



Diagnostische accuratesse van multiparametrische magnetic resonance imaging (mpMRI) voor de lokale stadiëring van prostaatkanker in een multicenter onderzoek

Frederik H. K. Oudshoorn¹ · Bernard H. E. Jansen¹ · Aline M. Tijans¹ · Marit Yska² · Anne P. Lont³ · Elco R. P. Collette² · Sjoerd Klaver² · André N. Vis¹

Published online: 15 February 2018
© The Author(s) 2018

Samenvatting

In een multicenter, retrospectieve analyse werd de diagnostische accuratesse van multiparametrische MRI (mpMRI) onderzocht voor de lokale stadiëring van prostaatcarcinoom. 430 patiënten die een preoperatieve mpMRI ondergingen tussen 2012 en 2016, en vervolgens een robotgeassisteerde laparoscopische radicale prostatectomie (RARP), werden geïncludeerd. De uitslag van het histologiepreparaat werd vergeleken met de lokale stadiëring in het mpMRI-verslag van de radioloog. Bij 15,1% (65/430) van de patiënten leverde de mpMRI geen nieuwe informatie op (rT0 of rTx). De sensitiviteit van de mpMRI voor (minimale) kapseldoorbraak (pT3a/b-pT4) was 45,6% en de specificiteit 75,5%. Bij 17,2% van de patiënten werd onterecht een orgaanbeperkt prostaatcarcinoom (rT2a-c) beschreven, terwijl in het histologiepreparaat minstens sprake was van pT3a-prostaatcarcinoom. Bij 16,7% van de patiënten werden op de mpMRI onterecht aanwijzingen voor kapseldoorbraak (rT3a) gevonden, terwijl deze er histologisch niet was (pT2a-b). De conclusie luidt dat de mpMRI als diagnostische test voor de lokale stadiëring van prostaatkanker, in deze studie, matig presteert.

Trefwoorden mpMRI · kapseldoorgroei · prostaatkanker · radicale prostatectomie · stadiëring

Diagnostic accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) for local staging of prostate cancer in a multicenter setting

Abstract

The diagnostic accuracy of mpMRI for local staging was assessed. This study concerns a multicenter, retrospective analysis of 430 patients who underwent mpMRI preoperatively and robot assisted radical prostatectomy thereafter between 2012–2016. Histology of the radical prostatectomy specimen was compared to local staging as assessed on mpMRI. The mpMRI did not contribute in 15.1% (65/430) (rT0 or rTx). The mpMRI respectively showed a sensitivity of 45.6% and specificity of 75.5% with regard to (minimal) extracapsular extension (pT3a/b-pT4). In 17.2% of all patients mpMRI reported an organ confined disease (rT2a-c), while the histological specimen showed a pT3a prostate cancer. For 16.7% mpMRI's showed an false indication of extraprostatic growth (rT3a), while it was histologically not demonstrated (pT2a-b). In conclusion, as a diagnostic examination tool of local staging for prostate cancer mpMRI performs moderate.

Keywords mpMRI · capsular invasion · prostate cancer · radical prostatectomy · staging

✉ dr. André N. Vis
a.vis@vumc.nl

¹ afdeling Urologie, VU medisch centrum, Amsterdam, Nederland

² afdeling Urologie, Maasstad Ziekenhuis, Rotterdam, Nederland

³ afdeling Urologie, Meander Medisch Centrum, Amersfoort, Nederland



Introductie

Prostaatcancer is de meest voorkomende maligniteit bij mannen boven de 50 jaar en de tweede sterfteoorzaak aan kanker in deze leeftijdsgroep [1]. De lokale stadiëring van prostaatcancer wordt traditioneel verricht door het toepassen van een combinatie van diagnostische tests, zoals prostaatspecifiek antigeen (PSA), digitaal rectaal onderzoek, bepalen van de Gleason-score in het diagnostisch biopt en het aantal positieve biopten. Adequate lokale stadiëring is belangrijk, omdat het deels de therapiekeuze bepaalt, bijvoorbeeld radicale prostatectomie of radiotherapie, maar ook de chirurgische techniek, bijvoorbeeld het wel of niet preserveren van de neurovasculaire bundel bij radicale prostatectomie.

