

University of Groningen

Morphological aspects of recurrent prostate cancer

Rybalov, Maxim

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2015

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Rybalov, M. (2015). *Morphological aspects of recurrent prostate cancer: on molecular imaging for local salvage treatment*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. [S.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Chapter 9



Samenvatting.

Detectie en staging van recidief prostaatkanker blijft een belangrijk klinisch probleem. Een toename van de PSA waarde, ook wel biochemisch recidief (BCR) genoemd, is het eerste teken van tumoractiviteit na initiële behandeling. Hoewel PSA de meest gevoelige test is om een recidief aan te tonen, kan PSA geen onderscheid maken tussen een lokaal recidief of uitzaaiingen in lymfeklieren of elders in het lichaam. Op dit moment is er geen beeldvormende techniek beschikbaar die de plaats van prostaattumoren van beperkte omvang duidelijk zichtbaar kan maken. Er wordt veel onderzoek verricht naar nieuwe diagnostische technieken om prostaatkanker af te beelden. Moleculaire beeldvorming is daarbij het belangrijkste onderwerp van onderzoek. Mogelijke beeldvormende technieken zijn functionele MRI (diffusie gewogen MRI (DWI), MR spectroscopie (MRS), dynamische contrast versterkte MRI (DCE-MRI) en positron emissie tomografie (PET). PET heeft zich al bewezen als techniek om recidief prostaatkanker na behandeling met radiotherapie op te sporen. ^{11}C -choline is een van de meest toegepaste PET tracers bij het afbeelden van prostaatkanker.

Vanwege een toenemende interesse in een plaatselijke behandeling van een recidief prostaatkanker via ablatieve behandelingen als high intensity focused ultrasound (HIFU) en cryoablatie zou de selectie van patiënten voor deze behandelingen verbeterd worden als de plaats en omvang van het recidief zichtbaar zou zijn. Plaatselijke behandeling zou dan onder direct zicht ('real time imaging') plaats kunnen vinden via een zogenaamde beeld gestuurde focale therapie.

In dit proefschrift wordt de mogelijke rol van ^{11}C -choline PET/CT bij het lokaliseren en afbeelden recidief prostaatkanker in de prostaat na radiotherapie nader onderzocht. De rol van het PSA en de PSA kinetiek op het daadwerkelijk afbeelden van recidief prostaatkanker na radiotherapie wordt geëvalueerd. Daarnaast onderzochten we de relatie tussen de uitkomst van de ^{11}C -Choline PET/CT, de tijd tot vervolg behandeling en de ziektespecifieke en algemene overleving bij mannen met een recidief prostaatkanker na een radicale verwijdering van de prostaat. We onderzochten ook de klinische waarde van ^{11}C -choline-PET/CT bij de selectie van patiënten voor cryoablatie bij een biochemisch recidief na radiotherapie. Tenslotte hebben we de aanwezigheid van prostaat-specifiek membraan antigen (PSMA), epitheliaal cel adhesie molecuul (EpCAM), vasculaire endotheliale groei factor receptor (VEGFR) en gastrine releasing peptide receptor (GRPR) onderzocht in prostaatweefsel van patiënten met een lokaal recidief prostaatkanker na uitwendige of inwendige radiotherapie om de geschiktheid te bepalen voor doelgerichte beeldvorming via deze receptoren. Er worden nieuwe PET tracers onderzocht voor doelgerichte beeldvorming en kennis van de aanwezigheid van deze receptoren in recidief prostaatkanker kan de selectie van deze tracers bij recidief tumoren verbeteren. **Hoofdstuk 2** geeft een overzicht over de technische aspecten van verschillende beeldvormende technieken en de bestaande

mogelijkheden bij het afbeelden van het lokale recidief in de prostaat. Conventionele CT en FDG PET zijn niet in staat om kleine tumoren (<5 mm) in de prostaat af te beelden. Op basis van de eerste resultaten van onderzoek zou de dynamische contrast versterkte (DCE)-CT scan van nut kunnen zijn bij het lokaliseren van prostaatkanker en misschien nog meer van waarde bij het beoordelen van het effect van een lokale behandeling. Er zullen echter meer studies moeten volgen om de eerste resultaten te bevestigen en de nauwkeurigheid en plaats bij behandelingen zoals focale ablatie aan te geven, zeker daar waar de MRI zijn nauwkeurigheid al heeft bewezen. In de toekomst zou de combinatie van DCE-CT met CT of met ¹¹C-choline PET/CT een alternatief kunnen zijn voor de MRI waarbij naast het lokaliseren van de tumor mogelijk ook informatie over beloop en prognose via kwantificering van de opname van de tracer in de tumor.

