Gelokaliseerde prostaatkanker – EAU highlights

Timo F.W. Soeterik · Roderick C.N. van den Bergh

Game Changing Session 1

Het is tijd om afstand te doen van de traditionele computertomografie (CT) en de botscan voor disseminatieonderzoek bij hoogrisico primair prostaatcarcinoom en deze te vervangen door prostaatspecifiek membraanantigeen *positive emission tomography* (PSMA PET) CT. Zo rapporteren Hofman et al. op basis van hun recent gepubliceerde studieresultaten [1]. In deze gerandomiseerde cross-overstudie werden 302 patiënten met hoogrisico prostaatcarcinoom gerandomiseerd naar twee studiearmen. In arm 1 ondergingen patiënten eerst een CT- en een botscan, gevolgd door een PSMA PET/CT-scan. In arm 2 ondergingen patiënten hetzelfde, maar dan in omgekeerde volgorde. De diagnostische accuratesse van PSMA PET/CT was 27% hoger vergeleken met die van CT- plus botscan (92%; range 88–95 vs. 65%; range 60–69). In de subgroepanalyse was PSMA PET/CT ook superieur, en overtrof deze de CT-/botscan wat betreft de diagnostische accuratesse voor de detectie van zowel pelviene lymfekliermetastasen (91% vs. 59%) als afstandsmetastasen (95% vs. 74%). PSMA PET/CT leidde tot een verandering in de behandelkeuze bij een significant hoger aantal patiënten vergeleken met de combinatie CT-/botscan (28% vs. 15%; $p = 0,008$). Alhoewel deze studie voorziet in niveau 1-bewijs voor de hogere detectiegraad van PSMA PET/CT van regionale en afstandsmetastasen bij hoogrisico primair prostaatcarcinoom, dient toekomstig onderzoek zich te richten op de kosteneffectiviteit, als ook de vraag of het verbinden van behandelconsequenties aan de eerdere detectie van metastasen zal leiden tot daadwerkelijk betere uitkomsten voor de patiënt.

In dezelfde sessie werden de resultaten gepresenteerd van een multicenter gerandomiseerde studie van Stolzenburg et al., die maar liefst 718 patiënten includeerden, waarin de functionele uitkomsten van robotgeassisteerde radicale prostatectomie (RARP) en laparoscopische radicale prostatectomie (LRP) met elkaar werden vergeleken. Tot op heden zijn slechts resultaten van twee gerandomiseerde vergelijkende onderzoeken binnen dit domein ge-

publiceerd. De resultaten van deze voorgaande onderzoeken waren in het voordeel van de RARP; daar deze techniek mogelijk leidt tot een hogere kans op behoud van erectiele functie en mogelijk ook urinecontinentie. Echter, beide studies betroffen relatief kleine populaties (resp. 120 en 128 patiënten). In de studie van Stolzenburg et al. werden de voordelen van RARP bevestigd. Zo was de continentieratio drie maanden postoperatief significant hoger bij patiënten die bilateraal een zenuwsparende RARP ondergingen, vergeleken met LRP (54% vs. 46%; $p = 0,005$) [4]. Ook op het gebied van erectiele functie scoorden patiënten die (unilateraal of bilateraal) zenuwsparende RARP ondergingen beter dan patiënten die waren gerandomiseerd naar de LRP-groep (IIEF-som 6,0 (range 5,4–6,6) vs. 4,7 (range 3,8–5,5)). Alhoewel de uitkomsten op langere termijn nog niet bekend zijn, lijkt er in de behandeling met robotgeassisteerde prostatectomie voor patiënten echt functioneel voordeel te huizen, boven de laparoscopische benadering.

Plenary session 1: Modern prostate cancer imaging in daily practice

Alhoewel toepassing van de prebiopsie-MRI heeft geleid tot een paradigmaverschuiving op het gebied van prostaatkankerdetectie, lijkt de rol van transrectale echografie bij de detectie van prostaatcarcinoom zeker nog niet uitgespeeld. Multiparametrische (*B-mode*, *shear wave elastography* en *contrast enhancement*) transrectale echografie (MP-US) met een sensitiviteit van 0,74 (95%-BI 0,67–0,80) voor de detectie van klinisch-significant prostaatcarcinoom is een potentieel waardevolle modaliteit [5]. De robuuste data die met de MP-US zijn gegenereerd, lenen zich daarnaast ook uitstekend voor de ontwikkeling van *machine learning* algoritmes, waarmee de diagnostische accuratesse mogelijk nog verder kan worden geoptimaliseerd [6]. Een andere nieuwe modaliteit is micro-echografie (micro-US). Met micro-US-apparaten worden beelden gegenereerd met een 300% hogere spatiële resolutie vergeleken met conventionele echoapparatuur. Hoewel prebiopsie-MRI momenteel de gouden standaard is, lijkt het waardevol om de potentie van micro-US verder te evalueren en te combineren met andere technieken, te meer vanwege de bekende nadelen en beperkingen van MRI (kosten, toegankelijkheid, reproduceerbaarheid en kwaliteit).

