeshwar S, Jorda M, et al. Prognostic implications of partial sampling of radical prostatectomy specimens: comparison of 3 methods. J Urol 2013;190(1):84-90. [\[link\]](#)

**197 - Isebaert S**

Isebaert S, Van den Bergh L, Haustermans K, et al. Multiparametric MRI for prostate cancer localization in correlation to whole-mount histopathology. J Magn Reson Imaging 2013;37(6):1392-401. [\[link\]](#)

**198 - Iwazawa J**

Iwazawa J, Mitani T, Sassa S, et al. Prostate cancer detection with MRI: is dynamic contrast-enhanced imaging necessary in addition to diffusion-weighted imaging? Diagn Interv Radiol 2011;17(3):243-8. [\[link\]](#)

**199 - Jacob R**

Jacob R, Hanlon A, Horwitz E, et al. Role of prostate dose escalation in patients with greater than 15% risk of pelvic lymph node involvement. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61(3):695-701.

**200 - James N**

James N, Sydes M, Clarke N, et al. STAMPEDE: Systemic Therapy for Advancing or Metastatic Prostate Cancer--a multi-arm multi-stage randomised controlled trial. Clin Oncol 2008;20(8):577-81. [\[link\]](#)

**201 - Jeong I**

Jeong I, Kim J, Cho K, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in patients with unilateral prostate cancer on extended prostate biopsy: predictive accuracy of laterality and implications for hemi-ablative therapy. J Urol 2010;184(5):1963-9. [\[link\]](#)

**202 - Johns L**

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

**203 - Joyce R**

Joyce R, Fenton M, Rode P, et al. High dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer: effect of prior hormonal therapy. J Urol 1998;159(1):149-53. [\[link\]](#)

**204 - Jung D**

Jung D, Lee H, Kim S, et al. Preoperative MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion in prostate cancer: pattern analysis of seminal vesicle lesions. J Magn Reson Imaging 2008;28(1):144-50. [\[link\]](#)

**205 - Kakehi Y**

Kakehi Y, Kamoto T, Okuno H, et al. Per-operative frozen section examination of pelvic nodes is unnecessary for the majority of clinically localized prostate cancers in the prostate-specific antigen era. Int J Urol 2000;7(8):281-6. [\[link\]](#)

**206 - Kantoff P**

Kantoff P, Higano C, Shore N, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2010;363(5):411-22. [\[link\]](#)

**207 - [Katahira K](#)**

Katahira K, Takahara T, Kwee T, et al. Ultra-high-b-value diffusion-weighted MR imaging for the detection of prostate cancer: evaluation in 201 cases with histopathological correlation. *Eur Radiol* 2011;21(1):188-96. [[link](#)]

**208 - [Kelly W](#)**

Kelly W, Scher H. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome. *J Urol* 1993;149(3):607-9. [[link](#)]

**209 - [Kiemenev L](#)**

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

**210 - [Kim B](#)**

Kim B, Kim T, Kwon T, et al. Comparison of Pelvic Phased-Array versus Endorectal Coil Magnetic Resonance Imaging at 3 Tesla for Local Staging of Prostate Cancer. *Yonsei Med J* 2012;53(3):550-6. [[link](#)]

**211 - [Kim J](#)**

Kim J, Hong S, Choi Y, et al. Wash-in rate on the basis of dynamic contrast-enhanced MRI: usefulness for prostate cancer detection and localization. *J Magn Reson Imaging* 2005;22(5):639-46. [[link](#)]

**212 - [Kim M](#)**

Kim M, Hoffman K, Levy L, et al. Improvement in prostate cancer survival over time: a 20-year analysis. *Cancer J* 2012;18(1):1-8. [[link](#)]

**213 - [Kitajima K](#)**

Kitajima K, Kaji Y, Fukabori Y, et al. Prostate cancer detection with 3 T MRI: comparison of diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI in combination with T2-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2010;31(3):625-31. [[link](#)]

**214 - [Kjellman A](#)**

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

**215 - [Klotz L](#)**

Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore N, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel group phase III study in prostate cancer patients. *BJU Int* 2008;102:1531-8. [[link](#)]

**216 - [Klotz L](#)**

Klotz L, McNeill I, Fleshner N. A phase 1-2 trial of diethylstilbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *J Urol* 1999;161(1):169-72. [[link](#)]

**217 - [Koivisto P](#)**

Koivisto P, Schleutker J, Helin H, et al. Androgen receptor gene alterations and chromosomal gains and losses in prostate carcinomas appearing during finasteride treatment for benign prostatic hyperplasia. *Clin Cancer Res* 1999;5(11):3578-82. [[link](#)]

**218 - [Kollmeier M](#)**

Kollmeier M, Stock R, Cesaretti J, et al. Urinary morbidity and incontinence following transurethral resection of the prostate after brachytherapy. *J Urol* 2005;173(3):808-12. [[link](#)]

**219 - [König K](#)**

König K, Scheipers U, Pesavento A, et al. Initial experiences with real-time elastography guided biopsies of the prostate. *J Urol* 2005;174(1):115-7. [[link](#)]

**220 - [Kuban D](#)**

Kuban D, Levy L, Cheung M, et al. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79(5):1310-7. [[link](#)]

**221 - [Kubota Y](#)**

Kubota Y, Kamei S, Nakano M, et al. The potential role of prebiopsy magnetic resonance imaging combined with prostate-specific antigen density in the detection of prostate cancer. *Int J Urol* 2008;15(4):322-6. [\[link\]](#)

222 - [Kucuk O](#)

Kucuk O, Fisher E, Moinpour C, et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with advanced prostate cancer in whom conventional hormonal therapy failed: a Southwest Oncology Group study (SWOG 9235). *Urology* 2001;58(1):53-8. [\[link\]](#)

223 - [Kvale R](#)

Kvale R, Moller B, Wahlqvist R, et al. Concordance between Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens: a population-based study. *BJU international* 2009;103(12):1647-54. [\[link\]](#)

224 - [Labanaris A](#)

Labanaris A, Engelhard K, Zugor V, et al. Prostate cancer detection using an extended prostate biopsy schema in combination with additional targeted cores from suspicious images in conventional and functional endorectal magnetic resonance imaging of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010;13(1):65-70. [\[link\]](#)

225 - [Labrie F](#)

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

226 - [Lane R Jr](#)

Lane R Jr, Lane C, Mangold K, et al. Needle biopsies of the prostate: what constitutes adequate histologic sampling? *Arch Pathol Lab Med* 1998;122(9):833-5. [\[link\]](#)

227 - [Langenhuijsen J](#)

Langenhuijsen J, Smeenk R, Louwe R, et al. Reduction of treatment volume and radiation doses to surrounding tissues with intraprostatic gold markers in prostate cancer radiotherapy. *Clin Genitourin Cancer* 2011;9(2):109-14. [\[link\]](#)

228 - [Langley R](#)

Langley R, Cafferty F, Alhasso A, et al. Cardiovascular outcomes in patients with locally advanced and metastatic prostate cancer treated with luteinising-hormone-releasing-hormone agonists or transdermal oestrogen: the randomised, phase 2 MRC PATCH trial (PR09). *Lancet Oncol* 2013;14(4):306-16. [\[link\]](#)

229 - [Langley R](#)

Langley R, Godsland I, Kynaston H, et al. Early hormonal data from a multicentre phase II trial using transdermal oestrogen patches as first-line hormonal therapy in patients with locally advanced or metastatic prostate cancer. *BJU Int* 2008;102(4):442-5. [\[link\]](#)

230 - [Lawton C](#)

Lawton C, DeSilvio M, Roach M 3rd, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69:646-55. [\[link\]](#)

231 - [Lecouvet F](#)

Lecouvet F, El Mouedden J, Collette L, et al. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? *Eur Urol* 2012;62(1):68-75. [\[link\]](#)

232 - [Lecouvet F](#)

Lecouvet F, Simon M, Tombal B, et al. Whole-body MRI (WB-MRI) versus axial skeleton MRI (AS-MRI) to detect and measure bone metastases in prostate cancer (PCa). *Eur Radiol* 2010;20(12):2973-82. [\[link\]](#)

233 - [Li H](#)

Li H, Sugimura K, Kaji Y, et al. Conventional MRI capabilities in the diagnosis of prostate cancer in the transition zone. *Am J Roentgenol* 2006;186(3):729-42. [\[link\]](#)

234 - [Liepe K](#)

Liepe K, Kotzerke J. A comparative study of <sup>188</sup>Re-HEDP, <sup>186</sup>Re-HEDP, <sup>153</sup>Sm-EDTMP and <sup>89</sup>Sr in the treatment of painful skeletal metastases. Nucl Med Commun 2007;28(8):623-30. [\[link\]](#)

235 - [Lim H](#)

Lim H, Kim J, Kim K, Cho K. Prostate cancer: apparent diffusion coefficient map with T2-weighted images for detection--a multireader study. Radiology 2009;250(1):145-51. [\[link\]](#)

236 - [Linja M](#)

Linja M, Savinainen K, Saramäki O, et al. Amplification and overexpression of androgen receptor gene in hormone-refractory prostate cancer. Cancer Res 2001;61(9):3550-5. [\[link\]](#)

237 - [Litzenberg D](#)

Litzenberg D, Balter J, Hadley S, et al. Influence of intrafraction motion on margins for prostate radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65(2):548-53. [\[link\]](#)

238 - [Locke J](#)

Locke J, Guns E, Lubik A, et al. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. Cancer Res 2008;68(15):6407-15. [\[link\]](#)

239 - [Loeb S](#)

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

240 - [Lu-Yao G](#)

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

241 - [Magi-Galluzzi C](#)

Magi-Galluzzi C, Evans A, Delahunt B, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 3: extraprostatic extension, lymphovascular invasion and locally advanced disease. Mod Pathol 2011;24(1):26-38. [\[link\]](#)

242 - [Mahler C](#)

Mahler C, Verhelst J, Denis L. Ketoconazole and liarozole in the treatment of advanced prostatic cancer. Cancer 1993;71(3 Suppl):1068-73. [\[link\]](#)

243 - [Makarov D](#)

Makarov D, Trock B, Humphreys E, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. Urology 2007;69(6):1095-101. [\[link\]](#)

244 - [Manni A](#)

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(9):1456-66. [\[link\]](#)

245 - [Mantini G](#)

Mantini G, Tagliaferri L, Mattiucci GC, et al. Effect of Whole Pelvic Radiotherapy for Patients With Locally Advanced Prostate Cancer Treated With Radiotherapy and Long-Term Androgen Deprivation Therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;81(5):e721-6. [\[link\]](#)

246 - [Masterson T](#)

Masterson T, Bianco F Jr, Vickers A, et al. The association between total and positive lymph node counts, and disease progression in clinically localized prostate cancer. J Urol 2006;175(4):1320-4. [\[link\]](#)

247 - [McClure T](#)

McClure T, Margolis D, Reiter R, et al. Use of MR imaging to determine preservation of the neurovascular bundles at robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. Radiology 2012;262(3):874-83. [\[link\]](#)

248 - [McLeod D](#)

McLeod D. Antiandrogenic drugs. Cancer 1993;71(3 Suppl):1046-9. [\[link\]](#)

**249 - [Meijer R](#)**

Meijer R, Nunnink C, Wassenaar A, et al. Standard lymph node dissection for bladder cancer: Significant variability in the number of reported lymph nodes. J Urol 2012;187:446-450. [[link](#)]

**250 - [Meng M](#)**

Meng M, Carroll P. When is pelvic lymph node dissection necessary before radical prostatectomy? A decision analysis. J Urol 2000;164:1235-40. [[link](#)]

**251 - [Merrimen J](#)**

Merrimen J, Jones G, Srigley J. Is high grade prostatic intraepithelial neoplasia still a risk factor for adenocarcinoma in the era of extended biopsy sampling? Pathology 2010;42(4):325-9. [[link](#)]

**252 - [Merrimen J](#)**

Merrimen J, Jones G, Srigley J. Is high grade prostatic intraepithelial neoplasia still a risk factor for adenocarcinoma in the era of extended biopsy sampling? Pathology 2010;42(4):325-9. [[link](#)]

**253 - [Michalski J](#)**

Michalski J, Gay H, Jackson A, et al. Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76(3 Suppl):S123-9. [[link](#)]

**254 - [Miller K](#)**

Miller K, Fizazi K, Smith M, et al. Benefit of denosumab therapy in patients with bone metastases from castrate resistant prostate cancer: A number-needed-to-treat (NNT) analysis. J Urol 2011;1:e262.

**255 - [Mitterberger M](#)**

Mitterberger M, Horninger W, Pelzer A, et al. A prospective randomized trial comparing contrast-enhanced targeted versus systematic ultrasound guided biopsies: impact on prostate cancer detection. Prostate 2007;67(14):1537-42. [[link](#)]

**256 - [Montgomery R](#)**

Montgomery R, Mostaghel E, Vessella R, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. Cancer Res 2008;68(11):4447-54. [[link](#)]

**257 - [Montironi R](#)**

Montironi R, Kwast van der T, Boccon-Gibod L, et al. Handling and pathology reporting of radical prostatectomy specimens. Eur Urol 2003;44(6):626-36. [[link](#)]

**258 - [Moore C](#)**

Moore C, Robertson N, Arsanious N, et al. Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review. Eur Urol 2013;63(1):125-40. [[link](#)]

**259 - [Moran B](#)**

Moran B, Braccioforte M, Conterato D. Re-biopsy of the prostate using a stereotactic transperineal technique. J Urol 2006;176(4):1376-81. [[link](#)]

**260 - [Morgan V](#)**

Morgan V, Kyriazi S, Ashley S, et al. Evaluation of the potential of diffusion-weighted imaging in prostate cancer detection. Acta Radiol 2007;48(6):695-703. [[link](#)]

**261 - [Mottet N](#)**

Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. Eur Urol 2011;59(4):572-83. [[link](#)]

**262 - [Moyer V](#)**

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

**263 - [Nakashima J](#)**

Nakashima J, Tanimoto A, Imai Y, et al. Endorectal MRI for prediction of tumor site, tumor size, and local



extension of prostate cancer. *Urology* 2004;64(1):101-5. [[link](#)]

**264 - Nelson C**

Nelson C. An argument to screen for distress in men diagnosed with early-stage prostate cancer. *Nature Clinical Practice Urology* 2006;3:586-87. [[link](#)]

**265 - Nepple K**

Nepple K, Rosevear H, Stolpen A, et al. Concordance of preoperative prostate endorectal MRI with subsequent prostatectomy specimen in high-risk prostate cancer patients. *Urol Oncol* 2013;31(5):601-6. [[link](#)]

**266 - Nguyen P**

Nguyen P, D'Amico A, Lee A, et al. Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for postradiation prostate-specific antigen failure, a systematic review of the literature. *Cancer*;2007;110:1417-28. [[link](#)]

**267 - Nijkamp J**

Nijkamp J, Pos F, Nuver T, et al. Adaptive radiotherapy for prostate cancer using kilovoltage cone-beam computed tomography: first clinical results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1):75-82. [[link](#)]

**268 - Nilsson S**

Nilsson S, Franzén L, Parker C, et al. Two-Year Survival Follow-Up of the Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study of Radium-223 Chloride in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer and Bone Metastases. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11(1):20-6. [[link](#)]

**269 - Niraula S**

Niraula S, Le L, Tannock I. Treatment of Prostate Cancer With Intermittent Versus Continuous Androgen Deprivation: A Systematic Review of Randomized Trials. *J Clin Oncol* 2013;31(16):2029-36. [[link](#)]

**270 - Norman G**

Norman G, Dean M, Langley R, et al. Parenteral oestrogen in the treatment of prostate cancer: a systematic review. *Br J Cancer* 2008;98(4):697-707. [[link](#)]

**271 - Novara G**

Novara G, Ficarra V, Mocellin S, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting oncologic outcome after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62(3):382-404. [[link](#)]

**272 - Novara G**

Novara G, Ficarra V, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62(3):431-52. [[link](#)]

**273 - Novara G**

Novara G, Ficarra V, D'Elia C, et al. Preoperative criteria to select patients for bilateral nerve-sparing robotic-assisted radical prostatectomy. *J Sex Med* 2010;7:839-45. [[link](#)]

**274 - Novara G**

Novara G, Ficarra V, D'Elia C, et al. Triecta outcomes after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 2011;107(1):100-4. [[link](#)]

**275 - O Connor A**

O Connor A, Bennett C, Stacey D, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decision. *Cochrane database Syst Review* 2009;(3): CD001431. [[link](#)]

**276 - Ochiai A**

Ochiai A, Sotelo T, Troncoso P, et al. Natural history of biochemical progression after radical prostatectomy based on length of a positive margin. *Urology* 2008;71(2):308-12. [[link](#)]

**277 - Oh W**

Oh W, Kantoff P, Weinberg V, et al. Prospective, multicenter, randomized phase II trial of the herbal supplement, PC-SPEs, and diethylstilbestrol in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(18):3705-12. [[link](#)]

**278 - Osborn J**

Osborn J, Smith D, Trump D. Megestrol acetate in the treatment of hormone refractory prostate cancer. Am J Clin Oncol 1997;20(3):308-10. [[link](#)]

**279 - Pallwein L**

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

**280 - Pan C**

Pan C, Kim K, Taylor J, et al. Influence of 3D-CRT pelvic irradiation on outcome in prostate cancer treated with external beam radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53:1139-45. [[link](#)]

**281 - Panebianco V**

Panebianco V, Sciarra A, Ciccariello M, et al. Role of magnetic resonance spectroscopic imaging ((1H)MRSI) and dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) in identifying prostate cancer foci in patients with negative biopsy and high levels of prostate-specific antigen (PSA). Radiol Med (Torino) 2010;115(8):1314-29. [[link](#)]

**282 - Park B**

Park B, Kim B, Kim C, et al. Comparison of phased-array 3.0-T and endorectal 1.5-T magnetic resonance imaging in the evaluation of local staging accuracy for prostate cancer. J Comput Assist Tomogr 2007;31(4):534-8. [[link](#)]

