

Onderwerp:	<b>High-intensity focused ultrasound (HIFU) bij prostaatacarcinoom</b>
Samenvatting:	HIFU wordt toegepast bij gelokaliseerd prostaatacarcinoom. Er is onvoldoende bewijs van hoog niveau in de literatuur over de effectiviteit van HIFU als behandeling voor prostaatacarcinoom. HIFU voldoet derhalve niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.
Soort uitspraak:	SpZ = standpunt Zvw
Datum:	22 april 2013
Uitgebracht aan:	SKGZ
Zorgvorm:	Medisch specialistische zorg

Onderstaand de volledige uitspraak

### Het geschil

Verzoeker en verweerder hebben een geschil over de vergoeding van HIFU ter behandeling van prostaatacarcinoom. Verweerder is van oordeel dat de ondergane behandeling niet voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk. Hierbij baseert verweerder zich op een eerder standpunt van het College van 26 maart 2007 (zaaknr. 26090180) en een advies van het College van 9 juli 2009 waarbij toen een literatuur search is uitgevoerd.

### Toepasselijke zorgverzekering

In dit geschil zijn de volgende bepalingen uit de zorgverzekeringpolis van belang.

Artikel 10, onder a Zorgverzekeringwet. Hierin is omschreven dat het krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico de behoefte aan geneeskundige zorg inhoudt.

Artikel 11, derde lid Zorgverzekeringwet bepaalt dat bij algemene maatregel van bestuur de inhoud en omvang van de te verzekeren risico's nader kan worden geregeld. Deze algemene maatregel van bestuur vindt zijn uitwerking in het Besluit zorgverzekering (hierna: Bzv).

Artikel 2.1, eerste lid Bzv regelt dat de zorg en overige diensten, bedoeld in artikel 11, eerste lid, onderdeel a, van de wet de vormen van zorg of diensten omvatten die naar inhoud en omvang zijn omschreven in de artikelen 2.4 tot en met 2.15.

Artikel 2.4 Bzv bepaalt dat geneeskundige zorg zorg omvat zoals huisartsen, medisch-specialisten, klinisch-psychologen en verloskundigen die plegen te bieden.

Artikel 2.1, tweede lid Bzv bepaalt dat de inhoud en omvang van de vormen van zorg of diensten mede worden bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk.

### Polisvoorwaarden

Deze regelgeving is correct weergegeven in de Avero Achmea Keuze Zorg Plan Zorgverzekering (artikelen 2.4 en 4).

### Stand wetenschap en praktijk

Een ingreep kan slechts worden aangemerkt als een te verzekeren prestatie indien het voldoet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk.

*Werkwijze College*

Het College volgt, ter bepaling van wat tot de stand van de wetenschap en praktijk gerekend dient te worden, de principes van evidence based medicine (EBM).

De methode van EBM integreert de medische praktijk en wetenschappelijke inzichten.

De methode houdt rekening met internationale literatuur, wetenschappelijke onderzoeken en gepubliceerde expert-opinies.

Evidence based wil niet zeggen dat voor alle geneeskundige interventies sprake moet zijn van harde bewijzen of harde eindpunten, maar wel dat de beschikbare evidence systematisch is geselecteerd en op gestructureerde wijze is gewogen en gebruikt. Bij de beoordeling worden ook zachte eindpunten, zoals bijvoorbeeld kwaliteit van leven en patiënttevredenheid betrokken.

Kern van de methode is dat aan de medisch-wetenschappelijke informatie die is geselecteerd een niveau van bewijskracht wordt toegekend (het toekennen van "levels of evidence") waardoor een hiërarchie in evidence ontstaat. Kardinaal uitgangspunt bij EBM is verder dat sterke evidence in principe zwakkere evidence verdringt.

Uiteindelijk neemt het College een standpunt in over de vraag of de interventie al dan niet voldoet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk. Hierbij geldt als uitgangspunt dat er voor een positieve beoordeling medisch-wetenschappelijke gegevens voorhanden zijn met een zo hoog mogelijke bewijskracht.

Het College kan van dit vereiste afwijken, maar motiveert in dat geval waarom genoeg wordt genomen met bewijs van een lager niveau.

Alleen als de te beoordelen interventie gelijkwaardig is aan, of een meerwaarde heeft ten opzichte van de standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling, concludeert het College dat er sprake is van zorg conform het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk.

Voor een uitvoerige beschrijving van de wijze waarop het College beoordeelt of een interventie voldoet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk, verwijst het College naar zijn rapport *Beoordeling stand van de wetenschap en praktijk*. (CVZ 2007, 254).

### **Medische beoordeling**

Voor een medische beoordeling van het geschil heeft de medisch adviseur van het College kennisgenomen van de stukken. Op basis van dat dossier deelt de medisch adviseur het volgende mee.

Ten behoeve van het onderhavige advies is een literatuursearch gedaan naar de vraag of de behandeling van prostaatcarcinoom met HIFU voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk, zoals bedoeld in de Zorgverzekeringswet (zie bijgevoegde achtergrondrapportage).

Op grond van de huidig beschikbare en zeer beperkte literatuur kan niet geconcludeerd worden deze behandeling voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk zoals bedoeld in de Zorgverzekeringswet.

### **Juridische beoordeling**

Het College heeft kennisgenomen van de stukken. Op basis van de tussen partijen overeengekomen zorgverzekering en het advies van de medisch adviseur, is het College van oordeel dat verzoeker niet in aanmerking komt voor de gevraagde vergoeding.

In artikel 2.4 van de Avero Achmea Keuze Zorg Plan Zorgverzekering, voor zover voor het onderhavige geschil van belang, bepaald dat de inhoud en omvang van de zorg worden bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk. Dit komt overeen met hetgeen daarover bij en krachtens de Zorgverzekeringswet is bepaald. Zorgvormen die niet voldoen aan de stand van de wetenschap en praktijk komen niet voor vergoeding of verstrekking ten laste van de zogenoemde 'basisverzekering' in aanmerking.

Nu de medisch adviseur heeft aangegeven dat de behandeling van prostaatcarcinoom met HIFU niet voldoet aan de stand van wetenschap en praktijk, betreft het geen verzekerde zorg en komt verzoeker niet in aanmerking voor vergoeding hiervan.

### **Advies van het College**

Gelet op het bovenstaande adviseert het College tot afwijzing van het verzoek.

*Rapport*

**Achtergrondrapportage beoordeling stand  
van de wetenschap en praktijk  
HIFU bij prostaatacarcinoom**

ICD-10 code: C61

Datum: 22 april 2013

<b><i>Uitgave</i></b>	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
<b><i>Volnummer</i></b>	2013004966
<b><i>Afdeling</i></b>	ZORG-ZA
<b><i>Auteurs</i></b>	mw. drs. J.S. Frankema-Mourer, internist, mw. dr. G. Ligtenberg.
<b><i>Doorkiesnummer</i></b>	Tel. (020) 797 86 56

---

## Inhoudsopgave

Inhoudsopgave .....	2
Samenvatting .....	3
1. Inleiding.....	1
1.a. Aanleiding .....	1
1.b. Achtergrond prostaatacarcinoom.....	1
1.c. Vraagstelling literatuuronderzoek .....	4
2. Zoekstrategie & selectie van geschikte studies.....	6
3. Resultaten.....	7
3.a. Resultaten literatuursearch en beoordeling geselecteerde studies .....	7
3.b. Effectiviteit primaire therapie .....	8
3.c. Effectiviteit salvage therapie .....	9
3.d. Standpunten en richtlijnen.....	11
4. Bespreking.....	17
5. Inhoudelijke consultatie .....	18
6. Standpunt stand van wetenschap & praktijk .....	18
Bijlage 1: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch.....	19
Bijlage 2: Overzicht van standpunten .....	26
Bijlage 3: Overzicht van richtlijnen.....	27
Literatuurlijst .....	34

---

## Samenvatting

Prostaatacarcinoom is de tweede meest voorkomende maligniteit bij mannen. De behandeling van prostaatacarcinoom wordt bepaald aan de hand van het stadium van het prostaatacarcinoom, het risico op progressie en de leeftijd, comorbiditeit en wens van de patiënt. De behandelopties voor gelocaliseerd prostaatacarcinoom zijn radicale prostatectomie, uitwendige radiotherapie of brachytherapie en gaan gepaard met een hoge kans op complicaties zoals urethrastricturen, urine incontinentie, rectumsymptomen en impotentie. Bij een lage kans op progressie en een beperkte levensverwachting of comorbiditeit heeft actief volgen de voorkeur.

Salvage therapie bij een lokaal recidief bestaat uit dezelfde mogelijkheden, afhankelijk van de primaire behandeling.

Omdat de behandeling van prostaatacarcinoom met aanzienlijke morbiditeit gepaard gaat, zijn minder invasieve therapieën zoals high-intensity focused ultrasound (HIFU) ontwikkeld. Met deze techniek wordt een transducer in het rectum gebracht en worden gericht tumorlesies in de prostaat vernietigd door verhitting met behulp van geluidsgolven. HIFU wordt toegepast bij gelocaliseerd prostaatacarcinoom en als salvage therapie bij een lokaal recidief na uitwendige radiotherapie.

Er is onvoldoende bewijs van hoog niveau in de literatuur over de effectiviteit van HIFU als behandeling voor prostaatacarcinoom. HIFU voldoet derhalve niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

---

## 1. Inleiding

### 1.a. Aanleiding

Naar aanleiding van een geschil over de vergoeding van de kosten van High-intensity focused ultrasound (HIFU) voor de behandeling van prostaatacarcinoom heeft de Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekering (SKGZ) op 23 oktober 2012 het CVZ verzocht te beoordelen of deze behandeling voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

### 1.b. Achtergrond prostaatacarcinoom

#### ***Incidentie, mortaliteit en risicofactoren***

Prostaatacarcinoom is, na longcarcinoom, de meest voorkomende maligniteit bij mannen. In 2010 bedroeg de incidentie en mortaliteit respectievelijk 102/100.000 en 25/100.000 in Nederland (kankerregistratie Integraal Kankercentrum Nederland). Prostaatacarcinoom wordt vaker gediagnosticeerd door meer screening met het prostaat specifiek antigeen (PSA). De mortaliteit tgv prostaatacarcinoom laat een daling zien sinds de tweede helft van de jaren '90, mogelijk door vooruitgang in de diagnostiek en behandeling van prostaatacarcinoom <sup>1</sup>. De belangrijkste risicofactoren voor prostaatacarcinoom zijn leeftijd, negroïde ras en genetische factoren <sup>2</sup>.

#### ***Klinische presentatie***

De meeste mannen met prostaatacarcinoom in een vroeg stadium hebben geen symptomen <sup>3</sup>. Frequentie mictie, verhoogde aandrang, nycturie en hesitatie komen vaker voor, maar worden voornamelijk door benigne prostaathypertrofie veroorzaakt. Hematurie en hematospermie kunnen ook een presenterend symptoom zijn van prostaatacarcinoom, maar komen vaker voor bij benigne prostaathypertrofie. Botpijn kan het eerste symptoom zijn bij mannen met botmetastasen, maar dit is ongebruikelijk.

