

Gereviseerde richtlijn 'Prostaatcarcinoom': praktisch en compleet

Editorial bij de bijdrage van J.J.F. de Groot en Th.M. de Reijke, namens de multidisciplinaire richtlijnwerkgroep, getiteld 'Gereviseerde richtlijn 'Prostaatcarcinoom': de belangrijkste wijzigingen op een rij'.

dr. J.P.A. van Basten¹

(Ned Tijdschr Oncol 2014;11:157-9)

De Groot en De Reijke hebben de belangrijkste wijzigingen binnen de nieuwe prostaatcankerrichtlijn ten opzichte van de vorige editie uit 2007 op een rij gezet. In de afgelopen 7 jaar hebben zich vele nieuwe ontwikkelingen op 'prostaatcankergebied' voltrokken, zowel op het domein van diagnostiek als van behandeling, met vele praktische implicaties. Daarmee is deze nieuwe update een belangrijk handvat voor de dagelijkse urologische praktijk geworden.

In deze richtlijn worden maar liefst meer dan 20 pagina's besteed aan de waarde van de 3Tesla-multiparametrische (3T-mp) MRI in de diagnostiek van prostaatcarcinoom en daarmee neemt de MRI een prominente plaats in binnen de nieuwe richtlijn.

Uit onderzoek is gebleken dat met de huidige 'random' genomen echogelegeide biopten 10-20% van de klinisch relevante tumoren wordt gemist. Inzet van de mp-MRI voorafgaand aan echogelegeide biopsie (of MRI-echofusiebiopsie) in het primaire diagnostische proces zal de detectiekans op significant prostaatcarcinoom verhogen.¹ Hiermee lijkt de sequentie van het huidige diagnostische traject te veranderen van post- naar prebiopsie-MRI-onderzoek.

Of de 3T-mp-MRI de herhaalbiopten in actieve surveillanceprogramma's voor laagrisicoprostaatcarcinoom kan vervangen is overigens nog de vraag. In de nieuwe richtlijn wordt aan deze op handen zijnde verandering van de positie van de MRI in het diagnostisch traject gerefereerd, maar waarschijnlijk om praktische redenen nog niet aanbevolen.

Wel wordt aanbevolen MRI-gelegeide biopten (MRGB) te verrichten na herhaalde echogelegeide negatieve biopten met een detectiekans van meer dan 50% in een geselecteerde populatie met klinische verdenking op prostaat-

carcinoom. Dit advies geeft een praktisch probleem, want MRGB is niet op grote schaal beschikbaar, tijdrovend, expertisegevoelig en buitengewoon kostbaar. Waarschijnlijk zullen in de nabije toekomst goedkopere en toegankelijke MRI-echofusietechnieken dit praktische probleem tackelen. Als tussenfase zouden eventuele 'MRI-gestuurde cognitiefgelegeide' biopten een praktische oplossing kunnen vormen. In de huidige richtlijn wordt helaas geen aandacht besteed aan deze MRI-echofusie- of 'cognitief-gestuurde' biopsietechnieken en sluit daarmee helaas niet aan bij de gemiddelde urologische praktijk in Nederland. De aanbeveling hieromtrent had kunnen luiden: 'Indien beschikbaar, wordt bij klinische verdenking op prostaatcarcinoom en eerdere negatieve biopsiesessies screening door middel van 3T-mp-MRI aanbevolen, en bij verdenking op prostaatcarcinoom wordt geadviseerd MRGB of een vergelijkbare techniek toe te passen.'

Geadviseerd wordt voor lokale stadiëring routinematig een MRI-scan te laten verrichten. Een invoelbaar advies, maar de wetenschappelijke onderbouwing en effectiviteit hiervan is niet sterk. Het is vooralsnog onduidelijk of bijvoorbeeld een preoperatief MRI-onderzoek leidt tot minder positieve snijvlakken, laat staan een langere ziektevrije overleving. Wel zal MRI-onderzoek leiden tot 'upstaging' ten opzichte van stadiëringsonderzoek door middel van rectaal toucher, wat het behandeladvies zal beïnvloeden.

De indicatie voor lymfeklierdissectie (PLND) is altijd weer een discussiepunt, maar de PLND is ook nog altijd de gouden standaard voor het bepalen van de lymfeklierstatus. Beeldvormende technieken, waaronder de PET-CT-scan, zijn beperkt sensitief en worden derhalve ook in deze nieuwe richtlijn niet routinematig aanbevolen. De indicatie voor lymfeklierdissectie is gebaseerd op nomogrammen. Volgens de gangbare nomogrammen hebben mannen met een serum-PSA <10 ng/ml en Gleason-