Steeds vaker wordt *magnetic resonance imaging* (MRI) ingezet als radiologisch diagnosticum voor het bepalen van de tumorlocatie en/of het lokale tumorstadium. Verscheidene studiegroepen hebben de diagnostische accuratesse van MRI voor lokale tumorstadiëring onderzocht. Deze studies verschillen van elkaar met betrekking tot de sterkte van het magnetisch veld, het gebruik van een *endorectal coil* (ERC) en/of het toepassen van een of meer anatomische en functionele MRI-technieken. Multiparametrische (mp) MRI past minstens twee van deze functionaliteiten toe [2]. De gouden standaard voor het bepalen van de diagnostische accuratesse van mpMRI is de vergelijking van de radiologische beelden op MRI met de histologie in het radicale-prostatectomiepreparaat.

In deze studie evalueerden we de diagnostische accuratesse van mpMRI bij de stadiëring van prostaatcancer middels de datasets van drie grote academische en algemene ziekenhuizen die robotgeassisteerde laparoscopische radicale prostatectomie (RARP) verrichtten. De deelnemende centra vormen een mooie afspiegeling van de Nederlandse ziekenhuizen die prostaatcancerzorg en robotchirurgie bedrijven.

Materiaal en methoden

Retrospectief werden 430 patiënten geëvalueerd die allen een RARP ondergingen in het Maasstad Ziekenhuis, het Meander Medisch Centrum of het VU medisch centrum, met preoperatief een mpMRI tussen 2012 en 2016. Alle patiënten hadden histologisch bewezen prostaatacarcinoom op basis van de prostaatbiopsie. De indicatie voor het verrichten van een RARP en mpMRI was conform de daarvoor geldende prostaatcancerrichtlijn van de Nederlandse Vereniging van Urologie [3]. De indicatie voor de mpMRI kon zowel primair diagnostisch als stadiërend zijn, aangezien beelden die zijn vervaardigd voor beide indicaties van invloed kunnen zijn op therapeutische beslissingen. In de ge-

noemde richtlijn wordt geadviseerd een stadiëring-mpMRI uit te voeren voorafgaand aan chirurgische therapie, indien de uitkomst van een mpMRI klinische consequenties heeft. De invloed op de keuze om wel of niet zenuwsparend te opereren, wordt hierbij specifiek beschreven. Echter, in welk scenario deze keuze afhangt van de uitkomst van de mpMRI wordt aan de discretie van de uroloog overgelaten.

mpMRI-techniek en -beoordeling

Er werden alleen patiënten geïncludeerd die een mpMRI kregen die specifiek was gericht op het afbeelden van de prostaat, dus de patiënten die een mpMRI kregen op grond van een andere indicatie, zoals een rectumcarcinoom of anders, werden niet geïncludeerd. De mpMRI werd minstens drie weken na de prostaatbiopsie verricht om radiologische artefacten die kunnen ontstaan door haematoomvorming bij biopsie, te voorkomen. Er is telkens gebruikgemaakt van een MRI-scanner met een veldsterkte van 1,5–3,0 Tesla, waarbij geen van de ziekenhuizen een ERC gebruikte. Alle patiënten kregen een mpMRI van de prostaat die bestond uit een T2-gewogen opname, een *diffusion weighted MRI* en een dynamische contrastversterkte *imaging* (DCEI) opname.

De mpMRI werd volgens lokaal geldende afspraken beoordeeld. In de drie deelnemende ziekenhuizen werd de beoordeling uitgevoerd door twee of drie ervaren radiologen, die in het betreffende ziekenhuis de prostaat-MRI's beoordeelden. Verslaglegging van MRI-beelden van de prostaat dient volgens internationale richtlijnen plaats te vinden. Tussen 2012, 2013 en 2014 was de PI-RADS-v1-classificatie [2] van toepassing; in 2015 en 2016 de herziene PI-RADS-v2-classificatie [4]. In deze richtlijnen staan duidelijke criteria omtrent de aanwezigheid van extracapsulaire groei (rT3a) en/of ingroei in de vesicula seminalis (rT3b) [3]. Hoewel de radiologen over relevante klinisch parameters (PSA, klinisch tumorstadium, etc.) geïnformeerd diene te worden bij aanvraag van een MRI, was het niet te achterhalen in hoeverre dit daadwerkelijk gebeurde was. De radiologen hadden toegang tot de patiëntendossiers, met de kanttekening dat gedurende de eerste jaren van deze studie de dossiers nog niet in elektronisch vorm beschikbaar waren in alle deelnemende ziekenhuizen.

