Welke tumoren worden gemist wanneer systematische biopten achterwege gelaten worden bij patiënten met de verdenking op prostaatacarcinoom? ('DROPP-IT')

Roderick C. N. van den Bergh · Daan J. Reesink · Lieke Weber · Timo F. W. Soeterik · Sandrine van Selm · Pascal E. F. Stijns · Erik J. R. J. van der Hoeven · Peter C. de Bruin · Harm H. E. van Melick

Geaccepteerd op: 9 augustus 2021 / Published online: 22 september 2021
 © The Author(s) 2021

Samenvatting De MRI-scan van de prostaat heeft de biopststrategie sterk beïnvloed. Toch kunnen bij een normale MRI biopten geïndiceerd blijven: zowel gerichte als systematische. In deze studie werd geanalyseerd welke prostaattumoren gemist zouden worden in de hypothetische situatie dat er geen systematische biopten genomen waren in ons cohort, en dat de MRI volledig leidend zou zijn geweest in het diagnostisch pad. Als referentie dienden de uitkomsten van het standaardprotocol, waarin alle verwezen patiënten ($n=496$) een MRI krijgen, er bij een verhoogde kans op prostaatkanker volgens de ERSPC-prostaattwijzer óf afwijkende MRI biopten worden genomen, en er altijd systematische, plusgerichte biopten worden verricht, indien mogelijk. Uit de analyse bleek dat 16% van de tumoren met een ISUP-graad ≥ 2 ($\geq 3+4=7$) gemist zou zijn, maar ook dat slechts 66% van de patiënten gebiopteerd zou hoeven worden, met 50–75% minder cores, en dat 52% van de ISUP-gr 1 ($3+3=6$)-tumoren ongedetecteerd zouden blijven.

Trefwoorden biopststrategie · prostaatacarcinoom · ERSPC-prostaattwijzer · MRI · Gleason-score

Which tumors are missed if systematic biopsies are omitted in patients with a suspicion of prostate cancer? ('DROPP-IT')

Abstract MRI of the prostate has dramatically changed and improved the biopsy indication and biopsy strategy. Still, even with a normal MRI an indication for biopsy may exist. Also, systematic biopsies are recommended in addition to targeted cores. This article presents which prostate tumors would have been missed in the hypothetical situation that no systematic biopsies would have been performed in our cohort, with a fully MRI dependent diagnostic strategy. As a reference the results of the standard pathway were used, in which all patients ($n=496$) underwent MRI, but a risk indicator could also independently indicate biopsy, and targeted plus systematic biopsies were always performed, if possible. In total, 16% of ISUP gr ≥ 2 (Gleason $\geq 3+4=7$) tumors would have been missed, but only 66% would have been biopsied, with 50–75% less cores, and 52% ISUP gr 1 ($3+3=6$) tumors would have remained undetected.

Keywords MRI · biopsystrategy · Gleason-score · risk calculator · prostate cancer

Introductie

Het optimale diagnostisch traject bij de verdenking op prostaatkanker detecteert alle significante tumoren en geen niet-significante afwijkingen, met een zo laag mogelijke belasting voor de patiënt en natuurlijk met zo gering mogelijke kosten. De MRI van de prostaat heeft het traject ingrijpend veranderd en zowel de indicatiestelling voor het nemen van prostaattiopten als de biopststrategie zelf positief beïnvloed [1].

Door niet te biopteren bij een vast PSA-afkappunt, maar alleen bij een afwijkende MRI, wordt ruw-

dr. R. C. N. van den Bergh (✉) · drs. D. J. Reesink · drs. L. Weber · drs. T. F. W. Soeterik · drs. S. van Selm · drs. P. E. F. Stijns · dr. H. H. E. van Melick
 afdeling Urologie, St. Antonius Ziekenhuis,
 Utrecht/Nieuwegein/Woerden, Nederland
r.van.den.bergh@antoniusziekenhuis.nl

dr. E. J. R. J. van der Hoeven
 afdeling Radiologie, St. Antonius Ziekenhuis,
 Utrecht/Nieuwegein/Woerden, Nederland

dr. P. C. de Bruin
 afdeling Pathologie, St. Antonius Ziekenhuis,
 Utrecht/Nieuwegein/Woerden, Nederland

