



# PSMA PET/CT in diagnostiek en responseevaluatie in patiënten met primair gemetastaseerd prostaatkanker

## Een overzicht van de impact op behandelbeslissingen

Rosemarijn H. Ettema · Wietske I. Luining · André N. Vis · Roderick C. N. van den Bergh

Geaccepteerd op: 17 januari 2024 / Published online: 28 februari 2024  
© The Author(s) 2024

**Samenvatting** Prostaatkanker is een van de meest voorkomende vormen van kanker bij mannen. Adequate stadiëring is van belang voor het bepalen van de therapie en de prognose. De prostaatspecifieke membraanantigeen (PSMA) positronemissietomografie/computertomografie (PET/CT) heeft een hogere diagnostische accuratesse voor het beoordelen van de aan-/afwezigheid van metastasen van prostaatkanker dan conventionele beeldvorming, bestaande uit CT-thorax/abdomen in combinatie met een botscan. Hierdoor worden er vaker metastasen gevisualiseerd en verandert bij een deel van de patiënten het stadium, meestal naar een hoger ziektestadium. De impact van deze *stage shift* op de prognose is nog niet uitgebreid onderzocht, maar geeft over het algemeen betere uitkomsten voor patiënten in hetzelfde

stadium. Het is nog onduidelijk welke impact deze stage shift zou moeten hebben op de therapiekeuze van patiënten. Bij patiënten met gemetastaseerde prostaatkanker zouden de PSMA-bevindingen en behandelrespons op de PET/CT de kans op succesvolle behandeling kunnen voorspellen.

**Trefwoorden** prostaatkanker · gemetastaseerd · PSMA PET/CT · stage shift · responseevaluatie

**PSMA PET/CT in diagnostics and response evaluation in patients with primary metastasized prostate cancer**  
**A review of the impact on treatment decisions**

**Abstract** Prostate cancer is one of the most common cancers in man. Adequate staging is important in determining prognosis and guiding therapeutic decisions. The prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) has a higher diagnostic accuracy than conventional imaging, consisting of CT-thorax/abdomen and bone scintigraphy. This ensures better visualization of metastases and therefore changes the stage, usually to a higher stage, of prostate cancer at diagnosis. The impact of this stage shift on oncologic outcomes is unclear, however it hypothetically ensures better outcomes of patients diagnosed at the same stage. It is unclear which impact this stage shift should have on therapeutic decisions. In patients with metastatic prostate cancer PSMA PET/CT findings and treatment response on the PSMA PET/CT could predict the likelihood of successful treatment.

**Keywords** Prostate cancer · Metastatic · PSMA PET/CT · Stage shift · Response evaluation

---

R. H. Ettema (✉) · R. C. N. van den Bergh  
Afdeling Urologie, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein,  
Nederland  
r.h.ettema@amsterdamumc.nl

R. H. Ettema  
Afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, UMC  
Utrecht, Utrecht, Nederland

R. H. Ettema · W. I. Luining · A. N. Vis  
Afdeling Urologie, Amsterdam UMC, locatie VUmc,  
Amsterdam, Nederland

R. H. Ettema · W. I. Luining · A. N. Vis  
Prostaatkanker Netwerk Nederland, Amsterdam, Nederland

R. H. Ettema · W. I. Luining  
Afdeling Radiologie en Nucleaire Geneeskunde, Amsterdam  
UMC, locatie VUmc, Amsterdam, Nederland

R. H. Ettema · W. I. Luining  
Kankercentrum Amsterdam, Amsterdam UMC, locatie  
VUmc, Amsterdam, Nederland

R. C. N. van den Bergh  
Afdeling Urologie, Erasmus MC, Rotterdam, Nederland



## Introductie

Prostaatkanker is een veelvoorkomende vorm van kanker bij mannen, waarbij in Nederland jaarlijks meer dan 13.000 gevallen van primaire prostaatkanker worden gediagnosticeerd [1]. Van deze patiënten heeft 15–20% bij de primaire diagnose al metastasen op afstand, ook wel synchrone metastasering genoemd [1]. Het nauwkeurig aantonen dan wel uitsluiten van metastasen is essentieel voor het bepalen van behandelstrategieën.