¹uroloog, polikliniek Urologie B28, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Weg door Jonkerbos 100, 6532 SZ Nijmegen, tel.: 024 365 88 31 (poli), sein 2357, e-mailadres: j.v.basten@cwz.nl

score <7 een dusdanig kleine kans op kliermetastasen (<5%) dat de detectiekans door middel van klierdissectie niet opweegt tegen de operatierisico's. De beschikbare nomogrammen zijn echter gebaseerd op historische uitkomsten van toentertijd beperkt uitgevoerde klierdissecties (fossa obturatorius), vermoedelijk resulterend in een onderschatting (onderstadiëring) van aanwezige kliermetastasen.² Uit verschillende studies is gebleken dat 19-35% van de positieve klieren zich buiten de klassieke chirurgische 'template' (obturatorius) bevinden en derhalve wordt in deze richtlijn een 'extended' pelviene klierdissectie aanbevolen (e-PLND). De aanbeveling met betrekking tot de te hanteren 'template' van de e-PLND komt overeen met het advies van de 'European Association of Urology'.²

In de richtlijn wordt impliciet een open dissectietechniek geadviseerd. De lymfeklieropbrengst van open PLND is ongeveer 30% groter dan bij laparoscopisch uitgevoerde PLND. Dit heeft waarschijnlijk te maken met de preperitoneale antegrade dissectietechniek die bij laparoscopie doorgaans wordt gebruikt, waardoor het technisch lastig is adequaat het klierweefsel ter hoogte van de iliacale bifurcatie te verwijderen, alsmede lateraal van de a. iliaca externa. Derhalve is het inderdaad wenselijk een open klierdissectie te verrichten of te kiezen voor een transabdominale benadering in geval van laparoscopie.

Voor de in opzet curatieve therapeutische mogelijkheden voor lokaal prostaatacarcinoom wordt in deze richtlijn geen aanbeveling gedaan met betrekking tot de behandelmogelijkheden en blijft het advies hieromtrent hangen bij de opmerking 'de voor- en nadelen van de behandelopties dienen te worden besproken'. Dit lijkt me onterecht. In tegenstelling tot brachytherapie en externe radiotherapie is de radicale prostatectomie immers de enige behandeling waarvan door gerandomiseerd onderzoek (op basis van een 'intention-to-treat'-analyse) is bewezen dat het prostaatacarcinoomspecifieke mortaliteit significant reduceert ten opzichte van een afwachtend beleid (tienjaarsfollow-up relatief risico prostatectomiegroep 0,56; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,42-0,88; $p=0,01$).³

Advies voor een specifieke behandeling zou in de eerste plaats moeten worden geleid door het prostaatacarcinoomrisicoprofiel, serum-PSA en leeftijd of, beter, levensverwachting. Wilt et al. toonden een ziektespecifieke sterftereductie aan van 8,4% bij een geselecteerde groep met hoogrisicoprostaatacarcinoom na 10 jaar follow-up en een reductie van 10,4% in de progressievrije overleving indien het initieel serum-PSA meer dan 10 ng/ml bedroeg, ongeacht de prostaatacarcinoomrisicogroep.⁴ Vickers et al. lieten in een gerandomiseerde studie zien dat bij mannen ouder dan 70 jaar of met een laagrisicoprostaatacarcinoom

(cT1c, Gleason-score 6) het overlevingsvoordeel bij radicale prostatectomie ten opzichte van waakzaam afwachten zeer beperkt is.⁵ Daarentegen toonden Bill-Axelsson et al. wel een overlevingsvoordeel aan van radicale prostatectomie versus 'watchful waiting' bij mannen jonger dan 65 jaar met laagrisicoprostaatacarcinoom (relatieve risicoreductie prostatectomiegroep 0,75; 95%-BI, 0,61-0,92; $p<0,007$). Derhalve had een praktische handvat voor behandeladvies kunnen zijn: 'Voor de behandeling van lokaal intermediaire en hoogrisicoprostaatacarcinoom bij mannen jonger dan 65 jaar met beperkte comorbiditeit heeft vanuit oncologisch perspectief een radicale prostatectomie de voorkeur boven andere behandelopties.' Het spreekt voor zich dat de uiteindelijke therapiekeuze is gebaseerd op effectiviteit, bijwerkingenprofiel en patiëntvoorkeur. Een behandeladvies hoort immers 'tailor made' te zijn.

De richtlijn sluit aan bij de actuele discussie in Nederland over concentratie van hoogcomplexere oncologische zorg in het algemeen en de chirurgische zorg in het bijzonder.⁶ Evident is dat chirurgische ervaring van invloed is op de kwaliteit en uitkomst van complexe procedures, zoals radicale prostatectomie, en dat de gebruikte techniek hieraan ondergeschikt is. Gebaseerd op de beschikbare literatuur wordt in deze nieuwe richtlijn (in tegenstelling tot de vorige versie) gesteld dat er bewijs van niveau 2 is dat robotgestuurde radicale prostatectomie oncologisch en functioneel betere resultaten geeft dan open of laparoscopisch uitgevoerde radicale prostatectomie, mits uitgevoerd in een hoogvolumecentrum. Dienaangaande zou de volgende aanbeveling niet misplaatst zijn geweest: 'Het heeft de voorkeur een radicale prostatectomie robotgestuurd te laten uitvoeren in een hoogvolumecentrum.'

