

Towards clinical implementation of PSMA-PET/CT in prostate cancer



D. Meijer, MD, PhD

7 februari 2024 (cum laude)
Vrije Universiteit Amsterdam

Promotores:

Prof. N.H. Hendrikse, MD, PhD
Prof. A.N. Vis, MD, PhD

Co-promotores:

D.E. Oprea-Lager, MD, PhD
P.J. van Leeuwen, MD, PhD

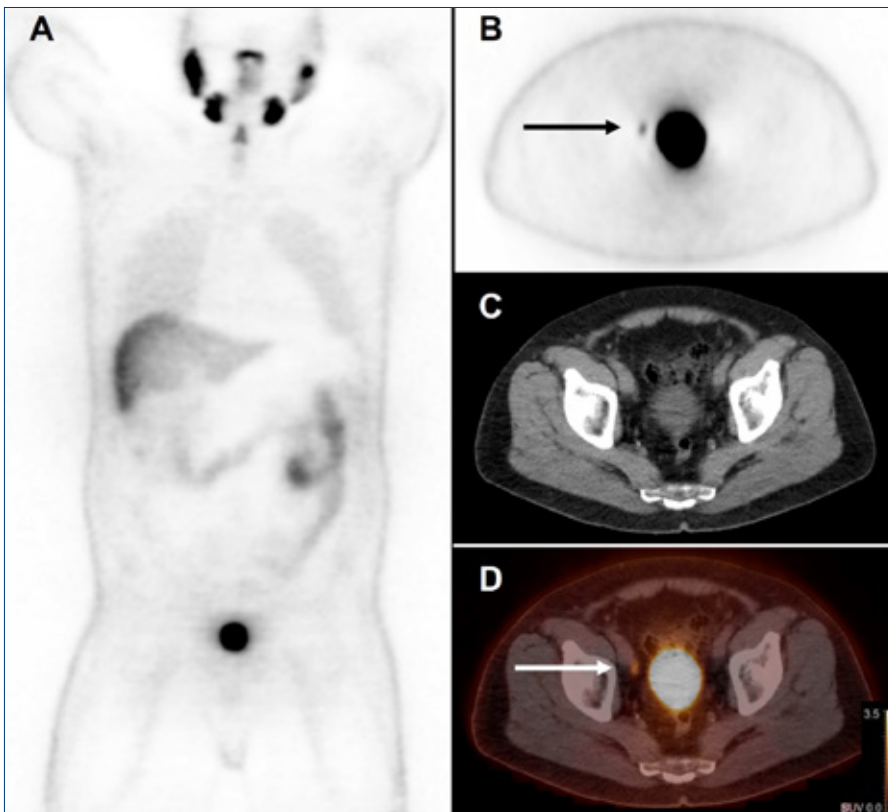
Prostaatcancer is de meest gediagnosticeerde vorm van kanker bij mannen in de westerse wereld. Na longkanker is prostaatcancer de meest dodelijke vorm van kanker in mannen, met gemiddeld ruim 3000 doden per jaar in Nederland. Om patiënten met prostaatcancer goed en effectief te kunnen behandelen, is het essentieel om te onderzoeken of er metastasen zijn ten tijde van de diagnose, of later in het ziekteproces als er een nieuwe behandeling wordt opgestart. Sinds een aantal jaren wordt de PSMA-PET/CT toenemend gebruikt in patiënten met prostaatcancer. In dit proefschrift hebben we de klinische toepasbaarheid van de PSMA-PET/CT onderzocht, en proberen we een

stap te zetten naar implementatie in de klinische praktijk. Ingeval er gesproken wordt over PSMA, hebben wij in onze studies een diversiteit aan tracers gebruikt. Indien het gaat om een specifieke PSMA-tracer, wordt dit aangegeven.