weg 25% minder mannen gebiopteerd [2]. De MRI mist echter ongeveer 10% van de Gleason $\geq 3+4=7$ -tumoren [3]. Een risicocalculator, zoals de ERSPC-prostaatwijzer, verbetert de selectie van patiënten die in aanmerking komen voor prostaatbipten ook [4]. MRI en prostaatwijzer worden in Nederland vaak gecombineerd of achtereenvolgens gebruikt om vast te stellen of er een indicatie is voor bipten. Welke diagnosticum wordt gekozen – MRI en/of prostaatwijzer – en de volgorde waarin deze worden ingezet, beïnvloeden het aantal biptindicaties en het aantal significante en niet-significante tumoren dat wordt gevonden [5]. Is er een indicatie voor een prostaatbipt, dan luidt het advies om voorafgaand aan ieder bipt een MRI van de prostaat te verrichten [1]. Vervolgens kunnen de bipten systematisch, gericht of gecombineerd worden afgenomen. Gerichte bipten detecteren 18% meer significante prostaatkanker dan systematische bipten [6]. Het achterwege laten van systematische bipten kan 10–15% van de significante tumoren missen vergeleken met de combinatie van systematische en gerichte bipten [7, 8]. Gecombineerde bipten geven ook een betere inschatting van prostatectomie-uitkomsten, alhoewel dit verschil beperkt is en met name wordt veroorzaakt door Gleason 3+4-tumoren [8]. Bij MRI PI-RADS 5-laesies is de toegevoegde waarde van systematische bipten relatief het kleinst [9].

De Nederlandse 4M-studie presenteerde de resultaten van een gecombineerd diagnostisch pad, waarbij alleen bij een afwijkende MRI gerichte bipten werden genomen. Door het achterwege laten van systematische bipten bij een negatieve MRI werd 4% van de significante tumoren gemist. Vervolgens werd met de gerichte bipten een vergelijkbaar aantal significante tumoren gevonden, terwijl het aantal niet-significante tumoren sterk daalde [10].

In dit artikel presenteren we de resultaten van een cohort patiënten met de verdenking op prostaatcarcinoom, bij wie een MRI-geleid diagnostisch pad met alleen gerichte bipten werd gehanteerd. De uitkomsten van dit hypothetische pad werden vergeleken met het door ons toegepaste uitgebreidere referentiepadd, waarin bij alle patiënten een MRI werd verricht, maar ook de prostaatwijzer werd gebruikt om tot bipten over te gaan, en er altijd gerichte plus systematische bipten werden genomen.

Materiaal

Patiënten

Het studiecohort omvat alle mannen die via de huisarts werden verwezen naar het St. Antonius Ziekenhuis Utrecht/Nieuwegein/Woerden tussen augustus 2018 en april 2019 vanwege verdenking op prostaatcarcinoom op basis van een verhoogd PSA en/of afwijkend rectaal toucher. Over het algemeen werd vanuit de huisarts de PSA-afkapwaarde van 3,0 ng/ml

gehanteerd. Exclusiecriteria voor de studie waren eerdere prostaatbipten of een MRI van de prostaat, contra-indicaties voor een MRI, of het gebruik van finasteride of dutasteride. Patiënten met een hoge kans op gemetastaseerde ziekte (PSA > 50 ng/ml) werden in principe niet geïncludeerd.

De studie werd goedgekeurd door de medisch-ethische commissie MECU van het St. Antonius Ziekenhuis (W17.087) en werd uitgevoerd volgens 'good clinical practice' guidelines.

Protocol

Alle patiënten ondergingen een MRI van de prostaat en voor alle patiënten werd de ERSPC-prostaatwijzer ingevuld om de kans op een positief prostaatbipt te berekenen [4]. Het protocol adviseerde prostaatbipten bij een uitkomst op de prostaatwijzer van $\geq 20\%$ of een afwijkende MRI (PI-RADS 3-4-5), en wanneer beide daartoe aanleiding gaven. Er was alleen geen indicatie voor bipten bij patiënten met een lage uitkomst op de prostaatwijzer én een niet-afwijkende MRI.

Biopt

Bij een indicatie voor een bipt adviseerde het protocol afname van zowel gerichte (minimaal 2 bipten van iedere MRI-laesie) als systematische bipten (8, 10 of 12 afhankelijk van het prostaatvolume van resp. <40, 40–60 of >60 ml). Richten van de bipten vond plaats via cognitieve fusie [11]. Systematische bipten werden gelateraliseerd en verdeeld over basis tot apex van de perifere zone. In deze periode werden in ons ziekenhuis prostaatbipten standaard transrectaal afgenomen door ervaren urologen (>1.000 bipten) met een 'biplane' TRUS-probe (Hitachi, diverse systemen). De bipten werden geanalyseerd door ervaren pathologen met aandachtsgebied uropathologie volgens de ISUP 2014-protocollen [12]. Voor deze studie werd significant prostaatcarcinoom gedefinieerd als Gleason $\geq 3+4=7$ (ISUP Grade Group ≥ 2) in minimaal één prostaatbipt.

