

## De klinische relevantie van cribriforme en intraductale prostaatkanker in diagnostische naaldbiopsien

Charlotte F. Kweldam<sup>1</sup> · Intan P. Kümmerlin<sup>1</sup> · Daan Nieboer<sup>2</sup> · Esther I. Verhoef<sup>1</sup> · Ewout W. Steyerberg<sup>2</sup> · Luca Incrocci<sup>3</sup> · Chris H. Bangma<sup>4</sup> · Theodorus H. van der Kwast<sup>5</sup> · Monique J. Roobol<sup>4</sup> · Geert J. van Leenders<sup>1</sup>

Published online: 11 January 2017

© The Author(s) 2017. This article is available at SpringerLink with Open Access.

**Samenvatting** Cribriforme en intraductale groei zijn beide geassocieerd met een ongunstige prognose na radicale prostatectomie. In dit onderzoek werden alle patiënten van de eerste screeningsronde van de *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC) met prostaatkanker geïnccludeerd. Alle uit deze screeningsronde beschikbare coupes werden gereviseerd en gescoord op aanwezigheid van cribriforme en/of intraductale groei. Uitkomstmaten waren biochemisch recidief en ziektespecifieke overleving. In totaal hadden 486 patiënten Gleason-score (GS) 6 (47%) en 545 GS  $\geq 7$  (53%). De ziektespecifieke en biochemisch-recidiefvrije overleving van CR/IDC<sup>-</sup>-GS3+4-patiënten verschilde niet van die van GS6-patiënten, terwijl die van CR/IDC<sup>+</sup>-GS3+4-patiënten wel significant verschillend waren. De conclusie luidt dat de aanwezigheid van cribriforme en intraductale groei bij prostaatkanker een sterke klinische prognostische marker is met veel potentie. Het gebruik van deze variabele bij klinische besluitvorming zou een bijdrage kunnen leveren aan het reduceren van overbehandeling bij prostaatkanker.

**Trefwoorden** prostaatkanker · cribriform · intraductaal carcinoom

### The clinical relevance of cribriform and intraductal prostate cancer in diagnostic needle biopsies

**Abstract** Cribriform and intraductal prostate cancer are both associated with an adverse outcome after radical prostatectomy. We included all patients with prostate cancer from the first screening round of the *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC). All available slides were revised and scored for presence of cribriform and/or intraductal prostate cancer. Outcome measurements were biochemical recurrence and disease-specific survival. In total, 486 patients had Gleason score (GS) 6 (47%) and 545 GS  $\geq 7$  (53%). The disease-specific survival and biochemical-recurrence-free survival of CR/IDC<sup>-</sup>-GS3+4 patients did not differ significantly from those with GS 6, while patients with CR/IDC<sup>+</sup>-GS3+4 patients had a significant poorer outcome. Conclusion: The presence of cribriform and intraductal growth in prostate cancer, is a strong clinical prognostic marker with potential. The use of this variable in a clinical setting could contribute to reducing overtreatment of prostate cancer.

**Keywords** prostate cancer · cribriform · intraductal carcinoma

### Introductie

De zorg omtrent prostaatkanker is uitdagend vanwege de heterogeniteit in histologie, genetica en klinische uitkomst.

✉ drs. Charlotte F. Kweldam  
c.kweldam@erasmusmc.nl

<sup>1</sup> afdeling Pathologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, Nederland

<sup>2</sup> afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, Nederland

<sup>3</sup> afdeling Radiotherapie, Erasmus MC Kanker Instituut, Rotterdam, Nederland

<sup>4</sup> afdeling Urologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, Nederland

<sup>5</sup> Laboratory Medicine Program, University Health Network, Toronto, Canada



**Tabel 1** Patiëntkarakteristieken ( $n = 1031$ ).

	Gleason-score 6 ( $n = 486$ )	Gleason-score 3+4 =7 ( $n = 310$ )	Gleason-score 4+3 =7 ( $n = 104$ )	Gleason-score 8 ( $n = 64$ )	Gleason-score 9–10 ( $n = 67$ )	$p$ -waarde
	gemiddelde (mediaan, IQR) of $n$ (%)					
PSA-waarde bij diagnose (ng/ml)	5,8 (4,7; 3,5–6,9)	8,8 (5,8; 4,0–9,0)	15 (8,6; 4,7–18)	19 (11; 6,2–17)	16 (9,4; 5,4–16)	<0,001*
percentage positieve bipten (%)	31 (29; 17–43)	2,9 (3,0; 2,0–4,0)	50 (43; 29–71)	55 (50; 40–71)	62 (57; 43–86)	<0,001*
tumorpercentage (%)	24 (17; 9,5–33)	43 (44; 27–57)	51 (51; 33–68)	51 (52; 33–66)	56 (56; 41–74)	<0,001*
CR/IDC <sup>+</sup> -status	4 (0,82)	54 (17)	60 (58)	33 (52)	42 (63)	<0,001**
primaire behandeling						
radicale prostatectomie	216 (44)	129 (42)	33 (32)	14 (22)	14 (21)	<0,001**
radiotherapie	188 (39)	154 (59)	66 (63)	48 (75)	52 (78)	<0,001**
hormonale therapie	2 (0,41)	3 (0,97)	1 (0,96)	1 (1,6)	–	–
watchful waiting	80 (17)	23 (7,4)	3 (2,8)	1 (1,6)	1 (1,5)	<0,001**
radiotherapie en hormonale therapie	–	–	1 (0,96)	–	–	–
onbekend	–	1 (0,27)	–	–	–	–
prostaatankergerelateerde sterfte	8 (1,6)	14 (4,5)	17 (16)	14 (22)	19 (28)	–

\*Kruskal Wallis test.

