



# TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Urologische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar

(Direktor: Prof. Dr. Jürgen E. Gschwend)

## **Die <sup>68</sup>Gallium-PSMA-PET/MRT in der Primärdetektion des Prostatakarzinoms**

Hannah Gesterkamp

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Wolfgang Weber

Prüfende/-r der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. Tobias Maurer  
2. apl. Prof. Dr. Matthias Eiber

Die Dissertation wurde am 18.06.2020 bei der Technischen  
Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin  
am 03.11.2020 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>6</b>
1.1 Das Prostatakarzinom .....	6
1.2 Diagnostik.....	8
1.3 Bildgebende Diagnostik des Prostatakarzinoms .....	10
1.4 Die Fusionsbiopsie zur Detektion des Prostatakarzinoms.....	16
1.5 Die Positronen-Emissions-Tomographie zur Diagnostik des Prostatakarzinoms.....	18
1.5.1 Tracer für die PET-Diagnostik beim Prostatakarzinom .....	19
1.6 Fragestellung .....	22
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>23</b>
2.1 Patientenkollektiv .....	23
2.2 Datenbank.....	23
2.3 <sup>68</sup> Gallium-PSMA-11 PET/mpMRT .....	25
2.3.1 Herstellung von <sup>68</sup> Ga-PSMA-11 .....	25
2.3.2 Durchführung der <sup>68</sup> Ga-PSMA-11 PET/mpMRT .....	26
2.3.3 Auswertung der mpMRT/PET .....	27
2.3.4 Ablauf der Biopsie.....	27
2.3.5 Histologische Aufarbeitung.....	30
2.4 Auswertung der Daten / Statistische Analyse .....	31
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>33</b>
3.1 Eigenschaften des Patientenkollektivs .....	33
3.2 Histologische Ergebnisse der Biopsien .....	33
3.3 Korrelation der mpMRT und der <sup>68</sup> Ga-PSMA-11 PET mit dem histologischen Ergebnis bei Prostatastanzbiopsie .....	34
3.3.1 Patientenbasierte Auswertung .....	34
3.3.2 Seitenbasierte Auswertung .....	36
3.3.3 Sextantenbasierte Auswertung .....	39
3.4 Gesamtkorrelation <sup>68</sup> Ga-PSMA-11 PET/mpMRT mit der Histologie .....	46
3.4.1 Patientenbasiert.....	46
3.4.2 Sextantenbasiert.....	47
3.5 Targetbiopsien .....	48

---

<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>52</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>62</b>
<b>6</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>64</b>
<b>7</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>65</b>
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>67</b>
<b>9</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>82</b>
<b>10</b>	<b>Publikationen .....</b>	<b>89</b>
<b>11</b>	<b>Danksagung.....</b>	<b>90</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AS	Active Surveillance
CEUS	contrast-enhanced ultrasound
cPSA	komplexiertes PSA
CT	Computertomographie
C-TRUS	computergestützter transrektaler Ultraschall
DCE	dynamic contrast-enhanced
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DRU	digital-rektale Untersuchung
DWI	diffusions weighted imaging
EAU	European Association of Urology
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
FDG	Fluordesoxyglucose
fPSA	freies PSA
GS	Gleason-Score
HWZ	Halbwertszeit
ISUP	International Society of Urological Pathology
i.v.	intravenös
min	Minuten
mpMRT	multiparametrische MRT
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
NPV	negativer prädiktiver Wert
PCa	Prostatakarzinom
PCA3	Prostate Cancer Antigen 3
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PHI	Prostate-Health-Index

---

PIRADS	Prostate Imaging-Reporting and Datasystem
PPV	positiver prädiktiver Wert
PSA	prostataspezifisches Antigen
PSMA	prostataspezifisches Membranantigen
PWI	perfusion weighted imaging
RP	radikale Prostatektomie
TPM-Biopsie	template prostate mapping - Biopsie
tPSA	Gesamt-PSA
TRUS	Transrektaler Ultraschall
UICC	Union internationale contre le cancer
WHO	World Health Organization

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom (PCa) ist, mit 20% aller Krebserkrankungen, das häufigste Karzinom des Mannes in Deutschland (Robert-Koch-Institut 2015). Die Inzidenz liegt bei ungefähr 120 auf 100.000 Männer, auf alle Altersstufen bezogen (Robert-Koch-Institut 2007). Für das Jahr 2016 wurde eine Prognose von 66.900 Neuerkrankungen abgegeben (Robert-Koch-Institut 2015). Es ist die dritthäufigste Krebstodesursache bei Männern. 2012 wurden 12.957 Sterbefälle in Deutschland vom Robert-Koch-Institut datiert (Robert-Koch-Institut 2015). Die relative 5-Jahres-Überlebensrate beim PCa beträgt heute ca. 93%. Das Prostatakarzinom ist eine Erkrankung des älteren Mannes, denn das mittlere Erkrankungsalter lag 2012 bei 71 Jahren (Robert-Koch-Institut 2015). Da die Bevölkerung immer älter wird - laut Statistischem Bundesamt soll bis 2060 der Anteil der Generation 65+ im Vergleich zu 2013 um 33% ansteigen (Bundesamt 2015) - und das PCa eine Erkrankung des älteren Mannes ist, zeigt sich hier die Bedeutung für eine zuverlässige Primärdetektion.

Die Ursachen der Entstehung des PCa sind multifaktoriell zu sehen. Der bedeutendste Risikofaktor des Karzinoms stellt das Alter dar. Laut Robert-Koch-Institut liegt das Risiko für einen 75-jährigen Mann, dass er in den folgenden 10 Jahren daran erkrankt, bei 6%, das für einen 35-jährigen dagegen nur bei unter 0,1% (Robert-Koch-Institut 2015). Ein weiterer wichtiger Punkt ist die ethnische Herkunft. Die Inzidenz des PCa stellt sich in Asien als auffällig geringer dar im Vergleich zu den Zahlen aus Mittel- und Nordeuropa sowie Kanada und den USA (Robert-Koch-Institut 2007). Generell zählen ein gesunder Lebensstil und hoher sozioökonomischer Status als protektiv, wohingegen z.B. Übergewicht ein besonderer Risikofaktor ist (Pietro, Chornokur et al. 2016). Die familiäre Disposition ist der dritte bekannte Risikofaktor. Fast 9% aller Prostatakarzinome weisen eine familiäre Häufung auf (Robert-Koch-Institut 2007).

Die Therapie des PCa hängt von dem Stadium ab, in dem es diagnostiziert wird. Handelt es sich um ein lokal begrenztes PCa, stehen dem Patienten mehrere Therapiemöglichkeiten zur Verfügung (Krebsgesellschaft, Krebshilfe et al. 2016, Krebsgesellschaft 2017). Zu berücksichtigen sind die zu erwartende Lebensqualität nach der Therapie, das Alter und die Komorbiditäten des Patienten (Graefen, Huland et al. 2004). Für die Risikoklassifikation werden der prostataspezifische Antigen (PSA)-Wert, der Gleason-Score

(GS) und die T-Klassifikation verwendet (Krebsgesellschaft, Krebshilfe et al. 2016). Ein PCa wird in ein niedriges Risikoprofil eingeteilt, wenn der PSA-Wert  $\leq 10$  ng/ml beträgt, der GS 6 ist und eine cT-Klassifikation von  $\leq 2a$  vorliegt. Ein intermediäres Risikoprofil besteht bei einem PSA-Wert  $>10$ - $20$  ng/ml oder einem GS von 7 oder einer cT-Klassifikation von 2b. Ein hohes Risikoprofil besteht bei einem PSA-Wert  $>20$  ng/ml oder einem GS  $\geq 8$  oder einer cT-Klassifikation von 2c (D'Amico, Whittington et al. 1998, Thompson, Thrasher et al. 2007, Krebsgesellschaft, Krebshilfe et al. 2016). Laut der interdisziplinären S3-Leitlinie (Stand Dezember 2016) verfolgt die radikale Prostatektomie (RP) eine kurative Intention bei lokal begrenztem PCa, bei welcher in einer Operation die Prostata und die Samenblasen entfernt werden (Enders, Fiebrandt et al. 2015, Krebsgesellschaft 2017) und abhängig vom Risikoprofil (niedrig-intermediär-hoch) eine pelvine Lymphadenektomie ausgeführt wird (Krebsgesellschaft, Krebshilfe et al. 2016). Als weitere Option steht die Strahlentherapie zur Verfügung. Diese erfolgt perkutan oder als Brachytherapie mittels afterloading oder durch implantierte Seeds (Krebsgesellschaft 2017). Aus heutiger Sicht sind eine OP oder Bestrahlung als therapeutisch gleichwertig anzusehen. Es kann auch eine aktive regelmäßige Überwachung (Active Surveillance (AS)) ausreichen (Enders, Fiebrandt et al. 2015, Krebsgesellschaft 2017). Wächst das PCa langsam, kann es sein, dass es zu Lebzeiten nie Probleme macht. Durch die AS wird eine Überbehandlung verhindert, ohne dass es zur Senkung der Heilungsrate kommt (Krebsgesellschaft, Krebshilfe et al. 2016).

Wird das PCa in einem fortgeschrittenen Stadium entdeckt, das heißt, hat es sich über die Kapsel ausgebreitet und/oder sind Lymphknoten befallen, kann eine multimodale Therapie mit Strahlentherapie und Hormontherapie notwendig werden. Zusätzlich kann mit einer Hormonenzugstherapie begonnen werden, die das Wachstum des Tumors verlangsamen soll.

Liegen bereits Fernmetastasen vor, erfolgt eine Systemtherapie. Zuerst wird dabei eine Hormontherapie durchgeführt, danach ggf. eine Chemotherapie. Ziel ist es, das Ausbreiten des Tumors zu verhindern und die Lebensqualität so lange wie möglich zu erhalten (Krebsgesellschaft 2017). Abwartendes Beobachten (Watchful Waiting) wird durchgeführt, wenn man von einem heilenden Eingriff keinen Nutzen mehr hat. Nicht der Krebs selbst wird dabei therapiert, sondern die Beschwerden, die er im späteren Stadium verursacht. Auch kann im fortgeschrittenen Stadium mit einer Hormonenzugs- oder Chemotherapie behandelt werden. Knochenmetastasen können lokal bestrahlt werden (Krebsgesellschaft, Krebshilfe et al. 2016).

Zur Einschätzung der Aggressivität eines PCa gibt es histologische Beurteilungssysteme, wie den GS, der die Drüsenmorphologie der Prostata bewertet (Gleason 1966, Montironi, Santoni et al. 2016). Es werden die Drüsenarchitektur und deren Differenzie-

rungsmuster in 5 Grade unterteilt. Grad 1 steht für gut differenziert, die folgenden Grade regradieren bis Grad 5, der für „am schlechtesten differenziert“ steht. Er berechnet sich durch das Addieren zweier Gleason-Grade. Nach einer Stanzbiopsie werden der häufigste Differenzierungsgrad der Zellen und der schlechteste addiert und ergeben einen Score von 2 bis max. 10, z. B. 6 (3+3), 7 (3+4) oder 9 (4+5). Gibt es nur ein Wachstumsmuster, wird dieses verdoppelt. Zusätzlich lässt sich dadurch das Grading nach der *World Health Organization* (WHO) einteilen. G1= gut differenziert, G2= mittel differenziert und G3= schlecht differenziert. Laut der neuesten Überarbeitung der *Union internationale contre le cancer* (UICC), 7. Auflage, lässt es sich wie folgt einteilen: G1= Gleason 2-6, G2= Gleason 7(3+4), G3= 7(4+3), G4= 8(4+4), (3+5) oder (5+3) und G5= 9-10 (Sobin, Gospodarowicz et al. 2009). Der GS hilft, die Prognose zu stellen, die Behandlung zu planen und ein Rezidiv zu erkennen.

Die TNM-Klassifikation ist ein international verwendetes System zur Einteilung von Tumoren in Stadien. Sie wurde von Pierre Denoix entwickelt und wird heute von der UICC weitergeführt. Das T steht für Tumor, N für Nodus (Lymphknotenmetastasen) und das M für Metastase. Die aktuellste 7. Ausgabe wurde von der UICC 2009 erstellt (siehe Anhang) (Sobin, Gospodarowicz et al. 2009).

## 1.2 Diagnostik

Die gesetzliche Früherkennung wird ab dem 45. Lebensjahr einmal pro Jahr als Kassenleistung angeboten (Börgermann, Enders et al. 2015). Bei familiärer Vorbelastung ab dem 40. Lebensjahr (Krebsgesellschaft 2017). Diese beinhaltet eine Anamnese über Beschwerden und Symptome, eine Inspektion und Palpation der Geschlechtsorgane und Leistenlymphknoten sowie eine digital-rektale Untersuchung (DRU) der Prostata, bei der vom Rektum aus die Prostata getastet wird (Krebsgesellschaft 2017). Die DRU ist eine wichtige und einfach durchführbare Untersuchung (Börgermann, Enders et al. 2015). Es können mit ihr nur oberflächlich gelegene und große, also weit fortgeschrittene Karzinome entdeckt werden (Krebsgesellschaft 2017). Jedoch ist ein ¼ aller auffälligen Tastbefunde später harmlos (Börgermann, Enders et al. 2015). Die Sensitivität dieser Untersuchung für das lokalisierte PCa ist sehr gering und reicht als alleinige Früherkennungsuntersuchung nicht aus (Thiele and Hamza 2015, Krebsgesellschaft 2017). Die Zahlen zur DRU schwanken jedoch von Studie zu Studie stark. Falls die Früherkennungsuntersuchung in Anspruch genommen wird, empfiehlt die S3-Leitlinie zusätzlich zur DRU auch das PSA im Blut bestimmen zu lassen. Dies wird nicht von der Kranken-



kasse bezahlt. Die *European Association of Urology* (EAU) empfiehlt in der EAU 2013-Leitlinie jedoch schon ab dem 40. Lebensjahr einen „Baseline“-PSA regelmäßig bestimmen zu lassen (Mottet, Bellmunt et al. 2016).

PSA ist ein Enzym, das von den Prostatadrüsen gebildet wird. Es dient zur Verflüssigung des Ejakulats. Im Krebsgewebe ist der PSA-Wert deutlich höher als in der gesunden Prostata (Börgermann, Enders et al. 2015). Je höher der PSA-Wert ist, desto höher ist das Risiko, dass ein Tumor vorliegt (Lilja, Cronin et al. 2011). Der PSA-Wert ist organspezifisch, aber nicht tumorspezifisch. Er steigt generell mit dem Alter an. Auch ist er erhöht bei einer Prostatitis, bei Harnverhalt, nach einer Biopsie oder durch vorherige Manipulationen an der Prostata wie durch eine DRU, nach Katheterismus oder nach einer Koloskopie (Yuan, Coplen et al. 1992, Krebsgesellschaft, Krebshilfe et al. 2016). Ist der PSA-Wert  $<1\text{ng/ml}$ , sollte laut der S3-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie erst nach 4 Jahren eine Kontrolle erfolgen. Liegt er zwischen  $1\text{-}2\text{ng/ml}$ , sollte eine Kontrolle nach 2 Jahren erfolgen. Ist er  $>2\text{ng/ml}$ , sollte eine jährliche Kontrolle erfolgen. Liegt er aber über  $4\text{ng/ml}$  bei der erstmaligen Früherkennungskonsultation, sollte zuerst eine PSA-Kontrolle erfolgen. Falls diese weiterhin erhöht ist, wird danach eine Biopsie durchgeführt. Auch wird eine Biopsie empfohlen bei karzinomverdächtigem Ergebnis bei der DRU und bei auffälligem PSA-Anstieg (Krebsgesellschaft, Krebshilfe et al. 2016). Das im Serum vorliegende PSA kann in freies (fPSA) und gebundenes PSA (cPSA) unterschieden werden. Männer mit einem hohen Quotienten aus freiem und Gesamt-PSA (tPSA) haben ein eher niedriges Risiko für das Vorliegen eines klinisch relevanten PCa (Partin, Catalona et al. 1996, Catalona, Partin et al. 1998, Woodrum, Brawer et al. 1998).

Die S3-Leitlinie sagt über die multizentrische *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC) ( $n= 162.243$ ), dass bei Männern in einer Altersgruppe von 55-69 Jahren, die an einem populationsbezogenen Screening teilgenommen haben, eine signifikante Senkung der prostatakrebspezifischen Mortalität nach einer medianen Beobachtungszeit von 11 Jahren um ungefähr 21% beobachtet werden konnte. Es wurde kein Unterschied im Bezug auf die Gesamtmortalität in der Screeninggruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt (Schroder, Hugosson et al. 2012, Krebsgesellschaft, Krebshilfe et al. 2016). Es besteht jedoch die Gefahr der Überdiagnosen. Bei 3 von 4 Männern mit erhöhtem PSA wird in der anschließenden Biopsie kein PCa gefunden (Börgermann, Enders et al. 2015).

Werden die DRU und der PSA-Wert kombiniert eingesetzt, erhöht dies die Spezifität der PCa-Erkennung (Harris and Lohr 2002, Mistry and Cable 2003).