De ERSPC-prostaatwijzer

Het risico op een positief bipt werd berekend met behulp van wijzer 3 van de ERSPC-prostaatwijzer [13]. Deze calculator voorspelt het risico op het vinden van prostaatkanker met systematische prostaatbipten en het risico op hooggradige prostaatkanker op basis van PSA, rectaal toucher, volume en TRUS-resultaten. Voor het bepalen van het prostaatvolume werd de MRI gebruikt. De MRI-PI-RADS-resultaten werden niet meegenomen in de prostaatwijzerberekeningen. Ook werd de voorspelling voor hooggradige prostaatkanker uit de prostaatwijzer niet in overweging genomen.

MRI-scan

Er werd een biparametrisch MRI-protocol gescand op een 3 Tesla-scanner met een *pelvic-phased array coil*. Verdere details zijn opvraagbaar bij de auteur (EvdH). De beelden werden gescoord naar aanleiding van PI-RADS (*Prostate Imaging Reporting and Data System*) versie 2 [14]. Aangezien de *Dynamic Contrast Enhanced* (DCE) serie ontbrak, konden bij een afwijkend DCE, de PI-RADS 3-laesies die in de perifere zone waren gelegen niet geüpgraded worden. De beelden werden door ervaren uro-radiologen (> 1.000 scans) beoordeeld en meestal werd *double-reading* toegepast in het radiologieoverleg. Iedere patiënt met een PI-RADS-score 3-4-5 werd besproken in een multidisciplinair overleg, om te bepalen of er een indicatie was voor een biopsie en om de strategie vast te stellen.

Analyse

Als referentie werden de uitkomsten van ons standaard diagnostisch pad gebruikt. In dit pad kreeg iedereen een MRI, was er een ruime biopindicatie (prostaatwijzer en/of MRI) en, indien mogelijk, werden altijd gerichte plus systematische biopoten verricht. Binnen deze uitgebreide biopindicatie en -strategie werd een hypothetisch beperkter diagnostisch

pad geanalyseerd, waarbij werd beoordeeld wat de uitkomsten waren geweest als:

1. de biopindicatie alleen was gesteld op basis van de MRI, dus wanneer systematische biopoten bij een normale MRI achterwege waren gelaten;
2. er bij een biopindicatie op basis van de MRI alleen gerichte biopoten en geen systematische biopoten waren genomen.

Uitkomsten betroffen het aantal biopindicaties, het aantal biopcores en het aantal significante en niet-significante tumoren van de patiënten die het referentiep pad volgden in vergelijking met de patiënten die het MRI-gerichte pad volgden. Als bij een patiënt het protocol voor biopindicatie niet was gevolgd, werden de gegevens van die patiënt geëxtrapoleerd op basis van de resultaten van patiënten in dezelfde groep die wél biopoten hadden ondergaan. Er werd voor deze studie geen formele powerberekening verricht en er werden geen statistische tests uitgevoerd.

Resultaten

Er werden in totaal 496 patiënten geïnccludeerd in het cohort. Figuur 1 toont de studieopzet en de uitkomsten. In tab. 1 staan de belangrijkste patiëntkarakteristieken van deze groep. Bij 306 patiënten (62 %) werd

Figuur 1 Studieopzet en uitkomsten. Geëxtrapoleerd naar 100 % biopcompliance zouden er 120 (8 + 112) significante tumoren gevonden worden. Met achterwege laten van systematische biopoten bij een normale MRI, maar bij prostaat

(Pr) wijzer $\geq 20\%$, zou 7 % (8/120) van de significante tumoren gemist worden. Met achterwege laten van systematische biopoten bij een afwijkende MRI (alleen gerichte biopoten nemen) zou 9 % (11/120) van de significante tumoren gemist worden

een indicatie gesteld voor biopten: bij 141 (28%) patiënten op basis van een prostaatwijzerscore $\geq 20\%$ én de MRI PI-RADS 3-4-5, bij 60 (12%) patiënten op basis van enkel een MRI PI-RADS 3-4-5, en bij 105 (22%) patiënten enkel op basis van prostaatwijzer.

Bij de groep met een indicatie voor een biopt ($n=306$) werden 205 (67%) biopten verricht. De biopcompliance was 87% (125/141) bij mannen die op basis van een prostaatwijzerscore $\geq 20\%$ én een afwijkende MRI een indicatie voor een biopt hadden, 72% (43/60) bij de mannen die een indicatie hadden enkel op basis van een MRI PI-RADS 3-4-5 en 35% bij patiënten die een indicatie hadden op basis van enkel een prostaatwijzerscore $\geq 20\%$. De compliance voor de biopindicatie was hoger bij mannen met een hogere score op de prostaatwijzer en een hogere PI-RADS-score. Bij 96 patiënten werd significante en bij 44 patiënten niet-significante prostaatkanker gevonden (omgerekend naar 100% biopcompliance zouden dit resp. 120 en 88 patiënten geweest zijn).

