Vroege oncologische uitkomsten van [⁶⁸Ga]PSMA-PET/CT-gestuurde salvagetherapie bij mannen met biochemisch recidief na radicale prostatectomie

Pim J. van Leeuwen¹ · Louise Emmett² · Maarten L. Donswijk¹ · Phillip D. Stricker² · Floris J. Pos¹ · Esther Wit¹ · Henk G. van der Poel¹

Published online: 25 July 2018
© The Author(s) 2018

Samenvatting

Deze studie toont de uitkomsten van [⁶⁸Ga]PSMA-PET/CT-gestuurde salvagetherapie bij mannen ($n = 142$) na radicale prostatectomie (RP) met een stijging van het prostaatspecifiek antigeen (PSA; 0,05–0,5 ng/ml). De [⁶⁸Ga]PSMA-PET/CT-scan was positief voor tumoractiviteit bij 84 mannen (36: prostaafossa; 31: pelviene lymfeklieren ± prostaafossa; 17: metastase op afstand). $N = 88$ ondergingen een salvagebehandeling (med. follow-up 12,5 mnd). Er was een PSA-respons (PSA < 0,01 of reductie > 75 % in laatste PSA na salvagebehandeling) bij 69,3 % van de mannen (83 % met een negatieve PET/CT, 81 % met een positieve PET/CT in de prostaafossa na radiotherapie op de fossa en 48,5 % bij een PET/CT die verdacht was voor een metastase in de pelviene lymfeklieren). [⁶⁸Ga]PSMA-PET/CT-imaging is instaat om patiënten met een biochemisch recidief na RP te identificeren die beter reageren op salvagetherapie.

Trefwoorden prostaatkanker · [⁶⁸Ga]PSMA-PET/CT · salvagetherapie · radicale prostatectomie

Early outcomes after [⁶⁸Ga]PSMA-PET/CT guided salvage therapy in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy

Abstract

This study was performed to assess the value of [⁶⁸Ga]PSMA PET/CT informed salvage therapy in men ($n = 142$) after radical prostatectomy with a rising prostate specific antigen PSA (0.05–0.5 ng/ml). [⁶⁸Ga]PSMA PET/CT scan was positive for tumor activity in 84 men (36: prostate fossa, 31 pelvic lymph nodes ± prostate fossa; 17 distant metastases). 88 men underwent salvage therapy, with a median follow-up of 12.5 months. PSA response (PSA ≤ 0.01 or a > 75% reduction in the latest PSA measured after salvage therapy) was recorded in 69.3% of men and found in 83% of men with a negative PET/CT, 81% of men with a positive PET/CT in the prostate fossa, and 48.5% of the men that were suspected of pelvic lymph nodes metastases on PET/CT. In conclusion, [⁶⁸Ga]PSMA PET/CT imaging stratifies men who responds better to salvage therapy.

Keywords prostate cancer · [⁶⁸Ga]PSMA PET/CT · salvage therapy · radical prostatectomy · PSA

Introductie

Een radicale prostatectomie (RP) is de meest gekozen behandeling voor patiënten met gelokaliseerd prostaatkanker [1]. Na een RP worden patiënten gecontroleerd middels het meten van het prostaatspecifiek antigeen (PSA). Een meetbare of stijgende PSA-waarde na RP duidt op een recidief prostaatkanker, welke optreedt bij 20–50 % van de patiënten [2–4]. Salvageradiotherapie is een aanvullende bestraling

✉ dr. Pim J. van Leeuwen
pimvanleeuwen8@gmail.com

¹ afdeling Urologie, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam, Nederland