\*\*Pearson's Chi-square ( $\chi^2$ ) test.

Vandaag de dag worden klinische beslissingen grotendeels gebaseerd op serum-prostaatspecifiek antigeen (PSA), het klinische tumorstadium en de pathologische Gleason-score (GS) van het bipt. De GS wordt bepaald aan de hand van architectonische tumorgroepatronen. Patiënten met de laagste GS ( $\leq 6$ ) hebben een uitstekende uitkomst, terwijl degenen met de hoogste GS (9–10) de ongunstigste prognose hebben [1]. De klinische uitkomst van GS7-patiënten varieert sterk. Door de modificatie van de Gleason-score in 2005 is de GS7-populatie sterk in omvang toegenomen [2]. Ook in de praktijk is GS7 tegenwoordig de meest voorkomende GS, terwijl vóór 2005 GS3+3 dat was. Het verbeteren van de risico-inschatting in de GS7-populatie is relevant, aangezien GS7 de klinische drempelwaarde is voor het starten met actieve behandeling. Recente studies hebben gesuggereerd dat de huidige brede definitie van de Gleason-graad 4-patronen een mogelijke verklaring is voor de variabele behandeluitkomsten bij GS7-prostaatankerpatiënten [3–6]. Zo is bijvoorbeeld aangetoond dat met name cribriforme groei (een van de graad 4-patronen) in prostatectomieën geassocieerd is met een ongunstige prognose [3–6].

In de afgelopen jaren wordt in toenemende mate de klinische relevantie erkend van het intraductale carcinoom van de prostaat, een hoogrisicolaesie die wordt gedefinieerd als maligne epitheel dat zich uitbreidt in grote acini en ducten, waarbij de basale cellen echter behouden blijven. Het intraductale carcinoom is niet opgenomen in de tumorgradering, maar staat wel bekend om zijn sterke associatie met

een hoge GS, een vergevorderd tumorstadium, biochemisch recidief en afstandsmetastasen [7–12]. Het intraductale carcinoom is echter microscopisch zeer lastig te onderscheiden van cribriforme groei, welke invasief is. Voor een dergelijk onderscheid is aanvullende immunohistochemie nodig, waarbij de basale cellen worden aangekleurd. Studies naar de prognostische waarde van intraductaal en cribriform carcinoom zijn grotendeels uitgevoerd op radicale prostatectomiepreparaten [3–6, 11, 13].

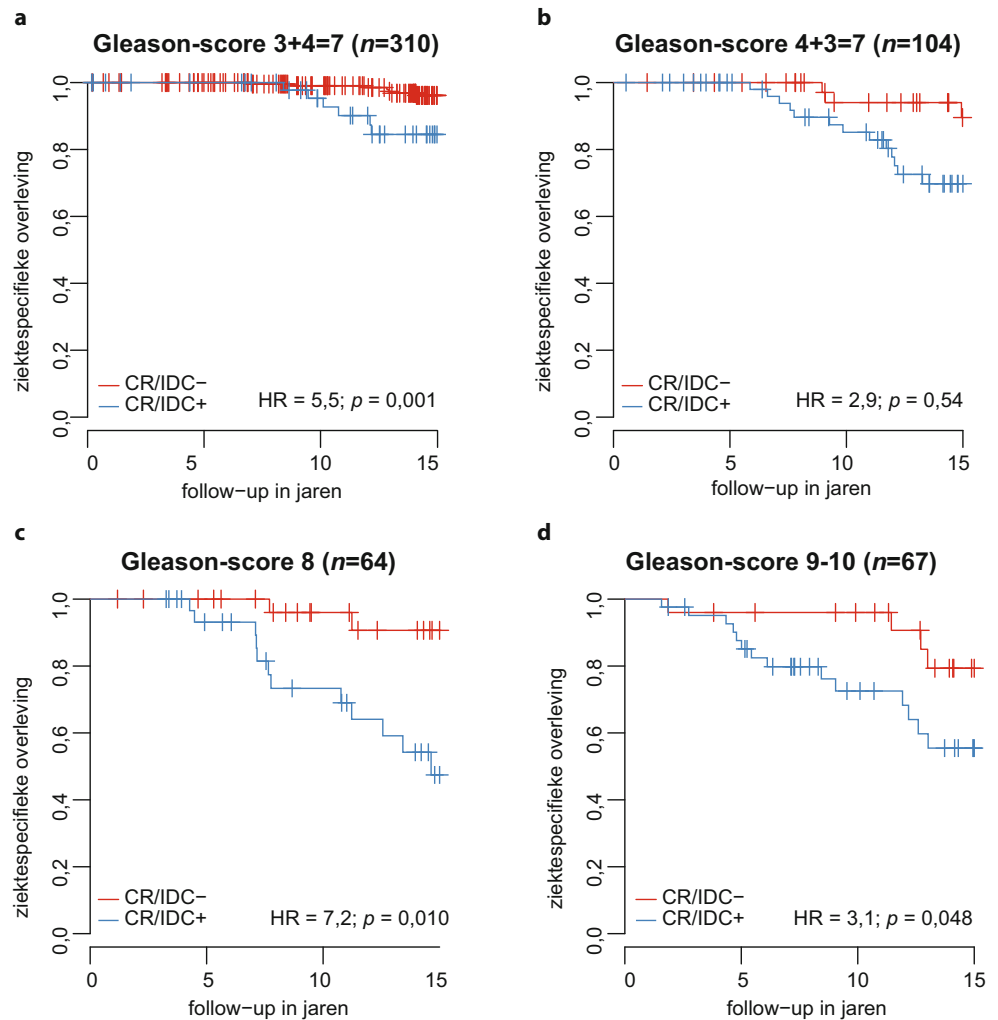
In dit artikel bespreken wij eerst twee recente studies van onze groep over de klinische relevantie van cribriforme en intraductale groei bij prostaatanker. Daarna zullen we onze bevindingen interpreteren en een aantal aanbevelingen doen [14, 15].

