

Vertaling door Jaap Bos en Theo Eggenhuizen
van een driedelige publicatie van

Mark C. Scholz M.D. in PCRInsights van febr. en aug. '03 en feb. '04:

http://www.prostate-cancer.org/education/andeprv/scholz_newlydiagnosed3.html

http://www.prostate-cancer.org/education/localdis/scholz_newlydiagnosed2.html

http://www.prostate-cancer.org/education/riskases/scholz_newlydiagnosed.html

Newly diagnosed prostate cancer: evaluating the options

Het navolgende artikel is uitsluitend bedoeld als informatie en niet als medisch advies

Diagnose prostaatkanker. Wat nu?

Evaluatie van de mogelijkheden

Ten geleide

www.prostaatkanker.org is een site, speciaal voor prostaatkankerpatiënten, die meer willen weten over diagnose, behandelingen en eventuele bijwerkingen. Ook wordt aandacht besteed aan eetgewoonten en complementaire middelen. De site wordt onderhouden door een enige prostaatkankerpatiënten, die hun kennis zoveel mogelijk ontlene aan ervaringen van prostaatkankerspecialisten en aan wetenschappelijke literatuur. Dit verschaft inzicht, zodat het voor de patiënt gemakkelijker wordt een en ander met de behandelend arts te bespreken. De ervaring leert trouwens dat de angst voor prostaatkanker afneemt naarmate je er meer vanaf weet. Goed geïnformeerde patiënten hebben betere kansen.

Aan deze site is verbonden een Nederlandstalig discussieforum **EPCEL-Ne**. Binnen het forum wisselen prostaatkankerpatiënten informatie uit over hun ziekte en behandelingen.

Zo vindt **bij EPCEL-Ne** nogal eens gedachtewisseling plaats over de keuze van een behandeling, o.m. lokale versus systemische behandeling, met kernpunten als:

- Is er sprake van (waarschijnlijkheid van) huidige of toekomstige (micro)metastasen.
- Wat is het resultaat van een lokale behandeling en wat zijn daarvan de bijwerkingen.
- Is hormoontherapie wel afdoende of juist overkill.
- Sluiten behandelingen optimaal op elkaar aan.
- Wat zijn de bijwerkingen van mogelijke behandelingen.

Inmiddels weten we dat bij prostaatkanker geen sprake is van zekerheden, op z'n best van waarschijnlijkheden; maar ook dan is zo volledig mogelijk feitenmateriaal nodig, op de juiste wijze met elkaar in verband gebracht. In dat kader past het artikel van Dr. Scholz. Hierin werkt hij een methode uit voor een keuzeproces van behandelingen en de daaraan gekoppelde individuele besluitvorming.

De titel "Newly diagnosed prostate cancer" heeft vooral betrekking op die patiënten, die van hun arts hebben vernomen, dat zij prostaatkanker hebben en zich, waarschijnlijk nog in verwarring door het bericht, afvragen wat zij moeten doen, en zo als velen in die situatie, nog nauwelijks iets van prostaatkanker weten. Dit artikel levert ons inziens een bijdrage tot het verkrijgen van het benodigde inzicht. In geval van

onduidelijkheden kan wellicht worden teruggevallen op informatie bij www.prostaatkanker.org, bijv. onder de kopjes “beginners” en “diagnose”.



Mark C. Scholz, M.D. was met Dr. Stephen B. Strum grondlegger van het Prostaat Kanker Research Instituut (PCRI) en had zitting in de directie. PCRI is er - naast het verrichten van research op het gebied van prostaatkanker - op gericht, patiënten te scholen op het gebied van prostaatkanker. Hij is een van de weinige oncologen, die expliciet is gespecialiseerd in prostaatkanker.

In 1994 richtte hij mede de “Healing Touch Oncology Practice” op, met als uitgangspunt, dat prostaatkanker een hormoonafhankelijke ziekte is. Daarom is hij van oordeel, dat ten behoeve van de behandeling, eerst de verscheidenheid van hormoonconcentraties moet worden gemeten, naast markering van tumorniveaus.

Recentelijk heeft hij zijn praktijk uitgebouwd en gebracht onder een nieuwe, meer passende benaming “Prostate Oncology Specialists”. Naast zijn werk in de praktijk doceert hij veelvuldig over ontwikkelingen en behandelingen op het gebied van prostaatkanker aan zelfhulpgroepen en medische genootschappen. Als productief schrijver; publiceerde hij in de afgelopen vijf jaar meer dan 40 stukken en artikelen over prostaatkanker en behandelingen ervan.

Jaap Bos
April 2004

INHOUD

<i>Ten geleide</i>	1
1. Proces van besluitvorming over adjuvante hormoonblokkade	5
1.1. Introductie	5
1.2. Bepaling van de juiste intensiteit van het behandelingsplan	7
1.3. Herstructurering van voorspellende factoren	8
Tabel 1. Patiënt PK risicocategorieën	9
Figuur 1. Kattan Nomogram	9
1.4. Moet adjuvante hormoonblokkade worden gecombineerd met lokale therapie?	11
2. Mogelijkheden van behandeling voor patiënten van risicocategorie IA (RC-IA)	12
2.1. Introductie	12
2.2. Selectie criterium: de bijwerkingen, niet de overlevingsverwachting	12
2.3. De keuze van behandeling	13
2.3.1. Uitgestelde therapie (ook bekend als watchful waiting)	13
Tabel 2. Uitgestelde therapie (watchful waiting)	14
2.3.2. Androgeen blokkade (ADT: Androgen Deprivation Therapy)	15
Tabel 3. ADT, voor- en nadelen	16
Tabel 4. Behandeling voor bijwerkingen door ADT	16
2.3.3. Lokale therapieën	17
2.3.3.1. Brachytherapie (geïmplanteerde radioactieve zaadjes)	17
Tabel 5. Brachytherapie, voor- en nadelen	18
Figuur 2. Zaadimplantatie in de prostaat.	18
2.3.3.2. RP: Radicale Prostatectomie; Operatie	19
Tabel 6. Radicale Prostatectomie (RP), Operatie	20
2.3.3.3. Intensiteitgemoduleerde radiotherapie (IMRT)	20
Figuur 3. Intensiteitgemoduleerde radiotherapie (IMRT): functionering	21
Tabel 7. IMRT, voor- en nadelen	22
2.3.3.4. Cryotherapie (Bevriezing)	22
Tabel 8. Cryotherapie, voor- en nadelen	23
2.3.3.5. High Dose Radiation Monotherapie (HDR)	23
Tabel 9. HDR, Voor- en nadelen	24
2.4. Algemene opmerkingen	24
3. Behandelingsmogelijkheden voor patiënten van hogere risicocategorieën dan IA	25
3.1. Achtergrond	25
3.2. Toelichting behandelingen	25
3.2.1. Androgeen blokkade (ADT: Androgen Deprivation Therapy)	25

Tabel 10. Vergelijking % 5-jaar terugval risico na bestraling, vóór ADT behandelingen	26
3.2.2. Bestraling	26
3.2.3. Chemotherapie	27
3.3. Vaststelling van aanbevelingen voor behandeling	28
tabel 11. Voorgestelde behandelingen voor verschillende risicocategorieën en condities	29
Figuur 4: Gemiddelde levensverwachting	29
3.3.1. Risico Categorie IA (minder dan 10% terugvalrisico)	30
Tabel 12. Risico Categorie IA Behandelingsmogelijkheden	30
3.3.2. Risico Categorie IB (10-25% risico van terugval).....	31
Tabel 13. Risico Categorie IB Behandelingsmogelijkheden	32
Behandeling van nieuwe risico gegevens	32
3.3.3. Risico Categorie IC (25-50% terugvalrisico)	33
Tabel 14. Risico Categorie IC Behandelingsmogelijkheden	33
3.3.4. Risico Categorie II (meer dan 50% terugval risico)	33
Tabel 15. Risico Categorie II & III Behandelingsmogelijkheden	33
3.3.5. Risico Categorie III (zichtbare lymfekliervergroting)	34
3.3.6. Risico Categorie IV (positieve botscan)	34
tabel 16. Risico Categorie IV Behandelingsmogelijkheden	34
3.4. Conclusie.....	34
3.5. Wat zou u van dit artikel geleerd moeten hebben?	35
<i>Referenties.....</i>	35

1. Proces van besluitvorming over adjuvante hormoonblokkade

1.1. Introductie

Prostaatkanker is een ziekte, die zich bevindt in een overgangsfase. In historisch opzicht omdat, wanneer de diagnose werd gesteld, de ziekte meestal in een gevorderd stadium verkeerde; de vaststelling ervan hield een vroegtijdige dood in, net zoals bij andere veel voorkomende kankersoorten. Echter gedurende de laatste 10 jaar hebben het wijdverspreide gebruik van de PSA-test en ultrasound geleide biopsies de aard van deze ziekte enorm veranderd en de prognose ervan verbeterd. Door deze verbeterde diagnosetechnieken is prostaatkanker nu in wezen een ziekte geworden, die in het algemeen niet levensbedreigend hoeft te zijn.

Hiermee wordt niet gesteld dat de dood als gevolg van prostaatkanker volledig is geëlimineerd. Bij een klein percentage van patiënten wordt prostaatkanker geconstateerd met zeer agressieve varianten, die gevaarlijker zijn. Ook zijn er mannen, die geen gebruik hebben gemaakt van een PSA-screening in een vroegtijdig stadium, waardoor de prostaatkanker bij diagnosestelling al in een gevorderd stadium verkeert. *(Zoals bekend is in ons land geen sprake van een algemeen beleid, gericht op screening op prostaatkanker d.m.v. een PSA-test)* Gelukkig komen *(in Amerika)* dergelijke trieste omstandigheden elk jaar steeds minder voor en gaan meer mannen over tot het tijdig laten doen van een PSA-test. Hoewel we ons realiseren dat sommige vormen van prostaatkanker inderdaad gevaarlijk zijn, neemt dat niet weg, dat het gevaar voor mannen om aan deze ziekte te sterven in het algemeen laag is, als deze tijdig en juist wordt behandeld.

De verandering van prostaatkanker in een behandelbare ziekte creëert een geheel nieuwe wereld van uitdagingen. Bijwerkingen van de verschillende behandelingen krijgen meer aandacht en de kwaliteit van leven krijgt de hoogste prioriteit, wanneer overleving niet langer het kernpunt vormt.

Bijwerkingen van een behandeling doen zich als regel meteen gelden, terwijl de langzaam groeiende gevolgen van niet of onvoldoende behandelde prostaatkanker soms pas na 10 of 15 jaar gevoeld worden. Mogelijke bijwerkingen als impotentie en incontinentie dienen niet te worden onderschat.

Het aantal mogelijke behandelingen neemt toe als gevolg van voortdurende technologische vorderingen. De beschikbare keuzemogelijkheden kunnen in het algemeen in vier categorieën worden onderscheiden.

Lokale behandeling, (radicale prostatectomie, brachytherapie, uitwendige bestraling, cryotherapie *en in Europa HIFU*), is gericht op verwijderen van de prostaat dan wel uitroeien van de daarin aanwezige kanker. Moderne technologie, uitgevoerd door ervaren specialisten, kan de prostaatklier kankervrij maken met een hoge graad van betrouwbaarheid. Er zijn echter twee mogelijke nadelen verbonden aan lokale behandelingen. Een ervan is de mogelijk onomkeerbare beschadiging van de aangrenzende structuren (bijv. de erectiezuwen, de blaas of endeldarm). De andere is het ondergaan van een lokale therapie met de ontmoedigende wetenschap dat er een kans is op latere terugval, omdat de kanker zich al heeft verspreid naar andere plaatsen in het lichaam.

Systemische behandeling, hierbij te denken aan watchful waiting (ofwel uitgestelde therapie) met eventueel aanpassingen van het dieet, antiandrogeen monotherapie of gecombineerde hormoonblokkade gedurende 12 of meer maanden. Deze behandelingen betreffen het gehele lichaam en zijn onderdrukkend, niet genezend van aard. De keuze van een van deze alternatieven is gebaseerd op algemene acceptatie dat prostaatkanker meestal een zich langzaam ontwikkelend proces is. Daarom kan effectieve onderdrukking in staat zijn het ziektebeeld te veranderen in een chronische, niet progressieve gesteldheid. Het voordeel van deze alternatieven is dat de bijwerkingen in het algemeen omkeerbaar zijn. Het nadeel is de onmogelijkheid het proces af te sluiten en op de oude voet door te gaan; een systemische aanpak vereist het blijven volgen van mogelijke nieuwe ontwikkelingen over de ziekte en het in de gaten te blijven houden of er wat aan het ziektebeeld verandert.

Gecombineerde behandeling(en), systemische plus lokale behandeling, verschaft de beste kans op volledige vernietiging van de kankercellen, maar vereist twee behandelingen in plaats van één, met als gevolg een hoger risico van bijwerkingen.

Vorbereidende behandeling bestaat in het algemeen uit een vorm van hormoonblokkade gedurende drie tot zes maanden als inleiding tot een lokale therapie. Hormoonblokkade op deze wijze gegeven, is niet zo zeer gericht op verbetering van de succespercentages van goed uitgevoerde lokale behandeling. Echter, doordat hierdoor de omvang van de prostaatklier kleiner wordt, voorafgaand aan de lokale therapie, vermindert zogenaamde neo-adjuvante hormoonblokkade de potentiële bijwerkingen verbonden aan lokale therapie. Het moeten kiezen tussen het risico van de kanker en het risico van behandeling van de kanker vereist een gedegen leerproces (*informatievoorziening en het verwerken ervan*), dat er toe moet leiden, dat de betrokken patiënt zich volledig bewust is van de korte en lange termijn implicaties van de verschillende mogelijkheden van behandeling, alvorens hij een onherroepelijke keuze maakt. Er is gelukkig in geval van prostaatkanker, mits vastgesteld in een vroeg stadium, meestal sprake van een zich langzaam ontwikkelende ziekte, waardoor de patiënt zich kan veroorloven voldoende tijd te nemen voor bestudering van het probleem. Het geleidelijk voortschrijdende leerproces over prostaatkanker en mogelijke behandelingen, dat hopelijk leidt tot de keuze van een optimale behandeling, kan door tal van oorzaken worden afgebroken. Prostaatkanker is een ongewone ziekte, in die zin dat de patiënten zelf kunnen besluiten over de behandeling. Toch behoren zij er zich ervan bewust te zijn dat er enige “valkuilen” kunnen ontstaan, afhankelijk van de strategie die zij kiezen voor de aanpak van hun kanker.

Veel patiënten verkeren gedurende enige maanden na de diagnosestelling namelijk in een situatie van consternatie en verdriet. Ook kunnen sterke emoties worden ervaren, als zij worden geconfronteerd met de enorme persoonlijke consequenties als gevolg van een behoorlijk ingrijpende situatie, die de seksuele functie en de functies van de urinewegen permanent (kan) beïnvloeden. Duidelijke en objectieve beredenering die nodig is, kan onder dergelijke omstandigheden moeilijk zijn, maar patiënten moeten worden aangemoedigd door te zetten en alle relevante factoren mee te laten wegen.

Deze verschuiving van verantwoordelijkheid van arts naar patiënt wordt veroorzaakt door het feit, dat sprake is van veel verschillende keuzemogelijkheden van behandeling met niet te onderscheiden overlevingsinschattingen. Daarom is het onderzoeken van de effecten van de potentiële bijwerking van elk behandelingsalternatief en deze te vergelijken met de andere opties, de enige logische weg om onderscheid te maken tussen de vele opties. Daar het de bijwerkingen zijn die het onderscheid uitmaken tussen de verschillende behandelingen, zullen de patiënten zelf moeten beslissen welke bijwerkingen ze als een persoonlijk risico bereid zijn te accepteren.

