

# High-Intensity Focussed Ultrasound (HIFU) als primaire behandeling van gelokaliseerd prostaatcarcinoom: stand van zaken wetenschap en praktijk

*Een review van systematische reviews*

November 2017

Prof.dr. V.E.P.P. Lemmens

## **Inhoudsopgave**

Samenvatting	3
Inleiding	5
Methoden	7
Resultaten	8
Synthese	14
Conclusie	15
Referenties	16

## Samenvatting

Er is de afgelopen jaren een groot aantal originele studies aangaande de veiligheid en effectiviteit van HIFU als primaire behandeling van het gelokaliseerd prostaatcarcinoom gepubliceerd. Daarnaast zijn er recent ook meerdere reviews verschenen over dit onderwerp. Deze reviews werden in dit rapport gebruikt om een overzicht te geven van de huidige stand van wetenschap en praktijk met betrekking tot primaire behandeling van het gelokaliseerd prostaatcarcinoom met HIFU.

De 10 in dit rapport geïnccludeerde reviews verschilden sterk van elkaar met betrekking tot gebruikte methodologie en kwaliteit; 4 reviews waren systematisch van opzet. De in de reviews opgenomen originele studies betroffen in de meeste gevallen prospectieve single-center studies. De definities van de gebruikte inclusiecriteria, de geïnccludeerde patiëntpopulaties en de definities van de uitkomstmaten verschilden sterk tussen de individuele studies en de geïnccludeerde reviews. Dat bemoeilijkt de interpretatie en vergelijkbaarheid van de resultaten. Er zijn tot op heden geen gerandomiseerde en/of vergelijkende klinische studies met HIFU gepubliceerd.

De oncologische uitkomsten zijn veelal gemeten binnen 1-5 jaar, de minderheid van de studies had een follow-up van langer dan 10 jaar. De oncologische uitkomsten zijn echter wel bemoedigend voor HIFU, zoals ook weergegeven in de enkele review welke een kwantitatief vergelijk maakte tussen HIFU en andere behandelingen. Ook de veiligheid (bijwerkingen), functionele uitkomsten, kwaliteit van leven en kosteneffectiviteit worden - voor zover beschreven - als gunstig neergezet in de meerderheid van de reviews.

HIFU kan daarom worden gezien als een veelbelovend alternatief voor behandeling van het gelokaliseerde prostaatcarcinoom. Dit geldt zeker voor specifieke patiëntengroepen waarbij leeftijd, ziektestadium en wens van de patiënt in de richting wijzen van afzien van watch full waiting of active surveillance, maar waarbij het risico op bijwerkingen van overige therapieën en daardoor vermindering van de kwaliteit van leven te hoog wordt geacht.

Op basis van onder andere de in dit rapport beschreven evidence is HIFU opgenomen in de behandelrichtlijnen van de European Association of Urology (EAU), als alternatieve primaire behandeling voor gelokaliseerd prostaatcarcinoom. In een groot aantal Europese landen (o.a. Frankrijk, Italië, Duitsland) is HIFU als primaire behandeling voor gelokaliseerd prostaatcarcinoom opgenomen in de nationale behandelrichtlijnen en wordt HIFU vergoed, in tegenstelling tot de Nederlandse situatie.

In meerdere systematische reviews worden de werkzaamheid en het gunstige bijwerkingenprofiel met name op de korte termijn bevestigd. Gerandomiseerde klinisch vergelijkende studies of

prospectieve series met lange follow-up en duidelijk afgebakende inclusiecriteria en heldere uitkomstdefinities zijn nodig om een hoger level of evidence te verkrijgen (momenteel level 3A in de internationale behandelrichtlijnen van de EAU). De huidige beschikbare evidence uit systematische reviews geeft echter voldoende aanleiding om, in afwachting van toekomstige studies met hogere bewijskracht, HIFU als veelbelovend alternatief voor primaire behandeling van het gelokaliseerd prostaatacarcinoom ook in Nederland in aanmerking te laten komen voor vergoede zorg.