### De prognostische waarde van cribriforme en intraductale groei in prostaatbipten

In onze studie vond inclusie plaats van alle 1078 mannen uit de eerste screeningsronde van de *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC), die tussen november 1993 en maart 2000 waren gediagnosticeerd met prostaatanker in het Erasmus Medisch Centrum te Rotterdam [16, 17]. Exclusiecriteria van de huidige studie waren het ontbreken van coupes of paraffineblokjes ( $n = 24$ ) en de aanwezigheid van een lymfeklier- of afstandsmetastase bij het stellen van de diagnose ( $n = 23$ ). Uiteindelijk werden 1031 patiënten geschikt bevonden voor verdere



**Figuur 1** Kaplan-Meier-curves voor prostaatkankerspecifieke overleving naar Gleason-score en CR/IDC-status van mannen met Gleason-score 3+4 (a), Gleason-score 4+3 (b), Gleason-score 8 (c) en Gleason-score 9–10 (d).



analyse. Drie onderzoekers, die waren geblindeerd voor patiëntgegevens en uitkomst, reviseerden alle histologische coupes. Elk bipt werd gescoord op tumorpercentage, tumorlengte (mm), GS en aanwezigheid van intraductale en of cribriforme groeiwijze [1]. Het label ‘CR/IDC+’ werd gegeven aan patiënten die een invasief cribriform carcinoom, een intraductaal carcinoom of beide hadden, en het label ‘CR/IDC-’ werd toegekend aan degenen met een prostaatkarcinoom zonder deze kenmerken. Associaties met prostaatkankerspecifieke overleving werden onderzocht met behulp van de Kaplan-Meier-methode, log rank analyse en Cox-regressieanalyse.

De mediane leeftijd van het gehele cohort ( $n = 1031$ ) was 66 jaar (IQR = 62–71) en de mediane follow-up was 13 jaar (IQR = 9,4–16; tab. 1). Gedurende de follow-up van het ERSPC-onderzoek waren ten tijde van ons onderzoek in totaal inmiddels 496 patiënten overleden, van wie 72 aan prostaatkanker. Een hogere GS was geassocieerd met leeftijd, PSA-waarde, tumorpercentage en het percentage positieve bipten.

In totaal hadden 193 patiënten een CR/IDC+-status. De verdeling tussen de GS's is weergegeven in tab. 1. Slechts vier patiënten hadden een CR/IDC+-GS3+3-status (alle vier met een intraductaal carcinoom). De 15-jaars-prostaatkankerspecifieke overleving van 3+3-patiënten was 99 % (95 %-BI = 97–100). De CR/IDC+-status was zeer sterk geassocieerd met een slechtere prostaatkankerspecifieke overleving (HR = 11; 95 %-BI = 6,6–18;  $p < 0,001$ ). Bij splitsing van de GS-groepen naar CR/IDC-status was de prostaatkankerspecifieke overleving onder CR/IDC+-patiënten lager dan onder de CR/IDC-patiënten (fig. 1). CR/IDC-GS3+4 en GS3+3-patiënten hadden statistisch gelijke overlevingskansen (log rank  $p = 0,30$ ), terwijl onder CR/IDC+-GS3+4-patiënten meer sterfte aan prostaatkanker voorkwam dan onder GS3+3-patiënten (log rank  $p < 0,001$ ) en CR/IDC-GS3+4-patiënten (log rank  $p = 0,001$ ). Globaal waren de 15-jaars-prostaatkankerspecifieke overlevingskansen als volgt: 94 % (95 %-BI = 91–97) onder de patiënten met CR/IDC-GS3+4 of hoger ( $n = 356$ ) en 67 % (95 %-BI = 59–76) onder de patiënten met CR/IDC+-GS3+4 of hoger ( $n = 189$ ).