1.2. Bepaling van de juiste intensiteit van het behandelingsplan

Het is zeker belangrijk behandelingsmogelijkheden zorgvuldig te vergelijken en tegen elkaar af te wegen, alvorens een plan volledig af te ronden. Nog belangrijker is dat de eerste stap dient te zijn het bepalen van de juiste intensiteit van het behandelingsplan. Met andere woorden, hoe bepalen we of de ziekte ernstig genoeg is om het gebruik van een combinatie van behandelingsmogelijkheden te rechtvaardigen? En wanneer is de ziekte ongevaarlijk genoeg, dat behandeld kan worden met een enkelvoudige therapie?

Duidelijk is dat een enkelvoudige aanpak, als deze veilig kan worden toegepast, altijd te prefereren is, immers dan is er minder of geen sprake van bijwerkingen.

Dus alvorens een lokale of systemische behandeling te kiezen, dienen patiënten eerst te bepalen hoe groot het risico is, dat hun kanker zich heeft verspreid buiten de prostaat, dat wil zeggen het risico van micrometastasen. Wanneer het risico van micrometastasen laag is, is een enkelvoudige therapie het beste. Wanneer het risico van micrometastasen hoog is, is een gecombineerde behandeling het beste.

Het begrijpen wat uitzaaiing precies inhoudt is essentieel voor het nemen van de juiste besluiten over het soort therapie dat passend is. Kanker kan door het prostaatkapsel heen groeien, waardoor het risico van positieve snijvlakken bij een radicale prostatectomie (operatieve verwijdering van de prostaat) groter wordt, maar dat is niet wat we bedoelen, wanneer we de term micrometastasen gebruiken. Prostaatkankercellen hebben ook de potentie zich af te scheiden van de primaire tumor, ze komen in de bloedstroom en geraken in andere delen van het lichaam, gewoonlijk de botten of de lymfklieren.

Het begrip metastasen is enigszins betwist, omdat het onmogelijk is met absolute zekerheid vast te stellen of zich microscopisch kleine groepjes van metastasen nestelen buiten de prostaat. Er is momenteel geen technologie beschikbaar, waarmee men met zekerheid kan scannen of zich al of niet (enige) kankercellen buiten de prostaat bevinden; dat kan alleen wanneer de metastasen groot genoeg zijn om in een osteoblastische reactie in een nieuwe botformatie te resulteren. Ons gebrek aan mogelijkheden om met zekerheid vast te stellen of al of niet sprake is van metastasen is een ernstige handicap, wanneer het er om gaat aanbevelingen te doen. Absoluut betrouwbare informatie zou natuurlijk nuttig zijn omdat we dan in staat zouden zijn die patiënten te selecteren, die geen metastasen hebben. Deze patiënten zouden dan zeker de beste kandidaten zijn voor uitsluitend lokale therapie.

Daar we niet in staat zijn rechtstreeks micrometastasen vast te stellen is ons beste alternatief de waarschijnlijkheid ervan in te schatten. Wanneer sprake is van zulk een waarschijnlijkheid, kunnen patiënten tenminste deze informatie gebruiken om te bepalen of zij persoonlijk van gevoelens zijn dat een gecombineerde aanpak gerechtvaardigd is. Eén mogelijke procedure om iemands risico op micrometastasen vast te stellen, is via de Kattan nomograms. De Kattan nomograms werden ontwikkeld door Dr. Michael Kattan, een biostatisticus van het Memorial Sloan Kettering in New York. Deze nomograms maken in het algemeen gebruik van een combinatie van drie factoren om de waarschijnlijkheid vast te stellen van het weer gaan stijgen van het PSA na lokale therapie. Deze factoren zijn PSA, Gleason score en klinisch stadium. Er bestaan nomograms voor operatie, uitwendige bestraling en brachytherapie.

In het algemeen zijn de voorspelde terugvalmaatstaven (het risico van micrometastasen) behoorlijk consistent als je de nomograms met elkaar vergelijkt. De nomograms zijn afgeleid van de resultaten van behandeling van duizenden patiënten, die zijn behandeld door vooraanstaande universiteitscentra. Vandaar reflecteren de terugvalmaatstaven in het algemeen niet het effect van inferieur uitgevoerde lokale therapie. De statistische waarschijnlijkheid van terugval is afhankelijk van de aanwezigheid van micrometastasen, die er al waren, toen de lokale therapie werd uitgevoerd. Daarom kunnen de terugvalmaatstaven, bepaald door de Kattan Nomograms, worden aanvaard als een indicatie van de waarschijnlijke aanwezigheid van micrometastasen ten tijde van de lokale therapie. Natuurlijk is het gevaar van micrometastasen, dat zij

uiteindelijk groeien tot een grotere omvang en, wanneer zij zich volledig ontwikkelen, schadelijk zijn voor lichaamsfuncties en uiteindelijk kunnen leiden tot de dood. Patiënten zijn er zich in het algemeen van bewust dat voor de meest voorkomende kankersoorten (zoals darm, long, maag etc.) micrometastasen een voorteken zijn van bijna zeker een vroegtijdige dood binnen enige jaren. Echter dit is zeker niet het geval bij prostaatkanker. Terugval na lokale therapie, vastgesteld door het weer gaan stijgen van het PSA, kan door een vroegtijdige hormoonblokkade worden bedwongen gedurende een periode tot 11 jaar! En zelfs wanneer hormoonblokkade zijn effectiviteit verliest, is een scala van additionele therapieën beschikbaar.

Bij het wegen van pro's en contra's van het gebruik van combinatietherapie ter beperking van de risico's van terugval (*het weer opvlammen van de kanker*), moeten mannen in gedachten houden, dat prostaatkanker vanuit haar aard relatief traag terugvalt; oudere patiënten behoeven niet te zeer bezorgd te zijn over terugval (vanwege de doeltreffendheid van hormoonblokkade ter beheersing van de terugval), terwijl voor jongere mannen daarentegen het risico van een terugval, vertaald naar een uiteindelijk overlijden door prostaatkanker eerder dan door hoge leeftijd, vrij serieus dient te worden genomen.

Voor besluitvorming en advisering hebben wij het nuttig geacht te beginnen met patiënten in vier risicocategorieën onder te verdelen op basis van de statistische informatie, verschaft door de Kattan nomogram (zie tabel 1). Zoals weergegeven, delen we patiënten, die waarschijnlijk minder kans hebben op micrometastasen (minder dan 50%), in als risicocategorie I patiënten. We brengen patiënten, die waarschijnlijk meer dan 50% kans hebben op micrometastasen onder als risicocategorie II patiënten. Risicocategorie III beschrijft patiënten waarvan uitzaaiing naar de lymfklieren is bevestigd. Risicocategorie IV representeert patiënten met een bevestigde uitzaaiing in de botten.

Risico categorie I patiënten zijn verder onderverdeeld in IA (minder dan 10% risico van micrometastasen), IB (een risico van 10% tot 25%) en IC (een risico van 25 tot 50 % op micrometastasen)

1.3. Herstructurering van voorspellende factoren

Naast PSA, Gleasonscore en Klinisch stadium zijn er andere factoren, die niet in het Kattan Nomogram zijn opgenomen, waaruit additionele voorspellende informatie over het risico van terugval kan worden afgeleid. Deze zijn:

- een serum PAP (prostaat zure fosfatase, een test die in Nederland niet meer wordt uitgevoerd, maar in de plaats daarvan kan eventueel alkalische fosfatase een indicatie geven), die boven de normale range ligt en is bevestigd door een herhaalde test;
- meer dan 50% van de bipten is positief voor kanker;
- een endorectale MRI die aantasting van de zaadblaasjes aangeeft;
- een PSA > 0,5 na drie maanden van neo-adjuvante hormoonblokkade (*zie: voorbereidende behandeling*).

In het belang van een systematische en consistente benadering, teneinde patiënten de best mogelijk inschatting te verschaffen van de waarschijnlijkheid van micrometastasen, modificeren we de initiële weergegeven Kattan fasen dienovereenkomstig.

Voor patiënten, waarvan meer dan 50% van de bipten positief zijn, verhogen we automatisch een subfase van de initiële toekenning van het Kattan nomogram. Bijvoorbeeld, als het nomogram een risicocategorie IB indiceert, verhogen wij het naar risicocategorie IC. Risicocategorie IC patiënten worden verhoogd naar risicocategorie II. We kennen risicocategorie II automatisch (tenzij risicocategorie III of IV is bevestigd) toe, ongeacht de Kattan voorspelling, wanneer sprake is van één van de volgende punten:

- een consistente verhoging van het serum PAP (of eventueel verhoogde alkalische fosfatase-waarden);
- bevestigde aantasting van de zaadblaasjes;
- een PSA > 0,5 na drie maanden neo-adjuvante hormoonblokkade.

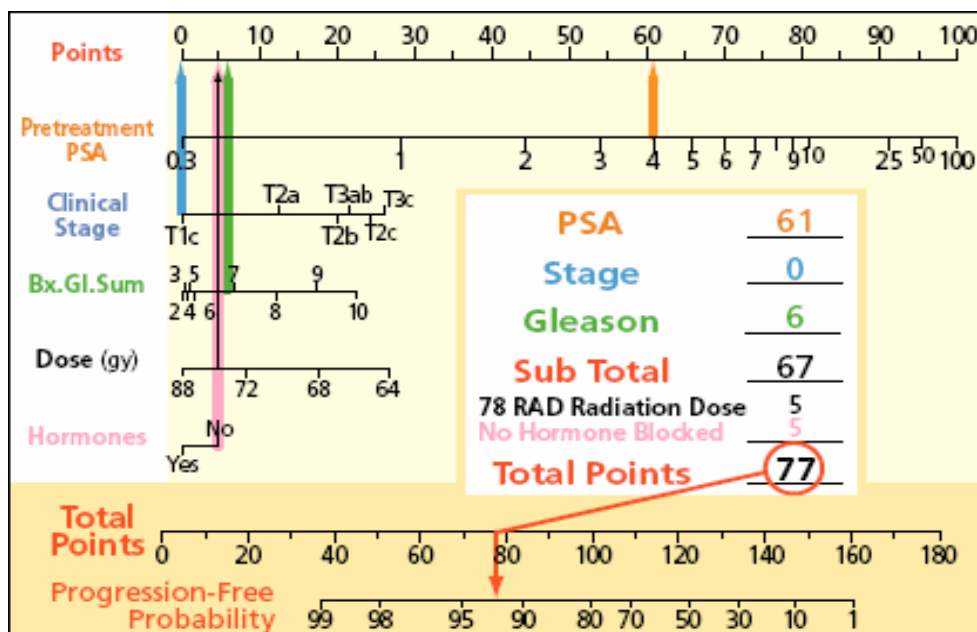
Tabel 1. Patiënt PK risicocategorieën	
I	< 50% kans op micrometastasen IA < 10% kans IB 10-25% kans IC 25-50% kans
II	> 50% kans op micrometastasen
III	Bevestigde uitzaaiing van PK naar de lymfklieren
IV	Bevestigde uitzaaiing van PK naar de botten

Deze analyse, die een voorspelling van het terugvalrisico verschaft, (en een voorspelling van onderliggende metastasen), is een hulpmiddel, ontworpen om te helpen bij de bepaling van het potentiële nut van het combineren van systemische hormoonblokkade met lokale therapie. Enige aselecte testen van toevoeging van hormoonblokkade aan lokale therapie indiceerden – conservatief benaderd – dat de graduele terugval kan worden teruggebracht tot ongeveer 50% bij patiënten, die behandeld zijn met een hormoonblokkade gedurende een adequate tijdsduur, de optimale tijdsperiode is niet bekend, maar blijkt te liggen tussen 12 en 24 maanden.

Daarom stelt deze analyse - het gebruik van gemodificeerde Kattan nomograms – patiënten in staat het potentiële profijt te meten van het toevoegen van hormoonblokkade aan lokale therapie en dat voordeel af te wegen tegen de potentiële toxiciteit van de therapie. Dit kan worden gedemonstreerd met twee voorbeelden.

Figuur 1. Kattan Nomogram

uitgewerkt voorbeeld: Calculatie van de waarschijnlijkheid van een progressievrije tijdsperiode van 5 jaar bij toepassing van Radio Therapie



Zoals aangegeven in figuur 1 heeft een patiënt met een PSA van 4, een TNM van T1c en een Gleason van 6 een totaal van 67 punten op het Kattan nomogram voor normale radiotherapie. Vijf punten worden bijgeteld omdat geen neo-adjuvante hormoonblokkade werd toegepast. Verder worden vijf punten bijgeteld omdat gekozen is voor een standaarddosis van bestraling, in dit geval 7800 rads. Zevenenzestig plus tien leidt tot 77 punten. Op het Kattan nomogram indiceert 77 punten een waarschijnlijkheid van 94% dat de ziekte de komende vijf jaar niet zal uitbreiden. Op een andere manier gezegd: de kans op terugval is 6% (100% minus 94%)

Gedetailleerde uitwerking van dit voorbeeld: (tussen haakjes, cursief, invulling van het voorbeeld)

Op de tweede horizontale lijn van boven wordt het **Pretreatment PSA**, d.w.z. PSA vóór de toe te passen uitwendige bestraling weergegeven (4), waarna verticaal naar boven (zie verticale pijl) het aantal punten op de eerste horizontale lijn (**points**) kan worden afgelezen (61).

De **Clinical Stage** ofwel de TNM (T1c), weergegeven op de derde horizontale lijn van boven, geeft via de verticale pijl naar de eerste horizontale lijn aan, dat deze TNM geen extra risico veroorzaakt (0 punten).

De Gleasonscore (7) is weergegeven op de vierde horizontale lijn (**Bx.Gl.sum**), op basis waarvan op de eerste lijn de puntentoeename (6) kan worden afgelezen. Uit deze scores (61+0+6) blijkt het subtotaal (67).

De bestralingdosis (7800 RAD's), geplaatst op de vijfde horizontale lijn (**Dose**), laat via de verticale pijl naar de eerste puntenlijn zien, dat hiermee het subtotaal wordt verhoogd (5 punten).

Toelichting: RAD (Radiation Absorbed Dose) is een maat van de geabsorbeerde dosis. Gy (Gray) is een eenheid om de geabsorbeerde dosis te meten. 1 Gray = 100 RAD. Bijv. in het UMCU is bij IMRT de standaard dosis 7600 RAD. Dat komt neer op 76 Gy.

Aangezien geen hormoontherapie werd toegepast, wordt op de zesde horizontale lijn (**Hormones**) een verticale pijl vanaf "No" naar de puntenlijn getrokken, waaruit blijkt dat ook hierdoor een additioneel micrometastasen-risico wordt gelopen (5), waarmee het totaal aantal gescoorde punten wordt verkregen (77).

Op de een na onderste horizontale lijn (**total points**) wordt het totaal aantal punten geplaatst, op basis waarvan op de onderste horizontale lijn (**Progression-Free Probability**) kan worden afgelezen dat sprake is van een waarschijnlijkheid van 94% dat de ziekte niet zal uitbreiden gedurende vijf jaar, dan wel de waarschijnlijkheid dat er een risico van 6% bestaat dat er sprake is van micrometastasering.

Deze patiënt had risico categorie IA, minder dan 50% positieve bipten, de PAP was niet verhoogd, er was geen blijk van aantasting van de zaadblaasjes (seminal vesicle invasie) en de PSA zou niet hoger dan 0,5 geweest zijn na drie maanden van toepassing van neo-adjuvante hormoonblokkade als die gegeven zou zijn.

Door nu een adjuvante hormoonblokkade gedurende 12 tot 24 maanden toe te passen, neemt het risico van terugval van de kanker af met 50%(*), het risico van terugval in dit voorbeeld wordt dan teruggebracht van 6% tot 3%. Met andere woorden, bij een patiënt met dit bepaalde profiel verbetert een adjuvante hormoonblokkade de genezingskans slechts 3%!

Naar mijn ervaring vergeten de meeste mannen door hun enthousiasme de potentiële bijwerkingen van hormoonblokkade, terwijl er soms slechts een kleine kans is dat het een positief effect zal hebben.

