Tijdschr Urol (2021) 11:89–100
<https://doi.org/10.1007/s13629-021-00330-1>

Impact van de ^{18}F -DCFPyL PET/CT-scan op het behandeladvies voor patiënten met prostaatkanker en een biochemisch recidief na curatieve therapie

Dennie Meijer · Rosemarijn H. Ettema · Pim J. van Leeuwen · Pepijn M. J. Oosterholt · Yves J. L. Bodar · Henk G. van der Poel · N. Harry Hendrikse · Maarten L. Donswijk · Maurits Wondergem · Annelies E. Vellekoop · R. Jeroen A. van Moorselaar · Jakko A. Nieuwenhuijzen · Daniela E. Oprea-Lager · André N. Vis

Geaccepteerd op: 19 mei 2021 / Published online: 2 juli 2021
 © The Author(s) 2021

Samenvatting Het doel van deze studie was te onderzoeken of de bevindingen op een ^{18}F -DCFPyL PET/CT-scan leiden tot een verandering van het behandeladvies voor patiënten met een biochemisch recidief (BCR) prostaatkanker. 253 patiënten met BCR-prostaatkanker bij wie een ^{18}F -DCFPyL PET/CT-scan werd gemaakt ter herstadiëring, werden geïnccludeerd. Twee urologen formuleerden een voorgestelde behandeling voor elke patiënt voor- en nadat zij kennis hadden genomen van de uitslagen van de ^{18}F -DCFPyL PET/CT-scan. Bij 103/253 patiënten (40,7%) werd een verandering van het behandeladvies beschreven. Een positieve ^{18}F -DCFPyL PET/CT-scan ($p < 0,001$) en een positieve pathologische lymfeklierstatus (pN1; $p = 0,024$) waren significante voorspelers van een voorgenomen beleidswijziging, terwijl een positieve chirurgische marge ($p = 0,022$) negatief geassocieerd was met een voorgenomen beleidswijziging. De conclusie luidt dat bevindingen op een

^{18}F -DCFPyL PET/CT-scan een significante impact hebben op het voorgestelde beleid bij patiënten met BCR-prostaatkanker.

Trefwoorden biochemisch recidief · beleidswijziging · ^{18}F -DCFPyL PET/CT · prostaatkanker · PSMA

Management impact of ^{18}F -DCFPyL PET/CT in hormone-sensitive prostate cancer patients with biochemical recurrence after definitive treatment: a multicenter retrospective study

Abstract The aim of this study was to investigate whether ^{18}F -DCFPyL PET/CT imaging resulted in a change of decision on treatment management in patients with biochemically recurrent (BCR) prostate cancer. 253 patients with BCR prostate cancer who underwent restaging ^{18}F -DCFPyL PET/CT were assessed. Two urologists formulated a preferred treat-

Beide auteurs hebben een even grote bijdrage geleverd aan dit artikel: Dennie Meijer en Rosemarijn H. Ettema. De volledige versie van dit artikel is gepubliceerd in het *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*: Meijer D, van Leeuwen PJ, Oosterholt PMJ, Bodar YJL, van der Poel HG, Hendrikse HN, et al. Management impact of ^{18}F -DCFPyL PET/CT in hormone-sensitive prostate cancer patients with biochemical recurrence after definitive treatment: a multicenter retrospective study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2021 Feb 5. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05222-5>.

drs. D. Meijer (✉) · R. H. Ettema, BSc · P. M. J. Oosterholt, BSc · drs. Y. J. L. Bodar · prof dr. R. J. A. van Moorselaar · dr. J. A. Nieuwenhuijzen · dr. A. N. Vis
 VU medisch centrum, afdeling Urologie, Prostaatkankernetwerk, Amsterdam Universitair Medische Centra, Amsterdam, Nederland
d.meijer2@amsterdamumc.nl

drs. D. Meijer · drs. Y. J. L. Bodar · prof. dr. N. H. Hendrikse · dr. D. E. Oprea-Lager
 VU medisch centrum, afdeling Radiologie en Nucleaire geneeskunde, Cancer Center Amsterdam, Amsterdam Universitair Medische Centra, Amsterdam, Nederland

dr. P. J. van Leeuwen · prof. dr. H. G. van der Poel · dr. J. A. Nieuwenhuijzen · dr. A. N. Vis
 afdeling Urologie, Prostaatkankernetwerk Nederland, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam, Nederland

drs. M. L. Donswijk · dr. M. Wondergem
 afdeling Nucleaire geneeskunde, Antoni van Leeuwenhoek, Amsterdam, Nederland

dr. A. E. Vellekoop
 afdeling Urologie, Amstelland Ziekenhuis, Amstelveen, Nederland

ment for each patient before and after knowing the results of the ^{18}F -DCFPyL PET/CT. In 103/253 cases (40.7%), a preferred treatment change based on the ^{18}F -DCFPyL PET/CT findings was reported. A positive ^{18}F -DCFPyL PET/CT ($p < 0.001$), and positive pathological lymph node status (pN1; $p = 0.024$) were significant predictors for an intended change of management, whereas a positive surgical margin ($p = 0.022$) was inversely associated with an intended change of management. It was concluded that, in this study, we found a significant impact of ^{18}F -DCFPyL PET/CT on the intended management of patients with BCR prostate cancer.

Keywords biochemical recurrence · change of management · ^{18}F -DCFPyL PET/CT · prostate cancer · PSMA

Introductie

Prostaatkanker bij oudere mannen is, na longkanker, de tweede meest voorkomende maligniteit [1]. Robotgeassisteerde laparoscopische radicale prostatectomie (RALP) en uitwendige bestraling (*external beam radiation therapy*; EBRT) zijn twee belangrijke curatieve behandelingen voor gelokaliseerd prostaatkanker. Van alle met RALP of EBRT behandelde patiënten ontwikkelt 20–50% binnen 10 jaar echter een biochemisch recidief (BCR) [2–6].