Achterwege laten van systematische biopten bij normale MRI maar een prostaatwijzerscore $\geq 20\%$

Wanneer de indicatie voor biopten alleen gesteld zou zijn op basis van een afwijkende MRI, en dus niet enkel op basis van een afwijkende score op de prostaatwijzer, zou er geen indicatie zijn geweest voor een biopt bij 34% (105/306) van de patiënten. Dan zou bij drie patiënten in dit cohort een significante tumor zijn gemist, alle ISUP-graad 2 (Gleason 3+4=7). Deze patiënten hadden een score op de prostaatwijzer van 26, 40 en 43%; één patiënt had een afwijkend rectaal toucher. Geëxtrapoleerd naar een 100% biopcompliance zouden acht significante tumoren zijn gemist, ofwel 7% (8/120) van het totaal en 37% (37/99) van het totaal aantal ISUP grade 1 (Gleason 3+3=6)-tumoren.

Tabel 1 Patiëntkarakteristieken referentiegroep ($n=496$)

karakteristieken	mediaan	IQR
– leeftijd (jr)	68	62–73
– PSA (ng/ml)	6,5	5,1–9,3
– prostaatvolume (ml)	50	35–70
rectaal toucher	<i>n</i>	%
– normaal	342	69
– afwijkend	85	17
– niet bekend	69	14
categorie prostaatwijzer		
– < 12,5%	153	31
– 12,5–20%	110	22
– > 20%	233	47
PI-RADS		
– 1	32	7
– 2	263	53
– 3	33	7
– 4	78	16
– 5	90	18

Achterwege laten van systematische biopten bij afwijkende MRI

Wanneer er bij patiënten met een afwijkende MRI enkel gerichte biopten zouden zijn genomen in plaats van gerichte plus systematische biopten, zou het aantal biopcores met ongeveer driekwart zijn vermindert (2–3 per patiënt versus mediaan 10). Binnen deze groep zouden in dit cohort dan negen significante tumoren zijn gemist, waarvan zes met ISUP-graad 2 (Gleason 3+4=7) en drie ISUP-graad 4 (Gleason 4+4=8). In tab. 2 staan de patiëntkarakteristieken van deze negen patiënten. Twee patiënten hadden een afwijkend rectaal toucher én een PSA >10 én PI-RADS 5. Bij zes van de negen (67%) patiënten bij wie de systematische biopten iets toevoegden aan de gerichte biopten, betrof dit dezelfde zijde als (een van) de MRI-laesie(s). Geëxtrapoleerd naar een biopcompliance van 100% zouden 11 significante tumoren zijn gemist, ofwel 9% (11/120) van het totaal, en 23% (14/62) van het totaal aantal ISUP-graad 1-tumoren (Gleason 3+3=6).

Bij het volledig achterwege laten van systematische biopten zou in totaal 16% (19/120) van de significante tumoren en 52% (51/99) van de niet-significante tumoren zijn gemist.

Discussie

In deze studie presenteerden we de uitkomsten van een hypothetisch diagnostisch pad voor prostaatkanker wanneer systematische biopten achterwege gelaten zouden worden, dus met een biopindicatie die volledig is gebaseerd op MRI en met alleen gerichte biopten. Deze uitkomsten hebben we vergeleken met het referentiep pad zoals daadwerkelijk is toegepast in ons ziekenhuis, waarin ook de prostaatwijzer werd gebruikt als biopindicatie, en met de combinatie van gerichte en systematische biopten.

Door de systematische biopten achterwege te laten bij mannen met een afwijkende score op de prostaatwijzer maar een normale MRI, zou de biopindicatie bij één op de drie patiënten vervallen, maar zou 7% van de significante prostaatacarinomen worden gemist. Door de systematische biopten achterwege te laten bij mannen met een afwijkende MRI en dus alleen gerichte biopten te nemen, zou er circa 75% minder biopcores hoeven te worden afgenomen, maar zou 9% significant prostaatacarinoom worden gemist. De gemiste carcinomen betroffen met name ISUP-graad 2-tumoren (Gleason 3+4=7). Als gevolg van beide strategieën zouden ook veel minder (52%) ISUP graad 1-tumoren (Gleason 3+3=6) gediagnosticeerd worden.