(*) *Opm. De auteur baseert die 50% reductie blijkbaar op de onderzochte literatuur.*

Met een ander voorbeeld kan deze methode verder worden geïllustreerd. In dit geval heeft de patiënt een Gleason score van 8, een PSA van 15, en een TNM stadium van T2b (een tumor van gematigde omvang), beperkt tot één kant van de prostaat. Deze patiënt zou een totaal van 115 punten hebben op het Nomogram. Hierbij wederom gevoegd 10 punten voor een stralingsdosis van 7800 rads en geen hormoonblokkade, resulteert in een totaal puntenscore van 125. Dit kan worden vertaald in een terugvalrisico van 60%. Adjuvante hormoonblokkade na de radiotherapie gedurende een adequate tijdsperiode is duidelijk geïndiceerd bij zo'n patiënt en zal het risico van terugval van 60% ongeveer halveren, dat wil zeggen naar 30%.

Op de Sloan Kettering Cancer Center website op www.mskcc.org/nomograms/prostate is een nomogram calculator te vinden, die een gelijksoortige analyse voor operatie (RP), uitwendige bestraling (EBRT) en brachytherapie (BT) mogelijk maakt, gebaseerd op de PKH van de patiënt zelf.

1.4. Moet adjuvante hormoonblokkade worden gecombineerd met lokale therapie?

De bovenvermelde twee voorbeelden leiden, omdat zij tegen over elkaar in het spectrum staan, tot tamelijk rechtlijnige conclusies over de wenselijkheid van het al dan niet gebruik maken van adjuvante hormoonblokkade in combinatie met een lokale therapie. Patiënten met minder uitgesproken terugvalpercentages, stel in een range van 15 tot 30%, zijn niet zo gemakkelijk te adviseren. Uiteindelijk zullen deze patiënten zelf een beslissing moeten nemen over wat hun gevoelens zijn over wat voor hen het best is.

Om dit besluit te nemen, moet een patiënt in deze situatie zorgvuldig de implicaties afwegen en het relatieve risico van terugval plaatsen in de context van zijn leeftijd, voorheen bestaande seksuele functies en zijn algehele gezondheidssituatie, samen met de kennis van potentiële bijwerkingen verbonden aan de hormoonblokkade.

Patiënten die twijfelen over de verschillende mogelijkheden, kunnen vooraf een start met hormoontherapie kiezen om zo na te gaan hoe goed zij de behandeling verdragen. Als zij buitensporige bijwerkingen ondervinden kunnen zij de behandeling beëindigen en mogen dan verwachten dat de bijwerkingen teruggedraaid zullen worden. De enige uitzondering op deze regel geldt voor patiënten die een zenuwsparende operatie willen ondergaan. Ongeveer een derde van de patiënten, die worden behandeld met hormoontherapie (voorafgaand aan radicale prostatectomie), ontwikkelt capsulair bindweefsel; hetgeen een zenuwsparende operatie wat meer kan bemoeilijken. Hierdoor neemt het risico van impotentie toe

Door de omstandigheden gedwongen te handelen als “amateur artsen” kunnen de patiënten, een behandelingsplan beëindigen, voordat zij zich bewust zijn van alle relevante behandelingsopties. Een dergelijke verkeerde gang van zaken komt niet alleen als gevolg van onvolledige kennis door gebrek aan informatie over sommige aspecten van één van de lange lijst van alternatieven, maar ook omdat het een natuurlijke eigenschap is snel besluitvorming te forceren in een verwarrende situatie. Ondanks geruststellingen is het moeilijk voor patiënten om te ontkomen aan de slepende angst, dat zij “geen tijd willen verspillen”, terwijl de kanker groeit en zich verspreidt.

Problemen verbonden aan de keuze van de behandeling ontstaan niet alleen door onwetendheid van de patiënt en gebrek aan ervaring of een toestand van shock. Zelfs artsen, die zijn gespecialiseerd in behandeling van deze kwaal betreuren het teleurstellende gebrek aan heldere gegevens en gebrek aan eensgezindheid tussen deskundigen op het gebied van prostaatanker. Zij, zoals alle patiënten, worstelen met de uitgesproken onbestendigheid in behandelingsvaardigheid van chirurgen en radiotherapeuten, alsmede met de afwezigheid van enige objectieve methode om deze vaardigheid te toetsen.

Het eerste deel van dit artikel is gericht op het proces van besluitvorming om al dan niet te beginnen met een adjuvante systemische hormoonblokkade met het doel gericht op vernietiging van micrometastasen; zo'n beslissing is logischerwijze gebaseerd op het geprojecteerde risico van aanwezige micrometastasen; vandaar heb ik een aanpak beschreven, die het een patiënt, bij wie vroegtijdig prostaatanker is vastgesteld, mogelijk maakt dit risico te bepalen. Risico alleen is echter niet de enige doorslaggevende factor. De leeftijd van de individuele patiënt en specifieke voorkeuren zijn ook belangrijk. In het volgende deel van dit artikel, zal ik trachten enige richtlijnen te verschaffen, die deze additionele factoren bevatten en het de patiënt mogelijk maken de beste beslissing te nemen voor zijn specifieke situatie.

2. Mogelijkheden van behandeling voor patiënten van risicocategorie IA (RC-IA)

2.1. Introductie

Prostaatcancer is niet een enkele, eenduidige ziekte, maar een spectrum ervan, uiteenlopend van zeer laag risico van kanker beperkt tot de prostaat tot aan een ziekte met een hoge graad van risico, waarbij al sprake is van uitzaaiingen buiten de prostaat. In het voorgaande hoofdstuk zijn stadia van risicocategorieën in detail toegelicht.

In dit hoofdstuk zullen mogelijkheden van behandeling worden beperkt tot patiënten in het eerste stadium van de ziekte, **patiënten in risicocategorie IA; dit zijn de patiënten, die minder dan 10% kans hebben op verspreiding van microscopisch kleine kankercellen in locaties buiten de prostaat.**

Hoofdstuk 3 zal behandelingsmogelijkheden beschrijven voor patiënten in hogere risicocategorieën, met andere woorden die een groter kans hebben dan 10% op verspreiding van microscopische kleine kankercellen in een locatie buiten de prostaat.

2.2. Selectiecriteria: de bijwerkingen, niet de overlevingsverwachting

Patiënten van risicocategorie IA (RC-IA; zie tabel 1) hebben wat betreft hun prostaatcancer zo een lange overlevingsverwachting, dat het praktisch onmogelijk is aan te voeren, dat de ene vorm van behandeling een langere overlevingskans van de patiënt geeft, dan een andere. Een goed voorbeeld hiervan is de ervaring van Drs. Blasko en Grimm met een serie zaadimplantaties, waarbij 125 patiënten werden geïmplant met radioactieve zaadjes tussen 1988 en 1990. De meerderheid van de mannen in dit onderzoek had een niveau RC-IA, maar er was ook nog een significante minderheid met RC-IB. (RC-IB wil zeggen risico van micrometastasen met een range tussen 10% en 25%). In deze studie had 10 jaar na de implantaties 15% van de mannen een terugval doorgemaakt. Ofwel 85% van de mannen had na 10 jaar geen terugval gehad. Geen van de 19 mannen, die wel een terugval hadden, was 10 jaar later overleden aan prostaatcancer. Mannen met prostaatcancer van een laag risiconiveau tenderen naar weinig terugval; bij de schaarse, individuele mannen, met een laag risiconiveau, waarbij wel sprake was van terugval, bleek deze traag te zijn. Zelfs in de zeldzame gevallen, wanneer het een meer snelle progressieve kanker betreft, kan met een hormoonblokkade worden begonnen die vaak een zeer langdurige respons heeft (soms meer dan 10 jaar)..

Ongeacht de gekozen behandeling is er vooralsnog geen beproefd overlevingsverschil voor RC-IA patiënten. Dat wil niet zeggen, dat alle behandelingsopties gelijk en (goed) geschikt zijn voor alle patiënten. Kwesties zoals bijwerkingen van de behandeling, leeftijd, seksueel functioneren, eerder voorgekomen prostaatproblemen en persoonlijke voorkeur zijn alle relevant in het proces van besluitvorming. Aangezien persoonlijke voorkeur zwaar weegt in dit proces, dienen de patiënten zelf goed geïnformeerd te zijn over de verschillende behandelingsmogelijkheden. Uiteindelijk kan alleen de patiënt zelf de omstandigheden, die in zijn eigen persoonlijke levensstijl voorrang hebben, en de doelstellingen met betrekking tot zijn eigen kwaliteit van leven, incalculeren om tot een eindbeslissing te komen over de behandeling, die hem het beste past.

2.3. De keuze van behandeling

Aan alle behandelingen voor prostaatkanker zijn bezwaren verbonden. Analooq naar de situatie waar iemand die iets wil kopen zich in bevindt, weet hij dat niets gratis is, hij kan alleen proberen een zo goed mogelijke “deal” te maken. Een goede koper tracht door onderlinge vergelijking de beste kwaliteit tegen de laagst mogelijke prijs te krijgen. De ‘kwaliteit’ van behandeling betreft de mate van beheersing van de kanker. De ‘kosten’ van de behandeling hebben betrekking op de bijwerkingen, speciaal die bijwerkingen, die permanent zijn.

Om die reden is dit artikel vooral informatief en beschrijvend van aard, zodat patiënten, die overwegen een behandeling te ondergaan van de risicocategorie IA, over de voor- en nadelen van de zeven beschikbare opties kunnen nadenken en deze onderling kunnen vergelijken om op basis daarvan hun therapie te kiezen.. Behandelingsmogelijkheden voor mannen die vallen onder een hogere risicocategorie zullen aan de orde komen in hoofdstuk 3.

De zeven behandelingsmogelijkheden, die hier besproken zullen worden, zijn:

voor wat betreft systemische behandeling:

- Uitgestelde therapie, ook bekend als watchful waiting (hoofdstuk 2.3.1.)
- Androgeen blokkade (ADT: Androgen Deprivation Therapy) (hoofdstuk 2.3.2.)

voor wat betreft lokale behandeling:

- Brachytherapie (geïmplanteerde radioactieve zaadjes) (hoofdstuk 2.3.3.1.)
- RP: Radicale Prostatectomie; Operatie (hoofdstuk 2.3.3.2.)
- Intensiteitsgemoduleerde radiotherapie (IMRT: Intensity Modulated Radiation therapy) (hoofdstuk 2.3.3.3.)
- Cryotherapy; bevriezing (hoofdstuk 2.3.3.4.)
- High Dose Radiation (HDR) Monotherapy) (hoofdstuk 2.3.3.5.)

(Opm. HIFU ofwel High Intensity Focused Ultrasound therapie wordt door de auteur niet besproken omdat deze therapie in Amerika niet veelvuldig wordt toegepast)

2.3.1. Uitgestelde therapie (ook bekend als watchful waiting)

Waakzaam afwachten bij prostaatkanker is lang de standaardaanpak geweest bij patiënten van hoge leeftijd. Een voordeel van waakzaam afwachten is, dat het uitstellen van behandeling de mogelijkheid schept, dat toekomstige technologische verbeteringen kunnen leiden tot meer effectieve en minder toxische behandelingsmogelijkheden. Als het niet te riskant is lijkt het daarom zinvol te wachten op een betere behandeling, met minder toxische bijwerkingen. Er zijn logische redenen om aan te nemen dat het uitstellen van de therapie, ook voor jongere patiënten met een laag risico (RC-IA), veilig kan zijn; het is bekend dat bij 30% van de mannelijke bevolking ouder dan 50 jaar sprake is van prostaatkanker van een beperkte omvang en een lage agressiviteit. Bij een grote meerderheid blijft de ziekte gedurende het verdere leven sluimerend aanwezig. Met de tegenwoordige moderne ultrasonische golven – geleide biopsietechnieken worden deze weinig agressieve varianten steeds vaker aangetoond; te vaak, want dat kan leiden tot onnodige behandeling, die mannen bloot stelt aan het risico van de toxische effecten, die nu eenmaal aan dergelijke behandelingen zijn verbonden.

Studies over mannen met prostaatkanker van een lage agressiviteit tonen aan, dat zij zelden binnen 10 jaar na de diagnosestelling constateerbare metastasen ontwikkelen, hoewel deze onderzoeken zelfs mannen betrof met een hogere risicocategorie dan IA. Meer recente studies over uitgestelde therapie geven aan, dat zorgvuldig toezicht met medisch ingrijpen bij het eerste signaal van progressiviteit een veilige aanpak kan zijn. Momenteel is de enige weg om deze patiënten met niet progressieve prostaatkanker te vinden, door patiënten te selecteren bij wie de ziekte een lage graad van agressie heeft en hen nauwkeurig te volgen om

na te gaan bij welke individuele patiënten sprake is van progressie van de tumor. Als er geen blijk is van groei mag men aannemen dat invasieve behandeling niet nodig is.

Echter, vanwege de risico's verbonden aan uitstel van behandeling van een agressievere vorm van prostaatkanker dienen de selectiecriteria voor uitgestelde therapie stringent te zijn; het is een fundamentele fout abusievelijk aan te nemen dat een agressieve tumor er een is van een lage agressiviteit. Mannen met een ziekte van een PC-IA niveau, met enige van de navolgende condities zijn niet de beste kandidaten voor uitgestelde therapie:

1. Gleasonscore > 6;
2. meer dan één biopst positief;
3. meer dan 50% van een biopst bevat kankercellen;
4. PAP verhoging boven de normale waarde.

(Deze conclusie accentueert de noodzaak van betrouwbaarheid en uitgebreidheid van pathologisch onderzoek en impliceert, dat – daar PAP in Nederland niet meer wordt toegepast – òf PAP-onderzoek weer wordt ingevoerd, dan wel een substituut van vergelijkbare kwaliteit en uitkomsten, alkalische fosfatase?).

Potentiële kandidaten voor watchful-waiting behoren te worden gescreend op tekenen van een meer gevorderde ziekte, die bij de eerste biopsie over het hoofd kunnen zijn gezien. Moderne beeldvormende diagnostiek (imaging technieken) als computer tomografie (CT), endorectale kernspintomografie (MRI) of spectrografische MRS, positron emissie tomografie (PET) of high-resolution color doppler (echografie), kunnen helpen om vast te stellen of de kanker inderdaad klein is. Niet iedereen met goede biopsie-resultaten heeft prostaatkanker van een klein volume. Beeldvormende technieken kunnen ook nuttig zijn wanneer ze samen met PSA en digitaal rectaal onderzoek worden toegepast, om mogelijke progressie van de tumor te blijven volgen. Wanneer twijfel bestaat over de toestand van de tumor kan een herhaalde biopsie worden overwogen.

Een nieuw nomogram is ontwikkeld door Memorial Sloan Kettering, dat in staat blijkt te zijn de aanwezigheid van kleine, onbetekenende kanker met een accuratesse van 82-90% te voorspellen. Dit kan RC-IA patiënten een aanvullend hulpmiddel bieden om te helpen beslissen wanneer uitgestelde therapie een redelijke optie lijkt.

