



**Prostate HistoScanning™ Zusammenfassung von klinischen Studien**

**Einführung**

HistoScanning™ war Gegenstand verschiedener klinischer Studien. Die Studien selbst sind in Form von Veröffentlichungen in Fachzeitschriften, Posterpräsentationen bei wissenschaftlichen Kongressen, und, wenn die Daten noch nicht zur Veröffentlichung freigegeben wurden, bei AMD erhältlich. Bis heute wurden mehr als 600 Patienten in diversen klinischen Studien eingeschlossen.

Diese Übersicht fasst die wesentliche Ergebnisse jeder einzelnen unabhängigen, bzw. von AMD gesponserten Studie<sup>i</sup> zusammen, soll aber nicht die Originalpublikationen ersetzen, aus denen die jeweiligen Methodologien und Resultate im Einzelnen hervorgehen. Diese Originaldokumente sind erhältlich unter:

<http://www.histoscanning.com/physician-support/publications>.

**Vergleichsstudien HistoScanning™ / radikale Prostatektomie (RP)**

Sieben Studien<sup>ii,iii,iv,v,vi,vii,viii</sup> mit insgesamt 259 eingeschlossenen Patienten haben die Ergebnisse von Prostate HistoScanning™ mit den histologischen Analysen nach radikaler Prostatektomie verglichen. Tabelle 1 gibt die Spannweite bei der Sensitivität an zur Fähigkeit von HistoScanning™, das Vorhandensein von Karzinomfoki von  $\geq 0.20$  cc oder  $\geq 0.50$  cc vorherzusagen.

**Tabelle 1: Fähigkeit von HistoScanning™ Prostatakzinome zu identifizieren.**

Indikator zur Beurteilung ↓	Prostate HistoScanning™	
	Volumendetektionsschwelle → $\geq 0.20$ cc	$\geq 0.50$ cc
Sensitivität Indexläsionen zu identifizieren	90 - 99%	90 - 99%
Sensitivität Indexläsionen im rechten/linken Teil der Drüse zu lokalisieren	90 - 96%	90 - 96%

Die PHS-02 Studie<sup>iv</sup> ist darauf konzentriert, die Fähigkeit von Prostate HistoScanning™ zu untersuchen, ein Karzinomfokus von mindestens 0.20cc in einem Sextantenschema zu lokalisieren, z.B. im oberen Teil der Drüse rechts oder links, im Mittelteil rechts oder links, basal rechts oder links. Die Histopathologien wurden von den Bostwick Laboratories in London (GB) durchgeführt, ein Institut mit großer Erfahrung in Ausführung und Analyse von "whole mounted" Prostatae. Tabelle 2 zeigt die wesentlichen Ergebnisse dieser Studie und vergleicht diese mit DCE-MRT Ergebnissen<sup>ix</sup>.

Der Vergleich der Ergebnisse von Prostate HistoScanning™ und von DCE-MRT in Tabelle 2 zeigt eine größere Sensitivität bei Prostate HistoScanning™.

**Tabelle 2 Fähigkeit<sup>x</sup> von Prostate HistoScanning™ zur Lokalisation von karzinösen Läsionen  $\geq 0.20$ cc oder  $\geq 0.50$ cc in einem Sextantenschema der Prostata im Vergleich zu DCE-MRT.**

Volumendetektionsschwelle auf dem Bild zur Entscheidung, ob eine Läsion im Sextantenschema vorhanden ist → Indikator zur Beurteilung ↓	Prostate HistoScanning™ <sup>iv</sup>		Prostata DCE-MRT <sup>ix</sup>	
	$\geq 0.20$ cc	$\geq 0.50$ cc	$\geq 0.20$ cc	$\geq 0.50$ cc
Sensitivität	90%	90%	77%	90%
Spezifität	72%	70%	91%	88%
Positiver Vorhersagewert (PVW)	83%	84%	86%	77%
Negativer Vorhersagewert (NVW)	82%	80%	85%	95%

## Vergleich mit DCE-MRT

Das Abschneiden von Prostata HistoScanning™ in der PHS-02 Studie<sup>iv</sup> kann verglichen werden mit dem Abschneiden von "dynamic contrast enhanced" Magnetresonanztomographien (DCE-MRT), wie sie von Studien mit ähnlicher Methodik berichtet werden<sup>ix,xi,xii</sup>. Der Vergleich der Ergebnissen von Prostata HistoScanning™ und von DCE-MRT in Tabelle 2 zeigt eine größere Sensitivität bei Prostata HistoScanning™.