² department of Urology, St Vincent's Prostate Cancer Centre, Sydney, Australië

na RP en wordt geadviseerd indien er een lokaal recidief wordt vermoed [5]. Een salvagebestraling op de prostaatfossa is de enige potentieel curatieve therapie voor patiënten met een biochemisch recidief na RP. De vijfjaars progressievrije overleving na salvageradiotherapie bij mannen na RP varieert tussen de 18 % en 71 %, afhankelijk van patiëntspecifieke factoren [2, 3]. Salvageradiotherapie gaat gepaard met een toename van de incontinentie, erectiele disfunctie en gastro-intestinale problemen [6]. Vanwege de relatief beperkte effectiviteit en de ongunstige effecten op de kwaliteit van leven is preventie van deze salvagebestraling een uitdaging, waarbij betere selectie en beeldvormend onderzoek van essentieel belang lijken. Echter, de huidige conventionele beeldvorming, zoals TRUS, MRI, CT en PET zijn niet sensitief en specifiek genoeg om prostaatkanker te detecteren in een zodanig vroeg stadium dat salvagebestraling curatief kan zijn. Recente publicaties hebben aangetoond dat de specificiteit van een PET/CT-scan met gallium-68 prostaatspecifiek membraanantigeen (^{68}Ga]PSMA) hoog is voor de detectie van een recidief prostaatkanker, ook als deze zich buiten het standaard bestralingsveld bevindt: bij een meetbaar PSA na RP is detectie van het recidief prostaatkanker mogelijk bij 28–43 % van de mannen, afhankelijk van het serum-PSA [7–9]. Deze bevinding heeft reeds geleid tot bijstelling van het beleid in de dagelijkse praktijk [10].

Deze studie toont de vroege oncologische uitkomsten van een serie ^{68}Ga]PSMA PET/CT-gestuurde salvagebehandelingen bij mannen met een biochemisch recidief na RP.

Materiaal en methode

Patiëntenpopulatie

Voor deze retrospectieve analyse zijn alle patiënten geselecteerd met een meetbare PSA-waarde ($\text{PSA} \geq 0,05$ en $\leq 0,5 \text{ ng/ml}$) na RP met of zonder pelviene klierdissectie, die in aanmerking kwamen voor salvageradiotherapie, bij wie een ^{68}Ga]PSMA PET/CT-scan was verricht in het St. Vincent's Hospital in Sydney (Australië) of in het Antoni van Leeuwenhoek tussen februari 2015 en juli 2016. Bij geen van deze patiënten had conventionele beeldvorming een recidief prostaatkanker aangetoond. Patiënten die eerder enige vorm van radiotherapie ondergingen, werden geëxcludeerd. Van alle geïncludeerde patiënten werden data verzameld over de leeftijd, eerdere therapie, tijd vanaf RP, initiële pathologie (pT-stadium, Gleason-score en chirurgische snijranden), en over de PSA ten tijde van de PSMA PET/CT-scan.

PSMA PET/CT-protocol

De ^{68}Ga]PSMA (HBED-CC) tracer werd geproduceerd op locatie volgens de *Good Laboratory Practices-procedure*. Patiënten kregen een intraveneuze bolusinjectie van de tracer ($2,0 \text{ MBq/kg}$). Voor het maken van de PET/CT werd een Philips Ingenuity TOF-PET/64-slice CT-scanner gebruikt. De PSMA PET/CT-scan werd 45 minuten na injectie van de tracer gemaakt met de volgende instellingen: coupedikte 2 mm, soft-tissue reconstruction kernel 120 keV and 50 mAs; pitch 0,828; field of view, 600 mm, en een 512×512 matrix. Direct na de CT-scan werd een *total-body PET-scan* gemaakt met 2 minuten per bedpositie. Alle PSMA PET/CT-scans werden beoordeeld door een ervaren en geaccrediteerde nucleair geneeskundige.

Studie-uitkomsten

De uitkomsten van de ^{68}Ga]PSMA PET/CT-scan werden verzameld en van alle patiënten werden de ^{68}Ga]PSMA PET/CT-resultaten gedocumenteerd. In het geval van salvagebestraling werd de bestraling opgedeeld in radiotherapie op (1) de prostaatfossa, (2) de pelviene lymfeklieren of (3) de prostaatfossa plus de pelviene lymfeklieren. De oncologische uitkomsten werden gebaseerd op de laatst gemeten PSA-waarde na salvagetherapie. 'PSA-respons' was gedefinieerd als een $\text{PSA} \leq 0,01$ of als de laatst gemeten PSA-waarde na salvagetherapie was afgenomen met $>75\%$. Patiënten bij wie bestraling werd gecombineerd met hormonale therapie (HT) werden geëxcludeerd van de PSA-responsanalyse. Follow-up tijd was gedefinieerd als de tijd (in maanden) tussen de start van de radiotherapie en de laatst gemeten PSA-waarde.