De introductie van prostaatspecifieke membraanantigeen (PSMA) positronemissietomografie/computertomografie (PET/CT) heeft de diagnostiek bij prostaatkanker aanzienlijk veranderd. Dit komt door de verhoogde diagnostische waarde ten opzichte van conventionele beeldvorming, bestaande uit een boten CT-scan van de thorax en het abdomen [2]. De richtlijnen van de European Association of Urology (EAU) adviseren disseminatieonderzoek vanaf International Society of Urological Pathology (ISUP) Grade Group (GG) 4-prostaatkanker [3]. In het huidige tijdperk maakt in Nederland de PSMA PET/CT-scan deel uit van de standaardzorg voor patiënten bij wie disseminatieonderzoek is geïndiceerd. Door de verbeterde detectie van metastasen van de PSMA PET/CT wordt naar verwachting in het huidige tijdperk een groter aantal patiënten gediagnosticeerd met primaire gemetastaseerde prostaatkanker.

Dit artikel beschrijft welke diagnostische waarde de PSMA PET/CT heeft in de stadiëring van primaire prostaatkanker, in relatie tot de conventionele beeldvorming, de huidige richtlijnen en de impact op de stadiëring. Verder wordt een overzicht gegeven van de impact van gemetastaseerde ziekte die is vastgesteld op PSMA PET/CT en de therapeutische overwegingen die daaruit volgen. Ten slotte worden de mogelijkheden van responsevaluatie met behulp van PSMA PET/CT en de mogelijke toepassing daarvan op patiënten met gemetastaseerd prostaatkanker beschreven.

## De diagnostische waarde van de PSMA PET/CT

De proPSMA-studie van Hofman et al. geeft inzicht in de diagnostische waarde van PSMA PET/CT ten opzichte van conventionele beeldvorming [2]. In deze studie werden 302 mannen met histologisch bevestigd prostaatkanker en hoogrisicokenmerken (PSA-waarde  $\geq 20$  ng/mL en/of ISUP GG  $\geq 3$ , klinisch tumor (cT)-stadium  $\geq$  cT3) willekeurig toegewezen aan conventionele beeldvorming ( $n=152$ ) of PSMA PET/CT ( $n=150$ ). Als er minder dan drie afstandsmetastasen werden gezien, ondergingen de patiënten ook de andere beeldvormingsmodaliteiten via een crossoverdesign. De PSMA PET/CT vertoonde een 27% (95%-BI 23–31%) betere diagnostische accuratesse ten opzichte van conventionele beeldvorming (respectievelijk 92% (95%-BI 88–95%) versus 65% (95%-

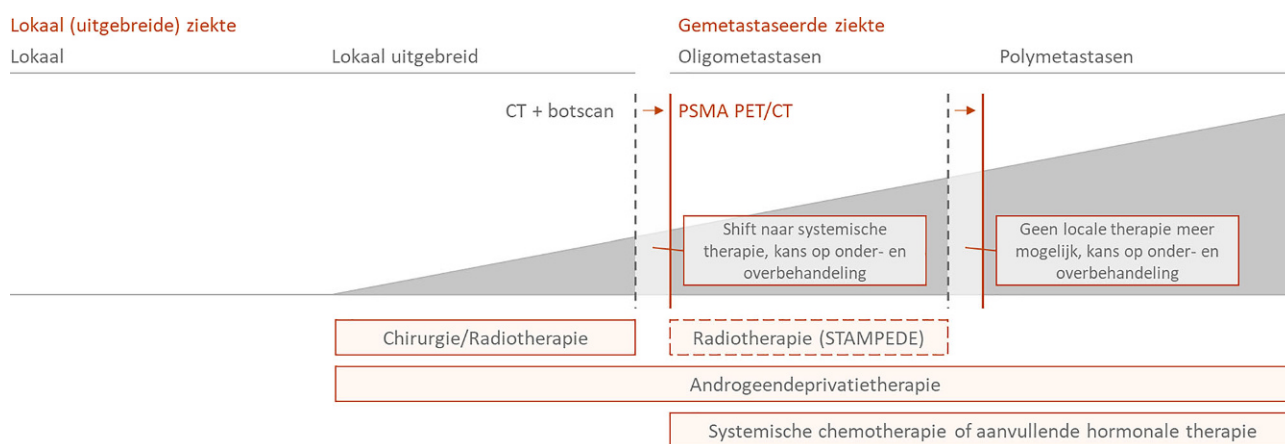
BI 60–69%)). Daarbij was de stralingsbelasting van PSMA PET/CT lager. De studie concludeert dat de PSMA PET/CT een superieure diagnostische waarde heeft ten opzichte van conventionele beeldvorming bij patiënten met hoogrisicoprostaatkanker.