Onze bevindingen zijn in grote lijnen iets gunstiger dan in de literatuur is beschreven. Sathianathan et al. vonden in een review een gecombineerd negatief voorspellende waarde van de MRI van 90,8% bij een Gleason-score $\geq 3+4=7$ [3]. Dat wil zeggen dat

Tabel 2 Overzicht van patiëntkarakteristieken van de negen patiënten bij wie de systematische bipten ISUP-graad ≥ 2 (Gleason $\geq 3+4=7$) hadden en de gerichte bipten geen maligniteit of ISUP-graad 1 (Gleason $3+3=6$)

	patiënt								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
leeftijd	71	72	60	67	68	56	65	69	60
PSA	10,1	10,6	11,1	4,5	4,2	5,6	5,2	29,7	5
volume	30	55	56	46	55	32	50	48	12
digital rectal examination	cT2	Gb	Gb	Gb	cT2	Gb	Gb	cT2	Gb
prostaatwijzer	71	28	29	12	16	27	13	86	65
PI-RADS	5	5	4	5	4	4	4	5	4
TB	2	3	2	2	3	3	3	2	3
TB positief	2	3	0	0	2	3	0	2	2
SB links	3	5	5	4	4	5	4	4	4
SB links positief	3	3	3	4	2	1	0	0	0
SB rechts	5	5	5	4	3	5	4	4	5
SB rechts positief	4	2	0	3	3	4	2	4	3

PSA prostaatspecifiek antigeen, SB systematisch bipt, TB gericht bipt

ongeveer 10% van de mannen met een normale MRI toch significant prostaatscarcinoom heeft. In ons cohort was dit 7%. Ploussard et al. vonden dat een combinatie van systematische bipten en gerichte bipten ongeveer 10% meer significant prostaatscarcinoom vindt dan alleen gerichte bipten [7]. Dit percentage van 10% werd in ons cohort bevestigd.

De 4M-studie biedt ook een goede vergelijking, omdat deze studie een vergelijkbaar MRI-gericht diagnostisch pad bestudeerde [10]. In tab. 3 wordt een vergelijking gepresenteerd van het huidige cohort met de resultaten van de 4M-studie. Deze vergelijking is met name 'hypothese genererend'. Er zijn vele mogelijke oorzaken voor verschillen, zoals: prevalentie, kwaliteit van de MRI-beoordeling, kwaliteit en methode van gerichte en systematische bipten, patiëntselectie en prevalentie van prostaatscarcinoom, studieopzet, etc.

Het missen van significante tumoren is onwenselijk, maar kan worden genuanceerd:

- **Misgeprikt.** Van de door gerichte bipten gemiste significante tumoren lijken er enkele 'misgeprikt'. Ook is bij zes van de negen met door gerichte bipten gemist significant carcinoom, de tumor in de systematische bipten aan dezelfde zijde gevonden als de MRI-laesie. Groei op de leercurve of rondom de laesie afgenomen bipten zouden hiervoor kunnen corrigeren.
- **Active surveillance.** Bij een van de drie door gerichte bipten gemiste $4+4=8$ -tumoren, is wel Gleason 6-prostaatscarcinoom gevonden in de gerichte bipten. Bij vijf van de zes gemiste $3+4=7$ -tumoren is wel Gleason 6-prostaatscarcinoom gevonden in de gerichte bipten. Deze patiënten zouden waarschijnlijk in de strikte controles van een active-surveillanceschema terecht zijn gekomen.
- **Controles.** Mannen met een verhoogd PSA maar een normale MRI, worden over het algemeen gevolgd

met PSA-controles, waarmee de afwijking op een later moment aan het licht zou zijn gekomen. Ook mannen met afwijkende MRI maar negatieve bipten (dit betrof 3 van de 9 gemiste, oftewel slechts 2–3% van totaal aantal significante carcinomen dat werd gevonden) worden over het algemeen voor controles uitgenodigd. Bij hen kan mogelijk aanvullend een PSMA-PET/CT-scan worden verricht. De impact van een latere diagnose en behandeling is waarschijnlijk beperkt [15]. Tumoren met een intermediate risico die niet zichtbaar zijn op de MRI, zijn daarnaast kleiner en hebben een gunstiger uitkomst dan zichtbare tumoren [16].

Een diagnostisch pad dat leunt op beeldvorming voor biptindicatie en bipten is een logische strategie; een afwijkende MRI geeft een grotere kans op significante prostaatkanker en bipten kunnen efficiënter worden ingezet door ze te richten op de laesie. Bij mannen die om een andere reden een biptindicatie hebben, is de kans op significante kanker a priori al laag en bij hen kunnen alleen steekproefsgewijs bipten plaatsvinden. Door meer mannen te bipten, met per definitie meer biptcores, wordt meer kanker gevonden, maar de vraag is of deze 'winst' in balans is met de belasting (meer Gleason 6, ongemak, tijd, kosten, infecties [17], etc.). Daarbij kan adequate follow-up het initieel missen van deze significante tumoren ondervangen.

Overwegingen en zwakke punten

Er zijn veel overwegingen en zwakke punten te noemen bij deze studie.