**283 - Park B**

Park B, Park J, Park S, et al. Prospective evaluation of 3-T MRI performed before initial transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in patients with high prostate-specific antigen and no previous biopsy. Am J Roentgenol 2011;197(5):W876-81. [[link](#)]

**284 - Park S**

Park S, Kim J, Kim T, et al. The role of endorectal magnetic resonance imaging in predicting extraprostatic extension and seminal vesicle invasion in clinically localized prostate cancer. Korean J Urol 2010;51(5):308-12. [[link](#)]

**285 - Parkash V**

Parkash V, Bifulco C, Feinn R, et al. To count and how to count, that is the question: interobserver and intraobserver variability among pathologists in lymph node counting. Am J Clin Pathol 2010;134(1):42-9. [[link](#)]

**286 - Parker C**

Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2013;369(3):213-23. [[link](#)]

**287 - Parker C**

Parker C, Sydes M, Catton C, et al. Radiotherapy and androgen deprivation in combination after local surgery (RADICALS): a new Medical Research Council/National Cancer Institute of Canada phase III trial of adjuvant treatment after radical prostatectomy. BJU Int 2007;99(6):1376-9. [[link](#)]

**288 - Partin A**

Partin A, Mangold L, Lamm D, et al. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. Urology 2001;58(6):843-8. [[link](#)]

**289 - Patchell R**

Patchell R, Tibbs P, Regine W, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. Lancet 2005;366(9486):643-8. [[link](#)]

**290 - Peeters S**

Peeters S, Lebesque J, Heemsbergen W, et al. Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64(4):1151-61. [[link](#)]

**291 - Peinemann F**

Peinemann F, Grouven U, Hemkens L, et al. Low-dose rate brachytherapy for men with localized prostate

cancer. Cochrane Database Syst Rev 2011;7(7):CD008871. [[link](#)]

### 292 - [Perrotte P](#)

Perrotte P, Litwin M, McGuire E, et al. Quality of life after salvage cryotherapy: the impact of treatment parameters. J Urol 1999;162(2):398-402. [[link](#)]

### 293 - [Peters M](#)

Peters M, Moman M, Poel van der H, et al. Patterns of outcome and toxicity after salvage prostatectomy, salvage cryosurgery and salvage brachytherapy for prostate cancer recurrences after radiation therapy: a multi-center experience and literature review. World J Urol 2013;31(2):403-9. [[link](#)]

### 294 - [Petrylak D](#)

Petrylak D, Tangen C, Hussain M, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004;351(15):1513-20. [[link](#)]

### 295 - [Pfitzenmaier J](#)

Pfitzenmaier J, Altwein J. Hormonal therapy in the elderly prostate cancer patient. Dtsch Arztebl Int 2009;106(14):242-7. [[link](#)]

### 296 - [Phillips TH](#)

Phillips TH, Thompson IM. Digital rectal examination and carcinoma of the prostate. Urol Clin North Am 1991;18:459-65. [[link](#)]

### 297 - [Picchio M](#)

Picchio M, Briganti A, Fanti S, et al. The role of choline positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with prostate-specific antigen progression after radical treatment of prostate cancer. Eur Urol 2011;59(1):51-60. [[link](#)]

### 298 - [Picchio M](#)

Picchio M, Spinapolice E, Fallanca F, et al. (11C)Choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer: comparison with bone scintigraphy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012;39(1):13-26. [[link](#)]

### 299 - [Pieters B](#)

Pieters B, de Back D, Koning C, et al. Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: a systematic review. Radiother Oncol 2009;93(2):168-73. [[link](#)]

### 300 - [Pisters L](#)

Pisters L, Leibovici D, Blute M, et al. Locally recurrent prostate cancer after initial radiation therapy: a comparison of salvage radical prostatectomy versus cryotherapy. J Urol 2009;182(2):517-25; discussion 525-7. [[link](#)]

### 301 - [Pollack A](#)

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

### 302 - [Ploussard G](#)

Ploussard G, de la Taille A, Moulin M, Comparisons of the perioperative, functional, and oncologic outcomes after robot-assisted versus pure extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy. Eur Urol 2014;65(3):610-9. [[link](#)]

### 303 - [Pommier P](#)

Pommier P, Chabaud S, Lagrange J, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. J Clin Oncol 2007;25:5366-73. [[link](#)]

### 304 - [Ponholzer A](#)

Ponholzer A, Lamche M, Klitsch M, et al. Sentinel lymphadenectomy compared to extended lymphadenectomy in men with prostate cancer undergoing prostatectomy. Anticancer Res 2012;32(3):1033-6. [[link](#)]

**305 - Ponsky L**

Ponsky L, Cherullo E, Starkey R, et al. Evaluation of preoperative ProstaScint scans in the prediction of nodal disease. Prostate Cancer Prostatic Dis 2002;5(2):132-5. [[link](#)]

**306 - Porpiglia F**

Porpiglia F, Morra I, Lucci Chiarissi M, et al. Randomised controlled trial comparing laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy. Eur Urol 2013;63(4):606-614. [[link](#)]

**307 - Portalez D**

Portalez D, Rollin G, Leandri P, et al. Prospective comparison of T2w-MRI and dynamic-contrast-enhanced MRI, 3D-MR spectroscopic imaging or diffusion-weighted MRI in repeat TRUS-guided biopsies. Eur Radiol 2010;20(12):2781-90. [[link](#)]

**308 - Postma R**

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

**309 - Poulsen M**

Poulsen M, Bouchelouche K, Høilund-Carlsen F, et al. [18F]fluoromethylcholine (FCH) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for lymph node staging of prostate cancer: a prospective study of 210 patients. BJU Int 2012;110(11):1666-71.

**310 - Pucar D**

Pucar D, Sella T, Schoder H. The role of imaging in the detection of prostate cancer local recurrence after radiation therapy and surgery. Curr Opin Urol 2008;18:87-97. [[link](#)]

**311 - Puech P**

Puech P, Betrouni N, Makni N, et al. Computer-assisted diagnosis of prostate cancer using DCE-MRI data: design, implementation and preliminary results. Int J Comput Assist Radiol Surg 2009;4(1):1-10. [[link](#)]

**312 - Ramsey S**

Ramsey S, Zeliadt S, Arora N, et al. Access to information sources and treatment considerations among men with local stage prostate cancer. Urology 2009;74(3):509-15. [[link](#)]

**313 - Ren J**

Ren J, Huan Y, Wang H, et al. Seminal vesicle invasion in prostate cancer: prediction with combined T2-weighted and diffusion-weighted MR imaging. Eur Radiol 2009;19(10):2481-6. [[link](#)]

**314 - Renard-Penna R**

Renard-Penna R, Roupret M, Comperat E, et al. Accuracy of high resolution (1.5 tesla) pelvic phased array magnetic resonance imaging (MRI) in staging prostate cancer in candidates for radical prostatectomy: Results from a prospective study. Urol Oncol 2013;31(4):448-54. [[link](#)]

**315 - CBO**

Richtlijnen osteoporose en fractuurpreventie 2011.  
<http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/Overzicht-richtlijnen/Bewegingsapparaat/?p=242>

**316 - Richie JP**

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. [[link](#)]

**317 - Roach M 3rd**

Roach M 3rd, Nam J, Gagliardi G, et al. Radiation dose-volume effects and the penile bulb. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76(3 Suppl):S130-4. [[link](#)]

**318 - Roach M**

Roach M, 3rd, Hanks G, Thames H, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;65:965-74. [[link](#)]

**319 - Roach M 3rd**

Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C, et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. J Clin Oncol 2003;21:1904-11. [[link](#)]

**320 - Roach M 3rd**

Roach M 3rd, Marquez C, Yuo H, et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;28,33-7. [[link](#)]

**321 - Robertson C**

Robertson C, Roberson K, Padilla G, et al. Induction of apoptosis by diethylstilbestrol in hormone-insensitive prostate cancer cells. J Natl Cancer Inst 1996;88(13):908-17. [[link](#)]

**322 - Rochlitz C**

Rochlitz C, Damon L, Russi M, et al. Cytotoxicity of ketoconazole in malignant cell lines. Cancer Chemother Pharmacol 1988;21(4):319-22. [[link](#)]

**323 - Rodriguez E Jr**

Rodriguez E Jr, Finley D, Skarecky D, et al. Single institution 2-year patient reported validated sexual function outcomes after nerve sparing robot assisted radical prostatectomy. J Urol 2009;181(1):259-63. [[link](#)]

**324 - Roelofzzen E**

Roelofzzen E, Crook J, Monninkhof E, et al. External validation of the treatment nomogram to predict acute urinary retention after (125)I prostate brachytherapy. Brachytherapy 2012;11(4):256-264. [[link](#)]

**325 - Roethke M**

Roethke M, Anastasiadis A, Lichy M, et al. MRI-guided prostate biopsy detects clinically significant cancer: analysis of a cohort of 100 patients after previous negative TRUS biopsy. World J Urol 2012;30(2):213-8. [[link](#)]

**326 - Roethke M**

Roethke M, Lichy M, Kniess M, et al. Accuracy of preoperative endorectal MRI in predicting extracapsular extension and influence on neurovascular bundle sparing in radical prostatectomy. World J Urol 2013;31(5):1111-6. [[link](#)]

**327 - Roobol M**

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

**328 - Roobol M**

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

**329 - Roobol M**

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

**330 - Roobol M**

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

**331 - Rouse P**

Rouse P, Shaw G, Ahmed H, et al. Multi-parametric magnetic resonance imaging to rule-in and rule-out clinically important prostate cancer in men at risk: a cohort study. Urologia Internationalis 2011;87(1):49-53. [[link](#)]

**332 - Ruijter E**

Ruijter E, Kaa van de C, Miller G, et al. Molecular genetics and epidemiology of prostate carcinoma. Endocr

Rev 1999;20(1):22-45. [\[link\]](#)

**333 - [Saad F](#)**

Saad F, Eastham J. Zoledronic Acid improves clinical outcomes when administered before onset of bone pain in patients with prostate cancer. *Urology* 2010;76(5):1175-81. [\[link\]](#)

**334 - [Saad F](#)**

Saad F, Gleason D, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(11):879-82. [\[link\]](#)

**335 - [Saad F](#)**

Saad F, Gleason D, 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(19):1458-68. [\[link\]](#)

**336 - [Salonia A](#)**

Salonia A, Burnett AL, Graefen M, et al. Prevention and management of post prostatectomy sexual dysfunctions part 2: recovery and preservation of erectile function, sexual desire, and orgasmic function. *Eur Urol* 2012;62(2):273-86. [\[link\]](#)

**337 - [Samaratunga H](#)**

Samaratunga H, Montironi R, True L, et al. ISUP Prostate Cancer Group. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 1: specimen handling. *Mod Pathol* 2011;24(1):6-15. [\[link\]](#)

**338 - [Sandblom G](#)**

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

**339 - [Sartor A](#)**

Sartor A, Tangen C, Hussain M, et al. Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial (SWOG 9426). *Cancer* 2008;112(11):2393-400. [\[link\]](#)

**340 - [Sartor O](#)**

Sartor O, Cooper M, Weinberger M, et al. Surprising activity of flutamide withdrawal, when combined with aminoglutethimide, in treatment of "hormone-refractory" prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(3):222-7. [\[link\]](#)

**341 - [Sartor O](#)**

Sartor O, Gomella L, Gagnier P, et al. Dutasteride and bicalutamide in patients with hormone-refractory prostate cancer: the Therapy Assessed by Rising PSA (TARP) study rationale and design. *Can J Urol* 2009;16(5):4806-12. [\[link\]](#)

**342 - [Scattoni V](#)**

Scattoni V, Zlotta A, Montironi R, et al. Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2007;52(5):1309-22. [\[link\]](#)

**343 - [Schenk J](#)**

Schenk J, Kristal A, Arnold K, et al. Association of symptomatic benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. *Am J Epidemiol* 2011;173(12):1419-28. [\[link\]](#)

**344 - [Scher H](#)**

Scher H, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187-97. [\[link\]](#)

**345 - [Scher H](#)**

Scher H, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26(7):1148-59. [\[link\]](#)



**346 - Scher H**

Scher H, Liebertz C, Kelly W, et al. Bicalutamide for advanced prostate cancer: the natural versus treated history of disease. *J Clin Oncol* 1997;15(8):2928-38. [[link](#)]

**347 - Schiavina R**

Schiavina R, Scattoni V, Castellucci P, et al. 11C-Choline Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Preoperative Lymph-Node Staging in Intermediate-Risk and High-Risk Prostate Cancer: Comparison with Clinical Staging Nomograms. *Eur Urol* 2008;54(2):392-401. [[link](#)]

**348 - Schröder FH**

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. [[link](#)]

**349 - Schröder F**

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

**350 - Schröder FH**

Schröder FH. Progress in understanding androgen-independent prostate cancer (AIPC): a review of potential endocrine-mediated mechanisms. *Eur Urol* 2008;53(6):1129-37. [[link](#)]

**351 - Schröder F**

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

**352 - Schröder F**

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

**353 - Schwarzenböck S**

Schwarzenböck S, Souvatzoglou M, Krause B. Choline PET and PET/CT in Primary Diagnosis and Staging of Prostate Cancer. *Theranostics* 2012;2(3):318-30. [[link](#)]

**354 - Sciarra A**

Sciarra A, Panebianco V, Ciccariello M, et al. Value of magnetic resonance spectroscopy imaging and dynamic contrast-enhanced imaging for detecting prostate cancer foci in men with prior negative biopsy. *Clin Cancer Res* 2010;16(6):1875-83. [[link](#)]

**355 - Serpa Neto A**

Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves M, et al. A systematic review and meta-analysis of bone metabolism in prostate adenocarcinoma. *BMC Urol* 2010;10:9. [[link](#)]

**356 - Shikanov S**

Shikanov S, Eng M, Bernstein A, et al. Urinary and sexual quality of life 1 year following robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol* 2008;180(2):663-7. [[link](#)]

**357 - Shore N**

Shore N, Smith M, Jievaltas M, et al. Effect of denosumab versus zoledronic acid in patients with castrate-resistant prostate cancer and bone metastases: Subgroup analyses by prior SRE and baseline pain. *J Clin Oncol Conference: ASCO Annual Meeting* 2011;29(15 SUPPL. 1). [[link](#)]

**358 - Singh P**

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

**359 - Small E**

Small E, Halabi S, Dawson N, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol*

2004;22(6):1025-33. [\[link\]](#)

**360 - [Small E](#)**

Small E, Smith M, Seaman J, et al. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. J Clin Oncol 2003;21(23):4277-84. [\[link\]](#)

**361 - [Smith D](#)**

Smith D, Redman B, Flaherty L, et al. A phase II trial of oral diethylstilbestrol as a second-line hormonal agent in advanced prostate cancer. Urology 1998;52(2):257-60. [\[link\]](#)

**362 - [Snow S](#)**

Snow S, Pantoni R, Butler L, et al. Incomplete and Inconsistent information provided to men making decision for treatment of early-stage prostate cancer. Urology 2007;69(5):941-5. [\[link\]](#)

**363 - [Song J](#)**

Song J, Li M, Zagaja G, et al. Intraoperative frozen section assessment of pelvic lymph nodes during radical prostatectomy is of limited value. BJU Int 2010;106(10):1463-7. [\[link\]](#)

**364 - [Souvatzoglou M](#)**

Souvatzoglou M, Weirich G, Schwarzenboeck S, et al. The sensitivity of (11C)choline PET/CT to localize prostate cancer depends on the tumor configuration. Clin Cancer Res 2011;17(11):3751-9. [\[link\]](#)

**365 - [Spiess P](#)**

Spiess P, Katz A, Chin J, et al. A pretreatment nomogram predicting biochemical failure after salvage cryotherapy for locally recurrent prostate cancer. BJU Int 2010;106(2):194-8. [\[link\]](#)

**366 - [Stacey D](#)**

Stacey D, Bennett CL, Barry MJ, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Oct 5;(10):CD001431.