#### ***Diagnostiek***

De diagnose prostaatacarcinoom wordt gesteld met behulp van een prostaatbiopsie <sup>3</sup>. De aanleiding is in de meeste gevallen een verhoogd PSA<sup>a</sup> en/of een afwijkende prostaat bij rectaal toucher (noduli, asymmetrie). Na het stellen van de diagnose

---

<sup>a</sup> PSA: prostaat specifiek antigeen is verhoogd bij aandoeningen van de prostaat: prostatitis, trauma of prostaatacarcinoom. De bovengrens van het PSA neemt toe met de leeftijd:

< 40 jaar	<2.0 ng/ml
40-50 jaar	<2.5 ng/ml
50-60 jaar	<3.5 ng/ml
60-70 jaar	<4.5 ng/ml
>70 jaar	<6.5 ng/ml

vindt stadiering volgens de TNM classificatie<sup>b</sup> plaats<sup>4</sup>.  
Aanvullend onderzoek met een MRI ter beoordeling van lokale uitbreiding van de tumor en lymfekliermetastasen vindt plaats bij verdenking op grotere tumoren ( $\geq T2b$ )<sup>1,4</sup>. Een botscintigrafie ter uitsluiting van botmetastasen wordt verricht bij symptomen, lokaal uitgebreide tumoren, PSA  $\geq 20$  ng/ml en Gleasonscore<sup>c</sup>  $>7$ .

**Standaard  
Behandeling**

De primaire behandeling wordt bepaald aan de hand van het stadium van het prostaatcarcinoom, het risico op progressie van de maligniteit en de leeftijd, comorbiditeit en wens van de patiënt. De behandeling volgens de Nederlandse richtlijn voor prostaatcarcinoom uit 2007 is op de volgende pagina's samen gevat<sup>1</sup>. De richtlijn wordt momenteel herzien en zal naar verwachting aan het einde van 2013 klaar zijn.

**Gelokaliseerd  
prostaatcarcinoom<sup>1</sup>**

Voor gelokaliseerd prostaatcarcinoom (T1-2N0M0) wordt een indeling in 3 risicogroepen gehanteerd (volgens D' Amico) :  
Laag risico: T1c-T2a, PSA  $<10$  ng/ml of Gleasonscore  $<7$   
Matig risico: T2b-c, PSA 10-20 ng/ml of Gleasonscore  $=7$   
Hoog risico: T3, PSA  $>20$  ng/ml of Gleasonscore  $>7$ .  
Bij patiënten met een gelokaliseerde tumor en laag risico en een beperkte levensverwachting ( $<10$  jaar) of ernstige comorbiditeit heeft actief volgen de voorkeur. In de andere gevallen kan bij een gelokaliseerd prostaatcarcinoom gekozen worden voor een radicale prostatectomie, uitwendige radiotherapie of brachytherapie. De resultaten van deze 3 opties zijn per risicogroep vergelijkbaar. behalve bij patiënten

---

<sup>b</sup> TNM classificatie:

Primaire tumor (T):

T1: tumor niet palpabel of zichtbaar bij beeldvormend onderzoek

T1a: tumor toevallige histologische bevinding in  $\leq 5\%$  van verwijderde weefsel

T1b: tumor toevallige bevinding in  $>5\%$  van verwijderde weefsel

T1c: tumor ontdekt door prostaatbiopten

T2: tumor beperkt tot prostaat (intracapsulair)

T2a: tumor in  $\leq 50\%$  van 1 lob

T2b: tumor in  $>50\%$  van 1 lob

T2c: tumor in beide lobben

T3: tumor uitgebreid buiten prostaatkapsel (extracapsulair)

T3a: extracapsulaire uitbreiding in peri-prostatische weefsel (uni- of bilateraal)

T3b: invasie in zaadblaasjes

T4: tumor gefixeerd of ingroeiend in nabij gelegen anatomische structuren, anders dan zaadblaasjes.

Regionale lymfklieren (N)

N0: geen regionale lymfkliermetastasen

N1: regionale lymfkliermetastasen

Metastasen op afstand (M)

M0: geen metastasen

M1: metastasen op afstand.

M1a: niet regionale lymfkliermetastasen

M1b: botmetastasen

M1c: andere lokalisatie metastasen

<sup>c</sup> Gleasonscore: histologische score (2-10), waarmee de differentiatiegraad van het tumorweefsel wordt uitgedrukt, naarmate de score hoger is, is de tumor slechter gedifferentieerd.

met Gleasonscore >7, waarbij de resultaten minder gunstig lijken na brachytherapie (zie tabel 1).

Tabel 1. Biochemisch ziektevrije overleving<sup>d</sup> prostaatcarcinoom na verschillende primaire therapie<sup>1</sup>.

Therapie	Risicogroep	5-jaars biochemische ziektevrije overleving
Radicale prostatectomie	Laag	80-95%
	Matig	60-80%
	Hoog	20-40%
Uitwendige radiotherapie	Laag	60-90%
	Matig	40-70%
	Hoog	10-40%
Brachytherapie	Laag	80-95%
	Matig	50-80%
	Hoog	10-40%

De bijwerkingen en complicaties wisselen per behandeling. De kans is het grootst op chronische urine-incontinentie en stricturen van de urethra-vesiculaire overgang na chirurgie (respectievelijk: 5-10% en 0.5-9%), op acute retentie na brachytherapie (5-10%), op rectum symptomen na uitwendige radiotherapie (<10%) en op erectiele dysfunctie na chirurgie (>70%, bij zenuwsparende operatie lager).

**Lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom<sup>1</sup>**

Voor lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom (T3) zijn de behandelopties radicale prostatectomie, uitwendige radiotherapie, hormonale therapie, actief volgen of een combinatie. Bij een korte levensverwachting (<10 jaar) en een lage Gleasonscore kan afgewacht worden, met start van hormonale therapie bij klachten of botmetastasen. Bij een hoge Gleasonscore heeft uitwendige radiotherapie de voorkeur, gecombineerd met tenminste 2 jaar hormonale therapie. Radicale prostatectomie wordt in het algemeen niet aangeboden, maar is een optie bij jonge patiënten met een lagere PSA (<10 ng/ml) en Gleasonscore (<8).

**Salvage therapie bij lokaal recidief**

De keuze voor behandeling van een lokaal recidief van het prostaatcarcinoom na een in opzet curatief behandeld prostaatcarcinoom hangt af van de primaire behandeling, de PSA waarde en het beloop ervan, de leeftijd, comorbiditeit en wens van de patiënt. Mogelijkheden zijn als bij de primaire

<sup>d</sup> Biochemisch ziektevrije overleving: indien er geen sprake is van biochemische progressie <sup>1</sup>. Biochemische progressie wordt gedefinieerd aan de hand van een PSA-recidief na een in opzet curatieve behandeling:

- na een radicale prostatectomie: PSA >0.2 ng/ml bij 2 metingen met een tussenpoos van 2-3 maanden
- na uitwendige radiotherapie/brachytherapie: ASTRO criteria: PSA stijging bij 3 opeenvolgende metingen met een tussenpoos van 3 maanden.



behandeling radicale prostatectomie, uitwendige radiotherapie, brachytherapie of een afwachtend beleid.

***Gemetastaseerd  
prostaatcarcinoom<sup>1</sup>***

De behandeling van gemetastaseerd prostaatcarcinoom is palliatief en bestaat uit hormonale behandeling met orchidectomie of medicatie. Tweede lijns behandelingen bestaan uit secundaire hormoonbehandeling, radiotherapie, chemotherapie en bifosfonaten.

***(Nieuwe)  
interventie***

Omdat de behandeling van prostaatcarcinoom met aanzienlijke morbiditeit gepaard gaat, zijn minimaal invasieve therapieën ontwikkeld zoals HIFU<sup>5</sup>. Deze techniek maakt gebruik van geluidsgolven om weefsel te vernietigen door middel van verhitting<sup>5</sup>. Een transducer wordt in het rectum gebracht en kan gericht tumorlesies in de prostaat verhitten tot >65 °C, wat coagulatieneecrose veroorzaakt. Het rectum wordt beschermd tegen verhitting, door gekoeld water langs de transducer te circuleren in een ballon<sup>6</sup>. Er zijn 2 devices beschikbaar, namelijk Ablatherm® (EDAP-TMS SA, Vaulx en Velin, Frankrijk) en Sonablate® (Focus Surgery, Indianapolis, VS)<sup>5</sup>. De gehele procedure duurt 1-3 uur en vindt plaats onder algehele of spinaal anesthesie<sup>5</sup>. In verband met de ontwikkeling van oedeem, wordt na de ingreep een transurethrale of suprapubische catheter gedurende 2 weken geplaatst<sup>5</sup>. Contraindicaties voor behandeling met HIFU zijn een prostaatvolume ≥40 g, prostaatcalcificaties en of anatomische/pathologische afwijkingen van het rectum<sup>5,6</sup>. Een voorafgaande transurethrale resectie van de prostaat (TURP) kan het prostaatvolume reduceren, calcificaties in de prostaat verwijderen en de postoperatieve catheterisatieduur met 2-3 dagen verkorten<sup>5,7</sup>. De PSA nadir treedt meestal binnen 3-4 maanden op<sup>7</sup>. HIFU wordt toegepast bij gelocaliseerd prostaatcarcinoom en als salvage therapie bij een lokaal recidief na uitwendige radiotherapie of brachytherapie<sup>5</sup>.

In 2007 heeft het CVZ geconcludeerd, dat HIFU therapie voor prostaatcarcinoom niet voldeed aan de stand van de wetenschap en de praktijk. Dit standpunt wordt in dit rapport geactualiseerd.

***1.c. Vraagstelling literatuuronderzoek***

***Vraagstelling***

Is HIFU voor de behandeling van prostaatcarcinoom zorg conform de stand van de wetenschap en de praktijk?

***Patiëntenpopulatie***

Patiënten met gelocaliseerd prostaatcarcinoom (T1T2N0M0) of een lokaal recidief.

**Relevante uitkomstmaten**

Primaire therapie:

- Biochemisch ziektevrije overleving (Biochemical Disease Free Survival=BDFS) gemeten mbv volgende criteria voor het vaststellen van PSA recidief, die gebruikt worden na radiotherapie:  
ASTRO: 3 opeenvolgende PSA stijgingen na de nadir <sup>8</sup>.  
PHOENIX: stijging PSA van  $\geq 2$  ng/ml na de nadir <sup>9</sup>.
- Mortaliteit tgv prostaatcarcinoom/prostaatcarcinoom specifieke overleving.
- Totale mortaliteit/totale overleving.
- Negatieve prostaatbiopten.
- Complicaties: urineretentie, urethra strictuur, stenose urethra-vesiculaire overgang, urineweginfecties, urine-incontinentie, erectiele dysfunctie, recto-urethrale fistels.

Salvage therapie bij lokaal recidief:

- Progressie vrije overleving ipv biochemische ziektevrije overleving.

Verder conform primaire therapie.

**Relevante follow-up duur**

Voor klinische uitkomsten op lange termijn is een gemiddelde of mediane follow-up duur van tenminste 5 jaar nodig.

**Vereiste methodologische studiekenmerken**

Het CVZ heeft het instrument "Passend bewijs" ontwikkeld om te beoordelen of er bij een vraagstelling naar de effectiviteit van een bepaalde behandeling valide redenen zijn om genoeg te nemen met studies van lagere kwaliteit dan het niveau van gerandomiseerd vergelijkend onderzoek. Voor deze vraagstelling werd de checklist voor passend bewijs ingevuld. Gezien de hoge prevalentie van prostaatcarcinoom zijn gerandomiseerde vergelijkende studies van goede kwaliteit waarin HIFU vergeleken wordt met één van de standaardbehandelingen, haalbaar. Blindering van behandelaar en patiënt is niet mogelijk.