1. Ook ons referentiepadd is een relatieve uitkomst; theoretisch zouden de aantallen gevonden tumoren veranderen bij templatebipten of prostatectomie

Tabel 3 Vergelijking met de patiënten van het onderzochte cohort en het cohort van de 4M-studie [10]

	huidig cohort	cohort 4M-studie
patiënten		
– aantal	496	626
– gemiddelde leeftijd	68 jaar	65 jaar
– gemiddeld PSA	6,5 ng/ml	6,4
– gemiddelde PSA-densiteit	0,13 ng/ml	0,11 ng/ml
– afwijkend rectaal toucher	20 %	28 %
biopsten		
– biopstindicatie	PrW ≥ 20 % en/of MRI PI-RADS 3-4-5	PSA $\geq 3,0$ en/of MRI PI-RADS 3-4-5
– gerichte biopststrategie	cognitieve <i>freehand</i> , fusie 2-3 cores/laesie	<i>in-bore</i> , 2-4 cores/laesie
– systematisch biopststrategie	8-10-12 afhankelijk van prostaatvolume	12 cores
– biopstindicatie	62 %	100 %
– significante PCa	24 %	30 %
– niet-significante PCa	18 %	23 %
MRI		
– protocol	T2, DWI	T2, DWI, DCE
– PI-RADS 1-2	59 %	49 %
– PI-RADS 3	7 %	6 %
– PI-RADS 4	16 %	22 %
– PI-RADS 5	18 %	23 %
weglaten systematische biopsten^b		
– significante PCa gemist bij negatieve MRI	7 % (8/120 ^a)	5 % (10/200)
– significante PCa gemist bij afwijkende MRI	9 % (11/120 ^a)	11 % (21/180)

DCE dynamic contrast enhanced, DWI diffusion weighted imaging, PrW Prostaatwijzer

^aGeëxtrapoleerd ter correctie van non-compliance voor het biopst

^bVan het totaal aantal significante PCa's

bij alle patiënten, of wanneer bevindingen in de follow-up zouden zijn meegenomen.

- De biopstcompliance was niet perfect, waardoor terug moest worden geëxtrapoleerd naar de absolute aantallen wanneer 100 % met een indicatie voor een biopst daadwerkelijk was gebiopteerd. Hierbij werd gerekend met de opbrengst van mannen die wél waren gebiopteerd. Dit kan een zekere bias introduceren, maar geeft waarschijnlijk een wat ongunstiger beeld dan in werkelijkheid, want de biopsten werden met name afgenomen bij de patiënten met een wat hoger risicoprofiel.
- Het cohort betreft alleen patiënten die via de huisarts zijn verwezen. De huidige resultaten kunnen daarom niet direct worden toegepast op patiënten die op een andere manier in het traject komen, bijvoorbeeld na analyse vanwege LUTS of na interne verwijzing.
- De gerichte biopsten werden volgens cognitieve fusie tussen MRI en TRUS afgenomen, *freehand*. In de FUTURE-trial is voor patiënten met een eerder negatief biopst aangetoond dat deze strategie vergelijkbare uitkomsten heeft als softwarefusie of MRI-

in-bore prostaatbiopsten, maar het betrof hier patiënten met een eerder negatief biopst [11].

- Er werd biparametrische en niet multiparametrische MRI gebruikt, zoals door de PI-RADS-commissie wordt geadviseerd. De laatste jaren zijn er echter verschillende studies en meta-analyses verschenen die beide protocollen met elkaar hebben vergeleken en een vergelijkbare sensitiviteit en specificiteit melden voor de detectie van significant prostaatacarcinoom [18, 19]. De PI-RADS-commissie heeft dan ook recent in een officieel statement laten weten dat een bpMRI een acceptabele optie is bij biopstnaïeve patiënten [20].
- De situatie waarin alleen gerichte biopsten worden genomen, zal ook in de verdere behandeling op vele momenten impact hebben. Voorbeelden hiervan zijn de risico-inschatting voor *active surveillance* versus de indicatie voor actieve behandeling, follow-upbiopsten tijdens *active surveillance*, risico-inschatting voor disseminatieonderzoek, planning van zenuwsparing tijdens prostatectomie, indicatie voor lymfeklierdissectie, etc.
- Grotere aantallen patiënten zouden de huidige resultaten verder valideren, maar deze zijn min of meer in lijn met de literatuur.

Verdere verfijning van het diagnostisch pad

Er zijn vele opties denkbaar om de het diagnostisch pad verder te verfijnen.