Sinds de introductie van prostaatspecifiek membraanantigen (PSMA) positronemissietomografie/computertomografie (PET/CT) is de detectie van metastasen bij patiënten met BCR-prostaatkanker en een laag prostaatspecifiek antigeen (PSA) gehalte duidelijk verbeterd [7, 8]. Naast de veel gebruikte ^{68}Ga -PSMA-11 [9] is ^{18}F -DCFPyL een nieuwe, veelbelovende tweede generatie ^{18}F -gelabelde tracer [10]. Met beide tracers worden metastasen beter gedetecteerd dan met conventionele beeldvorming, zoals CT, botsintigrafie of MRI [8, 11, 12]. Daarbij laten meerdere studies zien dat PSMA PET/CT een hoge positiefvoorspellende waarde heeft bij patiënten met BCR-prostaatkanker [13, 14].

Als de diagnostiek verbetert door de toepassing van moderne beeldvorming, is het mogelijk dat het behandeladvies ook verandert op basis van verbeterde stadiëring [15]. Calais et al. hebben laten zien dat het beleid veranderde bij 54/101 (53%) prostaatkankerpatiënten bij wie een ^{68}Ga -PSMA PET/CT-scan werd gemaakt vanwege BCR [16]. Vergelijkbare resultaten werden gevonden door Song et al., die in hun onderzoek bij 60% (43/72) van de prostaatkankerpatiënten een verandering van het beleid doorvoerden op basis van de ^{18}F -DCFPyL PET/CT-scan bij patiënten met een BCR [17]. In deze studies werd als uitkomstmaat echter het daadwerkelijk uitgevoerde beleid genomen in tegenstelling tot het voorgestelde beleid op basis van de PSMA PET/CT-scan, waardoor ook andere factoren, zoals de voorkeur van de patiënt, mogelijk in-

vloed hebben gehad op de uitkomsten. In de huidige studie werd de rol van de ^{18}F -DCFPyL PET/CT-scan op het behandeladvies onderzocht door in een groot cohort patiënten met BCR-prostaatkanker na RALP of EBRT meerdere casus te beoordelen, met en zonder kennis van de uitkomsten van de ^{18}F -DCFPyL PET/CT-scan.

Materialen en methoden

Deze studie werd uitgevoerd in het Prostaatkankernetwerk Nederland (Amsterdam UMC, het VU medisch centrum (VUmc), het Antoni van Leeuwenhoek (AVL) en de Noordwest Ziekenhuisgroep (NWZ)) in de periode december 2016 tot december 2019. Er werd goedkeuring verkregen van de medisch-ethische toetsingscommissie van zowel het VUmc (VUmc2020.048) als het AVL (IRBd19-182), waarbij er geen noodzaak was om informed consent te vragen. Alle patiënten die werden geïnccludeerd van het NWZ gaven informed consent.

Inclusie- en exclusiecriteria

In deze studie werden 253 patiënten geïnccludeerd met BCR-prostaatkanker na RALP of EBRT, bij wie tussen december 2016 en december 2019 een ^{18}F -DCFPyL PET/CT werd gemaakt. BCR werd gedefinieerd als een PSA-waarde $\geq 0,2 \text{ ng/ml}$ na RALP¹⁸ en $> 2,0 \text{ ng/ml}$ boven de nadir na EBRT [18]. In de studie werden ook patiënten geïnccludeerd met stijgende PSA-waarden na RALP of EBRT die niet voldeden aan de criteria voor BCR, maar bij wie wel een ^{18}F -DCFPyL PET/CT werd gemaakt ten behoeve van herstadiëring.

Patiënten die een primaire curatieve therapie ondergingen anders dan RALP of EBRT (zoals brachytherapie of focale therapie) werden geëxcludeerd. Ook patiënten bij wie eerder een PSMA PET/CT-scan werd vervaardigd met een andere tracer dan ^{18}F -DCFPyL, zoals ^{68}Ga -PSMA-11 of ^{18}F -PSMA-1007 werden geëxcludeerd. Andere exclusiecriteria waren androgeendeprivatietherapie (ADT), enige vorm van hormonale therapie ten tijde van de ^{18}F -DCFPyL PET/CT-scan of enige andere vorm van salvagetherapie anders dan salvageradiotherapie (SRT) na RALP (fig. 1 en 2).

Behandeladviezen voor patiënten voor en na ^{18}F -DCFPyL PET/CT

Twee urologen (PvL, AV), beiden gespecialiseerd in prostaatkankerchirurgie in het Amsterdam UMC en het AVL beoordeelden alle casus. Geanonimiseerde patiëntgegevens, inclusief klinische, pathologische en biochemische kenmerken van de patiënten werden aan beide urologen apart gepresenteerd door twee onderzoekers (DM, PO). Beide urologen stelden, onafhankelijk van elkaar, voor iedere patiënt afzonderlijk eerst een behandeladvies op zonder kennis te nemen van de uitkomsten van de ^{18}F -DCFPyL PET/CT-

Hier staat een advertentie.

Houten 2021

Hier staat een advertentie.

Houten 2021

Figuur 1 Flowchart van alle gescreende patiënten op geschiktheid

scan, en daarna met de resultaten van deze scan. In een consensusmeeting bediscussieerden beide urologen vervolgens elke casus en bepaalden zij een definitief behandeladvies.

Vervolgens werden, gebaseerd op de klinische impact van de behandelingen, vier behandelcategorieën geïdentificeerd (tab. 1).