## 2. Zoekstrategie & selectie van geschikte studies

<b><i>Zoektermen</i></b>	Het CVZ heeft op 13 november 2012 een literatuur search verricht met de zoektermen (Prostatic Neoplasms/therapy (MeSH)) AND (Ultrasound,High-Intensity Focused, Transrectal (MeSH)) OR High-Intensity Focused Ultrasound OR HIFU. (HIFU OR High-Intensity-Focused Ultrasound) AND Prostate.
<b><i>Databases &amp; websites</i></b>	<p>De literatuur search is doorgevoerd in Medline, en de Cochrane Library vanaf 2006.</p> <p>De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende uitgebrachte standpunten omtrent HIFU bij prostaatcarcinoom: AETNA, CIGNA, Catalan Agency for Health Information, HAS, Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE), Ludwig Boltzmann Institut (LBI).</p> <p>De websites van de volgende organisaties zijn gescreend betreffende richtlijnen voor (HIFU bij) prostaatcarcinoom: Alberta Health Services, American College of Radiology (ACR), l'Association francaise d'urologie, American Urological Association (AUA), British Uro-oncology Group (BUG), Canadian Urological Association (CUA), Deutsche Gesellschaft für Urologie, European Association of Urology (EAU), European Society for Medical Oncology (ESMO), Haute Autorité de Santé (HAS), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), NICE, Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL).</p>
<b><i>Selectiecriteria</i></b>	<p>In -en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van de abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.</p> <p>De volgende in- en exclusie criteria zijn gebruikt bij de selectie van artikelen:</p> <p>Inclusiecriteria: HIFU</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Gelokaliseerd prostaatcarcinoom (T1-T2)</li><li>- Locaal recidief prostaatcarcinoom</li><li>- Systematische reviews</li><li>- Gerandomiseerde gecontroleerde studies</li><li>- Omdat geen gerandomiseerde studies zijn gepubliceerd werden systematische reviews van (prospectieve) case series N&gt;50 geïnccludeerd.</li></ul> <p>Exclusiecriteria: Retrospectieve case series Beschrijvende reviews</p>

## 3. Resultaten

### ***3.a. Resultaten literatuursearch en beoordeling geselecteerde studies***

Er zijn in de search in totaal 93 publicaties, 6 standpunten en 14 richtlijnen gevonden. Selectie vond plaats op basis van de abstracts door twee beoordelaars. De search bevatte geen prospectieve gerandomiseerde studies. Er werden 2 niet gerandomiseerde vergelijkende studies gevonden, die beiden werden geëxcludeerd<sup>10,11</sup>. In 1 studie werd behandeling met HIFU namelijk vergeleken met cryotherapie (geen standaard behandeling)<sup>10</sup> en in de andere studie werd therapie met HIFU met of zonder low dose radiotherapie vergeleken met conventionele uitwendige radiotherapie en met hormonale therapie bij recidief van lokaal prostaatcarcinoom en gemetastaseerd prostaatcarcinoom na hormonale therapie (niet de doelgroep)<sup>11</sup>. Verder werden 5 systematische reviews van case series gevonden, waarvan 1 algemenere review over de behandeling van prostaatcarcinoom en 4 specifiek over HIFU. Eerst werden twee systematische reviews over HIFU uitgekozen met de meest recente literatuur searches van 2000 tot februari 2010 en december 2011, respectievelijk<sup>5,12</sup>. Cordeiro et al. verrichtten een literatuursearch tot december 2011 en selecteerden zowel retrospectieve als prospectieve case series met >50 patiënten<sup>5</sup>. Deze review is van minder goede kwaliteit, omdat de wijze van beoordeling en de selectie niet goed is beschreven<sup>12</sup>. In de andere geselecteerde review van Warmuth et al. werd een literatuursearch verricht tot februari 2010 en werden alle prospectieve case series met >50 patiënten geïnccludeerd. Deze review was kwalitatief wel goed uitgevoerd. Derhalve werd alleen de review van Warmuth gebruikt voor de beoordeling van literatuur tot februari 2010. Vervolgens werden op basis van abstracts alle case series met >50 patiënten, die sinds februari 2010 zijn verschenen, geselecteerd en volledig bekeken. De prospectieve case series met >50 patiënten werden uiteindelijk geïnccludeerd.

De in de search gevonden studies zijn weergegeven in bijlage 1. In deze bijlage is ook weergegeven welke studies om welke reden zijn geëxcludeerd.

De geselecteerde studies zijn weergegeven in tabel 2.

De gevonden standpunten en richtlijnen zijn weergegeven in bijlage 2 en 3.

**Primaire therapie  
bij lokaal  
prostaatcarcinoom  
T1-T2.**

### **3.b. Effectiviteit primaire therapie**

In de geselecteerde systematische review van Warmuth et al. zijn 20 studies met 3018 patiënten, die waren behandeld met HIFU voor prostaatcarcinoom, geïncludeerd, waarvan 17 studies met 2794 patiënten voor gelocaliseerd prostaatcarcinoom<sup>12</sup>. Deze 20 studies werden door slechts 7 onderzoeksgroepen gepubliceerd en de kwaliteit ervan werd beoordeeld als zeer laag. Er werd in het artikel een onderverdeling gemaakt in behandeling met de Ablatherm (56%: 11 studies) of Sonablate (44%: 7 studies). De case series bevatten heterogene patiënten populaties, die wisselend werden behandeld met neoadjuvante hormonale therapie (0-66%) en/of een TURP (0%-100%) voorafgaande aan de behandeling en met verschillende versies van de Ablatherm of Sonablate. De 11 geselecteerde Ablatherm case series betroffen T1-T2 tumoren, terwijl 3 van de 7 Sonablate case series T1-T3 tumoren onderzochten. De meeste patiënten kregen 1 keer een HIFU behandeling (57-96%); indien meerdere behandelingen verricht moesten worden, werd dit niet als therapiefalen beoordeeld.

De follow-up was 7-77 maanden (gemiddeld) voor de Ablatherm en de follow-up 14-34 maanden (mediaan) voor de Sonablate. Studies met een follow-up > 24 maanden zijn beperkt (1 studie (Ablatherm): 77 maanden (gemiddeld) en 1 studie (Ablatherm) 28 maanden (gemiddeld), 1 studie (Sonablate) 34 maanden (mediaan), overige 15 studies < 24 maanden).

Voor de biochemische ziekte vrije overleving (BDFS) werden in de studies verschillende criteria gebruikt. De BDFS varieerde en was voor de Ablatherm 66-77% na 5 jaar en 69% na 7 jaar, voor de Sonablate 45-84% na 5 jaar (berekend bij gemiddeld of mediane follow-up duren die lager waren). De totale overleving was 90% na 5 jaar en 83% na 8 jaar en de prostaatcarcinoom-specifieke overleving was na 5 jaar 100% en na 7 jaar 69%, maar dit werd slechts in 1 studie (Ablatherm) beoordeeld. Het percentage negatieve biopten was wisselend: tussen 65-94% met de Ablatherm na een onduidelijke periode, en 77-84% na 12 maanden met de Sonablate.

De gerapporteerde complicaties zijn voor respectievelijk de Ablatherm en de Sonablate: urethra/blaashalsstenose 3-14% en 4-30%, urineweginfecties 2-58% en 4-24%, urineretentie: 3-14% en 1-13%, urine incontinentie 2-34% en 1-2%, rectumsymptomen: beiden:0-15%, impotentie: alleen Sonablate: 20-39% en rectourethrale fistels: alleen Ablatherm 0-3%.

De auteurs van de review concluderen dat wetenschappelijk bewijs over de effectiviteit en veiligheid van HIFU voor prostaatcarcinoom nog ontbreekt.

**Update: Ablatherm** Er is na januari 2010 één prospectieve case series gepubliceerd voor de primaire behandeling van gelocaliseerd prostaatcarcinoom met de Ablatherm<sup>13</sup>. Hierin werden 803 patiënten bestudeerd, die tussen 1993 en 2007 in 6 verschillende centra zijn behandeld voor T1-T2N0M0 prostaatcarcinoom. Patiënten waren niet met hormonale therapie behandeld. Gedurende deze periode werden de devices verbeterd en vanaf 2000 werd een TURP voorafgaand aan de procedure verricht. De gemiddelde follow-up was 42 maanden. 35.1% had meer dan 1 HIFU sessie nodig. De BDFS (Phoenix criteria) was na respectievelijk 5 en 7 jaar 83% en 75% voor de laag risico groep, 72 en 63% voor de matige risico groep en 68% en 62% voor de hoog risico groep. De totale overleving en de prostaatcarcinoom specifieke overleving na 8 jaar waren respectievelijk 89% en 99%. Na 6 maanden waren 77.9% van de bipten negatief.

**Update: Sonablate** Verder zijn er 2 case series verschenen over HIFU bij gelokaliseerd prostaatcarcinoom met de Sonablate.<sup>14,15</sup> De studie van Inoue et al. (N=137) had een mediane follow-up van 36 maanden. De BDFS (Phoenix criteria) was na 5 jaar 77.8% voor de gehele groep, 91% voor de laag risico groep, 81% voor de matige risico groep en 62% voor de hoog risico groep. 95.5% van de prostaatbipten waren na 12 maanden negatief. Complicaties waren: urethrastrictuur: 10%, urine incontinentie: 11%, moeite met mictie: 22%, erectiele dysfunctie: 37%. Komura et al. onderzocht HIFU als primaire therapie met neoadjuvante hormonale therapie bij een prostaatvolume >35 ml bij 144 patiënten<sup>15</sup>. Daarbij werd er een onderverdeling gemaakt in patiënten die na de ingreep wel of niet een urethrastrictuur ontwikkelden. De mediane follow-up was 47 maanden. De BDFS (Phoenix criteria) was na 5 jaar voor de gehele groep 67.8 % en de ziektevrije overleving na 5 jaar 61.2%. Bij 45.8% werden bipten verricht, die in 72.7% van de gevallen negatief waren. Alleen de complicaties urethrastrictuur (40.3%) en urine incontinentie (14.6%) werden vermeld.

### **3.c. Effectiviteit salvage therapie**

**Salvage therapie bij lokaal recidief prostaatcarcinoom** In de systematische review includeerde Warmuth et al. slechts 3 studies (N=224), allen uit hetzelfde centrum, waarin HIFU als salvage therapie (met de Ablatherm) na uitwendige radiotherapie werd beoordeeld<sup>12</sup>. Ook hier was er weer sprake van heterogene patiëntenpopulaties: 9-30% werd behandeld

met neoadjuvante hormonale therapie. Het merendeel van de patiënten had >1 behandeling nodig (56%). De gemiddelde follow-up was kort met 15-18 maanden. De effectiviteit werd alleen beoordeeld met biopten. Het percentage negatieve biopten was 78-80% na een onbekende periode. De complicaties waren: blaashals/urethra stenose/strictuur: 17%, urineretentie: 6%, urineweginfecties: 1-6%, urine incontinentie: 7-35%, rectumsymptomen, impotentie en pijn (geen percentages).