Ein weiterer Marker, der in der Diagnostik eingesetzt wird, ist das Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3). Dieser ist ein prostata-spezifischer, nicht kodierender mRNA-Biomarker, der im Urin nachgewiesen werden kann, nachdem die Prostata bei der DRU

ausgestrichen wurde (Mottet, Bellmunt et al. 2016). Er wird eingesetzt bei der Frage, ob eine erneute Biopsie nach einer initialen negativen Biopsie notwendig ist. Die EAU sagt jedoch, dass seine klinische Effektivität bei diesem Zweck noch ungewiss ist (Nicholson, Mahon et al. 2015). Je höher der Wert für das PCA3 im Urin gemessen wird, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit auf eine positive Biopsie (Haese, de la Taille et al. 2008). Anders als das PSA wird das PCA3 nicht beeinflusst durch Alter, Prostata-Volumen oder andere Erkrankungen der Prostata (Hessels and Schalken 2009). Es steigt aber mit der Größe des Karzinoms an. Es konnte in keinem Gewebe außerhalb der Prostata nachgewiesen werden, was es zum spezifischen PCa-Biomarker macht (Marks and Bostwick 2008). Diese Untersuchung wird jedoch von Fachgesellschaften nicht empfohlen, da wissenschaftliche Beweise zur Wirksamkeit bisher nicht ausreichend vorhanden sind (Börgermann, Enders et al. 2015).

Der Prostate-Health-Index (PHI) ist ein labordiagnostischer Wert, der über das wahrscheinliche Vorliegen eines PCa Information geben kann. Vor allem bei Männern, die einen PSA von 2-10ng/ml haben, kann er helfen, unnötige Biopsien zu vermeiden (Loeb, Sokoll et al. 2013). Er errechnet sich durch das fPSA, das tPSA und das [-2]pro-PSA, was eine Unterform des fPSA ist (Catalona, Partin et al. 2011).

[-2]pro-PSA liegt in erhöhter Form im PCa-Gewebe vor (Mikolajczyk, Millar et al. 2000). Dieser Unterschied ließ sich auch im Serum nachweisen. Der PHI errechnet sich wie folgt:  $PHI = [-2]pro-PSA/fPSA \times \sqrt{tPSA}$ . Alle PSA-Werte, die zur Berechnung genutzt werden, sollten aus derselben Blutprobe ermittelt werden. Ist der PHI erhöht, deutet dies auf ein erhöhtes Karzinomrisiko hin. [-2]pro-PSA und der PHI sind in den meisten Studien den herkömmlichen PSA-Parametern (wie tPSA und f/t-PSA) signifikant überlegen, da sie eine höhere Spezifität besitzen (Catalona, Partin et al. 2011). Sie sind die besten Vorhersagewerte eines PCa vor einer initialen Biopsie (Lazzeri, Haese et al. 2013).

### 1.3 Bildgebende Diagnostik des Prostatakarzinoms

Die S3-Leitlinie sagt über die Früherkennung eines PCa, dass bildgebende Verfahren als primäre Untersuchung generell nicht geeignet sind (Harris and Lohr 2002, Mistry and Cable 2003, Auvinen, Maattanen et al. 2004, McLernon, Donnan et al. 2006, Krebsgesellschaft, Krebshilfe et al. 2016). Sie haben sowohl eine geringere Sensitivität als auch eine deutlich geringere Spezifität (Krebsgesellschaft, Krebshilfe et al. 2016).

Als sonografisches Verfahren wird vor allem der transrektale Graustufen-Ultraschall (TRUS) verwendet. Die TRUS-Untersuchung kann laut der S3-Leitlinie als ergänzende bildgebende Diagnostik eingesetzt werden, wenn sie den geltenden Qualitätsanforderungen genügt (Lavoipierre, Snow et al. 1998, Halpern and Strup 2000, Tamsel, Killi et al. 2008, Lee, Lee et al. 2009, Krebsgesellschaft, Krebshilfe et al. 2016). Der TRUS wird im B-Mode (brightness modulation) durchgeführt. Er ermöglicht eine bessere Abgrenzbarkeit der Prostata und vereinfacht dadurch die Gewebeentnahme aus verschiedenen Bereichen der Prostata, welche bestimmte Malignitätsmerkmale aufweisen sollten, wie eine verstärkte Durchblutung oder unregelmäßige Begrenzung (Schlenker, Clevert et al. 2014). Er macht auch eine gleichzeitige Volumenbestimmung möglich (Tamsel, Killi et al. 2008, Lee, Lee et al. 2009, Krebsgesellschaft, Krebshilfe et al. 2016). Zur Detektion des PCa ist der TRUS jedoch weniger geeignet, da er schlecht zu interpretieren ist. Karzinomherde stellen sich zwar häufig echoarm dar, können jedoch auch isoechogen oder echoreich sein (Dahnert, Hamper et al. 1986, Shinohara, Wheeler et al. 1989, Schlenker, Clevert et al. 2014). Der TRUS ist nicht genauer in der Bestimmung von organbegrenzten Karzinomen als die DRU (Smith, Scardino et al. 1997, Barqawi, Rove et al. 2011). Wenn man gemäß der Richtlinie der EAU die DRU und den TRUS zusammen verwendet, werden T3a PCa sicherer diagnostiziert als wenn jede Methode allein eingesetzt wird (Liebross, Pollack et al. 1999). Insgesamt wird für den TRUS eine Sensitivität von 15-96% und eine Spezifität zwischen 46 und 93% angegeben (Lee, Siders et al. 1991, Rorvik, Halvorsen et al. 1994, Brock, von Bodman et al. 2011).

Die Dopplersonografie stellt die Durchblutung im untersuchten Gewebe dar. Tumore weisen eine verstärkte Durchblutung auf. Die Ergebnisse einer Dopplersonografie unterscheiden sich von denen einer TRUS-Untersuchung nur leicht (Krebsgesellschaft, Krebshilfe et al. 2016). Die Kombination von beiden führt nicht zu einer deutlichen Verbesserung. Gleichzeitig besteht eine große Abhängigkeit der Ergebnisse vom Untersucher (Halpern and Strup 2000).

Bei dem kontrastverstärktem Ultraschall (CEUS, contrast-enhanced ultrasound) werden Schwefelhexafluoridbläschen intravenös (i.v.) appliziert. Diese führen zu einem stärkeren Kontrast zwischen Blut und Gewebe. So lässt sich die Vaskularisierung beurteilen und auffällige Areale mit verändertem Blutfluss erkennen. Negativ an der Methode ist jedoch der kurze Untersuchungszeitraum. Ca. 2 min nach der Applikation werden die Bläschen abgeatmet (Schlenker, Clevert et al. 2014). Die Leitlinie rät von der Nutzung kontrastverstärkter Ultraschalluntersuchung zur Primärdiagnostik ab (Colleselli, Bektic et al. 2007, Mitterberger, Horninger et al. 2007, Aigner, Pallwein et al. 2009, Krebsgesellschaft, Krebshilfe et al. 2016). In Studien wurde zwar mittels CEUS auf eine höhere Anzahl positiver Biopsien hingewiesen, allerdings wurden laut der S3-Leitlinie

auch immer gleich viele Karzinome mit Hilfe einer systematischen Biopsie entdeckt (Krebsgesellschaft, Krebshilfe et al. 2016).

Eine weitere Methode, die jedoch in der Leitlinie keine Erwähnung findet, ist der computergestützte TRUS (C-TRUS). Er basiert auf einer artifiziellen neuronalen Netzwerkanalyse (anna), die die subvisuellen graustufendifferenten Informationen des TRUS erfassen und auswerten kann (Loch 2004, Schlenker, Clevert et al. 2014). Es können Graustufenbilder einer TRUS-Untersuchung abgespeichert werden und über das Internet zur Bildanalyse verschickt werden, wobei suspekte Areale farbig markiert werden. Dabei ist keine Analyse in Echtzeit möglich. Für anna C-TRUS ergab sich in Studien eine Sensitivität von 83,1% und eine Spezifität von 63,9% (Schlenker, Clevert et al. 2014). Loch fand in seiner prospektiven klinischen Studie heraus, dass seine Ergebnisse darauf hindeuten, dass die zusätzliche Anwendung des C-TRUS die diagnostische Treffsicherheit des konventionellen Ultraschalls erhöht (Loch 2004).

Der computergestützte Ultraschall (Histoscanning) visualisiert tumorsuspekte Areale in einer 3D-Darstellung (Schlenker, Clevert et al. 2014). Dabei wird eine Sonde in das Rektum eingeführt und ein dreidimensionales Ultraschallbild erstellt, was dann am Computer ausgewertet wird (Krebsgesellschaft, Krebshilfe et al. 2016). Laut Schenker et al. erscheint das Histoscanning hinsichtlich der Wertigkeit und des klinischen Nutzens noch nicht ausreichend untersucht (Schlenker, Clevert et al. 2014). Dies sieht auch die S3-Leitlinie so und stellt deshalb fest, dass es nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden soll (Braeckman, Autier et al. 2008, Braeckman, Autier et al. 2008, Krebsgesellschaft, Krebshilfe et al. 2016), da es nicht ausreichend validiert ist.

Die Ultraschall-Elastographie wurde bereits 1991 von Ophir et al. erwähnt (Ophir, Céspedes et al. 1991). Das Verfahren stellt die unterschiedlichen elastischen Eigenschaften des Gewebes dar. Neoplastische Veränderungen weisen eine höhere Zelldichte auf und bilden so festeres Gewebe als gesunde Bereiche (EB 2005, Schlenker, Clevert et al. 2014). Auch ist eine Probenentnahme in Echtzeit möglich (Schlenker, Clevert et al. 2014). Es können jedoch durch Entzündungen oder Verkalkungen falsch positive Signale hervorgerufen werden. Auch ist die Eindringtiefe des Verfahrens limitiert, so dass besonders große Prostatae schlechter beurteilt werden können (Schlenker, Clevert et al. 2014). Die S3-Leitlinie empfiehlt das Verfahren aufgrund heterogener Ergebnisse in Fallserien und Kohortenstudien nicht (Cochlin, Ganatra et al. 2002, Eggert, Khaled et al. 2008, Kamoi, Okihara et al. 2008, Miyagawa, Tsutsumi et al. 2009, Krebsgesellschaft, Krebshilfe et al. 2016).

Die EAU fasst zusammen, dass 3D-TRUS, Farbdoppler und Kontrastmittel beim lokalen Staging helfen können (Hsu, Joniau et al. 2006, Mitterberger, Pinggera et al. 2007). Aber alle TRUS-Techniken hängen sehr von den Fähigkeiten des Untersuchers ab und können außerdem nicht so genau zwischen T2- und T3- Tumoren unterscheiden, als

dass sie für das Routine-Staging empfohlen werden könnten (Mottet, Bellmunt et al. 2016).

Da die Computertomographie (CT) nur über eine geringe Weichteilauflösung verfügt, kann die Prostata nicht ausreichend dargestellt und beurteilt werden. Auf Grund dessen hat sie bei der lokalen Detektion des PCa keinen großen Stellenwert und findet in der S3-Leitlinie sowie der EAU-Guideline keine Erwähnung.

Heute gibt es in der Radiologie durch „multimodale“ Scantechniken neue Möglichkeiten der Karzinomdetektion. Diese funktionieren mithilfe der Hochfeldtechnik von 3 Tesla und verschiedenen Untersuchungsmöglichkeiten wie der dynamisch kontrastverstärkten Magnetresonanztomographie (DCE-MRT), der diffusionsgewichteten MRT (DWI), der perfusionsgewichteten MRT (PWI) und der Magnetresonanzspektroskopie (MRS) (Barentsz, Richenberg et al. 2012, Junker, Schafer et al. 2013, Kuru, Roethke et al. 2013, Schimmoller, Quentin et al. 2013, Schlenker, Clevert et al. 2014).

Ein DWI-MRT ist nicht nur in der Lage, die Brownsche Molekularbewegung in einem festen Gewebe darzustellen, sondern kann auch auf den Grad der Dysfunktion hinweisen. Der Tumor erweist sich als hypointens aufgrund der Berechnung und Diskriminierung des effektiven Diffusionskoeffizienten (Apparent Diffusion Coefficient), (Thiele and Hamza 2015).

Bei der DCE-MRT wird Gadolinium-Kontrastmittel verwendet. In einer T1-Wichtung kann sein Anflutungsverhalten im Gewebe ermittelt werden. Bei Karzinomen zeigt sich im ersten Teil der Untersuchung ein schneller Anstieg der Signalintensität und postinitia ein negatives Plateauphänomen. Dies liegt an der veränderten Permeabilität zwischen extra- und intravasalen Räumen bei Karzinomen (Thiele and Hamza 2015). Laut der S3-Leitlinie sollen diese Verfahren aber nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden, da es laut der Leitlinie bisher nur wenige Studien zu diesen Themen gibt und sie den Charakter monozentrischer Pilotstudien haben, außerdem unterschiedliche technische Anforderungen beinhalten. Einheitliche Standards können laut der S3-Leitlinie bis jetzt noch nicht definiert werden (Krebsgesellschaft, Krebshilfe et al. 2016).

Die MRS liefert Zusatzinformationen über die Darstellung verschiedener Stoffwechselprodukte der Prostata, wie Citrat, Cholin und Kreatin (Krebsgesellschaft, Krebshilfe et al. 2016). In einem gesunden Zustand ist die Prostata reich an Citrat, liegt aber ein Karzinom vor, steigen Cholin und Kreatin an (Thiele and Hamza 2015). Die Leitlinie weist auf die Notwendigkeit der Sicherstellung einheitlicher Qualitätsanforderungen für diese Untersuchung hin.

Laut der EAU und der S3-Leitlinie kann eine MRT-Bildgebung als ergänzende bildgebende Diagnostik nach einer negativen Biopsie eingesetzt werden, wenn weiterhin der Verdacht auf ein Karzinom besteht und die MRT den geltenden Qualitätsstandards genügt (Cheikh, Girouin et al. 2009, Lawrentschuk and Fleshner 2009, Labanaris,

Engelhard et al. 2010, Sciarra, Panebianco et al. 2010, Krebsgesellschaft, Krebshilfe et al. 2016, Mottet, Bellmunt et al. 2016). Die S3-Leitlinie hat einen Review identifiziert, in dem 6 prospektive Studien mit insgesamt 215 Patienten ausgewertet wurden (Yuen, Thng et al. 2004, Amsellem-Ouazana, Younes et al. 2005, Prando, Kurhanewicz et al. 2005, Bhatia, Phongkitkarun et al. 2007, Mueller-Lisse and Scherr 2007). Die Leitlinie fasst die Ergebnisse aus diesem Review so zusammen, dass nach einer MRT – zum Teil kombiniert mit der funktionellen Technik der MRS – im Median 32% der Karzinome durch gezielte Biopsien aufgrund der Bildgebung diagnostiziert wurden und im Median 58% nur durch gezielte Biopsien. Außerdem wurde von der Leitlinie eine randomisierte kontrollierte Studie (n=180) identifiziert (Sciarra, Panebianco et al. 2010), bei der gezeigt wurde, dass mit zusätzlichen gezielten Biopsien nach MRT mit funktionellen Techniken (MRS + DCE- MRT) die Sensitivität der Karzinomentdeckung von 45,8% (nur systematische Biopsie) auf 91,3% gesteigert werden konnte, allerdings bei einer Einbuße der Spezifität von 100% auf 91,1%. Der negative prädiktive Wert lag bei 93,3%. Es konnten keine Angaben zu der Rolle der einzelnen funktionellen Verfahren in Bezug auf die Testgüte gemacht werden. Auch zeigten eine retrospektive und eine prospektive Fallserie den Nutzen des MRT nach einer negativen Biopsie unter dem Einsatz von DWI- und DCE- MRT (Cheikh, Girouin et al. 2009, Sciarra, Panebianco et al. 2010). Insgesamt belegen die Studien eine verbesserte Karzinomentdeckung mit Hilfe der MRT. Eine negative MRT kann dem Patienten eine erneute Biopsie ersparen (Krebsgesellschaft, Krebshilfe et al. 2016).

Bei der multiparameter-MRT (mpMRT) werden verschiedene Kernspin-Untersuchungssequenzen miteinander kombiniert. Neben morphologisch hochauflösenden T2-gewichteten MRT-Bildern, die Flüssigkeiten hyperintens darstellen, werden auch DWI, die DCE-MRT und teilweise MRS-Bilder angefertigt (Junker, Schafer et al. 2013). Die mpMRT sollte aus der T2-Bildgebung und mindestens zwei der zusätzlich erwähnten Methoden bestehen, da diese eine bessere Detektion und Charakterisierung ermöglichen (Franiel, Stephan et al. 2011). Die T2-Bildgebung liefert anatomische Informationen und weist mit einer hohen Sensitivität ein Karzinom nach. Flüssigkeiten stellen sich hyperintens (hell) dar. Die DWI und MRS erhöhen die Spezifität, die DCE-MRT erhöht hauptsächlich die Sensitivität (Franiel 2015). Die EAU attestiert der mpMRT eine hervorragende Sensitivität für die Detektion und die Lokalisation für Tumoren mit einem  $GS \geq 7$  (Turkbey, Pinto et al. 2010, Turkbey, Mani et al. 2011, Selnaes, Heerschap et al. 2012, Bratan, Niaf et al. 2013, Mottet, Bellmunt et al. 2016). Einige Autoren meinen, dass eine mpMRT vor einer Biopsie die Detektionsrate erhöht sowie die Detektion aggressiver Tumoren steigert und die Überdetektion von nicht signifikanten Tumoren reduzieren wird (Mottet, Bellmunt et al. 2016). Auch könnte durch die mpMRT eine Einschätzung der Aggressivität des Tumors möglich werden. Dadurch ist es möglich, ein nichtinvasives Tumorstaging durch zu führen. Durch die Verbindung

der systematischen Biopsie mit der Targetbiopsie bei einer mpMRT wird der wirkliche pathologische Grad des Tumors besser im Voraus abgeschätzt, laut der EAU und Futterer et al. (Futterer, Briganti et al. 2015, Mottet, Bellmunt et al. 2016). Deutlich im Vorteil gegenüber der CT ist bei der mpMRT die Differenzierung zwischen peripherer und zentraler Zone als auch die hochauflösende Darstellung der Prostatakapsel (Thiele and Hamza 2015). Für die EAU bleibt unsicher, ob ein negatives mpMRT es rechtfertigt, keine Biopsie mehr durchzuführen aufgrund der Heterogenität der bisher durchgeführten Studien (van Hove, Savoie et al. 2014, Futterer, Briganti et al. 2015, Mottet, Bellmunt et al. 2016). Bei der bildgebenden Diagnostik des PCa gilt die mpMRT aktuell als Goldstandard, obwohl sie zum Zeitpunkt der Studie noch nicht in die Leitlinie aufgenommen wurde (Westenfelder, Eiber et al. 2016).