## Inleiding

Kanker van de prostaat is de meest voorkomende vorm van kanker bij mannen in Nederland: in 2016 zijn meer dan 11.000 mannen nieuw gediagnosticeerd met een prostaatacarcinoom, een toename van ruim 250% ten opzichte van 1990[1]. Aangezien het prostaatacarcinoom een ziekte is die zich vooral op oudere leeftijd openbaart, is deze toename voor een belangrijk deel te verklaren door de vergrijzing van de Nederlandse bevolking. Echter, ook na correctie voor leeftijdsopbouw blijkt de incidentie van het prostaatacarcinoom te zijn gestegen: van 63 per 1000 Nederlandse mannen in 1990, via 110 per 1000 in 2004, tot 92 per 1000 mannen in 2016. Voor de Nederlandse man is het gemiddelde risico om ooit gediagnosticeerd te worden met een prostaatacarcinoom inmiddels 12%[1]. Eén van de redenen van de toename van het prostaatkanker risico is het feit dat er door middel van de PSA-test sinds de jaren negentig van de vorige eeuw in Nederland op vrij grote schaal opportuun wordt gescreend op verhoogde PSA-waardes in het bloed, een marker voor verhoogde activiteit van de prostaat. Daarbij kan prostaatkanker in een vroeg stadium worden opgespoord. Prostaatkanker is een ziekte die zich echter over het algemeen relatief langzaam ontwikkelt. Waarschijnlijk zou een deel van de mannen welke een behandeling heeft ondergaan voor een vroeg-stadium prostaatacarcinoom ontdekt via PSA-screening, tijdens zijn leven geen (serieuze) klachten daarvan hebben ontwikkeld, of daaraan zijn overleden. Met andere woorden, vroege detectie van prostaatacarcinoom is geassocieerd met overdiagnostiek en overbehandeling [2].

De negatieve gevolgen van overbehandeling zijn logischerwijs groter bij ingrijpende behandelingen met een groter risico op bijwerkingen, dan bij beperkte ingrepen met mogelijk minder complicaties. Bij gelokaliseerd prostaatacarcinoom zijn er, mede afhankelijk van risicoprofiel en wens van de patiënt, verschillende behandelopties:

- active surveillance
- watch full waiting
- radicale prostatectomie met of zonder (uitgebreide) lymfeklierdissectie
- (intensity modulated) external beam radiotherapie (IMRT/EBRT)
- brachytherapie
- lokale (focale) therapie zoals:
  - cryotherapie
  - fotodynamische therapie (PDT)
  - laser interstitial thermotherapy (LITT)
  - irreversible electroporation (IRE)
  - radiofrequente ablatie (RFA)
  - high-intensity focussed ultrasound (HIFU)

Laatstgenoemde behandeling, HIFU, wordt in Nederland momenteel op relatief beperkte schaal toegepast, in en buiten studieverband.

Een primaire behandeling van gelokaliseerd prostaatcarcinoom met HIFU is in Nederland niet opgenomen in de behandelrichtlijn, in tegenstelling tot de Europese behandelrichtlijn. Mede daarom wordt een behandeling met HIFU niet vergoed door de meeste Nederlandse zorgverzekeraars. Recent zijn er echter een groot aantal studies en een aantal systematische reviews gepubliceerd over de effectiviteit van HIFU als primaire therapie voor gelokaliseerd prostaatcarcinoom. In dit rapport wordt op basis van deze recente literatuur een update gegeven van de stand van wetenschap en praktijk aangaande de effectiviteit van HIFU als primaire therapie voor gelokaliseerd prostaatcarcinoom.