**Update: Ablatherm** Er zijn sinds februari 2010 twee case series over salvage therapie bij prostaatacarcinoom gepubliceerd na uitwendige radiotherapie<sup>16,17</sup>. De case series van Crouzet et al. is de grootste case series (N=290), waarbij patiënten behandeld werden met de Ablatherm tussen 1995 en 2009<sup>16</sup>. Ook voor deze case series geldt, dat de patiënten populatie heterogeen was tav de voorbehandeling en dat gedurende deze periode aanpassingen van de device en het protocol plaats vonden. Bij een prostaatvolume >35 ml, kregen (4.8%) patiënten gedurende 3 maanden neoadjuvante hormonale therapie en bij alle patiënten werd voor de procedure een blaashals incisie verricht. De progressievrije overleving was bij 5 jaar voor de laag risico groep 45%, de matige risico groep 31% en de hoog risico groep 21%, bij een gemiddelde follow-up van 27 maanden. De prostaatacarcinoom specifieke overleving was na 5 jaar 80% en na 7 jaar 79.6% bij een gemiddelde follow-up van 48 maanden. Van de biopten was 81% negatief (bij 72% verricht). Complicaties waren: blaashals/urethra stenose: 17%, urineretentie: 9%, urineweginfecties: 3.4%, urine incontinentie: 50%, faecale incontinentie: 0.7% en rectourethrale fistels: 2%.

**Update: Sonablate** In de tweede case series werden 84 patiënten met een lokaal recidief met de Sonablate behandeld<sup>17</sup>. 33% van de patiënten was behandeld met neoadjuvante hormonale therapie. Meer dan 36% had >1 behandeling nodig. Slechts in 37% van de gevallen waren er gegevens mbt de ziekenhuisopname. De gemiddelde follow-up tijd was kort: 19.8 maanden. De progressievrije overleving was 59% na 1 jaar en 43% na 2 jaar. Bij 60% werden biopten na een onduidelijke periode verricht, waarvan er 56% negatief waren. Complicaties waren: urine incontinentie: 38%, rectourethrale fistels 2.4% en na herhaalde procedures: 33%.

### **3.c. Standpunten en richtlijnen**

#### **Standpunten**

Er zijn 6 standpunten gepubliceerd door de AETNA (2011), de CIGNA (2012), de Catalan agency for health information (2012), de Haute Autorité de Santé (HAS, 2010), het federaal kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE, 2008) en het Ludwig Boltzmann Institut (LBI, 2010) (zie Bijlage 2). In alle standpunten wordt geconcludeerd dat het wetenschappelijk bewijs hiervan onvoldoende is om de effectiviteit te beoordelen.

#### **Richtlijnen**

Er zijn 14 richtlijnen, waaronder een Nederlandse richtlijn van het Integraal Kankercentrum Nederland (IKN) uit 2007, over de behandeling van prostaatcarcinoom gevonden in de literatuursearch (zie Bijlage 3). Alle richtlijnen geven aan, dat HIFU nog niet routinematig moet worden toegepast buiten onderzoeksverband/protocollen, aangezien er nog onvoldoende zekerheid is over de effectiviteit op de lange termijn.



**Tabel 2 Overzicht geselecteerde studies**

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up (FUP) duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar	Risk of bias	Bewijs-klasse <sup>5</sup>
Warmuth M et al, 2010 <sup>12</sup> .	Systematische review van 20 prospectieve case series met N>50. FUP: Primaire therapie: Ablatherm: gemiddeld 6-77 maanden. Sonablate: mediaan: 14-34 maanden. Salvage therapie: Ablatherm: gemiddeld 15-18 maanden.	-Primaire therapie: 17 studies: 2794 patiënten Salvage therapie: 3 studies: 227 patiënten	HIFU	-Primaire therapie bij T1-T2 PC -Salvage therapie bij lokaal recidief	BDFS. % Negatieve biopten. Totale overleving. PC specifieke overleving. Biochemisch ziektevrije overleving (BDFS). Complicaties.	-Ablatherm: 56%: -Primaire therapie : 0-43% neoadjuvante hormonale therapie, 65-100% TURP, 57-96% 1 behandeling. Totale overleving: 5 jaar 90%, 8 jaar: 83%. PC spec overleving: 5jaar: 100%, 8 jaar: 98%. BDFS : 5 jaar: 66-70%, 7 jaar 69%. Biopten: 65-94% negatief (periode onduidelijk). Complicaties: blaas/hals/urethra stenose 3-14%, urineweginfectie 2-58%, urine retentie: 3-14%, urine incontinentie 2-34%, rectumsymptomen: 0-15%, rectourethrale fistels 0-3%. -Sonablate: -Primaire therapie:	-Goede kwaliteit systematische review. -Totale overleving en PC specifieke overleving slechts in 1 studie onderzocht. -Gebruik verschillende definities BDFS. -Primaire therapie: 20 case series van 7 studie groepen: publicatiebias. -Selectiebias in case series. -Heterogene populaties met wel/geen hormonale therapie of TURP. -in caseseries vaak met verschillende versies van Ablatherm of Sonablate behandeld.	Hoog	C

<sup>5</sup> Zoals gedefinieerd in rapport "Beoordeling stand van wetenschap en praktijk" (volgnr. 27071300):

A1: systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau;

A2: gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit en voldoende omvang (RCT);

B : vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken van A2;

C : niet-vergelijkend onderzoek;

D : mening van deskundigen.

Deze classificering is van toepassing op therapeutische interventies. Ongeacht het niveau moet het bewijs peer reviewed gepubliceerd zijn.

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up (FUP) duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar	Risk of bias	Bewijs-klasse <sup>5</sup>
						<p>29-66% neoadjuvante hormonale therapie, TURP ? 79-86% 1 behandeling  BDFS : 5 jaar: 45-84%, 7 jaar: niet  Biopsten: 77-84% negatief bij 12 maanden.  Complicaties: blaas/hals/urethra stenose 4-30%, urineweginfectie 4-24%, urine retentie: 1-13%, urine incontinentie: 1-2%, rectumsymptomen: 0-15%, potentie: 20-39%, retrograde ejaculatie 1-20%.</p> <p><u>-Ablatherm:</u>  <u>Salvage therapie:</u>  9-30% adjuvante hormonale therapie, 41% 1 behandeling.  Biopsten: 78-80% negatief.  Complicaties: blaas/hals/urethra stenose 17%, urineweginfectie 1-6%, urine retentie: 6%, urine incontinentie 7-35%, potentie ?, rectum ?, pijn ?</p>			
Crouzet S. et al,	Multicenter case series. FUP>24 maanden,	N=803 Low risk:	HIFU met Ablatherm	-Primaire therapie bij PC T1T2N0M0,	BDFS: obv Phoenix criteria.	35.1% > 1 sessie. PSA nadir <0.3 ng/ml:	Overlap met eerdere publicaties Blana et al	Hoog	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up (FUP) duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar	Risk of bias	Bewijs-klasse <sup>5</sup>
2010 <sup>13</sup> .	Gemiddelde FUP 42+/-33 maanden.	N=323 Intermediate risk: N=372 High risk: N=108	(zonder hormonale therapie.)	zonder hormonale therapie bij patiënten die niet in aanmerking kwamen voor radicale prostatectomie.	DFS: obv Phoenix criteria en geen salvage therapie. Prostaatbiopst na 6 maanden en bij PSA stijging. PSA nadir.	54.3%, <1 ng/ml: 75.7%. Mediaan: 0.25 ng/ml Post-HIFU controle biopsten: 73.3% verricht: 6 maanden: 77.9% negatief. Overall survival: 8 jaar: 89% Kanker specifieke overleving: 8 jaar: 99%. BDFS: Low risk: 5 jaar: 83%, 7 jaar: 75% Intermediate risk: 5 jaar: 72%, 7 jaar: 63%. High risk: 5 jaar: 68%, 7 jaar: 62%. DFS: low risk: 5 jaar: 72%, 7 jaar: 62%. Intermediate risk: 56%, 7 jaar: 46%. High risk: 5 jaar: 47%, 7 jaar: 39%.	onduidelijk. Data van alle HIFU patiënten zijn prospectief verzameld. Deze publicatie subgroep analyse. HIFU: 1993-2007. Gedurende deze periode aanpassingen device. Vanaf 2000 altijd icm TURP. Korte FUP. 1 van auteurs consultant voor EDAP.		
Inoue Y. et al, 2011. <sup>14</sup>	Case series FUP>12 maanden. Mediane FUP 36 maanden (range 12-84 maanden).	N=137 Low risk: N=29 Intermediate risk: N=68 High risk: N=32.	HIFU met Sonablate (zonder adjuvante hormonale therapie.)	-Primaire therapie bij PC T1T2N0M0	DFS: negatief prostaatbiopst na 6 maanden en geen PSA stijging (Phoenix criteria). Complicaties. Erectiele functie (international Index of erectile function (IIEF)-5 schaal).	22.6% hormonale therapie >6 maanden voor HIFU. 13.1% TURP voor HIFU. 8% >1 behandeling. PSA nadir <1 ng/ml: 95%. Mediaan: 0.07 ng/ml. Biopsten: 133 verricht: 6 maanden: 98.5% negatief; na 12 maanden: 95.5% negatief.	Heterogene groep. Risicogroepen klein. Korte FUP	Hoog	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up (FUP) duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar	Risk of bias	Bewijs-klasse <sup>5</sup>
						DFS :5 jaar 77.8%. Low risk: 91%, intermediate risk: 81%, high risk: 62%. Complicaties: moeite met urineren: 22%, urine incontinentie: 11%, urethra strictuur: 10%. Erectiele dysfunctie 37%.			
Komura K. et al, 2011 <sup>15</sup> .	Case series. Mediane FUP: 47 maanden (range 2-70 maanden).	N=144. Low risk: N=46, Intermediate risk: N=43, High risk: N=55.	HIFU met Sonablate met neoadjuvante hormonale therapie bij prostaatvolume >35 ml.	-Primaire therapie bij PC T1-T2N0M0 Bij patiënten die niet in aanmerking kwamen of geen radicale prostatectomie wilden ondergaan	BDFS:Phoenix criteria. DFS: Phoenix criteria en/of negatief biopt en/of geen salvage therapie. Prostaatbiopt bij 3-6 maanden en bij PSA stijging. Complicaties.	Neoadjuvante hormonale therapie: 43.8%. TURP voor HIFU: 29.9%. Controle biopten na HIFU bij 45.8% verricht: 72.7% negatief. Median PSA nadir 0.04 ng/ml. BDFS: 5jaar: 67.8% DFS: 5 jaar: 61.2% Urethra strictuur: 40.3%. Urine incontinentie: 14.6%.	Heterogene groep. Vergelijking van patiënten met of zonder urethrastrictuur niet in tabel verwerkt.	Hoog	C
Crouzet S. et al, 2012 <sup>16</sup> .	Case series. Gemiddelde FUP: 27 maanden (progressievrije overleving); 48 maanden (kankerspecifieke overleving).	N=290. Low risk: N=55, Intermediate risk: N=91, High risk: N=125, Niet gedefinieerd : N=19.	HIFU met Ablatherm (met blaasoutletincisie en met neoadjuvant hormonale therapie bij prostaatvolume >30 ml.) Herhaalde sessie bij (tweede) recidief.	-Salvage therapie bij lokaal recidief met positief biopt na uitwendige radiotherapie met of zonder hormonale therapie.	Kankerspecifieke overleving Progressie vrije overleving (PFSR). Therapie falen: Phoenix criteria en/of start hormonale therapie. Prostaatbiopt bij 3 maanden en PSA >1 ng/ml.	50% hormonale therapie, waarvan 4.8% neoadjuvant voorafgaand aan HIFU. 21% >1 behandeling Controle biopten: bij 72% verricht: 81% negatief. PSA nadir ≤0.3 ng/ml: 60.7%, mediaan: 0.14 ng/ml. Prostaatacarcinoom specifieke overleving: 5	HIFU: 1995-2009. Gedurende deze periode aanpassingen protocol en device. Data van patiënten zijn prospectief verzameld. Heterogene groep met verschillende primaire therapie. 1 van auteurs consultant EDAP.	Hoog	C