**367 - [Stanbrough M](#)**

Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K, et al. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. Cancer Res 2006;66(5):2815-25. [\[link\]](#)

**368 - [Stapleton A](#)**

Stapleton A, Timme T, Gousse A, et al. Primary human prostate cancer cells harboring p53 mutations are clonally expanded in metastases. Clin Cancer Res 1997;3(8):1389-97. [\[link\]](#)

**369 - [Steginga S](#)**

Steginga S, Occhipinti S, Gardiner R, et al. Prospective study of men's psychological and decision-related adjustment after treatment for localized prostate cancer. Urology 2004;63(4):751-6. [\[link\]](#)

**370 - [Stein J](#)**

Stein J, Penson D, Cai J, et al. Radical cystectomy with extended lymphadenectomy: evaluating separate package versus en bloc submission for node positive bladder cancer. J Urol 2007;177(3):876-81; discussion 881-2. [\[link\]](#)

**371 - [Strand C](#)**

Strand C, Aponte S, Chatterjee M, et al. Improved resolution of diagnostic problems in selected prostate needle biopsy specimens by using the ASAP workup: a prospective study of interval sections vs new recut sections. Am J Clin Pathol 2010;134(2):293-8. [\[link\]](#)

**372 - [Stephenson A](#)**

Stephenson A, Kattan M, Eastham J, et al. Prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy for patients treated in the prostate-specific antigen era. J Clin Oncol 2009;27(26):4300-5. [\[link\]](#)

**373 - [Stephenson A](#)**

Stephenson A, Scardino P, Kattan M, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. J Clin Oncol 2007;25(15):2035-41. [\[link\]](#)

**374 - Studer U**

Studer U, Collette L, Whelan P, et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol* 2008;53(5):941-9. [[link](#)]

**375 - Studer U**

Studer U, 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(12):1868-76. [[link](#)]

**376 - Sumura M**

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

**377 - Taira A**

Taira A, Merrick G, Bennett A, et al. Transperineal Template-guided Mapping Biopsy as a Staging Procedure to Select Patients Best Suited for Active Surveillance. *Am J Clin Oncol* 2013;36(2):116-20. [[link](#)]

**378 - Tal R**

Tal R, Alphs H, Krebs P, et al. Erectile function recovery rate after radical prostatectomy: A meta-analysis. *J Sex Med* 2009;6(9):2538-46. [[link](#)]

**379 - Tamada T**

Tamada T, Sone T, Higashi H, et al. Prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen levels of 4-10 ng/mL: diagnostic efficacy of diffusion-weighted imaging, dynamic contrast-enhanced MRI, and T2-weighted imaging. *Am J Roentgenol* 2011;197(3):664-70. [[link](#)]

**380 - Tan C**

Tan C, Wei W, Johnson V, et al. Diffusion-weighted MRI in the detection of prostate cancer: meta-analysis. *Am J Roentgenol* 2012;199(4):822-9. [[link](#)]

**381 - Tan P**

Tan P, Cheng L, Srigley J, et al. International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Handling and Staging of Radical Prostatectomy Specimens. Working group 5: surgical margins. *Mod Pathol* 2011;24(1):48-57. [[link](#)]

**382 - Tanimoto A**

Tanimoto A, Nakashima J, Kohno H, et al. Prostate cancer screening: the clinical value of diffusion-weighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2007;25(1):146-52. [[link](#)]

**383 - Tannock I**

Tannock I, de Wit R, Berry W, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351(15):1502-12. [[link](#)]

**384 - Taplin M**

Taplin M, Rajeshkumar B, Halabi S, et al. Androgen receptor mutations in androgen-independent prostate cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9663. *J Clin Oncol* 2003;21(14):2673-8. [[link](#)]

**385 - Taylor C**

Taylor C, Elson P, Trump D. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11(11):2167-72. [[link](#)]

**386 - Taylor L**

Taylor L, Canfield S, et al. Review of major adverse effects of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *Cancer* 2009;115(11):2388-99. [[link](#)]

**387 - Testa C**

Testa C, Schiavina R, Lodi R, et al. Accuracy of MRI/MRSI-based transrectal ultrasound biopsy in peripheral and transition zones of the prostate gland in patients with prior negative biopsy. *NMR Biomed* 2010;23(9):1017-26. [[link](#)]

### 388 - [Tewari A](#)

Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch D, et al. Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62(1):1-15. [[link](#)]

### 389 - [Theodorescu D](#)

Theodorescu D, Broder S, Boyd J, et al. P53, bcl-2 and retinoblastoma proteins as long-term prognostic markers in localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997;158(1):131-7. [[link](#)]

### 390 - [Thompson I](#)

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

### 391 - [Thompson I](#)

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

### 392 - [Tokuda Y](#)

Tokuda Y, Carlino L, Gopalan A, et al. Prostate cancer topography and patterns of lymph node metastasis. *Am J Surg Pathol* 2010;34(12):1862-7. [[link](#)]

### 393 - [Touijer K](#)

Touijer K, Rabbani F, Otero J, et al. Standard versus limited pelvic lymph node dissection for prostate cancer in patients with a predicted probability of nodal metastasis greater than 1%. *J Urol* 2007;178:120-4. [[link](#)]

### 394 - [Tuncel M](#)

Tuncel M, Souvatzoglou M, Herrmann K, et al. ((11)C)Choline positron emission tomography/computed tomography for staging and restaging of patients with advanced prostate cancer. *Nucl Med Biol* 2008;35(6):689-95. [[link](#)]

### 395 - [Tward J](#)

Tward J, Shrieve D. Correlation of radiotherapy with cause-specific and overall survival in clinically node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol Conference* 2011;29(7 SUPPL. 1). [[link](#)]

### 396 - [Tward J](#)

Tward J, Shrieve DC. Radiotherapy is correlated with superior survival in clinically node positive prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;1):S31. [[link](#)]

### 397 - [Uddin Ahmed H](#)

Uddin Ahmed H, Cathcart P, Chalasani V, et al. Whole-gland salvage high-intensity focused ultrasound therapy for localized prostate cancer recurrence after external beam radiation therapy. *Cancer* 2012;118(12):3071-8. [[link](#)]

### 398 - [Ukimura O](#)

Ukimura O, Coleman J, Taille de la A, et al. Contemporary role of systematic prostate biopsies: indications, techniques, and implications for patient care. *Eur Urol* 2013;63(2):214-30. [[link](#)]

### 399 - [Umbehr M](#)

Umbehr M, Bachmann L, Held U, et al. Combined magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy imaging in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2009;55(3):575-90. [[link](#)]

### 400 - [van den Bergh R](#)

van den Bergh R, Roemeling S, Roobol M, et al. Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *Eur Urol* 2009;55(1):1-8. [[link](#)]

**401 - van der Heide U**

van der Heide U, Kotte A, Dehnad H, et al. Analysis of fiducial marker-based position verification in the external beam radiotherapy of patients with prostate cancer. *Radiother Oncol* 2007;82(1):38-45. [[link](#)]

**402 - van der Kwast TH**

van der Kwast TH, Collette L, Van Poppel H, et al. Impact of pathology review of stage and margin status of radical prostatectomy specimens (EORTC trial 22911). *Virchows Arch* 2006;449(4):428-34. [[link](#)]

**403 - Van der Kwast T**

Van der Kwast T, Bubendorf L, Mazerolles C, et al. Guidelines on processing and reporting of prostate biopsies: the 2013 update of the pathology committee of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *Virchows Arch* 2013;463(3):367-77. [[link](#)]

**404 - van der Poel H**

van der Poel H, de Blok W. Role of extent of fascia preservation and erectile function after robot-assisted laparoscopic prostatectomy. *Urology* 2009;73(4):816-21. [[link](#)]

**405 - van Herk M**

van Herk M, Bruce A, Kroes A, et al. Quantification of organ motion during conformal radiotherapy of the prostate by three dimensional image registration. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33(5):1311-20. [[link](#)]

**406 - van Leeuwen P**

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

**407 - van Oort I**

van Oort I, Bruins H, Kiemeny L, et al. The length of positive surgical margins correlates with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Histopathology* 2010;56(4):464-71. [[link](#)]

**408 - van Oort I**

van Oort I, Witjes J, Kok D, et al. The prognostic role of the pathological T2 subclassification for prostate cancer in the 2002 Tumour-Nodes-Metastasis staging system. *BJU Int* 2008;102(4):438-41. [[link](#)]

**409 - van Oort I**

van Oort I, Witjes J, Kok D, et al. Maximum tumor diameter is not an independent prognostic factor in high-risk localized prostate cancer. *World J Urol* 2008;26(3):237-41. [[link](#)]

**410 - van Tol-Geerdink J**

van Tol-Geerdink J, Leer J, Weijerman P, et al. Choice between prostatectomy and radiotherapy when men are eligible for both: a randomized controlled trial of usual care vs decision aid. *BJU int* 2013;111(4):564-73. [[link](#)]

**411 - van Veggel B**

van Veggel B, van Oort I, Witjes J, et al. Quantification of extraprostatic extension in prostate cancer: different parameters correlated to biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Histopathology* 2011;59(4):692-702. [[link](#)]

**412 - van Vugt H**

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

**413 - van Vugt H**

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

**414 - Vargas C**

Vargas C, Galalae R, Demanes J, et al. Lack of benefit of pelvic radiation in prostate cancer patients with a high risk of positive pelvic lymph nodes treated with high-dose radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1474-82. [[link](#)]

415 - Verhagen P

Verhagen P, van Duijn P, Hermans K, et al. The PTEN gene in locally progressive prostate cancer is preferentially inactivated by bi-allelic gene deletion. J Pathol 2006;208(5):699-707. [[link](#)]

416 - Vesey S

Vesey S, McCabe J, Hounsoms L, et al. UK radical prostatectomy outcomes and surgeon case volume: based on an analysis of the British Association of Urological Surgeons Complex Operation Database. BJU Int 2012;109(3):346-54. [[link](#)]

417 - Vickers A

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

418 - Vilanova J

Vilanova J, Barcelo-Vidal C, Comet J, et al. Usefulness of prebiopsy multifunctional and morphologic MRI combined with free-to-total prostate-specific antigen ratio in the detection of prostate cancer. Am J Roentgenol 2011;196(6):W715-22. [[link](#)]

419 - Villeirs G

Villeirs G, De Meerleer G, De Visschere P, et al. Combined magnetic resonance imaging and spectroscopy in the assessment of high grade prostate carcinoma in patients with elevated PSA: a single-institution experience of 356 patients. Eur J Radiol 2011;77(2):340-5. [[link](#)]

420 - Villers A

Villers A, Puech P, Mouton D, et al. Dynamic contrast enhanced, pelvic phased array magnetic resonance imaging of localized prostate cancer for predicting tumor volume: correlation with radical prostatectomy findings. J Urol 2006;176:2432-7. [[link](#)]

421 - Viswanathan A

Viswanathan A, Yorke E, Marks L, et al. Radiation dose-volume effects of the urinary bladder. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;76(3 Suppl):S116-22. [[link](#)]

422 - Vogelius I

Vogelius I, Bentzen S. A prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer: in regard to Arcangeli C, et al. (Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;78:11-18). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;80(1):316; author reply 316-7. [[link](#)]

423 - Von Bodman C

Von Bodman C, Godoy G, Chade D, et al. Predicting biochemical recurrence-free survival for patients with positive pelvic lymph nodes at radical prostatectomy. J Urol 2010;184(1):143-8. [[link](#)]

424 - Walz J

Walz J, Graefen M, Chun F, et al. High incidence of prostate cancer detected by saturation biopsy after previous negative biopsy series. Eur Urol 2006;50(3):498-505. [[link](#)]

425 - Wang H

Wang H, Veas H, Miralbell R, et al. 18F-fluorocholine PET-guided target volume delineation techniques for partial prostate re-irradiation in local recurrent prostate cancer. Radiother Oncol 2009;93(2):220-5. [[link](#)]

426 - Wang L

Wang L, Akin O, Mazaheri Y, et al. Are histopathological features of prostate cancer lesions associated with identification of extracapsular extension on magnetic resonance imaging? BJU Int 2010;106(9):1303-8. [[link](#)]

427 - Wang L

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

428 - Wang L

Wang L, Mullerad M, Chen H-N, et al. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings



for prediction of extracapsular extension. *Radiology* 2004;232(1):133-9. [[link](#)]

429 - [Wang L](#)

Wang L, Zhang J, Schwartz L, et al. Incremental value of multiplanar cross-referencing for prostate cancer staging with endorectal MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188(1):99-104. [[link](#)]

430 - [Wang P](#)

Wang P, Guo Y-m, Liu M, et al. A meta-analysis of the accuracy of prostate cancer studies which use magnetic resonance spectroscopy as a diagnostic tool. *Korean J Radiol* 2008;9(5):432-8. [[link](#)]

431 - [Weckermann D](#)

Weckermann D, Goppelt M, Dorn R, et al. Incidence of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer, a prostate-specific antigen (PSA) level of < or =10 ng/mL and biopsy Gleason score of < or =6, and their influence on PSA progression-free survival after radical prostatectomy. *BJU Int* 2006;97(6):1173-8. [[link](#)]

432 - [Weinfurt K](#)

Weinfurt K, Anstrom K, Castel L, et al. Effect of zoledronic acid on pain associated with bone metastasis in patients with prostate cancer. *Ann Oncol* 2006;17(6):986-9. [[link](#)]

433 - [Weingärtner K](#)

Weingärtner K, Ramaswamy A, Bittinger A, et al. Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. *J Urol* 1996;156(6):1969-71. [[link](#)]

434 - [Wenske S](#)

Wenske S, Quarrier S, Katz A. Salvage Cryosurgery of the Prostate for Failure After Primary Radiotherapy or Cryosurgery: Long-term Clinical, Functional, and Oncologic Outcomes in a Large Cohort at a Tertiary Referral Centre. *Eur Urol* 2013;64(1):1-7. [[link](#)]

435 - [Wiegel T](#)

Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009;27(18):2924-30. [[link](#)]

436 - [Wilt T](#)

Wilt T, Brawer M, Jones K, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367(3):203-13. [[link](#)]

437 - [Wilt T](#)

Wilt T, MacDonald R, Rutks I, et al. Systematic review: Comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med* 2008;148(6):435-48. [[link](#)]

438 - [Winstanley A](#)

Winstanley A, Sandison A, Bott S, et al. Incidental findings in pelvic lymph nodes at radical prostatectomy. *J Clin Pathol* 2002;55(8):623-6. [[link](#)]

439 - [Wu L](#)

Wu L, Xu J, Ye Y, et al. The clinical value of diffusion-weighted imaging in combination with T2-weighted imaging in diagnosing prostate carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Amer J Roentgenol* 2012;199(1):103-10. [[link](#)]

440 - [Wurschmidt F](#)

Wurschmidt F, Petersen C, Wahl A, et al. (18F)fluoroethylcholine-PET/CT imaging for radiation treatment planning of recurrent and primary prostate cancer with dose escalation to PET/CT-positive lymph nodes. *Radiat Oncol* 2011;6:44. [[link](#)]

441 - [Yerram N](#)

Yerram N, Volkin D, Turkbey B, et al. Low suspicion lesions on multiparametric magnetic resonance imaging predict for the absence of high-risk prostate cancer. *BJU int* 2012;110(11):E783-8. [[link](#)]

442 - [Zeegers M](#)

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

443 - Zelefsky M

Zelefsky M, Kollmeier M, Cox B, et al. Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(1):125-9. [\[link\]](#)

444 - Zelefsky M

Zelefsky M, 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(3):876-81. [\[link\]](#)

445 - Zelefsky M

Zelefsky M, Housman D, Pei X, et al. Incidence of secondary cancer development after high-dose intensity-modulated radiotherapy and image-guided brachytherapy for the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(3):953-9.

446 - Zelefsky M

Zelefsky M, Kollmeier M, Cox B, et al. Improved Clinical Outcomes with High-Dose Image Guided Radiotherapy Compared with Non-IGRT for the Treatment of Clinically Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(1):125-9. [\[link\]](#)

447 - Zelefsky M

Zelefsky M, Pei X, Teslova T, et al. Secondary cancers after intensity-modulated radiotherapy, brachytherapy and radical prostatectomy for the treatment of prostate cancer: incidence and cause-specific survival outcomes according to the initial treatment intervention. *BJU Int* 2012;110(11):1696-701. [\[link\]](#)

448 - Zelefsky M

Zelefsky M, Yamada Y, Fuks Z, et al. Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(4):1028-33. [\[link\]](#)

449 - Zeliadt S

Zeliadt S, Ramsey S, Penson D, et al. Why do men choose one treatment over another? A review of patient decision making for localized prostate Cancer. *Cancer* 2006;106(9):1865-74. [\[link\]](#)

450 - Zeliadt S

Zeliadt S, Penson D, Moinpour C, et al. Provider and partner interactions in the treatment decision-making process for newly diagnosed localized prostate cancer. *BJU int* 2011;108(6):851-6. [\[link\]](#)

451 - Zhang Z

Zhang Z, Li M, Wang H, et al. Antisense therapy targeting MDM2 oncogene in prostate cancer: Effects on proliferation, apoptosis, multiple gene expression, and chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(20):11636-41. [\[link\]](#)

452 - Zhu J

Zhu J, Wang Y, Xu S, et al. Intermittent androgen blockade or continuous androgen blockade in advanced prostate cancer: a meta-analysis of efficacy, quality of life and side effects. *J BUON* 2012;17(2):350-6. [\[link\]](#)

453 - Zietman A

Zietman A, Bae K, Slater J, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1106-11. [\[link\]](#)

454 - Ouden D van den

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.](#)

455 - Abdel-Khalek M

Abdel-Khalek M, El-Baz M, Ibrahiem el-H. Is extended 11-core biopsy valuable in benign prostatic hyperplasia

patients with intermediate serum prostate-specific antigen (4.1-10 ng/ml) and prior negative sextant biopsy? [Scand J Urol Nephrol. 2004;38\(4\):315-20](#)

456 - [Abuzallouf S](#)

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

457 - [Adolfsson J](#)

Adolfsson J, Steineck G, Hedlund PO. Deferred treatment of locally advanced nonmetastatic prostate cancer: a long-term followup. [J Urol 1999;161:505-8.](#)

458 - [Albertsen PC](#)

Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. [JAMA 2005;293:2095-101.](#)

459 - [Albertsen PC](#)

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.](#)

460 - [Albrecht W](#)

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.](#)

461 - [Allen EA](#)

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

462 - [Allsbrook WC](#)

Allsbrook WC, Mangold A, Johnson MH et al. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: Urologic pathologists. [Hum Pathol 2001;32:74-80.](#)

463 - [American Society](#)

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.](#)

464 - [Andel G van](#)

Andel G van, Schlatmann TJM, Karthaus PPM, Heldeweg EH Prostaatkanker. De huidige stand van zaken. Nederl Tijdschr Chroni Ziek, 1998;1:23-6.

465 - [Andel G](#)

Andel G. van. Aspects of health related quality of life in prostate cancer. Proefschrift Universiteit van Amsterdam 2003.

