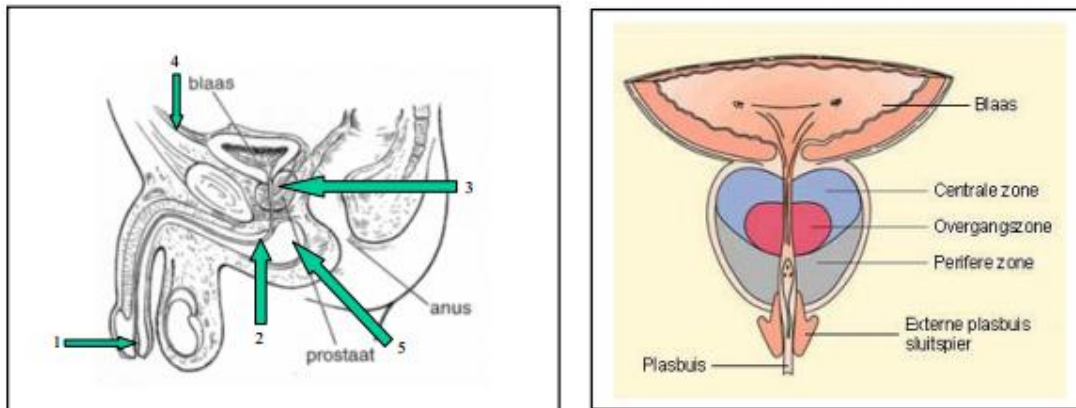


Week 13 Prostaat- en Blaascarcinoom

ZO 1 Prostaatkarcinoom

Prostaatkarcinoom is één van de meest voorkomende kwaadaardige tumoren bij mannen. Bij velen wordt de diagnose gesteld op een moment dat de ziekte uitgezaaid is. Ongeveer de helft van de mannen waarbij prostaatkanker is vastgesteld overlijdt als gevolg van deze aandoening. In vroege stadia is prostaatkanker te genezen, in uitgezaaide stadia is het mogelijk de ziekte te onderdrukken, met name door hormonale therapie. De vorm en het tijdstip van palliatieve therapie is sterk afhankelijk van de klinische presentatie. Het is derhalve van belang te weten hoe prostaatkanker groeit, hoe het ontdekt kan worden, en welke behandelingen er mogelijk zijn.



- 1= fossa navicularis urethrae
- 2 = pars bulbaris urethrae
- 3 = ductus ejaculatorius
- 4 = urachus
- 5 = corpus spongiosum

De functie van de prostaat is het geschikt maken van zaad voor de voortplanting door bij een zaadlozing prostaatvocht toe te voegen aan het ejaculaat. 90% van de androgenen bij de man is afkomstig uit de Leydig cellen in de testes en 10% uit de bijnier. Het enzym 5-alfa-reductase is in vrijwel alle androgeen-afhankelijke weefsels in ruime mate aanwezig en zorgt voor de aanmaak van DHT uit T. DHT heeft een hogere affiniteit met de androgeenreceptor. Het vormt een complex, wat de transcriptie van androgeen-afhankelijke eiwitstoffen door DNA-binding stimuleert. Een prostaatkarcinoom is met name afhankelijk van androgenen (endocriene afhankelijkheid) voor groei en functionele eigenschappen zoals productie van prostaatspecifiek antigeen (PSA). De belangrijkste androgenen zijn testosteron (T) in het plasma en 5-alfa-dihydrotestosteron (DHT) in de prostaat.

De prostaat is een exocriene klier die bestaat uit voornamelijk twee componenten: epitheliale en stromale cellen. Maligniteiten bevinden zich m.n. in de perifere zone en moeten onderscheiden worden van: infecties (prostatitis en tuberculose), benigne prostaat hyperplasie (BPH) en infarcering. In de vroege fase verloopt prostaatkarcinoom symptomeloos, terwijl in de late fase m.n. tekenen van metastasering in de botten optreden; botpijn, drukpijn op uittrekkende zenuwen vanuit het ruggenmergkanaal en spontane fracturen. Obstructie van de urethra in de prostaat t.g.v. kanker treedt alleen op bij uitgebreide locale groei. Plasklachten zijn dus meestal het gevolg van BPH.