Uitgestelde therapie wordt gewoonlijk ten uitvoer gebracht met drastische aanpassingen van het dieet. Onder meer een weinig vet en weinig suiker dieet helpt de ontwikkeling van kanker te belemmeren. Een uitstekend boek over het gespreksonderwerp “dieet en kanker” is het werk van Verne Varona “Nature’s Cancer Fighting Foods (Prentice Hall 6/2001, ISBN 0130170879)

Tabel 2. Uitgestelde therapie (watchful waiting)			
Voordelen		Nadelen	
1.	Geen toxische bijwerkingen	1.	Vereist nauwlettend toezicht
2.	In de toekomst kunnen technologische vorderingen leiden tot minder toxische therapiemogelijkheden	2.	Psychologisch gevecht van “leven met kanker”
3.	Kan motiveren tot verandering naar positief dieet en levensstijl	3.	Dieetdiscipline is vereist
		4.	Het risico van uitgestelde behandeling is niet goed gekwantificeerd

2.3.2. Androgeen blokkade (ADT: Androgen Deprivation Therapy)

Traditioneel werd ADT alleen toegepast bij prostaatkanker in een gevorderd stadium, nadat deze was uitgezaaid in de botten. Het nut van ADT is inmiddels ook bewezen voor prostaatkanker die beperkt is tot de prostaat. ADT veroorzaakt de dood van een prostaatkankercel middels een mechanisme genoemd apoptosis, hetgeen automatische celdood (zelfmoord van de cel) betekent. Alle cellen in het lichaam bevatten zelfmoord genen, die geactiveerd kunnen worden door verschillende omstandigheden. Bijvoorbeeld witte bloedcellen die infectie bestrijden leven slechts 8 tot 10 dagen voordat apoptosis begint, sterven, en maken de weg vrij voor verse cellen, teneinde de strijd te continueren. Apoptosis komt voor in cellen van de prostaat en in prostaatkankercellen, wanneer de hoeveelheid androgeen (testosteron) daalt beneden zekere niveaus in bloed(serum)..

Wanneer toegepast in het kader van prostaatkanker beschrijft de term “Androgen deprivation therapy” (therapie gericht op onttrekking van androgeen) behandeling gericht op het beperken van de activiteiten van het mannelijk hormoon, testosteron. Testosteron is een hormoon dat in het bloed wordt afgescheiden door de testikels (en in een bepaalde mate door de bijnieren). Testosteron veroorzaakt secundaire mannelijke karakteristieken, zoals spier- en haargroei, laat het libido toenemen, alsmede de vergroting van geslachtsklieren en organen. De prostaat verkeert voor de puberteit in rudimentaire staat en zal zich niet ontwikkelen zonder de grote toename van het testosteron in het bloed die optreedt tijdens de puberteit. Daarom zijn de cellen van de prostaat buitensporig gevoelig voor de aanwezigheid of afwezigheid van testosteron in het bloed. Het is deze gevoeligheid, die kan worden benut als therapie bij prostaatkanker, omdat prostaatkankercellen zijn afgeleid van de prostaat en daarmee hun behoefte aan testosteron behouden, teneinde levensvatbaar te blijven. Deze behoefte aan testosteron is uniek bij prostaatkanker, en is bijna algemeen aanwezig wanneer prostaatkanker nog verkeert in zijn eerste stadia.

De hoeveelheid kankercellen, die afsterven door ADT bij prostaatkanker in een vroeg stadium, is gewoonlijk enorm. Incidenteel komt het voor dat, na toepassing van ADT vóór een operatie, in de verwijderde prostaat in het geheel geen kanker meer wordt aangetroffen. Meer gebruikelijk is een drastische vermindering van het aantal kankercellen, maar geen totale eliminatie. ADP blijkt eveneens in staat te zijn een aantal prostaatkankercellen in “slaap” te brengen. Het betekent dat het effect van ADT op verschillende soorten cellen van een prostaatkankertumor variabel kan zijn; veel kankercellen worden gedood, maar andere worden eenvoudig geremd in hun groei.

Moderne testosteron blokkerende medicaties werken door drie primaire mechanismen:

- LHRH agonists zoals Lupron (Lucrin in Europa) of Zoladex zijn hormonale analoge injectievloeistoffen, die het luteïniserend hormoon (LH) doen verminderen en daardoor de testikels aanzetten tot beëindiging van de testosteronproductie.
- Androgeen blokkerende middelen zoals Casodex, Flutamide en Nilutamide zijn medicamenten in pilvorm, die werken door de toegang van testosteron tot de androgeenreceptoren, die zich in de kankercel bevinden, te blokkeren.
- Vijf-alfa reductase remmers zoals Proscar en Avodart, die de omzetting van testosteron in dihydrotestosteron, hetgeen een krachtiger vorm van testosteron is, blokkeren.

.Deze drie categorieën van therapeutische middelen kunnen zowel afzonderlijk als in combinatie worden gebruikt. De voor- en nadelen van het gebruik van deze middelen, afzonderlijk dan wel in combinatie in elk stadium van de ziekte, zijn te uitgebreid om in dit korte artikel tot in detail toe te lichten. Laat het voldoende zijn op te merken dat een typisch voorbeeld van een protocol dat we bij patiënten, bij wie prostaatkanker is vastgesteld, toepassen, is: één medicijn van elke categorie gedurende ongeveer een jaar.

Voordelen		Nadelen	
1.	Heeft antikankereffect zowel in de prostaat als in de rest van het lichaam	1.	Werkt onderdrukkend, niet genezend, zodat blijvend toezicht nodig is.
2.	Is de enige behandeling waarvan bewezen is dat deze levensverlengend werkt	2.	Vermindert of elimineert libido (seksuele behoeften) tijdens behandeling; mogelijk verminderd libido ook ná ADT
3.	Bijwerkingen zijn omkeerbaar als de therapie wordt beëindigd	3.	Het zou nodig kunnen zijn dat de behandeling moet worden herhaald op enig moment in de toekomst
4.	Kan de genezingskansen van andere behandelingen, indien later voor lokale therapie wordt gekozen, doen verbeteren	4.	Meer kans op impotentie als hierop volgend een zenuwsparende operatie wordt uitgevoerd
5.	Door verkleining van de prostaatomvang kunnen bijwerkingen van lokale behandelingen, die hierop volgen, verminderen	5.	Droog orgasme gedurende de behandelingsperiode met achteraf een langzaam herstel
		6.	Verlies aan spierkracht; kan ongedaan worden gemaakt door krachttraining
		7.	Gewichtstoename; kan ongedaan worden gemaakt door dieetdiscipline

In onze praktijk stoppen we na een jaar van therapie met ADT, behalve met onderdrukkende therapie door middel van Proscar of Avodart, waarmee wordt doorgedaan. Proscar en Avodart hebben minimale bijwerkingen, terwijl we hebben ervaren, dat zij zeer effectief kunnen zijn in het afremmen van stijging in PSA, nadat met ADT is gestopt. Recentelijk evalueerden we de resultaten met het gebruik van Proscar in onze praktijk en bevonden, dat mannen die met Proscar zijn behandeld, gemiddeld drie keer zo lang zonder Lucrin konden blijven, als mannen die geen Proscar gebruikten.

Een bezorgdheid, die herhaaldelijk naar voren wordt gebracht over het gebruik van ADT bij patiënten in een vroeg stadium, is de mogelijkheid van ontwikkeling van hormoon-resistentie of -ongevoeligheid. Onderzoeken hebben aangetoond dat zelfs wanneer ADT wordt toegediend aan patiënten met hogere risicocategorieën dan IA hormoon-resistentie binnen vijf jaar na het begin van de behandeling zelden voorkomt.

Bijwerkingen van ADT zijn gebruikelijk, maar kunnen worden beheerst. Als de behandeling eenmaal is beëindigd, herstellen de testosteronniveaus zich en worden de bijwerkingen vanzelf teruggedraaid. Tijdens de behandeling echter moeten een aantal potentiële bijwerkingen worden aangepakt of geneutraliseerd met medicijnen of oefeningen, zoals aangegeven in Tabel 4

Bijwerking	Behandeling
Osteoporosis (verlies van calcium, waardoor botafbraak)	Kan worden voorkomen door eenmaal per week toediening van Actonel of Fosamax
Opvliegingen	Kan worden behandeld met Effexor (Efexor in Nederland), Neurontin, of Megace
Gewrichtspijn	Reageert op Celebrex en glucosamine
Spieratrofie en vermoeidheid	Kan worden voorkomen door krachttraining
Wisselende stemmingen	Omkeerbaar door een lage dosis Paxil (in Nederland Seroxat?) of Zoloft
Impotentie en penisatrofie	Kan worden "teruggedraaid" met Viagra
Anemie	Als daar van sprake is: omkeerbaar met synthetische erytropoëetine ofwel EPO) (= een lichaamseigen hormoon)

* Er is nog geen effectieve behandeling tegen het verlies van libido (verlies van seksuele behoefte). De mogelijkheid van gewichtstoename kan alleen worden tegengegaan door een calorie-arm dieet.

ADT kan een eerste stap zijn voor patiënten, die nog geen besluit hebben genomen over de soort lokale therapie. Al vroeg in de behandelingsfase kan de daling van het PSA en het ervaren van de bijwerkingen de patiënt in staat stellen rechtstreeks een beoordeling te maken over de doeltreffendheid en het kunnen

verdragen van de behandeling Als bijwerkingen onacceptabel blijken te zijn kan de therapie worden gestopt.

2.3.3. Lokale therapieën

Voor prostaatcancer worden in het algemeen vijf lokale therapieën gebruikt: Brachytherapie, Radicale Prostatectomie (Operatie), Intensiteitgemoduleerde radiotherapie (IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy), Brachy High Dose Rate temporary seeds (HDR) en Cryosurgery (*Cryosurgery betekent bevriezingstechniek. In Europa wordt Cryo nog niet vaak toegepast in tegenstelling tot HIFU = High Intensity Focused Ultrasound. Ook wordt meestal onder brachytherapie het inbrengen van permanente en vooraf radioactief gemaakte zaadjes verstaan en wordt met HDR iets anders bedoeld namelijk het plaatselijk in een keer toedienen van hoge dosis straling via irridium draadjes*).

De term lokale therapie beschrijft behandeling, die alleen de prostaat betreft. Dergelijke behandelingen zijn nuttig bij patiënten met risicocategorie IA, omdat bij deze categorie minder dan 10% risico bestaat dat de kanker ook buiten de prostaat aanwezig is. De enige reden voor terughoudendheid met deze behandelingsalternatieven betreft de mogelijkheid van permanente bijwerkingen.

Er is nog een andere reden tot bezorgdheid bij lokale therapie, die dient te worden beklemtoond. Goede lokale therapie voor de prostaat, dat wil zeggen een therapie die de kans op bijwerkingen zoveel als menselijkerwijze mogelijk minimaliseert, kan alleen met vertrouwen tegemoet worden gezien in selecte vooraanstaande medische centra('s). (*Vrij vertaald: Wanneer niet aan deze criteria wordt voldaan zijn statistische gegevens over slagingspercentages waardeloos*). Er bestaat zelfs een groot verschil in kwaliteit tussen specialisten van academische ziekenhuizen van wereldberoemde instellingen. Dit betekent dat het niet genoeg is te gaan naar de beste instellingen; men moet uitzoeken welke de beste specialisten van de beste instellingen zijn om datgene wat in de statistieken wordt weergegeven, in de praktijk te doen waarmaken. De kwaliteit van de specialist is bepalend voor de uitkomst. (*Opm.: Deze alinea slaat op de situatie in Amerika. Maar ook in Nederland en België heeft het zin te informeren naar de kwaliteiten en/of vaardigheden en ervaring van de specialist door wie men zich wil laten behandelen*)

2.3.3.1. Brachytherapie (geïmplanteerde radioactieve zaadjes)

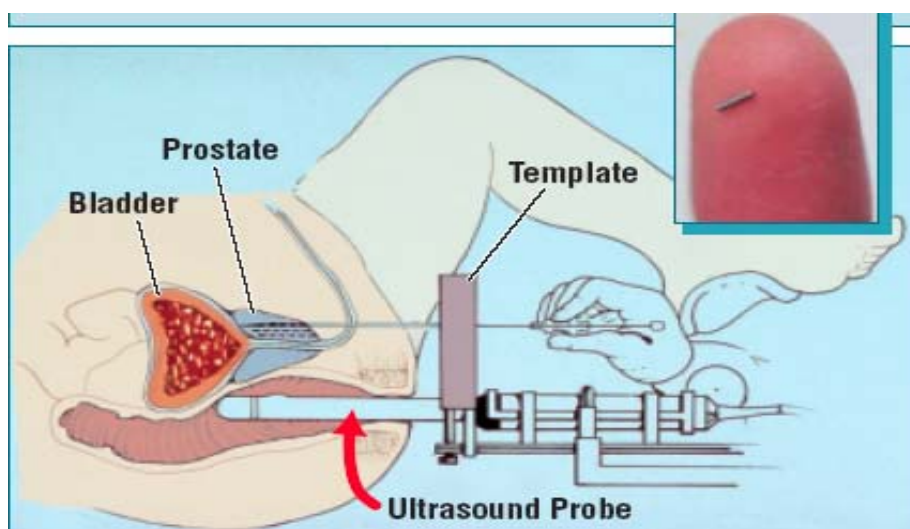
Bij Brachytherapie worden radioactieve zaadjes geïmplanteerd in de prostaat. Deze zaadjes, die radioactiviteit uitstralen over een korte, meetbare afstand, kunnen, als zij correct zijn geplaatst, worden gebruikt om de totale dosis bestraling te verhogen tot dodelijke niveaus voor kanker, zonder het omgevende weefsel te beschadigen. Gelukkig is de prostaat zelf geen essentieel orgaan en kan gemist worden, hoewel dit droge orgasmen als gevolg heeft. Een grote dosis straling, zorgvuldig toegepast door de gehele klier, zal deze vernietigen (en alles daarmee wat kanker bevat), maar zal de blaas en de endeldarm, die in de dichte nabijheid liggen, sparen.

De vooruitgang in de ontwikkeling van plaatsbepalende techniek in de laatste 15 jaar is de werkelijke reden waarom brachytherapie naar voren gekomen is als een mogelijkheid bij uitstek om lokale prostaatcancer te bedwingen. In figuur 2. wordt aangegeven op welke wijze de moderne techniek van geïmplanteerde zaadjes, consistent op onderlinge afstand aangebracht, tot stand komt en een hoge dosis straling gelijkmatig verspreid door de prostaat. De dosis straling die wordt afgegeven is zo intens dat na verloop van tijd de prostaat als het ware is "verdamp". De vergelijkbare hoeveelheid straling toegediend bij een gelijkwaardige uitwendige bestraling kan worden geschat op ongeveer 10.000 rads! De destructieve kracht van deze hoge bestraling wordt goed gedemonstreerd door rectaal prostaatonderzoek (DRE) een jaar of twee na de behandeling. Er kan dan geen prostaat worden gevoeld!

Tabel 5. Brachytherapie, voor- en nadelen	
Voordelen	
1.	Hoge graad van genezing vergelijkbaar met die van Operatie en IMRT
2.	Bewezen staat van dienst op gebied van effectiviteit
3.	Patiëntvriendelijke ééndagsbehandeling
Nadelen	
1.	Niet chronische urethritis bij tweederde van de patiënten
2.	Chronische urethritis bij 5-10% van de patiënten
3.	Impotentiegraad vergelijkbaar met die operaties, die worden uitgevoerd door de beste chirurgen
4.	Voor goede toepassing is topspecialist nodig; dat vereist onderzoek naar vakbekwaamheid
5.	PSA “bump” kan verwarring veroorzaken over terugval
6.	Levenslang droog orgasme
7.	Bestaande plasproblemen kunnen blijven voortbestaan of verergeren
8.	Niet geschikt voor mannen met overdadig grote prostaat, hoewel dit probleem vaak kan worden gecorrigeerd door een korte hormoon blokkade behandeling
9.	In het algemeen niet de beste optie voor mannen, die in het verleden een TURP hebben gehad.
10.	Behandeling van plaatselijk opnieuw optreden van de kanker is moeilijk; hieraan is een hoog risico verbonden van blijvende bijwerkingen

De voornaamste bijwerking van brachytherapie die van belang is, is bestralingseffect van de urinebuis, de smalle passage, die de urine vanuit de blaas door de prostaat en naar de penis voert. De urinebuis krijgt een maximale dosis bestraling, omdat deze zich in het midden van de prostaat bevindt. De bijwerking van de bestraling op de urinebuis, aangeduid als urethritis, kan de volgende symptomen inhouden: aandrang tot urineren, pijn bij het urineren, frequent urineren, moeilijk kunnen urineren en zo nu en dan een volledige urineblokkade, hetgeen tijdelijke plaatsing van een catheter, teneinde de urine af te voeren, vereist. Ongeveer tweederde van de mannen die brachytherapie hebben gehad, hebben kortdurende symptomen van urethritis hetgeen tot enige maanden na de implantatie duurde

Figuur 2. Zaadimplantatie in de prostaat.