- PI-RADS 3.** Het initieel achterwege laten van biopsten bij PI-RADS 3-laesies zou 11 % van de biopstindicaties vermijden, 11 % van de Gleason 3+3=6-tumoren en 3 % van de significante tumoren missen. Bij PI-RADS 3 én density $<0,15$ ng/ml/ml én een normaal rectaal toucher zouden deze getallen respectievelijk 6 %, 3 % en 0 % zijn.
- Rectaal toucher.** Van de 73 mannen met een afwijkend rectaal toucher, hadden er 13 (18 %) een normale MRI. Omgerekend hadden 3 patiënten Gleason 3+3=6 en 3 patiënten significante kanker. Deze (kleine) groep wél biopsteren levert 4 % meer biopstindicaties op, 3 % meer Gleason 3+3=6- en 3 % meer significante tumoren.
- Preselectie voor MRI.** In ons pad onderging iedereen een MRI. In Nederland wordt regelmatig de prostaatwijzer sequentieel met de MRI ingezet, dat wil zeggen dat er pas een MRI wordt verricht als de prostaatwijzer afwijkend. Dit lijkt logisch, maar de strategie wijkt af van de uitkomsten van de grote MRI-studies, zoals PROMIS en PRECISION [2, 6]. Reesink et al. lieten eerder zien dat, alhoewel er met deze strategie inderdaad op het aantal MRI-scans kan worden bespaard, significante tumoren kunnen worden gemist (bij afkappunt prostaatwijzer 20,0 %: 53 % minder MRI's, maar 19 % relatief gemiste significant prostaatacarcinoom; bij afkappunt prostaatwijzer 12,5 %: 31 % minder MRI's, maar 7 %

Figuur 2 Voorbeeld van een risico-gebaseerd, MRI-gericht protocol bij de verdenking op prostaatkarcinoom. Door de PSA-density (dens) te berekenen, kan een preselectie voor MRI worden gedaan. Een afwijkend rectaal toucher (DRE) blijft altijd een reden voor nader onderzoek. Alleen bij een afwijkende MRI is er een indicatie voor gerichte bipten (TB), die worden gecombineerd met bipten rondom de laesie.

Bij PI-RADS 3 is er een biptindicatie bij een hoge PSA-density. Het kleine deel van mannen met een PI-RADS 5 laesie met negatieve bipten wordt door middel van PSMA (prostaatspecifiek membraanantigeen) gecontroleerd. Er wordt een standaard follow-up geadviseerd. *bp* biparametrisch, *BRCA* breast cancer gen, *PSA* prostaatspecifiek antigeen, *TRUS* transrectal ultrasound

relatief gemiste significant prostaatkarcinoom) [5]. Bij een pad met MRI als eerste stap worden minder significante tumoren gemist dan wanneer eerst de de prostaatwijzer wordt ingevuld. Figuur 2 presenteert een mogelijkheid voor een op risico gebaseerd MRI-pad.

Het diagnostisch pad voor de verdenking op prostaatkarcinoom bestaat tegenwoordig uit een keten van stappen waarin huisarts, uroloog, radioloog, nucleair geneeskundige en patholoog samenwerken. De indicatie voor en kwaliteit van iedere stap beïnvloeden het vervolg. Binnen bestaande richtlijnen zijn er per centrum of behandelaar natuurlijk specifieke keuzes te maken. Het is belangrijk om inzicht te hebben in de eigen resultaten, om te kunnen vergelijken, veranderen en verbeteren.

In dit kader is de *Dutch Registry Of Prostate Pathway using Imaging and Targeted biopsy only* ('DROPP-IT') gestart. Aangesloten centra zullen jaarlijks geanonimiseerd data delen en deze vergelijken op patiëntkarakteristieken, biptindicaties, MRI-uitkomsten, manier van bipteren, pathologie-uitslagen en uitkomsten van follow-up. Door met andere centra te vergelijken, kan inzicht worden verkregen in de eigen kwaliteit, maar kunnen ook de resultaten van centrumspecifieke details en verfijningen van het protocol worden geëvalueerd.

Conclusie

Bij de verdenking op prostaatkarcinoom via de huisarts met laagdrempelig een MRI-scan resulteert:

1. het achterwege laten van systematische bipten bij een normale MRI, in een daling van het aantal biptindicaties met bijna 1 op 3, met als gevolg dat 7% van de significante tumoren wordt gemist;
2. het achterwege laten van systematische bipten bij een afwijkende MRI en vertrouwen op gerichte bipten alleen, resulteert in een daling van ongeveer 75% van de biptcores per onderzoek, met als gevolg dat 9% van de significante tumoren wordt gemist.

Met inzicht in de eigen resultaten en prospectieve registratie, kunnen deze bevindingen worden gebruikt om te komen tot verdere verbetering van het diagnostisch pad voor patiënten met de verdenking prostaatkanker.