Kosteneffectiviteitsanalyse

Voor de kosteneffectiviteitsanalyse werden de volgende bedragen opgevoerd: een PSMA PET/CT 400–1.000 €, salvagebestraling op de prostaatfossa met of zonder pelviene lymfeklieren 10.000 € en salvagebestraling op de pelviene lymfeklieren 8.000 €. In dit model werd aangenomen dat in het scenario zonder PSMA PET/CT alle patiënten met een positieve supersensitieve PSA-test ($>0,05 \text{ ng/ml}$) behandeld werden met salvageradiotherapie.

Statistische analyses

Identificatie van statistisch significante determinanten voor de PSA-respons na salvagetherapie werden geïdentificeerd met de Pearsons-correlatie en binaire logistische regressieanalyse, waarbij een p -waarde $< 0,05$ werd beschouwd als statistisch significant. Statistische analyse werd uitgevoerd met IBM SPSS Statistics V22.0.

Tabel 1 Patiëntkarakteristieken

<i>variabele PSMA-scan</i>	
mediaan leeftijd, jaar	68 (IQR 59–70)
mediaan PSA, ng/ml	0,24 (IQR 0,14–0,35)
mediaan tijd na RP, mnd	36 (IQR 14–69)
<i>variabele RP</i>	
mediaan PSA, ng/ml	7,2 (5,2–10,1)
pathologiestadium, <i>n</i> (%)	
pT2	30 (21,1)
pT3a	83 (58,5)
pT3b	29 (20,4)
lymfeklierstadium, <i>n</i> (%)	
pN0	76 (53,6)
pN1	8 (5,6)
pNx	58 (40,8)
positieve snijranden, <i>n</i> (%)	42 (29,6)
Gleason-score, <i>n</i> (%)	
Gleason-6	14 (9,9)
Gleason-7	79 (55,6)
Gleason 8–10	49 (34,5)

Resultaten

Patiënten

Patiëntkarakteristieken zijn samengevat in tab. 1. In totaal zijn in deze studie 142 patiënten geïnccludeerd. Mediane (IQR) leeftijd was 68 (62–71) jaar. De mediane (IQR) PSA-waarde ten tijde van de [⁶⁸Ga]PSMA PET/CT-scan was 0,24 (0,11–0,34) ng/ml. De mediane (IQR) tijd van het biochemisch recidief na RP was 36 (13–74) maanden.

[⁶⁸Ga]PSMA PET/CT-resultaten

[⁶⁸Ga]PSMA PET/CT was positief voor tumoractiviteit bij 84 (59%) mannen. De mediane PSA-waarde bij mannen met een positieve [⁶⁸Ga]PSMA PET/CT-scan was 0,28 ng/ml; die bij mannen met een negatieve [⁶⁸Ga]PSMA-PET/CT-scan was significant lager, namelijk 0,19 ng/ml ($p < 0,05$). Het percentage mannen met een positieve [⁶⁸Ga]PSMA-PET/CT-scan was gerelateerd aan een oplopend PSA-waarde; 45% voor een PSA van 0,05–0,19 ng/ml, 61% voor een PSA van 0,2–0,29 ng/ml, 64% voor een PSA van 0,3–0,39 ng/ml en 79% voor een PSA van 0,4–0,5 ng/ml (fig. 1). De [⁶⁸Ga]PSMA-PET/CT-scan was vaker positief bij mannen met een positieve snijmarge ten tijde van de RP dan bij mannen met een negatieve snijmarge, namelijk 66,7% en 56,0% respectievelijk ($p < 0,05$). De [⁶⁸Ga]PSMA-PET/CT-scan was negatief bij 58 (41%) mannen. Bij 36 (25%) mannen was de [⁶⁸Ga]PSMA-PET/CT-scan positief in de prostaafossa, bij 31 (22%) mannen in de pelviene

lymfeklieren ± de prostaafossa en bij 17 (12%) mannen toonde de [⁶⁸Ga]PSMA-PET/CT-scan een metastase op afstand ± lymfeklieren ± prostaafossa.