Terwijl de patiënt op z'n rug ligt, worden via een template dunne katheters de prostaat ingeleid. In deze katheters bevindt zich een patroon van holten op gelijke afstand van elkaar, speciaal gekozen voor de patiënt. Radioactieve Jodium of Palladium zaadjes worden dan door deze katheters gedrukt op gewenste plaatsen in de prostaat. Bovenstaande foto toont de zaadjes, die worden gebruikt voor implantaties qua grootte in vergelijking met de top van een wijsvinger (rechts boven).

Niet chronische symptomen kunnen in het algemeen redelijk worden doorstaan. Van grotere zorg zijn de 5-10% mannen, die symptomen hebben, die wel een jaar of soms langer duren. Er zijn medicijnen als Flomax en Celebrex, die deze symptomen kunnen beperken, maar niet elimineren. Mannen met een grotere prostaat en mannen met al eerder bestaande plasproblemen lopen een veel groter risico. Het is echter niet mogelijk met enige nauwkeurigheid te voorspellen wie last zal krijgen van chronische bijwerkingen).

Een andere potentiële bijwerking van brachytherapie, in feite bij alle vormen van bestraling, wordt genoemd het PSA bump fenomeen. De PSA bump is een latere stijging van het PSA, die optreedt na beëindiging van de bestraling. Hoewel de exacte oorzaak van het PSA bump niet met zekerheid bekend is, meent men dat dit het resultaat is van de irritatie door de bestraling van het restant van de prostaat. De bump is het gevolg van een goedaardige klinische oorzaak en gaat in het algemeen vanzelf binnen een jaar weer over. Het belangrijkste risico van de PSA bump ontstaat als de arts abusievelijk concludeert dat de stijgende PSA het gevolg is van terugkerende kanker en besluit een ADT therapie te beginnen, terwijl er geen sprake is van kanker.

2.3.3.2. RP: Radicale Prostatectomie; Operatie

Het voordeel van RP boven andere behandelingsopties is de mogelijkheid om nauwkeurig de uitgebreidheid en graad van de kanker vast te kunnen stellen. Naald biopsies verschaffen slechts een monster van de kanker, terwijl bij operatie de gehele prostaat wordt weggenomen, waardoor het mogelijk is de kanker in z'n geheel grondig te beoordelen. RP verschaft informatie over de grootte van de tumor en agressiviteit ervan door te zoeken naar de aanwezigheid of afwezigheid van doorbraak van het prostaatkapsel. Eveneens, door onderzoek van de gehele tumor kunnen pathologen plekken ontdekken, waar sprake is van een hoge agressiviteit, die gemist zouden kunnen zijn door een steekproefsgewijze naaldbiopsie.

De betere informatie over het klinisch stadium (TNM) verkregen middels RP kan leiden tot nieuwe vragen over het keuzeproces van behandeling. Bij een kleine minderheid van patiënten, die oorspronkelijk als RC-IA zijn gestageerd, zou kunnen worden vastgesteld, dat sprake is van een hogere graad van de ziekte na operatie. Bevindingen, zoals positieve snijvlakken of aantasting van de zaadblaasjes zijn indicaties van een substantiële toename van het risico van toekomstige terugval. Deze chirurgisch verkregen informatie kan waardevol zijn voor het maken van tijdige beslissingen over verdere antikanker behandeling, terwijl de kanker nog in een vroeg stadium verkeert.

Beoordeling van de waarde van deze betere staging is moeilijk. Recente onderzoeken hebben aangetoond dat de onnauwkeurigheid van biopsies kan worden geminimaliseerd door het gebruik van zorgvuldiger biopsie-technieken. Betere beeldvormende onderzoeken met Color Doppler ultrasound of spectrografische MRI leiden eveneens tot verbetering van de staging vóór de operatie.

Het is overigens duidelijk, dat geen van deze technieken de bekwaamheid van een geschoolde patholoog, die de chirurgische verwijderde prostaat zorgvuldig microscopisch bestudeert, kan evenaren.

Tabel 6. Radicale Prostatectomie (RP), Operatie			
Voordelen		Nadelen	
1.	Hoge graad van genezing vergelijkbaar met die van radioactieve zaadjes en IMRT	1.	Deze optie is zeer afhankelijk van de vakbekwaamheid van de arts, die uitstekend moet zijn (microchirurgie)
2.	Verschaft de beste informatie over de staging en als zodanig kan dit een signaal zijn van additionele behandeling met bestraling of hormoonblokkade, wanneer de ziekte meer is gevorderd dan was aangenomen op basis van de naaldiopsies.	2.	Zelfs met de beste chirurgen is de graad van impotentie vergelijkbaar met die van behandeling met radioactieve zaadjes of IMRT
3.	Terugval wordt in een vroeg stadium en zonder twijfel vastgesteld (geen risico van PSA "bump")	3.	Zoals bij elke belangrijke operatie bestaan risico's van bloeding, infectie, trombose, enz.
4.	Beschikbaarheid van informatie over RP's uitgevoerd door grote instellingen (<i>Amerika</i>)	4.	Lichte tot ernstige incontinentie bij 5-10% van de patiënten
5.	Lokale terugval is gemakkelijker te behandelen dan terugval bij bestraling	5.	Urethra (urinebuis) vernauwing bij 5% van de patiënten (littekenvorming en blokkade van de urethra)
		6.	Risico van penisatrofie bij ongeveer 50% van de patiënten (verkorting van 0.5 tot 4 cm)
		7.	Levenslang droog orgasme
		8.	Vereist na de operatie de plaatsing van een katheter voor één a twee weken
		9.	Napijn syndroom vindt plaats bij een minderheid van patiënten (<5%)
		10.	De mate van optreden van bijwerkingen vertoont een sterke stijging bij mannen boven de 70 jaar

RP heeft enige bijwerkingen, die zich onderscheiden van de andere behandelingsmogelijkheden. Incontinentie komt frequenter voor bij operatie dan bij andere behandelingen en vindt plaats in 5-8% van de behandelingen, als deze worden uitgevoerd door topchirurgen. De mate waarin de incontinentie voorkomt is wisselend en veel mannen kunnen het probleem aan met een beschermlaag (bijv. Tena). Ernstige gevallen van incontinentie kunnen chirurgische correctie nodig maken door het aanbrengen van een kunstmatige sluitspier, een operatieve procedure die gewoonlijk succesvol is, indien uitgevoerd door gekwalificeerde chirurgen.

Littekenvorming en blokkade van de urethra (urinepassage) lijkt ook voor te komen in ongeveer 5% van de gevallen. Dit probleem wordt gewoonlijk aangepakt door periodieke oprekking van de urethra met dilators ofwel oprekkingstaven, ingebracht door de tip van de penis. Soms kan littekentoeename leiden tot een hardnekkig probleem, resulterend in incontinentie. Een gedetailleerd overzicht van radicale prostatectomie is recentelijk gepubliceerd in *PCRInsights*.

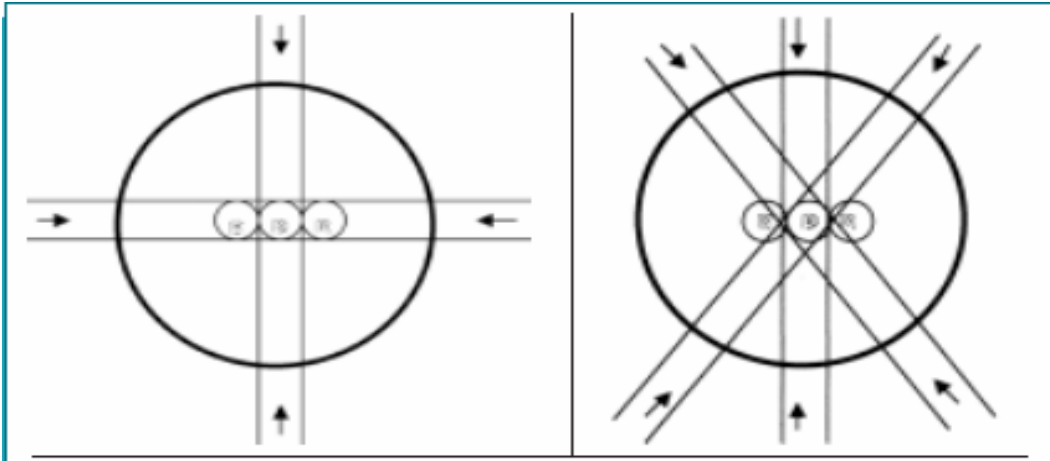
2.3.3.3. Intensiteitgemoduleerde radiotherapie (IMRT)

Intensiteitgemoduleerde radiotherapie (IMRT) is de laatst en meest ontwikkelde vorm van uitwendige radiotherapie, die beschikbaar is. IMRT is een derde generatie vorm van uitwendige radiobestralingstechnieken, hetgeen een hoogtepunt is van een evolutieproces, begonnen met de oude vier-veld radiobestralingstechnieken, die later evolueerden naar tweede generatie driedimensionale gerichte bestraling.

IMRT toont een voordeel ten opzichte van deze voorgaande technieken, omdat hiermee het beste de taak wordt verricht van levering van een hoge gelijke dosis bestraling gericht op de prostaat, terwijl de blaas en rectum worden gespaard.

Figuur 3. Intensiteitgemoduleerde radiotherapie (IMRT): functionering.

Duizenden dunne “beamlets” (multiple rays) ofwel stralenbundels vanaf meerdere richtingen, de hoogste dosis op het doel gericht, waarbij normaal weefsel zoveel mogelijk wordt gespaard



IMRT brengt deze prestatie tot stand door het moduleren (converteren) van de intensiteit van de stralenbundel over de breedte van de bundel (zie figuur 3). Een dergelijke modulatie is noodzakelijk omdat de prostaat een bolrond doel is. Wanneer de stralenbundel wordt gebruikt, heeft het dichtste, middelste gedeelte van de prostaat een relatief hogere dosis bestraling nodig om de klier volledig te kunnen penetreren, terwijl het dunnere deel, het deel aan de buitenkant van de klier, kan worden “overdekt” met een geringere hoeveelheid bestraling. Alleen met IMRT is het mogelijk de intensiteit van de bundel zodanig te moduleren, dat rekening kan worden gehouden met deze anatomische realiteit.

Helaas, omdat het ervoor liggende rectale tussenschot zo dicht bij de prostaat ligt, maakt een klein deel van de endeldarm (de sigmoïd) onderdeel uit van het bestralingsveld. Dit houdt in dat een kleine minderheid van de patiënten proctitis (ontsteking van de endeldarm) krijgt, een bestralingsverbranding van de endeldarm, die niet te genezen is. Echter IMRT heeft de laagste mate van optreden van proctitis van alle vormen van uitwendige bestraling. De symptomen van proctitis variëren, maar kunnen rectale aandrang, pijn, bloeding, incontinentie en verslapping van de sluitspier inhouden. Er zijn enige medicijnen, die de symptomen van proctitis kunnen beperken, maar geen enkele kan het genezen. Ernstige bloedingproblemen, als deze zich voordoen, kunnen gewoonlijk worden bedwongen met Lasertherapie. Mannen die proctitis hebben houden zich vaak aan een strikt dieet teneinde de irritatie van de endeldarm te minimaliseren.

Als de dosis bestraling boven de 8000 rads komt wordt ook vaker melding gemaakt van Urethritis (ontsteking van de urinebuis). Bij een dosis van ongeveer 7800 rads, de gebruikelijke dosering in 2003, is het vóórkomen van chronische urethritis erg laag. Impotentie komt bij IMRT evenveel voor als bij goed uitgevoerde operaties (RP) of Brachytherapie. Het beginnen van optreden van impotentie kan tot enige jaren na de behandeling worden vertraagd. Niet chronische bijwerkingen van IMRT komen ook voor, maar zijn milder dan van de andere behandelingen. Er zijn enige risico's van irritatie van de urinewegen en de endeldarm, die een maand of twee duren. Vermindering van energie kan eveneens optreden gedurende een gelijke periode.

Tabel 7. IMRT, voor- en nadelen		
Voordelen		4. Het risico van Proctitis (ontsteking endeldarm door verbranding) op lange termijn bedraagt ongeveer 5%
1.	Hoge graad van genezing, vergelijkbaar met die van Operatie en Brachytherapie	5. Meer straling in de onderste delen van het lichaam, de blaas en endeldarm, dan bij geïmplanteerde bestraling, dus minder gewenst voor de jongere leeftijdsgroepen
2.	De minste niet chronische bijwerkingen van alle lokale behandelingen	6. PSA “bump” (een tijdelijke opwaarts gerichte “hobbel” van het PSA) kan voorkomen
Nadelen		7. Levenslang droog orgasme
1.	Vereist (ca een half uur) aanwezigheid gedurende 2 maanden, 5 dagen per week, op een hiervoor gespecialiseerde afdeling (35 behandelingen gedurende ca 10 minuten)	8. Een kort-durende hormoonblokkade kan nodig zijn om een vergrote prostaat te doen slinken
2.	Een vakbekwame behandeling die toepassing vereist door top-niveau specialisten, die beschikken over de laatste technologie.	9. Herhaling van lokale therapie is moeilijk, zo niet onmogelijk en heeft een hoog risico van bijwerkingen
3.	De mate van optreden van impotentie is vergelijkbaar met die van operatie door de beste chirurgen.	

2.3.3.4. Cryotherapie (Bevriezing)

Cryotherapie heeft zich ontwikkeld tot een gunstige methode van behandeling van mannen met een lokale terugval na bestraling, maar wordt ook gebruikt bij mannen die voor de eerste keer behandeling behoeven. Cryotherapie heeft het voordeel van een kort verblijf in het ziekenhuis en is evenzeer een behandeling die, indien nodig, kan worden herhaald.

Uitgevoerd onder òf algehele narcose òf plaatselijke narcose (ruggenprik) bestaat de Cryochirurgie procedure uit gestuurde bevriezing van de prostaatklier teneinde beide, de prostaat en de kanker die deze bevat, te vernietigen. Vier tot acht Cryosondes (naalden) worden door het perineum (gebied tussen anus en scrotum) ingebracht naar vooraf bepaalde locaties in de prostaat; bij de plaatsing wordt gebruik gemaakt van ultrasound techniek (echo). Nadat een verwarmingsapparaat is geplaatst om de urethra (urinebuis) te beschermen, begint het proces van bevriezing door het laten circuleren van vloeibare Argon door de sondes, wat resulteert in de vorming van een ijsbal die de gehele klier omvat. De behandeling bestaat uit twee cycli van bevriezing en ontdooiing. Na verwijdering van de sondes wordt de patiënt de volgende ochtend ontslagen met een Foleykatheter, die gedurende twee tot drie weken blijft zitten.

De complicaties van cryotherapie zijn afhankelijk van de vakbekwaamheid van de specialist die de behandeling uitvoert. Een voorzichtige schatting van de meest voorkomende bijwerkingen is (in 2001) op basis van onderzoek gerapporteerd door zes prominente artsen die gespecialiseerd zijn op het gebied van cryotherapie. Hieruit blijkt dat (in 2001) 93% van de mannen impotent werd, 7,5% werd incontinent, bij 13% moest via de urethra een partiële verwijdering van afgestorven weefsel plaats vinden, teneinde dit probleem op te lossen en ½ % had de geduchte complicatie van een fistel tussen de blaas en de endeldarm. Echter dit onderzoek heeft waarschijnlijk de bijwerkingen overschat vergeleken met de huidige situatie, omdat de studie gegevens van patiënten omvatte, die in de eerste jaren van ontwikkeling van cryotherapie zijn behandeld.