Eerste auteur, Jaar van publicatie	Type Onderzoek, follow-up (FUP) duur	Aantal patiënten	Interventie en vergelijkende behandeling	Indicatie	Relevante uitkomstmaten	Resultaten	Commentaar	Risk of bias	Bewijs-klasse <sup>5</sup>
					Geen biopt bij PSA <0.3 ng/ml (sinds 2008), PSA nadir	jaar: 80%, 7 jaar: 79.6%; PFSR: 5 jaar: low risk: 45%, intermediate risk: 31%, high risk: 21%. Complicaties: urineretentie: 9%, urineweginfecties; 3.4%, urine incontinentie: 26%, blaashals obstructie: 16%, rectourethrale fistels: 2% , faecale incontinentie: 0.7%.			
Ahmed HA et al, 2012 <sup>17</sup> .	Case series. Gemiddelde FUP: 19.8 maanden.	N=84.	HIFU met Sonablate	-Salvage therapie bij biochemisch recidief PC na uitwendige radiotherapie.	Progressie: positieve biopsie en/of Phoenix criteria en/of adjuvante hormonale therapie. Progressie vrije overleving (PFSR). Prostaatbipten. PSA respons: indien daling PSA	33% neoadjuvante hormonale therapie (wel gestaakt bij HIFU). 36% >1 behandeling. TURP: 20% Bipten na HIFU: 60%. Bipten negatief: 56%. PSA respons: 92%. PFSR: 1 jaar: 59%, 2 jaar: 43%. Complicaties: urine incontinentie: 38%, rectourethrale fistels: 2.4%, na herhaalde procedure: 33% .	Heterogene groep patiënten. Slechts in 37% data beschikbaar over tijd procedure en duur ziekenhuisopname. Niet duidelijk of case series prospectief/retrospectief is (gezien missing data). % rectourethrale fistels na herhaalde procedure onduidelijk berekend. Research funding Focus Surgery	Hoog	C

## 4. Bespreking

### ***Primaire therapie voor gelokaliseerd prostaatacarcinoom T1-T2***

Er zijn in de literatuur geen gecontroleerde studies over de behandeling van gelokaliseerd prostaatacarcinoom met HIFU beschikbaar. Één recente systematische review met een literatuursearch tot februari 2010, waarin 20 prospectieve case series met > 50 patiënten werden geïncludeerd, werd voor deze beoordeling geselecteerd<sup>12</sup>. Concluderend zijn de beschikbare studies van zeer lage kwaliteit. Er is sprake van een hoge bias door: publicaties door een beperkt aantal centra, heterogene patiëntenpopulaties (wel of geen neoadjuvante hormonale therapie/wel of geen TURP voorafgaand aan de HIFU therapie), behandeling met verschillende aangepaste versies van de device en verschillende protocollen (wel of geen TURP) binnen de case series, een verschillend aantal HIFU behandelingen en verschillende definities voor biochemisch ziektevrije overleving.

De gemiddelde follow-up duur was in het merendeel van de studies kort, namelijk <24 maanden. De resultaten tav de biochemisch ziektevrije overleving variëren tussen de studies. Slechts 1 geïncludeerde studie had, naast de biochemisch ziektevrije overleving, de totale overleving en prostaatspecifieke overleving geanalyseerd. De HIFU behandeling gaat net als andere behandelingsmodaliteiten met complicaties gepaard zoals blaashals/urethra stenoses, urineweginfecties, urineretentie en incontinentie, impotentie, rectumsymptomen en rectourethrale fistels. Er was grote variatie in het optreden van complicaties tussen de studies.

Sinds februari 2010 zijn nog 3 prospectieve case series met > 50 patiënten verschenen, waarvan 1 grotere studie met 803 patiënten<sup>13-15</sup>. De studies laten resultaten zien voor de biochemische ziektevrije overleving, die vergelijkbaar zijn met de andere behandelingsmodaliteiten (zie standaardtherapie). De studies hadden echter een gemiddelde follow-up van <5 jaar: 42 maanden<sup>13</sup>, en een mediane follow-up van 36<sup>14</sup> en 47 maanden<sup>15</sup>.

Conclusie: in de huidige literatuur is er geen bewijs van voldoende methodologische kwaliteit om HIFU als primaire behandeling van gelokaliseerd prostaatacarcinoom als effectief te beschouwen. Bovendien is de gemiddelde follow-up duur te kort.

### ***Salvage therapie lokaal recidief prostaatacarcinoom***

De systematische review van Warmuth includeerde slechts 3 prospectieve case series, die HIFU als salvage therapie bij een lokaal recidief prostaatacarcinoom (Ablatherm) na uitwendige radiotherapie onderzocht hadden<sup>12</sup>. De studies hadden een korte mediane follow-up duur van ≤18 maanden en waren van zeer lage kwaliteit. De patiënten populaties waren heterogeen

tav neoadjuvante hormonale therapie en aantal HIFU behandelingen. Als eindpunt van effectiviteit was alleen het percentage negatieve biopten beschikbaar en niet de progressievrije overleving. Ook hier traden complicaties als bij de primaire therapie van gelokaliseerd prostaatcarcinoom, maar de data hierover waren beperkt .

Er werden vanaf februari 2010 twee prospectieve case series gevonden<sup>16,17</sup>. In de grootste case series werden 290 patiënten met de Ablatherm behandeld en was de gemiddelde follow-up tot 48 maanden <sup>16</sup>. De tweede case series had een kortere gemiddelde follow-up duur van 19.8 maanden <sup>17</sup>. Ook bij deze studies is er een hoge kans op bias, door heterogene patiënten populaties <sup>16,17</sup> en behandelingen met verschillende versies van de device <sup>16</sup> en missing data <sup>17</sup>. De resultaten tav de effectiviteit zijn vergelijkbaar met de resultaten van salvage radicale prostatectomie zoals beschreven in een systematische review van Chade et al.<sup>18</sup> mbt de prostaatcarcinoom specifieke overleving en minder goed mbt de progressievrije overleving. Het optreden van complicaties na salvage therapie was vergelijkbaar zoals beschreven in de systematische review <sup>12</sup>, met meer kans op rectourethrale fistels bij herhaalde procedures <sup>17</sup>.

Conclusie: in de huidige literatuur is geen bewijs van voldoende methodologische kwaliteit om HIFU als salvage therapie van een lokaal recidief prostaatcarcinoom als effectief te beschouwen. De gemiddelde follow-up duur is < 5 jaar.

## 5. Inhoudelijke consultatie

De Nederlandse Vereniging voor Urologie werd geconsulteerd. De urologen die naar dit rapport hebben gekeken hebben alleen de toevoeging dat zich willen houden aan de richtlijn van de EAU waarin de volgende conclusie staat:

*HIFU treatment is still experimental or investigational.*

In de huidige Nederlandse richtlijn die nu in ontwikkeling is, blijkt ook dat er te weinig goede data is en de behandeling (nog) niet kan worden aangeraden. Hiervoor zijn meer studies vereist.

## 6. Standpunt stand van wetenschap & praktijk

HIFU voor de primaire behandeling van gelokaliseerd prostaatcarcinoom en als salvage behandeling van een lokaal recidief voldoet niet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

## Bijlage 1: Zoekstrategie en resultaten literatuursearch

### High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) bij prostaatcarcinoom

- **Searchdatum:** 13-11-2012
- **Databases/websites:** Medline (Pubmed)

**Zoektermen:** Prostatic Neoplasms/therapy; Ultrasound,High-Intensity Focused, Transrectal; High-Intensity Focused Ultrasound; HIFU; Prostate.

Referentie	Geincludeerd	Reden van exclusie/inclusie
1. Cordeiro ER, Cathelineau X, Thuroff S, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer. <i>BJU Int</i> 2012; 110(9): 1228-42.		Literatuursearch 2000 tot december 2011. Echter systematische review van minder goede kwaliteit
2. Chou R, Dana T, Bougatsos C, et al. Treatments for Localized Prostate Cancer: Systematic Review to Update the 2002 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation [Internetbook]. 2011. <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK82315/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK82315/</a> .		Systematische review behandeling gelocaliseerd prostaatcarcinoom. Literatuursearch 2002 tot juli 2011. Alleen inclusie RCTs en cohort studies met totale mortaliteit en prostaatcarcinoom specifieke mortaliteit als eindpunt: HIFU: 0.
3. Lukka H, Waldron T, Chin J, et al. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: a systematic review. <i>Clin Oncol (R Coll Radiol)</i> 2011; 23(2): 117-27.		Systematische review. Literatuursearch 2004 tot mei 2008
4. Warmuth M, Johansson T, Mad P. Systematic review of the efficacy and safety of high-intensity focused ultrasound for the primary and salvage treatment of prostate cancer. <i>Eur Urol</i> 2010; 58(6): 803-15.	X	Systematische review. Literatuursearch 2000 tot februari 2010
5. Rebillard X, Soulie M, Chartier-Kastler E, et al. High-intensity focused ultrasound in prostate cancer; a systematic literature review of the French Association of Urology. <i>BJU Int</i> 2008; 101(10): 1205-13.		Systematische review. Literatuursearch tot Juli 2007
6. Ahmed HU, Hindley RG, Dickinson L, et al. Focal therapy for localised unifocal and multifocal prostate cancer: a prospective development study. <i>Lancet Oncol</i> 2012; 13(6): 622-32.		N=42
7. Ahmed HU, Freeman A, Kirkham A, et al. Focal therapy for localized prostate cancer: a phase I/II trial. <i>J Urol</i> 2011; 185(4): 1246-54.		N=20
8. Crouzet S, Rebillard X, Chevallier D, et al. Multicentric oncologic outcomes of high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer in 803 patients. <i>Eur Urol</i> 2010; 58(4): 559-66.	X	N>50, 2010
9. Li LY, Lin Z, Yang M, et al. Comparison of penile size and erectile function after high-intensity focused ultrasound and targeted cryoablation for localized prostate cancer: a prospective pilot study. <i>J Sex Med</i> 2010; 7(9): 3135-42.		Vergelijking erectiele dysfunctie cryotherapie vs. HIFU