Voor deze studie werden de structurele (elektronische) rapportages van de MRI-verslagen gebruikt. Er werd voor gekozen om niet de mpMRI's zelf op te vragen en vervolgens te reviseren, met als doel een indruk te krijgen van de beoordeling van MRI-scans door radiologen in den lande.

Pathologische beoordeling

De radicale-prostatectomiepreparaten waren allemaal volgens een standaard pathologieprotocol bewerkt, namelijk:



fixatie in 10%-formaline, het stapsgewijs snijden van het radicale-prostatectomiepreparaat in transversale plakken op een 4mm-interval loodrecht op de urethra prostatica en vervolgens het stapsgewijs snijden van de apex in radiaire plakken van eveneens 4mm. Histologiecoupes werden op gebruikelijke wijze gesneden en gekleurd met hematoxylineosine. De patholoog beoordeelde de prostaat op aanwezigheid van extracapsulaire extensie (pT3a), ingroei in de vesicula seminalis (pT3b) of ingroei in omringende structuren, zoals blaas- of bekkenwand (pT4).

Evaluatie van de mpMRI versus histologische beoordeling

De uitslag van het histologisch radicale-prostatectomiepreparaat (pT) werd vergeleken met de lokale stadiëring zoals die uit het radiologisch verslag van de mpMRI (rT) werd gehaald. Een uitslag van mpMRI werd als mogelijk oncologisch onveilig beschouwd indien er radiologisch sprake was van hooguit één in een orgaan gelokaliseerd prostaatcarcinoom (rT0–T2a–c), terwijl in het RP-preparaat kapseldoor-groei werd aangetroffen (\geq pT3a). Een uitslag van mpMRI kan ten onrechte aanleiding geven tot *niet*-zenuwsparende chirurgie wanneer sprake is van radiologische kapseldoorbraak (\geq rT3a), terwijl hier in het preparaat geen sprake van is (pT2a–c). Een uitslag van mpMRI had geen toegevoegde waarde wanneer deze uitslag geen tumor liet zien, of wanneer geen uitspraak werd gedaan, of kon worden gedaan over het tumorstadium (rT0–rTx).

Statistiek

Berekend werden: sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellend waarde (PPV), negatief voorspellende waarde (NPV) en accuratesse voor extracapsulaire extensie op de mpMRI.

Tabel 1 Preoperatieve patiëntkarakteristieken. Mediane waarde en interkwartielafstanden

gem. leeftijd (in jaren) (range)	66 (61–69)
PSA (ng/ml) (range)	9,2 (6,2–14,9)
prostaatvolume (ml) (range)	48 (37–65)
aantal biopten (range)	8 (8–10)
% positieve biopten	49,1
Gleason-score	n (%)
6	156 (36)
7 ^a	182 (42)
8	59 (14)
9	27 (6)
10	5 (1)

^a biopsie

Tabel 2 Operatietechniek en pathologieresultaten

		n (%)
RARP		236 (55)
RARP en ePLKD		194 (45)
zenuwsparing	beiderzijds	213 (50)
	eenzijdig, of partieel	119 (28)
	geen	92 (21)
pathologie (radicale prostatectomiepreparaten)	pT0	4 (1)
	pT2a	40 (9)
	pT2b	9 (2)
	pT2c	240 (56)
	pT3a	76 (18)
	pT3b	57 (13)
	pT4	4 (1)

RARP robotgeassisteerde laparoscopische radicale-prostatectomie, *ePLKD* extended pelviene lymfeklierdissectie

Resultaten

In tab. 1 staat een overzicht van de preoperatieve patiëntkarakteristieken. In tab. 2 zijn de toegepaste operatietechniek en de pathologieresultaten opgenomen. Gestandaardiseerde verslaglegging van de MRI-beelden volgens PI-RADS werd uitgevoerd bij 60,0% van alle patiënten aangetroffen (in toenemende mate: van 0% in 2012 tot 65,1% in 2016). Tab. 3 toont de lokale stadiëring middels mpMRI (rT) versus de lokale stadiëring middels de histologische beoordeling van het radicale-prostatectomiepreparaat (pT) van alle geïncludeerde patiënten.

