

Behandeling gelokaliseerd prostaatacarcinoom

INLEIDING

Prostaatacarcinoom is, met een relatief aandeel van 21%, de meest voorkomende vorm van kanker bij mannen in Nederland. In 2009 kwamen er 10.166 nieuwe patiënten met prostaatacarcinoom bij en overleden er 2492 aan de aandoening.¹ De incidentie neemt toe, onder andere vanwege vergrijzing van de bevolking en toegenomen vroegdiagnostiek, maar ook gecorrigeerd voor dergelijke factoren lijkt zich een 'echte' stijging van de incidentie voor te doen. Er zullen dus steeds meer mannen voor prostaatacarcinoom worden behandeld.

Welke behandeling dat zal zijn, hangt af van de stadiëring van de tumor, de levensverwachting en de comorbiditeit. Bij een gelokaliseerd prostaatacarcinoom (T1-2NoMo) zijn er verschillende opties: actief volgen, radicale prostatectomie en bestraling, uitwendig of inwendig in de vorm van brachytherapie. Bij de keuze van de behandeling is de voorkeur van de patiënt zelf zeer belangrijk, want de gemiddelde overleving bij deze behandelingen is vrijwel gelijk.⁴

Actief volgen (*active surveillance*) houdt in dat de patiënt om de drie maanden gecontroleerd wordt op prostaatspecifiek antigeen (PSA) en na een jaar opnieuw een biopsie ondergaat om de eventuele progressie van de ziekte te monitoren. Men adviseert deze optie alleen bij patiënten met een laaggradige tumor, een beperkte tumoromvang, een levensverwachting van minder dan tien jaar of ernstige comorbiditeit.^{2,3}

Samenvatting

Hamoen EHJ, Witjes JA. Behandeling gelokaliseerd prostaatacarcinoom. *Huisarts Wet* 2012;55(5):222-4.

Naast de specialist speelt de huisarts een grote rol in het begeleiden van patiënten die behandeld worden voor prostaatacarcinoom. De standaard behandelingsopties bij gelokaliseerd prostaatacarcinoom zijn, naast actief volgen, radicale prostatectomie en radiotherapie. Dit zijn ingrijpende behandelingen met lastige bijwerkingen. Nu de incidentie van prostaatkanker toeneemt, stijgt ook de vraag naar minder invasieve behandelingsmethoden met hopelijk minder bijwerkingen. Dit nascholingsartikel gaat in op de uitkomsten en bijwerkingen van de standaardbehandelingen, en op twee relatief nieuwe ontwikkelingen: cryochirurgie en *high intensity focused ultrasound* (HIFU). Deze zogeheten focale therapieën zijn sterk in opkomst. Juist omdat ze nieuw zijn en volop in ontwikkeling, is over hun effectiviteit en bijwerkingen nog weinig met zekerheid te zeggen. Zowel cryochirurgie als HIFU hebben redelijk wat bijwerkingen – met name urineretentie en erectiele disfunctie – en de resultaten op lange termijn zijn onzeker. Daarom zijn ze voorlopig nog geen serieus alternatief voor de standaardbehandelingen.

Bij een radicale prostatectomie verwijdert men de prostaat, de urethra prostatica en de vesiculae seminales. Afhankelijk van de lokalisatie en uitbreiding van de tumor is het mogelijk de zenuwbundels rond de prostaat te sparen. De procedure kan zowel open als laparoscopisch worden uitgevoerd, eventueel met robotassistentie.

Bij uitwendige radiotherapie implanteert men tegenwoordig voorafgaand aan de bestraling vaak goudmarkers met behulp van transrectale echografie, zodat de prostaat gericht bestraald kan worden.

Een andere vorm van bestraling is brachytherapie, waarbij via het perineum onder spinale anesthesie radioactieve zaadjes worden ingebracht, die de prostaat van binnenuit bestralen.

[Tabel 1] geeft een overzicht van de aandachtspunten voor patiënten die radicale prostatectomie of radiotherapie hebben ondergaan.