**Tabel 2** HR's in relatie tot ziektespecifieke overleving in een klinische setting: de toegevoegde waarde van CR/IDC-status, gecorrigeerd voor leeftijd, PSA, percentage positieve bipten, tumorpercentage, Gleason-score en behandeling ( $n = 1031$ ).

	model zonder CR/IDC-status			model met CR/IDC-status		
	HR	95 %-BI	<i>p</i> -waarde	HR	95 %-BI	<i>p</i> -waarde
<i>leeftijd (jaren)</i>	0,99	0,94–1,0	0,60	0,99	0,94–1,0	0,63
<i>PSA-waarde (log<sub>2</sub>)</i>	1,2 <sup>a</sup>	1,0–1,5	0,02	1,2 <sup>a</sup>	1,0–1,5	0,04
<i>percentage positieve bipten (log<sub>2</sub>)</i>	1,8 <sup>a</sup>	1,2–2,6	0,006	1,6 <sup>a</sup>	1,0–2,4	0,03
<i>tumorpercentage (log<sub>2</sub>)</i>	1,5 <sup>a</sup>	1,1–2,1	0,02	1,4 <sup>a</sup>	1,0–2,0	0,05
<i>Gleason-score</i>						
6	<b>referentie</b>			<b>referentie</b>		
3+4 =7	1,2	0,48–3,1	.69	0,99	0,38–2,6	0,99
4+3 =7	3,1	1,2–8,0	0,02	1,9	0,67–5,4	0,23
8	3,7	1,4–10	0,01	2,3	0,78–6,9	0,13
9–10	5,1	2,0–13	<0,001	3,3	1,2–9,3	0,02
<i>CR/IDC<sup>+</sup>-status</i>	–	–	–	2,6	1,4–4,8	0,002
<i>radicale prostatectomie</i>	0,23	0,058–0,92	0,04	0,26	0,064–1,0	0,05
<i>radiotherapie</i>	1,3	0,40–4,5	.63	1,4	0,42–4,7	0,58

<sup>a</sup>Per verdubbeling van eenheid.

**Tabel 3** Patiëntkarakteristieken GS 3+3- en 3+4-cohort ( $n = 796$ ).

	GS 6 ( $n = 486$ )	GS 7 ( $n = 310$ )	<i>p</i> -waarde <sup>a</sup>	GS 7 <sup>-</sup> ( $n = 256$ )	GS 7 <sup>+</sup> ( $n = 54$ )	<i>p</i> -waarde <sup>b</sup>	<i>p</i> -waarde <sup>c</sup>
	gem. (mediaan, IQR) of $n$ (%)			gem. (mediaan, IQR) of $n$ (%)			
<i>PSA-waarde bij diagnose (ng/ml)</i>	5,8 (4,7; 3,5–6,9)	8,8 (5,8; 4,0–9,0)	<0,001 <sup>*</sup>	8,2 (5,7; 4,0–8,4)	11 (7,2; 4,6–12)	0,018 <sup>*</sup>	<0,001 <sup>*</sup>
<i>percentage positieve bipten (%)</i>	31 (29; 17–43)	44 (43; 29–57)	<0,001 <sup>*</sup>	43 (43; 29–57)	52 (50; 33–67)	0,015 <sup>*</sup>	<0,001 <sup>*</sup>
<i>tumorpercentage (%)</i>	24 (17; 9,5–33)	43 (43; 27–57)	<0,001 <sup>*</sup>	41 (39; 23–56)	55 (54; 40–66)	<0,001 <sup>*</sup>	<0,001 <sup>*</sup>
<i>cT-stadium</i>							
cT1c	264 (54)	123 (40)	<0,001 <sup>**</sup>	109 (42)	14 (26)	0,03 <sup>**</sup>	0,003 <sup>**</sup>
cT2	181 (37)	124 (40)	.48 <sup>**</sup>	104 (41)	20 (37)	0,74 <sup>**</sup>	0,41 <sup>**</sup>
cT3	41 (9)	63 (20)	<0,001 <sup>**</sup>	43 (17)	20 (37)	0,002 <sup>**</sup>	<0,001 <sup>**</sup>
<i>primaire behandeling</i>							
radicale prostatectomie	216 (44)	129 (42)	0,48 <sup>**</sup>	112 (44)	17 (31)	0,13 <sup>**</sup>	0,92 <sup>**</sup>
radiotherapie	188 (39)	154 (50)	0,003 <sup>**</sup>	120 (47)	34 (63)	0,05 <sup>**</sup>	0,04 <sup>**</sup>
<i>watchful waiting</i>	80 (16)	23 (7,4)	<0,001 <sup>**</sup>	20 (7,8)	3 (5,6)	–	0,002 <sup>**</sup>
hormonale behandeling	2 (0,41)	3 (0,97)	–	3 (1,1)	–	–	–
onbekend	–	1 (0,32)	–	1 (0,39)	–	–	–
<i>lymfkliermetastase</i>	2 (0,41)	8 (2,6)	–	5 (2,0)	3 (5,6)	–	–
<i>afstandsmetastase</i>	9 (1,9)	17 (5,6)	0,009 <sup>**</sup>	9 (3,5)	8 (15)	0,003 <sup>**</sup>	0,25 <sup>**</sup>

GS Gleason-score.

<sup>\*</sup>Mann-Whitney-U-test.

<sup>\*\*</sup>Pearson's Chi-square ( $\chi^2$ ) test.