In een meta-analyse van Chow et al. werden conventionele beeldvormingsmodaliteiten vergeleken met de PSMA PET/CT voor het detecteren van metastasen [4]. Er werden 31 studies geïnccludeerd, met in totaal 2.431 patiënten, die zowel laag-, intermediair- als hoogrisicoprostaatkanker hadden. Voor de stadiëring van locoregionale lymfekliermetastasen was de PSMA PET/CT sensitiever en specifieker dan multiparametrische (mp) magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) (respectievelijk 74% versus 39% en 98% versus 83%) [4]. Voor de stadiëring van botmetastasen werd de PSMA PET/CT vergeleken met de botscan en waren de sensitiviteit en de specificiteit respectievelijk 98% versus 73% en 96% versus 79%. Ook deze meta-analyse concludeert dus dat PSMA PET/CT een betere sensitiviteit en specificiteit heeft dan conventionele beeldvorming.

Op basis van de proPSMA-studie en de meta-analyse van Chow et al. kunnen we concluderen dat de PSMA PET/CT, in vergelijking met conventionele beeldvorming, een superieure diagnostische accuratesse heeft. Stadiëring door middel van de PSMA PET/CT zal daarom zorgen voor het vaker visualiseren van lymfklier- en afstandsmetastasen, waardoor het ziektestadium na de primaire stadiëring van een deel van deze patiënten zal veranderen.

## Stage shift als gevolg van de PSMA PET/CT

De verandering in ziektestadium van een deel van de patiënten op basis van een (nieuwe) beeldvormingsmodaliteit wordt ook wel *stage shift* genoemd. Er zijn patiënten zonder afwijkingen op conventionele beeldvorming die wel afwijkingen vertonen op PSMA PET/CT, maar er zijn ook, hoewel zeldzamer, patiënten met afwijkingen op conventionele beeldvorming met een negatieve PSMA PET/CT [5]. Deze stage shift maakt het vergelijken van oncologische uitkomsten en het kiezen van de meest geschikte behandeling complex [3, 6, 7]. Patiënten in het huidige PSMA-tijdperk hebben immers een andere stadiëring gehad dan de patiënten die zijn geïnccludeerd in de eerdere studies. Hierdoor zal het TNM-stadium van patiënten veranderen, waardoor de selectie van patiënten voor therapieën ook verandert. Gezien de hogere sensitiviteit van de PSMA PET/CT zullen patiënten met hoogrisicoprostaatkanker eerder met (laag-volume) gemetastaseerde ziekte worden gediagnosticeerd. Door deze waarschijnlijk relatief gunstige groep gemetastaseerde patiënten stijgt het totaal aantal mannen met metastasen, maar wordt de prognose van deze groep relatief gunstiger. Tegelijkertijd zullen deze patiënten niet ingedeeld worden bij gelokaliseerde ziekte, en verbetert daarom ook de prognose



**Figuur 1** Een overzicht van de stage shift van de PSMA PET/CT op de stadiëring en de mogelijke behandeling van patiënten met prostaatkanker die daaruit volgt

van patiënten met gelokaliseerde prostaatkanker. Als laatste verandert ook een deel van de patiënten van laag-volume gemetastaseerde ziekte op conventionele beeldvorming naar hoog-volume metastasering op de PSMA PET/CT, waarmee ook hier de prognose verbetert. Dit wordt het Will-Rogers-fenomeen genoemd [8].

In een studie van Hope et al. wordt de diagnostische accuratesse van de botscan onderzocht, met als gouden standaard de uitkomsten van de PSMA PET/CT. In totaal zijn er 167 patiënten geïncludeerd bij wie zowel een PSMA PET/CT als een botscan werd verricht. De indicatie voor de scan was ter primaire stadiëring en re-stadiëring ten tijde van een biochemisch recidief na curatieve therapie en bij patiënten met castratieresistent prostaatkanker (CRPC). Alle scans werden door drie beoordelaars geblindeerd geïnterpreteerd. In deze studie was er sprake van 57% fout-positieve botscans, dat wil zeggen, een positieve botscan zonder substraat op de PSMA PET/CT. Deze studie suggereert dus dat er bij deze patiënten sprake is van een overstadiëring van de metastasen op de botscan, vergeleken met de uitkomsten van de PSMA PET/CT. Ook hiermee moet rekening worden gehouden in de beoordeling van de stage shift veroorzaakt door de uitkomsten van de PSMA PET/CT in vergelijking met de conventionele beeldvorming.