10. Shoji S, Nakano M, Nagata Y, et al. Quality of life following high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: a prospective study. <i>Int J Urol</i> 2010; 17(8): 715-9.	<b>Eindpunt QoL; niet gewenste eindpunt. 8-jaars resultaten gepubliceerd door Uchida et al, 2009.</b>
11. Rouviere O, Girouin N, Glas L, et al. Prostate cancer transrectal HIFU ablation: detection of local recurrences using T2-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI. <i>Eur Radiol</i> 2010; 20(1): 48-55.	<b>Evaluatie techniek MRI geleide prostaatbipten bij biochemisch recidief na HIFU.</b>
12. Blana A, Brown SCW, Chaussy C, et al. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: comparative definitions of biochemical failure. <i>BJU Int</i> 2009; 104(8): 1058-62.	<b>2009</b>
13. Li LY, Yang M, Gao X, et al. Prospective comparison of five mediators of the systemic response after high-intensity focused ultrasound and targeted cryoablation for localized prostate cancer. <i>BJU Int</i> 2009; 104(8): 1063-7.	<b>2009</b>
14. Ahmed HU, Zacharakis E, Dudderidge T, et al. High-intensity-focused ultrasound in the treatment of primary prostate cancer: the first UK series. <i>Br J Cancer</i> 2009; 101(1): 19-26.	<b>2009</b>
15. Liatsikos E, Bynens B, Rabenalt R, et al. Treatment of patients after failed high intensity focused ultrasound and radiotherapy for localized prostate cancer: salvage laparoscopic extraperitoneal radical prostatectomy. <i>J Endourol</i> 2008; 22(10): 2295-8.	<b>2008</b>
16. Zacharakis E, Ahmed HU, Ishaq A, et al. The feasibility and safety of high-intensity focused ultrasound as salvage therapy for recurrent prostate cancer following external beam radiotherapy. <i>BJU Int</i> 2008; 102(7): 786-92.	<b>2008</b>
17. Pichardo S, Gelet A, Curiel L, et al. New integrated imaging high intensity focused ultrasound probe for transrectal prostate cancer treatment. <i>Ultrasound Med Biol</i> 2008; 34(7): 1105-16.	<b>2008</b>
18. Blana A, Murat FJ, Walter B, et al. First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer. <i>Eur Urol</i> 2008; 53(6): 1194-201.	<b>2008</b>
19. Muto S, Yoshii T, Saito K, et al. Focal therapy with high-intensity-focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer. <i>Jpn J Clin Oncol</i> 2008; 38(3): 192-9.	<b>2008</b>
20. Koch MO, Gardner T, Cheng L, et al. Phase I/II trial of high intensity focused ultrasound for the treatment of previously untreated localized prostate cancer. <i>J Urol</i> 2007; 178(6): 2366-70.	<b>2007</b>
21. Thuroff S and Chaussy C. Hoch intensiver fokussierter gepulster Ultraschall (HIFU) zur lokalen Ablation des Prostatakarzinoms. <i>Urologe A</i> 2007; 46(9): 1092.	<b>2007</b>
22. Sung HH, Jeong BC, Seo SI, et al. Seven years of experience with high-intensity focused ultrasound for prostate cancer: advantages and limitations. <i>Prostate</i> 2012; 72(13): 1399-406.	<b>Retrospectief</b>
23. Ahmed HU, Cathcart P, McCartan N, et al. Focal salvage therapy for localized prostate cancer recurrence after external beam radiotherapy: a pilot study. <i>Cancer</i> 2012; 118(17): 4148-55.	<b>N=39</b>
24. Boutier R, Girouin N, Cheikh AB, et al. Location of residual cancer after transrectal high-intensity focused ultrasound ablation for clinically localized prostate cancer. <i>BJU Int</i> 2011; 108(11): 1776-81.	<b>Retrospectief</b>
25. Berge V, Baco E, Karlsen SJ. A prospective study of salvage high-intensity focused ultrasound for locally radiorecurrent prostate cancer: early results. <i>Scand J Urol Nephrol</i> 2010; 44(4): 223-7.	<b>N=46</b>

26. Challacombe BJ, Murphy DG, Zakri R, et al. High-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer: initial experience with a 2-year follow-up. <i>BJU Int</i> 2009; 104(2): 200-4.		2009
27. Maestroni U, Ziveri M, Azzolini N, et al. High Intensity Focused Ultrasound (HIFU): a useful alternative choice in prostate cancer treatment. Preliminary results. <i>Acta Biomed</i> 2008; 79(3): 211-6.		2008
28. Dubinsky TJ, Cuevas C, Dighe MK, et al. High-intensity focused ultrasound: current potential and oncologic applications. <i>AJR Am J Roentgenol</i> 2008; 190(1): 191-9.		2008
29. Abern MR, Tsivian M, Polascik TJ. Focal therapy of prostate cancer: evidence-based analysis for modern selection criteria. <i>Curr Urol Rep</i> 2012; 13(2): 160-9.		Beschrijvende review
30. Ryan P, Finelli A, Lawrentschuk N, et al. Prostatic needle biopsies following primary high intensity focused ultrasound (HIFU) therapy for prostatic adenocarcinoma: histopathological features in tumour and non-tumour tissue. <i>J Clin Pathol</i> 2012; 65(8): 729-34.		N=45
31. Uddin Ahmed H, Cathcart P, Chalasani V, et al. Whole-gland salvage high-intensity focused ultrasound therapy for localized prostate cancer recurrence after external beam radiation therapy. <i>Cancer</i> 2012; 118(12): 3071-8.	X	N>50
32. Benedict SH, De Meerleer G, Orton CG, et al. Point/counterpoint. High intensity focused ultrasound may be superior to radiation therapy for the treatment of early stage prostate cancer. <i>Med Phys</i> 2011; 38(7): 3909-12.		Point/counterpoint debate
33. Berge V, Baco E, Dahl AA, et al. Health-related quality of life after salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment for locally radiorecurrent prostate cancer. <i>Int J Urol</i> 2011; 18(9): 646-51.		Eindpunt: health related quality of life
34. El Fegoun AB, Barret E, Prapotnich D, et al. Focal therapy with high-intensity focused ultrasound for prostate cancer in the elderly. A feasibility study with 10 years follow-up. <i>Int Braz J Urol</i> 2011; 37(2): 213-9.		N=12
35. Elterman DS, Barkin J, Radomski SB, et al. Results of high intensity focused ultrasound treatment of prostate cancer: early Canadian experience at a single center. <i>Can J Urol</i> 2011; 18(6): 6037-42.		Retrospectief
36. Finley DS and Belldegrin AS. Salvage cryotherapy for radiation-recurrent prostate cancer: outcomes and complications. <i>Curr Urol Rep</i> 2011; 12(3): 209-15.		Beschrijvende review
37. Fujisue Y, Azuma H, Inamoto T, et al. Neoadjuvant hormonal therapy does not impact the treatment success of high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer. <i>World J Urol</i> 2011; 29(5): 689-94.		Niet gerandomiseerde vergelijkende studie HIFU met of zonder hormonale therapie voor gelocaliseerd prostaatacarcinoom. Niet geïncludeerd ivm overlap met publicatie Komura K. et al. 2011. Geïncludeerde patiëntengroep kleiner dan in publicatie Komura K. et al, 2011 (N= 114 vs N=144).
38. Inoue Y, Goto K, Hayashi T, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment of localized prostate cancer. <i>Int J Urol</i> 2011; 18(5): 358-62.	X	N>50, Mei 2011

39. Komura K, Inamoto T, Black PC, et al. Clinically significant urethral stricture and/or subclinical urethral stricture after high-intensity focused ultrasound correlates with disease-free survival in patients with localized prostate cancer. <i>Urol Int</i> 2011; 87(3): 276-81.	X	N>50, September 2011
40. Nguyen CT and Jones JS. Focal therapy in the management of localized prostate cancer. <i>BJU Int</i> 2011; 107(9): 1362-8.		Beschrijvende review
41. Ripert T, Azemar MD, Menard J, et al. Six years' experience with high-intensity focused ultrasonography for prostate cancer: oncological outcomes using the new 'Stuttgart' definition for biochemical failure. <i>BJU Int</i> 2011; 107(12): 1899-905.		Retrospectief
42. Uchida T, Shoji S, Nakano M, et al. High-intensity focused ultrasound as salvage therapy for patients with recurrent prostate cancer after external beam radiation, brachytherapy or proton therapy. <i>BJU Int</i> 2011; 107(3): 378-82.		Retrospectief, N=22
43. Chaussy CG and Thuroff S. Robot-assisted high-intensity focused ultrasound in focal therapy of prostate cancer. <i>J Endourol</i> 2010; 24(5): 843-7.		Beschrijvende review
44. Crouzet S, Murat FJ, Pasticier G, et al. High intensity focused ultrasound (HIFU) for prostate cancer: current clinical status, outcomes and future perspectives. <i>Int J Hyperthermia</i> 2010; 26(8): 796-803.		Beschrijvende review
45. Murota-Kawano A, Nakano M, Hongo S, et al. Salvage high-intensity focused ultrasound for biopsy-confirmed local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. <i>BJU Int</i> 2010; 105(12): 1642-5.		N=4
46. Ward JF. Contemporary outcomes of focal therapy in prostate cancer: what do we know so far.. <i>World J Urol</i> 2010; 28(5): 593-7.		Beschrijvende review
47. Williams AK, Martinez CH, Chalasani V, et al. High-intensity focused ultrasound: where are we and where to from here? <i>Expert Rev Anticancer Ther</i> 2010; 10(1): 33-40.		Beschrijvende review
48. Mearini L, D'Urso L, Collura D, et al. Visually directed transrectal high intensity focused ultrasound for the treatment of prostate cancer: a preliminary report on the Italian experience. <i>J Urol</i> 2009; 181(1): 105-11.		2009
49. Murat FJ, Poissonnier L, Rabilloud M, et al. Mid-term results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radiorecurrent prostate cancer. <i>Eur Urol</i> 2009; 55(3): 640-7.		2009
50. Obyn C and Mambourg F. Assessment of high intensity focused ultrasound for the treatment of prostate cancer. <i>Acta Chir Belg</i> 2009; 109(5): 581-6.		2009
51. Uchida T, Shoji S, Nakano M, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: eight-year experience. <i>Int J Urol</i> 2009; 16(11): 881-6.		2009
52. Barqawi AB and Crawford ED. Emerging role of HIFU as a noninvasive ablative method to treat localized prostate cancer. <i>Oncology (Williston Park)</i> 2008; 22(2): 123-9.		2008
53. Blana A, Rogenhofer S, Ganzer R, et al. Eight years' experience with high-intensity focused ultrasonography for treatment of localized prostate cancer. <i>Urology</i> 2008; 72(6): 1329-33.		2008
54. Murat FJ and Gelet A. Current status of high-intensity focused ultrasound for prostate cancer: technology, clinical outcomes, and future. <i>Curr Urol Rep</i> 2008; 9(2): 113-21.		2008

