

Prostaatanker en Levenskwaliteit (QuOL) na Ablatherm-HIFU: High Intensity Focussed Ultrasound

Chris D'Hont

Stafspecialist Urologie-Oncologie, AZ Middelheim, ZNA, Antwerpen

Diensthoofd Urologie, Centrum voor Medische Expertise, Militair Hospitaal HCB-KA Brussel

Diensthoofd Medische Evaluatie & Medische Basiselectie Defensie, HCB-KA Brussel

Adj. Departementshoofd Centrum voor Medische Expertise HCB-KA Brussel

KEYWORDS: KEYWORDS: PROSTATE CANCER – HIFU – ABLATHERM – QUALITY OF LIFE

Sedert oktober 2000 behandelden we > 600 patiënten met *High Intensity Focussed Ultrasound* (HIFU) voor een gelokaliseerd adenocarcinoom (T1-3a N0M0) van de prostaat. De resultaten van onze eerste 500 opeenvolgende volledig evalueerbare patiënten werden geanalyseerd op PSA-outcome, comorbiditeit per risicogroep en levenskwaliteit.

Patiënten en methode: 500 patiënten met gelokaliseerd prostaatkarcinoom, bewezen op biopsie, werden behandeld met Ablatherm-HIFU van Edap met een gemiddelde follow-up van 36 maanden (12–84). Ze werden opgedeeld per risicogroep. HIFU wordt via een rectale ultrasone antenne onder echografiecontrole toegepast en veroorzaakt weefseldood door thermonecrose en gecontroleerde cavitatie zonder de rectumwand te beschadigen.

Resultaten: gemiddelde PSA bleef < 0,5ng/ml gedurende de hele opvolgingsperiode in de lagerisicogroep (100% PSA < 1ng/ml), < 1ng/ml in de intermediaire risicogroep (> 90% PSA < 1ng/ml), en voor de hoogrisicogroep < 1,5ng/ml (> 80% PSA < 1ng/ml). Ook in de T3a-groep bleef de PSA < 1ng/ml gedurende de hele opvolgingsperiode bij > 75% van de patiënten. Potentie kon worden gevrijwaard bij > 75% van de geselecteerde patiënten die een unilateraal zenuwsparende HIFU-behandeling hebben ondergaan, bij > 35% na een

volledige HIFU en bij 8% van de T3's (uitbreiding van de behandelingszone buiten het kapsel). Comorbiditeit gedurende de opvolging was minimaal: 2,2% (12 patiënten) had een bewezen lokaal recidief (10 in de zenuwsparende groep) en een succesvolle 2de HIFU-behandeling, 8% vertoonde tumoractiviteit buiten de prostaat (micrometastasen met verhoging van de PSA en negatieve biopsies, de meeste in de T3a-groep) en kregen hormonale therapie, 7% opteerde voor externe bestraling wegens PSA-stijging > 1ng/ml na de HIFU-behandeling. 1,5% stressincontinentie en 1% *urgency* na 3 maanden, bij 12% was een miniresectie van obstructief necrotisch/fibrotisch weefsel nodig na de HIFU-behandeling. Alle patiënten verlieten het hospitaal binnen de 24 uur na de HIFU-behandeling.

Besluit: Ablatherm-HIFU is een veilige minimaal invasieve behandeling voor gelokaliseerd prostaatkarcinoom met uitstekende resultaten zowel op gebied van negatieve biopsies, lage PSA als behoud van de levenskwaliteit. HIFU kan veilig worden herhaald i.g.v. lokaal recidief, een zenuwsparende behandeling is mogelijk bij geselecteerde patiënten. HIFU kan ook nog een tweede kans op genezing bieden bij lokaal recidief na radiotherapie en radiotherapie na een eerdere HIFU geeft geen verhoging van de onmiddellijke comorbiditeit. Verdere opvolging moet deze resultaten ook op lange termijn bevestigen.

