

Effectiviteit in stadiëring van prostaatcarcinomen: Ga68-PSMA vs. F18-Choline

Een analyse bij Treant Zorggroep, locatie Scheper

December 2018, Groningen

Auteurs

Celine Dijkstra, 342898

Desirée Uildriks, 342284

Opleiding

Hanzehogeschool Groningen

Academie voor Gezondheidsstudies

Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken

Onderzoeksbegeleiders

Janine Baër

Ruurd Visser

Opdrachtgever

H. Harders, afdelingsmanager Radiologie, Treant Zorggroep, locatie Scheper

Bron afbeelding [1]

# Voorwoord

Dit praktijkgericht onderzoek is geschreven in het kader van de opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken (MBRT) van de Hanzehogeschool in Groningen. Het onderwerp is aangeleverd door de nucleair geneeskundige werkzaam bij Treant Zorggroep, locatie Scheper, die wilde weten wat de huidige stand van zaken was met betrekking tot stadiëring van het prostaatcarcinoom met F18-Choline PET/CT en Ga68-PSMA PET/CT scans. Hieruit is dit praktijkgericht onderzoek voortgekomen. Het is een leerzame periode geweest waarin wij met veel interesse en plezier aan de scriptie hebben gewerkt.

Graag zouden wij de volgende personen willen bedanken:

* **Henk Stevens** voor het vrijgeven van het onderwerp en het begeleiden van het onderzoek. Werkzaam bij Treant Zorggroep, Locaties Scheper en Bethesda als Nucleair Geneeskundige;
* **Lilian Jansen** voor het praktisch begeleiden van het praktijkgericht onderzoek vanuit Treant Zorggroep, locatie Scheper. Werkzaam als radiodiagnostisch en nucleair geneeskundig laborant bij Treant Zorggroep, locatie Scheper en Bethesda;
* **Janneke Lammers** voor het begeleiden van het praktijkgericht onderzoek vanuit Treant Zorggroep, locatie Scheper. Werkzaam als radiodiagnostisch laborant en praktijkbegeleider bij Treant Zorggroep, locatie Scheper;
* **Ruurd Visser** voor het ondersteunen tijdens het schrijven van de scriptie en het begeleiden tijdens de lessen omtrent het praktijkgericht onderzoek. Werkzaam op Hanzehogeschool Groningen, opleiding MBRT;
* **Janine Baër** voor het begeleiden en beoordelen van het praktijkgericht onderzoek. Werkzaam op Hanzehogeschool Groningen, opleiding MBRT;
* **Medestudenten van PO groep 1** voor het meedenken en participeren tijdens de lessen omtrent het praktijkgericht onderzoek.

Daarbij zouden wij graag de afdeling nucleaire geneeskunde en radiologie van Treant Zorggroep, locatie Scheper bedanken voor de medewerking en behulpzaamheid.

Groningen, december 2018

C. Dijkstra & D. Uildriks

# Abstract (NL)

### Inleiding

Prostaatkanker was in 2017 de vorm van kanker met de hoogste incidentie onder mannen in Nederland. Voor de stadiëring van een prostaatcarcinoom wordt gebruik gemaakt van beeldvormend onderzoek, waaronder nucleair geneeskundig onderzoek als PET/CT of een whole body skeletscintigrafie. Momenteel zijn hiervoor verschillende mogelijkheden, zoals Ga68-PSMA of F18-Choline PET/CT scans. Doel van het onderzoek is het maken van een inschatting welke techniek (Ga68-PSMA PET/CT of F18-Choline PET/CT) effectiever is in stadiëring van het prostaatcarcinoom.

### Methode

Van 258 patiënten (131 Ga68-PSMA en 127 F18-Choline) zijn gegevens verzameld met betrekking tot het prostaatcarcinoom en de scans. Aan de hand van deze gegevens is een statistische analyse gedaan, waaruit de resultaten volgden.

### Resultaten

Het gemiddelde aantal botmetastasen bij patiënten met een PSA 10-20 µg/L verschilt significant waarbij de meeste botmetastasen gevonden zijn met F18-Choline (p=0,011). Het aantal scans dat positief was voor botmetastasen betrof voor F18-Choline 12 scans en voor Ga68-PSMA 3 scans (p=0,008).

### Conclusie

Er zijn geen significante verschillen gevonden die erop kunnen wijzen dat sprake is van een verschil in stadiëring tussen F18-Choline en Ga68-PSMA PET/CT, hoewel voorgaande studies wel wijzen op een significant verschil in stadiëring.

# Abstract (ENG)

### Introduction

Prostatecancer (PCa) had the highest incidence among men in the Netherlands in 2017. Imaging methods used for staging of PCa include nuclear medicine such as PET/CT of whole body bone scintigraphy. There are several choices in ligands, like Ga68-PSMA or F18-Choline. The aim of this study is to evaluate the effectiveness of Ga68-PSMA and F18-Choline in the staging of PCa.

### Method

Data was collected from 258 patients (131 Ga68-PSMA and 127 F18-Choline) in relation to the PCa and the scans. With this data a statistic analysis was conducted, from which the results originated.

### Results

The mean number of bone metastases in patients with PSA 10-20 µg/L differs significantly with most bone metastases found in F18-Choline scans (p = 0.011). The number of scans positive for bone metastases was 12 scans for F18-Choline and 3 scans for Ga68-PSMA (p = 0.008)

### Conclusion

No significant indications have been found to indicate that there is a difference in staging between F18-Choline and Ga68-PSMA PET/CT. However previous studies state there is a significant difference between these ligands.

Inhoud

[Voorwoord 2](#_Toc532292236)

[Abstract (NL) 3](#_Toc532292237)

[Inleiding 3](#_Toc532292238)

[Methode 3](#_Toc532292239)

[Resultaten 3](#_Toc532292240)

[Conclusie 3](#_Toc532292241)

[Abstract (ENG) 4](#_Toc532292242)

[Introduction 4](#_Toc532292243)

[Method 4](#_Toc532292244)

[Results 4](#_Toc532292245)

[Conclusion 4](#_Toc532292246)

[Inleiding 6](#_Toc532292247)

[Theoretisch kader 7](#_Toc532292248)

[Diagnostiek en stadiëring van een prostaatcarcinoom 7](#_Toc532292249)

[PSMA 7](#_Toc532292250)

[Choline 7](#_Toc532292251)

[PSMA vs. Choline 8](#_Toc532292252)

[Gleason score 8](#_Toc532292253)

[PSA-waarde 9](#_Toc532292254)

[TNM classificatie prostaat 9](#_Toc532292255)

[Methode 11](#_Toc532292256)

[Onderzoekstype en –design 11](#_Toc532292257)

[Onderzoekspopulatie 11](#_Toc532292258)

[Protocollen en materialen 11](#_Toc532292259)

[Analyse 12](#_Toc532292260)

[Resultaten 13](#_Toc532292261)

[Patiëntkarakteristieken 13](#_Toc532292262)

[PSA groepen 13](#_Toc532292263)

[Discussie, conclusie en aanbevelingen 16](#_Toc532292264)

[Bibliografie 18](#_Toc532292265)

[Bijlagen 21](#_Toc532292266)

[Bijlage 1: Resultaten overig 22](#_Toc532292267)

[Bijlage 2: Data 25](#_Toc532292268)

# Inleiding

Prostaatkanker was in 2017 de vorm van kanker met de hoogste incidentie, 11.683 per 100.000 personen, onder mannen in Nederland. Dit is bijna een verdrievoudiging van de incidentie in verhouding tot 1990, waarbij dit aantal 4.302 per 100.000 was. [2] Dit is mogelijk een gevolg van vergrijzing in de samenleving en/of verbetering in de medische diagnostiek. [3] Een prostaatcarcinoom kan worden vastgesteld door middel van bloedonderzoek (PSA-waarde), echografisch en/of pathologisch onderzoek. [3] Voor de stadiëring wordt regelmatig een beeldvormend onderzoek gebruikt. In de meeste gevallen is dan sprake van nucleair geneeskundig onderzoek, een PET/CT of whole body skeletscintigrafie.

Voorheen werden PET/CT scans met betrekking tot de stadiëring van een prostaatcarcinoom gemaakt met het radiofarmacon F18-Choline. Dit radiofarmacon bleek niet volledig prostaat specifiek en is tevens erg duur. Na onderzoek van Wallit et al. (2017) bleek dat hoge PSA-waardes (Prostaat-Specifieke Antigenen) betere resultaten opleveren bij de F18-Choline PET/CT scans. [4] Bij Ga68-PSMA PET/CT bleek dit minder verschil te maken. PSA-waardes kunnen een indicatie zijn van een prostaatcarcinoom, prostatitis of een vergrote prostaat. [5] Afshar-Oromieh et al. (2014) beschrijft mogelijke verschillen in tumordetectie bij verschillende Gleason scores. Zo is het mogelijk dat F18-Choline PET/CT scans een lagere sensitiviteit hebben bij hoge Gleason scores (en lage PSA-waardes). [6]

Sinds kort is een nieuw radiofarmacon beschikbaar dat in juli 2017 voor het eerst werd gebruikt bij Treant Zorggroep, locatie Scheper. Dit radiofarmacon, Ga68-PSMA, is in Nederland verkrijgbaar sinds 2015. [7] Sindsdien wordt steeds meer gebruik gemaakt van Ga68-PSMA bij het maken van PET/CT scans, waarbij de stadiëring van een prostaatcarcinoom centraal staat. [6,8] Het probleem met deze tracer is dat er een wachtlijst is en dat de tracer moeilijk verkrijgbaar is. Het is daarom belangrijk om te weten of het onderzoek niet onnodig wordt aangevraagd, bijvoorbeeld wanneer een whole body skeletscintigrafie ook voldoet. In dit praktijkgericht onderzoek is onderzocht wat de invloed is van verschillende variabelen op de stadiëring van bot- en /of lymfekliermetastasen bij een prostaatcarcinoom met Ga68-PSMA PET/CT en F18-Choline PET/CT.

# Theoretisch kader

## Diagnostiek en stadiëring van een prostaatcarcinoom

Wanneer mannen symptomen ervaren die passen bij prostaatkanker (bijvoorbeeld plasklachten [9]), gaan ze eerst naar de huisarts. De huisarts zal vervolgens een lichamelijk (voornamelijk rectaal) en bloedonderzoek uitvoeren. Tijdens deze onderzoeken wordt bepaald of sprake is van een vergrote prostaat en/of een verhoogde PSA waarde. [10] Wanneer hier sprake van is, wordt de patiënt doorgestuurd naar de uroloog. Vervolgens kan deze door middel van bloedonderzoek, transrectale echografie en een biopsie de diagnose prostaatcarcinoom stellen. [11] Hierna wordt onderzoek uitgevoerd voor de stadiëring van het carcinoom. Dit kan bestaan uit bijvoorbeeld een MRI-scan of een CT-scan. Echter wordt nucleair geneeskundig onderzoek als een botscan (whole body skeletscintigrafie) of een PET/CT scan meer gebruikt. [10,11] In de richtlijnen van Oncoline staat dat bij een PSA waarde van >20 µg/L een voorkeur uitgaat naar stadiëring met een whole body skeletscintigrafie boven een PET/CT. Wallit et al. beschreef in 2017 hetzelfde. [4,12] Een whole body skeletscintigrafie kan eventueel wel worden vervangen door een PET/CT scan bij patiënten met een PSA waarde van 20 µg/L of meer. [12]

## PSMA

PSMA staat voor ‘Prostate Specific Membrane Antigen’, een eiwit dat voorkomt op celmembranen. [6] Het komt voor in verschillende weefsels, zoals de prostaat, de nieren, de hersenen en de dunne darm. Het heeft verschillende functies in de dunne darm en de hersenen, de functie in de prostaat is nog onduidelijk. [6,13] Wel is bekend dat PSMA expressie gerelateerd is aan de progressie van een prostaatcarcinoom en de graad van het carcinoom. [13,14]