466 - [Anderson](#)

Anderson phase III randomised trial. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53:1097-105.](#)

467 - [Arcangeli G](#)

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.](#)

468 - [Ash D](#)

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.](#)

469 - [Augustin H](#)

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.](#)

470 - [Aus G](#)

Aus G, Abbou CC, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. [Eur Urol 2005;48:546-51.](#)

471 - [Aus G](#)

Aus G, Hugosson J, Norlen L. Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. [J Urol 1995;154:460-5.](#)

472 - [Bales GT](#)

Bales GT, Chodak GW. A controlled trial of bicalutamide versus castration in patients with advanced prostate cancer. [Urology 1996;47\(1A Suppl\):38-43.](#)

473 - [Banthia R](#)

Banthia R, Malcarne VL, Varni 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.](#)

474 - [Battermann JJ](#)

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.](#)

475 - [Battermann JJ](#)

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

476 - [Battermann JJ](#)

Battermann JJ. Salvage treatment in local relapses after permanent prostate brachytherapy. [Radiother Oncol 2004;71 suppl 2:S21.](#)

477 - [Bauman G](#)

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.](#)

478 - [Baxter NN](#)

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.](#)

479 - [Begg CB](#)

Begg CB, Riedel ER, Bach PB, et al. Variations in morbidity after radical prostatectomy. [N Engl J Med 2002;346:1138-44.](#)

480 - [Bero LA](#)

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.](#)

481 - [Beyer DC](#)

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.](#)

482 - [Beyer DC](#)

Beyer DC. Brachytherapy for recurrent prostate cancer after radiation therapy. [Sem Rad Oncol 2003;13:158-65.](#)

483 - [Beyersdorff D](#)

Beyersdorff D, Winkler 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.](#)

484 - [Bill-Axelsson A](#)

Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. [NEJM 2005;352:1977-84.](#)

485 - [Bishara T](#)

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

486 - [Bisson JI](#)

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.](#)

487 - [Bjorck JP](#)

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.

488 - [Blanchard CG](#)

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.](#)

489 - [Blasko JC](#)

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.](#)

490 - [Blasko JC](#)

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.](#)

491 - [Blasko JC](#)

Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE, et al. Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma. [Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;46:839-50.](#)

492 - [Boccon-Gibod L](#)

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.](#)

493 - [Bokhour BG](#)

Bokhour BG, Clark JA, Inui TS et al. Sexuality after treatment for early prostate cancer. [Journal of Gen Intern Med 2001;16:649-55.](#)

494 - [Bolla M](#)

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 randomized trial. [Lancet 2002;360:103-8.](#)

496 - [Bolla M](#)

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.](#)

497 - [Bolla M](#)

Bolla M, Van Poppel H, Collette L et al, for the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: A randomised controlled trial (EORTC trial 22911). [Lancet 2005;366:572-8.](#)

498 - [Booker J](#)

Booker J, Eardley A, Cowan R, et al. Telephone first post-intervention follow-up for men who had radical radiotherapy to the prostat: evaluation of a novel service delivery approach. [Eur J Oncol Nurs 2004;8:325-33.](#)

499 - [Borre M](#)

Borre M, Nerstrøm B, Overgaard J. The natural history of prostate carcinoma based on a Danish population treated with no intend to cure. [Cancer 1997;80:917-28.](#)

500 - [Bostwick DG](#)

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.](#)

**501 - Bowers Hayes S**

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

**502 - Boxhall S**

Boxhall S, Dougherty M. An evaluation of a specialist nursing role for men with prostate cancer, [Urologic Nursing 2003;2:148-52.](#)

**503 - Brachman DG**

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.](#)

**504 - Brenner DJ**

Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. [Cancer 2000;88:398-406.](#)

**505 - Bruchovsky N**

Bruchovsky N, Rennie PS, Coldman AJ et al. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. [Cancer Res 1990;50:2275-82.](#)

**506 - Bubley GJ**

Bubley 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;17:3461-67.](#)

**507 - Butler L**

Butler L, Downe-Wamboldt B, Marsh S et al. Quality of life post radical prostatectomy: a male perspective. [Urolog Nursing 2001;21:283-8.](#)

**508 - Butow PN**

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.](#)

**509 - Buyyounouski MK**

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.](#)

**510 - Byar DP**

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.](#)

**511 - Byar DP**

Byar DP. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. [Cancer 1973;32:1126-30.](#)

**512 - Cagiannos**

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.](#)

**513 - Carlson LE**

Carlson LE, Ottenbreit N, St Pierre M, Bultz BD. Partner understanding of the breast and prostate cancer experience. [Cancer Nursing 2001;24:231-9.](#)

**514 - Carter CA**

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.](#)



**515 - Carter HB**

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.](#)

**516 - Carver CS**

Carver CS, Scheier MF, Weintraub JK. Assessing coping strategies: a theoretically based approach. [J Pers Soc Psychol 1989;56:267-83.](#)

**517 - Cassileth BR**

Cassileth BR, Zupkis RV, Sutton-Smith K, March V. Information and participation preferences among cancer patients. [Ann Int Med 1980;92:832-6.](#)

**518 - Catton C**

Catton C, Milosevic M, Warde P, et al. Recurrent prostate cancer following external beam radiotherapy: follow-up strategies and management. In: Theodorecu D (ed.) Follow-up strategies and management of recurrence in urologic oncology. [Urol Clin North Am 2003;30:751-63.](#)

**520 - Chang A**

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.](#)

**521 - Chang JJ**

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.](#)

**522 - Chaplin BJ**

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](#)

**523 - Cher ML**

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.](#)

**524 - Cheville JC**

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

**525 - Choo R**

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.](#)

**526 - Chybowski FM**

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;148:83-86.](#)

**527 - Ciezki JP**

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.](#)

**528 - Collette L**

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.](#)

**529 - Connolly SS**

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.](#)

530 - Coreil J

Coreil J, Behal R. Man to man prostate cancer support groups. [Cancer Practice 1999;7:122-29.](#)

531 - Cornud F

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.](#)

532 - Cornud F

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.](#)

533 - Cox RL

Prostate Cancer Trialists\ Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. [Lancet 2000;355:1491-8.](#)

534 - Crawford ED

Crawford ED, Bennett CL, Stone NN. Comparison of perspectives of prostate cancer: analysis of survey data. [Urology 1997;50:366-72.](#)

535 - Cresswell SM

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.](#)

536 - Critz FA

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.](#)

537 - Crook J

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.](#)

539 - Cruz M

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.](#)

540 - D Amico AV

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 Sep 16;280\(11\):969-74](#)

541 - Da Silva FC

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.](#)

542 - Davidson PJ

Davidson PJ, Ouden van den D, Schroeder FH. Radical prostatectomy: prospective assessment of mortality and morbidity. [Eur Urol 1996;29:168-73.](#)

543 - Davison BJ

Davison BJ, Degner LF, Morgan TR. Information and decision-making preferences of men with prostate cancer. [Oncol Nurs Forum 1995;22:1401-8.](#)

544 - Davison BJ

Davison BJ, Degner LF. Empowerment of men newly diagnosed with prostate cancer. [Cancer Nursing 1997;20:187-96.](#)

**545 - Davison BJ**

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.](#)

**546 - Davison BJ**

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](#)

**547 - Davison BJ**

Davison BJ, Parker PA, Goldenberg SL. Patients' preferences for communicating a prostate cancer diagnosis and participating in medical decision-making. [Brit J Urol 2004;93:47-51.](#)

**548 - Davison KP**

Davison KP, Pennebaker JW & Dickerson SS. Who talks? The social psychology of illness support groups. [Amer Psychol 2000;55:205-17.](#)

**549 - Dawson NA**

Dawson NA, McLeod DG. The assessment of treatment outcomes in metastatic prostate cancer: changing endpoints. [Eur J Cancer 1997;33:560-5.](#)

**550 - De la Taille A**

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.](#)

**551 - De la Taille A**

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.](#)

**552 - Dearnaley DP**

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.](#)

**553 - Degner LF**

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.](#)

**554 - Dehnad H**

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.](#)

**555 - Denham JW**

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.](#)

**556 - Derweesh IH**

Derweesh IH, Kupelian PA, Zippe C, et al. Continuing trends in pathological stage migration in radical prostatectomy specimens. [Urol Oncol 2004;22:300-6.](#)

**557 - Desai A**

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.](#)

**558 - Djavan B**

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.](#)

**559 - Djavan B**

Djavan B, Ravery 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.

560 - Djavan B

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.

561 - Dunkel-Schetter C

Dunkel-Schetter C, Feinstein LG, Taylor SE & Falke RL. Patterns of coping with cancer. *Health Psychol* 1992;11:79-87.

562 - Echlin KN

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.

563 - Echlin KN

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.

564 - Edelman MJ

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.

565 - Edelman S

Edelman S, Craig A, Kidman AD. Group interventions with cancer patients: efficacy of psychoeducational versus supportie groups. *J Psych Oncol* 2000;18:67-85.

566 - Egan AJ

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.

567 - Eichelberger LE

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.

568 - Ellison LM

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.

569 - Ellison LM

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.

570 - Eng TY

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

571 - Epstein JI

Epstein JI, Allsbrook WC jr, Amin MB et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29(9):1228-42.

572 - Epstein JI

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.

573 - Epstein JL et al

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.

574 - Epstein JL

Epstein JL. Gleasonscore 2-4 adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy: a diagnosis that should not be made. *Am J Surg Pathol* 2000;24:477-8.

575 - Falkmer U

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.

576 - Fallowfield LJ

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.

577 - Farsad M

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.

578 - Feigenberg SJ

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.

579 - Feldman JS

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.

580 - Feldman-Stewart D

Feldman-Stewart D, Brundage MD et al. What questions do patients with curable prostate cancer want answered? *Med Decision Making* 2000; 20:7-19.

581 - Feldman-Stewart D

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.

582 - Fellows GJ

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.

583 - Fergus KD

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.

584 - Ferrell BR

Ferrell BR, Ferrell B The older patient. In J.C.Holland (Ed.), *Psycho-oncology* 1998 (pp. 839-844). New York: Oxford University Press.

585 - Finlay IG

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

586 - Fischer MJ

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

587 - Fischer MJ

Fischer MJ, Visser AP, Voerman AE et al. De medische zorg voor mannen met prostaatkanker in het ziekenhuis. *Tijdschr Gezondheidswetensch* 2006;84:43-9.

588 - Fitch MI

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

**589 - Fleshner NE**

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.](#)

**590 - Fobair P**

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.

**591 - Fosså SD**

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.

**592 - Fossa SD**

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.

**593 - Fowler JE**

Fowler JE, Bigler SA, White PC, Duncan WL. Hormone therapy for locally advanced prostate cancer. *J Urol* 2002;168:546-9.

**594 - Fowler JE**

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.

**595 - Fowler JE**

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.

**596 - Fowler JE**

Fowler JE, Jr., Whitmore WF, Jr. The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *J Urol* 1981;126:372-5.

**597 - Frauscher F**

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.](#)

**598 - Freedland SJ**

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.](#)

**599 - Freedland SJ**

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](#)

**600 - Fütterer JJ**

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.

**601 - Fütterer JJ**

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.

**602 - Gailbraith ME.**

Gailbraith ME., Ramirez 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.

**603 - Garnick M.B.**



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.

604 - Garnick MB

Garnick MB. Hormonal Therapy in the Management of Prostate Cancer: An Historical Overview. *Mol Urol* 1999;3:175-82.

605 - Gheiler E

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.

606 - Gilligan T

Gilligan T, Kantoff PW. Chemotherapy for prostate cancer. *Urology* 2002;60(3 Suppl 1):94-100.

607 - Glajchen M

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.

608 - Gleason DF

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

609 - Gleave M

Gleave M, Bruchovsky N, Goldenberg SL, Rennie P. Intermittent androgen suppression for prostate cancer: rationale and clinical experience. *Eur Urol* 1998;34(Suppl 3):37-41.

610 - Gleave ME

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.

611 - Grado G

Grado G, Collins J, Kriegshauser J. Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology* 1999;53:2-10.

612 - Gray R

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.

613 - Gray R

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.

614 - Gray RE

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.

615 - Gray RE

Gray RE, Fitch M, Phillips C et al. Presurgery experiences of prostate cancer patients and their spouses. *Cancer Practice* 1999;7:130-35.

616 - Green R

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.](#)

617 - Greer S

Greer S. Psycho-oncology: its aims, achievements and future tasks. *Psycho-Oncology* 1994;3:87-101.

618 - Grégoire I

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.

**619 - Grimm PD**

Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, et al. 10 year biochemical (prostate-specific antigen) control op prostate cancer with 125-I brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51:31-40.

**620 - Grise P**

Grise P, Thurman S. Urinary incontinence following treatment of localized prostate cancer. *Cancer Contr* 2001;8:532-9.

**621 - Grober ED**

Grober ED, Tshilias 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.](#)

**622 - Grol R**

Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet*. 2003;362:1225-30.

**623 - Gronberg H**

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;82:564-67.

**624 - Groot MT**

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.

**625 - Groot V de**

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.

**626 - Grossfeld GD**

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.

**627 - Grossklaus DJ**

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](#)

**628 - Grossklaus DJ**

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.](#)

**629 - Guillonneau B**

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.

**630 - Haapiainen R**

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.

**631 - Hall JD**

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.

**632 - Halpern EJ**

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.](#)

**633 - Hamilton W**

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.

634 - [Han M](#)

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.

635 - [Hanks GE](#)

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.

636 - [Hanks GE](#)

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.

637 - [Hanks GE](#)

Hanks GE, Pajak TF, Porter A, et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the radiation therapy oncology group protocol 92-02. *J Clin Oncol* 2003;21:3972-8.

638 - [Hanlon AL](#)

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.

639 - [Harisinghani MG](#)

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.

640 - [Hautmann RE](#)

Hautmann RE, Sauter TW, Wenderoth UK. Radical retropubic prostatectomy: morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases. *Urology* 1994;43:47-51.

641 - [Hedlund PO](#)

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.

642 - [Heesakkers RA](#)

Heesakkers RA, Futterer 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.

643 - [Heidenreich A](#)

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.

644 - [Heidenreich A](#)

Heidenreich A, von Knobloch R, Hofmann R. Current status of cytotoxic chemotherapy in hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol* 2001;39:121-30.

645 - [Heijmink SW](#)

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](#).

646 - [Heijmink SWTPJ](#)

Heijmink SWTPJ, Futterer JJ, Hambrock 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 Jul;244\(1\):184-95. Epub 2007 May 10.](#)

**647 - [Heim HM](#)**

Heim HM, Oei TP. Comparison of prostate cancer patients with and without pain. *Pain* 1993; 53:159-62.

**648 - [Helgason AR](#)**

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 and Nephrol* 2001;35:97-101.

**649 - [Helgesen F](#)**

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.

**650 - [Helgeson VS](#)**

Helgeson VS, Cohen S. Social support and adjustment to cancer: Reconciling descriptive, correlational and intervention research. *Health Psychol* 1996;15:135-48.

**651 - [Henderson A](#)**

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.

**652 - [Herr HW](#)**

Herr HW. Quality of life of incontinent men after radical prostatectomy. *J Urol*, 1994;151:652-4.

**653 - [Hitch PJ](#)**

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.

**654 - [Holmberg L](#)**

Holmberg L, Bill-Axelson A, Helgesen F, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *NEJM* 2002;347:781-9.

**655 - [Horiguchi A](#)**

Horiguchi A, Nakashima J, Horiguchi Y, et al. Prediction of extraprostatic cancer by prostate specific antigen density, endorectal MRI, and biopsy Gleasonscore in clinically localized prostate cancer. [Prostate 2003;56:23-9.](#)

**656 - [Horst van der C](#)**

Horst van der C, Martinez-Portillo FJ, Jünemann KP. Pathofysiologie und Rehabilitation der erektilen Dysfunktion nach nerverhaltender radikaler Prostatektomie. *Urologe* 2005;44:667-73.

**657 - [Horwitz EM](#)**

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.

**658 - [Hoskin PJ](#)**

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.

**659 - [Hricak H](#)**

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.

**660 - [Hu JC](#)**

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.

**661 - [Hu JC](#)**

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.

662 - Huggins C

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.

663 - Hugosson J

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.

664 - Huland H

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.](#)

665 - Hull GW

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.

666 - Hulscher M

Hulscher M, Wensing M, Grol R. Effectieve implementatie: Theorieën en strategieën. Nijmegen: Werkgroep Onderzoek Kwaliteit, 2000

667 - Humphrey PA

Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. [Mod Pathol. 2004;17:292-306.](#)

668 - Humphrey PA

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

669 - Hussain M

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.

670 - Iczkowski KA

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

671 - Incrocci L

Incrocci L, Slob AK. Incidence, etiology, and therapy for erectile dysfunction after external beam radiotherapy for prostate cancer. *Urol* 2002;60:1-7.

672 - Iversen P

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.

673 - Iversen P

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.

674 - Jacobs JR

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.

675 - Jager GJ

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

J Roentgenol 1996;167:1503-7.

676 - Jager GJ

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.

677 - Jakobsson L

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.

678 - Jani AB

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

679 - Johansson JE

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.

680 - Johansson JE

Johansson JE, Andren O, Andersson SO, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. JAMA 2004;291:2713-9.

681 - Johansson JE

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.

682 - Johnson JE

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

683 - Kaisary AV

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.

684 - Kantoff PW

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.

685 - Kattan MW

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.](#)

686 - Kattan MW

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

687 - Kelsey SG

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.

688 - Kim Y

Kim Y, Roscoe JR, 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.

689 - Klotz L

Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? J Clin Oncol 2005;23:8165-9.

690 - Kok de E

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.



691 - Kok de E

Kok de E, Voerman AE, Visser AP, Garssen B. Psychologische problemen van mannen met prostaatcarcinoom. Tijdschr Kanker 2005;29:6-9.

692 - Koper PC

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.

693 - Koper PCM

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.

694 - Kornblith AB

Kornblith AB, Herr HW, Ofman US et al. Quality of life of patients with prostate cancer and their spouses. Cancer 1994;73:2791-802.

695 - Kramer S

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.

696 - Kravchick S

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.

697 - Kravchick S

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.](#)

698 - Krol Y

Krol Y, Dam van FSAM, Horenblas S et al. Informatiebehoefte van mannen met prostaatcarcinoom en hun partners. Ned Tijdschr voor Geneesk 2000;26:431-7.

699 - Krol Y

Krol Y, Dam van FSAM, Horenblas S, et al. Informatiebehoefte van mannen met prostaatcarcinoom en hun partners, NedTijdschrGeneesk 2000;9:431-6.

700 - Kronz JD

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.](#)

701 - Krupnick JL

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.

702 - Kucway R

Kucway R, Vicini F, Huang R, et al. Prostate volume reduction with androgen deprivation therapy before interstitial Brachytherapy. J Urol 2002;167:2443-7.