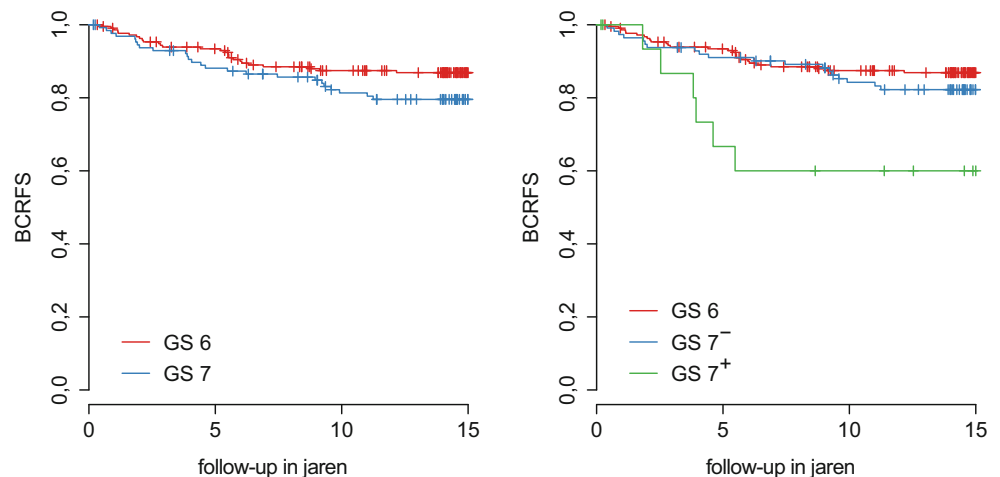
<sup>a</sup>Statistische vergelijking tussen GS3+3 en -3+4.

<sup>b</sup>Statistische vergelijking tussen GS7<sup>-</sup> en -7<sup>+</sup>.

<sup>c</sup>Statistische vergelijking tussen GS3+3 en -7<sup>-</sup>.



**Figuur 2** Kaplan-Meier-curves voor biochemisch-recidiefvrije overleving na radicale prostatectomie.



In een multivariabel model analyseerden wij de toegevoegde prognostische waarde van de CR/IDC-status in combinatie met hedendaagse klinisch relevante variabelen, zoals leeftijd, PSA-waarde, behandelingskeuze, GS, tumorpercentage en percentage positieve bipten.

In het model zonder CR/IDC-status waren de volgende variabelen onafhankelijk geassocieerd met een slechtere ziektespecifieke overleving: PSA-waarde, tumorpercentage, percentage positieve bipten en GS4+3 of hoger (tab. 2). Nadat de CR/IDC-status aan het model was toegevoegd, waren GS4+3 en GS8 niet meer onafhankelijk geassocieerd met een slechtere ziektespecifieke overleving.

De conclusie is dus dat de CR/IDC<sup>+</sup>-status in prostaatnaaldbipten geassocieerd is met een slechtere prostaatkankerspecifieke overleving. Aangezien de prostaatkankerspecifieke overleving van GS3+3- en CR/IDC<sup>-</sup>-GS3+4-patiënten statistisch niet verschillen, zou de CR/IDC-status een waardevolle aanvulling kunnen zijn op de huidige *active surveillance* criteria.

### Uitkomsten van mannen met biptie GS3+3 en -3+4 zonder cribriforme of intraductale groei

Om de verschillen en overeenkomsten van de hiervoor beschreven GS3+3- ( $n = 486$ ) en 3+4- ( $n = 310$ ) populatie verder uit te diepen, hebben we een tweede studie verricht, welke zich concentreert op de tumorkarakteristieken en de tijd tot biochemisch recidief na radicale prostatectomie of radiotherapie. GS3+4-patiënten zonder CR/IDC-groei werden gelabeld als 7<sup>-</sup>, GS3+4-patiënten met CR/IDC-groei als 7<sup>+</sup>. De mediane leeftijd van dit cohort was 66 jaar (IQR = 62–70) en de mediane follow-up 15 jaar (IQR = 10–17; tab. 3). GS3+4-patiënten hadden significant hogere PSA-waarden ( $p < 0,001$ ) en vaker extracapsulaire groei dan GS3+3-patiënten ( $p < 0,001$ ). Kwantitatieve maten voor tumor grootte, zoals gemiddeld tumorpercentage ( $p < 0,001$ )

en percentage positieve bipten ( $p < 0,001$ ) waren ook hoger bij GS3+4-patiënten. Alhoewel metastasen spaarzaam waren in dit cohort, hadden mannen met GS3+4 vaker afstandsmetastasen dan mannen met GS3+3 (5,6% vs. 1,9%;  $p < 0,009$ ). CR/IDC-groei werd gezien bij 54 van de 310 GS3+4-patiënten (17%). Patiënten met een GS>7 hadden hogere PSA-waarden ( $p = 0,018$ ), een groter tumorpercentage ( $p < 0,001$ ) en meer positieve bipten ( $p = 0,015$ ) dan patiënten met een GS<7. Biochemisch recidief werd gezien bij respectievelijk 61 (20%) GS3+3-, 54 (21%) GS7- en 22 (41%) GS7<sup>+</sup>-patiënten.

In de volgende alinea zullen de uitkomsten na radicale prostatectomie en radiotherapie separaat worden besproken.