Inmiddels zijn ook synthetische vormen van PSMA gecreëerd die als tracer kunnen worden gebruikt, veelal gekoppeld aan een isotoop als Gallium-68. Ga68-PSMA heeft een gunstige biodistributie en een hoge uptake in tumoren ten opzichte van de achtergrond. Meest gunstig is dit tussen één en drie uur post injectie. [13,15] Ga68 heeft een halfwaardetijd van 68 minuten, wat maakt dat het moeite kost om dit radiofarmacon te vervoeren naar centra die geen radiofarmaca kunnen produceren. Wetenschappelijk onderzoek naar toepassing van PSMA met andere radionucliden, ook met andere variaties van PSMA, wordt nog verricht. [13]

## Choline

Choline is een voedingsstof die op vitamine-B lijkt. [16] Het komt voor in een groot aantal cellen, met name in de vorm van fosfolipiden (bouwelementen in cellen). [17] Verschillende onderzoeken hebben aangetoond dat Choline verbindingen in meerdere mate voorkomen in maligne prostaatcellen. [18,19] Choline concentraties zijn tweemaal hoger in maligne prostaatweefsel dan benigne prostaatweefsel. [20]

Er zijn drie verschillende Choline tracers beschikbaar, die kunnen worden gekoppeld aan Carbon-11 (koolstof) of Fluor-18. C11 heeft een korte halfwaardetijd van ongeveer 20 minuten, dit betekent dat dit isotoop alleen geschikt is voor ziekenhuizen die beschikken over een cyclotron en het radiofarmacon kunnen produceren. F18 heeft daarentegen een halfwaardetijd van 110 minuten, wat het geschikter maakt om te vervoeren. [4] Activiteit met Choline is zichtbaar in onder andere speekselklieren, lever, alvleesklier en nieren. Daarbij is ook activiteit gemeten in benigne en maligne weefsels die niet gerelateerd zijn aan een prostaatcarcinoom. [4]

## PSMA vs. Choline

Momenteel wordt veel onderzoek gedaan naar het gebruik van Choline en PSMA als tracer bij de beeldvorming van een prostaatcarcinoom. Zo schreef Wallit et al. in 2015 over de toepassing van PSMA bij patiënten met een lage PSA waarde en het gebruik van Choline bij hoge PSA waardes. [4,21] Afshar-Oromieh et al. toonde in 2015 aan dat PSMA een hogere SUV-waarde (Standardized Uptake Value) en een betere verhouding met achtergrondstraling heeft. [6]

## Gleason score

Voorafgaand aan een F18-Choline PET/CT of een Ga68-PSMA PET/CT worden de Gleason score en de PSA (Prostaat Specifiek Antigeen) waarde bepaald. Door microscopisch onderzoek uit te voeren kan een patholoog de Gleason score bepalen. [22] De Gleason score wordt bepaald door middel van 5 categorieën. De categorie beschrijft hoeveel het tumorweefsel op gezond weefsel lijkt. [22,23] Hierbij is categorie 1 de minst agressieve variant, deze lijkt het meest op gezond weefsel. Categorie 5 is de meest agressieve variant, waarbij het weefsel het minst op normaal weefsel lijkt. [22] De meest voorkomende categorie is een score van 3 of hoger. [23]

Een prostaatcarcinoom bestaat zelden uit een groep cellen die allemaal tot dezelfde categorie behoren. [22] Daarom wordt gebruik gemaakt van een gecombineerde score, ook wel de Gleason score genoemd. Voor deze score worden de twee meest voorkomende categorieën opgeteld.



Figuur 1 Traditional Gleason Score (Naderi, 2018)

De Gleason score kan variëren van 2 tot 10. De meest voorkomende scores variëren tussen de 6-10. [23] Tumoren met een score tussen de 8-10 behoren tot de hooggradige tumoren. [24] Hoe hoger de Gleason score is, des te groter de kans is dat de tumor gaat groeien en verspreiden. Wanneer een tumor alleen uit Gleason 3 cellen bestaat wordt dit beschreven als Gleason 3 + 3 = 6 zie Figuur 1. [17] Met een Gleason score van 6 wordt aangegeven dat de tumorcellen lijken op de normale cellen. Dit suggereert dat de tumor langzaam groeit. Bij Gleason 7 wordt gesuggereerd dat er een intermediair risico is op een agressieve tumor. Dit betekent dat de primaire Gleason score, het meeste tumorweefsel, een 3 of 4 scoorde. Wanneer het overgrote gedeelte van de tumor uit Gleason 3 bestaat en het overige deel uit Gleason 4 (3+4), zorgt dit voor een beter vooruitzicht dan wanneer het primaire gedeelte uit Gleason 4 bestaat en het secundaire uit Gleason 3 (4+3). Bij Gleason 4+3 is de kans groter dat de tumor groeit en zich gaat verspreiden door het lichaam. Een Gleason score van ≥8 symboliseert een tumor die zich snel verspreid en is daarbij slecht gedifferentieerd en hooggradig. [23]

Giovacchini et al. toonde in 2008 aan dat er geen relatie is tussen de SUV-waarde bij een Choline PET/CT, de Gleason score en de PSA waarde. [17] Volgens Cimitan et al. (2015) kan een hoge Gleason score een sterke voorspeller zijn van de resultaten van een F18-Choline PET/CT scan, ook bij een lage PSA waarde. [25] Ceci et al. (2015) beschrijft dat Gleason score geen significante waarde heeft bij de bevindingen van een Ga68-PSMA PET/CT scan. [26]

## PSA-waarde

De PSA-waarde is een eiwit dat geproduceerd wordt door cellen van de prostaat. Dit eiwit zorg voor vervloeiing van het zaad. [27] Door middel van bloedonderzoek kan het niveau van PSA in het bloed worden gemeten. De PSA waarde wordt weergegeven in nanogram per milliliter (ng/ml) of microgram per liter (µg/L) bloed. [28] Het is nog onbekend waardoor de verschillende PSA-waardes worden veroorzaakt. [29] Zowel goedaardige als kwaadaardige prostaataandoeningen kunnen een verhoging van de PSA-waarde veroorzaken. Een prostaatcarcinoom, en ook prostatitis en prostaathyperplasie, kunnen voor een verhoging van de PSA-waarde zorgen. [28] De leeftijd heeft invloed op de PSA-waarde, naarmate mannen ouder worden stijgt de PSA-waarde (zie Tabel 1). [29]



Tabel 1 PSA normaalwaarden [17]

Verburg, et al. omschrijft dat hogere PSA-waardes een relatie hebben met de resultaten van een Ga68-PSMA PET/CT scan. [30] Ceci, et al. schrijft daarbij dat de PSA-waarde een waardevolle voorspeller is voor pathologische bevindingen bij een Ga68-PSMA PET/CT scan. [26]

Daarnaast blijkt uit een onderzoek van Wallit, et al. en van Morigi, et al. dat Ga69-PSMA gevoelig is voor biochemische terugval na radicale therapie bij patiënten met lagere PSA-waarden, vergeleken met F18-Choline. [4,21]

## TNM classificatie prostaat

|  |  |
| --- | --- |
| *T - Primaire tumor* [12,33] | |
| Tx | De primaire tumor kan niet worden vastgesteld |
| T0 | Er is geen bewijs van primaire tumor |
| T1 | De klinisch onduidelijke tumor is niet palpabel of zichtbaar door middel van beeldvorming |
| T1a | Tumor incidenteel histologisch gevonden in ≤5% of minder van gereseceerd weefsel |
| T1b | Tumor incidenteel histologisch gevonden in meer dan ≥5% van gereseceerd weefsel |
| T1c | Tumor geïdentificeerd via een naald biopt (bijvoorbeeld wegens verhoogd PSA) |
| (p3)T2 | Tumor beperkt tot de prostaat1 |
| (p)T2a | Tumor beslaat de helft van een lob of minder |
| (p)T2b | Tumor beslaat meer dan de helft van een lob, maar niet beide lobben |
| (p)T2c | Tumor beslaat beide lobben |
| (p)T3 | Tumor strekt zich uit buiten de prostaat2 |
| (p)T3a | Extracapsulaire uitbreiding (unilateraal of bilateraal) |
| (p)T3b | Tumor dringt de zaadblaasje(s) binnen |
| (p)T4 | Tumor zit vast of groeit door in nabijgelegen structuren anders dan de zaadblaasjes: blaashals, externe sfincter, rectum, levator spieren en/of bekkenwand. |

Voor het bepalen van het stadium van de desbetreffende prostaattumor wordt gebruik gemaakt van de TNM (Tumor Node Metastasis) classificatie. Dit systeem is vastgelegd door de UICC (Union for International Cancer Control). [31] TNM classificaties worden wereldwijd gebruikt om aan te geven in welk stadium een tumor zich bevind. Aan de hand van deze classificatie kan een keuze worden gemaakt voor een behandeling en kan een inschatting worden gemaakt van de prognose. [32]

Tabel 2 Tumorclassificatie volgens UICC

1 Tumor gevonden in één of beide lobben via een naald biopt, maar niet palpabel of zichtbaar via beeldvorming, wordt geclassificeerd als T1c.  
2 Invasie in de prostaat apex of in, maar niet buiten, het prostaatkapsel wordt niet geclassificeerd als T3, maar als T2.   
3 Na het uitvoeren van pathologisch onderzoek. [12]

Tabel 3 Nodusclassificatie volgens UICC

|  |  |
| --- | --- |
| *(p)N – Regionale lymfeklieren4* [33] | |
| (p)Nx | Regionale lymfeklieren kunnen niet geëvalueerd/bestudeerd worden |
| (p)N0 | Geen regionale lymfekliermetastasen |
| (p)N1 | Regionale lymfekliermetastasen |

4 De regionale lymfeklieren zijn de knopen van het ware bekken, die in wezen de bekkenknopen onder de vertakking van de gemeenschappelijke iliacale slagaders zijn. Lateraliteit heeft geen invloed op de N-classificering. [12]

Tabel 4 Metastaseclassificatie volgens UICC

|  |  |
| --- | --- |
| *M – Metastasen op afstand5* [33] | |
| M0 | Geen metastasen op afstand |
| M1 | Metastasen op afstand |
| M1a | Niet-regionale lymfeklieren |
| M1b | Bot(ten) |
| M1c | Anders plaats(en) |

5 Wanneer meer dan één metastase aanwezig is, zou de meest geavanceerde categorie gebruikt moeten worden. [12]

Voor het bepalen van een TNM classificatie kan gebruik worden gemaakt van resultaten van pathologisch onderzoek, dit wordt vermeld door middel van een p voor de classificatie (zie Tabel 2 en 3). Wanneer wordt gesproken over een pT2cN1M0 prostaatcarcinoom, betekent dit dat volgens pathologisch onderzoek sprake is van een primaire tumor die beide lobben beslaat. Daarbij zijn er regionale lymfekliermetastasen, maar geen metastasen op afstand, gevonden.

# Methode

## Onderzoekstype en –design

Dit cross-sectioneel onderzoek is een kwantitatief onderzoek naar de invloed van PSA waardes en Gleason scores op de stadiëring van een prostaatcarcinoom met een Ga68-PSMA PET/CT of F18-Choline PET/CT. Het onderzoek is retrospectief uitgevoerd en betrof een transversaal en observationeel onderzoek. Er is gebruik gemaakt van patiëntgegevens die al aanwezig waren in de database van Treant zorggroep, locatie Scheper. De gegevens zijn geanonimiseerd alvorens ze in gebruik zijn genomen, zodat deze voldoen aan de AVG (Algemene Verordening Gegevensbescherming). WMO-toetsing (Wet Medisch Wetenschappelijk Onderzoek met mensen)bleek niet noodzakelijk.