[⁶⁸Ga]PSMA-PET/CT gestuurde behandeluitkomsten

In totaal kregen 20 mannen HT; deze mannen werden geëxcludeerd van de PSA-responsanalyse. Van de overgebleven 122 mannen hadden er 64 een positieve [⁶⁸Ga]PSMA-PET/CT-scan. De uitkomst van de scan (positief of negatief) en de plek van het recidief prostaatkanker had grote invloed op welke aanvullende behandeling werd gekozen.

In totaal ondergingen 88 (62%) mannen een salvage-behandeling, met een mediane follow-up van 12,5 maanden. In totaal werd een PSA-respons vastgesteld bij 61 van de 88 (69,3%) mannen. 24 mannen hadden een negatieve PET/CT-scan en ondergingen bestraling van de prostaafossa; de PSA-respons na salvageradiotherapie werd vastgesteld bij 20 (83%) mannen, terwijl de PSA-progressie werd vastgesteld bij 24 (71%) van de 34 mannen met een negatieve PET/CT-scan bij wie geen salvagebestraling werd uitgevoerd (keuze van de patiënt en/of de behandelarts). 31 mannen hadden een positieve PET/CT-scan alleen in de prostaafossa en kregen bestraling op de prostaafossa, waarbij een PSA-respons optrad bij 25 (81%) mannen. 33 mannen hadden een positieve PET/CT-scan in de pelviene lymfeklieren ± de prostaafossa, en kregen salvageradiotherapie en/of salvagechirurgie van de pelviene lymfeklieren zonder HT, waarbij een PSA-respons optrad bij 16 (48,5%) mannen (fig. 2).

Uit de multivariate logistische regressieanalyse bleek dat de PSA-waarde ten tijde van de PET/CT-scan en het resultaat van de [⁶⁸Ga]PSMA-PET/CT-scan significant gecorreleerd waren met de PSA-respons na salvage-therapie (tab. 2).

Kosteneffectiviteitsanalyse

Als er geen PSMA-PET/CT-scan gedaan zou zijn, waren 142 patiënten in aanmerking gekomen voor een salvagebe-

Figuur 1 Percentage positieve ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT per PSA-categorie

Figuur 2 Percentage patiënten met PSA-respons na salvagetherapie op basis van de [^{68}Ga]PSMA-PET/CT-resultaten

straling op de prostaatafossa ($142 \times € 10.000 = € 1.420.000$). In ons studiescenario kregen alle patiënten een PSMA-PET/CT-scan ($142 \times € 400$ tot $€ 1.000 = € 56.800$ tot $€ 142.000$). 17 patiënten hadden een metastase en ondergingen geen salvagebehandeling. De PSMA-PET/CT-scan was negatief bij 58 patiënten ($58 \times € 10.000 = € 580.000$ voor salvagebestraling van de prostaatafossa). Bij 36 patiënten was de PSMA-PET/CT-scan positief in de prostaatafossa ($36 \times € 10.000 = € 360.000$), en bij 31 patiënten in de prostaatafossa ± pelviene lymfeklieren ($15 \times € 8.000 = € 120.000$ voor bestraling van het bekkenveld en $16 \times € 10.000 = € 160.000$ voor bestraling van de prostaatafossa met bekkenveld). De totale kosten in het huidige scenario waren $€ 1.362.000$. Dit is kosteneffectief, met een besparing van $€ 58.000$ tot $€ 143.200$.