Hoofdstuk 3 beschrijft het onderzoek naar de mogelijke rol van ¹¹C-choline PET bij het vaststellen van de plaats en uitbreiding van lokaal recidief prostaatkanker in de prostaat na uitwendige radiotherapie (EBRT). In dit retrospectieve onderzoek bij patiënten met bewezen prostaatkanker en een biochemisch recidief na EBRT op basis van de ASTRO consensus criteria uit 1997. In totaal zijn 42 patiënten onderzocht. De resultaten van PET werden vergeleken met de uitkomsten van de verkregen prostaatbiopten en de klinische follow up. Op basis van de beeldvorming met PET was er bij 15/42 (36%) patiënten sprake van een solitair recidief tegen 27/42 (64%) patiënten met een diffuus recidief. De overeenkomst tussen PET en de resultaten van de prostaatbiopten was 76% (32 patiënten hadden een afwijkende PET scan en positieve biopten). We bevestigden een lokaal recidief zoals op de PET scan weergegeven bij 37/42 (88 %) patiënten via een samengestelde referentie op basis van histologie en follow up na lokale behandeling. De overeenstemming tussen de verspreiding van de tumor(en) in de prostaat op de PET scan en de resultaten van de prostaatbiopten (mediaan aantal biopten 7, spreiding 4-12) was 47% (7/15) in unilaterale tumoren en 41% (11/27) in bilaterale tumoren. Er werd geen significant verschil gezien tussen de 2 groepen in serum PSA op moment van de PET scan ($p=0.509$) en de gestandaardiseerde opname waarde (SUV) van het choline in de tumor(en) ($p=0.739$) bij Student's *t*-test. Deze studie toont aan dat met een ¹¹C-choline PET scan informatie over de lokatie(s) van de tumor(en) in de prostaat mogelijk is maar dat er een matige overeenstemming is met de locatie van de tumor op basis van de prostaatbiopten. Vanwege de matige nauwkeurigheid wordt het gebruik van ¹¹C-choline PET voor de selectie voor een focale behandeling niet aangeraden.

Diverse studies toonden een relatie aan tussen PSA kinetiek en progressie en overleving bij recidief prostaatkarcinoom na chirurgie of radiotherapie. In **Hoofdstuk 4** onderzochten we het effect van totaal PSA (tPSA) en de PSA kinetiek op het aantonen van recidief prostaatkanker met ¹¹C-Choline PET. Wij onderzochten in totaal 185 patiënten met

een biochemisch recidief na radicale prostatectomie (PSA > 0.2 ng/ml) of na radiotherapie (ASTRO-Phoenix definitie). Alle patiënten ondergingen een ¹¹C-Choline PET met CT fusie of een hybride PET/CT scan. Als bevestiging van het recidief werd een samengesteld eindpunt gebruikt op basis van histologie, bevestiging van metastasen via aanvullende beeldvorming en/ klinische follow up. De ¹¹C-Choline PET/CT was correct positief in 124/185 patiënten (65%); in 22/61 (36%) na radicale prostatectomie en in 102/124 (82%) na radiotherapie. Bij 79 patiënten werd op de PET/CT een lokaal recidief vastgesteld, bij 45 patiënten werden locoregionale metastasen. Bij 20 patiënten bleek de PET/CT vals negatief. De afwijkingen op de PET/CT scans warden bij 87/124 (70%) patiënten met biopsie bevestigd, via bevestiging met aanvullend beeldvormend onderzoek in 34/124 (28%) en via klinische follow up na lokale salvage behandeling in 3 (2%) patiënten. The ROC analyse toonde een significant verschil in de 'area under the curve' (AUC) van tPSA 0.721 ($p < 0.001$) en PSA stijgingssnelheid 0.730 ($p < 0.001$). De PSA verdubbelingstijd toonde geen significant verschil met een AUC of 0.542 ($p = 0.354$). De detectie percentages van PET/CT waren <50% bij een tPSA <2 ng/ml en/of PSA stijgingssnelheid van <1 ng/ml/jaar. In deze studie toonden we aan dat het totaal serum PSA en de PSA stijgingssnelheid op moment van de PET/CT een significant effect hadden op het vaststellen van recidief tumor met ¹¹C-Choline PET/CT bij mannen met een recidief prostaatkanker na radicale prostatectomie of na radiotherapie.