## Onderzoekspopulatie

Sinds november 2015 worden PET/CT scans bij Treant Zorggroep, locatie Scheper uitgevoerd. Voor deze studie is gebruik gemaakt van de resultaten van 317 onderzoeken, waarvan 164 Ga68-PSMA en 153 F18-Choline PET/CT onderzoeken, uitgevoerd in de periode van 14 januari 2016 tot 1 oktober 2018. Alle benodigde gegevens zijn verkregen vanuit het PACS, RIS en ZIS van Treant Zorggroep, locatie Scheper. Doordat gebruik werd gemaakt van al bekende gegevens is er geen patiëntencontact geweest. Patiënten ondervinden geen gevolgen van het gebruik van de gegevens.

De inclusiecriteria bestaan uit:

* Volwassen mannen (18+);
* Ga68-PSMA PET/CT of F18-Choline PET/CT onderzoek gehad;
* uitgevoerd tussen 14 januari 2016 en 1 oktober 2018;
* uitgevoerd op de Siemens Biograph mCT PET/CT scanner in Emmen;
* aanvraag betreft primaire diagnostiek of onderzoek naar recidieven bij prostaatcarcinoom.

Patiënten werden geëxcludeerd wanneer niet alle waardes bekend waren, hierbij wordt gerefereerd aan waardes als Gleason scores, PSA waardes of TNM classificaties. Ook kwam het voor dat één patiënt meerdere malen voor een PSMA en/of Choline scan is gekomen, in dit geval is dat gekozen voor de eerst beschikbare scan.

## Protocollen en materialen

De onderzoeken zijn allemaal uitgevoerd met de Siemens Biograph mCT PET/CT scanner op de afdeling Nucleaire Geneeskunde van Treant Zorggroep, locatie Scheper. De scanparameters behorende bij de verschillende scans staan beschreven in tabel 5.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Parameter | Ga68-PSMA PET/CT | F18-Choline PET/CT |
| Radiofarmacon | Ga68 PSMA | F18 Choline |
| Dosis | 1,5 MBq/kg (min 80, max 250) | 250 MBq |
| Nuchter | Niet nodig | 4 uur voor onderzoek |
| Drinken | 2 uur voor onderzoek 0,5 L | 2 uur voor onderzoek niet |
| Diureticum | 10 mg Furosemide (vlak voor toediening) | Geen |
| Uitplassen | Kort voor scan | Kort voor scan |
| Inwerktijd | 1 uur | 1 uur |
| Scangebied | Hals t/m liezen | Hals t/m liezen |
| Scantijd/bedposities | 240 sec | 150 sec |
| Bedposities | 6 | 6 |
| Totale scantijd | 24 min | 15 min |

Tabel 5 Parameters van Ga68-PSMA PET/CT en F18-Choline PET/CT

De beelden zijn beoordeeld door nucleair geneeskundigen die werkzaam zijn bij Treant Zorggroep, locatie Scheper. De nucleair geneeskundigen hebben alle scans beoordeeld op pathologieën die zichtbaar werden door middel van het gebruikte radiofarmacon en/of de bijbehorende CT scans. Deze beoordelingen zijn omschreven in verslagen, welke in het PACS zijn opgevraagd. Het aantal metastasen dat is benoemd in de verslagen zijn geteld en meegenomen in deze studie.

De patiëntgegevens zijn uit het EPD van de betreffende patiënten gehaald. In het programma Microsoft Office Excel en SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) werden de volgende variabelen genoteerd; het gebruikte radiofarmacon (Ga68-PSMA PET/CT / F18-Choline PET/CT), geboortedatum, leeftijd, gewicht, BMI, PSA-waarde en de Gleason score. Daarnaast werd van de TNM score de tumor score voorafgaand aan de scan genoteerd, waarvan alleen de classificatie van T is gebruikt. Er werd vastgelegd of sprake was van een primaire tumor of een recidief en of de prostaat nog aanwezig was. Dit om te kunnen bepalen of specialisten andere richtlijnen zijn gaan gebruiken voor het aanvragen van scans, ook wel het aanvraaggedrag van de specialisten genoemd. Uit het verslag van de scan werd het aantal botmetastasen, lymfeklieren en metastasen in de weke delen geteld. Een scan was positief wanneer metastasen gedetecteerd waren en negatief wanneer geen metastasen gedetecteerd waren.

## Analyse

Alle variabelen zijn tegen elkaar uitgezet in een Excel bestand. Voor het bepalen van (eventueel significante) verschillen tussen de PSMA en Choline groepen werd in SPSS gebruik gemaakt van de Kruskal-Wallis, de Mann-Whitney U toets, de ANOVA toets en een Chi-kwadraat toets. Aan de hand van de resultaten van deze toetsen werd een conclusie getrokken met betrekking tot de invloed van verschillende variabelen op de stadiëring van bot- en /of lymfekliermetastasen bij een prostaatcarcinoom met Ga68-PSMA PET/CT en F18-Choline PET/CT.

Een p waarde van <0,05 werd als significant beschouwd.

# Resultaten

## Patiëntkarakteristieken

In tabel 6 zijn de gemiddelde patiëntkarakteristieken te zien. Van de 317 patiënten die allereerst tot de populatie behoorden, zijn na toepassing van de in- en exclusiecriteria 258 patiënten overgebleven. 131 van deze patiënten ondergingen een Ga68-PSMA PET/CT scan, 127 patiënten een F18-Choline PET/CT scan. De variabelen waarvoor geen significanties waren gevonden zijn niet meegenomen in de resultaten en discussie, omdat deze geen invloed hadden op het onderzoek. De gegevens van deze variabelen zijn te vinden in Bijlage 1: Resultaten overig. In Tabel 6 zijn de patiëntkarakteristieken weergegeven. Significante verschillen tussen de Ga68-PSMA en F18-Choline groep zijn te zien in de laatste kolom.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Ga68-PSMA | F18-Choline | P waarde |
| N | 131 | 127 |  |
| Leeftijd | 71,66 | 73,34 | 0,041 |
| BMI | 26,99 | 26,94 | 0,913 |
| PSA (µg/l) | 27,69 | 50,28 | 0,005 |
| Gleason | 7,66 | 7,72 | 0,662 |
| T | 2,31 | 2,28 | 0,737 |
| Primair / recidief | P: 87 | R: 44 | P: 97 | R: 30 | 0,077 |
| Botmeta’s | 0,87 | 1,66 | 0,020 |
| Lymfeklieren | 1,74 | 1,72 | 0,961 |
| Weke delen meta’s | 0,01 | 0,04 | 0,153 |
| Prostaat | Wel: 109 | Niet: 22 | Wel: 113 | Niet: 14 | 0,181 |

Tabel 6 Gemiddelde patiëntkarakteristieken (N=258)

Afkortingen: N = Steekproefgrootte; BMI = Body Mass Index; PSA = Prostaat Specifiek Antigeen; T = Tumorclassificatie (TNM). P waardes zijn berekend door middel van de Chi-kwadraat toets, ANOVA toets en de Mann-Whitney U toets.

## PSA groepen

Om iets te kunnen zeggen over verschillen tussen PSA waardes, zijn de patiënt groepen onderverdeeld in subgroepen op basis van PSA waarde. In onderstaande tabellen is dit weergegeven.

Tabel 7 Aantal patiënten met een primaire tumor of een recidief en het aantal patiënten dat een prostatectomie is ondergaan.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | N | | Primair/recidief | | | Na prostatectomie | | |
| Groep | **PSA (µg/L)** | *Choline* | *PSMA* | *Choline* | *PSMA* | *p* | *Choline* | *PSMA* | *p* |
| 1 | **<5** | 14 | 29 | P: 7 R: 7 | P: 8  R: 21 | 0,148 | 3 | 18 | 0,012 |
| 2 | **5-10** | 22 | 24 | P: 19  R: 3 | P: 16  R: 8 | 0,117 | 2 | 0 | 0,131 |
| 3 | **10-20** | 31 | 31 | P: 25  R: 6 | P: 25  R: 6 | 1,000 | 2 | 2 | 1,000 |
| 4 | **20-50** | 37 | 33 | P: 27  R: 10 | P: 29  R: 4 | 0,119 | 4 | 1 | 0,207 |
| 5 | **50+** | 23 | 14 | P: 19  R: 4 | P: 9  R: 5 | 0,207 | 3 | 1 | 0,575 |

Afkortingen: N = Steekproefgrootte; PSA = Prostaat Specifiek Antigeen; Choline = F18-Choline; PSMA = Ga68-PSMA; P = Primaire tumor; R = Recidief. P waardes zijn berekend door middel van Chi-kwadraat toetsen.

In tabel 7 is weergegeven dat in PSA groep 1 een groter aantal recidieven is gescand met Ga68-PSMA ten opzichte van F18-Choline, dit is geen significant verschil (21 resp. 7, p = 0.148). Er zijn geen significante verschillen tussen beide radiofarmaca wat betreft primaire tumoren en recidieven. In PSA groep 1 is een significant verschil zichtbaar tussen het aantal patiënten die een prostatectomie hebben ondergaan (p = 0.012). Dit betrof 18 patiënten die een Ga68-PSMA scan ondergingen en 3 patiënten die een F18-Choline scan ondergingen. Verder zijn geen significante verschillen bevonden in PSA groepen 2 tot en met 5 met betrekking tot prostatectomies.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Botmetastasen | | | Lymfekliermetastasen | | |
| Groep | **PSA (µg/L)** | *Choline* | *PSMA* | *p* | *Choline* | *PSMA* | *p* |
| 1 | **<5** | 1,07 | 0,86 | 0,735 | 2,64 | 2,28 | 0,596 |
| 2 | **5-10** | 0,23 | 0,08 | 0,644 | 1,23 | 1,04 | 0,483 |
| 3 | **10-20** | 1,52 | 0,39 | 0,011 | 1,13 | 1,26 | 0,676 |
| 4 | **20-50** | 1,70 | 1,39 | 0,973 | 1,35 | 1,48 | 0,733 |
| 5 | **50+** | 3,52 | 2,07 | 0,703 | 3,04 | 3,50 | 0,643 |

Tabel 8 Het gemiddelde aantal bot- en lymfekliermetastasen per PSA groep en per radiofarmacon.

Afkortingen: PSA = Prostaat Specifiek Antigeen; Choline = F18-Choline; PSMA = Ga68-PSMA. P waardes zijn berekend door middel van een Mann-Whitney U toets.

In tabel 8 is te zien dat het aantal botmetastasen varieert per PSA groep, waarbij de laagste aantallen voorkomen bij PSA groep 2 voor zowel F18-Choline als Ga68-PSMA (0.08 respectievelijk 0.23, p = 0.644). De hoogste aantallen botmetastasen komen voor bij PSA groep 5 (zowel F18-Choline als Ga68-PSMA: 3.52 respectievelijk 2.07, p = 0.703). In PSA groep 3 is te zien dat F18-Choline significant (p = 0.011) meer botmetastasen (gemiddeld 1.52) aantoont ten opzichte van Ga68-PSMA (gemiddeld 0.39). De gemiddelde aantallen lymfkliermetastasen laten zien dat in PSA groep 1 en 5 de hoogste gemiddelde aantallen voorkomen. Dit geld zowel voor F18-Choline als voor Ga68-PSMA. Er zijn geen significante verschillen tussen F18-Choline en Ga68-PSMA gevonden wat betreft de gemiddelde aantallen lymfekliermetastasen.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Aantal negatieve scans | |  | | Aantal positieve scans | |
| *Groep* | ***PSA (µg/L)*** | *Choline* | *PSMA* | | *p* | *Choline* | *PSMA* |
| 1 | **<5** | 4 | 8 | | 0.947 | 10 | 21 |
| 2 | **5-10** | 13 | 16 | | 0.599 | 9 | 8 |
| 3 | **10-20** | 14 | 16 | | 0.614 | 17 | 15 |
| 4 | **20-50** | 13 | 12 | | 0.915 | 24 | 21 |
| 5 | **50+** | 5 | 2 | | 0.722 | 18 | 12 |

Tabel 9 Aantallen positieve en negatieve scans

Afkortingen: PSA = Prostaat Specifiek Antigeen; Choline = F18-Choline; PSMA = Ga68-PSMA. P waardes zijn berekend door middel van een Chi-kwadraat toets.