Tabel 8. Cryotherapie, voor- en nadelen		
Voordelen		2. Heeft de grootste neiging tot impotentie van alle lokale behandelingen. (85-95%).
1.	Minimaal invasief: geen bloedverlies en geen chirurgische incisie	3. Vereist een katheter gedurende enige weken na behandeling
2.	Genezingsgraad vergelijkbaar met die van operatie en bestraling	4. Afstoting van dood prostaatweefsel kan een operatie via de urethra (voor verwijdering van het afgestorven weefsel) nodig maken in 5-10% van de gevallen
3.	Kan poliklinisch worden uitgevoerd met ruggenprikverdooving	5. Korte termijn hormoonblokkade kan nodig zijn om de prostaat te doen slinken, voorafgaand aan cryotherapie in die gevallen waarin de prostaat te groot is
4.	Kan worden herhaald als er een lokale terugval is van kanker	6. Het risico van incontinentie, zelfs indien de behandeling door de beste specialisten wordt uitgevoerd, kan oplopen tot 5%
Nadelen		7. Postoperatieve pijnsyndroom komt voor bij een minderheid van de patiënten (<5%)
1.	Vereist excellent specialistische vakbekwaamheid voor duurzaam goed resultaat	8. Documentatie van gegevens inzake lange termijn uitkomsten is nog beperkt gepubliceerd

2.3.3.5. High Dose Radiation Monotherapy (HDR)

Hoge dosis bestraling, ook bekend als tijdelijke zaadjes, wordt sedert 1980 gebruikt, maar werd gewoonlijk alleen samen met uitwendige (radio) bestraling aangeboden.

HDR monotherapie is een nieuwere aanpak waarbij het gaat om twee afzonderlijke implantaten, zonder de normaliter bijbehorende uitwendige (radio)bestraling. Deze nieuwere aanpak met de benaming “een tandem implantatie”, of HDR monotherapie is een aantrekkelijk alternatief voor risico categorie IA-patiënten, daar hiermee het blootstellen aan de lage dosis bestraling van de organen in de buikholte, veroorzaakt door de uitwendige bestraling wordt vermeden.

Theoretisch is het voordeel van HDR boven Brachytherapie dat de arts die HDR uitvoert, de mogelijkheid heeft de bestralingsdosis gedurende de loop van de behandeling te wijzigen. Het argument ten gunste van HDR is dus de flexibiliteit bij het bepalen van de dosis straling en de locatie van de bestraling. In theorie kan dan worden getracht de bestralingsdosis bij de urethra vandaan te sturen, daar die structuur het meest wordt bedreigd door een hoge dosis tijdelijke bestraling door zaadjes.

De procedure zelf bestaat uit het plaatsen van kleine holle plastic buisjes door het perineum in de prostaat. Ultra high intensieve radioactieve zaadjes (iridium 192) worden in de buisjes gedrukt. De zaadjes blijven daar slechts een paar minuten. Het proces wordt herhaald in drie afzonderlijke sessies in een tijdsbestek van 24 tot 36 uur. In het verleden werd de implantatie gewoonlijk gevolgd door vijf weken uitwendige (radio) bestraling en er bestaat overtuigende literatuur, waarin de effectiviteit van deze oudere aanpak om kanker te bedwingen, is aangetoond.

De tandem, of monotherapie aanpak vervangt een tweede implantatie een week tot een maand later de uitwendige (radio) bestraling. Er zijn echter tot nu toe nog geen onderzoeken geweest, waarmee definitief wordt bewezen, dat door HDR monotherapie minder urethritis wordt veroorzaakt. De procedure is duidelijk aantrekkelijk op papier en lijkt zeer waarschijnlijk effectief te zijn voor RC-IA patiënten. Er zijn evenwel nog geen gepubliceerd onderzoeken die de effectiviteit van deze nieuwere aanpak bewijzen.

Voordelen		5.	Impotentiegraad waarschijnlijk gelijk aan Operatie door de beste chirurgen, maar geen statistieken beschikbaar
1.	Heeft theoretisch de beste kans om bijwerkingen te beperken, zoals beschadiging van de urethra, omdat de bestralingsdosis kan worden “gefine-tuned “ gedurende de behandeling	6.	Potentiële verwarring over een terugval door PSA-bump
Nadelen		7.	Droog orgasme voor het leven
1.	Tandem implantaties vormen een onbewezen, relatief nieuwe ontwikkeling met geen gepubliceerde rapporten waarin de effectiviteit of bijwerkingen zijn gekwantificeerd	8.	Voorafgaande problemen van de urinewegen kunnen verhevigen
2.	Vereist onaangename immobilisatie gedurende twee opnamen	9.	Kortdurende hormoonblokkade kan noodzakelijk zijn om de prostaat te doen slinken
3.	Vakbekwame werkwijze noodzaakt toepassing door deskundige op topniveau	10.	herhaling van lokale behandeling zou moeilijk te doen zijn
4.	Risico van urethritis veroorzaakt door radio bestraling (inductie)		

2.4. Algemene opmerkingen

Leeftijd is een belangrijke factor bij het bepalen van de behandeling, bij zeer oude mannen kan de ziekte gemakkelijk met watchful waiting onder controle worden gehouden, aangezien RC-IA patiënten niet vroegtijdig sterven. Anderzijds is IMRT niet de beste optie voor jongere mannen, aangezien er andere mogelijkheden zijn, waarmee vermeden wordt de bekkenorganen bloot te stellen aan bestraling.

De karakteristiek van de prostaat zelf kan de keuze voor een bepaalde lokale optie minder attractief maken, mannen met een zeer grote prostaat, bovenmatige problemen met urineren of als ze een eerdere prostaatoperatie voor een goedaardige prostaatvergroting hebben ondergaan hebben meer risico van bijwerkingen met brachytherapie. Een vergrote prostaat kan worden verkleind door 3-6 maanden ADT als brachy therapie sterk wordt geprefereerd, terwijl de bijwerkingen van ADT minder zijn bij een behandeling van slechts 3-6 maanden. Maar toch, lange termijn effecten m.b.t. het libido komen zo nu en dan voor.

De kwaliteit van de kankerstaging is fundamenteel voor de behandeling van prostaatkanker. In geval van onjuiste uitvoering kunnen uitkomsten van biopsietechnieken, Gleason scores en het scannen van de prostaat misleidend zijn. Bij suboptimale staging ontstaat het risico van onder- of overbehandeling. Zoals eerder gesteld is de kwaliteit van de specialist bepalend voor de uitkomst.

Nadat zij de pro's en contra's van alle verschillende behandelingsmogelijkheden hebben gezien, concluderen veel mannen logischerwijze dat zij persoonlijk verscheidene aannemelijke opties hebben. Relatief kleine aspecten zoals het gemak van toediening, kunnen naar voren komen als de belangrijkste factor in het selectieproces van de behandeling. Er zou weinig controverserig zijn over behandeling als er een volledige niet-toxische behandelingsoptie zou bestaan. Helaas hebben alle effectieve behandelingen enige negatieve aspecten en geen enkele behandeling valt op omdat deze duidelijk beter of slechter is dan de andere. Omdat er geen enkele, medisch geprefereerde optie bestaat; berust de taak van keuze van de behandeling onontkoombaar bij de patiënt zelf.

3. Behandelingsmogelijkheden voor patiënten van hogere risicocategorieën dan IA

3.1. Achtergrond

In dit hoofdstuk wordt behandeling voor mannen, die een verhoogd risico hebben van verspreiding van micro-metastasen buiten de prostaat, besproken. Combinatiebehandeling is het thema van behandelingskeuze voor mannen in deze categorie. Het keuzeproces van mannen in hogere risicocategorieën blijft helaas altijd problematisch, aangezien de besluitvorming het resultaat is van afgewogen beoordelingen. Deze beoordelingen moeten worden gemaakt door afweging van het voordeel van verbeterde genezingscores van combinatietherapie enerzijds en de mogelijkheid van toenemende negatieve bijwerkingen, die voortvloeien uit toevoeging van meerdere tegelijkertijd uitgevoerde behandelingen anderzijds.

3.2. Toelichting behandelingen

Voor het maken van zinnige keuzen is vertrouwdheid met de verschillende behandelingen essentieel. De beschrijving van behandelingsmogelijkheden voor Risico Categorie 1A ziekte, behandeld in hoofdstuk 2, is relevant bij het overwegen van gecombineerde behandelingen ter verbetering van het niveau van genezing van kanker met een hoger risico. Echter meer beschrijvende informatie over deze behandelingen, boven op datgene wat vervat is in hoofdstuk 2, is nodig om de mogelijkheden van behandeling van de ziekte met een hoger risico te kunnen beoordelen. De onderwerpen die verder uitgewerkt dienen te worden, zijn:

- androgeen blokkade (ADT: Androgen Deprivation Therapy),
- bestraling en
- chemotherapie.

In de volgende paragrafen zetten wij onze zienswijze uiteen over beschikbare behandelingen en verschaffen we de nodige fundering voor het daarop volgende proces van bepaling op welke wijze de geëigende behandeling te selecteren voor specifieke individuen, afhankelijk van hun risico categorie en hun levensverwachting.

3.2.1. Androgeen blokkade (ADT: Androgen Deprivation Therapy)

Wanneer ADT wordt gecombineerd met enige vorm van lokale behandeling zoals operatie of bestraling, wordt de duur van de ADT, gewoonlijk uitgestrekt over een langere periode dan de 12-maandsperiode, die wordt aanbevolen voor mannen, die ADT gebruiken als een op zich zelf staande behandeling. Langdurige androgeen deprivatie toegediend met bestraling beperkt het risico van terugval van de kanker binnen vijf jaar met 58% (zie tabel 10). De langere periode van behandeling wordt toegepast, omdat het doel is genezing van de kanker, niet onderdrukking van de kanker.

onderzoek auteur	duur ADT	terugval percentage na bestraling	terugval percentage na ADT/bestraling	% vermindering in terugval percentage
Hanks	28 maanden	56%	28%	50%
Bolla	36 maanden	60%	26%	58%
Pilepich	levenslang	79%	45%	43%

De *optimale* behandelingsperiode voor ADT ter toevoeging aan operatie of bestraling is niet exact bekend. Echter de *kortste* tijdsduur van ADT, waarbij een verbetering van overlevingskans is aangetoond, is 28 maanden. Studies, waarbij ADT voor een langere periode dan 28 maanden werd gebruikt, hebben eveneens verbetering van overlevingskansen aangetoond. Bekend is dat perioden van minder dan 9 maanden ontoereikend zijn. Alsnog zijn er geen studies geweest, waarin de behandelingsperiode tussen 9 maanden en 28 maanden is geëvalueerd, teneinde vast te stellen of een behandelingsduur binnen dit bereik ook zou resulteren in verbetering van overlevingskans. Momenteel lijkt daarom het **veiligste alternatief 28 maanden** te zijn.

3.2.2. Bestraling

Het onder bedwang krijgen van kanker met een hoger risico door middel van bestraling vereist een hogere dosis straling. Pas sinds kort kunnen moderne “Intensiteitgemoduleerde radiotherapie” technieken (IMRT Intensity Modulated Radiation Therapy, zie paragraaf 2.3.3.3.) toegepast worden voor veilige doseringen tot een bereik van 8000 rads; doseringen op dat niveau blijken voldoende krachtig om alle kanker in de prostaat met een hoge graad van waarschijnlijkheid te doden. Helaas is nog geen uitvoerig lange termijn onderzoek beschikbaar naar, of en hoe vaak, kanker in de prostaat kan overleven bij deze dosering. Studies van IMRT die thans beschikbaar zijn, hebben verbetering van de ratio van genezing aangetoond in vergelijking met traditionele methoden, maar niet geconstateerd of verdere kleine verbeteringen mogelijk kunnen zijn met nog hogere dosering. Studies van IMRT met doseringen boven 8000 rads vinden momenteel plaats.

IMRT kan worden gecombineerd met een verhoging van straling middels zaadjesimplantatie, waardoor de dosering straling binnen de prostaat geïntensiveerd kan worden. Deskundigen ramen, dat stralingsdosering met een bereik van 10.000 rads, vergeleken met uitwendige straling, kan worden behaald, wanneer een verhoging met zaadjes wordt toegepast in combinatie met een gedeeltelijke IMRT. Deze hogere dosering binnen de prostaat zou logischerwijs onder zekere omstandigheden gunstig kunnen zijn, maar alsnog zijn er geen directe studies, die bewijzen dat deze hogere doseringen werkelijk nodig zijn. Dus totdat zulke studies beschikbaar zijn, kan men voorzichtig denken aan het toepassen van een verhoging door middel van zaadjes bij mannen bij wie grotere hoeveelheden agressieve kankercellen binnen de prostaat zijn vastgesteld door middel van ultrasound, MRI, biopsie of DRE.

Deze neiging naar het gebruik van de therapie “combinatie IMRT en zaadjesimplantatie” is niet toepasbaar bij mannen, bij wie sprake is van uitbreiding van de kanker buiten de prostaatklier, (bijv. in de zaadblaasjes). In deze situatie lijkt een volle dosis straling op het gebied, onmiddellijk liggend om de prostaat het meest raadzaam. **IMRT in volle dosering zonder enige verhoging door zaadjes is meer geschikt voor de levering van een hoge, gelijkmatige dosis straling op de plaatsen direct om de prostaatklier.**

IMRT met volledige dosering zonder zaadjes implantatie zou ook de logische keus kunnen zijn voor mannen die bestraling overwegen van de lymfeklieren in het bekken. Mijn formule voor bepaling van het risico-percentages van aantasting van de lymfeklieren is:

percentage risico van uitbreiding naar de lymfklieren = $(2/3\text{PSA} + \{(\text{Gleason score} - 6) \times 10\})$

Bestraling van de lymfeklieren in het bekken bij mannen met meer dan 15% kans op verspreiding van de kanker naar de klieren (zoals bepaald door deze formule) kan gerechtvaardigd zijn, gebaseerd op een publicatie van Roach et al. Vóór deze publicatie was het concept van lymfeklierbestraling uit de gunst geraakt, omdat uit eerdere, minder goed opgezette studies geen duidelijk voordeel bleek. Uit de studie van Roach blijkt dat door bestraling van het bekken het terugvalpercentage werd verminderd met 20%. De studie van Roach toonde ook aan, dat wanneer ADT en bestraling tegelijkertijd worden gebruikt, de resultaten beter zijn, wanneer met de ADT ten minste twee maanden voor de bestraling wordt gestart.

Echter, door bekkenbestraling toe te passen met oudere niet op IMRT gebaseerde technieken (zoals uitgevoerd bij de studie van Roach) kan het risico van weerspannige darmproblemen toenemen, speciaal wanneer gebruikt in combinatie met lange termijn ADT. De meer moderne en verfijnde bestralingsmethoden van IMRT zullen waarschijnlijk de toxiciteit voor de darmen doen verminderen, terwijl de verbetering van genezingspercentages blijft behouden.

3.2.3. Chemotherapie

Chemotherapie is voor patiënten bij wie prostaatkanker is vastgesteld, nog in onderzoek. Dit staat in contrast met andere voorkomende kankertypen, zoals borstkanker en darmkanker, waarvoor chemotherapie een standaardbehandeling is geworden. Gebruik van chemotherapie is routine bij borst- en darmkanker geworden, omdat uit goed ontworpen studies een verbeterde graad van genezing is gebleken.

Er bestaat slechts één kleine trial met adjuvante chemotherapie bij mannen met prostaatkanker. Deze studie onderzoekt mannen met toegenomen risico van micro-metastasen, die òf behandeld werden met ADT òf met ADT gecombineerd met een soort chemotherapie genaamd Novantrone. De mannen die met Novantrone werden behandeld, hadden een lagere terugvalratio en leefden langer dan de mannen die met ADT alleen werden behandeld.