Inleiding

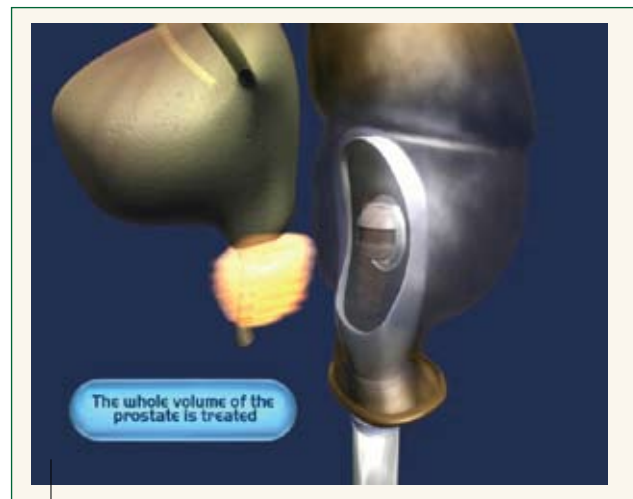
Prostaatcarcinoom is de belangrijkste tumor bij de man in de Westerse beschaving (9-11). In Europa staat Vlaanderen op nr. 2 na Finland qua incidentie (cijfers van de Vlaamse Liga tegen Kanker). Dankzij de sensibilisatiecampagnes en betere detectietechnieken wordt de diagnose steeds vroeger (en jonger) gesteld en in een nog gelokaliseerd stadium. De speurtocht naar minder invasieve maar even effectieve behandelingen bereikt momenteel een (voorlopig?) hoogtepunt met de Ablatherm-HIFU- (*High Intensity Focussed Ultrasound*) behandeling. Radicale prostatectomie (open of laparoscopisch of *Robot Assisted Laparoscopic*) geeft goede resultaten maar wordt door vele klachtenvrije mannen als een te drastische ingreep aangevoeld. Positieve snijranden, impotentie- en incontinentieratio vormen de voornaamste bezwaren. Radiotherapie en brachytherapie geven dan weer minder bevredigende resultaten op lange termijn (langzame daling van de PSA, relatief hoge positieve biopsie- en lokale recidiefratio), bovendien moet men ook hier rekening houden met belangrijke lokale comorbiditeit (blaas, darm, prostaat) (6, 19, 20, 23-27). Bij lokaal recidief belandt men in een therapeutische impasse want de behandeling kan niet herhaald worden. Bijgevolg zijn deze opties minder aangewezen bij relatief jonge mannen. Brachytherapie is ook tegenaangewezen bij obstructie en kan moeilijk na een TURP. Cryotherapie gaf al een goede indruk in bepaalde centra en is bovendien herhaalbaar (7, 33).

Met HIFU worden alle voorwaarden zo goed mogelijk vervuld: minimaal invasieve behandeling, korte hospitalisatie, uitstekende resultaten, snelle daling van de PSA naar een stabiele nadirwaarde $< 0,5\text{ng/ml}$, hoge negatieve biopsieratio, weinig comorbiditeit; zenuwsparende behandeling met potentiebehoud, behandeling tot buiten het kapsel en meer focale behandeling zijn mogelijk, HIFU kan herhaald worden bij lokaal recidief en laat bovendien alle andere lokale behandelingsopties open. Het zeer snel kunnen hernemen van de normale activiteiten na HIFU respecteert de levenskwaliteit van de patiënt. De gouden standaard in prostaat-HIFU met de beste en meest gestandaardiseerde resultaten is momenteel de Ablatherm van EDAP (Europees (Frans), al > 15.000 behandelingen in > 180 centra (1-5, 8, 13-18, 21-23, 28-33). Andere toestellen zijn in ontwikkeling.

Materiaal en methode

Onze patiënten werden allen behandeld met Ablatherm-HIFU van Edap. De behandeling gebeurt via een rectale antenne en wordt echografisch en computergestuurd (**Figuur 1**).

De concave HIFU-antenne bundelt ultrasone golven samen met een frequentie van 3MHz en 50 Watt op een focusafstand van 1,9 tot 2,4cm (tot 2,6cm met het nieuwe toestel). De exacte targetzone wordt vooraf mm per mm door de uroloog bepaald. Zowel de focusdiepte (19 tot 26mm) als de veiligheidsafstand van de rectumwand (3 tot 9mm) kunnen worden aangepast. Door concentratie van ultrasone golven krijgen we energieoverdracht in het prostaatweefsel, wat resulteert in een constante fijne sigaarvormige hittegolf met temperaturen van 95-85°C vanuit het focuspunt naar de anterieure prostaatrand en voornamelijk naar de antenne (posterieure prostaatrand). Deze hittegolf heeft een diameter van 1,7mm en beslaat met de Ablatherm de hele anteroposterieure diameter van de prostaat (tot max. $\pm 3,5\text{cm}$ lang) in 1 enkel letsel. Binnen deze smalle zone worden alle cellen vernietigd door thermonecrose en gecontroleerde cavitatie.