Deze stage shift heeft impact op de behandeling van patiënten. Als het stadium van ziekte verandert, worden immers ook de therapeutische opties anders. Voor gelokaliseerde ziekte wordt lokale therapie aangeboden, bestaande uit onder andere external beam radiation therapy (EBRT), veelal in combinatie met androgeendeprivatietherapie (ADT), of radicale prostatectomie, eventueel met pelviene lymfeklierdissectie. Bij gemetastaseerde ziekte wordt er onderscheid gemaakt op basis van het aantal en de locatie van metastasen op conventionele beeldvorming. Bij laag-volume gemetastaseerde ziekte (CHAARTED-criteria: <4 botmetastasen en geen viscerale metastasen) bestaat behandeling uit ofwel ADT in combinatie met lo-

kale bestraling van de prostaat (volgens STAMPEDE) ofwel ADT in combinatie met een *androgeen receptor targeted agent* (ARTA) [9, 10]. Bij hoog-volume gemetastaseerde ziekte (CHAARTED-criteria: ≥4 botmetastasen waarvan minimaal 1 buiten het axiale skelet en het bekken en/of viscerale metastasen) bestaat de behandeling uit ADT, eventueel met ARTA en/of chemotherapie. De therapeutische opties en de impact van de stage shift zijn schematisch weergegeven in fig. 1.

Er zijn twee scenario's die hierbij geregeld voorkomen. Ten eerste patiënten die op conventionele beeldvorming gelokaliseerde ziekte zouden hebben, maar op PSMA laag-volume metastasen. Dit kan mogelijk leiden tot onderbehandeling van deze groep patiënten (achterwege laten van curatieve behandeling). In het conventionele scenario zou namelijk een in opzet curatieve therapie worden aangeboden. In het PSMA-scenario zou de ziekte als gemetastaseerd worden beschouwd en verandert de behandeling naar een palliatieve insteek. Zolang de oncologische uitkomsten van deze groep (negatief op conventionele beeldvorming, positieve PSMA) onbekend zijn, mag deze patiënten de optie van curatieve therapie niet onthouden worden. Dat risico is het grootst bij patiënten met een lagere voorafkans op metastasen, bijvoorbeeld patiënten met een laag- tot intermediair-risico prostaatkanker. In de praktijk zal bij een hoog risico gelokaliseerde of lokaal gevorderde tumor curatieve therapie met lokale EBRT plus tijdelijke ADT meestal vervangen worden door levenslang ADT met lokale EBRT of een ARTA in de gemetastaseerde setting [11]. Bij een zeer beperkt aantal PSMA-metastasen of bij twijfel over de aanwezigheid van metastasen zou het een optie kunnen zijn om ook curatieve EBRT aan te bieden in de op PSMA laag-volume gemetastaseerde setting en de ADT na bijvoorbeeld drie jaar op proef te staken, in plaats van deze op basis van een beperkt aantal uitzaaiingen levenslang te geven. De verschillende behandelingschema's in de curatieve en palliatieve setting dienen ook in deze overweging meegenomen

Hier staat een advertentie.



Houten 2021

Hier staat een advertentie.



Houten 2021

te worden. Patiënten met een duidelijker beeld van uitzaaingen op de PSMA PET/CT zouden logischerwijs volgens de reguliere behandelingen van laag-volume ziekte behandeld kunnen worden (ADT + EBRT of ARTA).

Het tweede scenario betreft patiënten die op conventionele beeldvorming laag-volume ziekte hebben, maar op de PSMA PET/CT een beeld laten zien dat past bij hoog-volume ziekte. Dit kan leiden tot zowel onder- als overbehandeling van patiënten die een PSMA PET/CT hebben gehad. Bij hen zou het behandelpalet namelijk veranderen, waarbij EBRT van de prostaat in de gemetastaseerde setting minder waarschijnlijk zou zijn, terwijl combinatietherapie met een ARTA en/of docetaxel volgens de EAU-richtlijn juist meer waarschijnlijk zou zijn [12]. Bij twijfel over het volume van metastasen op basis van de PSMA PET/CT is de optie van ADT + ARTA logisch, aangezien deze behandeling voor het gehele zowel laag- als hoog-volume gemetastaseerde ziekte geschikt is.

### PSMA PET/CT in de huidige richtlijnen

Volgens de richtlijnen van de EAU is PSMA PET/CT de meest sensitieve beeldvormingsmodaliteit [3]. De richtlijn stelt dat een PSMA PET/CT kan worden verricht bij patiënten met een hoog risico op prostaatkanker, gekenmerkt door een PSA-waarde >20 ng/mL, een cT-stadium > T2c en/of een ISUP GG ≥ 4. De richtlijn benadrukt dat de behandeling niet moet worden gebaseerd op de uitkomsten van de PSMA PET/CT, gezien het beperkte bewijs over de oncologische uitkomsten van de stage shift en verandering van de behandeling als gevolg van de verhoogde gevoeligheid van PSMA PET/CT.