De behandeling van prostaatkanker omvat een zeer breed scala van interventies, die voor ieder ziektestadium weer anders zijn. Dit artikel zal zich daarom toespitsen op de nieuwe ontwikkelingen in de behandeling van gelokaliseerd prostaatacarcinoom, waarbij waarschijnlijk steeds vaker focale therapieën zullen worden toegepast. Twee focale therapieën die momenteel in opkomst zijn, zijn cryochirurgie en *high-intensity focused ultrasound* (HIFU).⁵⁻⁸ Het zijn in opzet curatieve behandelingen, waarvan men hoopt dat ze dezelfde werking hebben als prostatectomie of bestraling, met mogelijk minder morbiditeit. Beide therapieën verkeren echter nog in een experimenteel stadium.

[Tabel 2] geeft een kort overzicht van de effecten en bijwerkingen van de genoemde therapieën, geëvalueerd voor drie risicogroepen op basis van de tumorgrootte (T), de zogeheten Gleasonscore voor microscopische kenmerken van de tumor, die varieert van 2 (relatief gunstig) tot 10 (ongunstig), en de initiële PSA-waarde (iPSA).⁹

- Laag risico: T1c-2a en Gleasonscore < 7 en iPSA < 10 ng/ml.
- Matig risico: T2b-c of Gleasonscore = 7 of iPSA 10-20 ng/ml (bij twee ongunstige factoren: hoog risico).
- Hoog risico: T3 of Gleasonscore > 7 of iPSA > 20 ng/ml (één of meer factoren).

De kern

- Prostaatacarcinoom is de meest voorkomende vorm van kanker bij mannen, en de incidentie stijgt.
- Bij gelokaliseerd prostaatacarcinoom zijn radiotherapie (uitwendig dan wel inwendig via brachytherapie) en chirurgie gelijkwaardige behandelingsopties. Vanwege de bijwerkingen is men echter op zoek naar gerichtere procedures.
- Twee van deze focale therapieën, cryotherapie en HIFU, ontwikkelen zich snel, maar de bijwerkingen zijn nog te sterk en de resultaten nog te onzeker om ze al buiten onderzoeksverband te kunnen toepassen.

Tabel 1 Mogelijke bijwerkingen van radicale prostatectomie en bestraling bij prostaatacarcinoom

Complicatie	Advies
Radical prostatectomie	
▪ wondinfectie	let op tekenen van abscesvorming, overleg met uroloog
▪ verstopte katheter postoperatief	overleg met uroloog
▪ urineretentie na verwijderen katheter	probeer een katheter te plaatsen; als dit niet lukt of bij twijfel, overleg met uroloog
▪ lymfokèle	let op tekenen van trombose en infectie, overleg met uroloog en eventueel drainage
▪ neurogene klachten (doofheid, tintelingen)	afwachtend beleid, meestal spontaan herstel; als de klachten persisteren verwijzing naar neuroloog
▪ incontinentie	bekkenfysiotherapie, informatie geven, goed incontinentiemateriaal aanmeten
Radiotherapie	
▪ cystitis	neem een urinekweek af, behandel met antibiotica indien positief
▪ hematurie	afhankelijk van ernst: indien persistent, bij stolselvorming en bij koorts overleg met uroloog; drinkadvies > 2 l/dag
▪ imperatieve mictiedrang, frequente aandrang	bij negatieve urinekweek: anticholinergicum; indien onvoldoende effect overleg met uroloog
▪ proctitis, chronische diarree	gezonde voeding, drinkadvies, overleg met MDL-arts

In het vervolg van dit artikel zullen wij [tabel 2] verder toelichten. De cijfers voor cryochirurgie en HIFU zijn gebaseerd op veel kleinere patiëntenaantallen dan die voor radicale prostatectomie en radiotherapie, want er is minder ervaring mee opgedaan.