■ **Figuur 1:** De rectale HIFU-antenne vernietigt minutieus letsel per letsel de hele targetzone.

Door dit smalle en precieze letseltje het ene naast het andere om de 1,5mm te herhalen in 1 sectievak en daarna in de opeenvolgende vlakken, telkens 1,5mm dieper in de prostaat, kan een hele zone of een hele prostaat letsel per letsel en laag per laag worden vernietigd. Alles gebeurt onder strikte echografische controle met een sterke B&K 7,5 MHz-precisie-echografie die ook visualisatie van de neurovasculaire bundels (potentie!) toelaat. Vermits de uroloog precies bepaalt waar de letsels worden toegepast, kan de neurovasculaire bundel in geselecteerde gevallen (negatieve biopsies in die regio) ook bewust worden gespaard. Veiligheid: na handmatige echogecontroleerde minutieuze planning van de targetzone door de uroloog, gebeurt de eigenlijke behandeling volledig automatisch en computergestuurd. Alvorens ieder afzonderlijk letsteltje wordt toegebracht, doet de computer een volledige

veiligheidsanalyse van de volgende targetzone. Bij de minste afwijking t.o.v. de planning zal hij de behandeling stoppen en de uroloog uitnodigen de nodige correcties of controles uit te voeren. Ook de minste beweging van de patiënt wordt door een huidsensor opgemerkt. De minuscule bewegingen van de antenne tijdens de behandeling gebeuren volledig geautomatiseerd. De rectumwand wordt beschermd door een continue koeling rond de transducer-antenne. Deze unieke en volledig geautomatiseerde Ablathermopstelling met specifieke softwareprogramma's voor primaire behandeling (onbehandeld prostaatweefsel), secundaire behandeling na eerdere HIFU (voornamelijk fibreus weefsel) en secundaire behandeling na radio- of brachytherapie (bestraald weefsel met andere warmtegeleiding) garandeert een veilige behandeling in alle omstandigheden en beperkt het risico op fistelvorming tot bijna 0%. De behandeling zelf duurt 1.30 tot 2 uur (afhankelijk van het volume van de prostaat), gebeurt doorgaans onder rachianesthesie + lichte sedatie en de patiënt kan de ochtend na de behandeling het ziekenhuis verlaten en zeer snel zijn normale activiteiten hervatten (**Figuur 2**). Een suprapubische veiligheidskatheter garandeert een volledige blaaslediging zonder persen na iedere spontane natuurlijke mictie gedurende de eerste dagen na de HIFU-behandeling.

Patiënten en resultaten

Inclusiecriteria zijn biopsie-positieve gelokaliseerde prostaatcarcinomen zonder aantoonbare metastasen (CAT-scan en botscintigrafie): T1-2 (3^a) N0 M0. Geen onderscheid

naar Gleasonscore of leeftijd. Bij beperkte unilaterale aantasting bij seksueel actieve mannen bestaat de optie te kiezen voor een zenuwsparende HIFU-behandeling waarbij de behandeling bewust op enkele mm van de contralaterale neurovasculaire bundel (negatieve bipten) verwijderd blijft. Immers i.g.v. onverhoopt lokaal recidief in deze zone tijdens de verdere opvolging blijft een aanvullende HIFU-behandeling in een tweede tijd mogelijk. Bij T3a-tumoren wordt de behandeling bewust en gecontroleerd tot buiten het prostaatkapsel uitgebreid.

Een zo accuraat mogelijke diagnosestelling met *mapping biopsies* – waarbij elke biopsie apart gelabeld aan de patholoog wordt aangeboden – is dan ook belangrijk voor een veilige 'behandeling op maat'.

Omwille van de beperking qua focusafstand blijft de HIFU-behandeling voorbehouden voor prostaten < 50 gram, waarbij de voor- en achterwaartse diameter van de prostaat bepalend is. Als de prostaat buiten deze afmetingen valt, verdient een TURP ± hormonale verkleining gedurende een 3-tal maanden aanbeveling. Hierdoor komt ook de hele voorwand binnen de behandelingslimieten en kan met een éénmalige behandeling de hele prostaat worden bestreken. Bij belangrijke obstructie wordt volgens uitgebreide studies in Lyon en in München ook best een kleine TURP uitgevoerd net voor de HIFU-behandeling om te voorkomen dat tijdelijk oedeem na de behandeling een blokkering en *sloughing* van necrotisch weefsel zou veroorzaken. In dit resectiemateriaal wordt zelden prostaatkanker aangetroffen en geen enkele studie heeft tot op heden een verhoogd risico op metastasen t.g.v. biopsienames of TURP aangetoond.