Die verschiedenen Bildserien des mpMRT werden mit Hilfe des „Prostate Imaging-Reporting and Datasystem“-Scores (PIRADS) verglichen und mit dessen Hilfe die Wahrscheinlichkeit angegeben, ob ein PCa vorliegt. Er wurde 2012 von einer Expertengruppe der *European Society of Urogenital Radiology* (ESUR) herausgebracht, um die Qualität der Befundung der mpMRT zu verbessern und zu vereinheitlichen (Barentsz, Richenberg et al. 2012). Die Einzelparameter, aus denen sich die mpMRT zusammensetzt, werden jeweils von 1-5 nach der Wahrscheinlichkeit der Malignität bewertet und dann anschließend summiert, so dass ein Gesamtwert von 3-15 bei Verwendung von drei Methoden und von 4-20 Punkten bei vier Methoden herauskommt und dadurch die PIRADS-Klassifikation festlegt (1= höchstwahrscheinlich benigne, 2= wahrscheinlich benigne, 3= unklarer Befund, 4= wahrscheinlich maligne, 5= hochwahrscheinlich maligne) (Barentsz, Richenberg et al. 2012, Thiele and Hamza 2015). Es werden entweder 3 Einzelparameter bewertet oder 4, wobei die MRS noch mit eingerechnet wird. Der Ort der Läsion wird für die Übermittlung auf einem grafischen Befundungsschema mit optimal 27 Regionen angegeben (Franiel 2015). Laut Junker et al. korreliert der PIRADS-Score gut mit der Tumor-Inzidenz und -Malignität. Er dient als individuelle Risikostratifizierung für Patienten (Junker, Schafer et al. 2013). Es konnte gezeigt werden, dass sich im Vergleich zur herkömmlichen urologischen Diagnostik (PSA-Wert, DRU) bei der Verwendung der MRT und des PIRADS-Scores die diagnostische Genauigkeit für den Nachweis signifikanter Prostatakarzinome von 0.81 auf 0.91 erhöht, unabhängig von der Feldstärke des MRT-Geräts (1,5- oder 3,0 Tesla) (Franiel 2015). Im Dezember 2014 wurde eine weitere PIRADS-Version vorgestellt, PIRADS V2. Sie wurde von der ESUR und dem *American College of Radiology* erstellt (Barentsz, Richenberg et al. 2012). Für diese neue Version liegen noch keine Evaluationsergebnisse vor. Die MRS wird in der neuen Version nicht mehr berücksichtigt. Auch entfällt die Bildung des Summenscores. Außerdem werden anstatt der vorher verwendeten 27 Regionen jetzt 39 angegeben. Mit der zweiten Version kann die Anzahl der falsch positiven Befunde reduziert werden. Dies bedeutet, dass ein PCa mit weniger Stanzbiopsien

nachgewiesen werden kann als mit der ersten Version des PIRADS-Scores. Die diagnostische Genauigkeit wird mit der neuen Version noch einmal verbessert (Franiel 2015).

## 1.4 Die Fusionsbiopsie zur Detektion des Prostatakarzinoms

In der Leitlinie wurde 2016 neu ergänzt, dass die MRT-TRUS-Fusionsbiopsie eingesetzt werden kann, wenn eine den geltenden Qualitätsstandards entsprechende mpMRT einen Prostatakarzinom-suspekten Herdbefund aufweist (Schoots, Roobol et al. 2015, Valerio, Donaldson et al. 2015, Wu, Ji et al. 2015, Gayet, van der Aa et al. 2016, Krebsgesellschaft, Krebshilfe et al. 2016). Um die 50%ige Sensitivität des TRUS als gängige Biopsieform zu erhöhen, werden Bilddaten der MRT mit dem TRUS fusioniert (Brock, Bodman et al. 2015). Bei Patienten, die ein suspektes MRT hatten, wird danach ein TRUS durchgeführt und es kann ggf. gleichzeitig aus den suspekten MRT-Arealen biopsiert werden. Es lässt sich das in Echtzeit generierte Ultraschallbild mit dem früher erhobenen MRT-Bild übereinander legen. So können zusätzlich zu einer normalen TRUS-gesteuerten Biopsie auch die suspekten Areale der MRT-Bildgebung biopsiert werden. Dabei lassen sich unterschiedliche Formen der Bildfusion unterscheiden. Die rigide und die elastische Fusion sind, im Gegensatz zur kognitiven, direkte softwaregestützte, apparative Fusionen. Bei den apparativen Fusionen werden in Echtzeit die Bilder des T2w-Dicom-Datensatzes der zuvor durchgeführten Bildgebung in das Softwaresystem übertragen und mit denen des TRUS überlagert. Wichtig für die genaue Überlagerung ist, dass in beiden Bildgebungen sogenannte Referenzpunkte gesetzt werden. Diese können aus anatomischen Basisstrukturen, wie zum Beispiel der Kapsel und der Samenblase oder aber auch aus patienteneigenen Besonderheiten bestehen (Westenfelder, Eiber et al. 2016). Laut Schlenker et al. wird für die rigide Bildfusion ein Magnetfeldgenerator als Hardware benötigt, ein entsprechender Schallkopf und eine geeignete Software für das Ultraschallgerät. Mit Hilfe der zuvor gesetzten Referenzpunkte in der Bildgebung wird diese mit den Ultraschallbildern überlagert. Es ist wichtig, dass die Referenzpunkte in den auffälligen Läsionen der MRT liegen, damit die Fusion dort besonders genau ist. Durch ein Ortungssystem wird der Schallkopfsensor erkannt und die Position im Raum berechnet. Bei diesem Ortungssystem kann es sich um optisches oder elektromagnetisches Tracking handeln. Eine Ungenauigkeit bei dieser Methode kann dadurch entstehen, dass der Ultraschallkopf die Prostata verformen kann, es so zu einer Verschiebung der Läsionen im MRT kommt und die Zielbiopsien ungenau werden. Alle diese Systeme sind insgesamt anfällig für Bewegungen des Pati-



enten und somit auch für eine Lageveränderung der Prostata (Westenfelder, Eiber et al. 2016). Bei der elastischen Bildfusion versucht man, die Verformungen der Prostata, die während der Untersuchung entstehen, auszugleichen, wobei kein Tracking notwendig ist. Für die Fusion können die *Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM) Datensätze aller gängigen Schnittbildverfahren genutzt werden. Die Bildregistrierung erfolgt manuell oder automatisch (Zikic, Wein et al. 2006, Wein, Khamene et al. 2007, Wein, Brunke et al. 2008, Schlenker, Clevert et al. 2014). Nach der Datenfusion bewegen sich die registrierten MRT-Bilder gleichzeitig zur sonografischen Schnittebene. Die Bilddaten des MRTs können denen des Ultraschalls angeglichen werden, sodass die Begrenzung der Prostata in beiden Bildgebungen gleich wird. Mit Hilfe eines Algorithmus werden die MRT-Bilder dem Kompressionsgrad der Ultraschallbilder, welche während der Untersuchung erzeugt werden, angeglichen (Westenfelder, Eiber et al. 2016). Auch ist es möglich, einen Farbdoppler, Power-Doppler oder kontrast-verstärkten Ultraschall im fusionierten Bild zu verwenden. Durch die Fusion entsteht ein besseres räumliches Bild. Dieses hilft bei der Beurteilung der Mikrovaskularisation im unmittelbaren Vergleich zur kontrastmittelverstärkten Schnittbildgebung (Clevert, D'Anastasi et al. 2013, Clevert, Sterzik et al. 2013, Schlenker, Clevert et al. 2014). Eine weitere Möglichkeit stellt die kognitive Fusion dar. Bei dieser wird auf die oben genannte softwaregestützte apparative Fusion verzichtet. Dabei wird auch hier zuerst die Bildgebung durchgeführt und von einem Radiologen beurteilt. Der durchführende Urologe schaut sich die befundeten Bilder im Vorfeld genau an und führt daraufhin die Biopsie durch. Er versucht, die auffälligen Areale zu treffen, die er zuvor in der Bildgebung gesehen hat. Er hat während der Biopsie das Bildmaterial zum Abgleich vor sich liegen. Überlagerte Bilder von MRT und Ultraschall gibt es bei dieser Methode jedoch nicht.

Die S3-Leitlinie hat vier systematische Übersichtsarbeiten (Schoots, Roobol et al. 2015, Valerio, Donaldson et al. 2015, Wu, Ji et al. 2015, Gayet, van der Aa et al. 2016) über die Fusionsmethode im Vergleich mit der Standardbiopsie aus qualitativ guten prospektiven Kohortenstudien verglichen. Es ergaben sich höhere Raten nach Fusionsbiopsie bei der Detektion von klinisch signifikanten malignen Veränderungen. Es wurde über Differenzen zugunsten der Fusionsbiopsie in den Detektionsraten von 10,6% (Valerio, Donaldson et al. 2015) bzw. 5% (Gayet, van der Aa et al. 2016) berichtet. Die Metaanalyse dieser Studien der Leitlinie ergab eine Detektionsrate von klinisch signifikanten Läsionen von 1,54 bei wiederholter Biopsie im Gegensatz zu einer Rate von 1,10 (Schoots, Roobol et al. 2015) bei einer initialen Biopsie (Schoots, Roobol et al. 2015). Dies sieht auch die EAU so und benutzt die gleiche Studie für ihre Schlussfolgerung, dass die Fusionsbiopsie die Detektion von signifikanten Prostatakarzinomen bei einer wiederholten Biopsie verbessert, jedoch nicht bei einer initialen Biopsie (Mottet, Bellmunt et al. 2016). Brock et al. sagten 2015 über die Ergebnisse ihrer Studie, dass

die MRT-TRUS-Fusionsbiopsie die Detektionsrate des PCa nach vorheriger negativer Vorbiopsie optimiert, jedoch wurden gleichzeitig auch mehr klinisch signifikante Karzinome entdeckt. Sie raten auch dazu, bei einem unauffälligem MRT-Befund nicht auf die systematische Biopsie zu verzichten (Brock, Bodman et al. 2015). Die Fusionsbiopsie hat in einer Metaanalyse der EAU zufolge eine höhere Detektionsrate von klinisch signifikanten Tumoren als die Biopsie beim TRUS (Sensitivität von 0.91 vs. 0.76) und eine niedrigere Rate bei der Detektion von insignifikanten Tumoren (Sensitivität von 0.44 vs. 0.83) (Mottet, Bellmunt et al. 2016). Widersprüchliche Ergebnisse wurden bei initialen Biopsien gefunden hinsichtlich der Frage, ob die systematische Biopsie alleine oder kombiniert mit einer Fusionsbiopsie höhere Detektionsraten liefert (Panebianco, Barchetti et al. 2015, Baco, Rud et al. 2016, Mottet, Bellmunt et al. 2016). Die S3-Leitlinie meint auch, dass die Ergebnisse der Studien mit Vorsicht betrachtet werden müssen, da es methodische Ungenauigkeiten bzw. Unterschiede zwischen den Studien gab (Krebsgesellschaft, Krebshilfe et al. 2016). Schlenker et al. weisen in ihrem Artikel darauf hin, dass der Einsatz der MRT-gesteuerten Biopsie, trotz eines höheren technischen Aufwandes, im Vergleich zur systemischen TRUS-Biopsie zu vergleichbaren Kosten führt und nicht teurer ist (de Rooij, Crienen et al. 2014, Schlenker, Clevert et al. 2014). Sie betonen auch, dass trotz negativer Bildgebung in einem mpMRT ein Karzinom nicht sicher ausgeschlossen werden kann (Schlenker, Clevert et al. 2014).

## **1.5 Die Positronen-Emissions-Tomographie zur Diagnostik des Prostatakarzinoms**

Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein bildgebendes Untersuchungsverfahren, das funktionelle Prozesse im Körper darstellt und u.a. bei der Detektion von Tumoren hilft.

Dabei werden Moleküle verabreicht, die mit einem radioaktiven Nuklid markiert sind. Diese werden i.v. appliziert und anschließend wird die räumliche und zeitliche Verteilung der Stoffe bestimmt, die sich je nach Stoffwechselaktivität in unterschiedlichen Regionen des Körpers anreichern (Glatting 2016).

Man unterscheidet zwischen Metabolismus darstellenden Radiotracer (z.B. Fluordesoxyglucose (FDG) oder Cholin) und targetspezifischen Radiotracer (z.B. Prostata spezifisches Membranantigen (PSMA)). Das radioaktiv markierte Nuklid sendet Strahlen aus, wodurch die Verteilung der Substrate im Körper bestimmt werden kann (Glatting 2016).

Die radioaktiven Nuklide für die PET-Bildgebung sind Positronenemitter. Sie senden bei ihrem Zerfall ein Positron aus. Positronen sind positiv geladen und stellen Antiteilchen zu den negativ geladenen Elektronen dar. Die Positronen werden nach ihrer Entstehung im Kern mit den Elektronen abgebremst. Dadurch entsteht eine Materie-Antimaterie-Vernichtungsreaktion (Annihilation) und sie werden in zwei entgegengesetzte, 180Grad auseinanderfliegende  $\gamma$ -Quanten umgewandelt. Einige der  $\gamma$ -Quanten verlassen den Patienten und werden gleichzeitig in gegenüberliegenden Detektoren des Tomografen gemessen. Am Schluss erfolgt eine tomografische Bildrekonstruktion mit Hilfe des Computers (Glatting 2016). Die Detektoren setzen sich aus einem Szintillatorkristall, einem Lichtsensor mit Ausleseelektronik und einem Rechner zur Bildverarbeitung zusammen (Ziegler 2007, Glatting 2016). Szintillatoren sind Kristalle, die die von den  $\gamma$ -Quanten abgegebene Energie in sichtbares oder UV-Licht umwandeln können (Glatting 2016).

Mit der PET-Bildgebung können auch MRT- oder CT-Untersuchungen kombiniert werden, um eine genauere anatomische Zuordnung der auffälligen Areale zu ermöglichen, da eine PET alleine eine geringe anatomische Auflösung hat (Glatting 2016). So kann die Lokalisation der Tumore oder Metastasen noch genauer bestimmt werden. Vorteile der MRT-Bildgebung gegenüber der CT sind eine noch genauere Abbildung der anatomischen Strukturen, unterschiedliche Sequenzen für die funktionelle Bildgebung und dass es keine Strahlenbelastung gibt (Ratib and Beyer 2011, Herzog 2012, Glatting 2016, Herzog and Lerche 2016).

Laut der S3-Leitlinie kann primärer Prostatakrebs mit moderater Sensitivität von PET- oder PET/CT-Bildgebungen mit  $^{11}\text{C}$ - oder  $^{18}\text{F}$ - markierten Cholin- Derivaten (siehe Abschnitt Cholin) entdeckt werden (Krebsgesellschaft, Krebshilfe et al. 2016).

### 1.5.1 Tracer für die PET-Diagnostik beim Prostatakarzinom

Für die Diagnostik des PCa mittels PET muss es spezielle radiomarkierte Biomoleküle, Radiotracer (Radiopharmaka), geben, die exakt an das erkrankte Gewebe binden und dies dadurch darstellen. Ein Radiotracer ist die Verbindung eines nichtstrahlenden Trägerstoffs, Carrier, mit einer radioaktiven Substanz. Dieser muss eine Zielstruktur auf dem malignen Gewebe binden (Wängler and Wängler 2016).

Der am häufigsten in der PET-Bildgebung eingesetzte Stoff ist die FDG, die in der Verbindung mit radiomarkiertem Fluor als  $^{18}\text{F}$ -FDG eingesetzt wird und den Glukosemetabolismus von Zellen darstellt (Wängler and Wängler 2016). Die meisten Tumore haben einen erhöhten Energiebedarf und exprimieren zu viele Glucosetransporter auf ihrer Oberfläche (Smith 2000, Macheda, Rogers et al. 2005,

Wängler and Wängler 2016), sie nehmen somit verstärkt die 18F-Fluorodesoxyglucose auf. Deswegen lassen sich aber Tumore mit niedriger Malignität und geringer Wachstumsrate, aufgrund verminderter Expression von Glucostransporter, mit dem 18F-FDG-PET nur schlecht darstellen (Wängler and Wängler 2016).

Ein anderer Stoff ist das körpereigene Cholin, es wird mit radioaktivem Fluor als 18F-Ethylcholin, 18F-Methylcholin oder 11C-Cholin verwendet und reichert sich in Prostatakarzinomen an (Apolo, Pandit-Taskar et al. 2008, Wängler and Wängler 2016). Radiomarkierte Cholinderivate werden aber sowohl in malignes als auch benignes Gewebe aufgenommen, was eine Unterscheidung zwischen gesundem Gewebe, benigner Hyperplasie und einem PCa schwierig macht (Sutinen, Nurmi et al. 2004, Igerc, Kohlfurst et al. 2008, Wängler and Wängler 2016).

Eine weitere Zielstruktur ist die 1-amino-3-fluorine 18-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid (18F-FACBC). In ersten Studien ließ sich eine Verbesserung gegenüber der cholinbasierten PET zeigen. Jedoch weist auch dieser Tracer Limitationen in der Primärdetektion des PCa auf, wie sie von der cholinbasierten-PET bekannt sind (Turkbey, Mena et al. 2014, Maurer, Kubler et al. 2015).