Bij 231/430 (53,7%) van de patiënten was sprake van een pT2-tumor en bij 133/430 (30,9%) van een pT3-tumor. Bij 15,1% (65/430) van de patiënten had de mpMRI geen meerwaarde, omdat er geen tumor werd aangetoond (rT0) of geen uitspraak kon worden gedaan over het radiologisch tumorstadium (rTx).

Ten aanzien van (ten minste) kapseldoorbraak werd voor de mpMRI een sensitiviteit gevonden van 45,6%, (62/136) en een specificiteit van 75,5% (222/294). De PPV was 46,3% (62/134) en de NPV 75% (222/296). In totaal suggereerden 74 mpMRI's (17,2% van het totaal) *onterecht* een tot één orgaan beperkt prostaatcarcinoom (rT2a–c), terwijl in het histologiepreparaat minstens sprake was van pT3a (onderstadiëring). 72 (16,7%) mpMRI's toonden *onterecht* aanwijzingen voor kapseldoorbraak (rT3a), terwijl deze er histologisch niet was (pT2a–b) (overstadiëring). In de gevallen waar sprake was van radiologische onderstadiëring werd in 30 gevallen (41%) géén extended laparoscopische lymfeklierdissectie (ePLKD) verricht en in 41 gevallen (55%) wél zenuwsparing. Bij de 16 patiënten met radiologische overstadiëring (22%) werd niet zenuwsparend geopereerd.



Tabel 3 Lokale stadiëring middels mpMRI (rT) versus de lokale stadiëring volgens de histologische beoordeling van het radicale-prostatectomiepreparaat (pT)

	pT0 n (%)	pT2a/b n (%)	pT2c n (%)	pT3a n (%)	pT3b n (%)	pT4 n (%)	Totaal n (%)
rTx	0 (0,0)	2 (9,1)	17 (77,3)	3 (13,6) ^a	0 (0,0) ^a	0 (0,0) ^a	22 (5,1)
rT0	2 (4,7)	7 (16,3)	27 (62,8)	6 (14,0) ^a	1 (2,3) ^a	0 (0,0) ^a	43 (10,0)
rT2a/b	2 (1,0)	23 (12,0)	116 (60,4)	24 (12,5) ^a	24 (12,5) ^a	3 (1,6) ^a	192 (44,7)
rT2c	0 (0,0)	3 (7,7)	23 (59,0)	8 (20,5)	4 (10,3)	1 (2,6)	39 (9,1)
rT3a	0 (0,0) ^b	12 (10,1) ^b	56 (47,5) ^b	34 (28,8)	16 (13,6)	0 (0,0)	118 (27,4)
rT3b	0 (0,0) ^b	1 (0,7) ^b	2 (13,3) ^b	2 (13,3)	10 (66,7)	0 (0,0)	15 (3,5)
rT4	0 (0,0) ^b	0 (0,0) ^b	1 (100,0) ^b	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,2)
Totaal	4	48	242	77	55	4	430

^a Wanneer de mpMRI onderstadeert ten opzichte van het radicale-prostatectomiepreparaat is de mpMRI potentieel oncologisch onveilig.

^b Wanneer mpMRI overstadeert kan deze ongewenst effect hebben op bijvoorbeeld zenuwsparing bij RARP

Discussie

Betrouwbare lokale stadiëring is cruciaal bij de keuze voor een behandeling bij patiënten met een recent gediagnosticeerd prostaatkarcinoom en belangrijk bij de chirurgische planning van radicale prostatectomie, met het oog op zenuwsparing. De referentiestandaard voor het lokaal tumorstadium is de pathologische beoordeling van het radicale-prostatectomiepreparaat. Klinische, biochemische, pathologische en radiologische parameters kunnen voor een behandeling worden gebruikt, eventueel in combinatie, om het pathologisch tumorstadium te voorspellen.