### Het cohort radicale prostatectomie

In het cohort dat radicale prostatectomie had ondergaan ( $n = 345$ ) hadden GS3+4-patiënten een ongunstigere biochemisch-recidiefvrije overleving (*biochemical-recurrence-free survival*; BCRFS) dan degenen met GS3+3 (log rank  $p = 0,03$ ; fig. 2). Na het splitsen van de data voor CR/IDC-groei hadden GS7<sup>+</sup>-patiënten een slechtere BCRFS dan GS3+3- (log rank  $p = 0,002$ ) en 7<sup>-</sup>-patiënten (log rank  $p = 0,05$ ). De BCRFS tussen GS7- en GS3+3-patiënten verschilde niet significant (log rank  $p = 0,13$ ). In een multivariabele analyse waren PSA-waarde en GS7<sup>+</sup> onafhankelijk geassocieerd met een slechtere BCRFS, terwijl GS7- dat niet was (tab. 4).

In het cohort dat radiotherapie had ondergaan ( $n = 342$ ) hadden GS3+4-patiënten een ongunstigere BCRFS dan patiënten met GS3+3 ( $p < 0,001$ ; fig. 3). Na het splitsen voor CR/IDC-groei hadden GS7<sup>+</sup>-patiënten een slechtere BCRFS dan GS3+3- (log rank  $p < 0,001$ ) en 7<sup>-</sup>-patiënten (log rank  $p = 0,01$ ). De BCRFS tussen GS3+3- en GS7<sup>-</sup>-patiënten was ook significant verschillend in een ruwe analyse (log rank  $p = 0,04$ ). In de multivariabele analyse waren PSA-waarde, tumorpercentage en percentage positieve bipten

Hier staat een advertentie.



Houten 2017

Hier staat een advertentie.



Houten 2017

**Tabel 4** HR's in relatie tot biochemisch recidief na radicale prostatectomie ( $n = 345$ ), gecorrigeerd voor leeftijd, PSA, percentage positieve bipten en tumorpercentage.

	HR	95 %-BI	<i>p</i> -waarde
<i>leeftijd</i>	1,0	0,96–1,1	0,39
<i>PSA</i>	1,4 <sup>a</sup>	1,0–2,0	0,03
<i>Gleason-score</i>			
6	referentie		
7 <sup>-</sup>	1,3	0,67–2,4	0,47
7 <sup>+</sup>	3,0	1,1–7,8	0,03
<i>tumorpercentage</i>	0,94 <sup>a</sup>	0,74–1,2	0,69
<i>percentage positieve bipten</i>	1,3 <sup>a</sup>	0,89–1,9	0,17

<sup>a</sup>Per verdubbeling van eenheid.

**Tabel 5** HR's in relatie tot biochemisch recidief na radiotherapie ( $n = 342$ ), gecorrigeerd voor leeftijd, PSA, percentage positieve bipten en tumorpercentage.

	HR	95 %-BI	<i>p</i> -waarde
<i>leeftijd</i>	1,0	0,96–1,1	0,71
<i>PSA</i>	2,2 <sup>a</sup>	1,8–2,8	<0,001
<i>Gleason-score</i>			
6	referentie		
7 <sup>-</sup>	0,88	0,51–1,5	0,63
7 <sup>+</sup>	1,2	0,58–2,3	0,67
<i>tumorpercentage</i>	1,4 <sup>a</sup>	1,1–1,8	0,006
<i>percentage positieve bipten</i>	1,4 <sup>a</sup>	1,1–1,9	0,02

<sup>a</sup>Verdubbeling van eenheid.

onafhankelijk geassocieerd met een slechtere BCRFS, terwijl GS7<sup>-</sup> en GS7<sup>+</sup> dat niet waren (tab. 5).

Concluderend kan worden gesteld dat GS3+4-patiënten, los van CR/IDC-groei, hogere PSA-waarden hebben, een hoger tumorpercentage, een groter percentage positieve bipten en vaker extracapsulaire groei dan patiënten met GS3+3. Patiënten met GS7<sup>-</sup> hebben geen ongunstigere BCRFS na radicale prostatectomie of radiotherapie dan patiënten met GS 3+3 en zouden daarom in aanmerking kunnen komen voor *active surveillance*.

## Discussie

Onze twee studies tonen aan dat CR/IDC-status in diagnostische bipten onafhankelijk geassocieerd is met een slechtere prostaatkankerspecifieke overleving en tijd tot recidief na radicale prostatectomie. De klinisch meest relevante bevinding van deze studies is de uitstekende uitkomst van GS7<sup>-</sup>-patiënten. Hun overleving verschilde niet van de overleving van patiënten met GS6-prostaatkanker. In recente radicale prostatectomiestudies zijn zowel intraductaal

als invasieve cribriforme groei geïdentificeerd als onafhankelijke prognostische factoren [3–6, 11, 13]. Tot op heden hebben slechts enkele studies ook gekeken naar de prognostische waarde in diagnostische bipten [7–9]. Deze studies laten zien dat intraductaal carcinoom geassocieerd is met een hoge Gleason-graad en extracapsulaire groei in daaropvolgende radicale prostatectomieën [7, 8]. Daarnaast hebben Kwast et al. aangetoond dat intraductaal carcinoom is geassocieerd met een kortere tijd tot biochemisch recidief en afstandsmetastase na radiotherapie bij intermediair tot hoogrisico-prostaatkankerpatiënten [9].