Das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) ist ein Typ-II-Transmembranprotein. Es wird auf unterschiedlichen Tumoren und deren Neovaskulatur verstärkt exprimiert (Chang, O'Keefe et al. 1999a, Chang, Reuter et al. 1999b, Chang, Reuter et al. 2001, Haffner, Kronberger et al. 2009, Wang, Tavora et al. 2009, Samplaski, Heston W et al. 2011, Wängler and Wängler 2016). Es wird vermutet, dass es mit dem angiogenetischen Prozess des Tumors zu tun hat (Conway, Petrovic et al. 2006, Wängler and Wängler 2016). PSMA gilt als ein recht verlässlicher Marker für maligne Veränderungen der Prostata (Wängler and Wängler 2016). PSMA ist auf der Oberfläche der PCa-Zellen gebunden, anders als das PSA, was im Serum gemessen werden kann. PSMA wird von den meisten PCa und deren Metastasen exprimiert (Silver, Pellicer et al. 1997, Bostwick, Pacelli et al. 1998, Ghosh and Heston 2004, Kusumi, Koie et al. 2008, Ananias, van den Heuvel et al. 2009, Mannweiler, Amersdorfer et al. 2009, Minner, Wittmer et al. 2011, Rybalov, Ananias et al. 2014, Wängler and Wängler 2016). PSMA steigt auf PCa-Zellen an, vor allem bei zunehmender Androgenunabhängigkeit des Tumors, progredienter Erkrankung sowie bei Metastasierung (Israeli, Powell et al. 1994, Wright, Haley et al. 1995, Wright, Grob et al. 1996, Perner, Hofer et al. 2007, Wängler and Wängler 2016). Es ist aber nicht nur auf PCa-Zellen vorhanden, sondern kann auch in kleinen Mengen auf benignem Prostataepithel, Speicheldrüsen, im Dünndarm und auf einigen renalen Strukturen auftreten (Troyer, Beckett et al. 1995a, Silver, Pellicer et al. 1997, Wängler and Wängler 2016). Die Expressionsrate in malignen Prostatazellen ist aber bis zu 100-fach erhöht (Rajasekaran, Anilkumar et al. 2005, Drescher and Freesmeyer 2016). Deswegen kann durch eine verstärkte PSMA-Expression zwischen benignem und malignem Prostatagewebe unterschieden werden (Lapidus, Tiffany et al.

2000, Chikkaveeraiah, Bhirde et al. 2009, Wängler and Wängler 2016). Die Höhe des PSMA korreliert mit der Höhe des GS (Birtle, Freeman et al. 2005, Perner, Hofer et al. 2007, Wängler and Wängler 2016). Es wird als Grund, warum der PSMA-Wert bei Tumoren erhöht ist, vermutet, dass sich eine verstärkte Aufnahme von Folaten oder ein verstärkter Stoffwechsel von Polyglutamat-Folaten dahinter verbirgt, die selber als Wachstumsanregung für die Zellen wirken könnten (Yao and Bacich 2006, Yao, Parwani et al. 2008, Yao, Berkman et al. 2010, Wängler and Wängler 2016).

Es wurden Liganden entwickelt, die spezifisch am extrazellulären Anteil des PSMA binden können (Mease, Foss et al. 2013) und so eine PET-Bildgebung möglich machen. Der Vorteil bei der Nutzung des PSMA ist, dass eine stoffwechselunabhängige Bildgebung ermöglicht wird. Entzündliche und regenerative Veränderungen haben keinen oder nur geringen Einfluss auf die Darstellung, anders als bei 18F-FDG oder Cholinderivaten (Afshar-Oromieh, Zechmann et al. 2014, Maurer, Beer et al. 2014, Eiber, Nekolla et al. 2015, Duwel, Eiber et al. 2016).

Liganden sind laut S3-Leitlinie bis jetzt beim Primär-Staging in mehreren kleinen prospektiven oder retrospektiven Studien untersucht worden (Budaus, Leyh-Bannurah et al. 2016, Herlemann, Wenter et al. 2016, Krebsgesellschaft, Krebshilfe et al. 2016, Maurer, Gschwend et al. 2016, van Leeuwen, Stricker et al. 2016). Die Daten aus den Primärstudien mit einer histologischen Sicherung der PSMA-PET-Ergebnisse deuten auf eine hohe Sensitivität und Spezifität hin. Die Aussagekraft der Studien ist jedoch derzeit noch begrenzt, da die Fallzahlen nur von 30-130 reichen.

Seit 2016 sagt die S3-Leitlinie, dass die Rolle der PET-Hybrid-Bildgebung mit radioaktiv markierten PSMA-Liganden im primären Staging noch unklar ist. Sie sollte deswegen nur in kontrollierten Studien erfolgen, da die Datenlage noch unzureichend ist (Krebsgesellschaft, Krebshilfe et al. 2016).

Falls eine Rezidivdiagnostik erfolgt, kann eine PET-Hybrid-Bildgebung mit radioaktiv markierten PSMA-Liganden zur Beurteilung der Tumorausdehnung erfolgen, wenn sich daraus eine therapeutische Konsequenz ergibt, laut S3-Leitlinie.

## 1.6 Fragestellung

Da Prostatakrebs spät Symptome hervorruft, wird er, wenn keine Früherkennungsmaßnahmen durchgeführt werden, meist auch erst spät entdeckt und ist dann schon fortgeschritten. Aktuell wird das PCa vor allem mittels des PSA-Werts, der DRU und einer systematischen Mehrfachbiopsie detektiert. Zur Sicherung des Krebses werden Biopsien durchgeführt, die jedoch nicht zielgenau sind und falsch negativ ausfallen können. Dadurch besteht das Risiko, dass die Tumorausdehnung und -differenzierung unterschätzt wird. Wiederholte Biopsien sind für den Patienten unangenehm und führen Risiken mit sich. Zielgerichtete Biopsien erscheinen wünschenswert, da hierbei die Detektionsrate bei ggf. verringerter Biopsieentnahme gesteigert werden kann. Eine frühzeitige und genaue Diagnose hat einen erheblichen Einfluss auf Prognose und Therapieplanung.

In den letzten Jahren hat das mpMRT in der Detektion an Stellenwert gewonnen. Es gilt in Fachkreisen als neuer Goldstandard in der Bildgebung des primären PCa nach erfolgter negativer Biopsie (Leitlinienprogramm-Onkologie, Krebsgesellschaft et al. 2019). Ebenfalls steigt die Zahl zielgerichteter Fusionsbiopsien bei der Primärdiagnostik immer mehr an.

Daher war das Ziel dieser Doktorarbeit herauszufinden, ob die Kombination von mpMRT und PSMA-PET in der Diagnostik des Prostatakarzinoms helfen kann, die Detektionsrate zu erhöhen.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

In die vorliegende retrospektive Analyse wurden 64 konsekutive Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum vom 21.02.2013 bis 22.07.2015 in der Urologischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München am Klinikum rechts der Isar nach zuvor erfolgter  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/mpMRT-Untersuchung eine transrektale Prostatabiopsie erhalten haben.

Alle Patienten hatten mind. eine negative Vorbiopsie. 49 Patienten erhielten neben der transrektalen 12-fachen Standardbiopsie zusätzlich noch gezielte Targetbiopsien (apparative Fusionsbiopsie) der in der Bildgebung aufgefallenen verdächtigen Läsionen. Diese Fusionsbiopsie wurde sowohl mit einem experimentellen Fusionsbiopsiesystem als auch mit einer kognitiven Fusion durchgeführt (Zettinig, Shah et al. 2015).

Die retrospektive Datenanalyse und Veröffentlichung wurde von der Ethikkommission genehmigt.

Die Informationen über die Daten der Patienten wurden dem elektronischen Krankenhausinformationssystem (SAP) als auch den Patientenklinakten entnommen.

### 2.2 Datenbank

Die Daten der Patienten wurden in einer Excel-Tabelle geführt (Microsoft Office Excel 2007).

Folgende Daten der Patienten wurden erfasst und in die Datenbank aufgenommen:

- Geburtsdatum
- Quelle, aus der die Patienteninformation stammt (elektronisches Krankenhausinformationssystem SAP, Patientenklinakten)
- weitere Informationen (Begleiterkrankungen, V.a. Malignome)

- Vorbiopsien (Anzahl, Datum)
- PSA-Wert gesamt (ng/ml)
- Datum der PSMA-PET/MRT-Untersuchung
- Gewicht des Patienten (kg)
- injizierte Aktivität in MBq
- Zeit (min) nach Injektion bis Aufnahme
- Art der Fusion: kognitiv oder experimentelles apparatives Fusionsbiopsiesystem
- Datum der Biopsie
- Tumor gefunden in der Histologie: ja / nein
- Anzahl aller Stenzen gesamt
- Anzahl aller positiven Stenzen
- Targetbiopsie: Anzahl gesamt
- Targetbiopsie: Anzahl positiv
- Random Biopsie: Anzahl gesamt
- Random Biopsie: Anzahl positiv
- Gleason-Score gesamt
- Lokalisationen:
  - rechts basal
  - rechts zentral
  - rechts apikal
  - links basal
  - links zentral
  - links apikal

Zu jeder oben erwähnten Lokalisation wurden die PIRADS-Bewertung (1-5) für den MRT-Teil der PET/MRT und der 5-Punkte-Likert-Score (s. 2.3.3) für den PET-Teil der PET/MRT, der GS, der Tumorbefall in % sowie die max. Läsionsgröße des Karzinoms in mm angegeben.

- zu jeder der Targetbiopsien I, II, III:
  - in welcher Lokalisation sie durchgeführt wurden
  - Karzinom: ja / nein
  - Tumorbefall in %
  - GS



- PIRADS-Bewertung (1-5)
- 5-Punkte-Likert-Score
- maximale Läsionsgröße in mm
- Prostata, Bemerkung, wo positiv
- weiteres Procedere und sonstige Informationen

### 2.3 <sup>68</sup>Gallium-PSMA-11 PET/mpMRT

Alle Patienten, die in die retrospektive Analyse eingeschlossen wurden, haben eine kombinierte <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/mpMRT der Prostata in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Klinikums rechts der Isar in München erhalten. Die Indikation für diese Untersuchung war eine negative Vorbiopsie der Prostata in der Anamnese sowie ein weiterhin bestehender Tumorverdacht (PSA-Erhöhung bzw. suspekter Tastuntersuchung). Jeder Patient wurde vor der Untersuchung über sie aufgeklärt und erklärte sich schriftlich mit ihr einverstanden.

#### 2.3.1 Herstellung von <sup>68</sup>Ga-PSMA-11

2012 wurde am deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg von der Gruppe um Eder et al. ein niedermolekularer Inhibitor gegen PSMA entwickelt, der an das aktive Zentrum des extrazellulären Teils des PSMA bindet (Eder, Schafer et al. 2012). Dieser Inhibitor wird mit radioaktivem <sup>68</sup>Gallium (HOCH<sub>3</sub><sup>+</sup>) (Halbwertszeit (HWZ) von 67,6 Minuten) markiert. Beide werden zusammen als <sup>68</sup>Ga-PSMA Glu-NH-CO-NH-Lys-(Ahx)-[<sup>68</sup>Ga(HBED-CC)] bezeichnet (Eder, Schafer et al. 2012). Durch diesen Komplex aus Inhibitor und radioaktivem <sup>68</sup>Gallium wird das PSMA in der PET-Bildgebung darstellbar. Dieser Komplex wurde in der retrospektiven Analyse verwendet.

Zur Herstellung des radioaktiven Galliums wird ein <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga Radionuklid-Generator (iThemba Labs, Kapstadt, Südafrika) benutzt. Außerdem wird ein voll automatisches Modul (Scintomics, Fürstfeldbruck, Deutschland), eine Guanosine-Monophosphat-Einwegskassette sowie ein Reagenzien-Set (ABX, Radeberg, Deutschland) (Eder, Schafer et al. 2012, Schafer, Bauder-Wust et al. 2012) verwendet. Das fertige Produkt wird in einer isotonischen phosphatgepufferten Salzlösung aufgelöst und anschließend

steril gefiltert. Die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-Ligand-Komplex-Lösung wurde den Patienten i.v. als Bolus appliziert (Durchschnitt: 144 MBq, Median von 143 MBq, IQR: 93 - 218). Die Aktivität des radioaktiven Tracers variiert aufgrund der kurzen HWZ des  $^{68}\text{Ga}$  sowie der variablen Auswaschungs-Effektivität des  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  Radionuklid-Generators (Eder, Schafer et al. 2012, Schafer, Bauder-Wust et al. 2012). Der Tracer wird renal eliminiert.

### 2.3.2 Durchführung der $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/mpMRT

Die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/mpMRT wurde in einem integrierten Ganzkörper- PET/MRT parallel durchgeführt (Siemens Biograph mpMRT, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland).

Das mpMRT (siehe Einleitung) bestand aus einer hochauflösenden 3D T2- SPACE Sequenz, einer diffusionsgewichteten axialen Sequenz (DWI) (Werte von 50, 400 und 800  $\text{s}/\text{mm}^2$ ) und einer Sequenz mit dynamischer Kontrastverstärkung (DCE) (3D TWIST, temporal resolution 4,25s) (Eiber, Nekolla et al. 2015).

Gleichzeitig zu der mpMRT-Untersuchung wurde ein 15-minütiger PET-Scan (siehe Einleitung) durchgeführt (Eiber, Nekolla et al. 2015).

Die Patienten mussten vor der Untersuchung im PET 6 Stunden nüchtern bleiben. Als erstes wurde den Patienten der Tracer mit durchschnittlich 144 MBq gespritzt. Die  $^{68}\text{Ga}$ -PET wurde aufgrund der HWZ von  $^{68}\text{Ga}$  sowie der Kinetik von  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 zwischen 45 und 70 min nach der Tracer-Injektion geplant.

Die Untersuchung wurde nach durchschnittlich 53 min und einem Median von 51 min (IQR: 30-78) nach der intravenösen Tracer-Injektion mit dem  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 durchgeführt.

Vor der Bildgebung haben die Patienten Lasix® (20 mg Furosemid) verabreicht bekommen. Da der Tracer über die Niere ausgeschieden wird, würde dieser in der Blase verstärkt dargestellt werden. Da es nach Lasixgabe zu einer forcierten Diurese kommt, wird damit die Menge von  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 zum Zeitpunkt der PET-Aufnahme reduziert. Außerdem wurde der Enddarm mit Ultraschallgel gefüllt, was zur Darstellung der Darmwand und Reduktion der Darmmotilität führt und dadurch zu einer besseren Darstellung der Prostata.

Die mpMRT- und die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET-Bildgebung laufen gleichzeitig ab. Die PET wurde in 3-D durchgeführt. Als erstes wurde ein Primärs캔 (Lokalizier Scan) durchgeführt, der einer ersten Orientierung dient. Es werden vier Bettpositionen von der HWS bis zum Oberschenkel gefahren. Pro Bettposition werden 3-4 min benötigt. Anschlie-

ßend wird das Kontrastmittel Dotarem® (Gadotersäure) gespritzt, welches für die intravasale Darstellung in der mpMRT benötigt wird. Es bildet die Perfusion ab. Abschließend werden die Bilder der mpMRT und der PET übereinandergelegt.

### 2.3.3 Auswertung der mpMRT/PET

Die mpMRT-Bilder wurden von einem Radiologen (10 Jahre Berufserfahrung) vom Klinikum rechts der Isar mittels einer kommerziellen Software (Easy Vision, Philips, Best, Niederlande) ausgewertet. Die PET-Bilder hat ein Nuklearmediziner (10 Jahre Berufserfahrung), ebenfalls vom Klinikum rechts der Isar, mit Hilfe eines kommerziellen Bildprogramms (Syngo TrueD; Siemens Medical Solution, Erlangen, Deutschland) ausgewertet.

Anschließend wurden die <sup>68</sup>GA-PSMA-PET/MRT-Bilder noch einmal zusammen von einem doppelt ausgebildeten Radiologen und Nuklearmediziner (10 Jahre Berufserfahrung) ausgewertet. Dabei wurden beide Systeme verwendet.

Alle Untersucher waren in Bezug auf pathologische Patientendaten verblindet.

Dabei erfolgte eine Gliederung der Prostata in Sextanten. Die linke und rechte Prostatahälfte wurden in ihre apikalen, medialen und basalen Abschnitte unterteilt.

Für die Auswertung der mpMRT-Bilder wurde von den Radiologen die PIRADS-Klassifikation Version 1.0 benutzt (siehe 1.1) (Barentsz, Richenberg et al. 2012).

In der PET wurde jede fokale Aufnahme von <sup>68</sup>Ga-PSMA-11, die signalstärker als die der Umgebung war und nicht mit einer physiologischen Anreicherung erklärt werden konnte, als verdächtig für Malignität eingestuft. Die PET-Bilder wurden mittels einer Fünf-Punkte-Skala (Likert-Score) auf die Wahrscheinlichkeit eines vorliegenden Karzinoms hin ausgewertet: 1. PCa sehr unwahrscheinlich, 2. PCa unwahrscheinlich, 3. PCa fragwürdig, 4. PCa wahrscheinlich, 5. PCa sehr wahrscheinlich.

### 2.3.4 Ablauf der Biopsie

In Zusammenarbeit mit der Urologie des Klinikums rechts der Isar in München und der Abteilung für Computer Aided Medical Procedures, CAMP/TUM vom Institut für Informatik (A. Shah, O. Zettinig, B. Frisch, N. Navab) wurde ein neues, kombiniertes PSMA-PET/MRT-TRUS-Fusionsbiopsiesystem entwickelt. Dabei werden die Bilder der PSMA-PET/MRT-Untersuchung mit dem transrektalen Ultraschallbild in Echtzeit

übereinander gelagert (fusioniert). Unmittelbar danach werden gezielt Biopsien aus den auffälligen Läsionen der zuvor durchgeführten PSMA-PET/mpMRT-Untersuchung entnommen.

