

KEYWORDS: ELAUT-PRIJS VOOR KLINISCHE PRESENTATIE

PROSTATE – PROSTATE
CANCER – TRANSRECTAL
ULTRASONOGRAPHY –
MAGNETIC RESONANCE –
BIOPSY – FOCAL THERAP

HISTOSCANNING™, BETERE BEELDVORMING VOOR PROSTAATKANKER?

Inge Peeters

Dienst urologie, UZ Brussel, VUB

De huidige diagnose- en stadiëringmethoden voor prostaatkanker missen precisie om te voorspellen welke patiënten een prostaatbiopsie nodig hebben en welke patiënten met positieve biopsie best behandeld worden. Magnetische resonantie zou die rol kunnen vervullen maar is te ingewikkeld, te duur en te weinig beschikbaar. HistoScanning™, computergeassisteerde prostaatechografie, kan een waardevol alternatief worden. Naast het echobeeld wordt een 3D-kleurenmap van de prostaat bekomen, waarop verdachte zones rood gekleurd zijn. De eerste klinische studies zijn zeer hoopgevend. De eerste klinische toepassingen confronteren ons met enkele beperkingen, zoals artefacten, maar lijken toch een goede leerschool voor de verdere ontwikkeling van deze techniek. PHS kan uitgroeien tot een eerstelijnsbeeldvormingstechniek voor vroegtijdige prostaatkankerdetectie, biopsiebegeleiding en wie weet voor focale behandeling.

INLEIDING

Diagnose en stadiumbepaling van prostaatkanker berusten op digitale rectale palpatie van de prostaat, PSA-dosering in het serum, transrectale echografie en prostaatbiopsie. Door het toenemend gebruik van PSA en prostaatbiopsies worden steeds meer tumoren in een vroeg stadium, het klinisch T1c-stadium, ontdekt. Hoeveel juist hangt af van de PSA-detectiegrens die de clinicus hanteert om over te gaan tot prostaatbiopsie. Bij een lage grens worden maar globaal meer klinisch gelokaliseerde prostaatacarinoma ontdekt, zij het met procentueel meer negatieve biopsieresultaten.

Dat is dus enerzijds een goede zaak want dat zijn tumoren die meestal in aanmerking komen voor een eventuele curatieve behandeling. Anderzijds worden er zo dus meer onnodige want negatieve biopsies uitgevoerd en weten we dat er in een substantieel aantal van de positieve biopsies sprake is van 'overdiagnose'. Dat wil zeggen dat er tumoren ontdekt worden die eigenlijk nooit bedreigend zullen worden voor

de patiënt. Zelfs indien we weten bij wie het risico op problemen of sterfte door prostaatkanker zeer laag is, dan nog kunnen er teveel onnodige behandelingen volgen om verschillende redenen.

BEELDVORMING

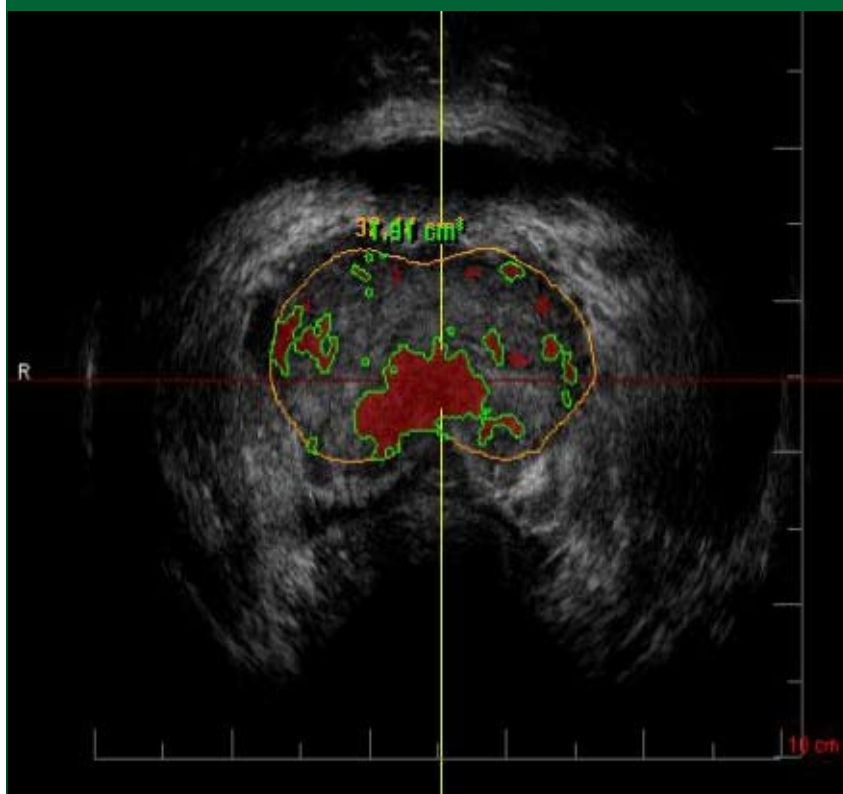
Een adequate methode om de prostaattumor in beeld te brengen zou dit probleem kunnen verhelpen. Vandaag wordt magnetische resonantie (MR) erkend als het beste onderzoek hiervoor (1). Maar er zijn teveel beperkingen verbonden aan deze techniek: de beschikbaarheid is laag, de wachlijsten zijn dus lang en het is een duur onderzoek. Goede resultaten worden ten andere enkel bekomen in enkele gespecialiseerde centra met speciale uitrusting (rectale antenne, gerobotiseerd biopsietoestel), met kennis van specifieke technieken (spectroscopie en/of contrast MR) en vooral uitgevoerd door zeer 'toegewijde' radiologen. Niet echt een haalbare kaart in de dagdagelijkse urologische praktijk.