## Methoden

De laatste jaren is er een aantal (systematische) reviews gepubliceerd aangaande de effectiviteit van HIFU als primaire therapie voor gelokaliseerd prostaatacarcinoom. Om die reden is er in dit rapport gekozen voor een 'review van reviews' aanpak. Daarbij wordt de informatie zoals verzameld en geanalyseerd in reviews en eventuele meta-analyses systematisch hergebruikt, en wordt de beschikbare evidence uit de verschillende reviews gewogen tegen de (methodologische) kwaliteit van de reviews, en de in- en exclusiecriteria daarvan. Dit wordt aangevuld met eventuele gerandomiseerde studies met een dermate recente publicatiedatum dat zij niet in een van de (systematische) reviews zijn opgenomen, uitgaand van de in- en exclusiecriteria welke het meest gebruikelijk bleken in de geïnccludeerde reviews. De conclusies getrokken in de afzonderlijke reviews worden daartegen afgezet, waarna op basis van een synthese van alle resultaten een samenvattende conclusie werd geformuleerd aangaande de effectiviteit van HIFU als primaire therapie, volgens de huidige stand van de wetenschap.

Omdat originele studies herhaaldelijk geïnccludeerd (kunnen) worden in reviews met overlappende in- en exclusiecriteria, is er voor gekozen om alleen reviews met publicatiedatum na 01-01-2014 te includeren.

De volgende zoekstrategie werd uitgevoerd in Pubmed, met als laatste update 15 oktober 2017:

```
("high-intensity focused ultrasound ablation"[MeSH Terms] OR ("high-intensity"[All Fields] AND "focused"[All Fields] AND "ultrasound"[All Fields] AND "ablation"[All Fields]) OR "high-intensity focused ultrasound ablation"[All Fields] OR "hifu"[All Fields]) OR "high intensity focussed ultrasound"[All Fields] AND "prostate cancer"[All Fields]
```

Publication date: ≥01-01-2014.

Verdere inclusiecriteria: systematische of narratieve reviews en/of meta-analyses waarbij originele studies aangaande de klinische effectiviteit van HIFU bij mensen als primaire therapie geïnccludeerd werden: case series, retrospectieve en prospectieve cohorten, single en multicenter studies, comparative studies, fase 2, 3 of 4 studies, (non-)randomised clinical trials. Taal: Engels, Nederlands, Duits.

Op basis van de titel werd een eerste selectie gemaakt naar type studie (review, meta-analyse, anders). Van alle geselecteerde artikelen werd het abstract gelezen, op basis waarvan een verdere selectie werd gemaakt, al dan niet na lezen van de full tekst versie van het artikel.

## Resultaten

De zoekstrategie leverde 126 studies op. Daarvan werden er 45 in Pubmed aangeduid als 'review', 4 als 'clinical trial', 2 als 'meta-analyse'.

Na eerste selectie op titel bleven 36 artikelen over; daarvan werd het abstract gelezen. Na beoordeling van de abstracts en toepassing van de inclusiecriteria werden 14 full tekst artikelen gelezen en uiteindelijk 10 reviews geïnccludeerd in dit rapport. De systematische review van Baydoun et al, Future Oncology 2016, werd niet geïnccludeerd omdat maar 1 originele HIFU studie was geïnccludeerd.

In tabel 1 staan belangrijkste eigenschappen van de 10 geïnccludeerde studies beschreven[3-12]. De meest recente reviews includeerden originele studies tot en met publicatiejaar medio/eind 2016. Vier reviews waren systematisch van opzet; 1 review gebruikte een systematische zoekopdracht maar de rapportage was narratief. Eén systematische review ondernam een meta-analyse. De overige reviews waren narratief van aard. De meerderheid van de reviews includeerde mannen met gelokaliseerd prostaatacarcinoom. Vijf reviews bestudeerden alleen het effect van HIFU; de overige hadden een bredere focus en includeerden andere lokale, ablatieve therapieën en/of radiotherapie. Slechts 1 studie vergeleek HIFU direct cijfermatig met de uitkomsten na radiotherapie en/of radicale prostatectomie. De meerderheid van de reviews beperkte zich niet tot HIFU in de primaire therapie setting. De uitkomstmaten betroffen veelal een combinatie van oncologische en functionele uitkomstmaten.

Slechts 3 reviews includeerden kwaliteit van leven, en 1 andere review evalueerde de kosteneffectiviteit. Slechts 1 review maakte gebruik van strikte kwaliteitstoetsing van de geïnccludeerde originele studies. De review van Golan omvatte de meest recente resultaten met inclusie van originele studies gepubliceerd tot oktober 2016.

