

De FUTURE trial: fusiegerichte biopten van de prostaat door de combinatie van 'real-time' echografie en MR-beeldvorming

The FUTURE trial: fusion target biopsy of the prostate using the combination of real-time ultrasound and MR images

drs. O. Wegelin¹, dr. H.H.E. van Melick², dr. D.M. Somford³, dr. J.P.A. van Basten³, dr. J.A. Kummer⁴, drs. W. Vreuls⁵, prof. dr. J.L.H.R. Bosch⁶ en prof. dr. J.O. Barentsz⁷

Samenvatting

Prostaatcarcinoom is de meest voorkomende maligne aandoening bij mannen in Nederland en de diagnostiek vindt in het algemeen plaats door middel van 'random' transrectale echogelegeide biopten. Echogelegeide biopsie kent echter een lage sensitiviteit en leidt tevens tot het ongewenst diagnosticeren van verwaarloosbare tumoren ('overdiagnostiek'). Multiparametrische (mp) MRI heeft een hogere sensitiviteit voor de detectie van prostaatcarcinoom dan echografie en detecteert vooral de klinisch significante tumoren. Hierdoor is het mogelijk geworden om op basis van de mpMRI-beelden gerichte prostaatbiopten af te nemen. Op dit moment worden

verschillende technieken gebruikt voor het verrichten van MRI-geleide prostaatbiopten en bestaat er nog geen consensus over welke biopsietechniek het meest nauwkeurig is. De FUTURE trial is een prospectieve gerandomiseerde gecontroleerde multicentrumstudie waarin wordt bestudeerd welke van de 3 gangbare MRI-geleide biopsietechnieken de hoogste sensitiviteit heeft met betrekking tot de detectie van significant prostaatcarcinoom bij patiënten met eerdere negatieve transrectale echogelegeide biopten en een blijvende klinische verdenking op prostaatcarcinoom.

(Ned Tijdschr Oncol 2015;12:235-8)

Summary

Prostate cancer is the most common malignancy amongst men in the Netherlands. Current diagnostics using transrectal ultrasound guided biopsy is renowned for its limited sensitivity, and its high detection rate for clinically insignificant cancers. The introduction of mp-MRI has boosted the sensitivity of imaging for the detection of predominantly clinically significant prostate cancer. Due to these developments MR-targeted biopsy has become available. Currently several different tech-

niques for MR-target biopsy are applied, however there is no consensus which biopsy technique is most accurate. The FUTURE trial is a prospective, randomized controlled multicentre trial investigating the detection rates of significant prostate cancer in men with a persistent clinical suspicion on prostate cancer and previous negative random ultrasound guided prostate biopsies, using 3 commonly used MR-targeted biopsy techniques.

¹arts-onderzoeker urologie, afdeling Urologie, St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein/Utrecht, ²uroloog, afdeling Urologie, St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein/Utrecht, ³uroloog, afdeling Urologie, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, ⁴patholoog, afdeling Pathologie, St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein/Utrecht, ⁵patholoog, afdeling Pathologie, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, ⁶uroloog, afdeling Urologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, ⁷radio-
loog, afdeling Radiologie, Radboudumc. Correspondentie graag richten aan dhr. drs. O. Wegelin, arts-onderzoeker urologie, afdeling Urologie, St. Antonius Ziekenhuis Nieuwegein/Utrecht, Postbus 2500, 3430 EM Nieuwegein, tel.: 088 320 25 54, e-mailadres: o.wegelin@antoniuziekenhuis.nl
Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: beeldfusie, MRI-geleide biopten, prostaatanker, RCT

Keywords: image fusion, MRI-guided biopsy, prostate cancer, RCT

Inleiding

Prostaatacarcinoom is de meest voorkomende kwaadaardigheid bij mannen in Nederland, met een incidentie van 11.428 in 2011.¹ De verwachting is dat de incidentie van prostaatacarcinoom het komende decennium zal toenemen tot 17.000 per jaar in 2020, voornamelijk onder invloed van de vergrijzing van de bevolking.² De huidige standaard voor het detecteren van prostaatacarcinoom is het transrectaal echogeleid systematisch 'random' bioteren van de prostaat, waarbij wordt geadviseerd een minimum van 8 bioteren uit de perifere zone af te nemen en bij een prostaatvolume van >40 ml minimaal 10 bioteren.^{3,4} Prostaatacarcinoom kent echter geen typische echografische kenmerken en is derhalve veelal niet te onderscheiden van benigne prostaatweefsel op basis van het echobeeld.^{4,5} In het verleden werd weliswaar hypo-echogeniciteit geassocieerd met de aanwezigheid van prostaatacarcinoom, maar recent onderzoek toonde aan dat de sensitiviteit van gerichte bioteren uit hypo-echogene zones kleiner is dan 11%.⁵ Bovendien is bekend dat bij een tweede sessie 'random' echogeleide bioteren in 25% van de gevallen alsnog prostaatacarcinoom wordt aangetoond.⁶