Transrectale echografie (TRUS) is al meer dan 30 jaar het meest gebruikte beeldvormingonderzoek voor de prostaat. Vooral de mogelijkheid om echogeleide biopsies te nemen is een onvolprezen pluspunt. Maar voor diagnose en meting van de kleine tumoren schiet deze techniek tekort. Pogingen om dit te verbeteren door toepassing van Doppler, contrast, harmonische beeldvorming en meer recent sono-elastografie hebben tot nog toe geen overtuigende voordelen opgeleverd (2).

HISTOSCANNING™

HistoScanning™ (PHS = *Prostate HistoScanning*) is een beeldvormingstechniek die driedimensionale (3D) transrectale echografie combineert met een computerprogramma voor weefseltypering en -herkenning. De 3D-beelden worden bekomen door de transrectale echosonde te monteren op een roterende motor die toelaat in minder dan 60 seconden de volledige prostaat te 'doorbladeren'. Het principe berust op de wetenschap dat

Figuur 1: 3D-kleurenmap van de prostaat waar het goedaardig weefsel in grijs en het verdachte weefsel in rood wordt aangeduid.



Tabel 1: Predictieve waarden van HistoScanning mbt aanwezigheid van prostaat-kankerletsels $\geq 0,5\text{cc}$.

Sensitiviteit	12/12	100%
Specificiteit	13/16	81,25%
Positief predictieve waarde	12/15	80%
Negatieve predictieve waarde	13/13	100%

histologische weefselveranderingen herkenbaar zijn op echografie en dus logischerwijze gewijzigde geluidgolfpatronen voortbrengen. Wanneer die wijzigingen uitgesproken zijn dan wordt dat op de echografie vertaald naar een herkenbaar letsel. Discrete en met het oog niet herkenbare wijzigingen kunnen aan de hand van wiskundige berekeningen uitvergroot worden. Het volstaat dan aan de computer de opdracht te geven dit met bijvoorbeeld een kleurencode aan te duiden. Door combinatie van de echobeelden met een rode kleurcode verkrijgen we een 3D-kleurenmap van de prostaat waar het goedaardig weefsel in grijs en het verdachte weefsel in rood wordt aangeduid (**Figuur 1**). Sinds 2008 is het systeem ook uitgerust met een *volumetric tool* dat, zoals de naam het

aangeeft, toelaat om tumorvolumes tot 0,01cc te meten. Dat is uitermate nuttig want prostaattumorvolume is een belangrijke prognostische parameter; tumoren $< 0,5\text{cc}$ worden doorgaans als klinisch niet relevant beschouwd.