De Nederlandse richtlijn beschrijft ook de mogelijkheid van vroege detectie van metastasen op de PSMA PET/CT [6]. Deze richtlijn benadrukt eveneens de stage shift, waarbij patiënten die voorheen als niet-gemetastaseerd werden beschouwd, nu als wel gemetastaseerd worden gezien. De consequenties daarvan worden ook hier als onbekend omschreven. Volgens de richtlijn is het onduidelijk of de uitkomsten van de PSMA PET/CT zouden moeten worden gebruikt

voor therapeutische beslissingen. Het multidisciplinair overleg moet volgens deze richtlijn beslissen hoe de resultaten van PSMA PET/CT moeten worden geïnterpreteerd, in relatie tot conventionele beeldvorming, in het kader van therapeutische besluitvorming.

Ook de richtlijn van de American Urological Association (AUA) benoemt de hoge diagnostische accuratesse van de PSMA PET/CT ten opzichte van conventionele beeldvorming [7]. Deze vermeldt ook dat er nog onvoldoende data zijn om de impact van deze nieuwe imagingmethode te kunnen beoordelen. Deze richtlijn concludeert dat, op basis van de hoge diagnostische waarde, patiënten met een hoog risico op metastasen een PSMA PET/CT mag worden aangeboden. Daarbij wordt nogmaals de onzekerheid van de impact op oncologische uitkomsten benadrukt indien behandelbeslissingen veranderen op basis van de uitkomst van de PSMA PET/CT.

In de Engelse richtlijn van het National Institute for Health and Care Excellence (NICE), die in 2019 is gepubliceerd en in 2021 het laatst is geüpdatet, wordt de PSMA PET/CT niet beschreven. Er wordt geen indicatie omschreven en ook de impact op uitkomsten en behandeling blijft ongenoemd. Er wordt slechts in een algoritme (*Diagnosis and staging*) beschreven dat geen gestandaardiseerde PET/CT-scan moet worden verricht bij patiënten met verdenking op prostaatkanker, positieve biopten en een indicatie voor radicale behandeling.

Concluderend noemen de Nederlandse, Europese en Amerikaanse richtlijnen de hoge diagnostische accuratesse van de PSMA PET/CT in het detecteren van metastasen van prostaatkanker. Deze richtlijnen gaan ook in op de onzekerheid van de impact van de PSMA PET/CT op de therapeutische beslissingen en de oncologische uitkomsten van patiënten. De Engelse richtlijn geeft geen beschrijving van de indicatie voor en de impact van de PSMA PET/CT. Tabel 1 geeft een overzicht van de richtlijnen.

**Tabel 1** Overzicht van de indicatie voor en impact van de PSMA PET/CT bij patiënten met primaire prostaatkanker in de huidige richtlijnen

	EAU	Nederlandse richtlijn	NICE	AUA
indicatie PSMA PET/CT primaire prostaatkanker	hoogrisicoprostaatkanker met een of meer van deze kenmerken: – PSA >20 ng/mL – ISUP GG ≥ 4 – cT-stadium ≥ T2c	‘Indien beeldvorming voor detectie van metastasen geïndiceerd is’	niet beschreven	‘patients at high risk for metastatic disease’ – PSA >20 ng/mL – ISUP GG ≥ 4 – cT-stadium ≥ T3
invloed uitslag PSMA PET/CT op stadiëring	niet beschreven	‘stage migration’	niet beschreven	niet beschreven
invloed PSMA PET/CT op behandeling	‘zou geen invloed moeten hebben’	nog onbekend, meer onderzoek noodzakelijk	niet beschreven	nog onbekend, meer onderzoek noodzakelijk

*PSMA* prostaatspecifiek membraanantigeen, *PET* positronemissietomografie, *CT* computertomografie, *EAU* European Association of Urology, *NICE* National Institute for Health and Care Excellence, *AUA* American Urological Association, *PSA* prostaatspecifiek antigeen, *ISUP* International Society of Urological Pathology, *GG* Grade Group, *cT-stadium* klinisch tumorstadium



## PSMA PET/CT voor de beoordeling van de tumorrespons in gemetastaseerde prostaatkanker

Bij individuele patiënten kan de respons op ADT en ADT met upfront combinatietherapie (chemotherapie en/of aanvullende hormonale therapie door middel van een ARTA) variëren. Een mogelijke oorzaak hiervan is de heterogeniteit in androgeenreceptormutaties [13, 14]. Momenteel zijn er geen bekende voorspellende factoren die een gepersonaliseerde therapie mogelijk maken en daarom wordt in essentie een *one-size-fits-all*-strategie toegepast in het selecteren van behandelingen. Bij andere vormen van kanker, zoals het urotheelcelcarcinoom van de blaas, worden PET/CT-scans gebruikt voor de evaluatie van de respons op (neo)adjuvante chemotherapie [15].