Eine Studie in den USA<sup>v</sup> an Patienten mit biochemischem Rezidiv nach radikaler Prostatektomie zeigte, daß die Bildverarbeitung von HistoScanning™ in hohem Maße korrelierte mit durch DCE-MRT festgestellten Abnormalitäten und durch TRUS-geführten Biopsien identifizierten Lokalrezidiven.

Einige Studien vermuten, daß die Spezifität von DCE-MRT<sup>ix</sup> höher sei. Jedoch weisen Studien, die Prostata HistoScanning™ Analysen oder MRT-Analysen mit Histopathologien nach radikaler Prostatektomie vergleichen, nur wenige Männer mit "echt-negativen" Prostatabereichen bei der Histopathologie auf. Daher sind solche Studien nicht ideal zur Einschätzung der Spezifität. Die meisten Studien zum MRT machen keine Angaben zum Volumen karzinöser Läsionen (siehe Beispiele<sup>xi</sup> und <sup>xii</sup>). Damit bietet Prostata HistoScanning™ im Vergleich zum MRT den Vorteil, Informationen über die voraussichtliche Größe einer verdächtigen Läsion in der Prostata zu liefern.

## Negativer Vorhersagewert (NVW)

Der Negative Vorhersagewert (NVW) für Prostata HistoScanning™ Foki  $\geq 0.20\text{cc}$  und  $\geq 0.50\text{cc}$  wird mit 91% bzw. 85% angegeben<sup>iv</sup>, gemessen nach radikaler Prostatektomie.

## Biopsiestudien

Zwei Studien<sup>xiii,xiv</sup> mit insgesamt 92 Patienten haben sich mit den Möglichkeiten von Prostata HistoScanning™ bei randomisierten Biopsien befaßt. Alle Patienten zeigten einen ansteigenden PSA-Wert. Einige der Patienten hatten eine vorhergehende negative Biopsie. Die Zusammenfassung der Ergebnisse finden Sie in der untenstehenden Tabelle 3. Da die Biopsien randomisiert erfolgten, stellen sie keine tatsächliche Referenz dafür dar, ob die Prostata tatsächlich karzinös ist oder nicht.

Tabelle 3: Zusammenfassung von zwei Biopsiestudien<sup>xiii, xiv</sup>

Anzahl Patient- en	Volumen verdächtiger Läsionen bei Prostata HistoScanning™ ↓	Mindestens 1 karzinom-positives Biopstat			
		Anzahl Patienten		% of patients	
		Nein ↓	Ja ↓	Nein ↓	Ja ↓
31	<0.20 cc	31	0	100%	0%
21	0.20 - 0.49 cc	10	11	48%	52%
40	$\geq 0.50$ cc	10	30	25%	75%

Die Ergebnisse in Tabelle 3 zeigen, daß bei einem Volumen verdächtiger Läsionen von <0.20 cc kein positives Biopstat gefunden wurde. Bei ansteigendem Volumen der verdächtigen Läsionen führt dies zu mehr positiv biopsierten Patienten. 20 Patienten hatten negative Biopsien, obwohl Prostata HistoScanning™ verdächtige Läsionen von  $\geq 0.20\text{cc}$  anzeigte. Dies könnte für falsch-positive HistoScanning™ Ergebnisse sprechen. Es könnten aber auch falsch-negative Biopsien sein.

Prostata HistoScanning™ wurde auch dazu genutzt, Patienten Risikogruppen zuzuordnen, um zwischen signifikantem Risiko und geringem Risiko zu unterscheiden. Eine Studie an 94 Patienten ergab, daß sich bei Patienten mit einem von Prostata HistoScanning™ ermittelten Karzinomvolumen von 1.00cc die Wahrscheinlichkeit einer positiven Biopsie verdreifachte<sup>xv</sup>.

Eine weitere Studie an 43 Patienten befaßte sich mit dem Vergleich von HistoScanning™-gesteuerter transperinealer Biopsie und transrektaler schematischer 14-fach Stanzbiopsie und kam zu dem Ergebnis, daß

bei dem HistoScanning™-gesteuerten Ansatz mit einer geringeren Anzahl von Stenzen eine höhere Karzinomdetektionsrate erreicht wird<sup>xvi</sup>.