Prostaatkanker kent meerdere uitingvormen; zowel agressieve vormen waarbij een invasieve behandeling noodzakelijk is, als indolente vormen waarbij een afwachtend beleid volstaat. Toch is er na de diagnose van indolente prostaatkanker vaak sprake van onrust en derhalve een actieve behandelwens bij patiënten, hetgeen kan leiden tot overbehandeling. Daarnaast is het poliklinisch controleren van deze indolente vormen van prostaatkanker een bron van extra kosten. De combinatie van PSA-testen en het afnemen van systematische bioteren kent een hoog risico op detectie van indolent prostaatkanker en daaraan gerelateerd een risico op overbehandeling.⁷

Multiparametrisch MRI (mpMRI)-onderzoek bestaat uit een combinatie van T2-gewogen (T2W)-beelden en minimaal 2 functionele MRI-technieken, te weten de 'Diffusion Weighted'-MRI (DWI-MRI) en 'Dynamic Contrast Enhanced'-MRI (DCE-MRI).⁸ DW-MRI levert informatie over de snelheid van beweging van watermoleculen over celmembranen in weefsel. Deze snelheid is bij zeer celrijk weefsel, zoals bij klinisch significant prostaatkanker, gereduceerd. DCE-MRI geeft informatie over de doorbloeding en de permeabiliteit van de bloedvaten van laesies in de prostaat. Prostaatacarcinoom is op DCE-MRI te herkennen aan toename van doorbloeding en permeabiliteit van de vaten.

Invoering van mpMRI in het diagnostisch traject van prostaatacarcinoom heeft bijgedragen aan een sterke verbetering van de sensitiviteit van beeldvorming bij zowel de detectie als bij de stadiëring van significant prostaatacarcinoom.^{4,9-11}

Het systematisch beoordelen van mpMRI is mogelijk geworden door middel van het PIRADS ('Prostate Imaging-Reporting and Data System')-scoringstelsel van 1-5, waarbij een hogere score is gecorreleerd met een grotere kans op de aanwezigheid van significant prostaatkanker.^{8,12} Eerste resultaten laten zien dat een PIRADS-score van 4 of 5 een detectiepercentage van significante kankers van ongeveer 86% geeft, een PIRADS-score van 3 een detectie van 15% en een PIRADS-score van 1 of 2 een detectie van 5%.¹³ Deze detectiepercentages zijn momenteel echter nog sterk afhankelijk van de expertise van de radioloog en de gehanteerde biopsietechniek.

Moore et al. toonden in een systematisch overzichtartikel dat patiënten met negatieve echogeleide prostaatbioteren en een persisterende klinische verdenking op prostaatacarcinoom (PSA >4 ng/ml en/of oplopend PSA) in 69% van de gevallen voor tumor verdachte afwijkingen hadden op mpMRI en dat bij gerichte bioteren van deze afwijkingen in 70% van de casus prostaatacarcinoom werd aangetroffen.¹⁴ Overduin et al. lieten in een overzicht van 10 studies over MRI-geleide bioteren (MRGB) zien, dat bij in totaal 709 mannen met klinische verdenking op prostaatacarcinoom (PSA >4 ng/ml en/of afwijkend rectaal toucher), ondanks negatieve echogeleide prostaatbioteren, met MRI-geleide herhaalbioteren in 8-59% (mediaan 42%) van de gevallen alsnog prostaatacarcinoom kon worden vastgesteld.^{15,16}