Patiëntgegevens

Van alle patiënten werden de volgende gegevens verzameld: alle demografische data (leeftijd ten tijde van de behandeling, leeftijd ten tijde van de PSMA PET/CT-scan), klinische parameters (klinisch tumorstadium, informatie over eerdere behandelin-

Tabel 1 Behandel mogelijkheden bij patiënten met BCR, verdeeld in behandelcategorieën

behandelmogelijkheden	categorieën
radiotherapie op de prostaatlogie +/- hormonale therapie	lokaal
salvage focale therapie	lokaal
radiotherapie op het bekken +/- hormonale therapie	locoregionaal
radiotherapie op de prostaatlogie en het bekken +/- hormonale therapie	locoregionaal
salvage lymfeklierdissectie	locoregionaal
metastasegerichte therapie	MDT
(uitgestelde) step-up hormonale therapie	systemisch
hormonale therapie + chemotherapie	systemisch
chemotherapie	systemisch

gen van prostaatkanker), biochemische parameters (initiële PSA-waarde, PSA-waarde ten tijde van de scan), radiologische data (uitkomst van ¹⁸F-DCFPyL PET/CT-scan ten tijde van het BCR) en pathologische data (pathologisch tumorstadium, *grade group* (GG) in het prostatectomiepreparaat, status van de chirurgische marge en pathologische lymfeklierstatus). Van de patiënten die EBRT ondergingen, werden ook het aantal fracties, de dosis en het aantal maanden hormonale therapie beschreven. Van elke casus werden eerdere urologische of radiologische oncologische behandelingen, alsmede de biochemische follow-up genoteerd.

¹⁸F-DCFPyL PET/CT-beeldvorming

In het Amsterdam UMC, locatie VUmc werd de beeldvorming uitgevoerd met behulp van een Philips Ingenuity TF (Philips Healthcare®, Nederland/USA) PET/CT systeem. ¹⁸F-DCFPyL werd gesynthetiseerd via directe radiofluoratie op de aanwezige cyclotronfaciliteiten, volgens de *Good Manufacturing Practices* (GMP)-richtlijnen [19, 20]. De mediane toegediende dosis van de tracer was 311 MBq (interkwartielafstand (IQR) = 301–322 MBq). PET-beelden werden ongeveer 120 minuten na intraveneuze injectie vervaardigd. De scan werd gemaakt van halverwege het bovenbeen tot de schedelbasis, met 4 minuten per bedpositie.

In het AVL werd de beeldvorming uitgevoerd door middel van een Philips Gemini TF-II of Vereos Digital PET/CT (Philips Healthcare®, Nederland/USA). ¹⁸F-DCFPyL werd toegediend als een intraveneuze bolus met een mediane dosis van 197 MBq (IQR 189–207 MBq). De scan werd ongeveer 60 minuten na intraveneuze toediening gemaakt, met 2 minuten per bedpositie.

In het NWZ werd gebruikgemaakt van een Siemens Biograph Truepoint-16 (Siemens Healthineers, Duitsland) PET/CT-scanner. Scans werden uitgevoerd na ongeveer 120 minuten met een mediane tracerdosis van 290 MBq (IQR = 280–323 MBq). PET-beelden werden vervaardigd van halverwege het bovenbeen tot de schedelbasis, met 5 minuten per bedpositie.

Figuur 2 PSMA PET/CT-beelden (PET: a, b, e, en f; CT: c en g; gefuseerde PET/CT: d en h) van twee patiënten met BCR. a–d Een 67-jarige patiënt met een stijgende PSA-waarde (1,1 ng/ml), 5 jaar na EBRT (PSA-nadir = 0,1 ng/ml), bij wie de initiële (uitgestelde) step-up (systemische) hormonale therapie veranderde in lokale behandeling nadat op de PSMA PET/CT-scan een lokaal recidief (miTr) gezien was. e–h Een 76-jarige

rigte patiënt met een stijgende PSA-waarde (0,8 ng/ml), 2 jaar na RALP (PSA-nadir <0,1 ng/ml), bij wie salvageradiotherapie op de prostaatloge (lokale behandeling) was voorgesteld. De PSMA PET/CT-scan toonde echter een botmetastase (miM1b) in het linker os ischium, hetgeen resulteerde in een verandering van het beleid naar metastasegerichte therapie

De PET-beelden werden gecombineerd met ofwel een *low-dose* CT-scan (120–140 kV, 30–80 mAs met dosismodulatie) of een diagnostische CT-scan (130 kV, 110 mAs). Alle PET-beelden werden gecorrigeerd voor verstrooiing, verval en andere toevalligheden; attenuatiecorrectie werd uitgevoerd door middel van CT-beelden.

Beoordeling van de ^{18}F -DCFPyL PET/CT

De scans werden in de drie ziekenhuizen beoordeeld volgens de PROMISE-criteria [21] door nucleair geneeskundigen met ruime ervaring met PSMA PET/CT-scans (>400 beoordeelde scans). Wanneer er minimaal 1 metastase of aanwijzingen voor een lokaal recidief (focale en hogere uptake van de PSMA-tracer dan het omliggende weefsel, niet passend bij fysiologische uptake) werd gevonden, werd de scan als positief beoordeeld. Lymfekliermetastasen in het bekken werden geclassificeerd als miN1, lymfekliermetastasen buiten het chirurgische template werden gezien als miM1a, laesies met verhoogde PSMA-expressie in de botten of viscerale organen werden geclassificeerd als miM1b en miM1c respectievelijk, alles conform de EAU-richtlijnen [22].

Statistische analyse

Het verschil in het percentage beleidswijzigingen voor PSMA-positieve en PSMA-negatieve patiënten, alsmede het verschil tussen de therapieën (RALP, RALP + SRT en EBRT) werden vergeleken door middel

van een chi-kwadraattoets. Statistische significantie werd gezet op $p < 0,05$ [23].