Tegenwoordig bestaan effectievere medicijnen dan Novantrone. Studies hebben aangetoond dat een nieuwer middel, genaamd Taxotere ¹⁾ drie keer effectiever is dan Novantrone. Studies van Taxotere bij prostaatkankerpatiënten zijn reeds in een gevorderd stadium, maar de uiteindelijke uitkomst van deze onderzoeken is waarschijnlijk de eerstkomende paar jaar nog niet beschikbaar. Totdat deze studies zijn voltooid, kunnen we de effectiviteit van Taxotere alleen schatten door extrapolatie van eerder uitgevoerde onderzoeken bij borst- en darmkankerpatiënten. Er is een vermindering in terugval van 50% in geval van toepassing van chemotherapie bij borstkankerpatiënten. Studies van chemotherapie bij darmkanker indiceren een vermindering in terugval van ongeveer 33%. Ik meen dat het redelijk is gelijke resultaten te mogen verwachten bij mannen met prostaatkanker die behandeld worden met Taxotere.

De bijwerkingen van op taxanen ¹⁾ gebaseerde chemotherapie zijn voor het overgrote deel beheersbaar. Het meest lastveroorzakende effect is vermoeidheid, dat gewoonlijk twee dagen na elke wekelijkse infuus duurt. Daarnaast kan licht tot matig tijdelijk haarverlies voorkomen. Er bestaat ook het risico van misselijkheid, maar dat kan worden voorkomen met moderne anti-misselijkheidsmedicijnen. Soms, dient een te laag aantal witte bloedcellen te worden tegengegaan met medicinale injecties, vergelijkbaar met insulinespuitjes.

De primaire beweegredenen voor toevoeging van ADT, chemotherapie of beide aan locale behandeling zoals operatie of bestraling is de bekende neiging van kankercellen zich uit te zaaien via de bloedstroom naar andere delen van het lichaam, te neutraliseren. Zowel ADT als chemotherapie, zouden routinematig aan

elke patiënt worden toegediend, als er geen onplezierige bijwerkingen waren. De bijwerkingen zijn de reden dat deze behandelingsmogelijkheden voorbehouden worden voor kankersituaties waarin

1. sprake is van een bekend hoog risico van kankerterugval met lokale therapie alleen, en
2. de patiënt relatief jong is en dus een langere levensverwachting heeft.

1) *Kerngegevens (van Aventis Pharma) Taxotere, generieke naam docetaxel. In Nederland werden vorig jaar ruim 1300 patiënten met Taxotere behandeld. Wereldwijd wordt op dit moment onderzoek gedaan naar de veiligheid en effectiviteit van Taxotere bij de behandeling van vroege borstkanker en tumoren in prostaat, ovarium, maag en hoofd/halsgebied. Taxotere is in 1995 voor het eerst op de markt gebracht en wel in Zuid-Afrika. In 1996 volgden de Verenigde Staten en Europa. Zowel in de Verenigde Staten als in Europa is Taxotere goedgekeurd voor de behandeling van lokaal gevorderde of gemetastaseerde borstkanker en lokaal gevorderde of gemetastaseerde niet-kleincellige longkanker (NSCLC) en in Japan voor de behandeling van borstkanker, NSCLC, maag-, baarmoeder- en hoofd- en halskanker. Taxotere is een cytostaticum, dat onderdeel uitmaakt van de groep van de taxanen. De oorsprong van deze groep ligt in de naalden van de Taxusboom. Taxanen beperken de groei van kankergezwellen door de microtubuli van de cel aan te tasten. Veel medicijnen die voor chemotherapie worden gebruikt, stoppen de deling van kankercellen door een verbinding aan te gaan met het DNA van de cel. Taxotere werkt anders. Taxotere beschadigt microtubuli, een onderdeel van de structuur van de cel dat nodig is om de cel te delen.*

3.3. Vaststelling van aanbevelingen voor behandeling

Met dit uitgebreide arsenaal voor behandeling ter onze beschikking, is de werkelijke vraag hoe te bepalen welke van de behandelingen, die in dit derde hoofdstuk zijn beschreven, zouden moeten worden toegepast bij mannen, bij wie prostaatkanker is geconstateerd. Vaak is dit geen gemakkelijke beslissing, gelet op de grote verscheidenheid in leeftijd van mannen met prostaatkanker, alsmede de verschillen in stadia en agressiviteit van de kanker. De keuze van de behandeling is gebaseerd op de levensverwachting, het risico van micrometastasen en de bereidwilligheid van de patiënt mogelijke bijwerkingen van de behandeling te accepteren.

Tabel 11 geeft een overzicht van de voorgestelde behandelingen, rekening houdend met een individuele leeftijd (levensverwachting) en het risico van terugval van de kanker. De tabel geeft algemene richtlijnen en houdt de stelregel in van toenemende intensiteit van behandeling evenredig aan een hoger risico van de ziekte en een jongere leeftijd. Onderzoek van aangrenzende leeftijd- en risicocategorieën kan ook nuttig zijn, speciaal als het geraamde risico dicht bij de grens ligt tussen twee categorieën

Aanbevelingen voor behandeling voor mannen met uitersten qua leeftijd en risico zijn gemakkelijker vast te stellen. Bij voorbeeld, jonge mannen met prostaatkanker van een zeer hoog risico (risicocategorie II en III) hebben een onacceptabel hoge terugvalkans met alleen een lokale therapie, zelfs wanneer lokale therapie is gecombineerd met ADT. Onder dergelijke omstandigheden is het vanzelfsprekend toevoeging te overwegen van op Taxotere gebaseerde chemotherapie en bestraling van de lymfeklieren aan lokale therapie en ADT met het doel de kans op van terugval zoveel mogelijk te beperken.

Het andere uiterste zijn dan de oudere mannen met risicocategorie IB en IC. Gebleken is, dat oudere mannen in risicocategorieën IB en IC gewoonlijk geen combinatietherapie verkiezen, aangezien ADT therapie behoorlijk effectief is bij terugval. Een recente studie van continue toediening van ADT aan mannen met een stijgende PSA na operatie indiceert dat de gemiddelde duur van effectiviteit van ADT 10,8 jaar was. Zelfs als ADT niet meer werkzaam is, kan met andere middelen zoals Nilutamide, DES, Ketoconazole en Taxotere de behandeling worden voortgezet, teneinde progressie van de ziekte te voorkomen. Er is ook reden te hopen dat nieuwere, minder toxische antikanker medicijnen gedurende de

komende 10 jaar zullen worden ontwikkeld. Al deze factoren maken oudere mannen (bijv boven de 75) afkerig van een combinatiebehandeling, tenzij zij zich in een zeer hoge risicocategorie bevinden.

In het voorgaande heb ik de verschillende beschikbare behandelingen beschreven. Ik heb ook geprobeerd het concept van een minder agressieve therapie voor mannen met een lagere risicograad door te geven. Tabel 11 toont aanbevelingen voor mannen met R.C: IA, aangepast per leeftijdscategorie. De leeftijdscategorieën moeten niet precies worden aangehouden; ze zijn opgezet voor het verschaffen van algemene richtlijnen. Sommige oudere mannen hebben een uitstekende gezondheid en leven waarschijnlijk langer dan levenstabellen voorspellen. De statistische levensverwachting kan worden bepaald met behulp van figuur 4, en deze statistische leeftijdsraming dient te worden aangepast op basis van de algehele gezondheid en sterkte van de individuele patiënt.

tabel 11. Voorgestelde behandelingen voor verschillende risicocategorieën en condities	
<i>opmerking: De voorgestelde behandelingen resp. de combinaties van behandelingen zijn in deze en volgende tabellen van elkaar gescheiden door een komma (,); +/- houdt in: al of niet toevoegen)</i>	
Risico Categorie IA Behandelingsmogelijkheden	
jong (onder 65?)	Operatie, Zaadjes, ADT, WW, HDR,
daartussen in	Zaadjes, ADT, IMRT, WW, HDR, Cryo,
ouder (boven 75?)	WW, ADT, IMRT, Zaadjes, HDR, Cryo,
Risico Categorie IB Behandelingsmogelijkheden	
jong (onder 65?)	Operatie (+/-ADT), Zaadjes (+/-IMRT) (+/-ADT), ADT, Cryo (+/-ADT),
daartussen in	IMRT (+/- Zaadjes) (+/- ADT), Zaadjes (+/-IMRT) (+/-ADT), HB, Cryo (+/-ADT),
ouder (boven 75?)	WW, ADT, IMRT, Zaadjes, HDR, Cryo
Risico Categorie IC Behandelingsmogelijkheden	
jong (onder 65?)	IMRT + ADT, (++/-Taxotere), Zaadjes + IMRT + ADT (+/-Taxotere), Operatie,(+/-ADT) (+/-IMRT) (+/-Taxotere), Cryo + ADT (+/-Taxotere),
daar tussen in	IMRT (+/-ADT), Zaadjes + IMRT (+/-ADT), Cryo (+/-ADT), ADT,
ouder (boven 75?)	ADT, IMRT, Zaadjes + IMRT, Cryo,
Risico Categorie II & III Behandelingsmogelijkheden	
jong en daartussen in	IMRT (+/-Zaadjes) + bekken bestraling + ADT + Taxotere,
ouder (boven 75?)	ADT (+/- IMRT),
Risico Categorie IV Behandelingsmogelijkheden	
jong en daartussen in	ADT + Taxotere,
ouder (boven 75?)	ADT +/- Taxotere,

(N.B. Voor Cryo kan men ook HIFU lezen. Cryotherapie wordt in Europa niet of nauwelijks toegepast)

Figuur 4: Gemiddelde levensverwachting	
<i>leeft.</i>	<i>aantal jaar statistische levensverwachting</i>
80	7,5
75	10
70	12,5
65	15
60	20

3.3.1. Risico Categorie IA (minder dan 10% terugvalrisico)

Behandelingsmogelijkheden voor mannen met RC: IA zijn tot in details besproken in hoofdstuk 2 van dit artikel, echter de impact van de leeftijd op de keuze werd niet in details behandeld. Duidelijk jonge mannen, die een laag risico hebben om aan prostaatkanker te overlijden hebben in het algemeen twee belangrijke prioriteiten:

1. Zorg er op de eerste plaats voor dat de kansen op genezing mogelijk gemaakt doordat de ziekte in een vroeg stadium is ontdekt, niet verloren gaan, en
2. Tweedens probeer een normale seksuele functie te behouden. Ook wil niemand het functioneren van urinewegen en van darmen laten verpesten, echter deze risico's zijn niet te groot als de behandeling deskundig wordt uitgevoerd.

jong (onder 65?)	Operatie, Zaadjes, ADT, WW, HDR,
daartussen in	Zaadjes, ADT, IMRT, WW, HDR, Cryo,
oud (boven 75?)	WW, ADT, IMRT, Zaadjes, HDR, Cryo,

Deze tabel vertoont tegenstrijdige prioriteiten. De lokale behandelingsmogelijkheden hebben de beste kans voor algehele genezing, maar zijn ook de opties die gepaard gaan met de hoogste graad van impotentie. Jongere mannen die het meest bezorgd zijn over in stand houding van de potentie, hebben ook meer jaren te gaan van een leven met risico en hebben derhalve meer te verliezen in geval van een terugval van de kanker. Meer en meer studies worden gepubliceerd, die watchful waiting of primaire ADT bij ziekte in het eerste stadium evalueren, maar exacte informatie over risico van progressie van de kanker ontbreekt nog. Jongere mannen moeten deze mogelijkheden zo goed mogelijk evalueren en een besluit nemen, dat de prioriteiten van hun persoonlijke levensstijl reflecteert.

Uitwendige bestraling met IMRT wordt geassocieerd met een klein risico, dat van ontwikkeling van uitzaaiingen in de komende 10 tot 20 jaar. Omdat er andere gelijkwaardige, effectieve behandelingsmogelijkheden zijn, lijkt IMRT minder wenselijk voor jongere mannen. Operatie anderzijds gaat gepaard met een hogere kans op bijwerkingen bij mannen boven de leeftijd van 70 jaar. Nogmaals, omdat er zoveel andere alternatieven beschikbaar zijn, lijkt operatie een minder goede keuze voor oudere mannen.

Cryotherapie in oorspronkelijke vorm uitgevoerd veroorzaakt impotentie bij vrijwel iedereen. Bij de andere lokale alternatieven bestaat eveneens risico van impotentie, maar lang niet zo groot. "Focal cryotherapy" (Cryotherapie, die zich beperkt tot de gewenste plaats), waarbij slechts een deel van de prostaat wordt bevroren, is een nieuwe experimentele aanpak, die in verscheidene centra wordt uitgetoet. Bevriezen van een deel in plaats van de gehele prostaatklier, zou de kans kunnen verbeteren de potentie te behouden, maar deze procedure kan ook gepaard gaan met een hogere kans op terugval. Tot op heden zijn er geen statistieken beschikbaar, die aangeven welke uitkomsten we kunnen verwachten van gedeeltelijke cryotherapie, hoewel deze aanpak aantrekkelijk kan zijn voor mannen die prostaatkanker van beperkte omvang op één plaats in de prostaat en met een lage agressiviteit blijken te hebben.

High Dose Radiation (HDR) Monotherapie (hoge dosis bestraling, ook bekend als tijdelijke zaadjes) wordt niet toegepast als een op zich zelf staande behandelingsmogelijkheid, behalve bij individuele patiënten van de categorie RC: IA. HDR zou de beste optie kunnen zijn voor een man met een zeer grote prostaatklier (BPH), die òf ADT niet wenst te ondergaan om de prostaat te doen slinken òf die een prostaat

heeft die excessief groot blijft, zelfs nadat hij drie tot zes maanden ADT heeft gehad en verdere inkrimping van de prostaatklier niet waarschijnlijk is.

Oudere mannen met RC:IA hebben een overvloed van keuzemogelijkheden, omdat hun kans ziek te worden of te overlijden door de ziekte (aangenomen dat de staging accuraat is bepaald) verwaarloosbaar is. Zelfs hoewel het voor de meeste mannen uit deze categorie niet nodig is de kanker agressief te bestrijden, bijv. door middel van implantatie van Zaadjes, Cryo of IMRT “slapen sommigen van hen beter” en prefereren het de kanker uit te roeien. Een dergelijke agressieve therapie is waarschijnlijk niet nodig, maar aangezien mannen van deze leeftijdsgroep vaak niet langer seksueel actief is, zijn de negatieve risico's van een lokale therapie niet te groot.

Opgemerkt dient te worden dat combinaties van behandelingen zelden worden aanbevolen voor mannen met RC: IA. De waarschijnlijkheid van een succesvolle behandeling met een enkelvoudige therapie is behoorlijk hoog en de toevoeging van een tweede therapie brengt waarschijnlijk onnodig bijkomende bijwerkingen met zich mee.

3.3.2. Risico Categorie IB (10-25% risico van terugval)

Besluitvorming over behandeling van jonge mannen in deze categorie is moeilijk, omdat de toediening van lange termijn ADT gedurende 28 maanden een ingrijpende levensveranderende gebeurtenis is. In onze praktijk hebben wij opgemerkt dat sommige mannen ADT behandeling behoorlijk goed tolereren en seksueel actief blijven. Een minderheid van jongere mannen (ongeveer 20%) houdt zelfs hun libido, terwijl zij ADT krijgen! Waarom dit gebeurt is onbekend. Helaas kan voor veel mannen langdurige ADT zeer onplezierig zijn. Daarom besluiten sommige mannen, dat de bijwerkingen van de behandeling te zwaar zijn om 10 tot 12% verbetering in genezingskans ten opzichte van lokale therapie alleen te rechtvaardigen. Anderen opteren voor ADT ten minste op proefbasis om vast te stellen welke mate van bijwerkingen zij kunnen tolereren.