De serummarker PSA staat direct in relatie met prostaatcarcinoom, maar er zijn ook veel andere factoren die leiden tot een verhoging: ontsteking, BPH, infarcering en lokaal trauma door rectaal toucher of katheterisatie. Indien er geen andere verklaring is voor een verhoging wordt er een prostaatbiopsie gedaan bij PSA-waarden > 4 ng/ml. PSA wordt normaal meegegeven aan de prostaatvloeistof en een PSA in het bloed duidt op:

- Toename in klierbuizen (BPH of carcinoom)
- Beschadiging van de prostaat (prostatitis)
- Stoornissen in de afvoer (carcinoom)

Een carcinoom zit op verschillende plekken in de prostaat:

- Perifere zone (70%)
- Transitionele zone (22%)
- Centrale zone (8%)

Aspecten die beoordeeld worden bij een rectaal toucher zijn: pijnlijkheid (bij prostatitis), grootte (breedte in cm en volume in ml), consistentie (week bij abces, normaal, vast-elastisch, vast in geval van tumor), aanwezigheid van asymmetrische noduli (mogelijk prostaatcancer), de aanwezigheid van mediane sulcus en afgrenzing (de prostaat kan gefixeerd zijn aan de bekkenwand, indien uitgebreide tumorgroei). Bij een laag PSA (< 3 ng/ml) zijn palpabele afwijkingen niet of weinig specifiek voor een maligniteit. De prostaat is af te beelden met transrectale echografie, CT en MRI. Transrectaal verkregen ultrasonogram van de prostaat (TRUS) is het meest gebruikte middel, waarbij het mogelijk is de prostaat, soms ook de tumor en in ieder geval de plaats van biopsie duidelijk te maken. 40-50% van de voor prostaatcarcinoom verdachte afwijkingen bij RT blijken bij biopsie ook daadwerkelijk een carcinoom te zijn.

<i>Techniek</i>	<i>Rectaal toucher (DRE)</i>	<i>Serumgehalte van prostaat specifiek antigeen (PSA)</i>	<i>Transrectale echografie (TRUS)</i>	<i>Prostaatbiopsie</i>
Reproduceerbaarheid	+	++	+	++
Specificiteit	10% bij PSA<4	25% bij PSA 4-10	50% van hypoechogene leasies zijn carcinomen	100%
Belasting	-	-	+	++

<i>T1 Niet palpabel of zichtbaar</i>	
T1a	Kleiner of is gelijk aan 5%
T1b	Groter dan 5%
T1c	Verdacht door hoog PSA, bevestigd door biopsie
<i>T2 Beperkt tot prostaat</i>	
T2a	Kleiner of is gelijk aan ½ kwab
T2b	Groter dan ½ kwab
<i>T3 Door het kapsel heen gegroeid</i>	
T3a	Aan één kant
T3b	Beide kanten
T3c	zaadblaasinvasie
<i>T4 Ingroei in naburige organen of bekkenwand</i>	
T4a	Blaashals, sphincter, rectum
T4b	Fixatie bekkenwand
N	Regionale kliermetastasen
1-3	
M1a	Niet-regionale kliermetastasen
M1b	Botmetastasen

Een prostaatbiopsie wordt zonder anesthesie, onder antibiotische profylaxe (24 uur) verricht. De patiënt ligt in linker zijligging en de transrectale echografiesonde wordt ingebracht via de anus. De prostaat wordt gevisualiseerd en zes tot tien weefselbiopten worden via een dunne naald uit diverse regio's uit de prostaat genomen. Bijwerkingen zijn hematurie, hemospermie, prostatitis, pijn, fistelvorming met het rectum en sepsis door E. coli.

De mortaliteit van prostaatcancer is gerelateerd aan de leeftijd en de gradering (Gleason score) van de

kanker. Indien een patiënt meerdere co-morbiditeiten heeft, is de waarschijnlijkheid dat hij overlijdt aan een van deze ziekte groter naarmate de patiënt ouder wordt. Factoren die de biologische agressiviteit van een tumor illustreren zijn gradering, staging en PSA.