STUDIES

De uitvinder van PHS, ingenieur Dror Nir, liet de toepassing eerst testen bij patiënten met ovariumtumoren (3). Dit bleek dermate succesvol dat tussen 2004 en 2006 op de dienst urologie van het UZ Brussel een eerste klinische studie bij prostaattumoren werd uitgevoerd. 29 patiënten met stadium T1c-prostaatkanker (nor-

maal rectaal onderzoek en normale transrectale echografie maar gestegen PSA en positieve prostaatbiopsie) ondergingen de dag voor de geplande radicale prostatectomie een PHS. Bij 14 patiënten werden de HistoScans geografisch vergeleken met de pathologische gegevens om na te gaan waar het kankerweefsel zich bevond en welke typische wiskundige veranderingen er konden vastgesteld worden aan de daaruit afkomstige geluidsgolven. Zo werd het systeem aangeleerd maligne letsels in de prostaat te herkennen. Bij de overige 15 patiënten werd PHS blind vergeleken met de pathologie. Bij iedereen werd de grootste tumor teruggevonden en werden multifocaliteit ($n = ?$) en bilateraliteit ($n = ?$) correct voorspeld. De correlatie tussen de door PHS voorspelde en pathologisch gemeten grootste tumordiameter bedroeg 0,89 (**Figuur 2**). Tevens bleek dat de 9 patiënten met extracapsulaire tumorgroei correct waren geïdentificeerd door PHS, dat weliswaar ook 1 vals-positieve aanduiding hierover had gegeven. In een achteraf bijkomende vergelijkende analyse van de volumes van alle prostaattumoren tussen 0,2 en 0,5cc (4) bleek de predictieve waarde van HistoScanning™ van dezelfde betrouwbaarheidsorde als MR (**Tabel 1**).

Deze eerste resultaten bij prostaatkanker waren onuitgegeven maar uiteraard in die zin te relativiseren omdat het onderzoek werd uitgevoerd bij geselecteerde patiënten en aan de hand van gaandeweg aangepaste onderzoekscriteria, zowel voor transrectale echografie, HistoScanning™ als pathologie.

In 2009 werd een vergelijkbare, maar ditmaal multicentrische, studie gestart. Met aangepaste technologie, o.a. werd het 3D-beeld bekomen door zowel sagittale als dwarse echotomo's op te slaan. En het pathologisch onderzoek van het verwijderde prostaatweefsel is nu gecentraliseerd (Bostwick Laboratories London). Deze studie is nog aan de gang. Er zijn wel al enkele preliminaire analyses uitgevoerd, zo blijkt de betrouwbaarheid van de voorspelling van de aanwezigheid van tumoren $> 0,2\text{cc}$ en $> 0,5\text{cc}$ per sextant (**Figuur 2**)

in deze opstelling zelfs superieur aan MR (Tabel 2).

KLINISCHE TOEPASSINGEN

Ondertussen worden reeds toestellen gefabriceerd voor gebruik in de kliniek. De PHS-computer wordt aangesloten op het echotoestel dat moet uitgerust zijn met de nodige software om haar gegevens over te laten nemen door de 'HistoScanner'. Mogelijke klinische toepassingen zijn legio en worden sinds 2009 in onze dienst met groeiend succes toegepast:

- uitsluiten prostaatcancer bij gestegen PSA op basis van een negatieve PHS: tot nog toe werden bij 40 patiënten toch verspreide biopten genomen, in 35 gevallen waren die eveneens negatief, bij 3 patiënten werd een niet significante prostaattumor (beperkt volume en laaggradig Gleason 4) aangetoond, 2 klinisch relevante tumoren werden gemist;
- aanduiden in welke zone een prostaatcancer zich bevindt bij gestegen PSA maar normale rectale palpatie en goedaardig echobeeld: bij 21 patiënten werd een klinisch relevant prostaatacarcinoom ontdekt dank zij aanwijzingen van de PHS;
- bepalen van het tumorvolume met de 'volumetric tool', wat bijdraagt tot de beslissingsname biopsie of afwachten of zeer nuttig is in geval van actieve opvolging