CRYOCHIRURGIE

Cryochirurgie wordt al tientallen jaren toegepast, in eerste instantie bij huidaandoeningen, maar sinds enige jaren ook bij prostaatacarcinomen. De cryochirurg plaatst via het perineum en op geleide van een transrectale echo of MRI twee naalden in de prostaat, waarna de prostaatcellen door bevriezing te gronde gaan. Deze behandeling wordt uitgevoerd onder narcose. De techniek is nog volop in ontwikkeling, men is momenteel toe aan de derde generatie.

De Europese richtlijn voor prostaatacarcinoom geeft als indicaties voor cryochirurgie: gelokaliseerd prostaatacarcinoom of minimale extraprostatiche doorgroei, prostaatkroon < 40 cc, Gleasonscore < 7 en PSA < 20 ng/ml. De richtlijn vermeldt daarnaast cryochirurgie als mogelijke *salvage*-therapie na radiotherapie, wanneer de patiënt niet goed reageert op de primaire behandeling.⁹ Een voordeel van cryochirurgie is dat de chirurg de vorming van de ijsbal kan volgen op de echo of MRI, en zo kan zien of de bevroeringszone groot genoeg is en of er geen schade optreedt aan het rectum.¹⁰

In een onderzoek onder 975 patiënten bleek de biochemisch ziektevrije vijfjaarsoverleving na tweede-generatie cryochirurgie 60-76% voor laagrisicopatiënten, 45-71% voor patiënten met een matig risico en 36-61% voor hoogrisicopatiënten.¹¹ Een onderzoek onder 1000 vergelijkbare patiënten die radicale prostatectomie hadden ondergaan, vond een biochemisch ziektevrije vijfjaarsoverleving van 92,5% in de laagrisicogroep, 78% in de groep met matig risico en 65% in de hoogrisicogroep.¹² Een derde onderzoek onder 2991 patiënten die (inwendige of uitwendige) radiotherapie dan wel radicale prostatectomie ondergingen, vond voor alle drie de behandelmodaliteiten ongeveer dezelfde uitkomst: een biochemisch ziektevrije vijfjaarsoverleving > 80% voor laagrisicopatiënten.¹³ Er zijn nog weinig gegevens over de ziektevrije vijfjaarsoverleving van laagrisicopatiënten na derde-generatie cryochirurgie.

Tabel 2 Overzicht kenmerken huidige en nieuwe therapieën gelokaliseerd prostaatacarcinoom

Therapie	Biochemisch ziektevrije vijfjaarsoverleving			Complicaties
	laag risico	matig risico	hoog risico	
Radical prostatectomie	80-92,5%	78%	46-65%	erectiele disfunctie 29-100% incontinentie 0-50% urethrastrictuur 2-9% urinelekkage/fistel 0,3-15%
Radiotherapie	80-83%	65-79%	35-56%	erectiele disfunctie 25-45% proctitis 8% urethrastrictuur 7% radiatiecystitis 5%
Cryochirurgie*	60-76%	45-71%	36-61%	erectiele disfunctie 80% incontinentie 4% uitplassen van necrotisch weefsel 3% urineretentie 2%
High-intensity focused ultrasound*	66-84%	64%	45%	urineretentie 95% erectiele disfunctie 55-70% incontinentie 12%

* Deze behandelingen zijn nog in een experimenteel stadium en de cijfers zijn gebaseerd op kleine patiëntenaantallen.

gie. Eén onderzoek (n = 590) met een follow-up van zeven jaar vond percentages van 61%, 68% en 61% bij patiënten met laag, matig en hoog risico.¹⁴

De bijwerking die het meest voorkomt na cryochirurgie is erectiele disfunctie (80%). Daarna komen incontinentie (4,4%),

Abstract

Hamoen EHJ, Witjes JA. Treatment of localized prostate cancer. *Huisarts Wet* 2012;55(5):222-4. Besides specialists, general practitioners also have an important role in the management of patients being treated for prostate cancer. Standard treatment options for localized prostate cancer are active surveillance, radical prostatectomy, and radiotherapy. The latter two interventions are invasive and have complicated side effects. The incidence of prostate cancer is increasing and there is a need for less invasive treatment options with fewer side effects. This article describes the outcomes and side effects of standard treatments and of two relatively new treatments: cryosurgery and high-intensity focused ultrasound (HIFU). Although these so-called focused treatments are becoming popular, they are still relatively new and in development, and little is known about their safety and efficacy. Cryosurgery and HIFU both have a number of side effects, namely urine retention and erectile dysfunction, and long-term results are uncertain. For these reasons, they are currently not serious alternatives to standard treatment options.