De kwaliteit van de geïnccludeerde reviews in dit rapport was variabel. Definities van inclusiecriteria, patiëntpopulatie, gevolgde methodologie, uitkomstmaten, voorgaande of vervolgetherapieën, etc. werden wisselend beschreven. De reviews van Veereman, Golan, Valerio en Ramsay et al onderscheidden zich van de andere geïnccludeerde reviews op gebied van methodologische kwaliteit, met name door hun systematische aanpak.

In tabel 2 staan de resultaten van de reviews beschreven. De in de reviews geïnccludeerde originele studies kenden logischerwijs een overlap tussen de reviews. Het aantal in de reviews opgenomen aantal studies varieerde van 5 tot 21. Het totaal aantal daarbij beschreven patiënten varieerde van 208 tot 4000. Bij enkele narratieve reviews was het totaal aantal geïnccludeerde patiënten niet



vermeld, evenals de (mediane) follow-up duur welke vaak ontbrak. De mediane follow-up duur varieerde van 5 maanden tot ruim 11 jaar.

De grote meerderheid van alle in de reviews geïnccludeerde studies betrof prospectieve single center case studies. Enkele studies waren retrospectief van aard, enkele studies omvatten patiënten uit meerdere centra. Er waren slechts zeer beperkt direct vergelijkende data beschikbaar. Er waren geen randomised controlled trials uitgevoerd.

De overall survival na HIFU liep uiteen van 80 tot 100% na 5 jaar, en 84% na 10 jaar. De ziektespecifieke overleving liep uiteen van 97-100% na 5 jaar en 92% na 10 jaar. De ziektevrije overleving bedroeg 8% tot 86% (2 jaar). De metastasevrije overleving na 10 jaar bedroeg 86-100%.

De enige cijfermatig vergelijkende review van Ramsay et al gaf na 1 jaar hogere biochemische failure rate na HIFU vs. EBRT, echter niet meer na 5 jaar. HIFU liet een minder gunstige 1 jaars-ziektevrije overleving zien ten opzichte van EBRT, na 3 jaar was er echter geen verschil meer waar te nemen. Na 4 jaar was de overleving na HIFU significant beter dan na EBRT.

De continëntie na HIFU liep uiteen van 93-100%. Dit uitgezonderd 1 kleine studie opgenomen in de review van Golan et al, waar bij 1 van de 2 patiënten (50%) incontinentie werd gerapporteerd. Het merendeel van de reviews rapporteerde 100% continëntie na HIFU, op basis van verschillende definities. De ernst van de incontinentie verschilde in de review van Chaussy et al van 4.6-10.6%, graad I incontinentie, 0.7-9.8% graad II, tot 0.7-3.9% graad III incontinentie. In de vergelijkende review van Ramsay et al gaf HIFU na 1 jaar minder incontinentie dan een radicale prostatectomie (10% vs. 66%, OR 0.06, 95%CI 0.01-0.48).

De gerapporteerde potentieproblemen varieerden enorm tussen de reviews, van 0 tot 100%. Ook binnen de afzonderlijke reviews was de variatie groot. Dit was gerelateerd aan de gebruikte definities en geïnccludeerde patiëntengroepen. Bij de meeste studies waarbij mannen tijdens de baselinemeting geen erectiele dysfunctie rapporteerden, bedroeg de erectiele dysfunctie na HIFU behandeling 0-48%.

Er was ook een grote variatie tussen de reviews in de proportie mannen met complicaties na HIFU, variërend van 0.7 tot 3,5% (ernst overeenkomend met Clavien Dindo graad III/IV complicaties), tot iets minder 50% (graad I/II complicaties). In de vergelijkende review van Ramsay et al werd vaker urethral stricture gezien na HIFU vs. EBRT (8 vs. 1%).