703 - Kupelian PA

Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy

704 - Lavery JF

Lavery JF, Clarke VA. Prostate cancer. Psychology, Health & Medicine 1999;4:289-302.

705 - Lawton CA

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.

706 - Lawton CA

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.

707 - Lechevallier E

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.](#)

708 - Lee W

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.

709 - Leibel SA

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. *Semin Oncol* 1994;152:1792-8.

710 - Lepore SJ

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.

711 - Lepore SJ

Lepore SJ, Helgeson VS. Social constraints, intrusive thoughts, and mental health after prostate cancer. *J Soc Clin Psychol* 1998;17:89-106.

712 - Leventis AK

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.

713 - Lim AJ

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.

714 - Litwin MS

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.

715 - Litwin MS

Litwin MS, Robert JN, Dhanani N. Health-related quality of life in men with erectile dysfunction. *J Gener Intern Med* 1998;13:159-66.

716 - Liu M

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.

717 - Logothetis CJ

Logothetis CJ, Hoosein NM, Hsieh JT. The clinical and biological study of androgen independent prostate cancer. *Semin Oncol* 1994;21:620-9.

718 - Luboldt HJ

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.](#)

719 - Macdonald OK

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.

720 - MacDougall WS

MacDougal WS. Prostate disease. New York: Random House 1996.

721 - Madsen EL

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.

722 - Manni A

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

723 - Massie MJ

Massie MJ, Popkin MK. Depressive disorders. In J.C.Holland (Ed.), *Psycho-oncology* 1998 (pp. 518-40). New York: Oxford University Press.

724 - Matzkin H

Matzkin H, Perito PE, Soloway MS. Prognostic factors in metastatic prostate cancer. *Cancer* 1993;72 (Suppl):3788-92.

725 - Mazzucchelli R

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.

726 - McDowell PR

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.](#)

727 - McLaren DB

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.

728 - McLeod DG

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.

729 - Medical Research Council

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.

730 - Meltzer D

Meltzer D, Egleston B, Abdalla I. Patterns of prostate cancer treatment by clinical stage and age. *Am J Public Health* 2001;91:126-8.

731 - Merrick GS

Merrick GS, Butler WM, Lief JH, et al. Five-year biochemical outcome after prostate brachytherapy for hormone-naive men > 62 years of age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1253-7.

732 - Merrick GS

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.

733 - Merrick GS

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.

734 - Merrick GS

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.

735 - Mikkola A

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.

736 - Miyaka H

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.

737 - Moinpour CM

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.

738 - Montironi R

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.

739 - Moore KN

Moore KN, Estey A. The early post-operative concerns of men after radical prostatectomy. *J Adv Nurs* 1995;29:1121-9.

740 - Mosse CA

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.

741 - Moyad MA

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.

742 - Mullerad M

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.

743 - Murphy GP

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.

744 - Murphy GP

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.

745 - Murphy WM

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.

746 - Nag S

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.

747 - Nakashima J

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.

748 - Nelson JB

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.

749 - Nesbit RM

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.

750 - Neulander EZ

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.

751 - Newell SA

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.

752 - Newling D

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

753 - Nieuwenhuizen C van

Nieuwenhuizen C van, de Ridder D. Sekseverschillen in omgaan met stress: een overzicht van recente literatuur. Gedrag en Gezondheid 1994;22:55-68.

754 - Niewald M

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.

755 - Niwakawa M

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.

756 - Noguchi M

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.

757 - Norcross-Weintraub F

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.

758 - Norderhaug I

Norderhaug I, Dahl O, Høisæter På, et al. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review of clinical and cost effectiveness. Eur Urol 2003;44:40-6.

759 - Novis DA

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.

760 - Nygaard R

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.

761 - Obek C

Obek C, Louis P, Civantos F, Soloway MS. Comparison of digital rectal examination and biopsy results with the radical prostatectomy specimen. J Urol 1999;161:494-98.

762 - Ockrim JL

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.

763 - Onur R

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.](#)

764 - Ouden D van den

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.

765 - Ouden D van den

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.

766 - Partin AW

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.](#)

767 - Partin AW

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.

768 - Passik SD

Passik SD, Grummon KL. Posttraumatic stress disorder. In J.C.Holland (Ed.), *Psycho-oncology*.2003 (pp. 595-607). New York: Oxford University Press.

769 - Patel MI

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.

770 - Pavone-Macaluso M

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.

771 - Peeters ST

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.

772 - Peeters ST

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.

773 - Peeters ST

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.

774 - Pelger RC

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.

775 - Pelzer A

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.](#)



776 - Perez MA

Perez MA, Skinner EC, Meyerowitz BE. Sexuality and intimacy following radical prostatectomy: Patient and partner perspectives. *Health Psychol* 2002;21: 288-93.

777 - Peschel RE

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

778 - Petrylak DP

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.

779 - Phillips TH

Phillips TH, Thompson IM. Digital rectal examination and carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am* 1991;18:459-65.

780 - Pickles T

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.

781 - Pilepich MV

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.

782 - Pilepich

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.

783 - Pinnock C

Pinnock C, OBrien 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.

784 - Pirl WF

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.

785 - Pollack A

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.

786 - Pollack A

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

787 - Pollack A

Pollack A, Zagars G, Antolak J et al. prostate biopsy status and PSA nadir level as early surrogates for treatment failure: analysis of a prostate cancer randomized radiation dose escalation trial. *Int.J Radiat Oncol Phys* 2002;54:677-85.

788 - Pollack A

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.

789 - Poppel H van

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.

790 - Post PN

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.

791 - Potosky AL

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.

792 - Potters L

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.

793 - Potters L

Potters L. Permanent prostate brachytherapy in men with clinically localised prostate cancer. *Clin Oncol* 2003;15:301-15.

794 - Poulos CK

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.](#)

795 - Presti JC Jr1

Presti JC Jr1, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. *J Urol.* 2000 Jan;163(1):163-6; discussion 166-7.

796 - Pound CR

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

797 - Prando A

Prando A, Wallace S. Helical CT of prostate cancer: early clinical experience. *AJR* [Am J Roentgenol](#) 2000;175:343-6.

798 - Prapotnich D

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.

799 - Ptacek JT

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.

800 - Quilty PM

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.

801 - Ragde H

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.

802 - Raina R

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.

803 - Rana A.

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.

804 - Ravery V

Ravery V, Boccon-Gibod L. T3 prostate cancer: how reliable is clinical staging? [Semin Urol Oncol](#) 1997;15:202-6.

**805 - Reed D**

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.

**806 - Remzi M**

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.](#)

**807 - Reyes AO**

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

**808 - Renshaw AA**

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.

**809 - Riemens E**

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.

**810 - Rietbergen JBW**

Rietbergen JBW. Voorkeur voor laparoscopische boven open prostatectomie. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2006;150:138.

**811 - Ritterband LM**

Ritterband LM, Spielberger CD. Depression in a cancer patient population. *J Clinic Psych in Medical Settings* 2001, 8, 85-93.

**812 - Roach 3rd M**

Roach 3rd M. Hormonal therapy and radiotherapy for localized prostate cancer: who, where and how long? *J Urol* 2003;170:S35-41

**813 - Robinson JW**

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.

**814 - Robinson L**

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.

**815 - Roesch SC**

Roesch SC, Adams L, Hines A et al. Coping with prostate cancer: a meta-analytic review. *J Behav Med* 2005;28:281-93.

**816 - Rohr RL**

Rohr RL. Incidental adenocarcinoma in transurethral resections of the prostate. [Am J Surg Pathol 1987;11:53-8.](#)

**817 - Roscigno M**

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.](#)

**818 - Rowland JH**

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.

**819 - Ruijter TEG**

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.](#)

820 - Ruijter TEG

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.

821 - Saad F

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.

822 - Sakr WA

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

823 - Sakr WA

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.

824 - Sala E

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.

825 - Salomon L

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.

826 - Samson DJ

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.

827 - Sauvain JL

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.](#)

828 - Schag CA

Schag CA, Ganz PA, Wing DS et al. Quality of life in adult survivors of lung, colon and prostate cancer. Qual Life Res 1994;3:127-41.

829 - Schalken JA

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.

830 - Schapira MM

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.

831 - Schellhammer PF

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

832 - Scher HI

Scher HI, Mazumdar M, Kelly WK. Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target. J Natl Cancer Inst 1996;88:1623-34.

833 - Scherr D

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

834 - Scherr DS

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.

**835 - Schild SE**

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

**836 - Schmid DT**

Schmid DT, John H, Zweifel R, et al. Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: initial experience. Radiology 2005;235:623-8.

**837 - Schröder FH**

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.

**838 - Schröder FH**

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.

**839 - Schulman CC**

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.

**840 - Scolieri MJ**

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

**841 - Shearer RJ**

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.

**842 - Shiple WU**

Shiple 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;152:1799-805.

**843 - Singer PA**

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.

**844 - Small EJ**

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.

**845 - Smith DC**

Smith DC. Secondary hormonal therapy. Semin Urol Oncol 1997;15:3-12.

**846 - Smith Sedhev AE**

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.

**847 - Soerdjbalie-Maikoe V**

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.

**848 - Soloway MS**

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.

849 - Spijker van t

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.

850 - Srigley JR

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.

851 - Stamey TA

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

852 - Stanford JL

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.

853 - Steginga SK

Steginga SK, Occhipinti S, Dunn J et al. The supportive care needs of men with prostate cancer. Psycho-Oncology 2001;10:66-75.

854 - Steginga SK

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.

855 - Steginga SK

Steginga SK, Pinnock C, Gardner M et al. Evaluating peer support for prostate cancer: the Prostate Cancer Peer Support Inventory. Brit J Urol 2005;95:46-50.

856 - Stein SL

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

857 - Steinberg GD

Steinberg GD, Bales GT, Brendler CB. An analysis of watchful waiting for clinically localized prostate cancer. J Urol 1998;159:1431-6.

858 - Steineck G

Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. New England J Medic 2002;347:790-6.

859 - Stephenson AJ

Stephenson AJ, Eastham JA. Role of salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer after radiation therapy. J Clin Oncol. 2005;23:8198-203.

860 - Stephenson AJ

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

861 - Stewart CS

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.

862 - Stock RG

Stock RG, Stone NN. The effect of prognostic factors on therapeutic outcome following transperineal prostate



brachytherapy. *Sem Sur Oncol* 1997;13:454-60.

**863 - Stokes SH**

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.

**864 - Stone NN**

Stone NN, Stock RG. Complications following permanent prostate brachytherapy. *Eur Urol* 2002;42:7-33.

**865 - Studer UE**

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.

**866 - Studer UE**

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.

**867 - Swanson GP**

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.

**868 - Swanson GP**

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

**869 - Tannock IF**

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.

**870 - Tannock IF**

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.

**871 - Tarcan T**

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.](#)

**872 - Taylor CD**

Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:2167-72.

**873 - Taylor SE**

Taylor SE. Adjustment to threatening events: a theory of cognitive adaptation. *Americ Psychol* 1983;38:1161-73.

**874 - Tefilli MV**

Tefilli MV, Gheiler EL, Tiguert R, et al. Salvage surgery or salvage radiotherapy for locally recurrent prostate cancer. *Urology* 1998;52:224-9.

**875 - Telöken C**

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

**876 - Templeton H**

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

**877 - Thomas MD**

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.

**878 - Tiguert R**

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.](#)

**879 - Tinzl M**

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.

**880 - Trachtenberg J**

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

**881 - Tyrrell CJ**

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.

**882 - Ukimura O**

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.](#)

**883 - Vaidya A**

Vaidya A, Soloway MS. Salvage radical prostatectomy for radiorecurrent prostate cancer: morbidity revisited. *J Urol* 2000;164:1998-2001.

**884 - Valicenti RK**

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

**885 - Van der Kwast ThH**

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

**886 - Van der Linden YM**

Van der Linden YM, Lok JJ, Martijn H, et al. For the Dutch Bone Metastasis Study Group. Single fraction radiotherapy is efficacious: a further analysis of the Dutch Bone Metastasis Study controlling for the influence of retreatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:528-37.

**887 - van Dijck JAA**

van Dijck JAA, Coebergh JWW, Siesling S, Visser O. Trends of cancer in the Netherlands 1989-1998. Utrecht: Vereniging van Integrale Kankercentra, 2002

**888 - Van Lin EN**

Van Lin EN, Futterer 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

**889 - Oers**

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

**890 - Vicini FA**

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.

**891 - Vicini Fa**

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.

**892 - Vicini Fa**

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.

**893 - Vis AN**

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.](#)

**894 - Visser AP**

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.

**895 - Visser AP**

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 comparisment with benign prostate hyperplasia patients. *Patient Educ Couns* 2003;49:225-32.

**896 - Visser AP**

Visser AP, van Andel G.. Psychosocial and educational aspects in prostate cancer patients. *Patient Educ and Couns* 2003;49:203-6.

**897 - Visser GE**

Visser GE, Klinken PC van, Postma-Schuit FCE. Inventarisatie voorlichtings- en ondersteuningsbehoefte van patiënten met prostaatkanker en hun partners. Integraal Kankercentrum Amsterdam, 1997.

**898 - Voerman AE**

Voerman AE, Fischer MJ, Visser AP et al. Prostaatkanker: een literatuuroverzicht van psychosociale problemen en psychosociale interventies. *Gedrag en Gezondheid* 2004;32:251-70

**899 - Voerman AE**

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.

**900 - Voerman AE**

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.

**901 - VTV**

Volksgezondheid Toekomst Verkenning (VTV), Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: RIVM, <http://www.nationaalkompas.nl>> Gezondheid en ziekte\ Ziekten en aandoeningen\ Kanker\ Prostaatkanker, 12 mei 2003.

**902 - Voogt de HJ**

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.

**903 - Voogt E**

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.

**904 - Vugia HD**

Vugia HD. Support groups in oncology: Building hope through the human bond. *Journal of Psychosocial*

Oncology 1991;9:89-108.

905 - Wallner KE

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

906 - Walsh PC

Walsh PC, Marschke P, Ricker D, et al. Patient reported incontinence and sexual function following anatomic radical prostatectomy. Urol 2000;55:58.

907 - Walsh PC

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

908 - Wang L

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.

909 - Ward JF

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.

910 - Waselenko JK

Waselenko JK, Dawson NA. Management of progressive metastatic prostate cancer. Oncology 1997;11:1551-60.

911 - Waymont B

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.

912 - Weber BA

Weber BA, Navarro P. .Psychosocial consequences of prostate cancer: 30 years of research. Geriatric Nursing 2005;26:166-75.

913 - Weber BA

Weber BA, Roberts BL, McDougall GJ. Exploring the efficacy of support groups for men with prostate cancer. Geriatric Nursing 2000;23:250-3.

914 - Wilson NM

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.](#)

915 - Wilt T

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.

916 - Winkler MH

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.](#)

917 - Wirth MP

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.

918 - Wirth MP

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.

919 - Wirth MP

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.

920 - Witjes JA

Witjes JA. Geen voorkeur voor laparoscopische boven open prostatectomie. NTvG 2006;150:139.

921 - Wolf JS

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.

922 - Wolfs GG

Wolfs GG, Knottnerus JA, van der Horst FG et al. Determinants of doctor consultation for micturition problems in an elderly male population. Europ J Urol 1998;33:1-10.

923 - Wong F

Wong F, Stewart DE, Dancey J et al. Men with prostate cancer: influence of psychological factors on informational needs and decision making. J Psychosom Research 2000;49:13-9.

924 - Wu JS

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.

925 - Yock T

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.

926 - Yurdakul G

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.

927 - Zangos S

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.

928 - Zelefsky M

Zelefsky M, Leibel S, Gaudin P et al. Dose escalation with three-dimensional-conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41:491-500.

929 - Zelefsky MJ

Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. J Urol 2001;166:876-81.

930 - Zelefsky MJ

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.

931 - Zelefsky MJ

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.

932 - Zietman AL

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.

933 - [Zincke H](#)

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.

934 - [Zincke H](#)

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.