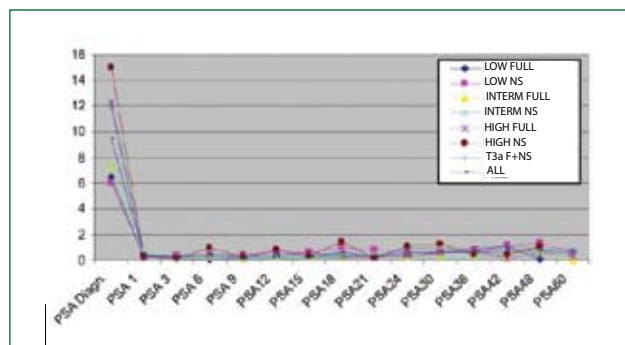


■ *Figuur 2: Opstelling en positie van de patiënt onder rachianesthesie.*

Onze eerste 500 opeenvolgende evalueerbare patiënten hadden een gemiddelde leeftijd van 67 jaar (49-79 jaar), 4/5 hadden een cT1-2N0M0-tumor, 1/5 had een cT3aN0M0 PCA. Zij werden voor deze studie onderverdeeld in 4 risicogroepen volgens D'Amico (**Tabel 1**): laag risico (90), intermediair risico (161), hoog risico (124) en T3 (141); 13 lokale recidieven na radiotherapie en 2 na brachy. 161 goed geselecteerde T1-2-patiënten (31%) opteerden voor een zenuwsparende HIFU-behandeling met het oog op potentiebehoud. Alle patiënten verlieten het ziekenhuis de dag na de HIFU-behandeling zonder adjuvante therapie en met een suprapubische veiligheidskatheter. De opvolging bestond uit een PSA-controle 1 en 3 maand na de HIFU-behandeling, nadien om de 3 maanden tot 2 jaar en vervolgens om de 6 maanden (**Figuur 3**). Bij stijgende PSA-waarden > 1ng/ml worden nieuwe biopsies voorgesteld om een lokaal recidief aan te tonen of uit te sluiten, vermits een tweede lokale behandeling mogelijk blijft.

HIFU AS PRIMARY TREATMENT					
Risk Group	LOW	InterMed.	High	T3a	TOTAL
Full (F)	35	83	86	121	325
Nerve	55	78	36	30	191
Sparing (NS)					
Total	90	161	124	141	516

■ Tabel 1: Patiëntenverdeling.



■ Figuur 3: PSA-outcome per risicogroep.

Resultaten

Bij alle patiënten wordt een zeer snelle daling van de PSA tot zijn nadirwaarde < 0,5ng/ml gezien binnen de 1- (95%) 3 maanden na de behandeling. Vaak worden, zoals na radicale prostatectomie, ondetecteerbare PSA-waarden < 0,01ng/ml vastgesteld. Nadien blijft de PSA rond deze waarde schommelen. Een stijging tijdens de verdere opvolging kan

wijzen op een lokale rest-/de-novoactiviteit of (micro-) metastatische activiteit. Een Europese multicenterstudie heeft een duidelijk verband aangetoond tussen lage PSA en negatieve biopsies enerzijds en een PSA-stijging die positieve biopsiebevindingen voorafgaat (30). Biopsies worden enkel herhaald als de PSA gaat stijgen.

Binnen de 6 maanden na behandeling zien we een sterk verkleinde fibrotische prostaat (meestal < 5-10g) rond een normale urethra. Zeer snel na de behandeling merken we ook een normale mictie, normale continentie en volledige blaaslediging (de katheter kon meestal binnen de 3-10 dagen worden verwijderd) op. In de laagrisicogroep zien we een PSA die < 0,5ng/ml blijft bij 93% van de patiënten, er zijn geen gevallen van lokaal recidief of metastatische activiteit tot op heden. In de intermediaire risicogroep blijft de PSA < 0,5ng/ml bij 89% van de patiënten, er zijn 7 patiënten met micrometastatische activiteit (langzaam stijgende PSA met negatieve biopsies) die na verloop van tijd op hormonale therapie werden gezet en 4 patiënten (N.S.) met bewezen lokaal recidief in de smalle niet-behandelde zone aan de contralaterale neurovasculaire bundel: zij hadden een succesvolle 2de HIFU-behandeling. In de hoogrisicogroep behoudt 76% van de patiënten een PSA < 0,5ng/ml gedurende de hele opvolgingsperiode. Hier vertoonden 10 patiënten een micrometastatische activiteit en 6 patiënten in de zenuwsparende groep hadden een 2de succesvolle HIFU-behandeling wegens bewezen recidief aan de contralaterale neurovasculaire bundel. Deze resultaten sluiten nauw aan bij de resultaten na radicale prostatectomie. Ook in de T3a-groep behoudt 73% van de patiënten een PSA < 1ng/ml. Hier zagen we 15 patiënten met micrometastatische activiteit en 1 met bewezen lokale tumorrestactiviteit die ook een succesvolle 2de HIFU-behandeling heeft ondergaan. 25 patiënten kozen voor bestraling als 2de behandeling (PSA > 1ng/ml, geen aantoonbare metastasen).