Om de potentiële associatie te onderzoeken tussen de geselecteerde variabelen en de waarschijnlijkheid dat de uitslag van de ^{18}F -DCFPyL PET/CT tot een verandering van het behandeladvies zou leiden, werd een multivariabele logistische regressieanalyse uitgevoerd. Verschillende parameters die mogelijk voorspellend waren voor een verandering van het behandeladvies werden bestudeerd, te weten: de PSA-waarde ten tijde van de scan, de uitkomst van de ^{18}F -DCFPyL PET/CT-scan, de GG ten tijde van de RALP, de status van de chirurgische marge, de pathologische lymfeklierstatus, het pathologisch tumorstadium, en of er voorafgaand aan de PSMA PET/CT-scan een SRT was ondergaan. De dichotome uitkomstmaat was de aanwezigheid van een beleidswijziging die gebaseerd was op de bevindingen van de ^{18}F -DCFPyL PET/CT-scan. Aangezien er meerdere pathologische variabelen in deze analyse werden meegenomen, werd de multivariabele analyse alleen uitgevoerd voor de RALP-groep.

Resultaten

Patiëntkarakteristieken

Van de 253 geïncludeerde patiënten ondergingen er 191 (75%) een RALP als primaire therapie en 62 (25%) EBRT. Een uitgebreide lymfeklierdissectie (*extended pelvic lymph node dissection*; ePLND) werd uitgevoerd bij 118/191 (62%) patiënten met een RALP als initiële therapie. Bij 41/191 patiënten die een RALP

Tabel 2 Baselinekarakteristieken van alle geïncludeerde patiënten met BCR-prostaatkanker

patiëntkarakteristieken	post-RALP (n= 150)	post-RALP + SRT (n= 41)	post-EBRT (n= 62)	p-waarde
leeftijd bij ¹⁸ F-DCFPyL PET/CT, jr; M (IQR)	69 (64–73)	67 (64–72)	72 (67–77)	0,002*
initiële PSA bij diagnose, ng/ml; M (IQR)	9,4 (6,9–16,1)	11,0 (7,8–20,3)	18,1 (9,4–45,1)	<0,001*
tijd van primaire therapie tot ¹⁸ F-DCFPyL PET/CT, mnd; M (IQR)	22 (9–51)	74 (46–95)	58 (39–80)	<0,001*
klinisch T-Stadium; n (%)				
– cT1-cT2	131 (87)	37 (90)	29 (47)	<0,001*
– cT3-cT4	13 (9)	4 (10)	32 (52)	
– onbekend	6 (4)	0 (0)	1 (1)	
biopsie grade group volgens ISUP; n (%)				
– 1–2 (Gleason-score 3+3=6 en 3+4=7)	76 (51)	28 (68)	21 (34)	0,01*
– 3 (Gleason-score 4+3=7)	30 (20)	5 (12)	13 (21)	
– 4–5 (Gleason-score ≥ 8)	44 (29)	8 (20)	28 (45)	
aanvullende hormonale behandeling; n (%)				
– nee			10 (16)	
– ja	–	–	52 (84)	
RALP grade group volgens ISUP; n (%)				
– 1–2 (Gleason-score 3+3=6 en 3+4=7)	49 (33)	12 (29)	–	0,72
– 3 (Gleason-score 4+3=7)	52 (34)	17 (42)	–	
– 4–5 (Gleason-score ≥ 8)	49 (33)	12 (29)	–	
status van de chirurgische marge; n (%)				
– negatief	65 (44)	11 (27)	–	0,06
– positief	80 (53)	30 (73)	–	
– onbekend	5 (3)	0 (0)	–	
pathologische lymfeklierstatus; n (%)				
– pN0	49 (33)	18 (44)	–	0,02
– pN1	47 (31)	4 (10)	–	
– pNx	54 (36)	19 (46)	–	
pathologisch T-Stadium; n (%)				
– pT2	57 (38)	17 (42)	–	0,82
– pT3a	48 (32)	11 (27)	–	
– ≥ pT3b	45 (30)	13 (31)	–	

M mediaan, mnd maanden, RALP robotgeassisteerde laparoscopische radicale prostatectomie, EBRT external beam radiation therapy (= uitwendige radiotherapie), PSA prostaatspecifiek antigeen, ISUP International Society of Urological Pathology
significante uitkomst

ondergingen, was SRT reeds uitgevoerd voordat de ¹⁸F-DCFPyL PET/CT-scan werd gemaakt wegens een stijgend PSA. Bij 52/62 patiënten die EBRT kregen als primaire therapie werd additionele hormonale therapie gegeven. Deze werd in alle gevallen beëindigd op mediaan 31 maanden (IQR= 12–49) voor de PSMA PET/CT-scan (tab. 2).

¹⁸F-DCFPyL PET/CT-uitkomsten

De tijd tussen RALP en de ¹⁸F-DCFPyL PET/CT-scan was mediaan 22 maanden (IQR= 9–51), vergeleken met 74 maanden (IQR= 46–95) tussen RALP + SRT en ¹⁸F-DCFPyL PET/CT-scan en 58 maanden (IQR= 39–80) tussen EBRT en ¹⁸F-DCFPyL PET/CT-scan ($p=0,001$; tab. 3). Van de 253 ¹⁸F-DCFPyL PET/CT-scans waren er 167 (66%) positief; op 86 (34%) werden geen aanwijzingen voor ziekte gezien (*no evidence of disease*; NED). De mediane PSA-waarde ten tijde van

de PET-scan was 0,5 ng/ml (IQR= 0,2–1,1) bij patiënten na RALP, 0,9 ng/ml (IQR= 0,3–2,8) bij patiënten na RALP en SRT; na EBRT was de mediane PSA-waarde 2,8 ng/ml (IQR= 1,3–5,6). Bij 34 (13%) patiënten werd er enkel een lokaal recidief in de prostaatlogie (miTr) gevonden, 23% (57/253) van de patiënten had alleen PSMA-afide lymfeklieren in het bekken (miN1). Geïsoleerde PSMA-positieve lymfeklieren buiten het bekken (miM1a) werden bij twee patiënten (1%) gevonden en bij 18 patiënten (6%) werden enkel bot- of viscerale metastasen gezien (miM1b-c). Bij 58/253 patiënten (23%) werden meerdere locaties met verhoogde ¹⁸F-DCFPyL-uptake gevonden.