De kwaliteit van leven werd als uitkomstmaat geïnccludeerd in 3 reviews, maar het aantal originele studies dat kwaliteit van leven als zodanig (HRQoL) na HIFU rapporteerde bedroeg slechts 1,

opgenomen in de systematische review van Veereman et al (originele HRQoL studies van recente publicatiedatum nog niet opgenomen in de hier geïnccludeerde reviews). Na 1 jaar was de HRQoL na HIFU significant verbeterd ten opzichte van baseline. De andere reviews concludeerden dat er geen/te weinig kwaliteit van leven data gepubliceerd zijn om een uitspraak te doen over kwaliteit van leven na HIFU.

De kosteneffectiviteit van HIFU is groter dan andere behandelingen zoals brachytherapie, radicale prostatectomie, en cryotherapie, er van uitgaand dat de maatschappij ongeveer €25.000 per QALY uit wil geven.

**Tabel 1. Eigenschappen van de in dit rapport geïnccludeerde reviews**

Auteur en jaartal	Type review	Populatie	Interventie	Uitkomstmaten	Methodologische kwaliteit gewogen, gradering	Meest recente publicatiedatum geïnccludeerde studies
<i>Veereman et al 2015 [3]</i>	Systematisch	Mannen met gelokaliseerde prostaatkanker	Focale/totale HIFU als primaire therapie	Overall survival, prostaatca-specifieke overleving, progressie, bijwerkingen, PROMs	Amstar, GRADE	< juni 2013
<i>McClure et al 2017 [4]</i>	Narratief	Mannen met gelokaliseerde prostaatkanker	Partial gland ablation (cryotherapie, HIFU, focale laser ablatie, irreversible electroporation)	Oncologische ziektematen, HrQoL	Nee	2016
<i>Chaussy et al 2017 [5]</i>	Narratief	Mannen met prostaatkanker	HIFU als primaire of salvage therapie	Niet gedefinieerd	Nee	2014
<i>Kuru et al 2015 [6]</i>	Narratief	Mannen met gelokaliseerde prostaatkanker	HIFU als zonale, focale, of hemi-ablatie	Biopsie-bewezen recidief, potentie, continentie, bijwerkingen	Nee	2013
<i>Ramsay et al 2015 [7]</i>	Systematisch, meta-analyse	Mannen met gelokaliseerde prostaatkanker	Ablatieve therapieën , ten opzichte van EBRT en RP	Mortaliteit/overleving, biochemische failure rates, disease-free survival, functionele uitkomsten, bijwerkingen, kwaliteit van leven, kosten	Kwaliteitsassessment via meerdere tools	< maart 2013
<i>Valerio et al 2017 [8]</i>	Systematisch	Mannen met prostaatkanker welke focale therapie ondergaan	HIFU, cryotherapie, fotodynamische therapie, laser interstitial thermotherapy, irreversible electroporation, radiofrequente ablatie	Overleving, disease-free survival, functionele uitkomsten, bijwerkingen	Nee	< november 2015
<i>Woodrum et al 2017 [9]</i>	Narrative	Mannen met prostaatkanker	Ablatieve therapieën	Ziektecontrole, functionele uitkomsten	Nee	2008
<i>Ganzer et al 2017 [10]</i>	Narrative	Mannen met prostaatkanker	HIFU (whole gland en focaal)	Progressievrije overleving	Nee	2014
<i>Golan et al 2017 [11]</i>	Systematic	Mannen met prostaatkanker	Partial gland HIFU, primair en salvage setting	Oncologische en functionele uitkomsten, bijwerkingen	Nee	< 10 oktober 2016
<i>Tay et al 2017 [12]</i>	Narrative met systematic literature search	Mannen met gelokaliseerde prostaatkanker	Focale therapie (whole gland niet geïnccludeerd)	Niet duidelijk gedefinieerd	Nee	2016