Bij patiënten met prostaatkanker kan de PSMA PET/CT helpen bij het vaststellen van de mate waarin de patiënt op de therapie reageert. Mannen met een goede respons op ADT zouden bijvoorbeeld in aanmerking kunnen komen voor aanvullende hormonale therapie door middel van een ARTA. Een andere mogelijkheid is om de behandeling aan te vullen met cytoreductieve therapie die alleen gericht wordt op persisterende activiteit lokaal in de prostaat of metastasen [16]. Aan de andere kant zouden patiënten met een slechte respons op systemische hormoontherapie met ADT of een ARTA baat kunnen hebben bij intensivering van de therapie met chemotherapie. Er is echter nog weinig bewijs voor deze hypothesen in de beschikbare literatuur.

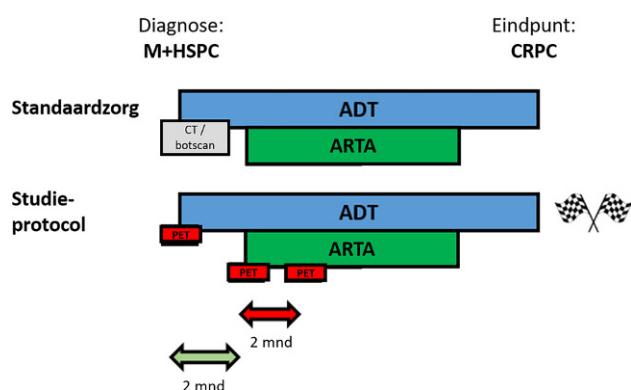
Een studie van Seitz et al. beschrijft zeven patiënten met primaire gemetastaseerde prostaatkanker die werden behandeld met chemotherapie [17]. Na zes kuren chemotherapie werd bij deze patiënten een PSA-waarde bepaald en werd er een PSMA PET/CT verricht. De respons op de PSMA PET/CT werd gedefinieerd volgens een beperkte, gemodificeerde versie van de PERCIST-criteria en geclassificeerd als *complete response* (afwezigheid van PSMA-uptake in alle laesies), *partial response* (vermindering van de opgetelde SUVmean van  $\geq 30\%$ ), *progressive disease* (toename van de opgetelde SUVmean van  $\geq 30\%$  en met een minimale stijging van 0,8 en/of het ontstaan van nieuwe PET-positieve laesie(s)) en *stable disease* (verandering van de opgetelde SUVmean tussen  $-30\%$  en  $30\%$  zonder aanwezigheid van nieuwe PET-positieve laesies) [18]. Biochemisch werd de respons geclassificeerd als *partial response* (PSA-daling  $>50\%$  van de baseline PSA-waarde), *progressive disease* (PSA-stijging van  $\geq 25\%$  van baseline) of *stable disease* (verandering van de PSA-waarde tussen  $-50\%$  en  $25\%$  van baseline). De PSMA PET/CT had een concordantie van  $86\%$  tussen biochemische respons en respons op de PSMA PET/CT-scan, dat wil zeggen dezelfde classificatie van de biochemische respons als de respons op PSMA PET/CT. Deze concordantie was slechts  $50\%$

tussen de CT thorax/abdomen en een biochemische respons.

Een vergelijkbare studie werd verricht door Esen et al., die in totaal 96 patiënten includeerden [19]. Deze patiënten hadden gemetastaseerde prostaatkanker en werden behandeld met ofwel ADT, ARTA, chemotherapie, PSMA-ligandtherapieën (zoals Lutetium-PSMA-therapie) of een combinatie van een aantal van deze behandelingen. De primaire PSMA PET/CT werd vergeleken met posttherapie PSMA PET/CT en de respons werd beoordeeld volgens de PSMA PET Progressie (PPP)-criteria. De biochemische respons werd beoordeeld door de PSA-waarden ten tijde van de scans te vergelijken, waarbij een onderscheid werd gemaakt tussen *PSA progressive disease* (gedefinieerd als een PSA-stijging van  $\geq 25\%$  en minimaal  $1 \text{ ng/mL}$ ) en *non-PSA progressive disease* (een PSA-daling of PSA-stijging van  $<25\%$ ). Een vergelijkbare concordantie van  $83\%$  wordt gerapporteerd. Het is nog onduidelijk wat de consequenties van deze concordantie en de tegenovergestelde discrepantie zijn voor de prognose van patiënten en of deze (dis)concordantie een aanleiding zou moeten zijn voor aanpassingen in de therapie van de individuele patiënt.