Impact op het behandeladvies

In tab. 4 is, gestratificeerd voor de verschillende klinische situaties van het BCR, van iedere patiënt een overzicht opgenomen van het initiële behandelad-

Tabel 3 ^{18}F -DCFPyL PET/CT-uitkomsten, gestratificeerd naar locatie

^{18}F -DCFPyL PET/CT-uitkomsten	post-RALP (<i>n</i> = 150)	post-RALP + SRT (<i>n</i> = 41)	post-EBRT (<i>n</i> = 62)
algemene uitkomsten; <i>n</i> (%)			
– negatief voor kanker	65 (44)	12 (29)	9 (15)
– lokaal recidief (miTr)	17 (11)	3 (8)	14 (23)
– locoregionale lymfekliermetastasen (miN1)	32 (21)	12 (29)	13 (21)
– lymfekliermetastasen op afstand (miM1a)	2 (1)	0 (0)	0 (0)
– bot- of viscerale metastasen (miM1b-M1c)	10 (7)	2 (5)	4 (6)
– meerdere locaties	24 (16)	12 (29)	22 (35)
gestratificeerd per locatie; <i>n</i> (%)			
– negatief	65 (44)	12 (29)	9 (15)
– binnen het bekken (miTr/miN1)	56 (37)	19 (46)	27 (43)
– buiten het bekken ($\geq$ miM1)	12 (8)	2 (5)	7 (11)
– binnen en buiten het bekken	17 (11)	8 (20)	19 (31)
mate van gemetastaseerde ziekte; <i>n</i> (%)			
– negatief/lokaal recidief (miTr)	82 (55)	15 (36)	23 (37)
– unimetastatische ziekte	27 (18)	10 (24)	3 (5)
– oligometastasen (2–5 metastasen)	25 (17)	8 (20)	21 (34)
– polymetastasen (>5 metastasen)	16 (11)	8 (20)	15 (24)

RALP robotgeassisteerde laparoscopische radicale prostatectomie, SRT salvageradiotherapie, EBRT external beam radiation therapy (= uitwendige radiotherapie), PET positronemissietomografie, CT computertomografie

vies, de uitkomst van de PSMA-scan en de eventuele verandering van het behandeladvies. De ^{18}F -DCFPyL PET/CT-scan was bij 103 van de 253 patiënten (40,7%) aanleiding om het behandeladvies te veranderen. Het initiële advies ‘lokale behandeling’ werd omgezet in het advies ‘locoregionale therapie’, ‘MDT’ of ‘systemische therapie’ bij respectievelijk 8/86 (9%), 13/86 (15%) en 9/86 (10%) patiënten. Het initiële voorstel om systemische behandeling te ondergaan, werd na de scan veranderd in ‘lokale behandeling’, ‘locoregionale behandeling’ en ‘MDT’ bij respectievelijk 13/158 (8%), 39/158 (25%) en 21/158 (13%) van de patiënten. Bij 85/158 (54%) patiënten bleef, ook met de kennis van de uitslag van de ^{18}F -DCFPyL PET/CT-scan, het behandeladvies systemische behandeling.

Er waren geen significante verschillen in verandering van behandeladvies op basis van de ^{18}F -DCFPyL PET/CT-scan tussen patiënten die een RALP (44,0%), RALP + SRT (31,7%) of EBRT (38,7%) ondergingen als curatieve behandeling (χ^2 ; $p=0,34$).

Voorspellers van verandering van het behandeladvies

Bij patiënten met BCR na RALP waren een positieve ^{18}F -DCFPyL PET/CT (OR=6,21; 95%-BI=2,78–13,8; $p<0,001$) en een positieve pathologische lymfeklierstatus (OR=2,96; 95%-BI=1,15–7,60; $p=0,024$) significante voorspellers voor een verandering van het behandeladvies, terwijl een positieve chirurgische marge (OR=0,42; 95%-BI=0,20–0,88; $p=0,022$) negatief geassocieerd was met een verandering van het behandeladvies. De PSA-waarde ten tijde van de scan, het pathologisch tumorstadium, de GG ten tijde van RALP en het hebben ondergaan van SRT, waren niet

geassocieerd met een verandering van behandeladvies (tab. 5).

Discussie

In de huidige studie werd de impact van de ^{18}F -DCFPyL PET/CT-scan op een verandering van het behandeladvies geanalyseerd bij patiënten met BCR na RALP of EBRT. De dossiers van 253 patiënten werden separaat gepresenteerd aan twee in uro-oncologie gespecialiseerde urologen, die een behandeladvies formuleerden. In eerste instantie werd deze beslissing genomen zonder kennis te nemen van de uitkomsten van een ^{18}F -DCFPyL PET/CT-scan en daarna met de informatie die deze scan opleverde. Bij 44,0% (66/150) van de patiënten die initieel een RALP ondergingen (median PSA-waarde ten tijde van de PSMA-scan 0,5 ng/ml; IQR=0,2–1,1), leidden de ^{18}F -DCFPyL PET/CT-bevindingen tot een verandering in behandeladvies. Dat was ook het geval bij 31,7% (13/41) van de patiënten die zowel RALP als SRT ondergingen (median PSA-waarde ten tijde van de PSMA-scan 0,9 ng/ml; IQR=0,3–2,8) en bij 38,7% (24/62) van de patiënten die in eerste instantie werden behandeld met EBRT (median PSA-waarde ten tijde van de PSMA-scan 2,8 ng/ml; IQR=1,3–5,6).