**Tabel 2. Uitkomsten van de in dit rapport geïncludeerde reviews**

Auteur en jaartal	Aantal geïncludeerde studies	Type geïncludeerde studies	Totaal aantal patiënten	Niveau van evidence	Mediane FU (gemiddelde, range)	Belangrijkste uitkomsten na HIFU	Conclusie
<i>Veereman et al 2015 [3]</i>	19	18 case series, 1 systematische review	Niet gedefinieerd	Laag	Niet gedefinieerd	>5 jaars-overall survival 80-89%. >5 jaars-prostaatca-specifieke overleving 97-99%. Erectiele dysfunctie 0-75%. Complicaties 0.7-31%. Verbeterde QoL na 12 maanden.	Goede kwaliteit bewijs van effectiviteit van HIFU niet beschikbaar
<i>McClure et al 2017 [4]</i>	16	Voornamelijk prospectieve, single-center case series	538	Laag	32 (6-133) maanden	Overall survival 83-100%. prostaatca-specifieke overleving 100%. Pad-free continentie 93-100%. Potentie 77-100%.	Bemoedigende resultaten na HIFU, weinig bijwerkingen, beperkte informatie over oncologische uitkomsten op langere termijn
<i>Chaussy et al 2017 [5]</i>	12	Voornamelijk prospectieve, single-center case series	1514	Laag	6 maanden-10 jaar	10 jaars prostaatca-specifieke overleving 92-100%. 10 jaars metastasevrije overleving 86-100%. Erectiele dysfunctie 13-61%. Graad I incontinentie 4.6-10.6%, graad II 0.7-9.8%, graad III 0.7-3.9%.	HIFU kan worden gezien als behandeling van eerste keuze in monofocale, goed gedifferentieerde ziekte
<i>Kuru et al 2015 [6]</i>	5	Voornamelijk prospectieve, single-center case series	208	Laag	Niet gedefinieerd	6-maanden-recidiefvrije overleving 10-23%. 12-maanden-recidiefvrije overleving 8-23.5%. Potentie 89-95%. Continentie 90-100% (100% in 4/5 van studies). Urineretentie in 0-24%.	HIFU is veilig alternatief voor standaardbehandeling, met weinig bijwerkingen. Oncologische resultaten lijken gunstig maar langere follow-up en prospectieve trials noodzakelijk voor integratie van HIFU in behandelrichtlijnen
<i>Ramsay et al 2015 [7]</i>	21	1 NRCS, 20 case series	4000	Laag	6 maanden-11.1 jaar	Na 1 jaar hogere biochemische failure rate na HIFU vs. EBRT, echter niet meer na 5 jaar. Minder gunstige 1 jaars ziektevrije overleving vs. EBRT, geen verschil na 3 jaar. Hogere 4-jaarsoverleving na HIFU vs. EBRT. Na 1 jaar minder incontinentie na HIFU	Er is te weinig bewijs om aanbevelingen over het gebruik van ablatieve therapieën incl. HIFU te geven. HIFU is een veelbelovende therapie maar multicenter RCT's met langetermijn follow-up zijn noodzakelijk, met vooraf

						vs. na RP (10% vs. 66%, OR 0.06, 95%CI 0.01-0.48. Vaker urethral stricture na HIFU vs. EBRT (8 vs. 1%). HIFU kosteneffectiever dan andere ablatieve therapieën, EBRT en RP.	gedefinieerde assessments van oncologische, functionele en kwaliteit van leven uitkomstmaten.
<i>Valerio et al 2017 [8]</i>	13	Voornamelijk prospectieve, single-center case series	346	Laag	12 maanden (0-28,5)	Overall survival en ziektespecifieke overleving 100%. Serious adverse events in 1,5% (0-3,2%). Pad-free continentie 100% (95-100%). Potentie 88,6% (78,5-97,5%)	Bemoedigende resultaten welke bevestigd dienen te worden in vergelijkende effectiviteitsstudies van hoge kwaliteit
<i>Woodrum et al 2017 [9]</i>	4	Prospectieve single-center studies en multicenter studie	Niet gedefinieerd	Laag	Niet gedefinieerd	Op basis van whole-gland treatment: 86% ziektevrij na 24 maanden. Incontinentie 14% na 19 maanden (whole gland). Impotentie 61% na 19 maanden (whole gland).	Veelbelovend, maar goede kwaliteit prospectieve studies noodzakelijk, ook om langetermijneffecten te evalueren.
<i>Ganzer et al 2017 [10]</i>	7	Voornamelijk prospectieve, single-center case series	Whole gland: 2244. Focaal: niet gedefinieerd	Laag	Whole gland: 5,3-8,1 maanden. Focaal: ?	Whole gland: progressievrije overleving laagrisicogroep: 68-76%, progressievrije overleving hoogrisicogroep 32-60%	Veelbelovend, maar goede kwaliteit prospectieve studies noodzakelijk, ook om langetermijneffecten te evalueren. HIFU behandeling alleen in studieverband
<i>Golan et al 2017 [11]</i>	11	Voornamelijk prospectieve, single-center case series	456	Laag	6 maanden-10,6 jaar	Overall survival 83 (na 10,6 jaar)-100%. Ziektespecifieke overleving 100%. Impotentie 0-48%. Incontinentie 0-50%. 254 complicaties in totale groep (~50% met name Clavien-Dindo graad I/II).	Veilige behandelingsoptie voor gelokaliseerd prostaatacarcinoom. Langetermijnresultaten m.b.t. oncologische en functionele uitkomsten noodzakelijk, inclusief gestandaardiseerde definities
<i>Tay et al 2017 [12]</i>	Niet gedefinieerd	Voornamelijk prospectieve, single-center case series	Niet gedefinieerd	Laag	Niet gedefinieerd	Potentie 78-95%	Transrectale HIFU met name geschikt voor posterior zone, in vergelijking met andere focale therapieën. Focale therapieën bieden oncologische ziektecontrole zonder functieverlies. Echter, studies naar safety en efficacy zijn nodig.