### Die Bedeutung von HistoScanning™ für Behandlungsplanungen

Bei 80 Patienten, die einer radikalen Prostatektomie unterzogen wurden, wurden die HistoScanning™-Ergebnisse mit den Schnellschnittergebnissen verglichen im Hinblick auf die Vorhersagemöglichkeit, nerv-erhaltend zu operieren und einen karzinomfreien Rand zu erhalten<sup>xvii</sup>. Bei einer von HistoScanning™ angezeigten verdächtigen Läsion von weniger als 0.20cc auf einer Seite der Drüse konnte mit 91%-tiger Sicherheit vorhergesagt werden, daß auf dieser Seite ein nerverhaltendes Verfahren möglich war.

Eine zweite Studie mit 25 Patienten (50 Seitenlappen)<sup>xviii</sup> verglich den Einsatz von Prostate HistoScanning™ mit standardmäßigem prä-operativem Staging und 3 Tesla DW-MRT. Die Prostate HistoScanning™ Ergebnisse reduzierten die Rate positiver Schnittränder. Für die Prostate HistoScanning™ Kohorte lag bei pT2 (n=15) und pT3 (n=10) Tumoren die Rate an positiven Schnitträndern bei 6.6% und 30% im Gegensatz zu 23% und 56% bei einer vergleichbaren Kohorte aus der Literatur.

### Active Surveillance Studie

Eine Studie an 53 Männern, von denen 35 seit mindestens einem Jahr an einem "Active Surveillance"-Programm teilgenommen hatten, zeigt, eine gute Korrelation zwischen dem Anstieg des Prostate HistoScanning™ Volumens und des PSA-Wertssowie der Anzahl positiver Biopate bei TRUS-Stanzbiopsien<sup>xv</sup>.

### Studie zu auswerterabhängigen Unterschieden

Unabhängig voneinander wurden von zwei Auswertern die HistoScanning™ Scans von 53 an einer "Active Surveillance"-Studie teilnehmenden Patienten, bearbeitet und analysiert. Die Übereinstimmung der erzielten Prostate HistoScanning™ Ergebnisse in Bezug auf das Prostatavolumen, das vorhergesagte Karzinomvolumen und die Lokalisation war sehr hoch. Die Auswerter stimmten im Hinblick auf Vorhandensein oder Ausschluß von Karzinomfoki im Sextantenschema in 87% der Fälle überein<sup>xix</sup>.

### HistoScanning™ Signale und Karzinomaggressivität

Eine Studie<sup>xx</sup> befaßte sich spezifisch mit dem Verhältnis von Prostate HistoScanning™-Ergebnissen und dem durch Histologie bestimmten Gleason Score. Es stellte sich heraus, daß Prostate HistoScanning™ das Potential hat, Läsionen mit einem Gleason Score 6 von Läsionen mit Gleason Score 7 oder höher zu unterscheiden. Diese Ergebnisse bedürfen der Bestätigung im Rahmen größer angelegter Studien.

<sup>i</sup> Die PHS-02 Studie ist von AMD gesponsort.

<sup>ii</sup> BRAECKMAN (J.G.), AUTIER (P.), GARBAR (C.), PIPELEERS-MARICHAL (M.), SOVIANY (C.), NIR (R.), NIR (D.), MICHELSEN (D.), BLEIBERG (H.), EGEVAD (L.), EMBERTON (M.). 2007. Computer-aided ultrasonography (HistoScanning): a novel technology for locating and characterising prostate cancer. Published in British Journal of Urology International (BJUI). Vol. 101, Issue 3 (July), PP. 293-298, doi:10.1111/j.1464-410X.2007.07232.x.

<sup>iii</sup> BRAECKMAN (J.G.), AUTIER (P.), SOVIANY (C.), NIR (R.), NIR (D.), MICHELSEN (D.), TREURNICHT (K.), JARMULOWICZ (M.), BLEIBERG (H.), GOVINDARAJU (S.), EMBERTON (M.). 2008. The accuracy of transrectal ultrasonography supplemented with computer-aided ultrasonometry for detecting small prostate cancers. Published in British Journal of Urology International (BJUI). Vol. 102, Issue 11 (May), PP.1560-1565, doi:10.1111/j.1464-410X.2008.07878.x.