Radicale prostatectomie

Bij de radicale prostatectomie worden – na het verrichten van een regionale lymfeklierdissectie in het gebied van de arteria iliaca interna en de vena iliaca externa – de prostaat met de zaadblazen, het fibreuze kapsel en de prostatiche urethra geheel verwijderd. In geval van radicale prostatectomie ontstaat een volledige discontinuïteit tussen de blaasuitgang en de sfincter externus van de urethra die direct distaal van de prostaat is gelegen. De continuïteit wordt aan het einde van de operatie hersteld door de blaas aan de urethrastomp te hechten. In de klinische stadia T1b-T3a komen patiënten nog in aanmerking voor radicale prostatectomie. Alvorens radicale prostatectomie te verrichten worden uit de fossa obturatoria naast de prostaat de lymfeklieren verwijderd voor vriescoupe onderzoek op metastasen. Bij uitgebreide metastasering wordt gewoonlijk afgezien van prostatectomie. Bijwerkingen zijn: Incontinentie (in wisselende mate in 10-30%, slechts in 2 % van de operaties leidend tot de noodzaak een artificieel sfincter te plaatsen rond de urethra), erectiezwakte (in 30-70%, afhankelijk van zenuwsparende uitvoering van de operatie, en de leeftijd) en urethrastricture (ongeveer 10%). De incontinentie is eventueel nog te verhelpen met bekkenbodempieroefeningen.

Externe radiotherapie

Bij externe radiotherapie wordt een bestralingsdosis variërend van 60 tot 75 Gy op de prostaat toegepast. De meeste bestralingschema's omvatten ook de pelviene lymfeklieren, weliswaar voor bestraling met een lagere dosis. De permanente implantatie van jodium 125, of de tijdelijke implantatie van Iridium naalden als brachytherapie in de prostaat is een alternatieve techniek. Prostaatcarcinoom is ongevoelig voor chemotherapie. Na radiotherapie kunnen als complicaties vooral optreden:

- mictie- en defaecatieklachten (5-30%)
- impotentie (30-50%)

Complicaties op langere termijn zijn met name:

- bestralingsproctitis;
- bloedingen uit blaas, prostaat en rectum.

Indien de levensverwachting van de patiënt door leeftijd of comorbiditeiten minder dan vijf jaar is en de tumor goed gedifferentieerd is, is watchful waiting ook een optie. Indien er bij diagnose een sterk verhoogd PSA is en een slecht gedifferentieerde tumor, wordt er CT met een cytologische punctie gedaan voor metastasen.

Bij metastasen wordt er hormonale therapie gegeven. Endocriene beïnvloeding kan centraal op het niveau van de hypothalamus optreden (LHRH agonist) of perifeer op het niveau van de androgeenreceptor in de cel. Vermindering van de actie van de mannelijke hormonen veroorzaakt 'oestrogene' (de balans slaat over naar de vrouwelijke hormoonacties) effecten als opvliegers, libidoverlies, gynaecomastie, perifeer oedeem, lethargie, osteoporose of anemie. Castratie kan chirurgisch door verwijdering van de inhoud van de testes of medicamenteus door endocriene therapie. Anti-androgenen staan in competitie met de natuurlijke androgenen (testosteron) op het niveau van de androgeen receptor (een nucleaire transcriptie factor, nodig voor de groei van prostaat(kanker)cellen). LHRH agonisten veroorzaken een tijdelijke verhoging van het LH, daarmee een tijdelijke verhoging van het testosteron, maar vervolgens een uitputting van de hypothalamus om LH-releasing factor te produceren. Hierdoor daalt het testosteron tot castratieniveau. Vanwege de bijwerkingen van endocriene therapie kan de therapie uitgesteld worden. Vroege endocriene therapie leidt niet noodzakelijkerwijs tot verlaging van de prostaatkankermortaliteit, maar wel tot verhoogde morbiditeit ten gevolge van de bijwerkingen.