Hoe kom ik aan het cijfer van zo'n 10 tot 12% meer kans op genezing voor mannen uit deze categorie? Mannen uit RC: IB hebben 75% of meer kans te genezen zonder ADT. Als langdurige ADT het risico van terugval beperkt met 50%, dan zullen mannen die een geprojecteerde genezingskans van 80% hebben, bijvoorbeeld slechts 10% kans hebben, dat langdurige ADT hun toekomst zal veranderen. Laat me dit illustreren met het volgende voorbeeld. Als we een groep nemen van 10 man, elk van hen heeft een geprojecteerde kans op genezing van 80%, en alle tien krijgen langdurige ADT toegediend, dan kunnen we het volgende resultaat verwachten:

Acht van de mannen zouden zijn genezen met lokale therapie, aangezien een terugval bij hen, hoe dan ook, niet zou zijn voorgekomen. Hun gehele prostaatkanker zit binnen de prostaat en de lokale therapie alleen zou voldoende zijn geweest voor genezing. Voor deze gevallen blijkt de toevoeging van ADT onnodig te zijn geweest, maar we beschikken bij voorbaat niet over mogelijkheden om te weten, dat het onnodig is. Van de twee overblijvende mannen, waarbij de kanker zich buiten de prostaat uitzaait, zal er slechts één profijt van de ADT hebben, omdat de behandeling slechts effectief genoeg is om micro metastasering voor de helft van de keren uit te roeien. Daarom is het netto resultaat voor mannen met een geprojecteerde genezingskans van 80%, dat slechts bij een van de tien de ADT zal helpen.

Tabel 13. Risico Categorie IB Behandelingsmogelijkheden	
jong (onder 65?)	Operatie (+/-ADT), Zaadjes (+/-IMRT) (+/-ADT), ADT, Cryo (+/-ADT),
daar tussen in	IMRT (+/-Zaadjes) (+/-ADT), Zaadjes (+/-IMRT) (+/-ADT), HB, Cryo (+/-ADT),
oud (boven 75?)	WW, ADT, IMRT, Zaadjes, HDR,Cryo,

Derhalve, het essentiële besluitvormingsproces voor jongere mannen met RC: IB is beslissen of het blijvend moeten doorstaan van bijwerkingen van langdurige ADT gerechtvaardigd is om het risico van terugval van de kanker te verminderen met 10%. Het andere dilemma is te bepalen of iemand al een zodanig gevorderde leeftijd heeft bereikt dat zorgen koesteren om terugval van kanker niet langer nodig is.

Zelfs heden ten dage hebben 75-jarige mannen een statistische levensverwachting van slechts 10 jaar. Aangezien ADT de terugval gemiddeld 10 jaar zal onderdrukken, lijkt het logisch niet te beginnen met ADT, maar het in reserve te houden voor toepassing door de 20 tot 25% van de mannen met RC: IB, bij wie wel te eniger tijd in de toekomst zich een terugval zal ontwikkelen.

Behandeling van nieuwe risico gegevens

Tijdens het verloop van de behandeling komen soms nieuwe en belangrijke risico gegevens naar boven, die aanleiding kunnen zijn om het oorspronkelijke behandelingsplan te heroverwegen. Chirurgische verwijdering van de prostaat verbetert de mogelijkheid om terugvalrisico's te voorspellen, omdat de gehele tumor onder de microscoop kan worden onderzocht. Aanvullende informatie over de omvang van de tumor, de Gleason score en doorbraak in of door het kapsel is erg nuttig voor het inschatten van risico. Er moet echter worden opgemerkt dat **accurate informatie over de prostaat niet kan worden verkregen van een operatief verwijderde prostaat als ADT vóór de operatie is toegediend. ADT veroorzaakt een zeer grote inkrimping van de tumor. Het maakt het eveneens onmogelijk om de agressiviteitsgraad van de kanker accuraat te interpreteren.** Ten aanzien van ADT, toegediend vòòr de operatie, moet ook worden gemeld dat het behouden van de zenuwen die de erecties mogelijk maken, moeilijker wordt. Al met al als een man eenmaal blootgesteld is geweest aan ADT lijken andere lokale behandelingsmogelijkheden in plaats van operatie meer gewenst.

Bovendien zal nieuwe informatie, afgeleid van operatieve resultaten, meer de tendens hebben van toename van het risico dan van vermindering. Dit is zo, omdat bij naaldbiopsies slechts monsters van de prostaatklie worden genomen, hetgeen niet representatief hoeft te zijn voor de ergste plekken van de kanker. De nieuwe informatie bij onderzoek van de operatief verwijderde prostaat (niet behandeld met ADT) kan mogelijk resulteren in verandering van het behandelingsplan, omdat de nieuwe informatie (substantieel) de inschatting van de kans op micrometastasering vóór de operatie positief of negatief substantieel kan beïnvloeden. Daarom bestaat de mogelijkheid dat de situatie de toediening van IMRT kan rechtvaardigen, op die plaats waar de prostaat aanwezig was of zelfs op de lymfeklieren in het bekken. Operatieve bevindingen kunnen ook impact hebben op de beslissing over het al of niet toedienen van adjuvante ADT.

Voor mannen, die primaire (geen adjuvante) ADT gedurende 12 maanden verkiezen, zonder lokale therapie zou het waarschijnlijk verstandig zijn, middels een herhaalde biopsie, geleid met hoge resolutie op verdachte plekken gerichte color doppler ultrasound, bevestiging te krijgen van het ontbreken van overblijvende kankercellen.

Kanker die 12 maanden van ADT kan doorstaan en toch groot genoeg is om te worden ontdekt met ultrasound gerichte biopsie kan het beste worden getypeerd als gevaarlijke kanker. Zorgwekkende kankervarianten zijn ook te ontdekken, wanneer sprake is van onvoldoende vermindering van PSA door ADT, bijvoorbeeld wanneer het PSA niet tot minder zakt dan 0,5 in 90 dagen en niet tot minder dan 0,1 zes

maanden na de start met ADT; in deze situatie kan een hogere kans op terugval worden tegemoet gezien. **Combinatietherapie met toevoeging van enige vorm van lokale behandeling is waarschijnlijk gerechtvaardigd voor mannen met hoge PSA nadirs** (laagste punt dat de PSA tijdens de behandeling heeft bereikt).

3.3.3. Risico Categorie IC (25-50% terugvalrisico)

Jonge mannen van deze risico categorie worden geconfronteerd met een stijgend risico van toekomstige kankerproblemen.. Zestig jaar oude mannen hebben een gemiddelde levensverwachting van 20 jaar. **Een agressieve poging om de hele ziekte uit te roeien, vóórdat de kanker verder vordert en de ziekte zelfs uit de hand dreigt te lopen, moet ten sterkste worden overwogen**

Zoals weergegeven in tabel 14, zouden mannen van de jongste twee leeftijdscategorieën combinatie behandelingen ter uitroeiing van hun ziekte, moeten overwegen. Bij alle combinatie behandelingen, aangegeven in tabel 13, speelt ADT een belangrijke rol. Mannen die een risico terugval van 50% benaderen na lokale therapie, moeten dat risico met de helft beperken door middel van langdurige ADT, waardoor 25% terugvalrisico overblijft. (overeenkomstig de analyse, samengevat in Tabel 10). Als de overblijvende 25% terugval risico na lokale therapie plus ADT kan worden gereduceerd met nogmaals 33% tot 50% door adjuvante Taxotere wordt de terugvalkans verder verminderd met 8 tot 12%.

Nogmaals, zoals dit het geval was voor de oudere RC: IB mannen, wordt een punt bereikt waarop de effectiviteit van ADT, om de terugval van de ziekte te onderdrukken, leidt tot vermindering van bezorgdheid over het gevaar van terugval.

Tabel 14. Risico Categorie IC Behandelingsmogelijkheden	
jong (onder 65?)	IMRT + ADT (+/-Taxotere), Zaadjes + IMRT + ADT (+/-Taxotere), Operatie (+/-ADT) (+/-IMRT) (+/-Taxotere), Cryo + ADT (+/-Taxotere),
daar tussen in	IMRT (+/-ADT, Zaadjes + IMRT (+/-ADT), Cryo +/-ADT, ADT,
oud (boven 75?)	ADT, IMRT, Zaadjes + IMRT, Cryo,

3.3.4. Risico Categorie II (meer dan 50% terugval risico)

De meerderheid van mannen uit deze categorie heeft micrometastasen. Recent heeft bestraling van lymfeklieren in het bekken voor mannen uit deze categorie aangetoond, dat het terugval risico, vergeleken met mannen die geen bekkenbestraling ondergingen, met 20% verminderde. Bekkenbestraling gaat gepaard met risico van bestralingsschade aan de ingewanden, maar dit risico blijkt aanmerkelijk minder te zijn dan 10%, hetgeen er op duidt dat de behandeling waarschijnlijk meer goed doet dan schade veroorzaakt. Door recente verbeteringen van de bestralingstechnieken door toepassing van IMRT is het waarschijnlijk, dat het risico van schade aan de ingewanden verder kan worden beperkt.

Tabel 15. Risico Categorie II & III Behandelingsmogelijkheden	
jong & daartussen in	IMRT (+/-Zaadjes) + bekkenbestraling + ADT + Taxotere,
oud (boven 75?)	ADT (+/-IMRT),

De prostaatcancer in Risico Categorie II is zo gevaarlijk, dat het zelfs voor oudere mannen raadzaam kan zijn te trachten deze te genezen door toevoeging van IMRT aan de ADT. Lokale therapie alleen is onlogisch vanwege de geringe waarschijnlijkheid dat de kanker beteugeld wordt binnen het gebied van de prostaat. Hoge-risico kanker van dit type kan zich snel ontwikkelen, zodat een poging deze al in het begin door middel van een combinatie therapie uit te roeien, zelfs voor oudere mannen gewenst zou zijn.

3.3.5. Risico Categorie III (zichtbare lymfekliervergroting)

Mannen in deze categorie hebben zichtbaar vergrote lymfeklieren in de bekkenstreek, vastgesteld door een CT scan of MRI. RC: III patiënten worden op dezelfde manier behandeld als RC: II patiënten, behalve dat een hogere dosis gerichte bestraling wordt toegediend, direct in het gebied van de vergrote lymfeklieren, zoals aangegeven door de scans. Moderne bestralingstechnieken staan zulke verhoogde doses toe, zonder belangrijke additionele bijwerkingen, omdat de hogere dosis bestraling precies wordt toegediend op de gewenste plekken, waarbij het omringend gebied, dat de hoge dosis straling ontvangt wordt geminimaliseerd.

3.3.6. Risico Categorie IV (positieve botscan)

Mannen met positieve botscans lopen een zeer hoog risico om binnen een paar jaar hormoonresistentie te ontwikkelen. Lokale therapie is niet geïndiceerd, omdat het grootste deel van de kanker zich buiten de prostaat bevindt; als ADT en mogelijk Taxotere effectief zijn in het onderdrukken van de botmetastasen, zal de overblijvende kanker in de prostaat eveneens in bijna alle gevallen worden onderdrukt. Het tegelijkertijd starten van ADT en Taxotere, liever dan wachten tot de ADT haar effectiviteit verliest, wordt sterk aanbevolen voor allen, behalve voor zeer oude mannen, omdat hormoon-resistentie de neiging heeft tamelijk snel te ontstaan, wanneer alleen ADT wordt gebruikt. Een dergelijke gecombineerde aanpak is nog in het stadium van onderzoek; de studies, die aantonen, dat Taxotere meteen vanaf het begin in deze opzet gebruikt, kan worden vertaald in langere overlevingskansen, zijn namelijk nog steeds gaande. Eveneens schijnt het negatieve risico van een vroegtijdige toediening van Taxotere aan mannen, die in het algemeen van een goede gezondheid zijn, klein te zijn in vergelijking met het risico van een vroeg beginnen van hormoonresistentie.

tabel 16. Risico Categorie IV Behandelingsmogelijkheden	
jong en daartussen in	ADT + Taxotere
oud (boven 75?)	ADT +/- Taxotere

3.4. Conclusie

De prostaatcancerbehandeling sector (medische wereld) neigt ertoe prostaatcancerpatiënten te bewegen snel te beslissen over hun behandeling. Echter zoals in dit artikel is benadrukt, is de situatie complex en vereist deze zorgvuldige afweging. Mannen in het eerste stadium van hun ziekte, die niet levensbedreigend is, dienen zorgvuldig de potentiële giftige bijwerkingen van meer dan een half dozijn alternatieven van behandeling te evalueren, alvorens te komen tot hun definitieve beslissing; per slot van rekening zijn zij zelf degenen die moeten willen leven met op lange termijn voorkomende bijwerkingen, die gerelateerd zijn aan de behandeling, welke dan ook. Jonge mannen met een matig risico dat de kanker zich buiten de prostaat verspreidt, staan ook tegenover moeilijke beslissingen. Effectieve antikanker strategieën ter vermindering van de kans op terugval bestaan, maar de mogelijke aanzienlijke bijwerkingen verbonden aan deze

strategieën, kunnen het gebruik ervan mogelijk niet rechtvaardigen, gezien de relatief kleine verbeteringen van genezingskansen.

Bijwerkingen die gerelateerd zijn aan de behandeling zijn veel minder een zorg voor mannen met een uitgesproken hoog risico ziekte, omdat deze individuele patiënten letterlijk geconfronteerd worden met een levensbedreigend onheil. Daarom is de keuze van de behandeling tamelijk eenvoudig, omdat maximale behandeling met combinatietherapie moet worden uitgevoerd als een levensreddende manoeuvre. Nieuwe behandelingsmogelijkheden, verbeterde behandelingen, en medicamenten verschaffen artsen een groeiend arsenaal voor toepassing in een uitgebreide range van patiëntsituaties en condities. Gekoppeld aan de huidige krachtigere diagnostische en stagerings-toerusting, verschaffen zij de mogelijkheid van een veel nauwkeuriger behandelingsselectie voor individuele patiënten.

3.5. Wat zou u van dit artikel geleerd moeten hebben?

Het kiezen van de beste therapie voor mannen, bij wie prostaatkanker is vastgesteld, is een complex en voortschrijdend proces, dat begint met het toepassen van de meest accurate stageringmethoden, teneinde het beste de exacte soort van de kanker te karakteriseren ten behoeve van de behandeling. Beter begrip van de graad van agressiviteit van de kanker en de stagering kan worden verkregen na beoordeling van de uitkomst van de eerste behandeling, zoals het geval is na operatie en na ADT. Voorspelling vooraf van de mate waarin bijwerkingen van omkeerbare behandelingen, zoals ADT en Taxotere, zich voordoen, is moeilijk. Sommige individuele patiënten hebben weinig last van deze therapieën, anderen juist wel.

Het in beschouwing nemen van de potentiële giftigheid van langdurige ADT kan intimiderend werken op jonge mannen, maar bijwerkingen variëren in intensiteit van de ene individu tot de andere. Een tijdelijke proef met ADT gedurende enige maanden kan de beste manier zijn om de verdraagbaarheid op de lange termijn voor specifieke individuele patiënten in te schatten. ADT dient niet te worden toegepast als operatie wordt overwogen omdat ADT het sparen van de erectie-zenuwen moeilijker maakt en het kan verwarring zaaien over de analyses van het kankerstadium (stagering) en de agressiviteitsgraad van de kanker. ADT kan altijd worden toegediend als toevoeging na operatie als de operatieve bevindingen een toegenomen risico van terugval van de kanker aan het licht brengen.

Tenslotte, patiënten dienen hun uiterste best te doen om al hun mogelijkheden van behandeling te begrijpen en de periode van stagering (diagnosestelling) volledig (te doorlopen, alvorens in zee te gaan met behandelingen met mogelijk onomkeerbare gevolgen.

Referenties

Dit artikel is gebaseerd op een groot aantal referenties. Deze kunnen worden gezien bij de drie Engelstalige delen van dit artikel in PCRInsights van februari 2003, vol.6, nr 1, augustus 2003 vol 6. nr 3 en februari 2004, vol.7, nr 1:

http://www.prostate-cancer.org/education/andepv/scholz_newlydiagnosed3.html

http://www.prostate-cancer.org/education/localdis/scholz_newlydiagnosed2.html

http://www.prostate-cancer.org/education/riskases/scholz_newlydiagnosed.html