<sup>iv</sup> SIMMONS (L.A.M.), AUTIER (P.), ZÁT'URA (F.), BRAECKMAN (J.G.), PELTIER (A.), ROMÍCS (I.), STENZL (A.), TREURNICHT (K.), WALKER (T.), NIR (D.), MOORE (C.), EMBERTON (M.). 2011. Detection, localisation and characterisation of prostate cancer by Prostate HistoScanning™. e-Published 17/11/2011 in British Journal of Urology International (BJUI).

<sup>v</sup> SHIMKO (M.S.), KNOEDLER (J.J.), UMBREIT (E.C.), MYNDERSE (L.A.). 2010. Correlation of 3-dimensional ultrasound computer-aided interpretation with dynamic contrast enhanced pelvic MRI in the detection of post radical prostatectomy local recurrence of prostate cancer. Published and presented at the annual meeting of the American Urological Association (AUA). P.1002782, 29-03/05/2010, San Francisco (CA, USA).

- 
- <sup>vi</sup> EPPLEN (R.), van ESSEN (J.), van ERPS (T.), THÜER (D.), KNÜCHEL-CLARKE (R.), HEIDENREICH (A.). 2011. Detection of prostate cancer by HistoScanning. Published and presented at the annual meeting of the Société Internationale d'Urologie (SIU). Session "Podium Session 2: Prostate cancer, detection and screening", P.1432.00, POD-02.01, 17/10/2011, Berlin (D).
- <sup>vii</sup> LABANARIS (A.P.), ECK (A.), ADDALI (M.), AFRAM (S.), WITT (J.), ZUGOR (V.). 2011. The value of computer-aided ultrasonography in the detection and evaluation of prostate cancer. Published and presented at the annual meeting of the Société Internationale d'Urologie (SIU). Session: "Moderated poster session 3: Prostate cancer, detection and staging", MP-03.12, 17/10/2011, Berlin (D).
- <sup>viii</sup> SIMMONS (L.A.M.), LEMINSKI (A.), RASHID (T.), HAZELL (S.), MONZON (L.), WINKLER (M.). 2011. Blinded assessment of Prostate HistoScanning™ accuracy compared to elective radical prostatectomy step sectioned histopathology. Published at the International Symposium on Focal Therapy and Imaging in Prostate & Kidney Cancer (FTI-PKc). Poster #28, 25-27/05/2011, Noordwijk-aan-Zee (NL).
- <sup>ix</sup> VILLERS (A.), PUECH (P.), MOUTON (D.), LEROY (X.), BALLEREAU (C.), LEMAÎTRE (L.). 2006. Dynamic contrast-enhanced, pelvic phased array magnetic resonance imaging of localized prostate cancer for predicting tumor volume: Correlation with radical prostatectomy findings. Published in the Journal of Urology (JUROL). Vol. 176, Issue 6 Pt1 (December), PP.2432-2437.
- <sup>x</sup> Definitions of clinical performance indicators; applicable to the entire prostate gland or to parts of the gland according to the research question.
- Sensitivity: Test's ability to detect a cancer in a prostate gland (or in a part of the prostate gland) in which a cancer is truly present;
  - Specificity: Test's ability to conclude that there is no cancer in a prostate gland (or in a part of the prostate gland) truly free of cancer;
  - Positive predictive value (PPV): proportion of prostate glands (or in a part of prostate glands) with cancer among all prostate glands for which the test is positive;
  - Negative predictive value (NPV): proportion of prostate glands (or in a part of prostate glands) without cancer for which the test is negative.
- <sup>xi</sup> CHABANOVA (E.), BALSLEV (I.), LOGAGER (V.), HANSEN (A.), JAKOBSEN (H.), KROMANN-ANDERSEN (B.), NØRGAARD (N.), HORN (T.), THOMSEN (H.S.). 2010. Prostate cancer: 1.5T endo-coil dynamic contrast-enhanced MRI and MR spectroscopy-correlation with prostate biopsy and prostatectomy histopathological data. Published in European Journal of Radiology. Vol. 80, Issue 2 (November), PP. 292-296. doi:10.1016/j.ejrad.2010.07.004.