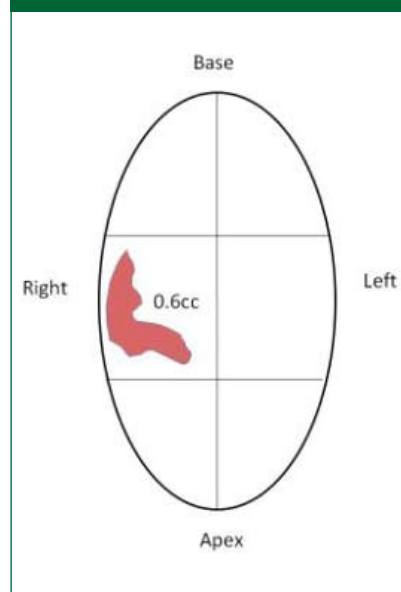
HET ONDERZOEK

Een PHS wordt ambulantly uitgevoerd, is zo goed als pijnloos en duurt ongeveer 15 minuten. Om artefacten door darmverontreiniging te vermijden wordt de patiënt gevraagd om de avond voor en de ochtend van het onderzoek een rectaal laxativum te gebruiken. Na inbrengen van de transrectale sonde wordt een klassieke TRUS uitgevoerd. De 3D-motor wordt magnetisch op de echosonde vastgeklikt en de prostaat wordt in focus gebracht. De 3D-opname duurt ongeveer 45 seconden, de patiënt wordt gevraagd niet te praten en zo stil mogelijk te blijven liggen om bewegingsartefacten tot een minimum

te herleiden. De transrectale sonde moet ook op een bepaalde afstand van de darmwand blijven om zogenaamde compressieartefacten te vermijden. Meestal worden er 2 of 3 opnames gemaakt. Daarna kan de scanner verwijderd worden. De analyse van de PHS-gegevens duurt 2 tot 5 minuten in functie van de grootte van de prostaat. Er is toch wel enige ervaring nodig om 'valse rode signalen' te herkennen.

Een prostaatbiopsie kan tijdens dezelfde onderzoekssessie uitgevoerd worden, op voorwaarde dat de patiënt preventief antibiotica heeft genomen. Voorlopig is het niet mogelijk een prostaatbiopsie rechtstreeks geleid door PHS uit te voeren, de rode kleurencode is dus (nog) niet te zien op het echoscherm waarop de biopsienaald kan gevolgd worden.

Figuur 2: Aanwezigheid van tumoren > 0,2cc en > 0,5cc kunnen per sextant voorspeld worden, hier een 0,6cc tumor in het rechter middenste sextant.



Tabel 2: Sensitiviteit en specificiteit van MRI en Prostaat HistoScanning (PHS) voor detectie van prostaattumoren vanaf 0,2cc en 0,5cc.

Volume at histology	MRI*	PHS
≥ 0,2cm ³		
Sensitiviteit	77%	88%
Specificiteit	91%	80%
≥ 0,5cm ³		
Sensitiviteit	90%	100%
Specificiteit	88%	97%

DE TOEKOMST

Voor zover deze eerste zeer hoopgevende resultaten verder kunnen bevestigd worden, zowel in studieverband als in de klinische praktijk, is PHS een onovertroffen beeldvormingonderzoek voor prostaatcancer.

PH-geleide biopsie is zeker een belangrijke en hopelijk te verwachten uitbreiding.

PHS kan ook uitgroeien tot een nuttige 'screeningtest' voor prostaatcancer, een soort mammografie voor de prostaat, op voorwaarde dat de hoge positief en negatief predictieve waarden die tot hiertoe enkel in de studies werden aangetoond ook in de dagelijkse praktijk worden bekomen.

En indien de deur naar focale behandeling van prostaatcancer, zij het op basis van brachytherapie, *High Intensity Focuses Ultrasound* (HIFU), cryotherapie of iets anders, ooit open gaat dan zou PHS wel eens de sleutel voor die deur kunnen worden.

Referenties

1. Engelbrecht MR, Huisman HJ, Laheij RJ et al. Discrimination of prostate cancer from normal peripheral zone and central gland tissue by using dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 203;229:248-52.
2. Sommerfield HJ, Garcia-Shurmann JM, Kuhne K et al. Prostate Cancer diagnosis using ultrasound elastography. Introduction of a novel technique and first clinical results. *Urology* 2003;42(7):941-5.
3. Lucidarme O, Akakpo JP, Laurate B et al. HistoScanning: a new computer aided diagnostic tool for distinguishing benign from malignant ovarian masses; A multicentric study report. Presented at the RSNA 2006, 92nd Scientific Assembly and Annual Meeting. November 26 - December 1, 2006. Chicago, IL - USA.
4. Braeckman J, Autier P, Garbar C, et al. Computer-aided ultrasonography (HistoScanning): a novel technology for locating and characterizing prostate cancer. *BJU International* 2008;101(3):293-8.