Eerdere studies die de impact van ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT op het behandeladvies van patiënten met prostaatkanker hebben onderzocht, vonden veelbelovende resultaten betreffende veranderingen van het behandeladvies. Albinetti et al. vonden een verandering van het beleid bij 76% (99/131) van de patiënten die een ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT-scan ondergingen voor BCR [24]. In die studie werden echter 14 verschillende

Tabel 4 Selectie van de casus waarin uitkomsten van de ^{18}F -DCFPyL PET/CT-scan resulteerden in een verandering van het beleid

klinische situatie van BCR (<i>n</i>)	behandeladvies zonder ^{18}F -DCFPyL	^{18}F -DCFPyL-uitkomsten	behandeladvies na ^{18}F -DCFPyL	aantal beleidswijzigingen
RALP + pNx + PSA $\leq$ 1,0 ng/ml (38)	lokaal (37)	NED (17)	lokaal (22)	15/38 = 39%
	systemisch (1)	miTr (5)	locoregionaal (5)	
		miN1 (8)	MDT (7)	
		miM1a-c (4)	systemisch (4)	
		meerdere locaties (4)		
RALP + pN1 + PSA $\leq$ 1,0 ng/ml (35)	locoregionaal (8)	NED (15)	locoregionaal (30)	24/35 = 69%
	systemisch (27)	miTr (4)	MDT (2)	
		miN1 (10)	systemisch (3)	
		miM1a-c (1)		
		meerdere locaties (5)		
RALP + pN0 + PSA $\leq$ 1,0 ng/ml (38)	lokaal (37)	NED (26)	lokaal (28)	9/38 = 24%
	systemisch (1)	miTr (3)	locoregionaal (2)	
		miN1 (5)	MDT (4)	
		miM1a-c (3)	systemisch (4)	
		meerdere locaties (1)		
RALP + SRT (41)	systemisch (41)	NED (12)	locoregionaal (4)	13/41 = 32%
		miTr (3)	MDT (9)	
		miN1 (12)	systemisch (28)	
		miM1a-c (2)		
		meerdere locaties (12)		
EBRT + PSA $\geq$ 2,0 ng/ml (42)	systemisch (42)	NED (4)	lokaal (7)	17/42 = 40%
		miTr (10)	locoregionaal (6)	
		miN1 (8)	MDT (4)	
		miM1a-c (5)	systemisch (25)	
		meerdere locaties (15)		

BCR biochemisch recidief, EBRT external beam radiation therapy (= uitwendige radiotherapie), *n* aantal patiënten, NED no evidence of disease, MDT metastase-gerichte radiotherapie, PSA prostaatspecifiek antigeen, RALP robotgeassisteerde laparoscopische radicale prostatectomie, SRT salvageradiotherapie

behandelcategorieën gebruikt, en in onze studie vier, waardoor een verandering van het behandeladvies in de studie van Albissini et al. meer waarschijnlijk was. Daarnaast was *active surveillance* een vaak gekozen behandelstrategie. In de studie van Albissini et al. werden gevallen waarin zonder de bevindingen van de PSMA-scan een systemische therapie werd voorgesteld, maar na de PSMA-scan *active surveillance*, opgevat als beleidswijziging. In onze studie werd *active surveillance* samengenomen met (uitgestelde) hormonale therapie als definiëring van daadwerkelijke verandering van behandelstrategie in plaats van slechts uitstel van behandeling. Bovendien lag de mediane PSA-waarde ten tijde van de PSMA PET/CT-scan in hun studie duidelijk hoger (2,2 ng/ml) dan in onze studie, waardoor het waarschijnlijk is dat er een groter deel van de PSMA-scans positief is geweest dan in ons cohort (mediane PSA-waarde 0,8 ng/ml) [24].

Calais et al. evalueerden tevens de impact van ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT-scans op veranderingen van het beoogde beleid [16]. Een verandering van het beleid werd gezien bij 53% (54/101) van de geïnccludeerde patiënten, met name bij patiënten met een positieve ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT-scan. Net als Albissini et al.

[24] gebruikten Calais et al. negen verschillende behandel mogelijkheden, waaronder *active surveillance*. Zij scanden patiënten met BCR bij een mediane PSA-waarde van 1,7 ng/ml (range = 0,05–140 ng/ml), een waarde die opnieuw substantieel hoger ligt dan de mediane PSA-waarde van de patiënten in onze studie (0,8 ng/ml). Calais et al. gebruikten tevens de beoogde behandeling voor de PSMA-scan als uitgangssituatie en vergeleken die situatie met de daadwerkelijk uitgevoerde therapie. Door de geïmplementeerde therapie te gebruiken in plaats van de voorgestelde therapie, hebben andere factoren, zoals de voorkeur van de patiënt mogelijk invloed gehad op de resultaten.

Slechts één eerdere studie onderzocht de impact van ^{18}F -DCFPyL PET/CT-scan op het behandeladvies bij patiënten met BCR. Song et al. vonden een verandering in beleid bij 60% (43/72) van de patiënten met BCR [17]. Zij gebruikten tevens het daadwerkelijk uitgevoerde beleid na ^{18}F -DCFPyL PET/CT in plaats van de voorgestelde therapie, hetgeen mogelijk heeft geleid tot beïnvloeding van de resultaten. Daarbij was de mediane PSA-waarde ten tijde van de PSMA-scan 3,0 ng/ml, duidelijk hoger dan in onze studie, wat mo-