Er zijn geen significante verschillen gevonden in het aantal positieve of negatieve scans (Tabel 9). PSA groep 2 (PSA 5-10 µg/L) bestaat uit meer negatieve scans dan positieve scans. De andere PSA groepen (1, 3, 4 en 5) bestaan uit meer positieve dan negatieve scans.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | N | | Botmetastasen | | | Lymfekliermetastasen | |  |
| *Groep* | ***PSA (µg/L)*** | *Choline* | *PSMA* | *Choline* | *PSMA* | *p-waarde* | *Choline* | *PSMA* | *p-waarde* |
| 1 | **<5** | 14 | 29 | 4 | 7 | 0.758 | 9 | 20 | 0.762 |
| 2 | **5-10** | 22 | 24 | 1 | 2 | 0.607 | 9 | 7 | 0.409 |
| 3 | **10-20** | 31 | 31 | 12 | 3 | 0.008 | 13 | 15 | 0.613 |
| 4 | **20-50** | 37 | 33 | 13 | 13 | 0.715 | 18 | 17 | 0.812 |
| 5 | **50+** | 23 | 14 | 12 | 8 | 0.772 | 15 | 10 | 0.699 |

Tabel 10 Aantal scans positief voor bot- of lymfekliermetastasen

Afkortingen: PSA = Prostaat Specifiek Antigeen; N = Steekproefgrootte; Choline = F18-Choline; PSMA = Ga68-PSMA. P waardes zijn berekend door middel van een Chi-kwadraat toets.

De PSA waardes 10-20 µg/L (PSA groep 3) laten een significant verschil (p = 0,008) zien in het aantal positieve scans voor botmetastasen, waarbij met F18-Choline (12 scans) meer scans positief waren dan Ga68-PSMA (3 scans) (Tabel 10). Verder zijn geen significante verschillen gevonden tussen F18-Choline en Ga68-PSMA wat betreft het aantal positieve scans voor bot- en lymfekliermetastasen.

Tabel 11 Aantal positieve scans bij patiënten met een primaire tumor in verschillende PSA groepen

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | | N | | Botmetastasen | |  | Lymfekliermetastasen | | |
| *Groep* | | ***PSA (µg/L)*** | *Choline* | *PSMA* | *Choline* | *PSMA* | *p* | *Choline* | *PSMA* | *p* |
| 1 | | **≤10** | 26 | 24 | 4 | 2 | 0.443 | 10 | 9 | 0.944 |
| 2 | | **10-20** | 25 | 25 | 6 | 2 | 0.123 | 10 | 10 | 1.000 |
| 3 | | **20≥** | 46 | 38 | 15 | 16 | 0.369 | 23 | 21 | 0.631 |

Afkortingen: PSA = Prostaat Specifiek Antigeen; N = Steekproefgrootte; Choline = F18-Choline; PSMA = Ga68-PSMA. P waardes zijn berekend door middel van een Chi-kwadraat toets.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | N | | Botmetastasen | |  | | Lymfekliermetastasen | | |
| *Groep* | ***PSA (µg/L)*** | *Choline* | *PSMA* | *Choline* | *PSMA* | | *p* | *Choline* | *PSMA* | *p* |
| 1 | **≤2** | 4 | 14 | 1 | 2 | | 0.612 | 4 | 8 | 0.109 |
| 2 | **2-10** | 6 | 15 | - | 5 | | 0.105 | 4 | 10 | 1.000 |
| 3 | **10-20** | 6 | 6 | 6 | 1 | | 0.003 | 3 | 5 | 0.221 |
| 4 | **20≥** | 14 | 9 | 10 | 5 | | 0.435 | 10 | 6 | 0.809 |

Tabel 12 Aantal positieve scans bij patiënten met een recidief in verschillende PSA groepen

Afkortingen: PSA = Prostaat Specifiek Antigeen; N = Steekproefgrootte; Choline = F18-Choline; PSMA = Ga68-PSMA. P waardes zijn berekend door middel van een Chi-kwadraat toets.

Er is één significant verschil gevonden in het aantal positieve scans voor botmetastasen in de PSA groep met PSA 10-20 µg/L (p = 0.003). Verder zijn geen significante verschillen gevonden in het aantal positieve scans voor zowel patiënten met primaire tumoren als patiënten met een recidief (Tabel 11 en 12).

# Discussie, conclusie en aanbevelingen

In dit praktijkgericht onderzoek is onderzocht wat de invloed is van verschillende variabelen op de stadiëring van bot- en /of lymfekliermetastasen bij een prostaatcarcinoom met Ga68-PSMA PET/CT en F18-Choline PET/CT.

Door de resultaten onder te verdelen in PSA groepen, is een overzicht gemaakt van alle gegevens. Er zijn geen significante verschillen gevonden die erop kunnen wijzen dat sprake is van een verschil in stadiëring tussen F18-Choline en Ga68-PSMA PET/CT.

De gemiddelde PSA-waardes verschillen significant tussen F18-Choline en Ga68-PSMA. Deze significantie geeft een mogelijke verandering weer in het aanvraaggedrag van specialisten. Bij lage PSA-waardes (< 5 µg/L) zijn meer Ga68-PSMA scans aangevraagd dan F18-Choline, terwijl dit bij hoge PSA-waardes (>50 µg/L) net andersom was. Deze verandering in aanvragen kan veroorzaakt zijn door resultaten van nieuw onderzoek naar de waarde van Ga68-PSMA PET/CT scans, zoals onderzoeken van Wallitt et al. (2017) en Afshar-Oromieh et al. (2014). [4,6] Daarbij is dit ook deels te verklaren door enkele hoge PSA waardes die zijn meegenomen in de berekeningen (zie patiënten 47, 96 en 154 in Bijlage 2: Data). Het is onduidelijk waarom geen significante verschillen tussen Ga68-PSMA en F18-Choline zichtbaar zijn bij het aantal recidieven versus primaire tumoren in PSA groep 1.

Het gemiddelde aantal botmetastasen verschilt significant tussen F18-Choline en Ga68-PSMA. Bij PSA-waardes 10-20 µg/L is een significant verschil gevonden tussen het gemiddelde aantal botmetastasen dat is gedetecteerd met F18-Choline en Ga68-PSMA. Dit is ook terug te zien in het aantal scans dat positief was voor botmetastasen. Dit verschil kan worden verklaard doordat F18-Choline scans het meest zijn aangevraagd bij hoge PSA-waardes. Szot et al. toonde in 2014 aan dat de PSA-waarde een directe relatie heeft met het aantal botmetastasen dat te zien is op een skeletscintigrafie. [34] Dit is geen verklaring voor het significante verschil in de patiëntengroep met een PSA-waarde van 10-20 µg/L. Een andere mogelijke verklaring voor dit verschil is niet gevonden tijdens dit onderzoek, vervolgonderzoek met gepaarde data in meer groepen met een kleinere PSA verdeling kan hier mogelijk wel uitsluitsel over geven.

Er zijn significant meer patiënten die een prostatectomie hebben ondergaan en vervolgens een Ga68-PSMA ondergingen. Dit significante verschil met F18-Choline kan worden verklaard doordat na prostatectomie een grens van 0,2 µg/L wordt aangehouden voor een normale PSA-waarde, in tegenstelling tot een PSA-waarde van <4 µg/L wanneer geen sprake is van een prostatectomie. [35] Dit kan als gevolg hebben dat na een prostatectomie sneller een PET/CT scan wordt aangevraagd. Zoals eerder vermeld ondersteunt veel literatuur de conclusie dat een Ga68-PSMA PET/CT het meest sensitief is bij lage PSA-waardes. [6,8,21,36–38] Morigi et al. (2015) beschreef daarbij dat Ga68-PSMA bij een PSA waarde van 0,5 µg/L of lager sensitiever bleek dan F18-Choline (50% respectievelijk 12,5%). Bij een PSA waarde van 0,5 – 2 µg/L bleek dit ook, hetzij in mindere mate (69% respectievelijk 57%). [21] Dit verklaart mogelijk het hoge aantal patiënten met een prostatectomie in de groep met lage PSA-waardes (<5 µg/L) die een Ga68-PSMA zijn ondergaan. In dit onderzoek zijn deze resultaten echter niet aan bod gekomen.

Dit onderzoek besloeg een grote populatie met vergelijkbare steekproefgroottes (N = 258, NF18-Choline = 127, NGa68-PSMA = 131). Alle gescande patiënten die binnen de in- en exclusiecriteria vielen zijn hierin meegenomen, wat resulteerde in een uitval van 59 patiënten en een verbeterde betrouwbaarheid van de studie. Daarbij zijn veel verschillende variabelen onderzocht: leeftijd, BMI, PSA waarde, Gleason score, T classificatie, recidief of primaire tumor en aanwezigheid van de prostaat. Alle scans zijn uitgevoerd aan de hand van vaste protocollen, toegepast op dezelfde PET/CT scanner.   
De intrabeoordelaarsbetrouwbaarheid tussen de onderzoekers is goed, alle interpretaties zijn gezamenlijk uitgevoerd. De inter- en intrabeoordelaarsbetrouwbaarheid van de nucleaire geneeskundigen is onbekend, doordat destijds geen testen zijn uitgevoerd. Wel zijn dezelfde nucleaire geneeskundigen verantwoordelijk voor het beoordelen van de beelden, waarbij onderlinge controle plaatsvond. Opgemerkt moet worden dat de beide groepen niet in dezelfde periode zijn gescand. Ook gaat het om ongepaarde data, aangezien iedere patiënt slechts éénmaal is gescand. Daarbij zijn niet alle gegevens recent, zo waren sommige Gleason scores of TNM classificaties 10 jaar of ouder. Selectiebias is in sommige gevallen opgetreden omdat niet alle onderzoeksdata compleet was. Toekomstig onderzoek met een grotere populatie en meer groepen in lage PSA-waardes kunnen meer uitsluitsel geven.

Naar aanleiding van dit onderzoek kan niet worden geconcludeerd dat één van de onderzochte radiofarmaca het meest effectief is bij stadiëring van een prostaatcarcinoom. Echter is uit recente literatuur op te maken dat Ga68-PSMA het meest sensitief is bij lage PSA-waardes (< 10 µg/L), terwijl F18-Choline het meest sensitief is bij hoge PSA-waardes (> 20 µg/L). Dit kan op de werkvloer geïmplementeerd worden door een protocol op te stellen waaruit blijkt dat patiënten met een lage PSA waarde het beste een stadiëring door middel van Ga68-PSMA PET/CT kunnen ondergaan. Hoewel ditzelfde geldt voor F18-Choline PET/CT, hetzij met hogere PSA waardes, kan ook worden overwogen een whole body skeletscintigrafie als eerste uit te voeren. Dit kan de F18-Choline PET/CT onnodig maken wanneer een whole body skeletscintigrafie eerst wordt ingezet als stadiëringsmiddel. Dit kan problemen met betrekking tot wachtlijsten en hoge kosten oplossen. Om dit verder te kunnen onderbouwen zou meer en uitgebreider onderzoek naar de sensitiviteit van alle scans moeten worden uitgevoerd, ook naar het aanvraaggedrag van specialisten.

# Bibliografie

[1] Afshar-Oromieh A, Babich JW, Kratochwil C, Giesel FL, Eisenhut M, Kopka K, et al. The Rise of PSMA Ligands for Diagnosis and Therapy of Prostate Cancer. J Nucl Med 2016;57:79S–89S. doi:10.2967/jnumed.115.170720.

[2] IKNL. Incidentie Prostaat Landelijk 2018. https://www.cijfersoverkanker.nl/selecties/Dataset\_1/img5b8e736362b0f (accessed October 8, 2018).