Primaire stadiëring middels PSMA-PET/CT

De aan- of afwezigheid van metastasen kan de keuze voor wel of geen robotgeassisteerde radicale prostatectomie (RALP) drastisch beïnvloeden. Wij onderzochten de rol van de PSMA-PET/CT in het detecteren van locoregionale lymfekliermetastasen, en vergeleken deze met de huidige gouden standaard voor het detecteren van bekken lymfekliermetastasen, de *extended pelvic lymph node dissection* (ePLND). We vonden dat de PSMA-PET/CT niet in staat was om de ePLND volledig te vervangen. In een specifieke groep patiënten, namelijk patiënten met intermediair prostaatacarcinoom, zonder aanwijzingen voor kapseldoorbraak (T3) op de MRI, kan een ePLND veilig achterwege gelaten worden, indien de preoperatieve PSMA-PET/CT geen (lymfeklier)metastasen laat zien. Naar aanleiding van deze resultaten, is een landelijke registratiestudie opgezet, waarin we de ePLND achterwege laten ten tijde van de RALP bij deze geselecteerde patiëntengroep, en vervolgens de oncologische uitkomsten van deze patiënten vervolgen. Deze registratie is momenteel nog bezig, resultaten worden in de loop van 2024 verwacht. Vervolgens onderzochten we voorspellers voor vroege oncologische uitkomsten bij patiënten die een RALP en ePLND ondergingen voor gelokaliseerd prostaatcancer. We

vonden dat, naast reeds bekende (pathologische) prognostische parameters, de aanwezigheid van lymfekliermetastasen op de preoperatieve PSMA-PET/CT (figuur 1) ook geassocieerd was met een verhoogde kans op ziekterugkeer na de operatie. In patiënten die pathologisch bewezen lymfeklieruitzaaiingen hadden na de prostaatoperatie (pN1-ziekte) zagen we dat, zelfs in deze geselecteerde patiëntengroep, de detectie van lymfekliermetastasen middels de preoperatieve PSMA-PET/CT ook geassocieerd is met slechte oncologische uitkomsten na de operatie. De komende jaren zal meer onderzoek gedaan moeten worden naar de beste behandelmethodede voor patiënten met lymfekliermetastasen van prostaatkanker, om zo de korte en lange termijn uitkomsten van deze patiënten te verbeteren. Om te voorspellen of een patiënt locoregionale lymfekliermetastasen heeft, en er dus een ePLND geïndiceerd is tijdens de RALP, zijn er verschillende modellen (nomogrammen) in omloop. Al deze nomogrammen zijn ontwikkeld voordat de PSMA-PET/CT op grote schaal werd gebruikt bij patiënten met prostaatkanker. Met toevoeging van de resultaten van de PSMA-PET/CT aan de bestaande modellen, verbeterden de voorspelling van de meest gebruikte bestaande modellen significant in de huidige populatie. Op basis van deze bevindingen hebben we vervolgens een nieuw nomogram ontwikkeld. Dit nieuwe nomogram, het Amsterdam-Brisbane-Sydney nomogram, presteert beter dan alle bestaande nomogrammen, en is gratis online te gebruiken (<https://www.evidencio.com/models/show/2912>).



Figuur 1. Preoperatieve PSMA PET/CT (A: maximum intensity projection; B = PET; C = CT; D = fusieplaatje) van een patiënt die gepland staat voor radicale prostatectomie met bekkenlymfeklierdissectie, met een parailiacale lymfeklier aan de rechterzijde, verdacht voor lymfekliermetastase (miN1).

Re-stadiëring middels PSMA-PET/CT na behandeling met curatieve intentie

Na een RALP ontwikkelt 20-40% van de patiënten een biochemisch recidief, gemeten als een stijgende PSA-waarde. Een PSMA-PET/CT kan in deze patiëntengroep gemaakt worden om te beoordelen waar de ziekte zich op dat moment bevindt. Als de ziekte aangetoond is in het gebied waar de prostaat heeft gezeten (de prostaatloge), of als de ziekte niet aangetoond wordt, en er daarbij vanuit wordt gegaan dat de ziekte in de prostaatloge zit, kan er lokaal nabestraald worden op de prostaatloge (*salvage radiation therapy*; SRT).