Discussie

Er is weinig bekend over het effect van [^{68}Ga]PSMA-PET/CT-imaging op de uitkomsten van salvagebehandelingen bij mannen met een biochemisch recidief na RP. In deze retrospectieve serie toont de [^{68}Ga]PSMA-PET/CT-scan bij 34 % van de mannen met een biochemisch recidief prostaatkanker ($\text{PSA} > 0,05$ en $\text{PSA} < 0,5 \text{ ng/ml}$) tumoractiviteit aan buiten het standaard radiotherapieveld. De mannen bij wie de [^{68}Ga]PSMA-PET/CT-scan negatief is en de mannen bij wie de [^{68}Ga]PSMA-PET/CT-scan alleen tumoractiviteit toont in de prostaatafossa reageren relatief goed op salvageradiotherapie. Kortom, de [^{68}Ga]PSMA-PET/CT-scan maakt duidelijk onderscheid tussen mannen die relatief goed (83 % van de mannen met een negatieve [^{68}Ga]PSMA-PET/CT) en minder goed (48,5 % van de mannen met ziekteactiviteit in de pelviene lymfeklieren) reageren op salvagebestraling. Daarnaast blijkt [^{68}Ga]PSMA-

PET/CT een hogere voorspellende waarde te hebben op de oncologische uitkomsten van salvagetherapie dan de reeds bewezen klinische voorspellers, zoals het PSA, de Gleasonscore, het pT-stadium en de chirurgische snijranden. In het huidige studiemodel is [^{68}Ga]PSMA-PET/CT-gestuurde salvagetherapie bij mannen met een biochemisch recidief na RP kosteneffectief met een besparing van $€ 58.000$ tot $€ 143.000$.

Meer dan de helft van de mannen met ongunstige pathologische kenmerken krijgt een biochemische recidief, dat wordt gedefinieerd als een stijging in het PSA, na een RP voor de behandeling van een klinisch gelokaliseerd prostaatkanker [4]. De optimale behandeling voor mannen met een biochemisch recidief na RP blijft een klinisch dilemma. Postoperatieve salvagebestraling is bij sommige van deze mannen in potentie een curatieve behandeloptie. Drie gerandomiseerde studies waarin adjuvante radiotherapie is vergeleken met observatie na RP, hebben een klinisch voordeel aangetoond ten gunste van vroege radiotherapie bij patiënten met een positief snijvlak, extraprostatische extensie en/of invasie in de zaadblaasjes [11–13]. Diverse studies hebben aangetoond dat lage PSA-waarden bij de start van salvageradiotherapie gecorreleerd zijn aan betere oncologische behandeluitkomsten [2, 3]. Op grond daarvan adviseren de *American Society for Radiation Oncology* en de *American Urological Association* postoperatieve radiotherapie bij het eerste teken van een PSA-recidief ($< 0,1$) [14]. Tendulkar et al. bevestigen in het recent verschenen artikel *Multi-institutional predictive nomogram for salvage radiotherapy after radical prostatectomy* dat een lage PSA-waarde na RP is gecorreleerd met significant betere uitkomsten na salvageradiotherapie [3]. Op basis van deze gegevens, indien behandeling met salvageradiotherapie wordt overwogen, dient het PSA zo laag mogelijk en bij voorkeur $\leq 0,2$ of $\leq 0,5 \text{ ng/ml}$ te zijn [15]. Zodoende is vroege

Tabel 2 Associatie klinische factoren en ^{68}Ga PSMA PET/CT met de PSA-respons na salvagetherapie

	Odds ratio	<i>p</i> -value
PSMA fossa/neg versus lymfeklieren	0,21	<0,01
PSA bij PSMA PET/CT	1,026	0,02
pT-stadium	0,98	0,32
Gleason-score RP	0,91	0,45
positieve snijranden	0,80	0,62

salvagebestraling bij PSA-waarden < 0,2 ng/ml, waarbij gebruik wordt gemaakt van ultrasensitieve PSA-essays, steeds gebruikelijker in de dagelijkse klinische praktijk [14].