uitplassen van necrotisch weefsel (3%), urineretentie (2%), pijn in het bekken (1,1%) en fistelvorming (0,2%).^{12,14-18} Verbeteringen in de techniek, zoals verwarming van urethra en rectum tijdens de procedure, hebben de kans op deze bijwerkingen verkleind.¹¹

Over het algemeen blijkt de kwaliteit van leven bij patiënten die cryotherapie hebben ondergaan na drie jaar niet te zijn verminderd, maar het seksueel functioneren na drie jaar is wel significant slechter dan bij patiënten die uitwendige radiotherapie kregen.^{19,20}

Tegenwoordig verricht men steeds vaker focale cryotherapie in plaats van cryotherapie van de hele prostaat, en dat heeft mogelijk een minder negatief effect op de erectiele functie. De nieuwste ontwikkeling is zenuwsparende cryochirurgie, maar hierover zijn nog zeer weinig gegevens bekend. Het zou een mogelijkheid kunnen zijn bij unilaterale tumoren. Een andere nieuwe ontwikkeling is MRI-geleide cryotherapie. In de hier besproken, al iets oudere onderzoeken ging het steeds om echogeleide cryotherapie. MRI geeft betere beeldvorming en zou daardoor betere resultaten kunnen opleveren, maar de techniek is nog te nieuw om daar al iets over te kunnen zeggen.

HIFU

HIFU is gebaseerd op het principe dat geconcentreerde ultrageluidsgolven door verhitting weefsel schade en necrose veroorzaken. De techniek is in opkomst voor de behandeling van onder andere prostaat-, lever-, borst-, nier- en hersentumoren. Bij een gelokaliseerd prostaatacarcinoom brengt men, onder narcose of ruggenprik, een transducer in via het rectum. Rondom de transducer zit een koelende ballon om het omliggende weefsel te beschermen. HIFU is, net als cryochirurgie, een tijdrovende procedure.

Een van de grootste onderzoeken (n = 227, laag tot matig risico) liet progressievrije ziekte (zowel histologisch als biochemisch) zien bij 66% van de patiënten na 5 jaar.²¹ Een ander onderzoek (n = 517) toonde een biochemische progressievrije vijfjaarsoverleving van 84%, 64% en 45% bij patiënten met respectievelijk laag, matig en hoog risico.²²

Een van de meest voorkomende bijwerkingen van HIFU is urineretentie (95%), meestal door blaashals sclerose. Vaak voert men als vervolgingreep dan ook een TURP of blaashalsincisie uit, in sommige ziekenhuizen gebeurt dit zelfs tijdens de HIFU. Ook erectiele disfunctie komt vaak voor (55-70%). Stressincontinentie treedt op bij 12% van de patiënten. Daarnaast is er een risico op fistelvorming (0-3%).^{11,21,23,24}

CONCLUSIE

De huidige standaardtherapieën voor gelokaliseerd prostaatacarcinoom, radicale prostatectomie en radiotherapie, zijn bewezen effectief maar hebben bijwerkingen. Van alternatieve behandelingen zoals cryochirurgie of HIFU is de effectiviteit tot nu toe echter onvoldoende aangetoond, en er zijn ook nog te weinig gegevens over de lange termijn om echt te kunnen

spreken van volwaardige nieuwe therapieën. Bovendien hebben ook zij vaak bijwerkingen en zijn het tijdrovende procedures. Op dit moment is er daarom voor deze behandelingen alleen plaats in onderzoeksverband. ■

Deze nascholing is een aflevering van de serie 'Oncologie'.