Een retrospectieve serie van Anton et al. analyseerde 25 mannen met hormoongevoelige prostaatkanker, met zowel synchrone ( $n=7$ ), als metachrone metastasen ( $n=18$ ), oftewel metastasen die na de primaire diagnose zijn ontwikkeld [20]. De auteurs toonden aan dat patiënten met een complete respons op PSMA PET/CT gedurende een mediane follow-up van 38 maanden na chemotherapie significant een kleinere kans hadden op progressie naar CRPC, vergeleken met patiënten zonder complete respons (respectievelijk  $22\%$  en  $69\%$ ,  $p=0,04$ ).

Een review van Seifert et al. presenteert een gestandaardiseerd kader voor de beoordeling van de PSMA PET/CT-scan in de primaire stadiëring en de beoordeling van respons op therapie [21]. Dit kader houdt rekening met de bestaande modellen in de responsevaluatie, zoals de PPP-criteria en de Response Evaluation Criteria in PSMA PET/CT (RECIP)-kader. De PPP-criteria zijn van toepassing op enkele laesies, en zijn daarom bruikbaar bij patiënten met beperkte metastasen. Het RECIP-kader is ontwikkeld en gevalideerd bij patiënten met CRPC. Het maakt gebruik van het totale tumorvolume (TTV) en is bruikbaar bij patiënten met uitgebreide metastasen. De auteurs stellen voor om voor responsevaluatie de PSMA PET/CT te beoordelen op basis van het TNM-stadium, het aantal laesies (tot maximaal 5), het ontstaan van nieuwe laesies (0, 1, 2 of  $>2$ ) en het TTV gestratificeerd per regio volgens TNM-stadium en dus voor de lokale tumor (miT2-4/miTr), locoregionale lymfekliermetastasen (N1), lymfekliermetastasen op afstand (M1a), botmetastasen (M1b) en viscerale metastasen (M1c). Daarnaast adviseren de auteurs voor het TTV voor het gehele lichaam te rapporteren. Een gestandaardiseerde beoordeling van de responsevaluatie op PSMA



**Figuur 2** Schematisch overzicht van het studieprotocol van de PET-MaN-studie (ClinicalTrials.gov: NCT05161728) waarin de uitkomsten van de baseline PSMA PET/CT worden vergeleken met twee responsescans twee maanden na het starten van respectievelijk ADT en een ARTA

PET/CT maakt het mogelijk de studies beter met elkaar te vergelijken.

Concluderend lijkt de PSMA PET/CT een rol te kunnen spelen in de responseevaluatie na therapie. Meer onderzoek is nodig om deze toepassing van de PSMA PET/CT te analyseren en om de klinische consequenties van (dis)concordantie met de biochemische respons te onderzoeken. Een gestandaardiseerde beoordeling van de responseevaluatie op PSMA PET/CT is van belang, zodat onderzoeken met elkaar kunnen worden vergeleken. Een multicenter, prospectieve Nederlandse studie (PET-MaN studie, ClinicalTrials.gov: NCT05161728) doet onderzoek naar responseevaluatie door middel van de PSMA PET/CT bij patiënten met gemetastaseerde prostaatkanker met een combinatiebehandeling met ADT en aanvullende hormonale therapie. De opzet van deze studie is weergegeven in fig. 2. De PET-MaN-studie onderzoekt de impact van de meetbare factoren op de responseevaluatiescans op de oncologische uitkomsten, met als eindpunt de tijd tot het ontwikkelen van CRPC.