Tabel 5 Multivariabele logistische regressieanalyse op de aanwezigheid van een beleidswijziging op basis van de ^{18}F -DCFPyL PET/CT-scan bij patiënten met BCR-prostaatkanker

	oddsratio (95%-BI)	p-waarde
PSA ten tijde van de scan (continu)	0,89 (0,78–1,01)	0,07
^{18}F -DCFPyL PET/CT bevindingen		
– negatief	referentie	
– positief	6,21 (2,78–13,8)	<0,001*
pathologisch T-stadium		
– pT2	referentie	
– pT3a	1,30 (0,53–3,21)	0,56
– $\geq$ pT3b	1,93 (0,75–4,99)	0,18
RALP grade group volgens ISUP		
– 1–2 (Gleason-score 3+3=6 en 3+4=7)	referentie	
– 3 (Gleason-score 4+3=7)	0,69 (0,29–1,64)	0,40
– 4–5 (Gleason-score $\geq$ 8)	0,74 (0,28–1,93)	0,53
pathologische lymfeklierstatus		
– pN0	referentie	
– pN1	2,96 (1,15–7,60)	0,024*
– pNx	2,38 (0,99–5,67)	0,051
status van de chirurgische marge		
– negatief	referentie	
– positief	0,42 (0,20–0,88)	0,022*
salvageradiatietherapie (SRT) voor de scan		
– nee	referentie	
– ja	0,69 (0,29–1,68)	0,42
*significante uitkomst		

gelijk heeft geleid tot een hoger percentage positieve scans en een hoger percentage beleidsveranderingen.

Om te onderzoeken of er onafhankelijke voorspellers waren voor een verandering van het beleid bij patiënten met BCR, werd een multivariabele logistische regressieanalyse uitgevoerd. Een positieve ^{18}F -DCFPyL PET/CT (miTr, miN1, miM1a-c), een positieve pathologische lymfeklierstatus (pN1) en een negatieve chirurgische marge (R0) waren significant geassocieerd met een verhoogde kans op een beleidswijziging op basis van de ^{18}F -DCFPyL PET/CT-scan. Patiënten met een negatieve lymfeklierstatus (pN0) en een positieve chirurgische marge (R1) hadden een significant lagere kans op het hebben van een beleidswijziging op basis van de bevindingen van de PSMA-scan. Indien de kans op een verandering van het behandeladvies nihil is, zou het mogelijk zijn om bij die patiënten geen ^{18}F -DCFPyL PET/CT-scan te maken. Vervolgstudies zijn echter nodig om dit verder te onderzoeken.

Het is van belang te noemen dat een beleidswijziging op basis van moderne beeldvorming niet direct vertaald kan worden naar verbeterde oncologische uitkomsten. In het prospectieve, gerandomiseerde onderzoek van Hofman et al. die de diagnostische accuratesse van PSMA PET/CT-beeldvorming onder-

zochten bij 302 patiënten met hoogrisicoprostaatkanker, werden patiënten gerandomiseerd voor ofwel conventionele beeldvorming door middel van CT- en botscan ofwel een ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT-scan [12]. De PSMA-scan was sensitiever dan conventionele beeldvorming voor de detectie van metastasen en veranderingen van het beleid werden vaker geobserveerd in het PSMA-cohort. Ondanks de aangetoonde verbeterde diagnostiek, werd de (ziekevrije) overleving nog niet onderzocht. Op basis van vroege detectie van recidieven en metastasen is de aanwezigheid van het Will Rogers fenomeen waarschijnlijk: het verbeteren van de klinische uitkomsten in aparte groepen, zonder het veranderen van de prognose van de gehele groep [15]. Hoewel de PSMA-scan steeds vaker wordt geïmplementeerd als *standard of care*, zal het effect van deze verbeterde diagnostiek op de oncologische uitkomsten echter nog moeten blijken uit toekomstige onderzoeken.

Deze studie heeft verschillende limitaties. Allereerst werden de ^{18}F -DCFPyL PET/CT-scans vervaardigd in drie verschillende ziekenhuizen met verschillende PET-scanners, scanprotocollen en nucleair geneeskundigen die de scans beoordeelden. Dit heeft mogelijk gezorgd voor heterogene resultaten. Ten tweede resulteert persoonlijke interpretatie van Europese en Nederlandse richtlijnen mogelijk in verschillende behandelvoorkeuren, zowel tussen behandelaren onderling als tussen verschillende landen. Een voorbeeld hiervan is MDT, dat verantwoordelijk is voor 13% van de beleidswijzigingen en dat in de EAU-richtlijnen wordt gezien als experimenteel bij patiënten met oligometastasen [22]. Bovendien ondergingen alle patiënten in onze studie een ^{18}F -DCFPyL PET/CT-scan ten behoeve van herstadiëring, waardoor conventionele beeldvorming niet is uitgevoerd. Het is daarom mogelijk dat een deel van de gevisualiseerde laesies ook zou zijn gevonden met behulp van conventionele imaging. Ten slotte is het, vanwege de retrospectieve analyse, mogelijk dat er een bias is opgetreden. Het is daarom belangrijk prospectief gerandomiseerd onderzoek uit te voeren naar de rol van de PSMA-scan op de voorgestelde behandeling bij patiënten met een BCR-prostaatkanker.

Conclusie

Deze studie laat een significante impact zien van de ^{18}F -DCFPyL PET/CT-scan op het beoogde beleid bij patiënten met een biochemisch recidief na curatieve therapie voor prostaatkanker. Een positieve ^{18}F -DCFPyL PET/CT-scan, positieve pathologische lymfeklierstatus en negatieve chirurgische marges waren significant geassocieerd met een verandering van het behandeladvies, gebaseerd op de uitkomsten van de ^{18}F -DCFPyL PET/CT-scan. Of een beleidswijziging bij patiënten op basis van PSMA-beeldvorming ook resulteert in verbeterde oncologische uitkomsten is een vraag die beantwoord moet worden aan de

hand van goed opgezette prospectieve onderzoeken. Deze studie laat zien dat de ¹⁸F-DCFPyL PET/CT-scan mogelijk behulpzaam is in de sturing van behandelbeslissingen bij patiënten met een biochemisch recidief van prostaatkanker.