935 - [Afshar-Oromieh A](#)

Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Holland-Letz T, Hadaschik BA, Giesel FL, Debus J, Haberkorn U. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014; 41(1): 11-20. [\[link\]](#)

936 - [Morigi JJ](#)

Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Tang R, Ho B, Nguyen Q, Hruby G, Fogarty G, Jagavkar R, Kneebone A, Hickey A, Fanti S, Tarlinton L, Emmett L. Prospective comparison of 18F-Fluoromethylcholine versus 68Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients who have rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy. Journal of Nuclear Medicine 2015; 56(8): 1185-1190. [\[link\]](#)

937 - [Akaza H](#)

Akaza H, Hinotsu S, Usami M, Arai Y, Kanetake H, Naito S, et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. Cancer. 2009 Aug 1;115(15):3437-45. [\[link\]](#)

938 - [Arai Y](#)

Arai Y, Akaza H, Deguchi T, Fujisawa M, Hayashi M, Hirao Y, et al. Evaluation of quality of life in patients with previously untreated advanced prostate cancer receiving maximum androgen blockade therapy or LHRHa monotherapy: a multicenter, randomized, double-blind, comparative study. Journal of cancer research and clinical oncology. 2008; 134: 1385-96. [\[link\]](#)

939 - [Baczyk M](#)

Baczyk M, Czepczynski R, Milecki P, Pisarek M, Oleksa R, Sowinski J. 89Sr versus 153Sm-EDTMP: comparison of treatment efficacy of painful bone metastases in prostate and breast carcinoma. Nucl Med Commun. 2007; 28: 245-50. [\[link\]](#)

940 - [Bahl A](#)

Bahl A, Oudard S, Tombal B, Ozguroglu M, Hansen S, Kocak I, et al. Impact of cabazitaxel on 2-year survival and palliation of tumour-related pain in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated in the tropic trial. Annals of oncology 2013;24:2402-8.10. [\[link\]](#)

941 - [Basch E](#)

Basch E, Autio K, Ryan CJ, Mulders P, Shore N, Kheoh T, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer: Patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2013; 14: 1193-99. [\[link\]](#)

942 - [Beer TM](#)

Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. The New England journal of medicine 2014;371:424-33. [\[link\]](#)

943 - [Berthold DR](#)

Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival of the TAX 327 study. J Clin Oncol 2008;26(2):242-245. [\[link\]](#)

944 - [Bilen MA](#)

Bilen MA, Johnson MM, Mathew P, Pagliaro LC, Araujo JC, Aparicio A, et al. Randomized phase 2 study of bone-targeted therapy containing strontium-89 in advanced castrate-sensitive prostate cancer. Cancer. 2015; 121: 69-76. [\[link\]](#)



**945 - Bono JS**

Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* (London, England) 2010;1147-54. [[link](#)]

**946 - Buchali K**

Buchali K, Correns HJ, Schuerer M, Schnorr D, Lips H, Sydow K. Results of a double blind study of 89-strontium therapy of skeletal metastases of prostatic carcinoma. *Eur J Nucl Med*. 1988; 14: 349-51. [[link](#)]

**947 - Cella D**

Cella D, Ivanescu C, Holmstrom S, Bui CN, Spalding J, Fizazi K. Impact of enzalutamide on quality of life in men with metastatic castration-resistant prostate cancer after chemotherapy: Additional analyses from the AFFIRM randomized clinical trial. *Annals of Oncology*. 2015; 26: 179-85. [[link](#)]

**948 - De Bono JS**

De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011; 364: 1995-2005. [[link](#)]

**949 - Fagerlund A**

Fagerlund A, Cormio L, Palangi L, Lewin R, Santanelli di Pompeo F, Elander A, Selvaggi G. Gynaecomastia in patients with prostate cancer: a systematic review. *PLoS One* 2015;10(8):e0136094. [[link](#)]

**950 - Fizazi K**

Fizazi K, Faivre L, Lesaunier F, Delva R, Gravis G, Rolland F, et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2015; 16: 787-94. [[link](#)]

**951 - Fizazi K**

Fizazi K, Jones R, Oudard S, Efsthathiou E, Saad F, Wit R, et al. Phase III, randomized, double-blind, multicenter trial comparing orteronel (TAK-700) plus prednisone with placebo plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that has progressed during or after docetaxel-based therapy: ELM-PC 5. *Journal of clinical oncology* 2015:723-31. [[link](#)]

**952 - Fizazi K**

Fizazi K, Lesaunier F, Delva R, Gravis G, Rolland F, Priou F, et al. A phase III trial of docetaxel-estramustine in high-risk localised prostate cancer: a planned analysis of response, toxicity and quality of life in the GETUG 12 trial. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990). 2012; 48: 209-17. [[link](#)]

**953 - Fizazi K**

Fizazi K, Scher HI, Miller K, Basch E, Sternberg CN, Cella D, et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *The Lancet Oncology* 2014:1147-56. [[link](#)]

**954 - Fizazi K**

Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2012:983-92. [[link](#)]

**955 - Fossa SD**

Fossa SD, Slee PH, Brausi M, et al. Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III study of the European organization for research and treatment of cancer genitourinary group. *J Clin Oncol* 2001;19(1):62-71. [[link](#)]

**956 - Goodman OB**

Goodman OB, Jr., Flaig TW, Molina A, Mulders PF, Fizazi K, Suttman H, et al. Exploratory analysis of the visceral disease subgroup in a phase III study of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases*. 2014; 17: 34-9. [[link](#)]

**957 - Gravis G**

Gravis G, Boher JM, Fizazi K, Joly F, Priou F, Marino P, et al. Prognostic Factors for Survival in Noncastrate Metastatic Prostate Cancer: Validation of the Glass Model and Development of a Novel Simplified Prognostic Model. *European urology*. 2015; 68: 196-204. [\[link\]](#)

**958 - Gravis G**

Gravis G, Boher JM, Joly F, Soulie M, Albiges L, Priou F, et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer: Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. *European urology*. 2015, 10. [\[link\]](#)

**959 - Gravis G**

Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013; 14: 149-58. [\[link\]](#)

**960 - Gravis G**

Gravis G, Marino P, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Patients' self-assessment versus investigators' evaluation in a phase III trial in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2014; 50: 953-62. [\[link\]](#)

**961 - Han SH**

Han SH, de Klerk JM, Tan S, van het Schip AD, Derksen BH, van Dijk A, et al. The PLACORHEN study: a double-blind, placebo-controlled, randomized radionuclide study with (186)Re-etidronate in hormone-resistant prostate cancer patients with painful bone metastases. Placebo Controlled Rhenium Study. *Journal of nuclear medicine*. 2002; 43: 1150-6.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Study.+Journal+of+nuclear+medicine.+2002%3B+43%3A+1150-6>

**962 - Harland S**

Harland S, Staffurth J, Molina A, Hao Y, Gagnon DD, Sternberg CN, et al. Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2013;3648-57. [\[link\]](#)

**963 - Hoskin P**

Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: A prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *The Lancet Oncology*. 2014; 15: 1397-406. [\[link\]](#)

**964 - Hussain M**

Hussain M, Wolf M, Marshall E, et al. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol* September 1994, 12(9): 1868-1875. [\[link\]](#)

**965 - James ND**

James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2015, 10. [\[link\]](#)

**966 - Kantoff PW**

Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010, 363(5): 411-422. [\[link\]](#)

**967 - Kelly WK**

Kelly WK, Scher HI. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome. *J Urol* 1993, 149: 607-609. [\[link\]](#)

**968 - Lei JH**

Lei JH, Liu LR, Wei Q, Song TR, Yang L, Meng Y, et al. Androgen-deprivation therapy alone versus combined with radiation therapy or chemotherapy for nonlocalized prostate cancer: a systematic review and

meta-analysis. Asian journal of andrology. 2016; 18. [\[link\]](#)

**969 - [Lewington VJ](#)**

Lewington VJ, McEwan AJ, Ackery DM, Bayly RJ, Keeling DH, Macleod PM, et al. A prospective, randomised double-blind crossover study to examine the efficacy of strontium-89 in pain palliation in patients with advanced prostate cancer metastatic to bone. Eur J Cancer. 1991; 27: 954-8. [\[link\]](#)

**970 - [Logothetis CJ](#)**

Logothetis CJ, Basch E, Molina A, Fizazi K, North SA, Chi KN, et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. The Lancet Oncology 2012;1210-7. [\[link\]](#)

**971 - [Loriot Y](#)**

Loriot Y, Miller K, Sternberg CN, Fizazi K, De Bono JS, Chowdhury S, et al. Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2015; 16: 509-21. [\[link\]](#)

**972 - [Manni A](#)**

Manni A, Bartholomew M, Caplan R, et al. Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. J Clin Oncol 1988 Sep, 6(9): 1456-1466. [\[link\]](#)

**973 - [Manni A](#)**

Manni A, Santen RJ, Boucher AE, et al. Hormone stimulation and chemotherapy in advanced prostate cancer: interim analysis of an ongoing randomized trial. Anticancer Res 1986, 6: 309-314. [\[link\]](#)

**974 - [Merseburger AS](#)**

Merseburger AS, Scher HI, Bellmunt J, Miller K, Mulders PF, Stenzl A, et al. Enzalutamide in European and North American men participating in the AFFIRM trial. BJU international. 2015; 115: 41-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=BJU+international.+2015%3B+115%3A+41-9>.

**975 - [Morris MJ](#)**

Morris MJ, Molina A, Small EJ, De Bono JS, Logothetis CJ, Fizazi K, et al. Radiographic progression-free survival as a response biomarker in metastatic castration-resistant prostate cancer: COU-AA-302 results. Journal of Clinical Oncology. 2015; 33: 1356-63. [\[link\]](#)

**976 - [Mottet N](#)**

Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology 2016. [\[link\]](#)

**977 - [Mulders PF](#)**

Mulders PF, Molina A, Marberger M, Saad F, Higano CS, Chi KN, et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate in an elderly patient subgroup (aged 75 and older) with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel-based chemotherapy. European urology 2014;875-83. [\[link\]](#)

**978 - [Nilsson S](#)**

Nilsson S, Franzen L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, et al. Two-year survival follow-up of the randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of radium-223 chloride in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. Clinical genitourinary cancer. 2013; 11: 20-26. [\[link\]](#)

**979 - [Nilsson S](#)**

Nilsson S, Franzen L, Parker C, Tyrrell C, Blom R, Tennvall J, et al. Bone-targeted radium-223 in symptomatic, hormone-refractory prostate cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled phase II study. The Lancet Oncology. 2007; 8: 587-94. [\[link\]](#)

**980 - [Nome R](#)**

Nome R, Hernes E, Bogsrud TV, Bjoro T, Fossa SD. Changes in prostate-specific antigen, markers of bone metabolism and bone scans after treatment with radium-223. Scandinavian journal of urology. 2015; 49: 211-7. [\[link\]](#)

**981 - Oosterhof GO**

Oosterhof GO, Roberts JT, Reijke TM, Engelholm SA, Horenblas S, Maase H, et al. Strontium(89) chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: a phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Genitourinary Group. *European urology* 2003;519-26. [[link](#)]

**982 - Parker C**

Parker C, Nilsson DHS, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, Chodacki A, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2013; 369: 213-23. [[link](#)]

**983 - Porter AT**

Porter AT, McEwan AJ, Powe JE, Reid R, McGowan DG, Lukka H, et al. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993; 25: 805-13. [[link](#)]

**984 - Porter AT**

Porter AT, McEwan AJ. Strontium-89 as an adjuvant to external beam radiation improves pain relief and delays disease progression in advanced prostate cancer: results of a randomized controlled trial. *Semin Oncol*. 1993; 20: 38-43. [[link](#)]

**985 - Rajan P**

Rajan P, Frew JA, Wilson JM, Azzabi AS, McMenemin RM, Stockley J, et al. Feasibility study of a randomized controlled trial comparing docetaxel chemotherapy and androgen deprivation therapy with sequential prostatic biopsies from patients with advanced non-castration-resistant prostate cancer. *Urologic oncology*. 2015; 33: 337. [[link](#)]

**986 - Rathkopf DE**

Rathkopf DE, Smith MR, Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, Souza P, et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *European urology* 2014;815-25. [[link](#)]

**987 - Robinson D**

Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015;161(5):1215-1228. [[link](#)]

**988 - Roque IFM**

Roque IFM, Martinez-Zapata MJ, Scott-Brown M, Alonso-Coello P. Radioisotopes for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; CD003347. [[link](#)]

**989 - Ryan CJ**

Ryan CJ, Smith MR, Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *The New England journal of medicine* 2013;138-48. [[link](#)]

**990 - Ryan CJ**

Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2015;152-60. [[link](#)]

**991 - Sartor AO**

Sartor AO, Tangen CM, Hussain MHA, et al. Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer. A Southwest Oncology Group Trial (SWOG 9426). *Cancer* Jun 2008, 112(11): 2393-2400. [[link](#)]

**992 - Sartor O**

Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: Results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2014; 15: 738-46. [[link](#)]

**993 - Sartor O**

Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ, Quick DP, Ell PJ, Coleman RE, et al. Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urology*. 2004; 63: 940-5. [\[link\]](#)

994 - [Sartot O](#)

Sartot O, Gomella GL, Gagnier P, et al. Dutasteride and bicalutamide in patients with hormone-refractory prostate cancer: the Therapy Assessed by Rising PSA (TARP) study rationale and design. *Can J Urol* 2009, 16(5): 4806-4812. [\[link\]](#)

995 - [Scher HI](#)

Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *The New England journal of medicine*. 2012; 367: 1187-97. [\[link\]](#)

996 - [Sharifi N](#)

Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA* 2005;294(2):238-244. [\[link\]](#)

997 - [Small EJ](#)

Small EJ, Meyer M, Marshall ME, et al. Suramin therapy for patients with symptomatic hormone-refractory prostate cancer: results from a randomized phase III trial comparing suramin plus hydrocortisone to placebo plus hydrocortisone. *J Clin Oncol* 2000;18(7):1440-1450. [\[link\]](#)

998 - [Sternberg CN](#)

Sternberg CN, Bono JS, Chi KN, Fizazi K, Mulders P, Cerbone L, et al. Improved outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: Results from the phase III AFFIRM trial. *Annals of Oncology* 2014:429-34. [\[link\]](#)

999 - [Sweeney CJ](#)

Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2015; 373: 737-46. [\[link\]](#)

1000 - [Tannock I](#)

Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W, et al. Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *J Clin Oncol* 1989;7(5):590-597. [\[link\]](#)

1001 - [Taylor CD](#)

Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* November 1993, 11(11): 2167-2172. [\[link\]](#)

1002 - [Tucci M](#)

Tucci M, Bertaglia V, Vignani F, Buttigliero C, Fiori C, Porpiglia F, et al. Addition of Docetaxel to Androgen Deprivation Therapy for Patients with Hormone-sensitive Metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology*. 2015, 10. [\[link\]](#)

1003 - [Vale CL](#)

Vale CL, Burdett S, Rydzewska LH, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol*. 2016 Feb;17(2):243-56, 10. [\[link\]](#)

1004 - [Albertsen PC](#)

Albertsen PC, Klotz L, Tombal B, et al. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol* 2014; 65: 565-573. [\[link\]](#)

1005 - [Calais da Silva FE](#)

Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urooncological Group. *Eur Urol* 2009; 55(6): 1269-1277. [\[link\]](#)

1006 - [Cormie P](#)

Cormie P, Galvao DA, Spry N, et al. Can supervised exercise prevent treatment toxicity in patients with prostate cancer initiating androgen-deprivation therapy: a randomised controlled trial. *BJU International* 2015; 115(2): 256-266. [[link](#)]

**1007 - [Crook J](#)**

Crook J, O'Callaghan C, Duncan G, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(10):895-903. [[link](#)]

**1008 - [Gravis G](#)**

Gravis G, Marino P, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Patients' self-assessment versus investigators' evaluation in a phase III trial in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2014; 50: 953-62. [[link](#)]

**1009 - [MRC](#)**

MRC,. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *Br J Urol* 1997; 79(2): 235-246. [[link](#)]

**1010 - [Salonen AJ](#)**

Salonen AJ, Taari K, Ala-Opas M, et al. The FinnProstate Study VII: intermittent versus continuous androgen deprivation in patients with advanced prostate cancer. *J Urol* 2012; 187(6): 2074-2081. [[link](#)]

**1011 - [Ehdale B](#)**

Ehdale B, Atoria CL, Gupta A et al. Androgen deprivation and thromboembolic events in men with prostate cancer.

[Cancer 2012;118\(13\):3397-406.](#)



# Bijlagen

## 1. Samenstelling werkgroep

Alle werkgroepleden zijn afgevaardigd namens wetenschappelijke verenigingen of namens patiëntenverenigingen en hebben daarmee het mandaat voor hun inbreng [zie bijlage 2]. Bij de samenstelling van de werkgroep is zo veel mogelijk rekening gehouden met landelijke spreiding en inbreng van betrokkenen uit zowel academische als algemene ziekenhuizen/instellingen.

## 2. Leden werkgroep richtlijn 2013 / revisie 2016

### Richtlijn 2013

#### *Kernteam*

Prof. dr. Th.M. de Reijke, uroloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, voorzitter

Prof. dr. R.J.A. van Moorselaar, uroloog, VU Medisch Centrum Amsterdam

Prof. dr. M. van Vulpen, radiotherapeut-oncoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht

#### *Overige leden*

Prof. dr. J.O. Barentsz, radioloog, Universitair Medisch Centrum St. Radboud Nijmegen

Drs. J.L.L.M. Coenen, medisch oncoloog, Isala klinieken, Zwolle

Prof. dr. J.A. Gietema, medisch oncoloog, Universitair Medisch Centrum, Groningen

Mw. dr. C.A. Hulsbergen-van de Kaa, patholoog, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen

Dr. L. Incrocci, radiotherapeut, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Dr. I.J. de Jong, uroloog, Universitair Medisch Centrum Groningen

C. Laarakker, ProstaatKankerStichting

Mw. dr. I. van Oort, uroloog, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen

Prof. dr. R.C.M. Pelger, uroloog, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Mw. dr. E. Rociu, radioloog, St. Franciscus Gasthuis, Rotterdam

Mw. C. Tillier, verpleegkundig specialist, Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam

J. Vierdag, ProstaatKankerStichting

Drs. R. Vink, patholoog, Stichting Laboratorium voor Pathologie, Enschede

Dr. W.V. Vogel, nucleair geneeskundige, Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam

Naast bovenstaande leden maakte dr. E. van Lin (radiotherapeut, Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen) in eerste instantie ook deel uit van de werkgroep.

Behalve bovenstaande leden van de werkgroep heeft ook een aantal niet leden (op onderdelen) een belangrijke bijdrage geleverd aan de totstandkoming van deze richtlijn. De werkgroep dankt in het bijzonder:

- prof. dr. C.H. Bangma en dr. M.J. Roobol (afdeling urologie Erasmus MC Rotterdam) voor hun bijdrage aan het hoofdstuk over screening en vroeg-detectie;
- radiotherapeuten dr. J.L. Noteboom (UMC Utrecht), dr. F.J. Pos (NKI-AvL) en drs. H.A.M. Vanhauten (UMC Groningen) voor hun bijdragen aan de paragrafen over radiotherapie,
- arts-onderzoeker/promovendus drs. M. de Rooij (afdeling radiologie UMC St. Radboud Nijmegen) voor zijn bijdrage aan de paragraaf over beeldvorming, onderdeel MRI.

Het literatuuronderzoek en het opstellen van de concept conclusies voor het evidence based gedeelte van de revisie werd uitgevoerd door dr. J. Vlayen [Medical Evaluation & Technology Assessment, ME-TA, België], mw. drs. Y. Smit [onafhankelijk epidemiologisch onderzoeker] en mw. drs. D. Stemkens [IKNL]. Medewerkers van het IKNL waren verantwoordelijk voor de procesbegeleiding en secretariële ondersteuning.