Alhoewel CR/IDC-status geen directe invloed zal hebben op klinische beslisvorming voor patiënten met een hoge GS, zou de CR/IDC-status wel van waarde kunnen zijn als het gaat om het selecteren van GS3+4-patiënten voor *active surveillance* dan wel actieve behandeling. Een nadeel van het huidige Gleason-graderingssysteem is de aanzienlijke interobservervariabiliteit, met name bij het maken van onderscheid tussen GS3+3- en GS3+4-prostaatkanker [18–20]. De variabiliteit in gradering is echter voornamelijk gerelateerd aan de aanwezigheid van grillige en gefuseerde groeipatronen; deze betroffen de meerderheid van de GS3+4-prostaatkankers in de huidige studie. Egevad et al. vonden dat cribriforme groei statistisch niet was geassocieerd met interobservervariabiliteit van 337 pathologen [21]. Dit suggereert dat CR/IDC-status een robuustere variabele kan zijn voor risicoschatting dan GS3+3 of -3+4.

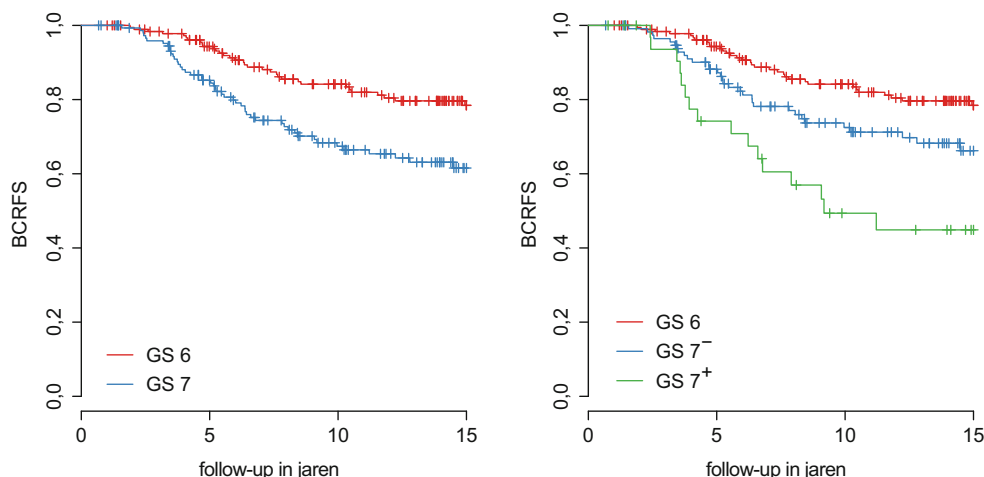
Langetermijndata laten zien dat *active surveillance* voor laagrisicotumoren veilig is, met overlevingspercentages van 98 % na tien jaar en 94 % na 15 jaar [22]. Dit bewijs geldt echter nog niet voor intermediairrisicopatiënten, zoals patiënten met GS 3+4. Ploussard et al. vonden bij 2323 patiënten met een GS3+4-biopt, dat nagenoeg de helft van de patiënten een ongunstige ziekte had na radicale prostatectomie, wat zij definieerden als een pathologische GS  $\geq 4+3$  (21 %), een pT3-4-stadium (37 %) of beide [23]. Bij GS3+4-patiënten die voldeden aan de *Prostate Cancer Research International: Active Surveillance (PRIAS) criteria voor active surveillance* (cT  $\leq$  T2, PSA  $\leq$  10 ng/ml, PSA-densiteit  $< 0,2$  ng/ml/ml en  $\leq 2$  positieve bipten) daalde het aantal patiënten met ongunstige ziekte naar 31 % (19 % GS  $\geq 4+3$  en 22 % pT3-4-stadium) [23]. De GS na radicale prostatectomieën bij mannen die voldeden aan de PRIAS-criteria steeg naar  $\geq 4+3 = 7$  bij 14–19 % van de mannen en was sprake van extracapsulaire groei bij 10–19 % van de mannen, bij een vijfjaars-BCRFS-ratio van 91 % [24, 25]. De vergelijkbare percentages van opgraderen en opstageren van bovengenoemde GS6- en 7-patiënten komt overeen met onze bevindingen en ondersteunt de rationale om laagrisico-GS7<sup>-</sup>-patiënten te includeren in *active surveillance*.

Concluderend kan worden gesteld dat de aanwezigheid van cribriforme en intraductale groei bij prostaatkanker een sterke klinische prognostische marker is met veel potentie.





**Figuur 3** Kaplan-Meier-curves voor biochemisch-recidief-vrije overleving na radiotherapie.



Het gebruik van deze variabele bij klinische besluitvorming zou kunnen bijdragen aan het reduceren van overbehandeling bij prostaatkanker.

## Aanbevelingen

- Vraag uw patholoog de aanwezigheid van cribriforme en intraductale groei specifiek te rapporteren in het verslag.
- Overweeg uw patiënt te includeren voor *active surveillance* bij een Gleason-score 3+4 zonder cribriforme of intraductale groei, indien de patiënt voldoet aan de overige *active surveillance* criteria.