In de huidige studie toont de ^{68}Ga PSMA-PET/CT-scan aan dat er bij een mediane PSA-waarde van 0,24 ng/ml, bij 22 % van de mannen tumoractiviteit bestaat in de pelviene lymfeklieren en dat er bij 12 % van de mannen een metastase op afstand is. Derhalve zal, per definitie, 34 % van de mannen oncologisch niet volledig reageren op een standaard salvagebestraling op de prostaatfossa. Wat nog belangrijker is, bij deze specifieke groep patiënten kan de bestralingsgerelateerde toxiciteit zelfs worden vermeden. Immers, salvagebestraling op de prostaatfossa leidt tot meer diarree en darmklachten [6]. Daarnaast gaat dergelijke salvagebestraling na RP gepaard met een verminderd herstel van mictieklachten, incontinentie en erectiele disfunctie, wat overall leidt tot een verminderde kwaliteit van leven [6]. ^{68}Ga PSMA-PET/CT-imaging kan mogelijk gebruikt worden om deze toxiciteit in de totale groep te verlagen.

^{68}Ga PSMA-PET/CT-imaging is een sensitieve techniek voor de detectie van recidief prostaatkanker na RP bij een lage PSA [16]. In de huidige studie had een significant percentage mannen een positieve scan bij een PSA < 0,5 ng/ml, met een toenemende kans op positieve bevindingen bij een oplopend PSA. Het is echter ook bekend dat met ^{68}Ga PSMA-PET/CT-imaging de actieve ziekte nog steeds wordt onderschat [9, 17]. De ^{68}Ga PSMA-PET/CT-scan is niet in staat prostaatkanker met een klein volume te detecteren. In een eerdere prospectieve studie werd 0 % van de lymfekliermetastase < 2 mm gedetecteerd met ^{68}Ga PSMA-PET/CT-imaging, 60 % van de lymfekliermetastase van 2–5 mm en 86 % van de lymfekliermetastase $\geq$ 5 mm [18]. Daarnaast is de sensitiviteit van ^{68}Ga PSMA-PET/CT nog minder in het gebied van de prostaatfossa door het verstorend effect van urineactiviteit in de blaas [19, 20]. De resultaten van de huidige studie lijken te bevestigen dat ^{68}Ga PSMA-PET/CT-imaging met name de aanwezigheid van een lokaal recidief prostaatkanker onderschat (goede reactie salvageradiotherapie onder mannen met een negatieve ^{68}Ga PSMA-PET/CT-scan), en dat dit moet worden betrokken bij de afweging van wat de beste salvagebehandeling is voor mannen met een meetbaar PSA na RP.

Een van de belangrijkste bevindingen onder deze kleine serie patiënten is dat mannen met een negatieve ^{68}Ga PSMA-PET/CT-scan een goede reactie lieten zien op salvageradiotherapie. In de groep mannen die behandeld werden met salvagebestraling op de prostaatfossa nadat de PET/CT-scan geen recidief prostaatkanker liet zien, was de PSA-respons 83 %, terwijl PSA-progressie werd vastgesteld bij 71 % van de mannen met een negatieve PET/CT-scan bij wie geen salvagetherapie werd uitgevoerd. Het toont aan dat een significant percentage mannen bij wie ^{68}Ga PSMA-PET/CT-imaging negatief is, lijkt te reageren op lokale (in potentie curatieve) salvagetherapie. Het bevestigt het vermoeden dat ^{68}Ga PSMA-PET/CT-imaging onvoldoende in staat is om microscopische recidiefziekte aan te tonen, met name in de prostaatfossa. Dit kan belangrijke consequenties hebben voor ons dagelijks gebruik van ^{68}Ga PSMA-PET/CT-imaging bij de beslissing aan wie en wanneer salvageradiotherapie wordt geadviseerd. Het huidige beleid is dat salvagetherapie vaak pas wordt gestart bij een meetbare laesie op de ^{68}Ga PSMA-PET/CT-scan. Onze resultaten suggereren echter dat ^{68}Ga PSMA-PET/CT-imaging juist gebruikt moet worden om de patiënten te identificeren bij wie het effect van locale bestraling minder is, en die er zelfs helemaal niet op reageren (12 % van de mannen met een metastase op afstand, 22 % van de mannen met PET/CT-positieve afwijkingen in de pelviene lymfeklieren). De mannen bij wie geen recidiefziekte is aangetoond, zijn mogelijk goede kandidaten voor salvageradiotherapie.