#### *Ondersteuning*

Drs. J. de Groot, adviseur, Integraal Kankercentrum Nederland

Drs. T. van Vegchel, adviseur, Integraal Kankercentrum Nederland

Mw. H.W.G. Hamelers-Paulus, secretaresse, Integraal Kankercentrum Nederland

#### *Onderzoekers patiëntenparticipatie*

T. Brouwer, onderzoeker/GZ psycholoog, Brouwer Bruggenbouwer in de zorg (tot oktober 2012)

T. de Lange MSc, onderzoeker, Vrije Universiteit, Amsterdam (vanaf oktober 2012)  
J. van de Meijden, onderzoeker, Vrije Universiteit, Amsterdam (vanaf oktober 2012)  
C.A.C.M. Pittens MSc, onderzoeker, Vrije Universiteit, Amsterdam (tot oktober 2012)

### **Revisie 2016**

#### *Werkgroepleden*

Prof. dr. Th.M. de Reijke, uroloog, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, voorzitter  
Drs. J.L.L.M. Coenen, medisch oncoloog, Isala klinieken, Zwolle  
Prof. dr. J.A. Gietema, medisch oncoloog, Universitair Medisch Centrum, Groningen  
Prof. dr. R.J.A. van Moorselaar, uroloog, VU Medisch Centrum Amsterdam  
Dr. W.V. Vogel, nucleair geneeskundige, Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis, Amsterdam

#### *Ondersteuning*

Drs. J. de Groot, adviseur, Integraal Kankercentrum Nederland  
Mw. H.W.G. Hamelers-Paulus, secretaresse, Integraal Kankercentrum Nederland

### *3. Onafhankelijkheid werkgroepleden*

Alle leden van de richtlijnwerkgroep hebben een belangenverklaring ingevuld en daarbij aangegeven onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn.

### *4. Betrokken en autoriserende verenigingen*

#### Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU)

#### Organisatie

Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL)

#### Betrokken verenigingen

Nederlandse Internisten Vereniging (NIV) / Nederlandse Vereniging voor Medische Oncologie (NVMO)  
Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG)  
Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)  
Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)  
Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)  
Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU)  
ProstaatKankerStichting  
Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN)

#### Autoriserende verenigingen

Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)  
Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde (NVNG)  
Nederlandse Vereniging voor Radiotherapie en Oncologie (NVRO)  
Nederlandse Vereniging voor Pathologie (NVVP)  
Nederlandse Vereniging voor Radiologie (NVvR)  
Nederlandse Vereniging voor Urologie (NVU)  
Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN)

#### De volgende verenigingen stemmen in met de inhoud

Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)  
Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties

#### Financiering

De revisie van de richtlijn vond plaats op basis van een door de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS) aan de NVU toegekende subsidie.

### *5. Wetenschappelijke onderbouwing*

Elk hoofdstuk van de richtlijn is volgens een vast stramien opgebouwd, namelijk aanbevelingen, literatuurbespreking, conclusies, overwegingen. De aanbevelingen in deze richtlijn] zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek.

### **Zoekstrategie**

Voor het evidence based gedeelte van de revisie werd per uitgangsvraag vooraf bepaald in welke databases (bijv. Medline en Cochrane database of systematic reviews) werd gezocht naar artikelen in welke taal (bijvoorbeeld Engels en Nederlands) en uit welke periode (bijvoorbeeld de periode vanaf de vorige richtlijn).

### **Selectie**

Aanbevelingen werden gebaseerd op 'best evidence' en daarom werd naast selectie op relevantie tevens geselecteerd op bewijskracht. Hiervoor werd gebruik gemaakt van de volgende hiërarchische indeling van studiedesigns gebaseerd op bewijskracht:

- meta-analyses en systematische reviews;
- gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's);
- gecontroleerde studies (CT's).

Waar deze niet voorhanden waren werd verder gezocht naar vergelijkend cohortonderzoek, vergelijkende patiënt controle-onderzoeken of niet-vergelijkend onderzoek.

### **Critical appraisal**

De geselecteerde artikelen zijn beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek door middel van het invullen van de checklist critical appraisal respectievelijk het GRADE evidence profile. In de laatste kolom van de evidence tables wordt een samenvatting gegeven van de critical appraisal. De mate van bewijskracht en het niveau van bewijs zijn in de conclusies van de verschillende hoofdstukken weergegeven. De belangrijkste literatuur waarop de conclusies zijn gebaseerd is daarbij vermeld.

### **Oorspronkelijke richtlijn versus revisie**

De op bovenstaande wijze bij de revisie van 2013 evidence based uitgewerkte onderdelen van deze richtlijn zijn:

- In hoofdstuk 3 (Diagnostiek), paragraaf 3.3 (Beeldvormend onderzoek), de onderdelen PET-CT (met name plaats PET-CT bij het bepalen van de initiële pelviene lymfeklierstatus van bewezen prostaatcarcinoom) en MRI.
- In hoofdstuk 5 (Behandeling T1-2 Nx0 M0), paragraaf 5.8 (1<sup>e</sup> jaar na behandeling).
- In hoofdstuk 6 (Behandeling T3-4 Nx1 M0), paragrafen 6.3.2 (Radicale prostatectomie) en 6.5 (De rol van radiotherapie bij pN+M0 prostaatcarcinoom)
- In hoofdstuk 8 (Behandeling castratie-resistent prostaatcarcinoom), paragraaf 8.5 (Bisfosfonaten)
- In hoofdstuk 11 (Nazorg en nacontrole), paragraaf 11.4 (Verpleegkundige zorg en nazorg bij hormonale therapie).

Van deze evidence based uitgewerkte onderdelen is de paragraaf over bisfosfonaten (hoofdstuk 8) uitgewerkt op basis van GRADE, de overige onderdelen op basis van de EBRO systematiek.

Voor de overige (niet evidence based uitgewerkte) onderdelen vond een "consensus-based" revisie plaats, waarbij werkgroepleden zelf de literatuursearch uitvoerden, zorgden voor selectie, beoordeling en beschrijving van literatuur.

## **6. Indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht**

Bijlage 6 Indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht

### **6a. EBRO methodiek**

Tabel 1: Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van het aan de conclusie ten grondslag liggend bewijs

Niveau van bewijs	Conclusie gebaseerd op	Formulering
1	Eén systematische review (A1) of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2	Het is aangetoond dat...; men dient...
2	Tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B	Het is aannemelijk dat...; men zou...moeten...
3	Eén onderzoek van niveau A2, B of C	

		Er zijn aanwijzingen dat...; men kan...
4	Mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden)	De werkgroep is van mening dat...

**Tabel 2: Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies**

Voor artikelen betreffende interventie	
A1	Systematische reviews die tenminste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn.
A2	Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en met voldoende omvang en consistentie.
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)

Voor artikelen betreffende diagnostiek	
A1	Onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of beslistkundig 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 gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipale, 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

**6b GRADE methodiek**

De kwaliteit van bewijs wordt weergegeven in vier categorieën: hoog, matig, laag en zeer laag. RCT's starten hoog en observationele studies starten laag. Vijf factoren verlagen de kwaliteit van de evidentie (beperkingen in onderzoeksopzet, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, publicatie bias) en drie factoren kunnen de kwaliteit van de evidentie verhogen (sterke associatie, dosis-respons relatie, plausibele (residuele) confounding) (zie tabel 3).

**Tabel 3 GRADE methodiek voor het graderen van bewijs**

Quality of evidence	Study design	Lower if *	Higher if *
<b>High (4)</b>	<b>Randomized trial</b>	<b>Study limitations</b>	<b>Large effect</b>
<b>Moderate (3)</b>		-1 Serious	+ 1 Large
<b>Low (2)</b>	<b>Observational study</b>	-2 Very serious	+ 2 Very large
		<b>Inconsistency</b>	<b>Dose response</b>
		-1 Serious	+ 1 Evidence of a gradient
		-2 Very serious	
		<b>Indirectness</b>	<b>All plausible confounding</b>
<b>Very low (1)</b>		-1 Serious	+ 1 Would reduce a

		-2 Very serious <b>Imprecision</b> -1 Serious -2 Very serious <b>Publication bias</b> -1 Likely -2 Very likely	+ 1 Would suggest a spurious effect when results show no effect
--	--	--	--

### Algehele kwaliteit van bewijs

Omdat het beoordelen van de kwaliteit van bewijs in de GRADE-benadering per uitkomstmaat geschiedt is er behoefte aan het bepalen van de algehele kwaliteit van bewijs. Zowel voor als na het literatuuronderzoek wordt door de richtlijnwerkgroep bepaald welke uitkomstmaten cruciaal, belangrijk en niet belangrijk zijn.

Het niveau van de algehele kwaliteit van bewijs wordt in principe bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs. Als echter de kwaliteit van het bewijs verschilt tussen de verschillende cruciale uitkomstmaten en de

- uitkomstmaten wijzen in verschillende richtingen (zowel gewenst als ongewenste effecten) of de balans tussen gewenste en ongewenste effecten is onduidelijk, dan bepaalt de laagste kwaliteit van bewijs van de cruciale uitkomstmaten de algehele kwaliteit van bewijs;
- uitkomstmaten in dezelfde richting wijzen (richting gewenst of richting ongewenst effecten), dan bepaalt de hoogste kwaliteit van bewijs van de cruciale uitkomstmaat dat op zichzelf voldoende is om de interventie aan te bevelen de algehele kwaliteit van bewijs.

**Tabel 4: Formulering conclusies op basis van kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat**

Kwaliteit van bewijs	Interpretatie	Formulering conclusie
<b>Hoog</b>	Er is <b>veel vertrouwen</b> dat het werkelijk effect dicht in de buurt ligt van de schatting van het effect.	Er is bewijs van hoge kwaliteit dat... (Referenties)
<b>Matig</b>	Er is <b>matig vertrouwen</b> in de schatting van het effect: het werkelijk effect ligt waarschijnlijk dicht bij de schatting van het effect, maar er is een mogelijkheid dat het hier substantieel van afwijkt.	Er is bewijs van matige kwaliteit dat... (Referenties)
<b>Laag</b>	Er is <b>bepert vertrouwen</b> in de schatting van het effect: het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect.	Er is bewijs van lage kwaliteit dat... (Referenties)
<b>Zeer laag</b>	Er is <b>weinig vertrouwen</b> in de schatting van het effect: het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van de schatting van het effect.	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat... (Referenties)
<b>Formulering algehele kwaliteit van bewijs: hoog/matig/laag/zeer laag</b>		

## 7. Format Overwegingen en Formuleren van aanbevelingen

### 7a. EBRO methodiek

Naast de evidence uit de literatuur [conclusie] zijn er andere overwegingen die meespelen bij het formuleren van de aanbeveling. Deze aspecten worden besproken onder het kopje 'Overwegingen' in de richtlijntekst. Hierbij wordt de conclusie op basis van de literatuur door de werkgroepleden geplaatst in de context van de dagelijkse praktijk en maken zij een afweging van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van de conclusie(s) in combinatie met deze overwegingen.

## Uitgangsvraag

Conclusie[s]

Overwegingen

[vormende]  
Aanbeveling

Voor het gestructureerd en transparant beschrijven van de overige overwegingen en aanbevelingen is een checklist 'overige overwegingen' en een checklist 'formuleren van aanbevelingen' opgesteld.

**Checklist 'overige overwegingen'**

Eén of meerdere conclusies leidt c.q. leiden tot één aanbeveling. Per aanbeveling wordt één checklist 'overige overwegingen' ingevuld.

Als een bepaald diagnostisch instrument of bepaalde behandeling niet werkzaam is dient geen gebruik gemaakt te worden van dit diagnostisch instrument of deze behandeling. Overwegingen zijn dan niet bijdragend en worden niet beschreven.

Beschrijving welke aspecten van de geselecteerde items 'overige overwegingen' van belang zijn en hoe:	
Klinische relevantie:	...
Veiligheid:	...
Patiënten perspectief:	etc.
Professioneel perspectief:	
Kosteneffectiviteit:	
Organisatie:	
Maatschappij:	

Uitleg items checklist 'overige overwegingen'

Klinische relevantie: bepalen door professionals en evt. literatuuronderzoek

Sterkte van het effect vergeleken met geen interventie

Consistentie van het beschikbare bewijs uit de verschillende studies

Generaliseerbaarheid

*Voorbeeld: een bepaalde behandeling kan een significante verbetering van symptomen geven die patiënten echter niet als zodanig ervaren, dus klinisch niet relevant*

Veiligheidsissues: bepalen door professionals en evt. literatuuronderzoek

Bijwerkingen, risico's of complicaties op korte en lange termijn

Gebruik bij comorbiditeit / gelijktijdig gebruik medicatie en/of interventie

*Voorbeeld: fysieke comorbiditeit kan bepaalde behandelingen uitsluiten.*

Patiëntenperspectief: bepalen door professionals, patiënten en eventueel literatuuronderzoek

Voorkeuren / te verwachten compliance / te verwachten tevredenheid / kwaliteit van leven

*Voorbeeld: diagnostiek of behandeling waarvoor minder ziekenhuisbezoek nodig is; behandeling die makkelijker toe te dienen is; behandeling die sneller effect laat zien*

Professioneel perspectief: bepalen door professionals

Kennis en ervaring met technieken/therapie

Risico's die professional loopt bij het toepassen van de interventie / tijdsparing of het verlies aan tijd door het invoeren van de interventie

Houding, normen en waarden van de professional

*Voorbeeld: een nieuwe techniek die nog niet alle professionals beheersen.*

Kosteneffectiviteit:



Bepalen door professionals, indien gewenst en mogelijk kosteneffectiviteitsanalyse door expert. Kosteneffectiviteit in verhouding tot bestaande ingrepen/behandelingen voor deze ziekte.

**Organisatorische factoren:** bepalen door professionals

De beschikbaarheid/aanwezigheid van faciliteiten & medicijnen

De wijze waarop de organisatie van de zorg aangeboden dient te worden / grootte van de verandering in de organisatie-zorgproces / infrastructuur voor implementatie

*Voorbeeld: een bepaalde diagnostiek of behandeling kan alleen in bepaalde centra worden uitgevoerd in verband met de aanwezigheid van faciliteiten zoals een PET scan.*

**Maatschappelijke factoren:** bepalen door professionals

Vergoeding door verzekeraars / Industriële belangen / Ethische overwegingen / Juridische overwegingen / Politieke en strategische consequenties

*Voorbeeld: indien twee behandelingen even effectief zijn en één behandeling wordt vergoed, zal deze laatste behandeling worden aanbevolen.*

### Checklist 'formulieren van aanbevelingen'

In de praktijk kunnen er per uitgangsvraag meerdere conclusies zijn, met verschillend niveau van bewijs. Indien er meerdere conclusies bij de uitgangsvraag zijn geformuleerd is het van belang de conclusies te prioriteren. Het niveau van bewijs van de conclusie die het meest van belang is voor het formuleren van de aanbeveling wordt meegenomen in de checklist 'formulieren van aanbevelingen'.

Niveau van bewijs conclusie	Effect overige overwegingen op concept aanbeveling	Classificatie aanbeveling	Formulering aanbeveling
1 of 2 Hoge mate van bewijs	Versterkt concept aanbeveling of is neutraal	Sterke aanbeveling	Er dient
1 of 2 Hoge mate van bewijs	Verzwakt concept aanbeveling	Aanbeveling	Er wordt geadviseerd
3 of 4 Lage mate van bewijs	Versterkt concept aanbeveling of is neutraal	Aanbeveling	Er wordt geadviseerd
3 of 4 Lage mate van bewijs	Verzwakt concept aanbeveling	Geen aanbeveling	Er kan geen aanbeveling worden gegeven. Optioneel: de werkgroep is van mening dat

### 7b. GRADE methodiek

Naast de evidence uit de literatuur (conclusies) zijn er andere overwegingen die meespelen bij het formuleren van de aanbeveling. Deze aspecten worden besproken onder het kopje 'Overwegingen' in de richtlijntekst. Hierin worden de conclusies (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 conclusie(s) in combinatie met deze overwegingen.

Uitgangsvraag

Conclusie(s)

Overige overwegingen

Aanbeveling

### Tabel: Van bewijs naar aanbeveling

Algehele kwaliteit van bewijs / zeer laag	hoog / matig / laag
--	---------------------

	Beslissing <sup>1</sup>	Toelichting
--	-------------------------	-------------

<b>1. Kwaliteit van het bewijs</b> Is de algehele kwaliteit van bewijs hoog?	ja nee of onduidelijk	...
<b>2. Balans tussen gewenste en ongewenste effecten</b> Overtreffen de <i>gunstige</i> effecten de <i>ongunstige</i> effecten, of de <i>ongunstige</i> effecten de <i>gunstige</i> effecten aanzienlijk en is de werkgroep hier zeker van?	ja nee of onduidelijk	...
<b>3. Patiëntenperspectief</b> Hanteren vrijwel alle patiënten hetzelfde perspectief op de <i>wenselijkheid</i> of de <i>onwenselijkheid</i> van de aan te bieden interventie?	ja nee of onduidelijk	...
<b>4. Professioneel perspectief</b> Hanteren vrijwel alle zorgverleners hetzelfde perspectief op de wenselijkheid of de onwenselijkheid van de aan te bieden interventie?	ja nee of onduidelijk	...
<b>Onderstaande factoren alleen evalueren als een positief geformuleerde aanbeveling wordt overwogen</b>		
<b>5. Middelenbeslag</b> Zijn de netto-gunstige effecten de (extra) middelen waard?	ja nee of onduidelijk ...	...
<b>6. Organisatie van zorg</b> Zijn voldoende condities van zorg-organisatorische aard aanwezig om de interventie toe te passen?	ja nee of onduidelijk	...
<b>7. Maatschappelijk perspectief</b> Zijn voldoende condities van maatschappelijke aard aanwezig om de interventie toe te passen?	ja nee of onduidelijk	...
1. Indien een of meerdere factoren worden geëvalueerd met 'ja' neemt de waarschijnlijkheid van een sterke aanbeveling toe.		
Sterkte van de aanbeveling zwak (conditioneel)		sterk /

**Toelichting bij Tabel****1. Kwaliteit van het bewijs**

Hoe hoger de algehele kwaliteit van het bewijs, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een sterke (positieve of negatieve) aanbeveling.