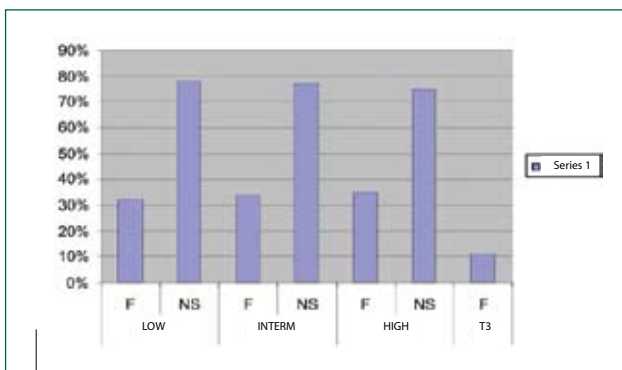
Comorbiditeit is gering en benigne: er werden geen majeure complicaties gezien (**Tabel 2**), geen fistelvorming; urgency onmiddellijk na de behandeling bij 10%, na 3 maanden < 1%, stressincontinentie > 1 pad/d bij 10% onmiddellijk na de behandeling, 0,9% na 3 maanden.

Sloughing van necrotisch weefsel (door persen) leidde bij 12% tot een kleine transurethrale resectie van een weefselpropje of het insnijden van een urethrastricture in de loop van de follow-upperiode. Ook op gebied van potentiebehoud boeken we zeer gunstige resultaten (**Figuur 4**): > 75% in de groep die een zenuwsparende behandeling heeft ondergaan, 35% in de groep met een volledige behandeling en 8% in de T3a-groep (gecontroleerde behandeling tot buiten het kapsel). PDE-5-inhibitoren blijven werkzaam bij deze

ZNA Middelheim > 500 pat. > 6 years follow-up

- Local recurrence: 10% most at side of preserved NVB (nerve sparing HIFU)
R/ 2° HIFU, EBRT, RP...
- Micrometastases present at diagnosis: 8% (PSA, negative biopsies) esp. in T3a group
R/ HT
- Urgency: 2%
R/ anticholinergica
- Stressincontinence after 3 months: < 1% (more after EBRT)
R/ Fysio...
- Obstruction/stricture/bladderneck: 10%
R/ TUR/I...
- Fistula: 0%
- HIFU can be repeated – all other options remain possible in case of local recurrence – no increase of tumor aggressiveness

Tabel 2: Complicaties na HIFU + behandeling.



Figuur 4: Potentiebehoud na HIFU.

patiënten, slechts 25% had ze (vaak slechts tijdelijk) nodig ter ondersteuning: de zenuwbundels worden niet vernietigd. De 13 goed geselecteerde patiënten die behandeld werden met een lokaal recidief na radiotherapie en 2 na brachydeden het uitstekend op gebied van lokale tumorcontrole (PSA < 0,5ng/ml), er werden geen majeure complicaties vastgesteld (geen fistels), wel hadden 2 patiënten last van stressincontinentie door een insufficiënte externe sfincter (t.g.v. bestraling?) en diende bij 1 postbrachypatiënt weefsel met brachyzaadjes te worden gerecesseerd 3 maanden na de HIFU omdat ze door verschrompeling van de prostaat voor obstructie zorgden. Bij de patiënten die na een initiële HIFU voor een externe radiotherapie kozen, werd geen extra onmiddellijke comorbiditeit vastgesteld t.a.v. niet-voorbehandelde patiënten.