De follow-up van patiënten bestaat uit:

- serummarkers (PSA, Alkalisch Fosfatase, Hb)
- rectaal toucher (locale groei of recidief)
- botscan (bij klachten, rontgenfoto ter bevestiging van de aanwezigheid van botmetastasen, zo nodig MRI)

Met endocriene therapie is een patiënt niet zijn hele leven beschermd voor de tumor: Ten gevolge van toenemende genetische veranderingen (instabiliteit) in de tumor zullen sommige tumorcellen voor hun groei niet meer afhankelijk zijn van androgeen gereguleerde metabole paden. Mogelijkerwijs wordt onder druk van endocriene therapie deze situatie bevorderd (selectie). Het klinische beeld van locale progressie is: Metastasen op afstand, met name in botten (wervelkolom, bekken, ribben, leidend tot pijn en locale fracturen, en beenmerginsufficiëntie) en lymfeklieren (soms leidend tot obstructie van de ureteren); locale doorgroei in het kleine bekken, leidend tot urinewegobstructie.

Palliatieve pijnbestrijding met radiotherapie wordt uitsluitend toegepast bij hormoon-onafhankelijke prostaatkankermetastasen. Gelabeld Strontium of Samarium wordt als radionuclide therapie toegepast bij pijn ten gevolge van botmetastasen op verscheidene plekken tegelijk. Het zware metaal wordt ingebouwd in het bot in plaats van calcium en geeft gedurende 20 tot 60 dagen zijn straling af die de kankercellen moeten doden.

Het klassieke klinisch beeld van een terminale patiënt met prostaatcarcinoom:

- Diffuse botpijn
- Beenmerginfiltratie door tumor, waardoor anemie, verminderde weerstand, bloedingsneiging
- Diffuse intravasale stolling
- Obstructie van lymfebanen uit onderste ledematen en buikorganen door lymfeklierzwellings in het retroperitoneum: ascites, oedemen
- Locale tumordoorgroei

Stadium	T2-G1 NO MO	T2-G3 NO MO	N+	M+
10-jaars specifieke overleving (%)	95% na Rad of Prost of radiotherapie	70% na Rad Prost 60% na radiotherapie	20% onafhankelijk van hormoontherapie	<5%

Normaal prostaatweefsel bevat klierbuizen met luminale en basale cellen en een fibromusculair stroma. De androgeenreceptoren zitten in de celkernen van PSA-positieve luminale cellen en in de kernen van stromale cellen. Bij castratie is er atrofie van prostaatklierweefsel door afname van luminale cellen (stromale cellen en basale cellen blijven gelijk).

Pollakisurie is frequente mictie met kleine hoeveelheden, dysurie is pijn bij het plassen of bemoeilijke mictie. Hemospermie is bloedbijmenging van het ejaculaat.

Metastasen gaan naar parailiacale lymfeklieren, bekkenbeenderen en wervelkolom. De botmetastasen zijn te diagnosticeren met lichamelijk onderzoek met kloppijn op de wervelkolom en met skelet-sциntigrafie.

Histologisch ziet een carcinoom er uit als kleinere en onregelmatige klierbuizen. BPH ziet er uit als grotere en geplooide klierbuizen. Op de rectale zijde zit een laag bindweefsel zonder aparte structuur (pseudokapsel). Er is grote affiniteit voor zenuwweefsel, dus perineurale groei komt ook voor. De differentiatiegraad is de Gleason-score van de twee meest voorkomende delen opgeteld.

Bij een naaldbiopsie wordt hij met de pathologie vergeleken en in 40% van de gevallen is er sprake van ondergrading.

ZO 2 Blaascarcinoom

Macroscopische hematurie (voor de patiënt zichtbaar bloedverlies in de urine) is een alarmerend symptoom, waarbij altijd een grondig onderzoek is aangewezen. In de meeste gevallen kan een urologische oorzaak worden aangetoond. Een huisarts zal een patiënt met deze klacht dan ook naar een uroloog doorverwijzen. De nier, ureter, blaas, urethra en prostaat kunnen zorgen voor macroscopische hematurie. De pathologieën die dit kunnen veroorzaken zijn tumor, ontsteking, steen, trauma, stollingsstoornis en aangeboren afwijking. Indien er geen erythrocyten in een urinesediment zitten, moet er toch doorverwezen worden naar de uroloog. Eenmalige macroscopische hematurie behoort te worden onderzocht. De uroloog zal de volgende onderzoeken doen: Lichamelijk onderzoek, urinekweek, rectaal toucher, urethrocystoscopie, Hb, leukocyten, trombocyten, creatinine, urine cytologie, intraveneus pyelogram (IVP) en computertomografie (CT).