Op basis van de bovenstaande onderzoeken wordt in de meest recente Nederlandse en Europese Prostaatkankerrichtlijn geadviseerd een mpMRI te maken bij patiënten met negatieve prostaatbioteren en een persisterende klinische verdenking op prostaatacarcinoom.^{3,4} Bij verdachte laesies (PIRADS >2) wordt vervolgens geadviseerd directe MRGB in het MRI-apparaat te verrichten.⁴ Dit advies geeft echter praktische problemen, omdat MRGB niet op grote schaal beschikbaar is en expertise vereist. Met MRI-echofusie worden 2 beeldvormingsmodaliteiten met elkaar gefuseerd, door de eerder gemaakte mpMRI-beelden te projecteren over de 'real-time' echobeelden. Hierdoor kan het beste van 2 werelden worden gecombineerd, namelijk de hoge sensitiviteit van mpMRI-beelden en de praktische bruikbaarheid van echogeleide bioteren. Enkele studies toonden dat MRI-echofusiegeleide bioteren een hoge mate van prostaatacarcinoomdetectie heeft bij herhaalbioteren (53-59,4%) en dat gerichte bioteren significant meer tumor detecteren dan systematische bioteren.¹⁷⁻¹⁹ Een eveneens gebruikte methode van gericht bioteren is het zogenoemde cognitief echogeleid (TRUS) bioteren, waarbij de informatie van de mpMRI wordt gebruikt om verdachte gebieden van de prostaat gericht

te bioteren zonder fusie van beeldvorming. Dit houdt in dat met de mpMRI-beelden in het achterhoofd men echogeleid de prostaatbipten uitvoert. Labanaris et al. toonden aan dat cognitieve echogeleide bipten bij een grote groep (n=170) patiënten met een klinische verdenking op prostaatacarcinoom (PSA >4 ng/ml en/of afwijkend rectaal toucher) ondanks eerdere negatieve echogeleide prostaatbipten, in 73,9% van de gevallen alsnog prostaatacarcinoom detecteerde.²⁰ Alle 3 de technieken lijken geassocieerd te zijn met een verhoogde detectiekans op prostaatacarcinoom, maar zijn nooit eerder in één cohort direct met elkaar vergeleken. Er bestaat op dit moment dan ook geen consensus over welke techniek van gerichte prostaatbiptie de voorkeur verdient.

Studieopzet

De FUTURE trial (NL48777.100.14) is een prospectieve gerandomiseerde gecontroleerde multicentrumstudie waarin wordt onderzocht wat de detectiekansen zijn van 3 verschillende gerichte biptietechnieken bij patiënten met een persisterende klinische verdenking op prostaatacarcinoom (PSA >4 ng/ml en/of afwijkend rectaal toucher) ondanks eerdere echogeleide prostaatbipten met negatieve uitkomst. De primaire uitkomstmaat is de detectie van significant prostaatacarcinoom. De definitie 'significant prostaatacarcinoom' is gebaseerd op de Gleasons score (mate van agressiviteit van prostaatkanker), de lengte van kanker per bipt, het PSA-niveau en het klinische stadium van de ziekte. Secundaire uitkomstmaten zijn het aantal voor tumor verdachte laesies op mpMRI, de mate van tumorverdenking per laesie (uitgedrukt in de PIRADS-score) en histopathologische validatie van de mpMRI-beelden. Daarnaast zullen patiëntgerelateerde uitkomsten en morbiditeit ten gevolge van de bipten (zoals hematurie en infecties) worden onderzocht. Tevens zal een kosteneffectiviteitsanalyse van de 3 verschillende biptietechnieken worden uitgevoerd. Hiertoe zullen de directe kosten van de interventie, de indirecte kosten van de interventie voor de patiënt (bijvoorbeeld medische consumptie en productiviteitsverlies) en de effectiviteit worden gecombineerd om een indruk te krijgen van de totale kosteneffectiviteit.

Bij diagnostische accuratessestudies (zoals de FUTURE trial) worden nieuwe diagnostische methoden vergeleken met een gouden standaard. De vergelijking-modaliteit voor deze studie zou idealiter een radicale prostatectomie zijn; dit levert vanzelfsprekend onoverkomelijke ethische bezwaren op. Bij patiënten bij wie geen of verwaarloosbaar prostaatacarcinoom wordt vastgesteld door middel van gerichte bipten, kan men immers ter validatie niet een chirurgische interventie toepassen die aanzienlijke morbiditeit kent. Als alternatief