## Synthese

Er is de afgelopen jaren een groot aantal originele studies aangaande de veiligheid en effectiviteit van HIFU als primaire behandeling van het gelokaliseerd prostaatcarcinoom gepubliceerd. Daarnaast zijn er recent ook een relatief groot aantal reviews verschenen over dit onderwerp. Deze reviews werden in dit rapport gebruikt om tot een overzicht te komen van de huidige stand van wetenschap en praktijk met betrekking tot primaire behandeling van het gelokaliseerd prostaatcarcinoom met HIFU.

De 10 in dit rapport geïnccludeerde reviews verschilden sterk van gebruikte methodologie en kwaliteit van elkaar; 4 reviews waren systematisch van opzet. De in de reviews opgenomen originele studies betroffen in de meeste gevallen prospectieve single-center studies. In een enkel geval was de studiepopulatie verdeeld over meerdere centra. De definities van de gebruikte inclusiecriteria, de geïnccludeerde patiëntpopulaties en de definities van de uitkomstmaten verschilden sterk tussen de individuele studies en de hier geïnccludeerde reviews. Er zijn geen gerandomiseerde en/of vergelijkende klinische studies met HIFU gepubliceerd. De interpretatie en vergelijkbaarheid van de resultaten uit de reviews wordt bemoeilijkt door de verschillen in gebruikte definities, setting, vervolghandelingen en opzet. De oncologische uitkomsten zijn veelal gemeten binnen 1-5 jaar, de minderheid van de studies had langere follow-up dan 10 jaar. Er zijn wel originele studies met grote cohorten en lange follow-up uitgevoerd (15 jaar), maar deze vielen niet binnen de inclusiecriteria van de hier geïnccludeerde reviews (o.a. whole gland i.p.v. partial gland) [13-15]. De oncologische uitkomsten zijn bemoedigend voor HIFU, zoals ook weergegeven in de enkele review welke een kwantitatief vergelijk maakte tussen HIFU en andere behandelingen. Ook de veiligheid, functionele uitkomsten, kwaliteit van leven en kosteneffectiviteit werden voor zover beschreven als veelbelovend neergezet in de meerderheid van de reviews.