Een cystoscopie wordt poliklinisch uitgevoerd, met lokale anesthesie. Voor mannen wordt een flexibele scope gebruikt.

<i>Tstadia</i>	<i>beschrijving</i>
Tis	Carcinoma in situ
Ta	Papillaire, niet invasieve tumor
T1	Invasie in lamina propria
T2	Invasie in oppervlakkige spierlaag
T3a	Invasie in diepe spierlaag
T3b	Invasie in perivesicale vet
T4a	Invasie in prostaat, uterus, vagina
T4b	Fixatie aan bekken of buikwand

Vanaf T2 is er sprake van een invasief carcinoom, waarbij dus ook de grens tussen oppervlakkig en infiltrerend. Er is een relatie tussen roken en het voorkomen van urotheelcarcinoom. Het advies bij een carcinoom is stoppen met roken, BCG blaasinstallaties en strikte cystoscopische controles. Het primaire doel van BCG is het ontstaan van recidief-tumoren tegengaan. Het is een vorm van immunotherapie die ook bij CIS gegeven

wordt. Het roept een ontstekingsreactie op waarbij lymfocyten en histocyten (macrofagen) naast het blaasepitheel ook het blaascarcinoom aantasten. Riscifactoren voor het ontstaan van blaascarcinoom is: roken, blootstelling aan aromatische amines, langdurige therapie met cyclofosfamide en fenacetine-misbruik. P53 mutaties komen vaak voor bij CIS, maar zelden bij oppervlakkige tumoren. Verlies van 9q neemt toe met de progressie van de tumor.

Een urotheelcarcinoom kan zich ontwikkelen in nier, ureter, blaas, urethra en prostaat. Het metastaseert het meeste naar regionale en juxtraregionale lymfeklieren (para-iliacaal en para-aortaal), lever en longen.

Bij een chirurgische behandeling van blaascarcinoom bestaat uit een pelvische lymfadenectomie om microscopische metastasen uit te sluiten en indien de klieren geen metastasen bevatten, een radicale cystoprostatectomie waarna een orthotope blaasvervanging zal worden geconstrueerd. De patiënt wordt ingelicht over de kans dat er erectiele disfunctie ontstaat als gevolg van de ingreep. Bij de ingreep wordt met een vriescoupe vastgesteld dat er een metastase aanwezig is in een pelvische lymfklier links. De cystoprostatectomie wordt niet uitgevoerd.

Bij gemetastaseerd blaascarcinoom wordt de volgende chemotherapie gebruikt: MVAC; Methotrexaat, Vinblastine, Adriamycine en Cisplatina. Bijwerkingen zijn haaruitval, granulocytopenie en malaise. In 25% van de gevallen wordt hierbij complete remissie bereikt. De 3-jaars overleving is <10%.

De DD van hematurie is:

- Blaasontsteking
- Cystenieren
- Stenen
- Blaascarcinoom
- Niercel carcinoom
- Ureter-, pyelumcarcinoom
- Anti-stolling

De eerste drie zijn pijnlijk en de rest is pijnloos. Indien iemand verdacht is voor blaastumor wordt er een intraveneus urogram (IVU) gedaan, hoewel kleine tumoren gemist kunnen worden. De diagnose van blaascarcinoom wordt gesteld o.b.v. cytologie spoelvocht van de cystoscopie en de histologie van het weefsel. Biopsie wordt met een transurethrale resectie (TUR) met vooraf en achteraf bimanueel onderzoek onder verdoving. Klinisch wordt T vastgesteld:

- T1: niet palpabel
- T2: voor resectie palpabel, daarna verdwenen
- T3: een rest palpabel
- T4: invasie palpabel

Een atypie van meer dan 7 epitheelagen is een aanwijzing voor papillair overgangscellen-carcinoom. Hierbij is er centraal in de papillen stroma en bloedvaatjes te zien. Het stadium en multifocaliteit wordt vastgesteld met:

- Histologisch onderzoek van biopsiemateriaal
- Willekeurig biopteren in de blaas
- Biopten urethra prostatica

De tumorgraad is te beoordelen aan de (on)regelmatigheid van celkernen en gelaagdheid.