Patiëntensamenvatting

Door bij patiënten met de verdenking op prostaatkanker volledig af te gaan op de MRI-scan en ook alleen gerichte bipten te nemen, wordt een beperkt percentage belangrijke vormen van prostaatkanker gemist. Aan de andere kant daalt het aantal mannen bij wie het onderzoek nodig is en het aantal bipten

dat wordt afgenomen. Vaste controlemomenten kunnen dit eventueel ondervangen. Goed inzicht in eigen patiëntenstromen, MRI- en biopresultaten zijn een voorwaarde voor veranderingen binnen het protocol.

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

- Mottet N, Bergh RCN van den, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer—2020 update. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol*. 2021;79(2):243–62.
- Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med*. 2018;378(19):1767–77.
- 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*. 2020;78(3):402–14.
- Roobol MJ, Verbeek JFM, Kwast T van der, et al. Improving the Rotterdam European randomized study of screening for prostate cancer risk calculator for initial prostate biopsy by incorporating the 2014 International Society of Urological pathology Gleason grading and cribriform growth. *Eur Urol*. 2017;72(1):45–51.
- Reesink DJ, Schilham MGM, Hoeven EJ van der, et al. Comparison of risk-calculator and MRI and consecutive pathways as upfront stratification for prostate biopsy. *World J Urol*. 2020; <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03488-2>.
- 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(10071):815–22.
- Ploussard G, Borgmann H, Briganti A, et al. Positive pre-biopsy MRI: are systematic biopsies still useful in addition to targeted biopsies? *World J Urol*. 2019;37(2):243–51.
- Ahdoot M, Wilbur AR, Reese SE, et al. MRI-targeted, systematic, and combined biopsy for prostate cancer diagnosis. *N Engl J Med*. 2020;382(10):917–28.
- Ahdoot M, Lebastchi AH, Long L, et al. Using Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS) scores to select an optimal prostate biopsy method: a secondary analysis of the Trio study. *Eur Urol Oncol*. 2021; <https://doi.org/10.1016/j.euo.2021.03.004>.
- Leest M van der, Cornel E, Israël B, et al. Biopsy in biopsy-naïve men with elevated prostate-specific antigen: a large prospective multicenter clinical study. *Eur Urol*. 2019;75(4):570–8.
- Wegelin O, Exterkate L, Leest M van der, et al. The FUTURE trial: a multicenter randomised controlled trial on target biopsy techniques based on magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer in patients with prior negative biopsies. *Eur Urol*. 2019;75(4):582–90.
- Epstein JI, Amin MB, Reuter VE, et al. Contemporary Gleason grading of prostatic carcinoma: an update with discussion on practical issues to implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(4):e1–e7.
- Roobol MJ, Schröder FH, Hugosson J, et al. Importance of prostate volume in the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) risk calculators: results from the prostate biopsy collaborative group. *World J Urol*. 2012;30(2):149–55.
- Barentsz JO, Weinreb JC, Verma S, et al. Synopsis of the PI-RADS v2 guidelines for multiparametric prostate magnetic resonance imaging and recommendations for use. *Eur Urol*. 2016;69(1):41–9.
- Bergh RC van den, Albertsen PC, Bangma CH, et al. Timing of curative treatment for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol*. 2013;64(2):204–15.
- Stavrinides V, Giganti F, Trock B, et al. Five-year outcomes of magnetic resonance imaging-based active surveillance for prostate cancer: a large cohort study. *Eur Urol*. 2020;78(3):443–51.
- Ghani KR, Dundas D, Patel U. Bleeding after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: a study of 7-day morbidity after a six-, eight- and 12-core biopsy protocol. *BJU Int*. 2004;94(7):1014–20.
- Kuhl CK, Bruhn R, Krämer N, et al. Abbreviated biparametric prostate MR imaging in men with elevated prostate-specific antigen. *Radiology*. 2017;285(2):493–505.
- Kang Z, Min X, Weinreb J, et al. Abbreviated biparametric versus standard multiparametric mri for diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2019;212(2):357–65.
- Schoots IG, Barentsz JO, Bittencourt LK, et al. PI-RADS committee position on MRI without contrast medium in biopsy-naïve men with suspected prostate cancer: narrative review. *AJR Am J Roentgenol*. 2021;216(1):3–19.

dr. Roderick C.N. van den Bergh, uroloog

drs. Daan J. Reesink, uroloog

drs. Lieke Wever, uroloog

drs. Timo F.W. Soeterik, uroloog

drs. Sandrine van Selm, uroloog

drs. Pascal E.F. Stijns, uroloog

dr. Erik J.R.J. van der Hoeven, radioloog

dr. Peter C. de Bruin, patholoog

dr. Harm H.E. van Melick, uroloog