De PSA-respons bij mannen met een positieve bevinding op de ^{68}Ga PSMA-PET/CT-scan in een of meerdere pelviene lymfeklieren was teleurstellend, namelijk 48,5 %, ondanks radiotherapie op de pelviene lymfeklieren. Mannen bij wie de salvagetherapie was gecombineerd met hormonale therapie werden in de huidige studie niet geanalyseerd. Echter, de huidige getallen geven wel aan dat bij mannen met een recidief in de pelviene lymfeklieren meer nodig is dan salvageradiotherapie alleen. Aangetoond is dat het gedurende 24 maanden toevoegen van anti-androgeentherapie (bicalutamide) aan de salvagebestraling de overleving en metastasevrije overleving significant verbetert [21]. Messing et al. toonden in een gerandomiseerde studie aan dat direct starten met androgeendeprivatietherapie na RP met pelviene lymfeklierdissectie de overleving significant verbetert bij mannen met een histologisch bewezen pelviene lymfekliermetastase [22].

De huidige studie heeft een aantal beperkingen. Het is een kleine studie met een beperkt aantal patiënten, ten tweede wordt de studie gelimiteerd door de relatief korte follow-up. Daarnaast is de patiëntengroep heterogeen, en werd salvagebehandeling bij deze patiënten geïndiceerd op basis van individuele klinische besluitvorming door de handelend dokter en de patiënt. Verder is in deze stu-

die de optimale PSA-waarde voor het vervaardigen van een [^{68}Ga]PSMA-PET/CT-scan bij mannen met een biochemisch recidief na RP niet vastgesteld. Ook zijn er onvoldoende gegevens om de resultaten te corrigeren voor de berekening van de PSAdt. Zodoende werd voor de berekening van de kosteneffectiviteit aangenomen dat in het scenario zonder PSMA-PET/CT-imaging alle patiënten met een supersensitieve PSA-test ($> 0,05 \text{ ng/ml}$) behandeld werden met salvageradiotherapie (PSAdt was niet bekend). Nog een beperking is dat het recidief prostaatkanker op de [^{68}Ga]PSMA-PET/CT niet is bevestigd middels pathologisch onderzoek. In de meeste gevallen is het recidief te klein voor een diagnostische punctie. Hierbij dient te worden opgemerkt dat een [^{68}Ga]PSMA-PET/CT-scan ook positief kan zijn voor andere tumoren [23]. Als laatste beperking kan worden benoemd dat gegevens betreffende de kwaliteit van leven ontbreken. Reden genoeg om op nationaal niveau een goede registratie bij te gaan houden, waarin de diagnostische waarde en therapeutische effecten van [^{68}Ga]PSMA-PET/CT-imaging worden geanalyseerd.

Conclusie

In deze serie identificeert [^{68}Ga]PSMA-PET/CT bij 34 % van de mannen ziekteactiviteit buiten het standaard radiotherapieveld (prostaafossa). Mannen met een negatieve [^{68}Ga]PSMA-PET/CT-scan en mannen bij wie de [^{68}Ga]PSMA-PET/CT-scan ziekteactiviteit aantoont in de prostaafossa reageren relatief goed op salvageradiotherapie. Op grond daarvan kan [^{68}Ga]PSMA-PET/CT gebruikt worden om patiënten beter te selecteren en te informeren over salvageradiotherapie bij een lage PSA-waarde. Een negatieve [^{68}Ga]PSMA-PET/CT-scan maakt ziekteactiviteit buiten het salvage-radiotherapieveld minder waarschijnlijk en verhoogt de kans dat de patiënt reageert op standaard salvagebestraling. Aanvullende prospectieve studies waarin de diagnostische waarde en de therapeutische effecten van PSMA-PET/CT-imaging verder worden onderzocht, zijn nodig.