55. Illing R and Chapman A. The clinical applications of high intensity focused ultrasound in the prostate. <i>Int J Hyperthermia</i> 2007; 23(2): 183-91.	2007
56. Murat FJ, Poissonnier L, Pasticier G, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for prostate cancer. <i>Cancer Control</i> 2007; 14(3): 244-9.	2007
57. Poissonnier L, Murata FJ, Chapelon JY, et al. [Indications, techniques and outcomes of high-intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of localized prostate cancer]. Indications, techniques et resultats du traitement par ultrasons focalises (HIFU) du cancer localise de la prostate. <i>Ann Urol (Paris)</i> 2007; 41(5): 237-53.	2007
58. Poissonnier L, Chapelon JY, Rouviere O, et al. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. <i>Eur Urol</i> 2007; 51(2): 381-7.	2007
59. Al-Bataineh O, Jenne J, Huber P. Clinical and future applications of high intensity focused ultrasound in cancer. <i>Cancer Treat Rev</i> 2012; 38(5): 346-53.	Beschrijvende review
60. Autran-Gomez AM, Autran-Gomez AM, Scarpa RM, et al. High-Intensity Focused Ultrasound and Cryotherapy as Salvage Treatment in Local Radio-Recurrent Prostate Cancer. <i>Urol Int</i> 2012; aheadofprint Jul 10.	Beschrijvende review
61. Mundy AR and Andrich DE. Posterior urethral complications of the treatment of prostate cancer. <i>BJU Int</i> 2012; 110(3): 304-25.	Beschrijvende review
62. Uchida T, Nakano M, Hongo S, et al. High-intensity focused ultrasound therapy for prostate cancer. <i>Int J Urol</i> 2012; 19(3): 187-201.	Beschrijvende review
63. Zini C, Hipp E, Thomas S, et al. Ultrasound- and MR-guided focused ultrasound surgery for prostate cancer. <i>World J Radiol</i> 2012; 4(6): 247-52.	Beschrijvende review
64. Chaussy CG and Thuroff S. Transrectal high-intensity focused ultrasound for local treatment of prostate cancer: current role. <i>Arch Esp Urol</i> 2011; 64(6): 493-506.	Beschrijvende review
65. Chaussy CG and Thuroff SF. Robotic high-intensity focused ultrasound for prostate cancer: what have we learned in 15 years of clinical use? <i>Curr Urol Rep</i> 2011; 12(3): 180-7.	Beschrijvende review
66. Iberti CT, Mohamed N, Palese MA. A review of focal therapy techniques in prostate cancer: clinical results for high-intensity focused ultrasound and focal cryoablation. <i>Rev Urol</i> 2011; 13(4): e196-e202.	Beschrijvende review
67. Siomos VJ and Barqawi A. The current status of cryotherapy and high-intensity focused ultrasound in the treatment of low-grade prostate cancer. <i>Rev Recent Clin Trials</i> 2011; 6(2): 171-6.	Beschrijvende review
68. Lindner U, Trachtenberg J, Lawrentschuk N. Focal therapy in prostate cancer: modalities, findings and future considerations. <i>Nat Rev Urol</i> 2010; 7(10): 562-71.	Beschrijvende review
69. Mearini L and Porena M. Transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of prostate cancer: past, present, and future. <i>Indian J Urol</i> 2010; 26(1): 4-11.	Beschrijvende review
70. Chalasani V, Martinez CH, Lim D, et al. Salvage HIFU for recurrent prostate cancer after radiotherapy. <i>Prostate Cancer Prostatic Dis</i> 2009; 12(2): 124-9.	Beschrijvende review
71. Chaussy CG and Thuroff S. [Transrectal high-intensity focused ultrasound for local treatment of prostate cancer. 2009 Update]. Hoch intensiver fokussierter transrektaler Ultraschall (rHIFU) zur	Beschrijvende review

lokale Therapie des Prostatakarzinoms. Update 2009. Urologe A 2009; 48(7): 710-8.		
72. D'Hont C. Cryoablation and high-intensity focused ultrasound. Recent Results Cancer Res 2007; 175, 201-9.		<b>Beschrijvende review</b>
73. Lledo Garcia E, Jara Rascon J, Herranz Amo F, et al. [Current state of high intensity focused ultrasound (HIFU) as treatment of prostatic carcinoma]. Estado actual del ultrasonido de alta frecuencia (HIFU) en el tratamiento del adenocarcinoma prostático. Actas Urol Esp 2007; 31(6): 642-50.		<b>Beschrijvende review, Spaans</b>
74. Lynch JH and Loeb S. The role of high-intensity focused ultrasound in prostate cancer. Curr Oncol Rep 2007; 9(3): 222-5.		<b>Beschrijvende review</b>
75. Marberger M. Energy-based ablative therapy of prostate cancer: high-intensity focused ultrasound and cryoablation. Curr Opin Urol 2007; 17(3): 194-9.		<b>Beschrijvende review</b>
76. Crouzet S, Crouzet S, Murat FJ, et al. Locally recurrent prostate cancer after initial radiation therapy: Early salvage high-intensity focused ultrasound improves oncologic outcomes. Radiother Oncol 2012; aheadofprint Oct 12.	<b>X</b>	<b>N&gt;50, 2012</b>
77. Pinthus JH, Farrokhyar F, Hassouna MM, et al. Single-session primary high-intensity focused ultrasonography treatment for localized prostate cancer: biochemical outcomes using third generation-based technology. BJU Int 2012; 110(8): 1142-8.		<b>Retrospectief</b>
78. Palermo G, Palermo G, Pinto F, et al. High-intensity focused ultrasound in prostate cancer: Today's outcomes and tomorrow's perspectives. Scand J Urol Nephrol 2012; aheadofprint Sept. 19.		<b>Beschrijvende review</b>
79. Baumunk D, Cash H, Ebbing J, et al. [HIFU in Salvage Treatment of Patients with Prostate Cancer after Primary External Radiation Therapy - Status 2012]. HIFU in der Salvage Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinom-Rezidiv nach primärer externer Bestrahlungstherapie - Status 2012. Aktuelle Urol 2012; 43(5): 330-6.		<b>Retrospectief</b>
80. Blana A, Robertson CN, Brown SCW, et al. Complete high-intensity focused ultrasound in prostate cancer: outcome from the @-Registry. Prostate Cancer Prostatic Dis 2012; 15(3): 256-9.		<b>Retrospectief</b>
81. Emberton M and Emberton M. Single application of high-intensity focused ultrasound as a first-line therapy for clinically localized prostate cancer: 5-year outcomes. BJU Int 2012; aheadofprint Aug 29.		<b>Editorial comment</b>
82. Pfeiffer D, Pfeiffer D, Berger J, et al. Single application of high-intensity focused ultrasound as a first-line therapy for clinically localized prostate cancer: 5-year outcomes. BJU Int 2012; aheadofprint Aug 29.		<b>Retrospectief</b>
83. Sountoulides P, Theodosiou A, Finazzi-Agro E. The current role of high-intensity focused ultrasound for the management of radiation-recurrent prostate cancer. Expert Rev Med Devices 2012; 9(4): 401-8.		<b>Beschrijvende review</b>
84. Maestroni U, Dinale F, Minari R, et al. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: long-term followup and complications rate. Adv Urol 2012; 2012, 960835.		<b>Case series van HIFU als primaire en salvage therapie bij prostaatacarcinoom na</b>

		<b>radiotherapie. Geen onderscheid tussen beide groepen mogelijk.</b>
85. Mishra S, Sharma R, Garg CP, et al. Preliminary safety and efficacy results with robotic high-intensity focused ultrasound : A single center Indian experience. Indian J Urol 2011; 27(3): 331-6.		<b>N=30</b>
86. Wu RY, Wang GM, Xu L, et al. The feasibility and safety of high-intensity focused ultrasound combined with low-dose external beam radiotherapy as supplemental therapy for advanced prostate cancer following hormonal therapy. Asian J Androl 2011; 13(3): 499-504.		<b>Niet gerandomiseerde vergelijkende studie van HIFU vs. Uitwendige RT vs. HIFU &amp; low dose uitwendige radiotherapie vs. hormonale therapie bij lokaal recidief en/of gemetastaseerd prostaatcarcinoom. Geen onderscheid tussen lokaal recidief en gemetastaseerd prostaatcarcinoom.</b>
87. Barkin J. High intensity focused ultrasound (HIFU). Can J Urol 2011; 18(2): 5634-43.		<b>Case report</b>
88. Netsch C, Bach T, Gross E, et al. Rectourethral fistula after high-intensity focused ultrasound therapy for prostate cancer and its surgical management. Urology 2011; 77(4): 999-1004.		<b>Retrospectief</b>
89. Callea A, Piccinni R, Zizzi V, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) in prostate cancer: a single centre experience in patients with low, intermediate or high-risk of progression. Arch Ital Urol Androl 2010; 82(4): 253-5.		<b>Case series (N=171) van HIFU als primaire therapie voor gelocaliseerd prostaatcarcinoom (=147) en lokaal uitgebreid prostaatcarcinoom (N=24). Geen onderscheid tussen beide groepen mogelijk.</b>
90. Ripert T, Azemar MD, Menard J, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment of localized prostate cancer: review of technical incidents and morbidity after 5 years of use. Prostate Cancer Prostatic Dis 2010; 13(2): 132-7.		<b>Retrospectief</b>
91. Chaussy C and Thuroff S. High-intensity focused ultrasound in the management of prostate cancer. Expert Rev Med Devices 2010; 7(2): 209-17.		<b>Beschrijvende review</b>
92. Boudrant G, Mangin P, Feuillu B, et al. [Study on the quality of life of patients suffering from localized prostate cancer treated with HIFU]. Etude de la qualite de vie des patients ayant un cancer de prostate localise traite par HIFU. Prog Urol 2009; 19(8): 542-52.		<b>2009</b>
93. Ranjan P, Saurabh G, Bansal R, et al. High intensity focused ultrasound vs. cryotherapy as primary treatment for prostate cancer. Indian J Urol 2008; 24(1): 16-21.		<b>2008, systematische review HIFU vs cryotherapie</b>

## Bijlage 2: Overzicht van standpunten

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
AETNA	High Intensity Focused Ultrasound.	Geraadpleegd in Nov. 2012 via <a href="http://www.aetna.com/cpb/medical/data/700_799/0766.html">http://www.aetna.com/cpb/medical/data/700_799/0766.html</a> . 'Aetna considers high intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of prostate cancer (primary or salvage therapy) experimental and investigational because its long-term oncological effectiveness has not been established'.	2011
CIGNA	High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) for Prostate Cancer.	Geraadpleegd in Nov. 2012 via <a href="http://tinyurl.com/d6uzrvx">http://tinyurl.com/d6uzrvx</a> . 'Cigna does not cover transrectal high-intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of prostate cancer because it is considered experimental, investigational or unproven'.	2012
Catalan Agency for Health Information	Assessment and Quality. Extracorporeal High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) in solid tumours.	Geraadpleegd in Nov. 2012 via <a href="http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/html/en/dir393/doc13712.html">http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/html/en/dir393/doc13712.html</a> . 'According to the available scientific evidence, there is insufficient information on the efficacy / effectiveness, safety and cost-effectiveness of HIFU treatment in patients with solid tumours (primary or metastatic). The design and the few studies published limit the proper assessment of the impact of HIFU treatment. Hence, it is necessary to conduct randomised, properly designed trials with a sufficiently large sample size to further assess the use of HIFU in the surgical treatment of solid tumours'.	2012
Haute Autorité de Santé (HAS)	Destruction par ultrasons focalisés de haute intensité par voie rectale d'un adénocarcinome localisé de la prostate. Rapport d'évaluation.	Engelse samenvatting beschikbaar via <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/summary_hifu.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/summary_hifu.pdf</a> . 'Based on the data, evidence is insufficient to determine net benefits or risks of HIFU therapy either as a primary treatment or as salvage therapy for prostate cancer'.	2010
Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE)	Rapid assessment van enkele nieuwe behandelingen voor prostaatcancer en goedaardige prostaathypertrofie.	Geraadpleegd in Nov. 2012 via <a href="https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20081027361.pdf">https://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/d20081027361.pdf</a> . 'Aangezien slechts weinig studies gepubliceerd zijn over HIFU als secundaire therapie na falen van radiotherapie, is het onmogelijk om wetenschappelijke conclusies te trekken over dit specifieke gebruik. Voor deze kleine patiëntengroep is hormoontherapie echter vaak het enige alternatief ten aanzien van HIFU. Gezien de nevenwerkingen en de hoge kostprijs van hormoontherapie kan een terugbetaling van HIFU voor deze zeldzame gevallen, na goedkeuring van de ziekenfondsen en in het kader van studies, worden aanbevolen'.	2008

Organisatie	Omschrijving	Standpunt	Datum
Ludwig Boltzmann Institut (LBI)	Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU) zur Behandlung des Prostatakarzinoms Systematischer Review.	Geraadpleegd in Jan 2013 via <a href="http://eprints.hta.lbg.ac.at/887/1/DSD_37.pdf">http://eprints.hta.lbg.ac.at/887/1/DSD_37.pdf</a> . 'Eine Aufnahme in den Leistungskatalog wird derzeit nicht empfohlen. Die vorhandene Evidenz ist nicht ausreichend, um den Netto-Nutzen von HIFU zur Behandlung des Prostatakarzinoms beurteilen zu können'.	2010