zouden systematische, 'random' echogeleide bipten kunnen worden genomen. Deze test heeft echter (zoals eerder beschreven) een matige sensitiviteit. Bovendien is het technisch onmogelijk de validatiebipten in dezelfde sessie af te nemen bij de MRGB. Deze praktische problemen kunnen leiden tot een lastig methodologisch dilemma bij de validatie van de gerichte bipten. Van de 3 technieken van gerichte bipten is de afgelopen jaren de meeste ervaring opgedaan met MRGB en is het wetenschappelijke onderzoek naar de validatie van deze techniek het meest omvangrijk. Om deze praktische redenen is ervoor gekozen om de uitkomsten van MRI-echofusie en cognitieve gerichte bipten te valideren met aanvullende MRGB bij patiënten met een PIRADS-4- of -5-laesie en een negatieve uitkomst van de MRI-echofusie of cognitieve gerichte bipten. Daarnaast worden de uitkomsten van gerichte bipten vergeleken met zowel de uitkomsten van systematische, 'random' echogeleide bipten, als het serum-PSA-belooft gedurende de follow-upperiode van ten minste 2 jaar. In tegenstelling tot de MRGB-sessies, worden bij de MRI-echofusiebipten en cognitieve echografische bipten in dezelfde sessie wel systematische, 'random' echogeleide bipten afgenomen. Bij de directe MRGB worden herhaalde systematische, 'random' echogeleide bipten alleen op indicatie afgenomen. Het biochemische follow-uptraject bestaat uit serum-PSA-controles naar inzicht van de hoofdbehandelaar. Daaraan bijdragend zal een advies worden afgegeven, waarbij bij een individuele specifieke PSA-drempel (afhankelijk van de uitgangswaarde van het PSA en prostaatvolume) aanvullend onderzoek wordt geadviseerd. Twee jaar na afronding van studiedeelname zal een dossierreview plaatsvinden om te beoordelen of de diagnose prostaatacarcinoom inmiddels is gesteld en welke diagnostische middelen daarbij zijn toegepast.

De hypothese is dat de detectie van significant prostaatacarcinoom door middel van directe MRI-geleide en MRI-echofusiegeleide bipten minimaal gelijkwaardig zijn en dat deze beide meer significant prostaatacarcinoom detecteren dan cognitieve echogeleide bipten. Daarnaast wordt verwacht dat alle biptiestrategieën even veilig zijn.

Op basis van de eerder genoemde getallen uit de literatuur met betrekking tot detectiepercentages van verschillende biptietechnieken en percentages met tumor verdachte afwijkingen op mpMRI-beeldvorming werd een groepsgrootte van 674 patiënten berekend. Statistische analyse van de verkregen gegevens zal geschieden met behulp van Chi-squaretest, t-test, Mann-Whitney-U-test en multivariate logistische regressietest.

Inclusiecriteria zijn mannen van 18 jaar of ouder die minimaal 1 sessie negatieve prostaatbipten in de

afgelopen 4 jaar ondergingen met een persisterende klinische verdenking op prostaatacarcinoom gebaseerd op een PSA van >4 ng/ml en/of een afwijkend rectaal toucher. Exclusiecriteria zijn mannen met een bewezen urineweginfectie of die eerder MRI-geleide gerichte prostaatbipten ondergingen of die eerder gediagnosticeerd prostaatacarcinoom hebben of de onmogelijkheid om mpMRI of gerichte bipten te ondergaan.

Patiënten zullen allen een 'state-of-the-art' mpMRI van hun prostaat ondergaan die door middel van 'central review' door 1 ervaren uroradioloog wordt beoordeeld volgens de PIRADS 2.0-criteria.²¹ Patiënten met PIRADS 3-5 verdachte afwijkingen zullen worden gerandomiseerd tot het ondergaan van 1 van de 3 targetbiopsiestrategieën; directe MR-geleide biopsie, MRI-echofusiebiopsie of cognitieve echografische biopsie. De afgenomen bipten worden door 1 ervaren uropatholoog per centrum beoordeeld.

Primaire inclusie vindt plaats in het St. Antonius Ziekenhuis in Nieuwegein/Utrecht of het Canisius Wilhelmina Ziekenhuis in Nijmegen. Patiënten uit heel Nederland kunnen naar deze centra worden verwezen voor deelname aan de FUTURE trial. Bij het verwijzen van patiënten dient een kopie van de uitslag van de laatste bipten, het PSA-beloop en de uitkomsten van eerdere klinische stadiëring (ten minste rectaal toucher en echografie) te worden meegestuurd. De mpMRI-diagnostiek en targetbiopsieprocedures vinden plaats in Nieuwegein, Utrecht of Nijmegen. Na het afnemen van bipten zullen patiënten de uitslag hiervan via de initiële hoofdbehandelaar te horen krijgen. Bij een negatieve mpMRI of negatieve bipten zal de serum-PSA-follow-up via de initiële hoofdbehandelaar lopen. Derhalve wordt gewaarborgd dat patiënten terugkeren naar het primair verwijzende centrum. Voor het verwijzende centrum zijn geen kosten verbonden aan deze studiedeelname.