Een recente meta-analyse van 75 geïncludeerde studies, die de diagnostische accuratesse van mpMRI voor lokale prostaatkankerstadiëring onderzocht, toonde een slechte en heterogene sensitiviteit en een hoge specificiteit voor pT3a in het radicale-prostatectomiepreparaat [5]. De gerapporteerde gepoolde sensitiviteit van mpMRI voor kapseldoorgroei in de beschreven meta-analyse was 57% (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI) 49–64), vergelijkbaar met onze huidige analyse, namelijk 45,6%. Dit wil zeggen dat in de aanwezigheid van \geq pT3a circa de helft van de preoperatief gemaakte mpMRI's tot een juiste conclusie leidde. Functionele technieken en magnetische veldsterkte bepaalden in hoge mate de sensitiviteit van mpMRI, maar deze technieken verhoogden de sensitiviteit slechts in geringe mate [5]. Zo was de sensitiviteit 61% (95%-BI = 48–72) bij gebruik van een 3.0-Tesla-MRI, bij overigens een lagere specificiteit. Een ECR bleek de sensitiviteit van mpMRI bij hogere magnetische veldsterkte eerder te verlagen dan te verhogen.

In de huidige studie toonden we aan dat bij 17,2% van de geopereerde patiënten de preoperatieve beoordeling van mpMRI mogelijk een oncologisch onveilige situatie geeft door een onderschatting van het tumorstadium. Bij circa 16,7% van de geopereerde patiënten zou mpMRI een verkeerd advies kunnen geven ten aanzien van zenuwsparende chirurgie door een overschatting van het tumorstadium.

De genoemde aantallen patiënten die daadwerkelijk een oncologisch of functioneel inferieure behandeling hebben gekregen, moeten echter voorzichtig worden geïnterpreteerd. Vanwege het retrospectieve karakter van de studie, kan causaliteit niet bewezen worden. Ten voorbeeld het onterecht afzien van een ePLKD bij lokaal uitgebreide tumoren: bij 30 patiënten zou radiologische onderstadiëring hierbij een factor hebben kunnen zijn. De daadwerkelijke reden om geen lymfeklierdissectie te doen, is echter niet bekend, en zou in sommige gevallen onafhankelijk van de uitslag van de MRI genomen kunnen zijn (gebaseerd op andere klinische parameters). De daadwerkelijke aantallen patiënten die als gevolg van verkeerde stadiëring met MRI oncologisch onveilige, of functioneel inferieure therapie hebben ondergaan, zouden daarmee lager zijn dan gesuggereerd. Ondanks deze kanttekening blijft het echter aannemelijk dat foutieve stadiëring een aanzienlijke invloed op de therapiekeuze heeft, aangezien de Nederlandse richtlijn stelt dat een stadiërings-MRI de therapiekeuze kan beïnvloeden [3].

De resultaten van de huidige studie moeten met enige terughoudendheid worden geïnterpreteerd. Zo kon niet worden nagegaan of de beoordeling van de mpMRI in elk individueel geval door de radiologen altijd conform de daarvoor geldende (radiologische) richtlijnen werd verricht. Ook kon niet van alle patiënten met zekerheid worden gezegd dat de toegepaste mpMRI met drie functionaliteiten werd uitgevoerd. Het is tevens mogelijk dat er enige variabiliteit bestaat tussen ziekenhuizen bij de verwerking en beoordeling van het histologisch materiaal voor de bepaling van het lokale tumorstadium.

Er is bij de huidige studie opzettelijk afgezien van een centrale herbeoordeling van de histologische coupes en radiologische beelden, omdat we juist een indruk wilden krijgen van de zorg *in den lande*, niet van die in een gespecialiseerd centrum. Immers, de overgrote meerderheid van de patiënten die een mpMRI ondergaan of een histologische beoordeling krijgen van hun radicale-prostatectomieprepara-



raat bevinden zich niet in een *center of expertise*. Aan de andere kant kan men zich ook afvragen of de resultaten in een center of expertise daadwerkelijk anders zullen zijn.