#### Aufbau der Fusionsbiopsie:

Es wurde ein Ultraschallgerät (Hitachi AVIUS® EUP-V53W) eingesetzt, welches man auch für herkömmliche TRUS-gesteuerte Biopsien mit der zugehörigen Sonde benutzt (Hitachi, Endocavity - HI Vision, EUP-V53W, 4-8 MHz).

Zum Versuchsaufbau wurde eine Infrarotkamera (NDI) hinzugefügt. An der TRUS-Sonde wurden vier optische Marker installiert, welche in der Lage sind, infrarotes Licht zu reflektieren. Es wurden vier weitere optische Marker an der Patientenliege befestigt. Die Kamera sendet das Infrarotlicht aus, welches von dem Marker an der Sonde des Ultraschallgeräts sowie von den Markern an der Liege reflektiert wird. Dadurch werden die Position der Sonde und die des Patienten exakt im Raum erkannt. Dabei handelt es sich um optisches Tracking, das die genaue Überlagerung der Live-Bilder des Ultraschalls B-Bildes mit den Bildern der PSMA-PET/MRT-Untersuchung ermöglicht. Die exakte Erkennung der Sonde im Raum ist wichtig, da sonst die beiden Bilddatensätze nicht exakt fusioniert werden könnten und so in einer ungenauen Biopsie resultieren würden. Die Kamera muss während der gesamten Untersuchung freie Sicht auf die Referenzpunkte an der Sonde und der Liege haben.



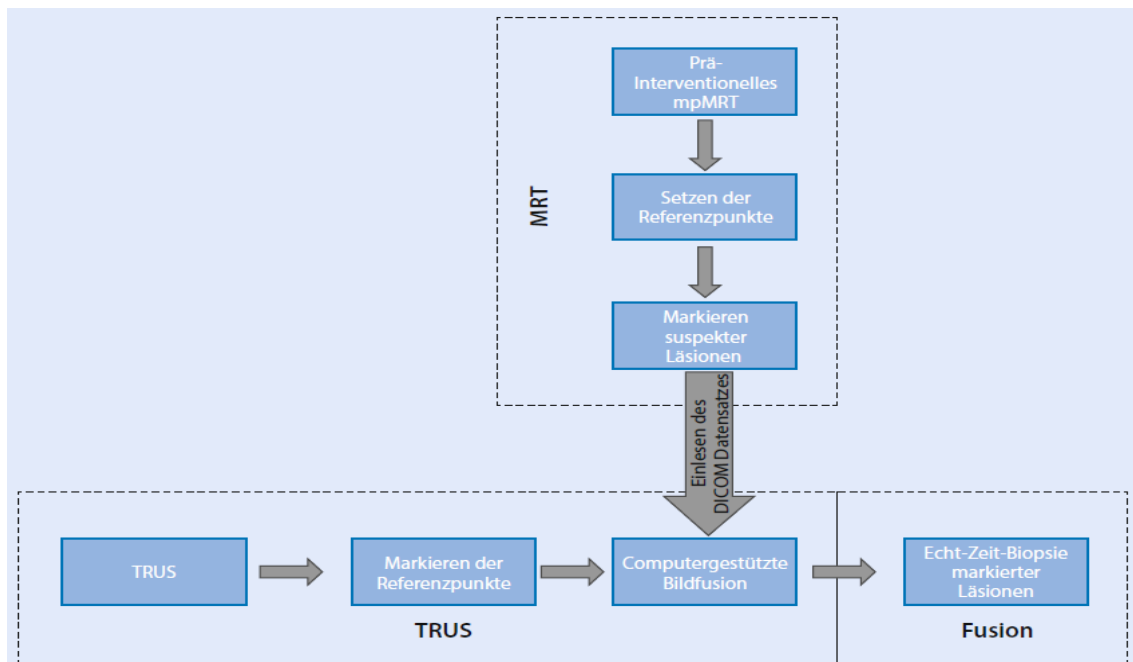
**Abb. 1:** PSMA-PET/MRT-TRUS-Fusionsbiopsiesystem (Gesterkamp, Westenfelder et al. 2020)

### Ablauf der Fusionsbiopsie:

Bei der Fusionsbiopsie handelt es sich um einen ambulanten Eingriff nach einer zeitgerechten vorherigen Aufklärung und Vorbereitung nach Standard (perioperative Antibiose nach Ausschluss eines aktiven Harnwegsinfektes, abführenden Maßnahmen mittels Suppositorium, Gerinnungskontrolle und Analgesie mittels Suppositorium).

Die Patienten befinden sich während der Biopsie in der Steinschnittlage.

1. Vor der Biopsie werden die DICOM-Datensätze des MRT eingelesen. Gleichzeitig wird die Infrarotkamera aufgebaut und die vier Kugeln werden für das optische Tracking an der Patientenliege befestigt. Die Kugeln an der Ultraschallsonde sind bereits fest installiert.
2. Es wird ultraschallgesteuert mittels eines Lokalanästhetikums (10-20ml Mepivacain 1%) ein periprostatischer Block gesetzt. Dabei erfolgt beidseits eine Injektion in die neurovaskulären Bündel im Bereich des Prostata-Samenblasen-Winkels.
3. Anschließend wird ein 3D-Ultraschallscan der Prostata mittels des TRUS durchgeführt und im Ultraschallbild werden Referenzpunkte anatomischer Gegebenheiten festgesetzt, die später mit den Referenzpunkten in der PSMA-PET/MRT überlagert werden (manuelle rigide Fusion). Gleichzeitig erfolgt eine automatisierte computergestützte Fusion der Bilddatensätze (computergestützte rigide Fusion).
4. Der durchführende Urologe entscheidet nach Durchsicht, welche Fusion der Bilddatensätze für die Fusionsbiopsie verwendet wird. Dabei kam zunächst eine rigide Fusion und in der weiteren Entwicklung des Fusionsbiopsiesystems eine elastische Fusion zur Anwendung. Die Dauer der Bildfusion anhand der Referenzpunkte - die Bilder der PSMA-PET/MRT müssen mit dem Ultraschallbild überlagert werden - beträgt etwa fünf Minuten mehr als die einer normalen Biopsie. Nach der Fusion dürfen die Patienten ihre Lage nicht mehr verändern, da es sonst zu Ungenauigkeiten in der Bildfusion und damit auch in der Biopsie käme.
5. Es wird zunächst eine fusionierte, zielgerichtete Biopsie der auffälligen Bereiche der PSMA-PET/MRT durchgeführt. Dabei werden üblicherweise 1-2 Targetbiopsien, mit je 2 Stanzen, entnommen.
6. Darauf folgt die systematische 12-fach TRUS-gestützte Biopsie aus folgenden Lokalisationen: rechts bzw. links jeweils basal, zentral und apikal.
7. Die Stanzen werden auf mit Natriumchlorid befeuchtetem Papier in Histokassetten asserviert, in Formaldehyd konserviert und anschließend zur pathologischen Untersuchung versandt.



**Abb. 2:** Darstellung der Fusionsbiopsie (Westenfelder, Eiber et al. 2016)

### 2.3.5 Histologische Aufarbeitung

Die pathologische Aufarbeitung erfolgte dabei standardisiert. Sie wurde von mehreren erfahrenen Pathologen des Klinikums rechts der Isar durchgeführt und lief unter klinischen Standardbedingungen ab (van der Kwast, Lopes et al. 2003, Westhoff and Ritter 2016).

Die pathologische Auswertung der Proben wurde, ohne Kenntnisse über die Ergebnisse der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/MRT, verblindet durchgeführt.

Van der Kwast empfiehlt, die Zylinder nach der Entnahme einzeln einzubetten und zu untersuchen. Die Stenzen sollten in einer vierprozentigen Formaldehydlösung in dem Transportbehältnis aufbewahrt, dort zwischen Netzen oder Papier fixiert und in einzelnen Kassetten verpackt werden, bevor man sie an die Pathologie schickt.

Die histopathologische Aufarbeitung erfolgte in Paraffin-Wachsblöcken. Für die Risikoklassifizierung muss die Länge des Stanzzyinders angegeben werden (van der Kwast, Lopes et al. 2003, Westhoff and Ritter 2016). Auch hier erfolgte die Auswertung auf Sextantenbasis (s.o.). Bei der Untersuchung der Sextanten wurden die Proben auf das Vorhandensein eines PCa untersucht. Fiel der Befund positiv für ein PCa aus, wurden die Länge des Stanzzyylinderbefalls und der GS bestimmt (siehe 1.1).

## 2.4 Auswertung der Daten / Statistische Analyse

Die Befunde der Bildgebung sowie die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung wurden für jeden Patienten und für jeden Prostatasextanten sowohl mit den Ergebnissen der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET als auch mit denen der mpMRT verglichen. Von den 64 Patienten, die in der Datenbank erfasst wurden, konnten 57 für die Auswertung verwendet werden. Die Ergebnisse von sieben Patienten konnten aufgrund nicht auswertbarer Bildgebungen, was für alle Sextanten galt, nicht mit einbezogen werden. Die Daten wurden nach dem histologischen Ergebnis sowie dem Befund der jeweiligen Bildgebung ausgewertet. Die Ergebnisse wurden in mehreren Tabellen, die nach der Lokalisation unterteilt sind, erfasst. Grundsätzlich waren die Tabellen folgendermaßen aufgebaut: Auf der x-Achse wurden die histologischen Ergebnisse erfasst. Diese wurden nach dem neuen, anerkannten Grading-System der *International Society of Urological Pathology* (ISUP), welches von der Gruppe um Epstein et al. 2013 am John- Hopkins-Hospital entwickelt wurde, erfasst. Dabei werden die Patienten in fünf Gleason-Graden eingeteilt: Gruppe 1 (bisheriger GS  $\leq 6$ ), Gruppe 2 (bisheriger GS 3+4=7a), Gruppe 3 (bisheriger GS 4+3=7b), Gruppe 4 (bisheriger GS 8) und Gruppe 5 (bisheriger GS 9–10) (Pierorazio, Walsh et al. 2013). Auf der y-Achse wurde das Ergebnis der Bildgebung des mpMRT PIRADS bzw. der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET-Bildgebung (1, 2, 3, 4, 5) (Erklärung s. 2.3.3.) dargestellt. Die Daten aus der Datenbank wurden dabei sextantenbasiert, rechts- bzw. linksbasiert und patientenbasiert ausgewertet. Die Ergebnisse der Targetbiopsien wurden separat für die mpMRT und die PSMA-PET ausgewertet. Von den 63 Targetbiopsien, die entnommen wurden, haben wir nur die für die Auswertung einbezogen, bei denen entweder der PIRADS-Score der mpMRT und/oder der Likert-Score der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET mit  $\geq 3$  in der Fünf-Punkte-Skala bewertet wurde.

Bei der patientenbasierten Auswertung wurde für jedes bildgebende Verfahren der jeweils höchste Wert pro Patient und damit der suspekteste Wert der jeweiligen Bildgebung, incl. der zugehörigen Histologie, erfasst. In weiteren Tabellen wurden anschließend die Ergebnisse der Targetbiopsien hinzuaddiert.

In einer weiteren Auswertung wurde zwischen den Seiten der Prostatabiopsien - links und rechts - unterschieden. Es wurden insgesamt vier Tabellen angelegt, pro Seite jeweils eine mpMRT PIRADS- und eine für die PSMA-PET-Auswertung. Bei jedem Patienten wurden pro Seite und Bildgebung drei Werte (mpMRT oder PET links bzw. rechts basal, zentral, apikal) verglichen und der jeweils höchste Wert der entsprechenden Bildgebung erfasst. Falls vorhanden, wurde ebenfalls der höchste GS erfasst. Auch hier wurden, für die rechte und linke Seite getrennt, Targetbiopsie-Auswertungen durchgeführt. Die Ergebnisse der oben beschriebenen Auswertung wurden, wieder je-

weils für jede Seite und bildgebendes Verfahren, mit den Ergebnissen der Targetbiopsien berücksichtigt.

Die letzte Auswertung wurde sextantenbasiert durchgeführt. Bei dieser Auswertung wurde jeder Sextant einzeln für die mpMRT- und die PSMA-PET-Ergebnisse sowie für die dazugehörigen Histologie-Ergebnisse ausgewertet. Für jedes bildgebende Verfahren wurden jeweils alle Werte für rechts basal, rechts zentral, rechts apikal, links basal, links zentral und links apikal ausgewertet. Dadurch ergeben sich für jede Bildgebung sechs Auswertungstabellen. Diese sechs Tabellen wurden in einer zusammenfassenden Tabelle addiert. Für diese Zusammenfassung wurden zudem in einer weiteren Tabelle alle Targetbiopsien berücksichtigt, sodass sich eine Zusammenfassung aller Sextanten in jeder Bildgebung ergibt und eine weitere Zusammenfassung, in der die Targetbiopsien enthalten sind.

In der abschließenden Gesamtauswertung wurde jedes Ergebnis der Bildgebung und jedes histologische Ergebnis der Biopsien sowie der Targetbiopsien zusammen in einer Tabelle erfasst. Auf der x-Achse wurden die Werte der PSMA-PET angegeben, auf der y-Achse die mpMRT PIRADS-Werte. Zusätzlich wurde zugeordnet, ob in der jeweiligen Biopsie ein Karzinom festgestellt wurde, und wenn ja, welcher GS vorhanden war. Auf diese Weise konnte für jeden Patienten jede Biopsie im Hinblick auf ihre Auffälligkeiten in beiden bildgebenden Verfahren sowie in der Histologie bewertet werden.

Für die patienten-, die seiten- und die sextantenbasierte Auswertung sowie die patienten- und sextantenbasierte Gesamtauswertung wurden jeweils für die mpMRT- und die PSMA-PET-Auswertung die Sensitivität, die Spezifität und der Youden-Index berechnet. Die Sensitivität beschreibt die Anzahl tatsächlich Erkrankter, bei denen ein Test zutreffend positiv ausfällt, im Verhältnis zur Zahl aller Erkrankten, d. h. bei wie vielen Erkrankten die Krankheit durch den Test erkannt wird. Sie berechnet sich aus dem Quotienten aus allen richtig positiv getesteten Patienten und der Summe aus wiederum allen richtig positiv und allen als falsch negativ Getesteten. Die Spezifität beschreibt die Anzahl tatsächlich Gesunder, bei denen ein Test zutreffend negativ ausfällt, im Verhältnis zur Anzahl aller Gesunden, d. h. bei wie vielen Gesunden die Krankheit durch den Test ausgeschlossen wird. Sie berechnet sich aus dem Quotienten aus allen richtig negativ Getesteten und der Summe aus wiederum allen richtig negativ und allen als falsch positiv Getesteten. Anhand des Youden-Index kann bestimmt werden, welcher der genaue Schwellenwert ist, um bei einer Berechnung zwei Messgruppen zu unterscheiden (Youden 1950). Er berechnet sich folgendermaßen:  $\text{Sensitivität} + \text{Spezifität} - 1$  (Moosbrugger and Kelava 2011). Je höher das Ergebnis ist, desto genauer kann der untersuchte Test Kranke und Gesunde voneinander trennen (Moosbrugger and Kelava 2011).



## 3 Ergebnisse

### 3.1 Eigenschaften des Patientenkollektivs

Das Alter der Patienten reichte von 48 bis 77 Jahren, bei einem Median von 63 Jahren. Der zeitliche Abstand von der Durchführung der Bildgebung bis zur Biopsie betrug im Durchschnitt 50 Tage (von 2 – 383 Tagen) bei einem Median von 34 Tagen. Der PSA-Wert vor der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/mpMRT reichte von 3,96 – 25,8 ng/ml, bei einem Median von 9,4 ng/ml (IQR 7,7 – 12,6 ng/ml). Es hatten 22 (38,6%) Patienten eine negative Vorbiopsie, 20 (35,1%) hatten zwei negative Vorbiopsien und 6 (10,5%) hatten bis zu drei negative Vorbiopsien. Bei 9 (15,8%) Patienten ist nicht bekannt, wie viele negative Vorbiopsien sie hatten.

### 3.2 Histologische Ergebnisse der Biopsien

Bei insgesamt 35 der 57 Patienten (61,4%) wurde durch die Biopsie ein PCa entdeckt, wohingegen sich bei 38,6% (n=22) der Patienten kein PCa zeigte (Tab. 1).

	Gleason-Grad-Gruppen					
	Kein Ca	1	2	3	4	5
patientenbasiert	22	10	17	4	3	1
seitenb. Links	29	9	16	1	1	1
seitenb. Rechts	34	8	10	3	2	
sextantenbasiert	260	24	43	9	5	1

**Tab. 1:** Befund der Histologie im Bezug zum Ort der Biopsie

Der mediane PSA-Wert bei Patienten ohne PCa lag bei 9,1 ng/ml (IQR: 7,75 – 11,28). Bei Patienten mit PCa lag er bei 9,5 ng/ml (IQR: 7,7 – 14,07), wobei keine Korrelation zu den Gleason-Grad-Gruppen gezeigt werden konnte.

Der Median der Gleason-Grad-Gruppen lag bei 7a. Eine Gleason-Grad-Gruppe von 1 kam 10-mal vor (28,6%), eine von 2 17-mal (48,6%), von 3 4-mal (11,4%), von 4 3-mal (8,6%) und von 5 1-mal (2,9%). Der GS aus der Gleason-Grad-Gruppe 5 lag bei 9, ein GS von 10 wurde bei keinem Patienten festgestellt (Tab. 1).