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. Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. *World J Oncol.* 2019;10(2):63–89.
2. Amling CL, Blute ML, Bergstralh EJ, Seay TM, Slezak J, Zincke H. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol.* 2000; 164(1):101–5.
3. Briganti A, Karnes RJ, Gandaglia G, Spahn M, Gontero P, Tosco L, et al. Natural history of surgically treated high-risk prostate cancer. *Urol Oncol.* 2015;33(4):163.e7–163.13.
4. Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA, Catalona WJ. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol.* 2004;172(3):910–4.
5. Kupelian PA, Mahadevan A, Reddy CA, Reuther AM, Klein EA. Use of different definitions of biochemical failure after external beam radiotherapy changes conclusions about relative treatment efficacy for localized prostate cancer. *Urology.* 2006;68(3):593–8.
6. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA.* 2005;294(4):433–9.
7. Morigi JJ, Stricker PD, Leeuwen PJ van, Tang R, Ho B, Nguyen Q, et al. Prospective comparison of ¹⁸F-fluoromethylcholine versus ⁶⁸Ga-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(8):1185–90.
8. Wondergem M, Jansen BHE, Zant FM van der, Sluis TM van der, Knol RJJ, Kalmthout LWM van, et al. Early lesion detection with (18)F-DCFPyL PET/CT in 248 patients with biochemically recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(9):1911–8.
9. Tan JSH, Goh CXY, Koh YS, Li Y, Tuan JKL, Chua ET, et al. (68)Gallium-labelled PSMA-PET/CT as a diagnostic and clinical decision-making tool in Asian prostate cancer patients following prostatectomy. *Cancer Biol Med.* 2019;16(1):157–66.
10. Chen Y, Pullambhatla M, Foss CA, Byun Y, Nimmagadda S, Senthamizhchelvan S, et al. 2-(3-{1-Carboxy-5-[(6-[¹⁸F]fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-pentyl}-ureido)-pen tanedioic acid, [¹⁸F]DCFPyL, a PSMA-based PET imaging agent for prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17(24):7645–53.
11. Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I, et al. Gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer-updated diagnostic utility, sensitivity, specificity, and distribution of prostate-specific membrane antigen-avid lesions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2020;77(4):403–17.
12. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet.* 2020;395(10231):1208–16.
13. Fendler WP, Calais J, Eiber M, Flavell RR, Mishoe A, Feng FY, et al. Assessment of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET accuracy in localizing recurrent prostate cancer: a prospective single-arm clinical trial. *JAMA Oncol.* 2019;5(6):856–63.
14. Hope TA, Goodman JZ, Allen IE, Calais J, Fendler WP, Carroll PR. Metaanalysis of (68)Ga-PSMA-11 PET accuracy for the detection of prostate cancer validated by histopathology. *J Nucl Med.* 2019;60(6):786–93.
15. Black WC, Welch HG. Advances in diagnostic imaging and overestimations of disease prevalence and the benefits of therapy. *NEngl J Med.* 1993;328(17):1237–43.
16. Calais J, Fendler WP, Eiber M, Gartmann J, Chu FI, Nickols NG, et al. Impact of (68)Ga-PSMA-11 PET/CT on the management of prostate cancer patients with biochemical recurrence. *J Nucl Med.* 2018;59(3):434–41.
17. Song H, Harrison C, Duan H, Guja K, Hatami N, Franc BL, et al. Prospective evaluation of (18)F-DCFPyL PET/CT in biochemically recurrent prostate cancer in an academic center: a focus on disease localization and changes in management. *J Nucl Med.* 2020;61(4):546–51.
18. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(4):965–74.
19. Bouvet V, Wuest M, Jans HS, Janzen N, Genady AR, Valliant JE, et al. Automated synthesis of [(18)F]DCFPyL via direct radiofluorination and validation in preclinical prostate cancer models. *EJNMMI Res.* 2016;6(1):40.
20. Ravert HT, Holt DP, Chen Y, Mease RC, Fan H, Pomper MG, et al. An improved synthesis of the radiolabeled prostate-specific membrane antigen inhibitor, [(18)F]DCFPyL. *J Labelled Comp Radiopharm.* 2016;59(11):439–50.
21. Eiber M, Herrmann K, Calais J, Hadaschik B, Giesel FL, Hartenbach M, et al. Prostate cancer molecular imaging standardized evaluation (PROMISE): proposed mTNM classification for the interpretation of PSMA-Ligand PET/CT. *J Nucl Med.* 2018;59(3):469–78.
22. Mottet N, Bergh RCN van den, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer – 2020 update. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol.* 2021;79(2):243–62.
23. Greenland S, Senn SJ, Rothman KJ, Carlin JB, Poole C, Goodman SN, et al. Statistical tests, P values, confidence intervals, and power: a guide to misinterpretations. *Eur J Epidemiol.* 2016;31(4):337–50.
24. Albinini S, Artigas C, Aoun F, Biao I, Grosman J, Gil T, et al. Clinical impact of (68)Ga-prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in patients with prostate cancer with rising prostate-specific antigen after treatment with curative intent: preliminary analysis of a multidisciplinary approach. *BJU Int.* 2017;120(2):197–203.

drs. Dennie Meijer, arts-onderzoeker urologie

Rosemarijn H. Ettema, student-onderzoeker urologie

dr. Pim J. van Leeuwen, uroloog

Pepijn M.J. Oosterholt, student-onderzoeker urologie

drs. Yves J.L. Bodar, arts-onderzoeker urologie

prof. dr. Henk G. van der Poel, uroloog, bijzonder hoogleraar beeldgeleide chirurgische urologie

prof. dr. N. Harry Hendrikse, hoogleraar klinische radiofarmacologie

drs. Maarten L. Donswijk, nucleair geneeskundige

dr. Maurits Wondergem, nucleair geneeskundige

dr. Annelies E. Vellekoop, uroloog

prof dr. R. Jeroen A. van Moorselaar, uroloog

dr. Jakko A. Nieuwenhuijzen, uroloog

dr. Daniela E. Oprea-Lager, nucleair geneeskundige

dr. André N. Vis, uroloog