[3] Prostaat.nl. Diagnose en onderzoeken prostaatkanker - Prostaat.nl 2018. https://www.prostaat.nl/prostaatonderzoeken-en-diagnose/diagnose-en-onderzoeken-prostaatkanker/ (accessed October 8, 2018).

[4] Wallitt KL, Khan SR, Dubash S, Tam HH, Khan S, Barwick TD. Clinical PET Imaging in Prostate Cancer. Nucl Med 2017;37:1512–36. doi:10.1148/rg.2017170035.

[5] Ratini M. PSA Levels: PSA Blood Tests and Prostate Cancer Screening 2018. https://www.webmd.com/prostate-cancer/guide/psa#1 (accessed October 8, 2018).

[6] Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, et al. Comparison of PET imaging with a 68Ga-labelled PSMA ligand and 18F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014;41:11–20. doi:10.1007/s00259-013-2525-5.

[7] St HET, Ziekenhuis A, Koene H, Wilhelm M. Loupe; Wetenschap en innovatie in het St. Antonius Ziekenhuis 2015.

[8] Schwenck J, Rempp H, Reischl G, Kruck S, Stenzl A, Nikolaou K, et al. Comparison of 68Ga-labelled PSMA-11 and 11C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017;44:92–101. doi:10.1007/s00259-016-3490-6.

[9] Symptomen bij prostaatkanker / prostaatcarcinoom n.d. https://www.kanker.nl/kankersoorten/prostaatkanker/wat-is/symptomen-bij-prostaatkanker (accessed December 7, 2018).

[10] Onderzoek en diagnose bij prostaatkanker / prostaatcarcinoom n.d. https://www.kanker.nl/kankersoorten/prostaatkanker/onderzoek-en-diagnose/onderzoek-en-diagnose-bij-prostaatkanker (accessed December 7, 2018).

[11] Tests for Prostate Cancer n.d. https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/how-diagnosed.html (accessed December 7, 2018).

[12] Oncoline. Richtlijn Prostaatcarcinoom 2.1. Ned Ver Voor Urol 2016:18, 34.

[13] Barrio M, Fendler WP, Czernin J, Herrmann K. Prostate specific membrane antigen (PSMA) ligands for diagnosis and therapy of prostate cancer. Expert Rev Mol Diagn 2016;16:1177–88. doi:10.1080/14737159.2016.1243057.

[14] Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Kürpig S, Bögemann M, Claesener M, Eppard E, et al. Early side effects and first results of radioligand therapy with 177Lu-DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic prostate cancer: a two-centre study. EJNMMI Res 2015;5:36. doi:10.1186/s13550-015-0114-2.

[15] Afshar-Oromieh A, Hetzheim H, Kratochwil C, Benesova M, Eder M, Neels OC, et al. The Theranostic PSMA Ligand PSMA-617 in the Diagnosis of Prostate Cancer by PET/CT: Biodistribution in Humans, Radiation Dosimetry, and First Evaluation of Tumor Lesions. J Nucl Med 2015;56:1697–705. doi:10.2967/jnumed.115.161299.

[16] Mohan CP. Choline 2017. https://www.webmd.com/vitamins-and-supplements/choline (accessed October 7, 2018).

[17] Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, Scattoni V, Bettinardi V, Cozzarini C, et al. [11C]Choline uptake with PET/CT for the initial diagnosis of prostate cancer: relation to PSA levels, tumour stage and anti-androgenic therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:1065–73. doi:10.1007/s00259-008-0716-2.

[18] Ramı́rez de Molina A, Rodrı́guez-González A, Gutiérrez R, Martı́nez-Piñeiro L, Sánchez JJ, Bonilla F, et al. Overexpression of choline kinase is a frequent feature in human tumor-derived cell lines and in lung, prostate, and colorectal human cancers. Biochem Biophys Res Commun 2002;296:580–3. doi:10.1016/S0006-291X(02)00920-8.

[19] Ackerstaff E, Pflug BR, Nelson JB, Bhujwalla ZM. Detection of Increased Choline Compounds with Proton Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy Subsequent to Malignant Transformation of Human Prostatic Epithelial Cells 1. vol. 61. 2001.

[20] Reske SN, Blumstein NM, Glatting G. [11C]choline PET/CT imaging in occult local relapse of prostate cancer after radical prostatectomy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008;35:9–17. doi:10.1007/s00259-007-0530-2.

[21] Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, 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;56:1185–90. doi:10.2967/jnumed.115.160382.

[22] Prostaat.nl. Gleasonscore - Prostaat.nl 2018. https://www.prostaat.nl/prostaatonderzoeken-en-diagnose/diagnose-en-onderzoeken-prostaatkanker/gleasonscore/ (accessed October 8, 2018).

[23] Prostate Conditions Education Council. Gleason Score - Prostate Conditions 2018. https://www.prostateconditions.org/about-prostate-conditions/prostate-cancer/newly-diagnosed/gleason-score (accessed October 8, 2018).

[24] Van den Broek W, Barneveld P, Bruin N, Lemstra C. Nucleaire Geneeskunde. Amsterdam: Reed Business Education; 2014.

[25] Cimitan M, Evangelista L, Hodoli  M, Mariani G, Baseric T, Bodanza V, et al. Gleason Score at Diagnosis Predicts the Rate of Detection of 18F-Choline PET/CT Performed When Biochemical Evidence Indicates Recurrence of Prostate Cancer: Experience with 1,000 Patients. J Nucl Med 2015;56:209–15. doi:10.2967/jnumed.114.141887.

[26] Ceci F, Uprimny C, Nilica B, Geraldo L, Kendler D, Kroiss A, et al. 68Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015;42:1284–94. doi:10.1007/s00259-015-3078-6.

[27] De Prostaatkliniek. Wat is PSA? 2018. https://www.zgt.nl/patienten-en-bezoekers/onze-specialismen/de-prostaatkliniek/psa-waarde/wat-is-psa/ (accessed October 8, 2018).

[28] National Cancer Institute. Prostate-Specific Antigen (PSA) Test - National Cancer Institute 2018. https://www.cancer.gov/types/prostate/psa-fact-sheet (accessed October 8, 2018).

[29] Prostaat.nl. PSA: Prostaat Specifiek Antigeen - Prostaat.nl 2018. https://www.prostaat.nl/prostaatonderzoeken-en-diagnose/diagnose-en-onderzoeken-prostaatkanker/psa-prostaat-specifiek-antigeen/ (accessed October 8, 2018).

[30] Verburg FA, Pfister D, Heidenreich A, Vogg A, Drude NI, Vöö S, et al. Extent of disease in recurrent prostate cancer determined by [68Ga]PSMA-HBED-CC PET/CT in relation to PSA levels, PSA doubling time and Gleason score. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016;43:397–403. doi:10.1007/s00259-015-3240-1.

[31] Prostaat.nl. Indeling prostaatkanker volgens Internationaal TNM systeem - Prostaat.nl 2018. https://www.prostaat.nl/prostaatonderzoeken-en-diagnose/diagnose-en-onderzoeken-prostaatkanker/indeling-prostaatkanker-volgens-europees-tnm-systeem/ (accessed October 8, 2018).

[32] TNM | UICC n.d. https://www.uicc.org/resources/tnm (accessed December 7, 2018).

[33] Wittekind C, Greene FL, Hutter RVP, Klimpfinger M, Sobin LH. TNM Atlas. Hoboken, New Jersey: John Wiley % Sons; 2005.

[34] Szot W, Kostkiewicz M, Zaj??c J, Owoc A, Bojar I. Prostate cancer in patients from rural and suburban areas - PSA value, Gleason score and presence of metastases in bone scan. Ann Agric Environ Med 2014;21:888–92. doi:10.5604/12321966.1129953.

[35] Goonewardene SS, Phull JS, Bahl A, Persad RAJA. Interpretation of PSA levels after n.d.:30–3.

[36] Michaud L, Touijer KA. Molecular imaging for prostate cancer: Performance analysis of 68 Ga-PSMA PET/CT versus choline PET/CT. vol. 41. 2017. doi:10.1016/j.acuroe.2017.04.002.

[37] Evangelista L, Briganti A, Fanti S, Joniau S, Reske S, Schiavina R, et al. New Clinical Indications for 18 F/ 11 C-choline, New Tracers for Positron Emission Tomography and a Promising Hybrid Device for Prostate Cancer Staging: A Systematic Review of the Literature. Eur Urol 2016;70:161–75. doi:10.1016/j.eururo.2016.01.029.

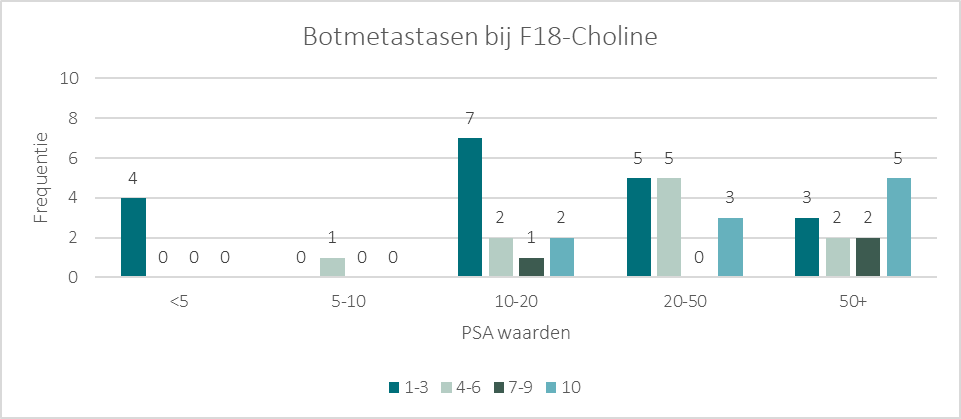
[38] Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, et al. Evaluation of Hybrid 68Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. J Nucl Med 2015;56:668–74. doi:10.2967/jnumed.115.154153.

# Bijlagen

## Bijlage 1: Resultaten overig

Tabel 13 De frequentie van aantallen botmetastasen in verschillende PSA groepen (zie ook bijbehorende Figuur 2)

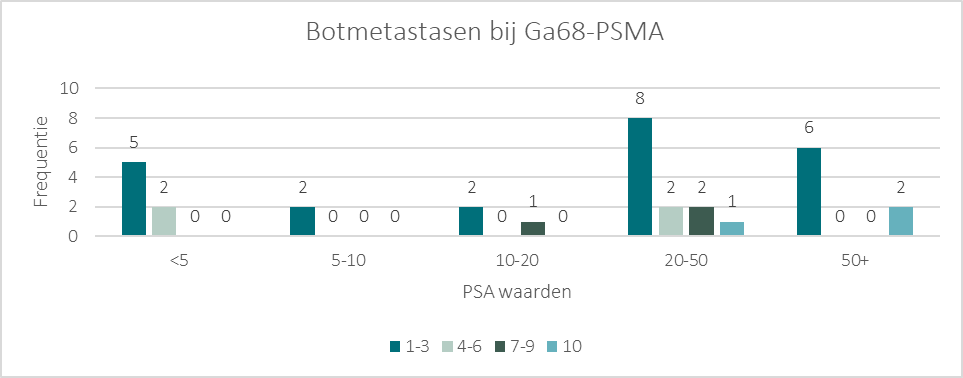
|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | *F18-Choline* | Aantal botmetastasen | | | | |
| Groep | **PSA** | **0** | **1-3** | **4-6** | **7-9** | **10** |
| 1 | **<5** | 10 | 4 | - | - | - |
| 2 | **5-10** | 21 | - | 1 | - | - |
| 3 | **10-20** | 19 | 7 | 2 | 1 | 2 |
| 4 | **20-50** | 24 | 5 | 5 | - | 3 |
| 5 | **50+** | 11 | 3 | 2 | 2 | 5 |