## Conclusie

Het gunstige bijwerkingenprofiel en de werkzaamheid van HIFU op met name de korte termijn worden in meerdere systematische reviews bevestigd. HIFU kan daarom worden gezien als een veelbelovend alternatief voor behandeling van het gelokaliseerde prostaatacarcinoom. Dit geldt zeker voor specifieke patiëntengroepen waarbij leeftijd, ziektestadium en wens van de patiënt in de richting wijzen van afzien van watch full waiting of active surveillance, maar waarbij het risico op bijwerkingen van overige therapieën en daardoor vermindering van de kwaliteit van leven te hoog wordt geacht. Gerandomiseerde klinisch vergelijkende studies of prospectieve series met lange follow-up en duidelijk afgebakende inclusiecriteria en heldere uitkomstdefinities zijn nodig om een hoger level of evidence te verkrijgen (momenteel level 3A in de internationale behandelrichtlijnen van de EAU). De huidige beschikbare evidence uit systematische reviews geeft echter voldoende aanleiding om, in afwachting van toekomstige studies met hogere bewijskracht, HIFU als veelbelovend alternatief voor primaire behandeling van het gelokaliseerd prostaatacarcinoom ook in Nederland in aanmerking te laten komen voor vergoede zorg.

## Referenties

1. [www.cijfersoverkanker.nl](http://www.cijfersoverkanker.nl)
2. Hayes JH, Barry MJ. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *JAMA*. 2014 Mar 19;311(11):1143-9.
3. Veereman G, Jonckheer P, Desomer A, Van Brabandt H, D'Hont C, Van Velthoven R, Tombal B. Systematic Review of the Efficacy and Safety of High-intensity Focussed Ultrasound for Localised Prostate Cancer. *Eur Urol Focus*. 2015 Sep;1(2):158-170.
4. McClure TD, Margolis DJ, Hu JC. Partial gland ablation in the management of prostate cancer: a review. *Curr Opin Urol*. 2017 Mar;27(2):156-160.
5. Chaussy CG, Thüroff S. High-Intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Prostate Cancer: A Review. *J Endourol*. 2017 Apr;31(S1):S30-S37.
6. Kuru TH, van Essen J, Pfister D, Porres D. Role of Focal Therapy with High-Intensity Focused Ultrasound in the Management of Clinically Localized Prostate Cancer. *Oncol Res Treat*. 2015;38(12):634-8.
7. Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, Hislop J, Shirley MD, Jayakody S, MacLennan G, Fraser C, MacLennan S, Brazzelli M, N'Dow J, Pickard R, Robertson C, Rothnie K, Rushton SP, Vale L, Lam TB. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2015 Jul;19(49):1-490.
8. Valerio M, Cerantola Y, Eggener SE, Lepor H, Polascik TJ, Villers A, Emberton M. New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2017 Jan;71(1):17-34.
9. Woodrum DA, Kawashima A, Gorny KR, Mynderse LA. Prostate cancer: state of the art imaging and focal treatment. *Clin Radiol*. 2017 Aug;72(8):665-679 .
10. Ganzer R. [High intensity focused ultrasound (HIFU) : Importance in the treatment of prostate cancer]. *Radiologe*. 2017 Aug;57(8):659-664.
11. Golan R, Bernstein AN, McClure TD, Sedrakyan A, Patel NA, Parekh DJ, Marks LS, Hu JC. Partial Gland Treatment of Prostate Cancer Using High-Intensity Focused Ultrasound in the Primary and Salvage Settings: A Systematic Review. *J Urol*. 2017 Apr 19. pii: S0022-5347(17)54786-2.



12. Tay KJ, Schulman AA, Sze C, Tsivian E, Polascik TJ. New advances in focal therapy for early stage prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017 Aug;17(8):737-743.
13. Crouzet S, Chapelon JY, Rouvière O, Mege-Lechevallier F, Colombel M, Tonoli-Catez H, Martin X, Gelet A. Whole-gland ablation of localized prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: oncologic outcomes and morbidity in 1002 patients. *Eur Urol.* 2014 May;65(5):907-14.
14. Thüroff S, Chaussy C. Evolution and outcomes of 3 MHz high intensity focused ultrasound therapy for localized prostate cancer during 15 years. *J Urol.* 2013 Aug;190(2):702-10.
15. Ganzer R, Fritsche HM, Brandtner A, Bründl J, Koch D, Wieland WF, Blana A. Fourteen-year oncological and functional outcomes of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer. *BJU Int.* 2013 Aug;112(3):322-9.