Uitgaande van de meta-analyse en conform de resultaten uit de huidige studie kunnen we concluderen dat mpMRI voor de lokale stadiëring van prostaatkanker als diagnostische test matig presteert. Bij een aanzienlijk deel van de geopereerde patiënten geeft mpMRI een onderschatting van het tumorstadium (een oncologisch onveilige situatie), terwijl bovendien in een aanzienlijk deel van de geopereerde patiënten het tumorstadium door mpMRI wordt overschat, wat mogelijk een effect heeft op de opzet van de procedure (bijvoorbeeld het afzien van zenuwsparende chirurgie). Circa 15% van de verrichtte mpMRI's was sowieso niet informatief (rT0-rTx).

Momenteel is het twijfelachtig of mpMRI bij het voorspellen van het pathologische tumorstadium een toegevoegde waarde heeft ten opzichte van conventionele diagnostische tests, zoals PSA, klinisch tumorstadium, de Gleason-score van het biopt, het aantal positieve biopten, of gecombineerde sets hiervan in gevalideerde nomogrammen. Naar aanleiding van een studie waarin verschillende modellen van radiologische beoordeling van mpMRI met elkaar werd vergeleken, is al geopperd dat mpMRI de voorspelling van pT3a niet significant verbeterde in vergelijking met een model dat enkel klinische variabelen gebruikte [6].

MpMRI is relatief duur in gebruik en arbeidsintensief, en wordt beïnvloed door technische factoren [7]. De uitkomst van de diagnostische procedure is sterk afhankelijk van de ervaring van de beoordelaar(s) [8]. Eerder onderzoek toonde aan dat de interobserverovereenkomst tussen een ervaren en onervaren beoordelaar van mpMRI slecht was [8, 9]. De Cohen's kappa in deze studie was 0,0129, waarbij een kappa van 0 betekent dat de overeenkomst tussen beoordelingen volledig op kans berust, en een kappa van 1 dat de beoordelingen volledig met elkaar overeenkomen.

Tot het moment dat er een betere toegevoegde waarde van mpMRI is aangetoond voor het voorspellen van het uiteindelijke tumorstadium, moet het gebruik van deze diagnostische entiteit bij de lokale stadiëring van prostaatkanker met terughoudendheid worden toegepast.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

Literatuur

1. www.cijfersoverkanker.nl/prostaatkanker Geraadpleegd op 17 juli 2017.
2. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol.* 2012;22:746–57.
3. www.oncoline.nl/prostaatacarcinoom. Geraadpleegd op 17 juli 2017.
4. Bittencourt KL, Litjens G, Hulsbergen-van de Kaa CA, et al. Prostate cancer: the european society of urogenital radiology prostate imaging reporting and data system criteria for predicting extraprostatic extension by using 3-t multiparametric MR imaging. *Radiology.* 2015;276:479–89.
5. Rooij M de, Hamoen EHJ, Witjes JA, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer: a diagnostic meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;70:233–45.
6. Tay KJ, Gupta RT, Brown AF, et al. Defining the incremental utility of prostate multiparametric magnetic resonance imaging at standard and specialized read in predicting extracapsular extension of prostate cancer. *Eur Urol.* 2016;70:211–3.
7. Rooij M de, Crienen S, Witjes JA, et al. Cost-effectiveness of magnetic resonance (MR) imaging and MR-guided targeted biopsy versus systematic transrectal ultrasound-guided biopsy in diagnosing prostate cancer: a modelling study from a health care perspective. *Eur Urol.* 2014;66:430–6.
8. Ruprecht O, Weisser P, Bodelle B, et al. MRI of the prostate: inter-observer agreement compared with histopathologic outcome after radical prostatectomy. *Eur J Radiol.* 2012;81:456–60.
9. Otto J, Thörmer G, Seiwerts M, et al. Value of endorectal magnetic resonance imaging at 3T for the local staging of prostate cancer. *Rofo.* 2014;186:795–802.

drs. Frederik H.K. Oudshoorn uroloog

Bernard H.E. Jansen arts-onderzoeker

Aline M. Tijans arts-assistent

drs. Marit Yska uroloog

dr. Anne P. Lont uroloog

drs. Eelco R.P. Collette arts-assistent

drs. Sjoerd Klaver uroloog

dr. André N. Vis uroloog

Hier staat een advertentie.



Houten 2018

Hier staat een advertentie.



Houten 2018