Figuur 2 De frequentie van aantallen botmetastasen in verschillende PSA groepen.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | *Ga68-PSMA* | Aantal botmetastasen | | | | |
| Groep | **PSA** | **0** | **1-3** | **4-6** | **7-9** | **10** |
| 1 | **<5** | 22 | 5 | 2 | - | - |
| 2 | **5-10** | 22 | 2 | - | - | - |
| 3 | **10-20** | 28 | 2 | - | 1 | - |
| 4 | **20-50** | 20 | 8 | 2 | 2 | 1 |
| 5 | **50+** | 6 | 6 | - | - | 2 |

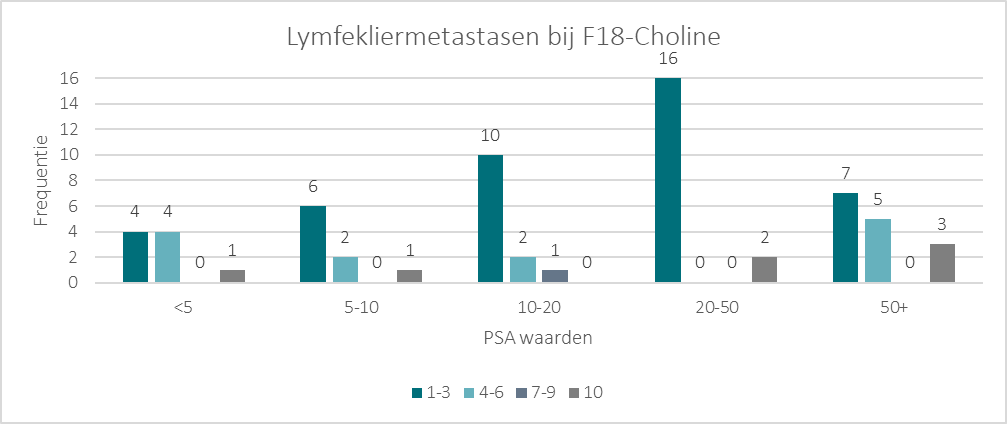
Tabel 14 De frequentie van aantallen botmetastasen in verschillende PSA groepen (zie ook bijbehorende Figuur 3)



Figuur 3 De frequentie van aantallen botmetastasen in verschillende PSA groepen

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | *F18-Choline* | Aantal lymfekliermetastasen | | | | |
| Groep | **PSA** | **0** | **1-3** | **4-6** | **7-9** | **10** |
| 1 | **<5** | 5 | 4 | 4 | - | 1 |
| 2 | **5-10** | 13 | 6 | 2 | - | 1 |
| 3 | **10-20** | 18 | 10 | 2 | 1 | - |
| 4 | **20-50** | 19 | 16 | - | - | 2 |
| 5 | **50+** | 8 | 7 | 5 | - | 3 |

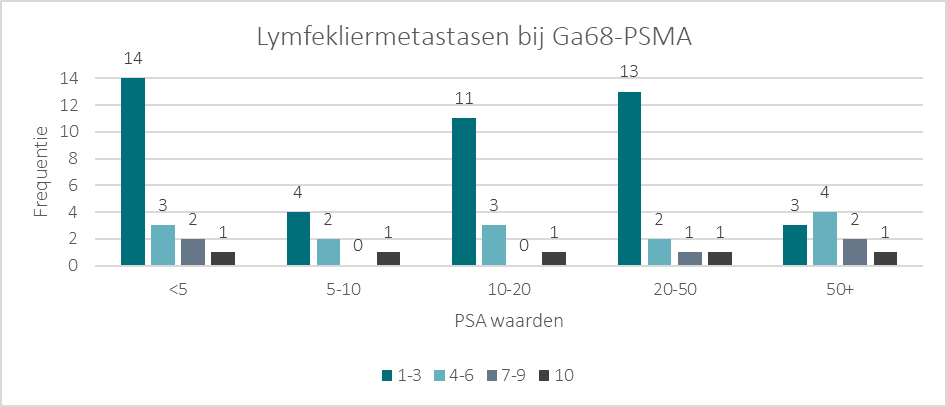
Tabel 15 De frequentie van aantallen lymfekliermetastasen in verschillende PSA groepen (zie ook bijbehorende Figuur 4)



Figuur 4 De frequentie van aantallen lymfekliermetastasen in verschillende PSA groepen

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | *Ga68-PSMA* | Aantal lymfekliermetastasen | | | | |
| Groep | **PSA** | **0** | **1-3** | **4-6** | **7-9** | **10** |
| 1 | **<5** | 9 | 14 | 3 | 2 | 1 |
| 2 | **5-10** | 17 | 4 | 2 | - | 1 |
| 3 | **10-20** | 16 | 11 | 3 | - | 1 |
| 4 | **20-50** | 16 | 13 | 2 | 1 | 1 |
| 5 | **50+** | 4 | 3 | 4 | 2 | 1 |

Tabel 16 De frequentie van aantallen lymfekliermetastasen in verschillende PSA groepen (zie ook bijbehorende Figuur 5)



Figuur 5 De frequentie van aantallen lymfekliermetastasen in verschillende PSA groepen

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  |  | Gleason score | | | TNM (T classificatie) | | | BMI (kg/m2) | | |
| Groep | **PSA (µg/L)** | *Choline* | *PSMA* | *p* | *Choline* | *PSMA* | *P* | *Choline* | *PSMA* | *p* |
| 1 | **<5** | 7,42 | 7,68 | 0,535 | 8,83 (T3) | 7,39 (T2b) | 0,184 | 26,88 | 27,29 | 0,959 |
| 2 | **5-10** | 7,86 | 7,58 | 0,543 | 6,73 (T2b) | 7,42 (T2b) | 0,424 | 26,85 | 27,10 | 0,516 |
| 3 | **10-20** | 8,00 | 7,59 | 0,142 | 7,64 (T2c) | 8,03 (T2c) | 0,491 | 27,67 | 27,50 | 0,822 |
| 4 | **20-50** | 7,50 | 7,79 | 0,171 | 7,42 (T2b) | 7,33 (T2b) | 0,850 | 26,71 | 26,34 | 0,642 |
| 5 | **50+** | 7,73 | 7,64 | 0,710 | 7,55 (T2c) | 7,07 (T2b) | 0,706 | 26,45 | 26,63 | 0,661 |

Tabel 18 Het aantal patiënten, gemiddelde Gleason scores en de T classificatie per PSA groep en per radiofarmacon

Afkortingen: PSA = Prostaat Specifiek Antigeen; Choline = F18-Choline; PSMA = Ga68-PSMA; TNM = Tumor, Nodes, Metastases (een wereldwijd gebruikt en gestandaardiseerd classificatie model voor o.a. prostaatcarcinomen) ; BMI = Body Mass Index (>25 = licht overgewicht). P waardes zijn berekend door middel van een Mann-Whitney U toets en een Kruskal- Wallis toets.

*Figuur 6 Aantal positieve scans bij patiënten met een primaire tumor in verschillende PSA groepen*

PSA (µg/L)

*Figuur 7 Aantal positieve scans bij patiënten met een recidief in verschillende PSA groepen*

PSA (µg/L)