- <sup>xii</sup> DELONGCHAMPS (N.B.), ROUANNE (M.), FLAM (T.), BEUVON (F.), LIBERATORE (M.), ZERIB (M.), CORNUD (F.). 2011. Multiparametric magnetic resonance imaging for the detection and localization of prostate cancer: combination of T2-weighted, dynamic contrast-enhanced and diffusion weighted imaging. Published in British Journal of Urology International (BJUI). Vol. 107, Issue 9 (May), PP. 1411-1418, doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09808.x.
- <sup>xiii</sup> NØRGAARD (N.), AUTIER (P.). 2010. Can HistoScanning™ help in the assessment of patients with raised serum PSA level: a pilot study. Published and presented at the annual meeting of the European Association of Urology (EAU). P.147, 16-20/04/2010, Barcelona (E).
- <sup>xiv</sup> ZÁT'URA (F.), KLÉZL (P.), BÁRTA (J.), AUTIER (P.). 2010. Prostate HistoScanning™ examination in patients with past negative biopsy sessions: a pilot study. Published and presented at the annual meeting of the British Association of Urological Surgeons (BAUS). P.007, 21-24/06/2010, Manchester (GB).
- <sup>xv</sup> de CONINCK (V.). 2011. The value of Prostate HistoScanning in men at risk of prostate cancer. Published thesis at the Dept. of Medicine and Pharmacy to the Vrije Universiteit Brussel (VUB), Jette (B). Promotor Dr. J. Braeckman. 24/06/2011, Jette (B). PP.1-48.
- de CONINCK (V.), BRAECKMAN (J.G.). 2012. The value of Prostate HistoScanning™. Presented as candidature at the bi-annual joint ELAUT-prijs/prix-ELAUT meeting of the Belgische Vereniging voor Urologie (BVU) and Société Belge d'Urologie (SBU). 21/01/2012, Neerpelt (B).
- <sup>xvi</sup> HAMANN (C.), SCHENK (E.J.), HAMANN (M.F.), NAUMANN (C.M.), JÜNEMANN (K.-P.). HistoScanning-guided prostate biopsy in comparison to a systemic 14-fold transrectal prostate biopsy. Published at the annual meeting of the Société internationale d'urologie (SIU). Session "Unmoderated poster session 2: BPO/LUTS, Minimally invasive surgery, Prostate cancer", P.2357.00, UP-02.116, 18/10/2011, Berlin (D).
- <sup>xvii</sup> SPETHMANN (J.), LINSE (C.), HÄSE (A.), STEUBER (T.), SCHLOMM (T.), HEINZER (H.), GRÄFEN (M.), SALOMON (G.). 2010. Accuracy of computer-aided transrectal ultrasonography detection (HistoScanning™) of prostate cancer in the prediction of a negative margin in radical prostatectomy patients. Published and presented at the annual meeting of the European Association of Urology (EAU). P.103, 16-20/04/2010, Barcelona (E).
- <sup>xviii</sup> LEMINSKI (A.), SIMMONS (L.A.M.), RASHID (T.), HAZELL (S.), MONZON (L.), WINKLER (M.). 2011. Pre-operative staging of prostate cancer with HistoScanning™ facilitates nerve sparing prostatectomy and may increase complete excision of prostate cancers. Published at the International Symposium on Focal Therapy and Imaging in Prostate & Kidney Cancer (FTI-PKc). Poster #29, 25-27/05/2011, Noordwijk-aan-Zee (NL).
- <sup>xix</sup> van den HEUVEL (S.), SIMMONS (L.A.M.), AUTIER (P.), VERHAGEN (P.), MOORE (C.), EMBERTON (M.), BANGMA (C.). 2011. Inter-observer variability in the interpretation of HistoScanning™ characterisation of prostate cancer. Published and presented at the annual meeting of the Société Internationale d'Urologie (SIU). Session "Podium Session 7: Prostate Cancer, Localized", P.1260.00, POD-07.07, Berlin (D).
- <sup>xx</sup> SIMMONS (L.A.M.), AUTIER (P.), MOORE (C.M.), EMBERTON (M.). 2011. Ultrasound spectral interrogation of histological grade in prostate cancer using Prostate HistoScanning™. Published and presented at the annual meeting of the Association of Urology (EAU). Poster Session #80 "Prostate cancer: Prognostics and treatment", P.967, 21/03/2011, Wien (A).