Teilt man die Biopsien, incl. der Targetbiopsien, auf die Seiten links und rechts auf, aus denen die Biopsien entnommen wurden, wurde auf der rechten Seite bei 40,4% (n=23/57) ein PCa gefunden und auf der linken Seite bei 49,2% (n=28/57) (Tab. 1).

Insgesamt wurde von 342 untersuchten und auswertbaren Sextanten bei 24% (n=82) ein PCa festgestellt (Tab. 1).

### **3.3 Korrelation der mpMRT und der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET mit dem histologischen Ergebnis bei Prostatastanzbiopsie**

#### **3.3.1 Patientenbasierte Auswertung**

Betrachtet man die Ergebnisse für die patientenbasierte Gesamtauswertung auf Bildungsebene, wird ersichtlich, dass 17,1% (n=6) von insgesamt 35 Patienten mit histologisch gesichertem PCa im mpMRT eine PIRADS-Läsion von 1-2 zeigten. Diese Patienten wiesen eine Gleason-Grad-Gruppe von 1 (4 Patienten) und 2 (2 Patienten) auf (Tab. 2). In der PET-Bildgebung hatten 5,7% (n=2) von 35 Patienten einen Score von 1-2 (je ein Patient mit einer Gleason-Grad-Gruppe von 1 bzw. 2) (Tab. 3).

Eine PIRADS-Läsion von 3 im mpMRT zeigten 22,9% (n=8) der Patienten mit gesichertem PCa. Diese Patienten wiesen eine Gleason-Grad-Gruppe von 1 (2 Patienten), 2 (5 Patienten) bzw. 3 (1 Patient) auf (Tab.2). Einen Score von 3 in der PET-Bildgebung hatten 14,3% (n=5) der Patienten mit gesichertem PCa, wobei 3 bzw. 2 Patienten eine Gleason-Grad-Gruppe von 1 bzw. 2 aufwiesen (Tab. 3).

Eine PIRADS-Läsion von 4-5 im mpMRT zeigten 60% (n=21) der Patienten mit gesichertem PCa. Diese Patienten wiesen eine Gleason-Grad-Gruppe von 1 (4 Patienten), 2 (10 Patienten), 3 (3 Patienten), 4 (3 Patienten) bzw. 5 (1 Patient) auf (Tab. 2). Einen Likert-Score von 4-5 im PET hatten 80% (n=28) der Patienten mit gesichertem PCa.

Diese Patienten wiesen eine Gleason-Grad-Gruppe von 1 (6 Patienten), 2 (14 Patienten), 3 (4 Patienten), 4 (3 Patienten) bzw. 5 (1 Patient) auf (Tab. 3).

In der mpMRT-Auswertung wurden 3 Patienten mit einer PIRADS-Läsion von 4 bewertet, obwohl bei ihnen kein PCa festgestellt werden konnte. Es wurden allerdings alle Patienten mit einer hohen Gleason-Grad-Gruppe auch mit einem hohen PIRADS-Score bewertet (Tab. 2).

Im Gegensatz dazu hatten 13 Patienten ein Hochrisiko PSMA-PET von 4-5, obwohl bei ihnen kein PCa nachgewiesen werden konnte. Aber auch hier wurden alle Patienten mit einer hohen Gleason-Grad-Gruppe ebenfalls mit einem hohen Score im PSMA-PET bewertet (Tab. 3).

Setzt man bei der Berechnung der Sensitivität und Spezifität den Cut-off- Wert für ein negatives Ergebnis in der mpMRT bei den PIRADS-Läsionen von 1-2 und somit ein positives Ergebnis bei 3-5 an, ergeben sich eine Sensitivität von 0,83 und eine Spezifität von 0,50. Der Youden-Index beträgt hierbei 0,33.

Vergrößert man die Gruppe für ein negatives Ergebnis um die Läsion 3, was einem unklaren Befund entspricht, und verkleinert die Gruppe für ein positives Ergebnis auf die Läsionen 4-5, so ergeben sich eine Sensitivität von 0,60, eine Spezifität von 0,86 sowie ein Youden-Index von 0,46 (Tab. 2).

Beim PSMA-PET ergaben sich bei Einteilung der Gruppen für eine Likert-Skalen-Wertung von 1-2 für ein negatives Ergebnis und für eine Likert-Skalen-Wertung von 3-5 für ein positives Ergebnis eine Sensitivität von 0,94, eine Spezifität von 0,18 und ein Youden-Index von 0,12.

Erweitert man auch hier die Gruppe für ein negatives Ergebnis auf die Läsionen von 1-3, ergeben sich eine Sensitivität von 0,80, eine Spezifität von 0,41 sowie ein Youden-Index von 0,21 (Tab. 3).

		Gleason-Grad-Gruppen						
		Kein Ca	1	2	3	4		5
mp MRT PIRADS	1	2	1	1			4	
	2	9	3	1			13	
	3	8	2	5	1		16	
	4	3	2	6	1	1	13	
	5		2	4	2	2	1	11
		22	10	17	4	3	1	57

**Tab. 2:** Patientenbasierte Auswertung incl. Targetbiopsien mpMRT PIRADS

		Gleason-Grad-Gruppen						
		Kein Ca	1	2	3	4	5	
PSMA- PET	1	2						2
	2	2	1	1				4
	3	5	3	2				10
	4	10	3	1		1		15
	5	3	3	13	4	2	1	26
		22	10	17	4	3	1	57

**Tab. 3:** Patientenbasierte Auswertung incl. Targetbiopsien PSMA-PET

### 3.3.2 Seitenbasierte Auswertung

Bei der seitenbasierten Auswertung zeigten sich zwischen den einzelnen Seiten keine wesentlichen Unterschiede, sodass die Ergebnisse in einer gemeinsamen Auswertung dargestellt werden, in der die Seiten links und rechts zusammengefasst sind.

37,3% (n=19) von insgesamt 51 Seiten mit histologisch gesichertem PCa zeigten im mpMRT eine PIRADS-Läsion von 1-2. Diese Seiten wiesen eine Gleason-Grad-Gruppe von 1 (10 Seiten) und 2 (9 Seiten) auf (Tab. 4). In der PET-Bildgebung hatten 29,4% (n=15) von 51 Seiten mit histologisch gesichertem PCa einen Score von 1-2, wobei 8 bzw. 7 der Seiten eine Gleason-Grad-Gruppe von 1 bzw. 2 aufwiesen (Tab. 5).

Eine PIRADS-Läsion von 3 im mpMRT zeigten 19,6% (n=10) der Seiten mit histologisch gesichertem PCa. Diese Seiten wiesen eine Gleason-Grad-Gruppe von 1 (2 Seiten), 2 (7 Seiten) bzw. 3 (1 Seite) auf (Tab. 4). In der PET-Bildgebung hatten 11,8% (n=6) der Seiten einen Score von 3, wiesen aber ein PCa auf. Jeweils 3 Seiten wiesen eine Gleason-Grad-Gruppe von 1 bzw. 2 auf (Tab. 5).

Eine PIRADS-Läsion von 4-5 im mpMRT zeigten 43,1% (n=22) der Seiten mit histologisch gesichertem PCa. Die Seiten wiesen eine Gleason-Grad-Gruppe von 1 (5 Seiten), 2 (10 Seiten), 3 (3 Seiten), 4 (3 Seiten) bzw. 5 (1 Seite) auf (Tab. 4). In der PET-Bildgebung hatten 58,8% (n=30) der Seiten mit histologisch gesichertem PCa einen Score von 4-5. Die Seiten wiesen eine Gleason-Grad-Gruppe von 1 (6 Seiten), 2 (16 Seiten), 3 (4 Seiten), 4 (3 Seiten) bzw. 5 (1 Seite) auf (Tab. 5).

In der mpMRT-Auswertung wurden 7 Seiten mit einer PIRADS-Läsion von 4-5 bewertet, obwohl bei ihnen kein PCa festgestellt werden konnte. Es wurden alle Seiten mit

einer Gleason-Grad-Gruppe von 4 bzw. 5 auch mit einem hohen PIRADS-Score bewertet (Tab. 4).

Im Gegensatz dazu hatten 24 Seiten ein Hochrisiko-PSMA-PET von 4-5, obwohl bei ihnen kein PCa nachgewiesen wurde. Es wurden alle Seiten mit einer Gleason-Grad-Gruppe von 3 bis 5 auch mit einem hohen Likert-Skalen-Wert in der PSMA-PET bewertet (Tab. 5).

Berechnet man die Sensitivität und Spezifität auf Seitenebene und setzt den Cut-off-Wert für ein negatives Ergebnis in der mpMRT bei den PIRADS-Läsionen von 1-2 und somit ein positives Ergebnis bei 3-5 an, ergibt sich eine Sensitivität von 0,63, eine Spezifität von 0,68 und ein Youden-Index von 0,31.

Vergrößert man die Gruppe für ein negatives Ergebnis um die Läsion 3, was einem unklaren Befund entspricht, und verkleinert die Gruppe für ein positives Ergebnis auf die Läsionen 4-5, so ergeben sich eine Sensitivität von 0,43, eine Spezifität von 0,89 sowie ein Youden-Index von 0,32 (Tab. 4).

Beim PSMA-PET ergab sich bei Einteilung der Gruppen für eine Likert-Skalen-Wertung von 1-2 für ein negatives Ergebnis und für eine Likert-Skalen-Wertung von 3-5 für ein positives Ergebnis eine Sensitivität von 0,71, eine Spezifität von 0,46 und ein Youden-Index von 0,17.

Erweitert man auch hier die Gruppe für ein negatives Ergebnis auf die Läsionen von 1-3, ergeben sich eine Sensitivität von 0,59, eine Spezifität von 0,62 sowie ein Youden-Index von 0,21 (Tab. 5).

		Gleason-Grad-Gruppen						
		Kein Ca	1	2	3	4	5	
mp MRT PIRADS	1	19	2	4				25
	2	24	8	5				37
	3	13	2	7	1			23
	4	5	3	6	1	1		16
	5	2	2	4	2	2	1	13
		63	17	26	4	3	1	114

**Tab. 4:** Gesamtauswertung seitenbasiert mpMRT PIRADS

		Gleason-Grad-Gruppen						
		Kein Ca	1	2	3	4	5	
PSMA- PET	1	20	3	4				27
	2	9	5	3				17
	3	10	3	3				16
	4	17	3	2		1		23
	5	7	3	14	4	2	1	31
		63	17	26	4	3	1	114

**Tab. 5:** Gesamtauswertung seitenbasiert PSMA-PET

		Gleason-Grad-Gruppen						
		Kein Ca	1	2	3	4	5	
mp MRT PIRADS	1	7	1	2				10
	2	15	3	1				19
	3	7		3	1			11
	4	3	2	3	1	1		10
	5	2	2	1	1	1		7
		34	8	10	3	2		

**Tab. 6:** Gesamtauswertung rechte Seite incl. Targetbiopsien rechts mpMRT PIRADS

		Gleason-Grad-Gruppen						
		Kein Ca	1	2	3	4	5	
PSMA- PET	1	12	1	1				14
	2	4	2	1				7
	3	3	2	1				6
	4	11	2	2				15
	5	4	1	5	3	2		15
		34	8	10	3	2		

**Tab. 7:** Gesamtauswertung rechte Seite incl. Targetbiopsien rechts PSMA-PET

		Gleason-Grad-Gruppen						
		Kein Ca	1	2	3	4	5	
mp MRT PIRADS	1	12	1	2				15
	2	9	5	4				18
	3	6	2	4				12
	4	2	1	3				6
	5			3	1	1	1	6
		29	9	16	1	1	1	

**Tab. 8:** Gesamtauswertung linke Seite incl. Targetbiopsien links mpMRT PIRADS

		Gleason-Grad-Gruppen						
		Kein Ca	1	2	3	4	5	
PSMA- PET	1	8	2	3				13
	2	5	3	2				10
	3	7	1	2				10
	4	6	1			1		8
	5	3	2	9	1		1	16
		29	9	16	1	1	1	

**Tab. 9:** Gesamtauswertung linke Seite incl. Targetbiopsien links PSMA-PET

### 3.3.3 Sextantenbasierte Auswertung

Bei der Gesamtauswertung aller Sextanten hatten 64,6% (n=53) von 82 Sextanten mit histologisch gesichertem PCa eine PIRADS-Läsion von 1-2. Diese Sextanten wiesen eine Gleason-Grad-Gruppe von 1 (19 Sextanten), 2 (27 Sextanten), 3 (5 Sextanten) bzw. 4 (2 Sextanten) auf (Tab. 10). Bei der PET-Bildgebung zeigten 52,4% (n=43) von 82 Sextanten mit histologisch gesichertem PCa einen Score von 1-2. Diese Sextanten wiesen eine Gleason-Grad-Gruppe von 1 (18 Sextanten), 2 (18 Sextanten), 3 (5 Sextanten) bzw. 4 (2 Sextanten) auf (Tab. 11).

Eine PIRADS-Läsion von 3 im mpMRT hatten 11% (n=9) der Sextanten mit gesichertem PCa. Diese Sextanten wiesen eine Gleason-Grad-Gruppe von 1 (3 Sextanten), 2 (5 Sextanten) bzw. 3 (1 Sextant) auf (Tab. 10). Einen Score von 3 in der PET hatten 6,1%

(n=5) der Sextanten mit gesichertem PCa. Diese Sextanten wiesen eine Gleason-Grad-Gruppe von 1 (1 Sextanten) bzw. 2 (4 Sextanten) auf (Tab. 11).

Eine PIRADS-Läsion von 4-5 im mpMRT zeigten 24,4% (n=20) der Sextanten mit gesichertem PCa. Diese Sextanten wiesen eine Gleason-Grad-Gruppe von 1 (2 Sextanten), 2 (11 Sextanten), 3 (3 Sextanten), 4 (3 Sextanten) bzw. 5 (1 Sextant) auf (Tab. 10). In der PET-Bildgebung hatten 41,5% (n=34) einen Score von 4-5. Diese Sextanten wiesen eine Gleason-Grad-Gruppe von 1 (5 Sextanten), 2 (21 Sextanten), 3 (4 Sextanten), 4 (3 Sextanten) bzw. 5 (1 Sextant) auf (Tab. 11).

Im mpMRT wurden 46 von 269 Sextanten mit einer PIRADS-Läsion von 1-2 bewertet, obwohl sie in der histologischen Auswertung eine Gleason-Grad-Gruppe von 1-2 zeigten. 7 Sextanten wurden mit einer PIRADS-Läsion von 1 bewertet, obwohl bei ihnen sogar Gleason-Grad-Gruppen von 3-4 festgestellt wurden. Bei 5 der 7 Sextanten wies jedoch ein direkter Nachbarsextant ebenfalls ein PCa auf und wurde mit einem hohen Bildgebungswert bewertet, was auf ein Mismatch hinweisen könnte. Die restlichen 4 Sextanten, bei denen eine Gleason-Grad-Gruppe von 4-5 festgestellt wurde, wurden auch mit einer PIRADS-Läsion von 4-5 bewertet. Es wurden 14 Sextanten mit einer PIRADS-Läsion von 4-5 bewertet, obwohl bei ihnen kein PCa festgestellt werden konnte. Bei 9 von 14 Sextanten wies ein direkter Nachbarsextant ein PCa auf und wurde mit einem hohen Bildgebungswert bewertet, was auch hier auf ein Mismatch hinweisen könnte (Tab. 10).

Bei der PSMA-PET-Auswertung wurden 36 von 248 Sextanten mit einem Score von 1-2 bewertet, obwohl sie eine Gleason-Grad-Gruppe von 1-2 zeigten. Auch hier wurden 7 Sextanten mit einem Score von 1 bewertet, obwohl bei ihnen sogar Gleason-Grad-Gruppen von 3-4 festgestellt wurden. Bei 5 der 7 Sextanten wies auch hier ein direkter Nachbarsextant ein PCa auf, was auf ein Mismatch deuten könnte. Ebenfalls wurden die restlichen 4 Sextanten mit einer Gleason-Grad-Gruppe von 4-5 mit einem hohen Score von 4-5 im PSMA-PET bewertet. Insgesamt wurden 32 Sextanten mit einem Score von 4-5 bewertet, obwohl kein PCa festgestellt werden konnte. Bei 13 dieser Sextanten wies ein Nachbarsextant ein PCa auf, was auch hier den V.a. ein Mismatch nahelegt (Tab. 11).

Berechnet man die Sensitivität und Spezifität auf Sextantenebene und setzt den Cut-off-Wert für ein negatives Ergebnis in der mpMRT bei den PIRADS-Läsionen von 1-2 und somit ein positives Ergebnis bei 3-5 an, ergibt sich eine Sensitivität von 0,35 und eine Spezifität von 0,86. Der Youden-Index beträgt hierbei 0,21.

Vergrößert man die Gruppe für ein negatives Ergebnis um die Läsion 3 und verkleinert die Gruppe für ein positives Ergebnis auf die Läsionen 4-5, so ergeben sich eine Sensitivität von 0,24 und eine Spezifität von 0,95 sowie ein Youden-Index von 0,19 (Tab. 10).



Beim PSMA-PET ergab sich bei Einteilung der Gruppen für eine Likert-Skalen-Wertung von 1-2 für ein negatives Ergebnis und für eine Likert-Skalen-Wertung von 3-5 für ein positives Ergebnis eine Sensitivität von 0,48, eine Spezifität von 0,82 und ein Youden-Index von 0,30.

Erweitert man auch hier die Gruppe für ein negatives Ergebnis auf die Läsionen von 1-3, ergeben sich eine Sensitivität von 0,41, eine Spezifität von 0,88 sowie ein Youden-Index von 0,29 (Tab. 11).