## Bijlage 2: Data

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Nummer | Ga68-PSMA/F18-Choline | Leeftijd | BMI | PSA | Gleasonscore | TNM | Recidief/primair | Prostaat aanwezig? | Botmetastasen | Lymfekliermetastasen | Weke delen metastasen |
| 2 | Choline | 79 | 27,8 | 58,33 | 7 | T1c | P | + | 9 | 0 | 0 |
| 3 | Choline | 80 | 25,6 | 41,00 | 9 | T2c | R | + | 2 | 0 | 0 |
| 4 | Choline | 69 | 27,4 | 30,90 | 8 | T3b | R | - | 10 | 0 | 1 |
| 5 | Choline | 76 | 28,4 | 3,80 | 6 | T3 | R | + | 0 | 4 | 0 |
| 6 | Choline | 80 | 25,5 | 18,30 | 8 | T1c | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 7 | Choline | 71 | 24,9 | 5,04 | 9 | T3b | R | - | 0 | 4 | 0 |
| 8 | Choline | 72 | 27,5 | 4,30 | 8 | T3a | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 9 | Choline | 68 | 33,1 | 17,00 | 9 | T1c | P | + | 2 | 6 | 0 |
| 10 | Choline | 70 | 41,2 | 30,11 | 7 | T3a | R | - | 5 | 3 | 0 |
| 11 | Choline | 75 | 21,8 | 214,00 | 5 | T1 | P | - | 10 | 0 | 0 |
| 14 | Choline | 56 | 24,3 | 41,00 | 7 | T3b | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 16 | Choline | 73 | 23,9 | 13,47 | 7 | T2c | P | + | 1 | 0 | 0 |
| 17 | Choline | 65 | 21,6 | 21,00 | 8 | T3 | P | + | 2 | 1 | 0 |
| 18 | Choline | 59 | 27,1 | 4,96 | 6 | T1c | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 19 | Choline | 74 | 27,4 | 4,10 | 8 | T2c | P | + | 1 | 10 | 0 |
| 21 | Choline | 74 | 26,1 | 30,00 | 6 | T2 | P | + | 1 | 0 | 0 |
| 22 | Choline | 71 | 27,1 | 9,33 | 7 | T2 | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 23 | Choline | 77 | 20,0 | 17,00 | 9 | T3 | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 24 | Choline | 68 | 25,2 | 333,30 | 7 | T3b | P | + | 10 | 6 | 0 |
| 25 | Choline | 67 | 26,0 | 26,00 | 9 | T3 | R | + | 10 | 0 | 0 |
| 26 | Choline | 69 | 28,7 | 0,35 | 6 | T3b | R | + | 0 | 5 | 0 |
| 27 | Choline | 77 | 27,4 | 5,90 | 9 | T2 | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 28 | Choline | 79 | 26,6 | 3,20 |  | T3 | R | + | 0 | 2 | 0 |
| 29 | Choline | 73 | 29,9 | 54,00 | 9 | T2a | P | + | 0 | 1 | 0 |
| 30 | Choline | 62 | 30,1 | 25,00 | 7 | T2 | P | + | 0 | 3 | 0 |
| 31 | Choline | 73 | 23,1 | 96,00 |  | T3 | P | + | 7 | 4 | 0 |
| 32 | Choline | 78 | 36,2 | 14,00 | 7 | T1c | P | + | 0 | 1 | 0 |
| 33 | Choline | 67 | 28,4 | 36,00 | 7 | T3 | P | + | 0 | 3 | 0 |
| 34 | Choline | 82 | 21,2 | 21,00 | 7 |  | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 35 | Choline | 77 | 26,2 | 18,90 | 9 | T2c | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 36 | Choline | 78 | 29,4 | 20,00 | 8 | T2c | P | + | 2 | 1 | 0 |
| 37 | Choline | 67 | 31,3 | 10,32 | 8 | T1c | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 38 | Choline | 67 | 27,5 | 34,70 |  | T3b | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 39 | Choline | 74 | 27,1 | 24,00 | 9 | T3b | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 40 | Choline | 71 | 26,0 | 17,00 | 9 |  | R | + | 8 | 0 | 0 |
| 41 | Choline | 75 | 26,6 | 6,40 | 7 | T2b | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 42 | Choline | 82 | 26,7 | 7,30 | 7 | T3 | R | + | 0 | 6 | 0 |
| 43 | Choline | 68 | 29,9 | 1,97 | 7 | T3a | R | - | 0 | 2 | 0 |
| 44 | Choline | 69 | 30,5 | 72,00 | 9 | T2c | P | + | 6 | 10 | 0 |
| 45 | Choline | 81 | 26,8 | 11,00 | 9 | T3b | R | + | 6 | 0 | 0 |
| 46 | Choline | 68 | 22,5 | 69,00 | 6 | T2c | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 47 | Choline | 87 | 23,9 | 1619,00 | 9 | T2c | R | - | 10 | 10 | 0 |
| 48 | Choline | 69 | 35,1 | 14,00 | 7 | T3b | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 49 | Choline | 79 | 26,1 | 19,00 |  | T2 | R | + | 4 | 1 | 0 |
| 50 | Choline | 59 | 34,2 | 85,00 | 8 | T3 | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 51 | Choline | 78 | 27,0 | 1,20 | 9 | T3 | P | + | 10 | 5 | 1 |
| 52 | Choline | 72 | 21,7 | 0,66 | 9 | T4 | P | + | 0 | 3 | 0 |
| 53 | Choline | 70 | 38,6 | 43,42 | 7 |  | R | + | 0 | 1 | 0 |
| 54 | Choline | 73 | 36,8 | 19,00 | 9 | T3 | P | + | 0 | 8 | 0 |
| 55 | Choline | 66 | 22,5 | 100,00 | 9 | T1b | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 56 | Choline | 72 | 23,5 | 22,00 | 7 | T3b | R | + | 2 | 3 | 0 |
| 57 | Choline | 70 | 30,5 | 23,00 | 8 | T3a | P | + | 0 | 2 | 0 |
| 58 | Choline | 77 | 22,5 | 9,10 | 7 | T1c | P | + | 0 | 10 | 0 |
| 60 | Choline | 73 | 24,3 | 3,80 | 7 |  | R | + | 0 | 0 | 0 |
| 62 | Choline | 60 | 22,8 | 11,00 | 9 | T3 | R | + | 1 | 1 | 0 |
| 63 | Choline | 79 | 25,6 | 31,00 | 7 | T1c | P | - | 0 | 0 | 0 |
| 66 | Choline | 75 | 32,1 | 1,90 |  | T1c | R | - | 0 | 2 | 0 |
| 67 | Choline | 77 | 26,4 | 22,10 | 8 | T1c | P | + | 0 | 1 | 0 |
| 68 | Choline | 68 | 24,3 | 58,00 | 8 | T2 | R | + | 1 | 0 | 0 |
| 70 | Choline | 80 | 22,9 | 21,00 | 9 | T1b | P | + | 5 | 0 | 0 |
| 71 | Choline | 76 | 25,5 | 24,00 | 8 |  | R | + | 5 | 2 | 0 |
| 72 | Choline | 74 | 30,7 | 9,60 | 8 | T2c | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 73 | Choline | 83 | 18,2 | 33,00 | 8 | T2b | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 74 | Choline | 76 | 25,7 | 5,11 | 10 | T4 | P | + | 5 | 2 | 0 |
| 75 | Choline | 77 | 23,1 | 9,50 | 7 | T3a | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 78 | Choline | 82 | 23,1 | 16,00 | 10 |  | P | + | 10 | 2 | 2 |
| 79 | Choline | 64 | 29,7 | 191,00 | 9 | T4 | P | + | 10 | 10 | 0 |
| 81 | Choline | 61 | 25,4 | 58,00 | 8 | T3 | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 82 | Choline | 68 | 23,9 | 29,00 | 6 |  | R | + | 0 | 10 | 1 |
| 83 | Choline | 72 | 23,4 | 29,73 | 9 | T2c | P | + | 4 | 0 | 0 |
| 84 | Choline | 77 | 25,7 | 62,00 | 9 | T3 | P | + | 2 | 6 | 0 |
| 85 | Choline | 84 | 26,5 | 114,50 | 7 |  | R | + | 10 | 3 | 0 |
| 86 | Choline | 79 | 26,7 | 10,00 | 9 | T2c | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 87 | Choline | 69 | 24,6 | 12,00 | 8 | T3b | P | + | 1 | 3 | 0 |
| 88 | Choline | 70 | 28,3 | 1,30 | 6 | T3 | R | - | 2 | 4 | 0 |
| 89 | Choline | 73 | 25,8 | 9,60 | 8 | T2 | P | + | 0 | 1 | 0 |
| 90 | Choline | 82 | 19,9 | 27,00 | 9 |  | R | + | 0 | 2 | 0 |
| 94 | Choline | 81 | 21,6 | 9,90 | 8 | T2 | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 95 | Choline | 71 | 24,5 | 19,00 | 7 | T2 | P | + | 0 | 5 | 0 |
| 96 | Choline | 70 | 24,6 | 629,00 | 7 | T3 | P | + | 5 | 4 | 0 |
| 97 | Choline | 66 | 29,4 | 100,00 | 8 | T3 | P | + | 0 | 2 | 0 |
| 98 | Choline | 74 | 19,6 | 8,80 | 7 | T2b | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 99 | Choline | 81 | 23,2 | 30,00 | 7 | T3 | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 100 | Choline | 86 | 23,7 | 49,00 | 7 |  | P | + | 0 | 1 | 0 |
| 101 | Choline | 76 | 27,2 | 5,00 | 10 | T3 | P | + | 0 | 1 | 0 |
| 102 | Choline | 67 | 27,2 | 11,75 | 7 | T2c | P | - | 1 | 1 | 0 |
| 103 | Choline | 75 | 31,7 | 12,00 | 8 | T2 | P | + | 2 | 2 | 0 |
| 104 | Choline | 77 | 29,0 | 5,40 | 6 | T1c | R | + | 0 | 0 | 0 |
| 106 | Choline | 68 | 33,4 | 10,00 | 9 | T3 | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 107 | Choline | 77 | 24,2 | 95,24 | 8 |  | P | + | 1 | 3 | 0 |
| 108 | Choline | 75 | 22,3 | 52,00 | 6 | T1c | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 109 | Choline | 79 | 25,9 | 18,00 | 8 | T3 | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 110 | Choline | 78 | 28,7 | 9,39 | 8 | T2c | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 111 | Choline | 78 | 25,8 | 22,80 | 7 | T2c | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 112 | Choline | 60 | 28,1 | 19,00 | 7 | T3b | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 114 | Choline | 73 | 27,8 | 34,00 | 6 | T2 | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 117 | Choline | 76 | 24,8 | 3,00 | 9 | T3b | P | + | 2 | 0 | 0 |
| 118 | Choline | 76 | 24,8 | 16,00 | 8 |  | R | + | 1 | 0 | 0 |
| 119 | Choline | 71 | 31,1 | 117,90 | 7 |  | R | + | 0 | 1 | 0 |
| 121 | Choline | 66 | 22,0 | 161,00 | 9 | T3 | P | + | 0 | 2 | 0 |
| 122 | Choline | 72 | 25,6 | 8,10 | 8 | T2a | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 123 | Choline | 69 | 25,2 | 27,28 | 7 | T3 | P | - | 0 | 10 | 0 |
| 124 | Choline | 77 | 36,5 | 173,90 | 8 | T3 | P | + | 0 | 2 | 0 |
| 125 | Choline | 68 | 25,9 | 14,90 | 9 | T1b | R | - | 10 | 2 | 0 |
| 126 | Choline | 80 | 26,1 | 31,00 | 7 | T2 | P | + | 5 | 1 | 0 |
| 127 | Choline | 81 | 23,1 | 7,90 | 8 | T2 | P | + | 0 | 1 | 0 |
| 128 | Choline | 72 | 26,1 | 8,40 | 9 | T2 | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 129 | Choline | 78 | 26,0 | 24,00 | 8 | T2 | P | + | 0 | 1 | 0 |
| 130 | Choline | 77 | 31,1 | 14,00 | 7 | T2b | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 131 | Choline | 68 | 26,5 | 11,30 | 6 | T3 | P | + | 0 | 2 | 0 |
| 132 | Choline | 64 | 41,4 | 7,06 | 7 | T1c | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 133 | Choline | 73 | 35,3 | 22,00 | 7 | T2 | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 134 | Choline | 80 | 29,0 | 7,71 | 8 | T2c | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 135 | Choline | 83 | 25,1 | 13,00 | 7 | T3 | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 136 | Choline | 73 | 32,3 | 46,20 | 7 | T2b | P | + | 0 | 2 | 0 |
| 137 | Choline | 80 | 26,4 | 37,00 | 7 | T2b | R | + | 10 | 3 | 0 |
| 138 | Choline | 67 | 26,5 | 12,00 | 8 | T2 | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 139 | Choline | 80 | 24,9 | 8,90 | 8 | T2c | P | + | 0 | 1 | 0 |
| 140 | Choline | 71 | 34,0 | 9,50 | 7 | T1b | P | - | 0 | 1 | 0 |
| 141 | Choline | 68 | 27,8 | 30,00 | 7 | T1c | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 144 | Choline | 68 | 31,7 | 18,50 | 7 | T2c | P | + | 0 | 1 | 0 |
| 145 | Choline | 77 | 22,5 | 0,14 | 8 |  | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 146 | PSMA | 77 | 24,4 | 32,00 | 6 | T3 | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 147 | PSMA | 82 | 25,9 | 136,00 | 7 | T1c | P | + | 1 | 7 | 0 |
| 149 | PSMA | 57 | 25,3 | 0,47 | 7 | T2 | R | - | 0 | 0 | 0 |