Bij blaascarcinoom komt verder voor:

- Overgangscarcinoom elders
- Pyelum, ureter of prostaatcarcinoom
- CIS blaas of ureter

Hiermee kan veldcanceratie in beeld gebracht worden.

Normaal blaasslijmvlies: geen verstoring van gelaagdheid, < 6 cellagen, goede uitrijping van paraplu cellen, regelmatige kerngrootte

Geringe dysplasie: < 6 cellagen, uitrijping van paraplu cellen, geringe verstoring van de onderste gelaagdheid, enige wisseling van kerngrootte

Hyperplastisch urotheel: >6 cellagen, geen verstoring van de gelaagdheid, uitrijping van de paraplucellen en geen wisselende kerngrootte

Carcinoma In Situ: ernstig verstoorde gelaagdheid, geen uitrijping paraplu cellen, wisselende kerngrootte en hyperchromasie.

Behandeling van blaascarcinoom is BCG, waarbij er drie maanden cystoscopie en cytologische spoeling wordt gedaan. Hierbij ontstaan soms granulomen.

Na een cystoectomie wordt een Bricker-deviatie gedaan: een stuk ileum wordt geïsoleerd, waarbij ureters en een stoma aangehecht worden.

DD poliep:

1. Cystitis cystica glandularis: een afwijking als gevolg van chronische gastritis, met glandulaire metaplasie van het overgangsepitheel. De kans tot ontstaan van adenocarcinoom is vrijwel nihil.
2. Inverted papilloom

3. Papillair overgangscarcinoom
4. Ontstekingspoliep
5. Nefrogeen adenocarcinoom
6. Folliculair cystitis

Adenocarcinomen bevinden zich voornamelijk in de blaaskoepel en ontstaan dan uit de urachus. Plaveiselcelcarcinomen worden geassocieerd met Schistosomiasis-infectie en komen dan vaker in Egypte voor dan in Nederland. Overgangscarcinomen kunnen zowel groeien in de vorm van een solide tumor als een polypeuze tumor. Een tweede tumor kan een nieuwe primaire tumor zijn of ontstaan uit de oorspronkelijke tumor. Het verschil hiertussen is te beoordelen met p53-mutatie-analyse en X-chromosoom inactivatie. Sinds 1979 is er een opvallende stijging van het aantal oppervlakkige blaascarcinomen. Dit komt omdat sinds 1979 ook papillaire woekeringen van overgangsepitheel, zonder infiltratie in het onderliggende bindweefsel, toch als carcinoom benoemd worden.

ZO 3 Differentiaaldiagnose macroscopische hematurie

Bij lichamelijk onderzoek bij patiënten met macroscopische hematurie is van belang: bloeddruk, bloedarmoede, palpatie abdomen, inspectie en palpatie genitalia externa, rectaal en vaginaal toucher. DD macroscopische hematurie: Tumoren, aangeboren afwijkingen, trauma, ontstekingen, steen en stollingsstoornissen. De urinewegen kunnen afgebeeld worden met: echografie, IVP, CT, MRI en cytoscopie

Dilatatie van urinewegen kan ontstaan door een steentje of een bloedstolsel. Dit kan weer opgeheven worden als één van beiden verdwijnt. Bij een niercelcarcinoom moet er partiële nefrectomie gedaan worden. Hierbij worden de bloedvaten van de nier tijdelijk afgesloten, wat de nier voor ongeveer een half uur kan verdragen. Hierna treedt irreversibel nierfunctieverlies op, met soms acute tubulus necrose (ATN) als gevolg. Hierbij valt de functie acuut weg en zal hij later herstellen. Als de patiënt geen tweede nier heeft om dit op te vangen is de patiënt aangewezen op vervangende therapie (hemodialyse). Bij heldercel carcinoom is het VHL het meest geïnactiveerd. Therapie bij gemetastaseerd niercelcarcinoom is:

1. Immunotherapie met interferon alpha of interleukine 2;
2. Tyrosinekinase remmers, zoals sunitinib (Sutent) of sorafinib (Nexavar).