		Gleason-Grad-Gruppen						
		Kein Ca	1	2	3	4	5	
mp MRT PIRADS	1	142	5	20	5	2		174
	2	81	14	7				102
	3	23	3	5	1			32
	4	11	1	7	1	1		21
	5	3	1	4	2	2	1	13
		260	24	43	9	5	1	

**Tab. 10:** Gesamtauswertung sextantenbasiert mpMRT PIRADS (incl. Targetbiopsien)

		Gleason-Grad-Gruppen						
		Kein Ca	1	2	3	4	5	
PSMA- PET	1	177	10	15	5	2		209
	2	35	8	3				46
	3	16	1	4				21
	4	22	2	2		1		27
	5	10	3	19	4	2	1	39
		260	24	43	9	5	1	

**Tab 11:** Gesamtauswertung sextantenbasiert PSMA-PET (incl. Targetbiopsien)

		Gleason-Grad-Gruppen						
		Kein Ca	1	2	3	4	5	
mp MRT PIRADS	1	19		2	1			22
	2	18	3	1				22
	3	5	1	1				7
	4	3		1				4
	5		1		1			2
		45	5	5	2			

**Tab. 12:** Auswertung sextantenbasiert: mpMRT PIRADS rechts basal

		Gleason-Grad-Gruppen						
		Kein Ca	1	2	3	4	5	
mp MRT PIRADS	1	22		4	1	1		28
	2	12	2	1				15
	3	4		1	1			6
	4	2	1	2	1	1		7
	5	1						1
		41	3	8	3	2		

**Tab. 13:** Auswertung sextantenbasiert: mpMRT PIRADS rechts zentral

		Gleason-Grad-Gruppen						
		Kein Ca	1	2	3	4	5	
mp MRT PIRADS	1	24	3	2	2			31
	2	14	1					15
	3	2		1				3
	4	3		1				4
	5	2		1		1		4
		45	4	5	2	1		

**Tab. 14:** Auswertung sextantenbasiert: mpMRT PIRADS rechts apikal

		Gleason-Grad-Gruppen						
		Kein Ca	1	2	3	4	5	
mp MRT PIRADS	1	25	1	4				30
	2	18	2	1				21
	3	4						4
	4	2						2
	5							
		49	3	5				

**Tab. 15:** Auswertung sextantenbasiert: mpMRT PIRADS links basal

		Gleason-Grad-Gruppen						
		Kein Ca	1	2	3	4	5	
mp MRT PIRADS	1	21		4	1			26
	2	13	1	3				17
	3	4	2	2				8
	4			3				3
	5			1		1	1	3
		38	3	13	1	1	1	

**Tab. 16:** Auswertung sextantenbasiert: mpMRT PIRADS links zentral

		Gleason-Grad-Gruppen						
		Kein Ca	1	2	3	4	5	
mp MRT PIRADS	1	31	1	4		1		37
	2	6	5	1				12
	3	4						4
	4	1						1
	5			2	1			3
		42	6	7	1	1		

**Tab. 17:** Auswertung sextantenbasiert: mpMRT PIRADS links apikal

		Gleason-Grad-Gruppen						
		Kein Ca	1	2	3	4	5	
PSMA- PET	1	23	1		1			25
	2	10	3					13
	3	3		2				5
	4	7	1	1				9
	5	2		2	1			5
		45	5	5	2			

**Tab. 18:** Auswertung sextantenbasiert: PSMA-PET rechts basal

		Gleason-Grad-Gruppen						
		Kein Ca	1	2	3	4	5	
PSMA- PET	1	30	1	4	1	1		37
	2	2						2
	3	2	1	1				4
	4	6		1				7
	5	1	1	2	2	1		7
		41	3	8	3	2		

**Tab. 19:** Auswertung sextantenbasiert: PSMA-PET rechts zentral

		Gleason-Grad-Gruppen						
		Kein Ca	1	2	3	4	5	
PSMA- PET	1	39	3	2	2			46
	2	3	1					4
	3							
	4	1						1
	5	2		3		1		6
		45	4	5	2	1		

**Tab. 20:** Auswertung sextantenbasiert: PSMA-PET rechts apikal

		Gleason-Grad-Gruppen						
		Kein Ca	1	2	3	4	5	
PSMA- PET	1	25	2	2				29
	2	13		1				14
	3	7						7
	4	3	1					4
	5	1		2				3
		49	3	5				

**Tab. 21:** Auswertung sextantenbasiert: PSMA-PET links basal

		Gleason-Grad-Gruppen						
		Kein Ca	1	2	3	4	5	
PSMA- PET	1	26	1	4	1			32
	2	4	2	1				7
	3	3		1				4
	4	4				1		5
	5	1		7			1	9
		38	3	13	1	1	1	

**Tab. 22:** Auswertung sextantenbasiert: PSMA-PET links zentral

		Gleason-Grad-Gruppen						
		Kein Ca	1	2	3	4	5	
PSMA- PET	1	34	2	3		1		40
	2	3	2	1				6
	3	1						1
	4	1						1
	5	3	2	3	1			9
		42	6	7	1	1		

**Tab. 23:** Auswertung sextantenbasiert: PSMA-PET links apikal

### 3.4 Gesamtkorrelation $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/mpMRT mit der Histologie

#### 3.4.1 Patientenbasiert

Betrachtet man alle Patienten, die eine PIRADS 1-2 Läsion aufwiesen sowie mit einem Likert-Score in der PET von 1-2 gewertet wurden, dann zeigt sich bei allen 4 Patienten, dass 3 von ihnen kein PCa hatten (75%). Der Patient, bei dem ein PCa gefunden wurde, wies eine Gleason-Grad-Gruppe von 2 auf (Tab. 24).

Betrachtet man alle Patienten, die eine PIRADS- 1-2 Läsion, aber einen Likert-Score von 4-5 hatten, ergab sich bei insgesamt 8 Patienten, dass 5 von ihnen kein PCa hatten (62,5%), 2 eine Gleason-Grad-Gruppe von 1 (25%) und einer eine Gleason-Grad-Gruppe von 2 (12,5%).

Betrachtet man alle Patienten, die eine PIRADS- 4-5 Läsion, aber einen Likert-Score von 1-2 hatten, stellte sich heraus, dass 1 Patient eine Gleason-Grad-Gruppe von 1 hatte.

Betrachtet man alle Patienten, die eine PIRADS- 4-5 Läsion sowie einen Likert-Score von 4-5 hatten, zeigte sich, dass von den insgesamt 22 Patienten 3 kein PCa hatten (13,6%), 3 eine Gleason-Grad-Gruppe von 1 (13,6%), 9 eine Gleason-Grad-Gruppe von 2 (40,9%), 3 eine Gleason-Grad-Gruppe von 3 (13,6%), 3 eine Gruppe von 4 (13,6%) und einer eine Gleason-Grad-Gruppe von 5 (4,6%) hatte.

Bei der Berechnung der Sensitivität und Spezifität für beide Bildgebungsverfahren auf Patientenebene ergibt sich eine Sensitivität von 0,97, eine Spezifität von 0,14 und ein Youden-Index von 0,11 bei der Festlegung des Cut-off-Wertes für ein negatives Ergebnis bei 1-2 und für ein positives bei 3-5.

Setzt man den Cut-off-Wert jedoch auch hier wieder bei 1-3 und 4-5, ergibt sich eine Sensitivität von 0,86, eine Spezifität von 0,41 und ein Youden-Index von 0,27 (Tab. 24).

mpMRT PIRADS	GG-Gruppen	PSMA- PET										Zusammenfassung		GG-Gruppen	
		1		2		3		4		5		n	%		
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%				
1	kein Ca			1	100			1	100			2	50	kein Ca	
	1					1	100					1	25		
	2									1	100	1	25		
	3														
	4														
	5														
2	kein Ca	1	100	1	50	3	75	4	80	1	100	9	69,2	kein Ca	
	1					1	25	1	20			3	23,1		
	2			1	50							1	7,7		
	3														
	4														
	5														
3	kein Ca	1	100			2	50	4	89	1	16,7	8	50	kein Ca	
	1					1	25			1	16,7	2	12,5		
	2					1	25	1	20	3	50	5	31,3		
	3									1	16,7	1	6,3		
	4														
	5														
4	kein Ca							1	50	2	20	3	23,1	kein Ca	
	1							1	50	1	10	2	15,4		
	2					1	100			5	50	6	46,2		
	3									1	10	1	7,7		
	4									1	10	1	7,7		
	5														
5	kein Ca			1	100			1	50			2	18,2	kein Ca	
	1									4	50	4	36,4		
	2									2	25	2	18,2		
	3									1	12,5	2	18,2		
	4									1	12,5	1	9,1		
	5														
Zusammenfassung	kein Ca	2	100	2	50	5	50	10	66,7	3	11,5	22	38,6	kein Ca	
	1			1	25	3	30	3	20	3	11,5	10	17,5		
	2			1	25	2	20	1	6,7	13	50	17	29,8		
	3									4	15,4	4	7		
	4								1	6,7	2	7,7	3		5,3
	5										1	3,9	1		1,8

Tab. 24: Gesamtkorrelation patientenbasiert

### 3.4.2 Sextantenbasiert

Betrachtet man alle Sextanten, die eine PIRADS- 1-2 Läsion hatten sowie mit einem Likert-Score in der PET von 1-2 gewertet wurden, dann ergeben sich von den gesamten 232 Sextanten, dass 192 Sextanten kein PCa hatten (82,8%), 15 eine Gleason-Grad-Gruppe von 1 (6,5%), 18 eine Gleason-Grad-Gruppe von 2 (7,8%), 5 eine Gleason-Grad-Gruppe von 3 (2,2%) und 2 eine Gleason-Grad-Gruppe von 4 hatten (0,9%). Eine Gleason-Grad-Gruppe 5 kam nicht vor (Tab. 25).

Betrachtet man alle Sextanten, die eine PIRADS- 1-2 Läsion, aber einen Likert-Score in der PET von 4-5 aufwiesen, zeigt sich bei den insgesamt 24 Sextanten, dass 16 davon kein PCa hatten (66,7%), 3 eine Gleason-Grad-Gruppe von 1 (12,5%) und 5 eine Gleason-Grad-Gruppe von 2 (20,8%). Gleason-Grad-Gruppen von 3 - 5 kamen nicht vor.

Betrachtet man alle Sextanten, die eine PIRADS- 4-5 Läsion, aber einen Likert-Score von 1-2 hatten, ergab sich, dass alle 9 Sextanten (100%) tumorfrei waren.

Betrachtet man alle Sextanten, die eine PIRADS- 4-5 Läsion sowie einen Likert-Score von 4-5 hatten, zeigte sich, dass von den insgesamt 25 Sextanten 5 kein PCa hatten (20%), 2 eine Gleason-Grad-Gruppe von 1 (8%), 11 eine Gleason-Grad-Gruppe von 2

(44%), 3 eine Gleason-Grad-Gruppe von 3 (12%), 3 eine Gleason-Grad-Gruppe von 4 (12%) und ein Sextant eine Gleason-Grad-Gruppe von 5 (4%) hatte.

Bei der Berechnung der Sensitivität und Spezifität für beide Bildgebungsverfahren auf Sextantenebene ergibt sich eine Sensitivität von 0,51, eine Spezifität von 0,74 und ein Youden-Index von 0,25, wenn man den Cut-off-Wert für ein negatives Ergebnis bei 1-2 und für ein positives bei 3-5 setzt.

Setzt man den Cut-off-Wert jedoch auch hier wieder bei 1-3 und 4-5, ergibt sich eine Sensitivität von 0,41, eine Spezifität von 0,84 und ein Youden-Index von 0,25 (Tab. 25).

mpMRT PIRADS	GG-Gruppen	PSMA- PET										Zusammenfassung		GG-Gruppen	
		1		2		3		4		5		n	%		
1	kein Ca	122	83,6	6	100	8	72,7	3	100	3	37,5	142	81,6	kein Ca	
	1	5	3,4								5	2,9	1		
	2	12	8,2			3	27,3			5	62,5	20	11,5	2	
	3	5	3,4									5	2,9	3	
	4	2	1,4									2	1,2	4	
	5											2	1,2	5	
2	kein Ca	42	85,7	22	71,1	7	77,8	10	90,9	2	100	81	79,4	kein Ca	
	1	4	8,2	6	19,4	1	11,1	1	9,1			14	13,7	1	
	2	3	6,1	3	9,7	1	11,1					7	6,7	2	
	3													3	
	4													4	
	5													5	
3	kein Ca	7	87,5	4	66,7	1	100	7	77,8	4	50	23	71,9	kein Ca	
	1	1	12,5	2	33,3						3	9,4	1		
	2							2	22,2	3	37,5	5	15,6	2	
	3									1	12,5	1	3,1	3	
	4													4	
	5													5	
4	kein Ca	6	100	2	100			2	100	1	9,1	11	52,4	kein Ca	
	1									1	9,1	1	4,8	1	
	2									7	63,6	7	33,3	2	
	3									1	9,1	1	4,8	3	
	4									1	9,1	1	4,8	4	
	5											1	4,8	5	
5	kein Ca			1	100			1	50	2	20	3	23,1	kein Ca	
	1											1	7,7	1	
	2									4	40	4	30,8	2	
	3									2	20	2	15,4	3	
	4								1	50	1	10	2	15,4	4
	5									1	10	1	7,7	5	
Zusammenfassung	kein Ca	177	84,7	35	76,1	16	76,2	22	81,5	10	25,6	260	76	kein Ca	
	1	10	4,8	8	17,4	1	4,8	2	7,4	3	7,7	24	7	1	
	2	15	7,2	3	6,5	4	19,1	2	7,4	19	48,7	43	12,6	2	
	3	5	2,4							4	10,3	9	2,6	3	
	4	2	1						1	3,7	2	5,2	1,5	4	
	5										1	2,6	0,3	5	

Tab. 25: Gesamtkorrelation sextantenbasiert

### 3.5 Targetbiopsien

Von den insgesamt 63 Targetbiopsien, die entnommen wurden, haben wir, wie oben bereits beschrieben, für die Gesamtauswertung der Targetbiopsien (siehe 2.4), nur die einbezogen, bei denen mind. einer der beiden Bildgebungswerte (mpMRT, PET) mit  $\geq 3$  in der PIRADS-Klassifikation bzw. der Likert-Skala bewertet wurde. Dies war bei 49



Targetbiopsien der Fall. Diese 49 Biopsien wurden in unsere Berechnungen mit einbezogen.

Bei 44,9% (n=22) der Stenzen von insgesamt 49 wurde ein PCa gefunden, 55,1% (n=27) der Stenzen waren tumorfrei (Tab. 26 & 27).

Bei der mpMRT-Untersuchung zeigte sich eine PIRADS-Läsion von 1-2 bei 22,7% (n=5) der Stenzen mit histologisch gesichertem PCa (Tab. 26). In der PET-Bildgebung hatte von 22 Stenzen mit Karzinom keine einen Score von 1-2 (Tab. 27).

Eine PIRADS-Läsion von 3 bei der mpMRT-Untersuchung zeigte sich bei 22,7% (n=5) der Stenzen mit histologisch gesichertem PCa (Tab. 26) und in der PET-Bildgebung wiesen 4,6% (n=1) der Stenzen mit histologisch gesichertem PCa einen Score von 3 auf (Tab. 27).

Eine PIRADS-Läsion von 4-5 im mpMRT wurde bei 54,6% (n=12) der Stenzen mit histologisch gesichertem PCa festgestellt (Tab. 26) und in der PET-Bildgebung hatten 95,5% (n=21) der Stenzen mit histologisch gesichertem PCa einen Score von 4-5 (Tab. 27).

Bei einem Patienten wurde allein durch eine Targetbiopsie die Diagnose eines PCa gestellt, bei allen anderen Patienten waren sonst immer auch Standardbiopsien positiv. Bei diesem PCa handelt es sich um einen GS von 7a.

		Gleason-Grad-Gruppen						
		Kein Ca	1	2	3	4	5	
mp MRT PIRADS	1	8		2				10
	2	7	2	1				10
	3	8		4	1			13
	4	1		4		1		6
	5	3	1	4		1	1	10
		27	3	15	1	2	1	

**Tab. 26:** Targetbiopsie Auswertung: mpMRT PIRADS (Wertung  $\geq 3$ )

		Gleason-Grad-Gruppen						
		Kein Ca	1	2	3	4	5	
PSMA- PET	1	2						2
	2	1						1
	3	7		1				8
	4	11	1	1		1		14
	5	6	2	13	1	1	1	24
		27	3	15	1	2	1	

**Tab. 27:** Targetbiopsie Auswertung: PSMA-PET (Wertung  $\geq 3$ )

		Gleason-Grad-Gruppen						
		Kein Ca	1	2	3	4	5	
mp MRT PIRADS	1	3						3
	2	5		1				6
	3	4		2	1			7
	4	1		2		1		4
	5	2	1	1				4
		15	1	6	1	1		

**Tab. 28:** Auswertung Targetbiopsien rechte Seite mpMRT PIRADS ( $\geq 3$ )

		Gleason-Grad-Gruppen						
		Kein Ca	1	2	3	4	5	
PSMA- PET	1	1						1
	2	1						1
	3	3		1				4
	4	7	1	1				9
	5	3		4	1	1		9
		15	1	6	1	1		

**Tab. 29:** Auswertung Targetbiopsien rechte Seite PSMA-PET ( $\geq 3$ )

		Gleason-Grad-Gruppen						
		Kein Ca	1	2	3	4	5	
mp MRT PIRADS	1	5		2				7
	2	2	2					4
	3	4		2				6
	4			2				2
	5	1		3		1	1	6
		12	2	9		1	1	

**Tab. 30:** Auswertung Targetbiopsien linke Seite mpMRT PIRADS ( $\geq 3$ )

		Gleason-Grad-Gruppen						
		Kein Ca	1	2	3	4	5	
PSMA- PET	1	1						1
	2							
	3	4						4
	4	4				1		5
	5	3	2	9			1	15
		12	2	9		1	1	

**Tab. 31:** Auswertung Targetbiopsie linke Seite PSMA-PET ( $\geq 3$ )

## 4 Diskussion

Die Primärdiagnostik des PCa ist aktuell ein viel diskutiertes Thema. Sie bietet einige neue Forschungsansätze, worauf auch der Fokus der vorliegenden Arbeit liegt.