**Open Access.** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

## Literatuur

1. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):244–52.
2. Epstein JI, Allsbrook WC Jr., Amin MB, Egevad LL, Committee IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(9):1228–42.
3. Iczkowski KA, Torkko KC, Kotnis GR, et al. Digital quantification of five high-grade prostate cancer patterns, including the cribriform pattern, and their association with adverse outcome. *Am J Clin Pathol.* 2011;136(1):98–107.
4. Kryvenko ON, Gupta NS, Virani N, et al. Gleason score 7 adenocarcinoma of the prostate with lymph node metastases: analysis of 184 radical prostatectomy specimens. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(5):610–7.
5. Dong F, Yang P, Wang C, et al. Architectural heterogeneity and cribriform pattern predict adverse clinical outcome for Gleason grade 4 prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(12):1855–61.
6. Kweldam CF, Wildhagen MF, Steyerberg EW, Bangma CH, Kwast TH van der, Leenders GJ van. Cribriform growth is highly predictive for postoperative metastasis and disease-specific death in Gleason score 7 prostate cancer. *Mod Pathol.* 2015;28(3):457–64.
7. Guo CC, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate on needle biopsy: Histologic features and clinical significance. *Mod Pathol.* 2006;19(12):1528–35.
8. Robinson BD, Epstein JI. Intraductal carcinoma of the prostate without invasive carcinoma on needle biopsy: emphasis on radical prostatectomy findings. *J Urol.* 2010;184(4):1328–33.
9. Kwast T van der, Al Daoud N, Collette L, et al. Biopsy diagnosis of intraductal carcinoma is prognostic in intermediate and high risk prostate cancer patients treated by radiotherapy. *Eur J Cancer.* 2012;48(9):1318–25.
10. Watts K, Li J, Magi-Galluzzi C, Zhou M. Incidence and clinicopathological characteristics of intraductal carcinoma detected in prostate biopsies: a prospective cohort study. *Histopathology.* 2013;63(4):574–9.
11. Kimura K, Tsuzuki T, Kato M, et al. Prognostic value of intraductal carcinoma of the prostate in radical prostatectomy specimens. *Prostate.* 2014;74(6):680–7.
12. Chen ZB, Chen N, Shen PF, et al. The presence and clinical implication of intraductal carcinoma of prostate in metastatic castration resistant prostate cancer. *Prostate.* 2015;75(12):1247–54.
13. Trudel D, Downes MR, Sykes J, Kron KJ, Trachtenberg J, Kwast TH van der. Prognostic impact of intraductal carcinoma and large cribriform carcinoma architecture after prostatectomy in a contemporary cohort. *Eur J Cancer.* 2014;50(9):1610–6.
14. Kweldam CF, Kümmerlin IP, Nieboer D, et al. Disease-specific survival of patients with invasive cribriform and intraductal prostate cancer at diagnostic biopsy. *Mod Pathol.* 2016;29(6):630–6.
15. Kweldam CF, Kummerlin IP, Nieboer D, et al. Prostate cancer outcomes of men with biopsy Gleason score 6 and 7 without cribriform or intraductal carcinoma. *Eur J Cancer.* 2016;66:26–33.
16. Roobol MJ, Schroder FH. European randomized study of screening for prostate cancer: achievements and presentation. *BJU Int.* 2003;92(Suppl 2):117–22.
17. 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.
18. McKenney JK, Simko J, Bonham M, et al. The potential impact of reproducibility of Gleason grading in men with early stage prostate



- cancer managed by active surveillance: a multi-institutional study. *J Urol*. 2011;186(2):465–9.
19. Zhou M, Li JB, Cheng L, et al. Diagnosis of ‘poorly formed glands’ gleason pattern 4 prostatic adenocarcinoma on needle biopsy an interobserver reproducibility study among urologic pathologists with recommendations. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(10):1331–9.
20. Kweldam CF, Nieboer D, Algaba F, et al. Gleason grade 4 prostate adenocarcinoma patterns: an interobserver agreement study among genitourinary pathologists. *Histopathology*. 2016;69(3):441–9.
21. Egevad L, Algaba F, Berney DM, et al. Interactive digital slides with heat maps: a novel method to improve the reproducibility of Gleason grading. *Virchows Arch*. 2011;459(2):175–82.
22. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):272–7.
23. Ploussard G, Isbarn H, Briganti A, et al. Can we expand active surveillance criteria to include biopsy Gleason 3+4 prostate cancer? A multi-institutional study of 2,323 patients. *Urol Oncol*. 2015;33(2):71e–79e.
24. Mitsuzuka K, Narita S, Koie T, et al. Pathological and biochemical outcomes after radical prostatectomy in men with low-risk prostate cancer meeting the Prostate Cancer International: Active Surveillance criteria. *BJU Int*. 2013;111(6):914–20.
25. Bul M, Zhu X, Valdagni R, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *Eur Urol*. 2013;63(4):597–603.

**drs. Charlotte F. Kweldam** patholoog in opleiding

**dr. Intan P. Kümmerlin** patholoog

**ir. Daan Nieboer** wetenschappelijk onderzoeker

**ing. Esther I. Verhoef** analist

**prof. dr. Ewout W. Steyerberg** epidemioloog

**prof. dr. Luca Incrocci** radiotherapeut

**prof. dr. Chris H. Bangma** uroloog

**prof.dr. Theodorus H. van der Kwast** patholoog

**dr. Monique J. Roobol** epidemioloog

**dr. Geert J. van Leenders** patholoog