De richtlijncommissie noemt externe radiotherapie met hormonale behandeling de standaardbehandeling voor hoogrisico- en lokaal gevorderd (T3a) prostaatacarcinoom en wijkt hiermee af van de internationale opinie dat ook radicale prostatectomie met 'extended' klierdissectie een goede behandelmogelijkheid is voor T3a- en hoogrisicoprostaatacarcinoom. De prostaatacarcinoomspecifieke tienjaarsoverleving van radicale prostatectomie bij hoogrisicoprostaatacarcinoom is doorgaans >80% en zeker vergelijkbaar met de combinatiebehandeling van externe radiotherapie met 18-36 maanden adjuvante hormonale therapie.^{7,8}

Een aanbeveling had derhalve ook kunnen zijn: 'Radical prostatectomie is een goede (alternatieve) behandelmogelijkheid bij geselecteerde patiënten met een cT3a-prostaatacarcinoom, Gleason-score 8-10 of een serum PSA >20 ng/ml.'

Ofschoon in de nieuwe richtlijn wordt genoemd dat er aanwijzingen zijn dat de overleving na radicale prostatectomie plus lymfeklierdissectie langer is voor patiënten met beperkte positieve lymfeklieren (pN1) (zonder afstandsmetastasen), hanteert de richtlijncommissie de opvatting dat radicale prostatectomie niet bijdraagt aan de overleving bij pN1-ziekte, in tegenstelling tot externe radiotherapie bij pN1. De wetenschappelijke onderbouwing voor deze aanbeveling ontbreekt en contrasteert met de EAU-richtlijnen.²

Hoogrisicopatiënten met een pT2c of een pT3a met vrije snijvlakken (R0) hebben een prostaatcarcinoomspecifieke overleving van >80%. Van de patiënten met pT3 heeft 33-66% positieve snijvlakken en 8-49% pN1, en derhalve zal ongeveer 50% van de casus metertijd aanvullende of salvageradiotherapie moeten ondergaan. Desalniettemin kan de radicale prostatectomie in deze patiëntencategorie worden aangemerkt als een eerste stap in de multimodaliteitsbehandeling met uitstekende prostaatcarcinoomspecifieke overleving van 10 en 15 jaar in geval van sequentiële combinatietherapie.⁷

Zoals altijd is voor het succes van een behandeling patiëntselectie cruciaal. Naast de vanouds bekende klinische parameters, gevat in prostaatcarcinoomnomogrammen, is een 3T-mp-MRI wenselijk bij de lokale stadiëring van prostaatcarcinoom en de selectie van patiënten voor radicale prostatectomie, alsmede de operatieplanning. Wel dient te worden aangemerkt dat de voorspellende waarde van de 3T-MRI voor extracapsulaire extensie (ECE) afhankelijk is van de prevalentie en derhalve dient de

interpretatie van de MRI bij hoogrisicoprostaatcarcinoom 'hoogsensitief' te zijn voor ECE.¹ Of het gebruik van MRI leidt tot een betere uitkomst van de radicale prostatectomie moet dus nog worden onderzocht.

Concluderend: de gereviseerde richtlijn prostaatcarcinoom is een zeer waardevol document voor de dagelijkse praktijk en biedt duidelijke handvatten voor alle professionals betrokken bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van mannen met (verdenking) op prostaatkanker. Complimenten aan de commissieleden!

Referenties

1. Somford DM. Thesis 2013: Challenges in diagnosis and staging of localized prostate cancer. ISBN 9789461918208.
2. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer update 2013. *Eur Urol* 2014;65(1):124-37.
3. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Rutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful Waiting. *N Engl J Med* 2005;352:1977-84.
4. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367:203-13.
5. Vickers A, Benette C, Steineck G, et al. Individualized estimation of the benefit of radical prostatectomy from the Scandinavian prostate cancer group randomized trial. *Eur Urol* 2012;62:204-9.
6. Somford DM, Van Basten JP. Radicale prostatectomie in Nederland. *Tijdschr Urol* 2013;2:47-51.
7. Gnanapragasam VJ, Manson D, Shaw GL, et al. The role of surgery in high risk localized prostate cancer. *BJU Int* 2011;109:648-58.
8. Boorijan SA, Karnes RJ, Viterbo R, et al. Long-term survival after radical prostatectomy versus external radiotherapy for patients with high risk prostate cancer. *Cancer* 2011;117:2883-91.