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. Cary KC, Punnen S, Odisho AY, et al. Nationally representative trends and geographic variation in treatment of localized prostate cancer: the Urologic Diseases in America project. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2015;18:149–54.
2. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2007;25:2035–41.
3. Tendulkar RD, Agrawal S, Gao T, et al. Contemporary Update of a Multi-Institutional Predictive Nomogram for Salvage Radiotherapy After Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2016;34(30):9647–67. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.9647>
4. Han M, Partin AW, Pound CR, Epstein JI, Walsh PC. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am.* 2001;28:555–65.
5. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2014;65:467–79.
6. Stam MA van, Aaronson NK, Pos FJ, et al. The effect of salvage radiotherapy and its timing on the health-related quality of life of prostate cancer patients. *Eur Urol.* 2016;70:751–7.
7. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Hadaschik B, et al. PET/MRI with a ^{68}Ga -PSMA ligand for the detection of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40:1629–30.
8. Leeuwen PJ van, Stricker P, Hruby G, et al. (^{68}Ga) PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment. *BJU Int.* 2016;117:732–9.
9. Perera M, Papa N, Christidis D, et al. Sensitivity, specificity, and predictors of positive (^{68}Ga)-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;70:926–37.
10. Roach PJ, Francis R, Emmett L, et al. The impact of (^{68}Ga) PSMA PET/CT on management intent in prostate cancer: results of an Australian prospective multicenter study. *J Nucl Med.* 2018;59:82–8.
11. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol.* 2009;181:956–62.
12. Bolla M, Poppel H van, Tombal B, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet.* 2012;380:2018–27.
13. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, et al. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol.* 2014;66:243–50.
14. Valicenti RK, Thompson I Jr., Albertsen P, et al. Adjuvant and salvage radiation therapy after prostatectomy: American Society for Radiation Oncology/American Urological Association guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86:822–8.
15. Tilki D, Preisser F, Tennstedt P, et al. Adjuvant radiation therapy is associated with better oncological outcome compared with salvage radiation therapy in patients with pN1 prostate cancer treated with radical prostatectomy. *BJU Int.* 2017;119:717–23.
16. Morigi JJ, Stricker PD, Leeuwen PJ van, et al. Prospective comparison of ^{18}F -fluoromethylcholine versus ^{68}Ga -PSMA PET/CT in prostate cancer patients who have rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy. *J Nucl Med.* 2015;56:1185–90.
17. Budaus L, Leyh-Bannurah SR, Salomon G, et al. Initial experience of ^{68}Ga -PSMA PET/CT imaging in high-risk prostate cancer patients prior to radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2016;69:393–6.
18. Leeuwen PJ van, Emmett L, Ho B, et al. Prospective evaluation of ^{68}Ga -prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer. *BJU Int.* 2017;119:209–15.
19. Afshar-Oromieh A, Sattler LP, Mier W, et al. The clinical impact of additional late PET/CT imaging with (^{68}Ga) PSMA-11

- (HBED-CC) in the diagnosis of prostate cancer. *J Nucl Med.* 2017;58:750–5.
20. Derlin T, Weiberg D, Klot C von, et al. (68)Ga-PSMA I&T PET/CT for assessment of prostate cancer: evaluation of image quality after forced diuresis and delayed imaging. *Eur Radiol.* 2016;26:4345–53.
21. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, et al. Radiation with or without antiandrogen therapy in recurrent prostate cancer. *N Engl J Med.* 2017;376:417–28.
22. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med.* 1999;341:1781–8.
23. Sawicki LM, Buchbender C, Boos J, et al. Diagnostic potential of PET/CT using a (68)Ga-labelled prostate-specific membrane antigen ligand in whole-body staging of renal cell carcinoma: initial experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44:102–7.
- dr. Pim J. van Leeuwen** uroloog
- dr. Louise Emmett** nucleair geneeskundige
- drs. Maarten L. Donswijk** nucleair geneeskundige
- dr. Phillip D. Stricker** uroloog
- dr. Floris J. Pos** radiotherapeut
- drs. Esther Wit** uroloog
- dr. Henk G. van der Poel** uroloog