### Conclusie

Het verrichten van een PSMA PET/CT in de primaire diagnostiek van prostaatkanker heeft een hogere diagnostische accuratesse dan conventionele beeldvorming met CT- en botscan. Het gebruik van de PSMA PET/CT als primaire stadiëringsmodaliteit zal leiden tot een toename van het aantal diagnoses primaire, synchroon gemetastaseerde prostaatkanker. Dit heeft invloed op de behandeling van deze patiënten. Er is meer onderzoek vereist naar de consequenties van deze stage shift en verandering van de therapie voor de oncologische uitkomsten van deze patiënten. Daarnaast zou aanvullende moleculaire beeldvorming door middel van een PSMA PET/CT versus alleen locatie en aantal laesies op conventionele beeldvorming een rol kunnen spelen bij de responseevaluatie van patiënten met gemetastaseerde

prostaatkanker om oncologische uitkomsten beter te kunnen voorspellen en wellicht geïndividualiseerde therapie mogelijk te maken. Ook hiervoor is meer onderzoek noodzakelijk.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

### Literatuur

1. IKNL. Kankerregistratiegegevens. 2021. <https://iknl.nl/kankersoorten/prostaatkanker>. Geraadpleegd op: 1 okt 2023.
2. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, 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.
3. Mottet N, Van den Bergh RCN, Briers E, 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.
4. Chow KM, So WZ, Lee HJ, et al. Head-to-head comparison of the diagnostic accuracy of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography and conventional imaging modalities for initial staging of intermediate- to high-risk prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2023;84(1):36–48.
5. Hope TA, Benz M, Jiang F, et al. Do bone scans overstage disease compared with PSMA PET at initial staging? An international multicenter retrospective study with masked independent readers. *J Nucl Med*. 2023;64(11):1744–7.
6. DE Reijke TM, Van Moorselaar RJA, Van Vulpen M, et al. Richtlijn Prostaatkanker. 2012. [https://richtlijnen.databas.nl/richtlijn/prostaatacarcinoom/prostaatacarcinoom\\_-\\_korte\\_beschrijving.html](https://richtlijnen.databas.nl/richtlijn/prostaatacarcinoom/prostaatacarcinoom_-_korte_beschrijving.html). Geraadpleegd op: 1 okt 2023.
7. Eastham JA, Auffenberg GB, Barocas DA, et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO Guideline. Part III: principles of radiation and future directions. *J Urol*. 2022;208(1):26–33.
8. Black WC, Welch HG. Advances in diagnostic imaging and overestimations of disease prevalence and the benefits of therapy. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1237–43.
9. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHARTED Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(11):1080–7.
10. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;392(10162):2353–66.
11. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression



- for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol.* 2010;11(11):1066–73.
12. Cornford P, Van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on prostate cancer. Part II-2020 update: treatment of relapsing and metastatic prostate cancer. *Eur Urol.* 2021;79(2):263–82.
  13. Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, et al. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. *Cancer.* 1998;82(11):2256–61.
  14. Evans MJ, Smith-Jones PM, Wongvipat J, et al. Noninvasive measurement of androgen receptor signaling with a positron-emitting radiopharmaceutical that targets prostate-specific membrane antigen. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(23):9578–82.
  15. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European Association of Urology Guidelines on muscle-invasive and metastatic bladder cancer: summary of the 2020 guidelines. *Eur Urol.* 2021;79(1):82–104.
  16. Connor MJ, Dubash S, Bass EJ, et al. Clinical translation of positive metastases identified on prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography imaging in the management of de novo synchronous oligometastatic prostate cancer. *Eur Urol Focus.* 2021;7(5):951–4.
  17. Seitz AK, Rauscher I, Haller B, et al. Preliminary results on response assessment using (68)Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT in patients with metastatic prostate cancer undergoing docetaxel chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(4):602–12.
  18. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med.* 2009;50(Suppl 1):122S–50S.
  19. Esen B, Seymen H, Tarim K, et al. Diagnostic performance of (68)Ga-PSMA-11 positron emission tomography/computed tomography to monitor treatment response in patients with metastatic prostate cancer: the concordance between biochemical response and prostate-specific membrane antigen results. *Eur Urol Focus.* 2023;9(5):832–7.
  20. Anton A, Hasan KO, Ballok Z, et al. Use of prostate-specific membrane antigen positron-emission tomography/CT in response assessment following upfront chemohormonal therapy in metastatic prostate cancer. *BJU Int.* 2020;126(4):433–5.
  21. Seifert R, Emmett L, Rowe SP, et al. Second version of the Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation Framework including response evaluation for clinical trials (PROMISEV2). *Eur Urol.* 2023;83(5):405–12.

**Rosemarijn H. Ettema**, arts-onderzoeker urologie

**Wietske I. Luining**, arts-onderzoeker urologie

**André N. Vis**, hoogleraar Urologie

**Roderick C.N. van den Bergh**, uroloog