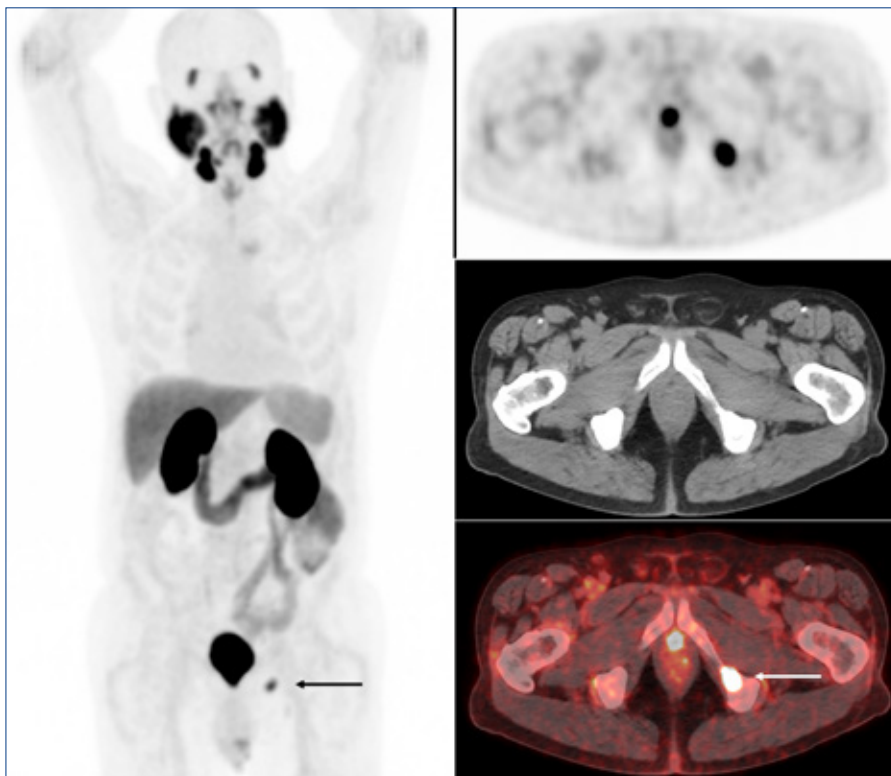
We beschreven de lokalisaties van prostaatkanker bij patiënten met een persisterend meetbare PSA-waarde na de RALP. We observeerden dat in 59% van de gevallen, er op de PSMA-PET/CT aanwijzingen werden gevonden

voor gemetastaseerde ziekte. In deze patiënten is SRT hoogstwaarschijnlijk niet zinvol. Daarnaast onderzochten we de rol van de [¹⁸F]DCFPyL PET/CT op de beleidskeuzes bij patiënten met een biochemisch recidief na initiële behandeling. We konden concluderen dat in 41% van de patiënten, de PSMA-PET/CT geleid heeft tot een verandering van het beleid ten opzichte van een situatie waarin er geen PSMA-PET/CT beschikbaar was (figuur 2). Deze getallen zijn zeer veelbelovend. Desalniettemin zal er de komende jaren onderzocht moeten worden of deze beleidswijzigingen ook leiden tot een verbetering van de oncologische uitkomsten van deze patiënten.

Tot slot hebben we de uitkomsten van SRT onderzocht in het PSMA-tijdperk. We vonden dat patiënten een goede respons hadden op SRT, indien er voorafgaand geen metastasen op de

PSMA-PET/CT waren gevonden. Door middel van case-control-matching, konden we dit één-op-één vergelijken met de uitkomsten van SRT vanuit het pre-PSMA-tijdperk. We vonden dat de biochemische progressie-vrije overleving significant langer was bij de patiënten gestadieerd met PSMA-PET/CT voorafgaand aan de SRT, vergeleken met patiënten die in het verleden 'blinde' SRT hebben gehad, zonder informatie van de PSMA PET/CT. Op basis van deze getallen konden we concluderen dat deze scan er toe in staat is om patiënten met een stijgend PSA na de RALP beter te selecteren, waardoor de uitkomsten van SRT tegenwoordig beter zijn dan vroeger. Met in ons achterhoofd deze conclusie, besloten we een nieuw nomogram te ontwikkelen dat de uitkomst van SRT kan voorspellen in een hedendaagse populatie. Met dit nieuwe nomogram (<https://www.evidencio.com/models/show/3019>),

zijn we beter in staat een inschatting te maken van de succeschansen van lokale nabestraling, en kunnen we hiermee patiënten beter informeren over de behandeling. Daarbij opent het deuren om voor patiënten met een lage slagingskans van SRT aanvullende behandelmethoden te onderzoeken naast, of in plaats van, de lokale nabestraling. ♦



Figuur 2. Een 76-jarige patiënt met een stijgend PSA naar 0,8 ng/mL, twee jaar na radicale prostatectomie (PSA-nadir <0,1 ng/mL). Salvage radiatie therapie op de prostaatloge (lokale behandeling) was gekozen als behandeloptie. Echter, op de PSMA PET/CT werd een botmetastase (miM1b) gezien in het linker os ischium, resulterend in een beleidswijziging van lokale behandeling richting metastasegerichte behandeling.