Referenties

1. Nederlandse Kankerregistratie. Cijfers over kanker, 2013. Te raadplegen via www.cijfersoverkanker.nl (bekeken op 6 juni 2014).
2. KWF-Signaleringscommissie kanker, 2011. Te raadplegen via www.kwf.nl/SiteCollectionDocuments/rapport-Kanker-in-Nederland-tot-2020.pdf (bekeken op 6 juni 2014).
3. European Association of Urology. Guideline prostate cancer 2013. Te raadplegen via www.uroweb.org/gls/pdf/09_Prostate_Cancer_LR.pdf (bekeken op 6 juni 2014).
4. Nederlandse Vereniging voor Urologie. Richtlijn prostaatacarcinoom 2013-2014. Te raadplegen via <http://richtlijndatabase.nl/richtlijn/prostaatacarcinoom/algemeen.html> (bekeken op 6 juni 2014).
5. Heijmink SW, Van Moerkerk H, Kiemeny LA, et al. A comparison of the diagnostic performance of systematic versus ultrasound-guided biopsies of prostate cancer. *Eur Radiol* 2006;16(4):927-38.

6. Welch HG, Fisher ES, Gottlieb DJ, et al. Detection of prostate cancer via biopsy in the Medicare-SEER population during the PSA era. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(18):1395-400.
7. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009;360(13):1320-8.
8. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol* 2012;22(4):746-57.
9. Pinto F, Totaro A, Calarco A, et al. Imaging in prostate cancer diagnosis: present role and future perspectives. *Urol Int* 2011;86(4):373-82.
10. Pinto F, Totaro A, Palermo G, et al. Imaging in prostate cancer staging: present role and future perspectives. *Urol Int* 2012;88(2):125-36.
11. Somford DM, Hamoen EH, Futterer JJ, et al. The predictive value of endorectal 3 Tesla multiparametric magnetic resonance imaging for extraprostatic extension in patients with low, intermediate and high risk prostate cancer. *J Urol* 2013;190(5):1728-34.
12. Rastinehad AR, Baccala AA Jr, Chung PH, et al. D'Amico risk stratification correlates with degree of suspicion of prostate cancer on multiparametric magnetic resonance imaging. *J Urol* 2011;185(3):815-20.
13. Pokorny MR, De Rooij M, Duncan E, et al. Prospective study of diagnostic accuracy comparing prostate cancer detection by transrectal ultrasound-guided biopsy versus magnetic resonance (MR) imaging with subsequent MR-guided biopsy in men without previous prostate biopsies. *Eur Urol* 2014;66(1):22-9.
14. Moore CM, Robertson NL, Arsanian N, et al. Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review. *Eur Urol* 2013;63(1):125-40.
15. Overduin CG, Futterer JJ, Barentsz JO. MRI-guided biopsy for prostate cancer detection: a systematic review of current clinical results. *Curr Urol Rep* 2013;14(3):209-13.
16. Hoeks CM, Schouten MG, Bomers JG, et al. Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. *Eur Urol* 2012;62(5):902-9.
17. Pinto PA, Chung PH, Rastinehad AR, et al. Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided prostate biopsy improves cancer detection following transrectal ultrasound biopsy and correlates with multiparametric magnetic resonance imaging. *J Urol* 2011;186(4):1281-5.
18. Hadaschik BA, Kuru TH, Tulea C, et al. A novel stereotactic prostate biopsy system integrating pre-interventional magnetic resonance imaging and live ultrasound fusion. *J Urol* 2011;186(6):2214-20.
19. Sonn GA, Natarajan S, Margolis DJ, et al. Targeted biopsy in the detection of prostate cancer using an office based magnetic resonance ultrasound fusion device. *J Urol* 2013;189(1):86-91.
20. Labanaris AP, Engelhard K, Zugor V, et al. Prostate cancer detection using an extended prostate biopsy schema in combination with additional targeted cores from suspicious images in conventional and functional endorectal magnetic resonance imaging of the prostate. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010;13(1):65-70.
21. European Society of Urogenital Radiology. www.esur.org/esur-guidelines/prostate-mri.

Ontvangen 30 maart 2015, geaccepteerd 8 juli 2015.