drs. T. F. W. Soeterik (✉) · dr. Roderick R. C. N. van den Bergh
afdeling Urologie, St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein/Utrecht,
Nederland
t.soeterik@antoniusziekenhuis.nl

Zoals is gebleken uit onderzoek van Ahmed et al. is de sensitiviteit van mp-MRI 93% voor de detectie van klinisch-significant prostaatkarcinoom (ISUP grade ≥ 2), terwijl die van de transrectaal echogeïde systematische biopoten slechts 48% was [7]. In dezelfde studie werd een negatief voorspellende waarde (NPV) van 89% vastgesteld. Een vergelijkbare NPV (91%) werd gevonden in de recent gepubliceerde meta-analyse van Sathianathan et al., na pooling van de data van 42 studies met in totaal 7.321 patiënten [8]. De data waarop dit percentage was gebaseerd, bleken echter heterogeen van aard. Ook is het belangrijk te beseffen dat de prestaties van de MRI afhankelijk zijn van de prevalentie van prostaatkanker in de onderzochte groep. Tussen de studies waren bovendien verschillen in biopsieprotocol en MRI-magneetsterkte en waren de scanners van verschillende fabrikanten. Deze variatie vertaalt zich in een vrij brede range in de gerapporteerde NPV's, variërend van 0,52–1,00. Evaluatie van de accuratesse van het lokale prebiopsie MRI-protocol blijft dus cruciaal. Geruststellend is echter dat de MRI enkel Gleason 3+4-tumoren mist, en geen enkele tumor met Gleason-graad 4+3 of hoger [9]. Daarbij toonden Drost et al. aan dat bij gebruik van MRI als triagetool voor biopsie, in geval van een negatieve MRI, slechts 2,8% van de klinisch-significante tumoren wordt gemist [10]. In de dagelijkse praktijk kan de NPV van MRI nog verder omhoog worden gebracht door de PSA-densiteit in de besluitvorming te betrekken. In geval van een PSAD $< 0,10$, gecombineerd met PI-RADS 1 en 2, is de NPV 97%.

Maar wat te doen als de MRI wél verdacht is voor prostaatkarcinoom (PI-RADS ≥ 3), maar het biopt negatief is? De vervolgstappen in dit scenario zijn afhankelijk van het vermoeden dat het initiële prostaatbiopt accuraat genoeg was, zeker wanneer dit biopt transrectaal werd genomen. Dit komt voort uit data van Campbell et al., die in hun series 257 mannen includeerden met PI-RADS 4 of 5, bij wie de eerste transrectale biopoten negatief waren [11]. De kans op de aanwezigheid van klinisch-significant prostaatkarcinoom bleek bij deze mannen 34% bij herhaalde transperineale biopoten. Dit percentage steeg naar 49 in geval van een anterieure laesie. Deze bevindingen wekken de suggestie dat biopsie via de transperineale route mogelijk een hogere detectiegraad heeft vergeleken met de transrectale route, zeker in geval van anterieure tumoren. Echter, over het wel of niet verrichten van een herhaalde biopsie bij deze groep bestaat dus nog geen consensus.

Ditzelfde geldt voor het beleid bij een biochemisch recidief na radicale prostatectomie. Starten met beeldvorming middels PSMA PET/CT lijkt de voorkeur te hebben boven het 'blind' starten van *salvage* radiotherapie. Dit wordt ondersteund door de bevinding dat in ongeveer 30–40% van de gevallen van biochemisch recidief de daadwerkelijke locatie van recidiefziekte (zichtbaar op PSMA PET/CT) buiten het traditionele bestralingsgebied valt [12]. Op grond daarvan lijkt 'blind' of op basis van conventionele beeldvorming (CT) initiëren van *salvage* behandeling minder effectief.

Voor de indicatiestelling van *salvage* behandeling wordt risicostratificatie benoemd als cruciale component. Aan

de hand van een studie van Van den Broeck et al. kunnen patiënten met biochemisch recidief na radicale prostatectomie ingedeeld worden in laagrisico op uiteindelijke klinische progressie van ziekte (PSA-verdubbelingstijd > 1 jaar én een pathologische ISUP graad < 4) en hoogrisico (PSA-verdubbelingstijd < 1 jaar óf ISUP graad 4–5) [13]. Bij hoogrisicopatiënten bestaat een harde indicatie voor aanvullende *salvage* behandeling; bij een laag risico moet een afwachtend beleid worden overwogen.