De relatie tussen ¹¹C-Choline PET/CT uitkomsten met betrekking tot tijd tot behandeling, ziektespecifieke en algehele overleving bij biochemisch recidief na radicale prostatectomie is onderzocht om **Hoofdstuk 5**. Deze prospectieve studie werd bij 64 patiënten uitgevoerd die werden vervolgt na radicale prostatectomie met twee opeenvolgende PSA waarden ≥ 0.2 ng/ml na initieel een PSA nadir < 0.2 ng/ mL. Alle patiënten ondergingen een ¹¹C-Choline PET/CT scan. De PET/CT data werden gecorreleerd met de klinische data uit de follow up, PSA kinetiek en overleving. De 64 patiënten hadden een mediaan PSA van 1.4ng/mL. De mediane follow-up bedroeg 50 (6-124) maanden. Tien patiënten overleden gedurende de follow up waarvan 5 ten gevolge van gemetastaseerd prostaatkanker. Er werden geen significante verschillen gevonden in leeftijd, tijd tot biochemisch recidief, totaal PSA op moment van recidief en de uitkomsten van de PET/CT. Patiënten met een afwijkende PET/CT hadden een hogere PSA snelheid (mediaan 3.09 versus 10.17 ng/mL/jaar, $p=0.002$) en een kortere PSA verdubbelingstijd (mediaan 4.83 versus 0.53 maand, $p=0.016$). De mediane tijd tot behandeling was significant lager bij patiënten met een negatieve PET/CT scan. De leeftijd van overlijden van de patiënten verschilde niet significant van een leeftijd gemaakte groep mannen. De ziekte specifieke overleving was hoger in de PET/CT negatieve groep ($p=0.05$). Onze resultaten tonen aan dat een negatieve PET/CT scan correleert met een hogere ziekte specifieke overleving en een lager percentage behandeling. De algehele overleving van de totale groep was

gelijkwaardig aan die van een leeftijd gematched cohort, waaruit blijkt dat een biochemisch recidief prostaatcancer een beperkt effect heeft op de overleving.

De klinische waarde van ^{11}C -choline-PET/CT bij de selectie van patiënten met een biochemisch recidief na radiotherapie voor salvage cryoablatie van de prostaat werd onderzocht in **Hoofdstuk 6**. In totaal 74 patiënten met en histologisch bewezen prostaatcancer, die gedurende de follow up na radiotherapie een biochemisch recidief ontwikkelden volgens de ASTRO-Phoenix criteria werden in de studie geïnccludeerd en ondergingen een ^{11}C -Choline PET/CT scan. Op basis van de bevindingen op de PET/CT scan was er bij 40 (54%) patiënten sprake van een lokaal recidief, bij 20 (27%) sprake van regionaal/afstand metastasen en bij 14 (19%) een negatieve PET/CT scan zonder afwijkingen. De positieve PET/CT bevindingen werden bevestigd met histologie van prostaatbiopten en/of klierdissecties in 63% van de patiënten. De resultaten van de PET/CT in ogenschouw nemend ondergingen 50/74 (68%) patiënten een salvage cryoablatie. Bij de overige 24/74 (32%) patiënten werd een andere behandeling gestart (active surveillance of hormonale behandeling). De bevindingen op de ^{11}C -choline-PET/CT scan waren bij 32% van de kandidaten voor cryoablatie doorslaggevend bij de keuze om de behandeling aan te passen. Onze resultaten geven aan dat ^{11}C -choline-PET/CT van nut is bij de selectie van patiënten voor salvage cryoablatie met een recidief prostaatcancer na radiotherapie. Met PET/CT kunnen patiënten met metastasen worden geïdentificeerd die op voorhand geen baat hebben bij een lokale salvage behandeling.

De expressie van de receptoren prostaat-specifiek membraan antigeen (PSMA), epitheliaal cel adhesie molecuul (EpCAM), vasculair endotheliale groei factor (VEGF) en gastrine-releasing peptide receptor (GRPR) werd in **Hoofdstuk 7** onderzocht in prostaatweefsel na een salvage radicale prostatectomie wegens lokaal recidief na brachytherapie (4) of na uitwendige radiotherapie (13). We onderzochten de geschiktheid voor doelgerichte beeldvorming aangezien deze receptoren hiervoor als doel worden aangegeven. De immunohistochemie werd met commercieel verkrijgbare antilichamen verricht. Expressie van PSMA werd bij 100% (17/17), EpCAM bij 82.3% (14/17), VEGF bij 82.3% (14/17) en GRPR bij 100% (17/17) van het epitheel van prostaatcancer gezien. Aankleuring van het stromale weefsel werd voor PSMA, EpCAM en VEGF in 0% (0/17) en voor GRPR in 100% (17/17) vastgesteld. In 11.8% (2/17) van de tumoren werd een hogere intensiteit van GRPR in prostaatcancer gemeten ten opzichte van het omringende stroma. Bij de overige 88.2% (15/17) was er sprake van een gelijkwaardige aankleuring van tumor en stroma. Onze resultaten geven aan dat PSMA, EpCAM and VEGF receptoren potentieel geschikt zijn voor doelgerichte beeldvorming bij recidief prostaatcancer.