### Bijlage 3: Overzicht van richtlijnen

Organisatie	Aanbevelingen	Datum
Integraal Kankercentrum Nederland (IKN)	Prostaatcarcinoom. Landelijke richtlijn, Geraadpleegd in Nov. 2012 via <a href="http://oncoline.nl/prostaatcarcinoom">http://oncoline.nl/prostaatcarcinoom</a> . In herziening.	2007
NICE	'Behandelingen, zoals 'high-dose-rate' (HDR) brachytherapie, cryochirurgie en 'high intensity focused ultrasound' (HIFU), waar nog onvoldoende ervaring mee bestaat en onvoldoende gegevens over de effecten op langere termijn bekend zijn, worden hier niet besproken. De werkgroep gaat er vanuit dat deze behandelingen slechts in onderzoeksverband worden uitgevoerd, met - bijbehorend - informed consent'.  Focal therapy using high-intensity focused ultrasound for localised prostate cancer. NICE interventional procedure guidance. Geraadpleegd in Nov. 2012 via <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12782/58916/58916.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12782/58916/58916.pdf</a> .	2012
European Association of Urology	'Current evidence on focal therapy using high-intensity focused ultrasound (HIFU) for localised prostate cancer raises no major safety concerns. However, evidence on efficacy is limited in quantity and there is a concern that prostate cancer is commonly multifocal. Therefore, this procedure should only be used with special arrangements for clinical governance, consent and audit or research'.  Guidelines on Prostate Cancer. Geraadpleegd in Nov. 2012 via <a href="http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20March%2013th%202012.pdf">http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20March%2013th%202012.pdf</a> .	2012
	'All other minimally invasive treatment options for clinically localized prostate carcinoma - such as HIFU microwave and electrosurgery - are still experimental or investigational. For all of these procedures, a longer follow-up is mandatory to assess their true role in the management of prostate carcinoma'.	



Organisatie	Aanbevelingen	Datum
	'High-intensity-focused ultrasound may be an alternative option for treatment of local recurrences. However, patients must be informed about the experimental nature of this treatment modality due to the short follow-up periods reported'.	
Alberta Health Services	Prostate cancer. Clinical practice guideline. Geraadpleegd in Nov. 2012 via <a href="http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-gu004-prostate.pdf">http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-gu004-prostate.pdf</a>	2011
American College of Radiology (ACR)	'High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) should be considered investigational therapy for low risk prostate cancer and appropriate only in a randomized clinical study'. Locally Advanced Prostate Cancer. ACR Appropriateness Criteria. Geraadpleegd in Nov. 2012 via <a href="http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/AppCriteria/Oncology/LocallyAdvancedHighRiskProstateCancer.pdf">http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/AppCriteria/Oncology/LocallyAdvancedHighRiskProstateCancer.pdf</a> .	2011
I'Association francaise d'urologie	'Cryotherapy and HIFU are currently experimental therapies'. Mongiart-Artus P, Peyromaure M, Richaud P, et al. Recommandations pour la prise en charge du cancer de la prostate chez l'homme age : un travail du comite de cancerologie de. Prog Urol 2009; 19(11): 810-7.	2009
American Urological Association (AUA)	'De facon apparemment paradoxale, la place des traitements qualifiés de peu invasifs, comme les ultrasons focalisés de haute intensité, est probablement étroite pour le traitement du CaP chez les patients âgés. En effet, leur efficacité ne s'est révélée significative que sur les tumeurs de bon pronostic. Or, comme nous l'avons montré, ce sont les tumeurs du groupe à haut risque de progression qui doivent être traitées dans la population gériatrique. Les tumeurs de bon pronostique doivent faire discuter une attitude conservatrice'. Prostate Cancer. Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: Geraadpleegd in Nov. 2012 via <a href="http://www.auanet.org/content/clinical-practice-guidelines/clinical-guidelines/main-reports/proscan07/content.pdf">http://www.auanet.org/content/clinical-practice-guidelines/clinical-guidelines/main-reports/proscan07/content.pdf</a> .	2007, reviewed and validity confirmed 2011
	"In addition to the treatment modalities described and evaluated by the Panel, a number of additional treatments as well as combinations of treatments have been used for the management of clinically localized prostate cancer. These treatments include cryotherapy, high-intensity focused ultrasound, high-dose interstitial prostate brachytherapy, and combinations of treatments (e.g., external beam radiotherapy and interstitial prostate brachytherapy). The Panel did not include the other treatment options in the analysis and recommendations due to a combination of factors,	

Organisatie	Aanbevelingen	Datum
	including limited published experience and short-term follow-up as well as the similar issues that affected evaluations of other treatment options’.	
<b>British Uro-oncology Group (BAG)</b>	MDT (Multi-disciplinary Team) Guidance for Managing Prostate Cancer. Geraadpleegd in Nov. 2012 via <a href="http://www.baus.org.uk/Resources/BAUS/Documents/PDF%20Documents/Sections/Oncology/MDT_GuidanceforProstateCancer.pdf">http://www.baus.org.uk/Resources/BAUS/Documents/PDF%20Documents/Sections/Oncology/MDT_GuidanceforProstateCancer.pdf</a> .	2009
	‘In the NICE guidelines, the minimally-invasive treatments of cryosurgery and HIFU were considered to be experimental and for use only within the clinical trial setting. After further clarification, it was agreed that these treatments would be funded by Primary Care Trusts provided patient data were collected in an approved way. Following consultation with the British Association of Urological Surgeons (BAUS) section of Oncology, a national database has been established to collect data from prostate cancer patients undergoing cryotherapy or HIFU for prostate cancer. Inclusion of patients in this database is considered necessary to fulfil the NICE guidelines. These treatments may be offered to patients with stage T1, T2 or T3 as a primary treatment or in salvage prostate cancer patients’.	
<b>Canadian Urological Association (CUA)</b>	Lukka H, Waldron T, Chin J, et al. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: a practice guideline. <i>Can Urol Assoc J</i> 2010; 4(4): 232-6.	2010
	‘HIFU is currently not recommended as an alternative to accepted curative treatment approaches for localized prostate cancer’.	
<b>Deutsche Gesellschaft für Urologie</b>	Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Geraadpleegd in Nov. 2012 via <a href="http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043022OLI_S3_Prostatakarzinom_2011.pdf">http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043022OLI_S3_Prostatakarzinom_2011.pdf</a> .	2011
	‘Aufgrund der ausgeführten Studienergebnisse liegen die Voraussetzungen für eine Empfehlung der HIFU als routinemäßig einzusetzende Behandlungsmethode zur Therapie des lokalen Prostatakarzinoms nicht vor. Um die Effektivität, die Sicherheit des Verfahrens sowie das klinische Langzeitergebnis dieser minimal-invasiven Behandlungsmethode sicher beurteilen zu können, bedarf es weiterer prospektiver und vergleichender Daten’.	
<b>European Society for Medical Oncology (ESMO)</b>	Horwich A, Parker C, Bangma C, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol</i> 2010; 21 Suppl 5, v129-v133. Geraadpleegd in Nov. 2012 via <a href="http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v129.full.pdf+html">http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v129.full.pdf+html</a> .	2010

Organisatie	Aanbevelingen	Datum
	'Cryotherapy, HIFU and focal therapy are not recommended as standard initial treatment, but rather are regarded as options in current development'.	
Haute Autorité de Santé (HAS)	Cancer de la prostate . Geraadpleegd in Nov. 2012 via <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald_30_guide__prostate_web.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-03/ald_30_guide__prostate_web.pdf</a> .	2012
National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	'HIFU wordt als behandeling nog geëvalueerd en moet alleen toegepast worden in het kader van protocollen'. Mohler J, Bahnson RR, Boston B, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. J Natl Compr Canc Netw 2010; 8(2): 162-200. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3.2012. Geraadpleegd in Nov. 2012 via <a href="http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate.pdf">http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate.pdf</a> .	2010, update 2012
Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE)	HIFU niet als alternatief besproken. Nationale praktijk richtlijn voor de aanpak van gelokaliseerde prostaatkanker-deel 1. Geraadpleegd in Jan. 2013 via <a href="http://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_194A_Prostaat%20kanker.pdf">http://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/KCE_194A_Prostaat%20kanker.pdf</a>	2012
	'HIFU wordt niet aanbevolen bij patiënten met gelokaliseerd prostaatkarcinoom buiten de context van een gecontroleerde studie'.	

## Literatuurlijst

1. Integraal Kankercentrum Nederland. Prostaatacarcinoom Landelijke richtlijn, versie 1.0. 23-7-2007.
2. Sartor AO. Risk factors for prostate cancer. *www.uptodate.com* 2012;1-26.
3. Kantoff PW, Taplin ME. Clinical presentation and diagnosis of prostate cancer. *www.uptodate.com* 2012;1-9.
4. Kantoff PW, Taplin ME, Smith JA. Initial staging and evaluation of men with newly diagnosed prostate cancer. *www.uptodate.com* 2013;1-11.
5. Cordeiro ER, Cathelineau X, Thuroff S, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2012;110:1228-42.
6. Uchida T, Nakano M, Hongo S, et al. High-intensity focused ultrasound therapy for prostate cancer. *Int J Urol* 2012;19:187-201.
7. Rebillard X, Soulie M, Chartier-Kastler E, et al. High-intensity focused ultrasound in prostate cancer; a systematic literature review of the French Association of Urology. *BJU Int* 2008;101:1205-13.
8. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;1035-41.
9. Roach M, III, Weinberg V, Nash M, et al. Defining high risk prostate cancer with risk groups and nomograms: implications for designing clinical trials. *J Urol* 2006;176:S16-S20.
10. Li LY, Lin Z, Yang M, et al. Comparison of penile size and erectile function after high-intensity focused ultrasound and targeted cryoablation for localized prostate cancer: a prospective pilot study. *J Sex Med* 2010;7:3135-42.
11. Wu RY, Wang GM, Xu L, et al. The feasibility and safety of high-intensity focused ultrasound combined with low-dose external beam radiotherapy as supplemental therapy for advanced prostate cancer following hormonal therapy. *Asian J Androl* 2011;13:499-504.
12. Warmuth M, Johansson T, Mad P. Systematic review of the efficacy and safety of high-intensity focused ultrasound for the primary and salvage treatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2010;58:803-15.
13. Crouzet S, Rebillard X, Chevallier D, et al. Multicentric oncologic outcomes of high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer in 803 patients. *Eur Urol* 2010;58:559-66.
14. Inoue Y, Goto K, Hayashi T, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment of localized prostate cancer. *Int J Urol* 2011;18:358-62.
15. Komura K, Inamoto T, Black PC, et al. Clinically significant urethral stricture and/or subclinical urethral stricture after high-intensity focused ultrasound correlates with disease-free survival in patients with localized prostate cancer. *Urol Int* 2011;87:276-81.
16. Crouzet S, Crouzet S, Murat FJ, et al. Locally recurrent prostate cancer after initial radiation therapy: Early salvage high-intensity focused ultrasound improves oncologic outcomes. *Radiother Oncol* 2012;aheadofprint Oct 12.
17. Uddin Ahmed H, Cathcart P, Chalasani V, et al. Whole-gland salvage high-intensity focused ultrasound therapy for localized prostate cancer recurrence after external beam radiation therapy. *Cancer* 2012;118:3071-8.
18. Chade DC, Eastham J, Graefen M, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012;61:961-71.