## 2. Balans van gewenste en ongewenste effecten

Hoe groter het verschil is tussen de gewenste en ongewenste effecten, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een sterke (positieve of negatieve) aanbeveling. Hoe kleiner dit verschil of hoe meer onzekerheid over de grootte van het verschil, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een conditionele aanbeveling.

- Bespreken effectiviteit in relatie tot bijwerkingen en complicaties in het licht van de kwaliteit van bewijs, de precisie van de effectgrootte en minimaal klinisch relevant geacht voordeel.
- Sterkte van het effect vergeleken met geen interventie.
- Aanwezigheid van co-morbiditeit.
- Klinisch niet relevantie van het effect.

## 3. Patiëntenperspectief

Hoe groter de uniformiteit in waarden en voorkeuren van patiënten bij het afwegen van de voor- en nadelen van een interventie, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een sterke (positieve of negatieve) aanbeveling.

## 4. Professioneel perspectief

Hoe groter de uniformiteit in waarden en voorkeuren van professionals ten aanzien van de toepasbaarheid van een interventie, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een sterke (positieve of negatieve) aanbeveling.

- Kennis en ervaring met technieken/therapieën.
- Risico's die professional loopt bij het toepassen van de interventie.
- Verwachte tijdsbesparing.
- Verlies aan tijd door het invoeren van de interventie.

*N.B.: de hierna volgende factoren (5, 6 en 7) alleen evalueren als een positief geformuleerde aanbeveling wordt overwogen! Een positief geformuleerde aanbeveling is een aanbeveling waarbij een bepaalde interventie wel 'dient' plaats te vinden (sterk) of wel 'kan worden overwogen' (zwak/conditioneel). Als dat daarentegen juist niet het geval is, is sprake van een negatief geformuleerde aanbeveling.*

## 5. Middelenbeslag

Hoe minder middelen er worden gebruikt (m.a.w. hoe lager de kosten van een interventie zijn vergeleken met de beschouwde alternatieven en andere kosten gerelateerd aan de interventie), des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een sterke aanbeveling. Hoe meer onzekerheid over het middelenbeslag, des te waarschijnlijker wordt een conditionele aanbeveling.

## 6. Organisatie van zorg

Hoe meer onzekerheid of de geëvalueerde interventie daadwerkelijk op landelijke schaal toepasbaar is, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een conditionele aanbeveling.

- De beschikbaarheid/aanwezigheid van faciliteiten & medicijnen.
- De wijze waarop de organisatie van de zorg aangeboden dient te worden/grootte van de verandering in de organisatie-zorgproces/infrastructuur voor implementatie.
- Voorbeeld: een bepaalde diagnostiek of behandeling kan alleen in bepaalde centra worden uitgevoerd in verband met de aanwezigheid van faciliteiten zoals een PET scan.

## 7. Maatschappelijk perspectief

(Juridische overwegingen/ethische overwegingen/industriële belangen/vergoeding door verzekeraars/politieke en strategische consequenties)

Hoe groter de onzekerheid hierover is, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een conditionele aanbeveling.

- Indien twee behandelingen even effectief zijn waarvan één behandeling wordt vergoed, zal deze laatste behandeling mogelijk de voorkeur hebben.

## **Methode voor het formuleren van aanbevelingen**

Grade kent twee soorten aanbevelingen: sterke aanbevelingen of conditionale (zwakke) aanbevelingen. De

sterkte van aanbevelingen reflecteert de mate van vertrouwen waarin - voor de groep patiënten waarvoor de aanbevelingen zijn bedoeld - de gewenste effecten opwegen tegen de ongewenste effecten.

Formulering:

- Sterke aanbevelingen: Er dient... te worden gegeven/gedaan.
- Zwakke/conditionale aanbevelingen: Er dient te worden overwogen om ..... te geven/te doen.

#### *8. Uitgangsvragen evidence based gedeelte revisie*

Uitgangsvragen evidence based gedeelte revisie

Vraag 1a: Plaats van (mp)MRI bij de diagnostiek van prostaatcarcinoom [primaire of bij negatief biopt]  
Is (mp)MRI geïndiceerd bij de primaire diagnostiek van prostaatcarcinoom?

Vraag 1b: Plaats van (mp)MRI bij stadiëring van bewezen prostaatcarcinoom [lokaal] en N?  
Is (mp)MRI geïndiceerd bij de stadiëring [lokaal en pelviene lymfeklieren] van bewezen prostaatcarcinoom?

Is PET/CT geïndiceerd bij het bepalen van de pelviene lymfeklierstatus van bewezen prostaatcarcinoom?

Vraag 1c: Is MRI-geleide biopsie geïndiceerd bij de primaire diagnostiek van prostaatcarcinoom?

Vraag 2a: Is er een voordeel in overleving - van pN+M0 patiënten met prostaatcarcinoom - bij behandeling door radicale prostatectomie (met of zonder hormonale therapie) in vergelijking met hormonale therapie alleen?

Vraag 2b: Is er een voordeel in overleving - van pN+M0 patiënten met prostaatcarcinoom - bij behandeling door uitwendige radiotherapie met hormonale therapie in vergelijking met hormonale therapie alleen?

Vraag 3a: Wat is - bij patiënten met castratie-resistent prostaatcarcinoom met botmetastasen - het effect van bisfosfonaten (clodronaat, pamidronaat of zoledronaat) en denosumab (in vergelijking met placebo) op preventie en reductie van 'skeletal related events', pijn, morbiditeit en mortaliteit?

Vraag 3b: Wat is - bij patiënten met castratie-resistent prostaatcarcinoom met botmetastasen - het effect van bisfosfonaten (alleen zoledronaat) - in vergelijking met denosumab - op preventie en reductie van 'skeletal related events', pijn, morbiditeit en mortaliteit?

Vraag 4a: Bij patiënten die behandeld zijn voor gelokaliseerd prostaatcarcinoom, leidt deze behandeling tot somatische en/of psychische problemen in het 1<sup>e</sup> jaar na behandeling?

Vraag 4b: Wat zijn de somatische en/of psychische problemen in het eerste jaar na hormonale therapie voor gemetastaseerd prostaatcarcinoom?

#### *10. Evidence tabellen*

deze zijn op te vragen bij IKNL [online@iknl.nl](mailto:online@iknl.nl)

#### *11. Actualisatie*

De kerngroep van de richtlijnwerkgroep prostaatcarcinoom (aantal leden werkgroep, procesbegeleider IKNL) blijft na autorisatie van de richtlijn intact. De kerngroep vergadert tenminste eenmaal per jaar [zo nodig vaker] om op basis van eigen inzichten en/of signalen uit het veld te beoordelen of hernieuwde aanvulling en/of revisie van [onderdelen van] de richtlijn gewenst is. Als dat aan de orde is, verzoekt de kerngroep de meest bij het desbetreffende onderwerp betrokken vereniging[en] de revisie te financieren, bijvoorbeeld door middel van een hierop gericht beroep op SKMS gelden.

#### *12. Houder van richtlijn*

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren.

Het Integraal Kankercentrum Nederland draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

#### *13. Juridische betekenis van richtlijnen*

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken.

Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden.

De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts.

#### *14. Verantwoording*

Het Integraal Kankercentrum Nederland bevordert dat mensen met kanker en hun naasten zo dicht mogelijk bij huis toegang hebben tot een samenhangend en kwalitatief verantwoord zorgaanbod. Het Integraal Kankercentrum Nederland is opgericht om behandeling, zorg en klinisch onderzoek binnen de oncologie te verbeteren. Daarnaast heeft het een taak in het opzetten en ondersteunen van netwerken voor palliatieve zorg.

Het Integraal Kankercentrum Nederland werkt aan multidisciplinaire richtlijnontwikkeling voor de oncologische en palliatieve zorg. Naast deze ontwikkeling van richtlijnen faciliteert het Integraal Kankercentrum Nederland ook het onderhoud, het beheer, de implementatie en de evaluatie van deze richtlijnen.

De leidraad voor de ontwikkeling van de richtlijnen voor oncologische en palliatieve zorg is het AGREE instrument. Dit instrument is gemaakt voor de beoordeling van bestaande, nieuwe en herziene richtlijnen. Het AGREE Instrument beoordeelt zowel de kwaliteit van de verslaglegging als de kwaliteit van bepaalde aspecten van de aanbevelingen. Het beoordeelt de kans dat een richtlijn zijn gewenste doel zal behalen, maar niet de daadwerkelijke impact op patiëntuitkomsten.

Het AGREE Instrument is opgebouwd uit 23 items verdeeld over zes domeinen. Elk domein beslaat een aparte dimensie van kwaliteit van richtlijnen, namelijk:

**Onderwerp en doel** betreft het doel van de richtlijn, de specifieke klinische vragen waarop de richtlijn een antwoord geeft en de patiëntenpopulatie waarop de richtlijn van toepassing is.

**Betrokkenheid van belanghebbenden** richt zich op de mate waarin de richtlijn de opvattingen van de beoogde gebruikers weerspiegelt.

**Methodologie** hangt samen met het proces waarin bewijsmateriaal is verzameld en samengesteld en met de gebruikte methoden om aanbevelingen op te stellen en te herzien.

**Helderheid en presentatie** gaat over het taalgebruik en de vorm van de richtlijn.

**Toepassing** houdt verband met de mogelijke organisatorische, gedragsmatige en financiële consequenties van het toepassen van de richtlijn.

**Onafhankelijkheid van de opstellers** betreft de onafhankelijkheid van de aanbevelingen en erkenning van mogelijke conflicterende belangen van leden van de werkgroep

## 15. Implementatie en evaluatie

### Implementatie

Het bevorderen van het gebruik van de richtlijn begint met een brede verspreiding van de richtlijn. Er wordt een mailing verstuurd naar de professionals via de (wetenschappelijke) verenigingen en de werkgroepen van IKNL. Ook is de richtlijn gepubliceerd op <http://www.oncoline.nl/>. Tevens is er een artikel of manuscript ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. Ook in andere tijdschriften of bij bijvoorbeeld nascholingsbijeenkomsten wordt de richtlijn onder de aandacht gebracht. Om het gebruik in de dagelijkse praktijk te bevorderen is er een samenvattingskaart van de richtlijn gemaakt. Daarnaast beschikt IKNL over een toolbox ter ondersteuning van de IKNL adviseurs netwerken c.q. professionals in het veld voor de implementatie van de richtlijn. De toolbox bevat:

- Een overzicht van de aanbevelingen.
- De kernboodschappen (belangrijkste inhoudelijke boodschappen).
- Een basis PowerPoint presentatie voor IKNL adviseurs netwerken en werkgroepleden van deze richtlijn.
- Een implementatieplan voor deze richtlijn (incl. indicatoren voor evaluatie van deze richtlijn). Dit plan bevat voor de belangrijkste aanbevelingen uit de richtlijn een overzicht van belemmerende en bevorderende factoren voor de implementatie. Op basis hiervan beschrijft het plan de belangrijkste doelgroepen en (adviezen voor) concrete acties om implementatie te bevorderen.
- Een training aan de IKNL adviseurs netwerken.

### Evaluatie

Tijdens de ontwikkeling van de richtlijn zijn indicatoren voor de evaluatie van de aanbevelingen in de richtlijn opgesteld. Met gegevens uit de NKR en eventuele andere bronnen (NVU registratie, het door KWF gesubsidieerde IKNL/UMC St. Radboud onderzoek naar de kwaliteit van prostaatankerzorg in Nederland dat eind 2013 start) worden deze indicatoren geregistreerd. Hiermee wordt vastgesteld in hoeverre de richtlijn wordt nageleefd. De resultaten van de evaluatie kunnen aanknopingspunten vormen voor de volgende revisie van de richtlijn en/of voor tussentijdse aanpassing van het implementatieplan.

## 16. Verpleegkundige zorg bij radiotherapie

### Verpleegkundige zorg bij radiotherapie

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 (daar waar "zij" staat kan ook "hij" worden gelezen, waar hij of patiënt staat wordt tevens partner of naasten bedoeld) 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 (geef voedingsadviezen ook op papier mee)
  - ◆ 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
  - ◆ zie ook de richtlijnen *Voeding en dieet* van de Landelijke Werkgroep Dietisten Oncologie [Prostaatacarcinoom](#).
- leefregels
  - ◆ stoppen met roken (zie ook de richtlijn [Tabaksverslaving](#));
  - ◆ 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 angst voor pijn of besmetting en schaamtegevoel. Probeer hierover een open gesprek met de patiënt aan te gaan (zie ook de verpleegkundige richtlijn [Veranderd sexueel functioneren](#)).

#### *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 (zie ook de richtlijnen *Voeding en dieet* van de Landelijke Werkgroep Dietisten Oncologie [Prostaatcarcinoom](#)). 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 (zie ook de verpleegkundige richtlijn [Veranderd sexueel functioneren](#));
- 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? [242](#) [243](#) [244](#)

### 17. Samenstelling werkgroep

#### 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.

#### 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 Prostaatkanker 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

### *18. 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.

### *19. 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.

### *20. Totstandkoming van de aanbevelingen*

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](http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/handleiding_ebro))-beoordelingsformulieren. 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.

### 21. 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 [Implementatie](#)). De richtlijn wordt getoetst bij de eindgebruiker in verschillende IKC-regio's middels documentatieprojecten.

### 22. 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.

### 23. 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.

### 24. 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, alleen door niet commerciële partijen.

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.

## 25. Uitgangsvragen

### Hoofdstuk 1. Diagnostiek

- Welke elementen uit de anamnese zijn relevant voor de diagnose prostaatacarcinoom?
- Welk lichamelijk onderzoek is relevant voor de diagnostiek en stagering?
- Kan het rectaal toucher voorafgaand aan de PSA-bepaling worden uitgevoerd?
- Bij welke patiënten is het zinvol om voor het stellen van de diagnose prostaatacarcinoom 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 prostaatbiopsie worden verricht en bewerkt voor de diagnostiek en de gradering van prostaatacarcinoom?
- In welke situatie is er een indicatie voor herbiopsie?
- Wat zijn de pathologische prognostische factoren bij prostaatacarcinoom?

### Hoofdstuk 2. Behandeling gelokaliseerd prostaatacarcinoom

- Wat zijn de te verwachten uitkomsten en de kans op bijwerkingen en complicaties bij patiënten met een gelokaliseerd prostaatacarcinoom 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 prostaatacarcinoom T1-T2, rekening houdend met de risicogroep en de kans op schade door de behandeling?

### Hoofdstuk 3. Behandeling lokaal uitgebreid prostaatacarcinoom

- 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 prostaatacarcinoom?
- 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 prostaatacarcinoom?
- Wat zijn de resultaten van uitwendige radiotherapie bij cT3 tumoren?
- Voor welke patiënten met een lokaal uitgebreid prostaatacarcinoom 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 oncologie-verpleegkundigen?

### Hoofdstuk 5. Behandeling lokaal recidief prostaatcarcinoom

- 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 prostaatcarcinoom

- 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 prostaatcarcinoom (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 prostaatcarcinoom

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

#### *27. 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 halfwaardetijd 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 dunne naaldbiopsie 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 bestralingsessie.

### **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 (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 blaaspier of medicamenteuze, (antipsychotica, antidepressiva, antiparkinsonmiddelen, parasymphatholytica), 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 prostaatcarcinoom 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.

### **Prostaatcarcinoom**

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

*28. Betrokken verenigingen*

Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Urologie

Organisatie

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

Mandaterende verenigingen/instanties

Nederlandsche Internisten Vereniging  
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  
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).

# Notities

## Indeling van de onderbouwing naar de mate van bewijskracht

Voor artikelen betreffende interventie	
<b>A1</b>	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;
<b>A2</b>	gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerd, dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie;
<b>B</b>	gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle-onderzoek);
<b>C</b>	niet-vergelijkend onderzoek;
<b>D</b>	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Voor artikelen betreffende diagnostiek	
<b>A1</b>	onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde 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;
<b>A2</b>	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 gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipele, 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>B</b>	vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;
<b>C</b>	niet-vergelijkend onderzoek;
<b>D</b>	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Niveau van bewijs van de conclusies	
<b>1</b>	ten minste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2;
<b>2</b>	ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;
<b>3</b>	ten minste één onderzoek van niveau A2, B of C;
<b>4</b>	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

# Disclaimer

## Disclaimer:

De informatie op [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) en op afgeleide producten van deze website is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) sluit iedere aansprakelijkheid voor de opmaak en de inhoud van de richtlijnen uit, ook voor de gevolgen die de toepassing van de richtlijnen in de patiëntenzorg mocht hebben. Het IKNL staat wel open voor attentie op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van de richtlijnen. U kunt daarvoor contact opnemen met IKNL door een e-mail te sturen naar: [oncoline@iknl.nl](mailto:oncoline@iknl.nl)

## Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

## Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. Het IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

## Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) en afgeleide producten van deze website berusten bij het IKNL en houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van het IKNL en houder van de richtlijn. U kunt een verzoek voor toestemming richten aan het IKNL, Postbus 19079, 3501 DB Utrecht. Het IKNL behandelt dit verzoek samen met de relevante houder van de richtlijn.

Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) of naar richtlijnen op deze website. Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

## Links naar externe partijen

De inhoud van de website [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) en afgeleide producten van [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl) bevatten links naar externe websites met informatie, producten of diensten die door andere partijen dan het IKNL worden aangeboden. Deze links zijn uitsluitend ter informatie. Het IKNL heeft geen zeggenschap over deze websites en is niet verantwoordelijk of aansprakelijk voor de daarop aangeboden inhoud.

## Bescherming persoonsgegevens

Door gebruikers verstrekte persoonsgegevens voor de e-mailservice of de inlogmogelijkheid van <http://www.oncoline.nl/> zullen door het IKNL vertrouwelijk worden behandeld. Gegevens zullen niet worden verstrekt aan derden.