LITERATUUR

1. Cijfers over kanker [internet]. Utrecht: Vereniging Integrale Kankercentra, 2011 [update 2012]. www.cijfersoverkanker.nl.
2. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005;293:2095-101.
3. Steinberg GD, Bales GT, Brendler CB. An analysis of watchful waiting for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 1998;159:1431-6.
4. Vicini FA, Martinez A, Hanks G, Hanlon A, Miles B, Kernan K, 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.
5. Fahmy WE, Bissada NK. Cryosurgery for prostate cancer. *Arch Androl* 2003;49:397-407.
6. Rees J, Patel B, MacDonagh R, Persad R. Cryosurgery for prostate cancer. *BJU Int* 2004;93:710-4.
7. Han KR, Belldgrun AS. Third-generation cryosurgery for primary and recurrent prostate cancer. *BJU Int* 2004;93:14-8.
8. Beerlage HP, Thuroff S, Madersbacher S, Zlotta AR, Aus G, De Reijke TM, et al. Current status of minimally invasive treatment options for localized prostate carcinoma. *Eur Urol* 2000;37:2-13.
9. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011;59:61-71.
10. Nguyen CT, Jones JS. Focal therapy in the management of localized prostate cancer. *BJU Int* 2011;107:1362-8.
11. Long JP, Bahn D, Lee F, Shinohara K, Chinn DO, Macaluso JN Jr. Five-year retrospective, multi-institutional pooled analysis of cancer-related outcomes after cryosurgical ablation of the prostate. *Urology* 2001;57:518-23.
12. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002;167:528-34.
13. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external radiotherapy > or = 72 Gy, permanent seed implantation or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:25-33.
14. Bahn DK, Lee F, Badalament R, Kumar A, Greski J, Chernick M. Targeted cryoablation of the prostate: 7-year outcomes in the primary treatment of prostate cancer. *Urology* 2002;60:3-11.
15. Donnelly BJ, Saliken JC, Ernst DS, Ali-Ridha N, Brasher PM, Robinson JW, et al. Prospective trial of cryosurgical ablation of the prostate: Five year results. *Urology* 2002;60:645-9.
16. Han KR, Cohen JK, Miller RJ, Pantuck AJ, Freitas DG, Cuevas CA, et al. Treatment of organ confined prostate cancer with third generation cryosurgery: Preliminary multicenter experience. *J Urol* 2003;170:1126-30.
17. Koppie TM, Shinohara K, Crossfeld GD, Presti JC Jr, Carroll PR. The efficacy of cryosurgical ablation of prostate cancer: The University of California, San Francisco experience. *J Urol* 1999;162:427-32.
18. De La Taille A, Benson MC, Bagiella E, Burchardt M, Shabsigh A, Olsson CA, et al. Cryoablation for clinically localized prostate cancer using an argon-based system: Complication rates and biochemical recurrence. *BJU Int* 2000;85:281-6.
19. Robinson JW, Donnelly BJ, Saliken JC, Weber BA, Ernst S, Rewcastle JC. Quality of life and sexuality of men with prostate cancer 3 years after cryosurgery. *Urology* 2002;60:12-8.
20. Robinson JW, Donnelly BJ, Siever JE, Saliken JC, Ernst SD, Rewcastle JC, et al. A randomized trial of external beam radiotherapy versus cryoablation in patients with localized prostate cancer: Quality of life outcomes. *Cancer* 2009;115:4695-704.
21. Poissonnier L, Chapelon JY, Rouvière O, Curriel L, Bouvier R, Martin X, et al. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol* 2007;51:381-7.
22. Uchida T, Shoji S, Nakano M, Hongo S, Nitta M, Murota A, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: Eight-year experience. *Int J Urol* 2009;16:881-6.
23. Madersbacher S, Marberger M. High-energy shockwaves and extracorporeal high-intensity focused ultrasound. *J Endourol* 2003;17:667-72.
24. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Pangaud C, Lasne Y. Local control of prostate cancer by transrectal high intensity focused ultrasound therapy: Preliminary results. *J Urol* 1999;161:156-62.