| 150 | Choline | 75 | 28,7 | 21,00 | 7 | T2a | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 151 | Choline | 83 | 26,6 | 15,00 | 8 | T3 | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 153 | PSMA | 80 | 23,1 | 93,00 | 8 | T2a | P | + | 1 | 4 | 0 |
| 154 | PSMA | 69 | 24,5 | 762,00 | 8 | T3b | R | + | 1 | 10 | 0 |
| 155 | PSMA | 77 | 25,1 | 14,00 | 8 | T2c | R | + | 0 | 2 | 0 |
| 156 | PSMA | 78 | 26,3 | 39,00 | 8 | T3 | P | + | 1 | 1 | 0 |
| 157 | Choline | 77 | 24,5 | 16,00 | 7 | T4 | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 159 | PSMA | 72 | 26,2 | 8,20 | 8 | T4 | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 160 | PSMA | 79 | 24,4 | 16,00 | 5 | T3 | R | + | 0 | 10 | 0 |
| 163 | PSMA | 77 | 29,0 | 5,90 | 7 | T2a | R | + | 0 | 4 | 0 |
| 164 | PSMA | 73 | 27,8 | 8,50 | 7 | T2b | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 165 | PSMA | 74 | 26,9 | 125,00 | 6 | T3 | P | + | 10 | 0 | 0 |
| 166 | PSMA | 71 | 30,9 | 6,10 | 4 | T1c | R | + | 0 | 0 | 0 |
| 167 | PSMA | 76 | 23,7 | 8,30 | 7 | T1c | R | + | 0 | 10 | 0 |
| 168 | PSMA | 69 | 23,7 | 2,15 | 8 | T1c | P | - | 1 | 0 | 0 |
| 169 | PSMA | 71 | 24,8 | 0,90 | 10 | T1c | R | - | 0 | 1 | 0 |
| 170 | PSMA | 74 | 27,8 | 15,00 | 7 | T3a | P | + | 0 | 1 | 0 |
| 171 | PSMA | 63 | 30,2 | 21,00 | 9 | T3a | P | + | 2 | 10 | 0 |
| 172 | PSMA | 72 | 24,2 | 17,60 | 7 | T3a | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 173 | PSMA | 72 | 24,8 | 14,00 | 7 | T3 | P | + | 0 | 4 | 0 |
| 174 | PSMA | 79 | 28,4 | 8,63 | 9 | T2b | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 175 | PSMA | 70 | 28,4 | 5,70 | 9 | T3b | R | + | 1 | 0 | 0 |
| 176 | PSMA | 69 | 26,2 | 85,00 | 8 | T2c | P | + | 3 | 2 | 1 |
| 177 | PSMA | 72 | 33,9 | 18,00 | 9 | T4 | P | + | 0 | 1 | 0 |
| 178 | PSMA | 71 | 29,9 | 0,27 | 7 | T3b | P | + | 5 | 3 | 0 |
| 179 | PSMA | 69 | 21,6 | 0,87 | 7 | T3b | R | - | 0 | 2 | 0 |
| 180 | PSMA | 72 | 31,6 | 5,43 | 7 | T3a | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 182 | PSMA | 82 | 28,7 | 24,00 | 9 | T3b | P | + | 0 | 1 | 0 |
| 183 | PSMA | 52 | 30,7 | 9,40 | 7 | T2a | R | + | 0 | 0 | 0 |
| 184 | PSMA | 55 | 26,2 | 55,00 | 7 | T2 | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 186 | PSMA | 70 | 24,0 | 0,20 | 7 | T3b | R | - | 0 | 0 | 0 |
| 187 | PSMA | 68 | 38,1 | 11,36 | 8 | T3 | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 188 | PSMA | 84 | 23,7 | 67,00 | 8 | T3a | P | + | 0 | 1 | 0 |
| 190 | PSMA | 69 | 25,5 | 7,80 | 6 | T2 | R | + | 1 | 5 | 0 |
| 191 | PSMA | 77 | 25,4 | 8,50 | 7 | T4 | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 192 | PSMA | 79 | 27,1 | 21,30 | 7 | T1c | P | + | 1 | 0 | 0 |
| 193 | PSMA | 77 | 27,2 | 7,00 | 8 | T2 | R | + | 0 | 0 | 0 |
| 194 | PSMA | 69 | 26,9 | 27,00 | 6 | T1c | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 197 | PSMA | 76 | 30,0 | 11,00 | 9 | T3 | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 198 | PSMA | 67 | 29,4 | 11,90 | 8 | T3 | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 199 | PSMA | 78 | 28,3 | 29,00 | 8 | T1c | P | + | 0 | 3 | 0 |
| 200 | PSMA | 70 | 23,2 | 15,40 | 7 | T2c | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 201 | PSMA | 69 | 21,4 | 2,39 |  | T2b | R | - | 2 | 1 | 0 |
| 202 | PSMA | 76 | 26,9 | 23,00 | 9 | T2a | P | + | 0 | 1 | 0 |
| 203 | PSMA | 76 | 25,6 | 8,40 | 8 | T3 | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 204 | PSMA | 76 | 24,3 | 26,00 | 7 | T2b | R | + | 0 | 0 | 0 |
| 206 | PSMA | 69 | 23,1 | 5,60 | 9 | T2 | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 207 | PSMA | 81 | 25,5 | 23,00 | 8 | T2 | P | + | 0 | 1 | 0 |
| 208 | PSMA | 76 | 28,4 | 14,00 | 7 | T3a | P | + | 0 | 2 | 0 |
| 209 | PSMA | 82 | 24,7 | 12,08 | 8 | T2 | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 210 | PSMA | 71 | 25,2 | 4,70 | 9 | T3a | R | + | 0 | 10 | 0 |
| 211 | PSMA | 48 | 29,4 | 0,35 | 8 | T2 | R | - | 0 | 0 | 0 |
| 212 | PSMA | 78 | 35,4 | 89,00 | 8 | T3 | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 214 | PSMA | 62 | 25,4 | 18,00 | 8 | T3a | P | - | 2 | 2 | 0 |
| 216 | PSMA | 73 | 26,8 | 2,03 | 10 | T2b | P | + | 0 | 3 | 0 |
| 217 | PSMA | 67 | 28,1 | 11,50 | 8 | T3a | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 218 | PSMA | 75 | 28,1 | 0,27 | 7 | T2 | R | - | 1 | 1 | 0 |
| 219 | PSMA | 69 | 29,6 | 1,30 | 7 | T2 | R | - | 0 | 0 | 0 |
| 221 | PSMA | 59 | 34,0 | 0,46 | 8 | T2b | P | - | 0 | 2 | 0 |
| 223 | PSMA | 82 | 27,8 | 16,00 |  | T2c | R | + | 0 | 0 | 0 |
| 224 | PSMA | 73 | 29,7 | 12,00 | 8 | T3a | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 225 | PSMA | 68 | 32,7 | 12,70 | 9 | T2 | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 226 | PSMA | 81 | 26,5 | 48,00 | 8 | T1c | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 227 | PSMA | 72 | 26,2 | 2,70 | 6 | T1c | R | + | 0 | 0 | 0 |
| 228 | PSMA | 77 | 21,5 | 5,00 | 9 | T3 | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 230 | PSMA | 78 | 26,9 | 4,60 | 9 |  | P | + | 0 | 3 | 0 |
| 231 | PSMA | 64 | 29,7 | 45,00 | 8 | T2 | P | + | 0 | 1 | 0 |
| 232 | PSMA | 76 | 24,3 | 8,33 | 8 | T2c | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 234 | PSMA | 77 | 29,8 | 31,00 | 7 | T2c | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 235 | PSMA | 71 | 26,5 | 24,17 | 7 | T2a | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 236 | Choline | 70 | 25,7 | 24,00 | 8 | T2a | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 237 | PSMA | 73 | 27,1 | 49,30 | 9 | T2c | P | + | 0 | 3 | 0 |
| 238 | PSMA | 74 | 23,7 | 24,00 | 7 | T2c | R | - | 10 | 0 | 0 |
| 240 | PSMA | 67 | 26,9 | 0,06 | 8 | T3b | R | - | 0 | 0 | 0 |
| 241 | PSMA | 79 | 17,3 | 36,00 | 8 | T2b | P | + | 2 | 2 | 0 |
| 244 | PSMA | 75 | 24,8 | 12,40 | 8 | T2b | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 245 | PSMA | 71 | 22,9 | 4,20 | 7 | T3a | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 246 | PSMA | 56 | 30,9 | 0,28 | 7 | T2a | R | - | 0 | 1 | 0 |
| 247 | PSMA | 65 | 23,4 | 3,00 | 7 | T3a | R | + | 0 | 4 | 0 |
| 248 | PSMA | 70 | 32,8 | 20,00 | 8 | T2a | P | + | 0 | 4 | 0 |
| 249 | PSMA | 67 | 36,4 | 1,30 | 7 | T2a | P | + | 0 | 2 | 0 |
| 250 | PSMA | 74 | 26,6 | 10,80 | 7 | T2b | P | + | 0 | 1 | 0 |
| 251 | PSMA | 64 | 24,6 | 22,40 | 8 | T2c | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 252 | PSMA | 63 | 27,2 | 4,30 | 9 | T2b | R | + | 10 | 8 | 0 |
| 253 | PSMA | 79 | 22,2 | 16,67 | 8 | T3b | P | + | 0 | 2 | 0 |
| 254 | PSMA | 68 | 26,2 | 21,00 | 7 | T2b | P | + | 1 | 0 | 0 |
| 255 | PSMA | 67 | 28,7 | 3,50 | 7 | T2 | P | - | 0 | 6 | 0 |
| 257 | PSMA | 63 | 24,4 | 27,00 | 9 | T2b | P | + | 2 | 0 | 0 |
| 258 | PSMA | 71 | 29,2 | 45,00 | 7 | T3 | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 259 | PSMA | 66 | 26,6 | 1,96 | 7 | T3 | R | - | 0 | 2 | 0 |
| 260 | PSMA | 78 | 28,7 | 9,90 | 7 | T1c | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 261 | PSMA | 67 | 31,1 | 51,00 | 7 | T1c | P | + | 0 | 8 | 0 |
| 262 | Choline | 70 | 25,2 | 122,00 | 7 | T3 | P | - | 0 | 6 | 0 |
| 263 | PSMA | 59 | 25,9 | 1,60 | 9 | T2 | R | + | 1 | 4 | 0 |
| 264 | PSMA | 83 | 33,5 | 17,00 |  | T3 | R | - | 0 | 4 | 0 |
| 266 | PSMA | 66 | 23,4 | 169,30 | 9 | T3b | R | - | 10 | 0 | 0 |
| 267 | PSMA | 74 | 27,4 | 10,00 | 8 | T1c | P | + | 0 | 1 | 0 |
| 268 | PSMA | 73 | 25,0 | 18,70 | 7 | T2 | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 270 | PSMA | 82 | 25,2 | 137,90 | 8 | T1c | R | + | 1 | 6 | 0 |
| 271 | PSMA | 79 | 23,3 | 8,38 | 10 | T3b | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 272 | PSMA | 78 | 32,4 | 31,00 | 9 | T3 | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 273 | PSMA | 73 | 28,6 | 5,60 | 8 | T3 | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 274 | PSMA | 70 | 28,4 | 5,00 | 7 | T2a | P | + | 0 | 1 | 0 |
| 275 | PSMA | 80 | 26,6 | 4,00 | 7 | T1c | R | + | 0 | 9 | 0 |
| 276 | PSMA | 71 | 24,5 | 11,44 | 10 | T3 | P | + | 2 | 2 | 0 |
| 277 | PSMA | 69 | 27,5 | 25,00 | 9 | T4 | R | + | 0 | 7 | 0 |
| 278 | PSMA | 68 | 24,4 | 8,90 | 7 | T1c | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 279 | PSMA | 74 | 26,3 | 11,22 | 8 | T2c | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 280 | PSMA | 65 | 29,4 | 6,40 | 9 | T3 | R | + | 0 | 1 | 0 |
| 282 | PSMA | 72 | 23,5 | 10,20 | 7 | T3 | P | + | 0 | 1 | 0 |
| 283 | PSMA | 66 | 20,5 | 32,00 | 9 |  | P | + | 2 | 2 | 0 |
| 288 | PSMA | 54 | 24,2 | 23,00 | 7 | T2b | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 289 | PSMA | 69 | 23,3 | 13,98 | 6 | T1c | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 290 | PSMA | 74 | 23,1 | 12,00 | 8 | T1c | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 292 | PSMA | 59 | 30,1 | 3,00 | 8 | T3a | R | - | 5 | 2 | 3 |
| 295 | PSMA | 79 | 20,0 | 29,00 | 8 |  | R | + | 7 | 2 | 10 |
| 297 | PSMA | 60 | 35,3 | 19,84 | 7 | T3 | R | + | 8 | 5 | 0 |
| 300 | PSMA | 64 | 27,8 | 0,55 | 8 | T3a | R | - | 0 | 1 | 0 |
| 303 | PSMA | 79 | 28,3 | 17,95 | 7 | T1c | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 304 | PSMA | 73 | 22,2 | 20,00 | 7 | T3a | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 305 | PSMA | 70 | 25,5 | 6,51 | 6 | T3b | P | + | 0 | 3 | 0 |
| 306 | PSMA | 79 | 23,8 | 36,17 | 8 | T3b | P | + | 3 | 2 | 0 |
| 307 | PSMA | 79 | 24,2 | 52,00 | 9 | T3 | P | + | 2 | 5 | 0 |
| 308 | PSMA | 70 | 32,8 | 7,07 | 8 | T1c | P | + | 0 | 1 | 0 |
| 309 | PSMA | 74 | 31,0 | 14,00 | 6 |  | R | + | 0 | 1 | 0 |
| 310 | PSMA | 78 | 25,3 | 30,33 | 9 | T2 | P | + | 7 | 3 | 0 |
| 311 | PSMA | 76 | 28,1 | 24,00 | 6 |  | P | + | 0 | 0 | 0 |
| 312 | PSMA | 62 | 29,6 | 38,00 | 8 | T3 | P | + | 4 | 5 | 0 |
| 313 | PSMA | 72 | 32,7 | 0,48 | 7 | T3a | R | - | 0 | 0 | 0 |
| 314 | PSMA | 66 | 28,7 | 0,32 | 7 | T2c | R | - | 0 | 1 | 0 |
| 315 | PSMA | 84 | 28,7 | 22,48 | 7 | T2 | P | + | 4 | 1 | 0 |
| 316 | PSMA | 68 | 28,3 | 114,50 | 6 | T1c | R | + | 0 | 1 | 0 |
| 317 | PSMA | 76 | 28,6 | 57,82 | 8 | T2 | R | + | 0 | 5 | 0 |