De Europa Uomo Patient Reported Outcomes Study (EUPROMS)

De samenvatting van de in onze ogen hoogtepunten op de EAU 2020 op het gebied van gelokaliseerd prostaatkarcinoom sluiten we af met de resultaten van de EUPROMS-studie van Deschamps et al. [14]. In dit patiëntgedreven onderzoek werden 2.943 patiënten met prostaatkarcinoom uit 24 Europese landen (waaronder 244 uit Nederland) bevraagd over functionele uitkomsten met behulp van gevalideerde enquêtes. Uit de resultaten blijkt dat vermoeidheid en slapeloosheid voor patiënten de hoogste ziektebelastingen vormden. Bovenal wekt deze analyse van uitkomsten uit de dagelijkse praktijk de suggestie dat de functionele uitkomsten van prostaatkankerbehandeling mogelijk ongunstiger uitvallen dan we tot nu toe dachten. Op vrijwel elke functionele uitkomst werden ongunstigere resultaten gerapporteerd in de EUPROMS-studie dan bij meting in een strikte studiesetting, zoals in de studie van Donovan et al. [15]. Deze rijke dataset zal verder worden geanalyseerd en subgroepenanalyses op basis van tumor karakteristieken, leeftijd en comorbiditeit zullen volgen.

Take home messages

- Robotgeassisteerde radicale prostatectomie leidt tot betere postoperatieve continentie en erectiele functie vergeleken met de conventionele laparoscopische benadering.
- PSMA PET/CT heeft een hogere accuratesse voor de detectie van regionale en afstandsmetastasen bij primair hoogrisico prostaatkarcinoom vergeleken met CT- en botscan.
- De negatief-voorspellende waarde van MRI voor de aanwezigheid van significant prostaatkarcinoom is zeer hoog en kan worden geoptimaliseerd door PSAD in de besluitvorming te betrekken.
- Vermoeidheid en slapeloosheid vormen een grote ziektebelasting voor patiënten met prostaatkanker, en de impact van prostaatkankerbehandeling op de functionele uitkomst wordt mogelijk onderschat.

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.

Bronnen

1. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (pro PSMA): a prospective, randomized, multicenter study. *Lancet*. 2020;11:1208–16.
2. Asimakopoulos AD, Pereira Fraga CT, Annino F, Pasqualetti P, Calado AA, Mugnier C. Randomized comparison between laparoscopic and robot-assisted nerve-sparing radical prostatectomy. *J Sex Med*. 2011;8:1503–12.
3. Porpiglia F, Morra I, Chiarissi ML, et al. Randomised controlled trial comparing laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2013;63:606–14.
4. Stolzenburg JU, Mende M, Neuhaus P, et al. Continence following robot-assisted (R-LRPE) and conventional laparoscopic radical prostatectomy (LRPE) – results of a prospective, randomized, multicenter, patient blinded study. *EAU20 Virtual, game changing session 1*.
5. Mannaerts CK, Wildeboer RR, Remmers S, et al. Multiparametric ultrasound for prostate cancer detection and localization: Correlation of B-mode, shearwave elastography and contrast-enhanced ultrasound with radical prostatectomy specimens. *J Urol*. 2019;202:1166–73.
6. Wildeboer RR, Mannaerts CK, van Sloun RJG, et al. Automated multiparametric localization of prostate cancer based on B-mode, shear-wave elastography, and contrast-enhanced ultrasound radiomics. *Eur Radiol*. 2020;30:806–15.
7. Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017;389:815–22.
8. Sathianathan NJ, Omer A, Harriss E., et al. Negative predictive value of multiparametric magnetic resonance imaging in the detection of clinically significant prostate cancer in the prostate imaging reporting and data system era: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. May 20:S0302-2838(20)30223-2. doi: 10.1016/j.eururo.2020.03.048. Online ahead of print.
9. Norris JM, Carmona Echeverria LM, Bott SRJ, et al. What type of prostate cancer is systematically overlooked by multiparametric magnetic resonance imaging? An analysis from the PROMIS cohort. *Eur Urol*. 2020;78:163–70.
10. Drost FH, Osses D, Nieboer D, et al. Prostate magnetic resonance imaging, with or without magnetic resonance imaging-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2020;77:78–94.
11. Campbell A, Omer AE, Stroman, et al. Local anaesthetic transperineal prostate (LATP) biopsy using the precision point access system: a multi-centre outcome analysis. *J Urol*. 2019;201:Suppl 4.
12. Phillips R, Shi WY, Deek M, et al. Outcomes of observation vs stereotactic ablative radiation for oligometastatic prostate cancer: the ORIOLE phase II randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(5):650–9.
13. van den Broeck T, van den Bergh RCN, Arfi N, et al. Prognostic value of biochemical recurrence following treatment with curative intent for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2019;75:967–87.
14. Deschamps A, Dowling J, Carl EG, Remmers S, Venderbos LDE, Roobol MJ. The real effect of prostate cancer treatment: EUPROMS study first patient driven quality of life study ever. *EAU20 Virtual, game changing session 3*.
15. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, et al. 10-Year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1415–24.

drs. Timo F.W. Soeterik arts-onderzoeker

dr. Roderick C.N. van den Bergh uroloog