Conclusie en bemerkingen

Deze resultaten tonen aan dat geautomatiseerde, computergestuurde en echografie gecontroleerde Ablatherm-HIFU een veilige, goed verdragen en volwaardige behandelingsoptie is voor patiënten van met een gelokaliseerd prostaatacarcinoom T1-2 (3a) NOM0, die de resultaten van de klassieke behandelingen minstens evenaart. HIFU is bovendien minimaal invasief, vereist slechts een zeer korte hospitalisatie en maakt het mogelijk de normale activiteiten zeer snel terug op te nemen. Daarnaast kan een Ablatherm-HIFU-behandeling veilig en met succes herhaald worden i.g.v. een bewezen lokaal recidief dankzij de 3 specifieke softwareprogramma's (1ste HIFU-behandeling, 2de HIFU voor lokaal recidief en HIFU na eerdere radiotherapie of brachytherapie) en laat ze ook alle andere behandelingsopties in secundaire setting open. Ook bewezen lokale recidieven na radio-/brachytherapie (of na radicale prostatectomie) hebben in geselecteerde gevallen nog een tweede kans op genezing met een veilige Ablatherm-HIFU-behandeling. Een meer selectieve zenuwsparende behandeling blijkt een veilige optie met hoog succespercentage wat betreft potentiebehoud.

HIFU biedt een optimale minimaal invasieve behandeling met uitstekende resultaten zowel wat betreft lage PSA, negatieve biopsies als wat de levenskwaliteit aangaat. Lokale tumorcontrole is bijna 100% (negatieve biopsieratio na éénmalige Ablatherm-HIFU > 85% en na een 2de HIFU > 95% in Europese multicenterstudie) (30). De voornaamste doelgroep zijn mensen van alle leeftijden die geen radicale prostatectomie kunnen of wensen ondergaan. Deze en internationale resultaten suggereren superioriteit van HIFU t.o.v. de in diverse artikelen gerapporteerde data van andere alternatieven voor radicale prostatectomie. HIFU moet dus in overweging genomen worden als mogelijk eerstekeusalternatief dat geen therapeutische impasse creëert. Deze resultaten gaan uiteraard over een relatief korte opvolgingsperiode (onze eerste 500 opeenvolgende volledig evalueerbare patiënten met een volledige opvolging van minstens 12 maanden). Ze worden bevestigd door de resultaten in de reeds > 180 andere Ablatherm-HIFU-centra en > 15.000 behandelingen wereldwijd. De eerste langetermijnresultaten van de pionierscentra in München en Lyon (> 12 jaar) leren ons dat extrapolatie van deze data op langere termijn betrouwbaar is. Bovendien tonen zij een zeer goede correlatie tussen PSA en eventuele positieve biopsies, zodat PSA-opvolging een betrouwbare parameter is om de tumorcontrole te evalueren.

Er zijn geen andere selectiecriteria voor HIFU dan voor gelijk welke andere lokale behandeling. *Mapping biopsies* is een internationaal gestandaardiseerde manier om een

beter driedimensionaal inzicht te krijgen in lokalisatie en uitgebreidheid van de aantasting en wordt des te belangrijker naarmate minder radicale behandelingsvormen mogelijk worden. Elke biopsie wordt apart gelabeld aan de patholoog bezorgd: *A small effort for the urologist but a big advantage for the patient!*

Verdere nauwkeurige opvolging van de patiënten blijft natuurlijk geboden om deze resultaten op langere termijn te bevestigen en de definitieve plaats van HIFU in de behandeling van prostaatkanker te bepalen. Net als ESWL voor lithiasen betekent HIFU voor prostaatkanker een hele omwenteling in ons denken en handelen als uroloog.

In diverse Europese landen is routineterugbetaling door ziekteverzekering de regel (nog niet in België of in Nederland, al komen de extra hospitalisatieverzekeringen

aardig tegemoet na voorafgaand akkoord). We kunnen rustig stellen dat Ablatherm-HIFU een veilige, gestandaardiseerde, geautomatiseerde en betrouwbare, minimaal invasieve behandeling biedt aan prostaatkankerpatiënten en dat ze het 'experimentele' stadium al lang heeft oversteegen. Verdere verbetering van de stagingonderzoeken zal een nog fijnere patiëntselectie en risico-inschatting mogelijk maken met diversificatie naar curatieve HIFU, meer selectieve HIFU en palliatieve HIFU voor lokale tumorcontrole. Nieuwe en meer performante beeldvormings- technieken kunnen dankzij HIFU resulteren in een meer focale aanpak van prostaatkanker in de toekomst.

Referenties op aanvraag