Die aktuelle Primärdiagnostik des PCa bei steigenden PSA-Werten und/oder einer suspekten DRU besteht aus einer systematischen Mehrfachbiopsie (Leitlinienprogramm-Onkologie, Krebsgesellschaft et al. 2019). Dabei besteht jedoch das Risiko, dass Tumorausdehnung und Tumorlokalisierung nicht richtig eingeschätzt werden, woraus die Gefahr einer Überdiagnostizierung resultieren kann (Kelloff, Choyke et al. 2009, Börgermann, Enders et al. 2015, Wängler and Wängler 2016). Eine falsche Biopsie kann zu einer Fehlklassifikation des GS führen und diese im Anschluss daran zu einer nicht adäquaten Therapie. Daher wird ungezielten transrektalen oder perinealen Biopsien keine ausreichende diagnostische Genauigkeit zugeschrieben (Schwartz and Basch 2015).

Die mpMRT wurde schon in viele neue Leitlinien aufgenommen, wie u.a. der S3-Leitlinie. Dort wird eine mpMRT nach negativen systematischen Biopsien empfohlen, wenn ein anhaltender Verdacht auf ein PCa vorliegt. Anschließend sollen gezielte Biopsien aus auffälligen Bereichen entnommen werden (Leitlinienprogramm-Onkologie, Krebsgesellschaft et al. 2019). Sie wird von vielen Experten als Methode der Wahl bezeichnet, wenn es um steigende PSA-Werte und negative Biopsien geht (Dickinson, Ahmed et al. 2011, Barentsz, Richenberg et al. 2012, Eiber, Weirich et al. 2016).

Die Leitlinie ergänzte 2016, dass eine MRT-TRUS-Fusionsbiopsie eingesetzt werden kann, wenn die mpMRT einen suspekten Herdbefund aufweist (Schoots, Roobol et al. 2015, Valerio, Donaldson et al. 2015, Wu, Ji et al. 2015, Gayet, van der Aa et al. 2016, Krebsgesellschaft, Krebshilfe et al. 2016).

Die PET-Bildgebung alleine spielt in der Primärdiagnostik keine Rolle. Die S3-Leitlinie rät sogar für die Primärdiagnostik von einer PET/CT ab. Diese solle nur zur Rezidivdiagnostik mit radioaktiv markierten PSMA-Liganden erfolgen (Leitlinienprogramm-Onkologie, Krebsgesellschaft et al. 2019). Sie kann jedoch die Sensitivität und Spezifität in Kombination mit einer (mp)MRT, CT oder einem US verbessern (Wängler and Wängler 2016).

Es werden vermehrt moderne Radiotracer in Verbindung mit einer PET eingesetzt. Das PSMA gilt als ein recht verlässlicher Marker für maligne Veränderungen der Prostata (Wängler and Wängler 2016). Es deuten einige Studien, neben unserer, darauf hin, dass PET-Bildgebungen, die Tracer für die Bindung zum PSMA benutzen, zu einer hohen

Sensitivität und Spezifität für die Diagnostik des PCa führen (Budaus, Leyh-Bannurah et al. 2016, Herlemann, Wenter et al. 2016, Krebsgesellschaft, Krebshilfe et al. 2016, Maurer, Gschwend et al. 2016, van Leeuwen, Stricker et al. 2016). Diese PSMA-PET-Hybridbildgebung wird von der S3-Leitlinie bis jetzt aber nur für das primäre Staging in klinischen Studien empfohlen, nicht für die Primärdetektion (Leitlinienprogramm-Onkologie, Krebsgesellschaft et al. 2019).

In der hier vorliegenden retrospektiven Analyse haben wir bei einer konsekutiven Patientenkohorte ein neu entwickeltes experimentelles TRUS-Fusionsbiopsiesystem benutzt. Die Aussagekraft dieser neuen Bildgebung wurde mithilfe von Standard- und Fusionsbiopsien für die Detektion des PCa untersucht, um herauszufinden, ob die Kombination der mpMRT und der PSMA-PET in der Diagnostik helfen kann, die Detektionsrate des PCa zu erhöhen.

Da es sich in der Arbeit um ein experimentelles, eigens entwickeltes TRUS-Fusionsbiopsiesystem der Gruppe um A. Shah, O. Zettinig, B. Frisch und N. Navab aus der Abteilung CAMP/TUM handelt (Zettinig, Shah et al. 2015), erfolgte keine getrennte Auswertung der Fusionsbiopsie. Ebenso ist es wichtig anzumerken, dass es zum jetzigen Zeitpunkt keine vergleichbaren Studien in Bezug auf das Fusionsbiopsiesystems gibt.

Wir konnten zeigen, dass von 57 untersuchten Patienten, die alle mindestens eine negative Vorbiopsie hatten, bei 35 (61,4%) ein PCa nachweisbar war. Ebenfalls war das bei 28/57 (49,2%) auf der linken Seite und 23/57 (40,4%) auf der rechten Seite der Fall. Ebenso wie dies bei 82/342 (24%) aller untersuchten Stenzen der Fall war. Bei den Patienten mit nachgewiesenem PCa hatten 21/35 (60%) in der mpMRT eine PIRADS-Läsion von 4–5 und in der PET hatten 28/35 (80%) ebenfalls einen Score von 4–5. Bei der seitenbasierten Auswertung wiesen 23/51 (43,1%) in der mpMRT eine PIRADS-Läsion von 4–5 und in der PET 30/51 (58,8%) auch einen Score von 4–5 auf. Auch in der sextantenbasierten Auswertung war das PET der mpMRT hinsichtlich der Sensitivität überlegen: 20/82 (24,4%) der nachgewiesenen Stenzen mit PCa wiesen in der mpMRT eine PIRADS-Läsion von 4-5 auf. Wohingegen 34/82 (41,5%) der Stenzen in der PET einen Score von 4-5 aufwiesen.

Bei der Kombination von  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/mpMRT wurden nur zwei Patienten mit einem GS von 6 und 7a nicht erkannt (die im mpMRT mit einem PIRADS von 1-2 bewertet wurden und im PET mit einem Score von 2 bewertet wurden).

In unsere Analyse wurden nur Patienten mit bereits bestehender negativer Vorbiopsie eingeschlossen. Diese Gruppe von Patienten hat einen besonderen Leidensdruck, da bei ihnen noch keine sichere Diagnose gestellt wurde und sie sich bei ansteigenden PSA-Werten immer wiederkehrenden Biopsien unterziehen muss. Dieser Umstand sowie die

Ungewissheit sind für die Patienten nur sehr schwer zu ertragen. Auch gerade deswegen braucht man weitere sichere Methoden der Abklärung.

Wie bereits erwähnt, kann die Bildgebung helfen, die Diagnostik zu verbessern und den Leidensdruck der Patienten, der durch die Unsicherheit entstehen kann, zu lindern.

Anfang 2017 wurde im Lancet die Validierungsstudie PROMIS („Prostate MRI Imaging Study“) (Ahmed, El-Shater Bosaily et al. 2017) vorgestellt. Es nahmen 576 Männer, die noch nie eine Biopsie der Prostata erhalten haben, teil. Bei ihnen bestand der klinische Verdacht auf ein PCa aufgrund eines erhöhten PSA-Wertes ( $> 15\text{ng/ml}$ ) innerhalb der letzten 3 Monate, einer auffälligen DRU, einem suspekten, organbegrenztem  $\leq$  T2-Befund bei der rektalen Untersuchung oder einer positiven Familienanamnese. Daraufhin wurde eine mpMRT durchgeführt, gefolgt von einer Biopsie der Prostata. Als Standard wurde zuerst eine erweiterte TPM-Biopsie („template prostate mapping biopsy“) durchgeführt. Diese liefert verlässlichere Ergebnisse als die Stanzbiopsie. In der Praxis verzichtet man jedoch sehr häufig auf sie, da sie meistens in Narkose durchgeführt wird und so der Aufwand zu hoch ist. Auch ist die Morbidität erhöht. Danach wurde die übliche TRUS-Biopsie mit 10-12 Stanzen durchgeführt. Bei 408 dieser Probanden wurde ein PCa entdeckt. Dieses wurde bei 230 Probanden als klinisch signifikant eingestuft (GS 4 oder höher, vermutetes Tumolvolumen 0,5ml oder größer). 93% dieser Karzinome wurden mit der mpMRT erkannt, wohingegen mit der Stanzbiopsie nur 48% festgestellt wurden (Sensitivität). Ahmed et al. geben an, dass es nach der mpMRT häufiger zu falsch-positiven Befunden kam. Aus dieser Untersuchung resultierte eine Spezifität von 41% und bei der Stanzbiopsie eine von 96%. Ebenfalls geben sie in ihren Ergebnissen an, dass die Gesamtzahl der Biopsien um 27% gesenkt sowie 5% klinisch unbedeutender Karzinome weniger diagnostiziert werden können, wenn zuerst eine mpMRT gemacht wird und eine Biopsie nur bei auffälliger mpMRT durchgeführt wird. So könnten viele unnötige Stanzbiopsien, die mit Schmerzen und dem Risiko einer Infektion einhergehen, verhindert werden (Aerzteblatt 2017, Ahmed, El-Shater Bosaily et al. 2017).

Diese Ergebnisse der mpMRT unterstützen unsere Resultate der patientenbasierten Auswertung bei der Festlegung des Cut-off-Wertes für ein negatives Ergebnis bei einem PIRADS-Score von 1-2 und für ein positives bei 3-5. Unser Wert für die Sensitivität lag 10% unter dem von Ahmed et al., bei 83%, und die Spezifität mit 50 % etwas höher. Jedoch haben wir eine deutlich niedrigere Sensitivität, sie liegt nämlich bei 60%, und eine mehr als doppelt so hohe Spezifität, nämlich von 86%, wenn man den Cut-off-Wert des PIRADS-Scores für ein negatives Ergebnis bei 1-3 setzt und für ein positives bei 4-5. Diese Cut-off-Werte sind in unserem Kollektiv jedoch aussagekräftiger, da sie einen höheren Youden-Index aufweisen. Ahmed et al. berichten bei 8 Patienten von schweren Nebenwirkungen, wie einer Sepsis, nach der Biopsie. Bei uns wurden die Nebenwirkungen nicht erfasst. Jedoch ist zu bemerken, dass bei einer TPM-Biopsie deutlich mehr

Stanzen entnommen werden als bei einer üblichen TRUS-Biopsie, was das Risiko für Nebenwirkungen erhöht. Bezüglich des Patientenkollektivs ist anzumerken, dass unsere Patienten alle mindestens eine negative Biopsie hinter sich hatten, im Gegensatz zu denen von Ahmed et al., bei denen es sich um eine Primärbioptie handelte.

Diese Ergebnisse der mpMRT werden auch durch die Arbeit der australischen Gruppe um Thompson et al. bestätigt. Die prospektive, jedoch nicht verblindete Studie verglich auch hier mpMRT mit anschließend durchgeführten TPM-Biopsien sowie mit zusätzlichen manuell gesteuerten Stanzen aus auffälligen mpMRT-Befunden bei Patienten mit bestehendem Verdacht auf ein PCa. Dort wurde bei 62,5% der Patienten ein PCa gefunden, bei uns lag der Wert vergleichbar bei 61,4%. 41,6% der Patienten hatten ein signifikantes PCa, definiert durch einen GS 7 mit mehr als 5% Anteilen eines Gleason-Grades von 4, 20% oder mehr positive Stanzen oder einem Tumor von 7mm Größe oder größer in einer Stanze. Diese Zahl lässt sich mit unseren Werten nicht vergleichen, da wir keine Unterteilung im Hinblick auf signifikante PCa getroffen haben. Thompson et al. definierten in ihrer Arbeit einen PIRADS-Score von 1-2 als negativ und einen von 3-5 als positiv. Verglichen mit unseren Ergebnissen war die Sensitivität mit 96% hier etwas höher und die Spezifität etwas niedriger bei 36% (Thompson, van Leeuwen et al. 2016).

Wie auch wir feststellen konnten, übertrifft die mpMRT in Kombination mit einer TRUS-Fusionsbiopsie die standardmäßige 12-Stanzen-TRUS-Biopsie und spielt deswegen in der Diagnosefindung eine große Rolle (Siddiqui, Rais-Bahrami et al. 2015, Ahmed, El-Shater Bosaily et al. 2017).

Siddiqui et al. haben in einer prospektiven Kohortenstudie mit 1003 Teilnehmern, bei denen der V.a. ein PCa bestand, nach einer mpMRT jeden Patienten einer Targetbiopsie und einer Standardbiopsie unterzogen. Die Targetbiopsien haben 30% mehr high-grade PCa detektiert als die Standardbiopsien, jedoch haben sie 17% weniger low-risk PCa entdeckt als die Standardbiopsien. Wenn die beiden Verfahren jedoch kombiniert eingesetzt wurden, fand man 22% mehr Prostatakarzinome (Siddiqui, Rais-Bahrami et al. 2015).

Dianat et al. geben in ihrem Artikel über mpMRT- und MRT-gesteuerte Biopsien zu bedenken, dass die Durchführung von mpMRT & MRT-Targetbiopsien viel Erfahrung und einen speziellen Geräteaufbau benötigt. Fehlen diese Standards, wird die Genauigkeit der Detektion reduziert. Prostatitis, Stanznarben und eine benigne Prostatahyperplasie können in der mpMRT an maligne Prozesse erinnern und erschweren dadurch die Interpretation. Ebenfalls werden kleine Krebsbereiche (vor allem  $< 0,5\text{cm}^3$ ) und Bereiche in der Transitionalzone schwerer detektiert (Dianat, Carter et al. 2014). Auch dies ist bei unserer Arbeit zu bedenken, da ein letztlich nicht validiertes Fusionsbiopsiesystem zum Einsatz kam.

Die mpMRT wird immer intensiver genutzt, um lokalisierte Prostatakarzinome darzustellen. Sie ist jedoch in ihrer Aussagekraft limitiert, je kleiner die Läsionen sind und je niedriger der GS ist.

Le et al. haben in ihrer Studie vor geplanter RP eine mpMRT durchgeführt. 80% der Tumore konnten detektiert werden. Jedoch wurden Prostatakarzinome mit einem Durchmesser kleiner 1cm im mpMRT häufig nicht erkannt, was ebenfalls der Fall war bei einigen high-grade Läsionen. Dazu lässt sich durch unsere Arbeit keine Aussage treffen, da die Läsionsgröße in Bezug auf den GS nicht ausgewertet wurde. Läsionen mit einem GS von 6 wurden bei Le et al. unabhängig von der Größe in 80% der Fälle nicht erfasst. In unserer Arbeit wurden alle Läsionen mit einem GS von 6 erfasst, soweit dies ohne anschließende RP beurteilt werden kann. Insgesamt zeigte die mpMRT bei Le im Vergleich zu unserer eine deutlich niedrigere Sensitivität, nämlich von 47% (Le, Tan et al. 2015).

Die molekulare Darstellung mittels PET in der Diagnostik und dem Staging des PCa wird als sehr vielversprechend beschrieben (Wibmer, Burger et al. 2016). Es gibt jedoch bis jetzt nur wenige Daten über die Sensitivität und Spezifität bei der PET-Bildgebung mit <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 bei der Primärdiagnostik des PCa.

Wie in der Einleitung bereits beschrieben, ist es wichtig zu erwähnen, dass das PSMA nicht spezifisch für ein PCa ist. Es wird auf unterschiedlichen Tumoren und deren Neovaskulatur verstärkt exprimiert (Chang, O’Keefe et al. 1999a, Chang, Reuter et al. 1999b, Chang, Reuter et al. 2001, Haffner, Kronberger et al. 2009, Wang, Tavora et al. 2009, Samplaski, Heston W et al. 2011, Wängler and Wängler 2016). Auch wird es in kleinen Mengen auf benignem Gewebe, wie den Speicheldrüsen, dem Dünndarm sowie auf einigen renalen Strukturen exprimiert (Troyer, Beckett et al. 1995a, Silver, Pellicer et al. 1997, Wängler and Wängler 2016). Ebenso können schlecht zu differenzierende Prostatakarzinome mit neuroendokriner Differenzierung in einer PSMA-Bildgebung negativ ausfallen (Wibmer, Burger et al. 2016). Zwar sind PSMA-negative Prostatakarzinome selten (Bostwick, Pacelli et al. 1998, Mannweiler, Amersdorfer et al. 2009), es sollte aber auch bei unserer Arbeit die Möglichkeit einer falsch negativen PET-Bildgebung im Betracht gezogen werden.

Wright et al. geben an, dass PSMA in Läsionen mit einem hohen Gleason-Grad (größer als 4) bei kastrationsresistenten Prostatakarzinomen und in Metastasen erhöht ist (Wright, Grob et al. 1996). Auch die Studie von Ross et al. bestätigt, dass die PSMA-Expression mit dem Tumor-Grad, dem histologischen Status und einer steigenden Rate an Rezidiven zusammen hängt (Ross, Sheehan et al. 2003).

Wir konnten in unserer Arbeit nachweisen, dass die PET-Bildgebung eine gute Ergänzung zur mpMRT-Bildgebung darstellt. Jedoch zeigte die PET gegenüber der mpMRT eine fast halb so niedrige Spezifität, bei jedoch insgesamt höherer Sensitivität.



Budaus et al. haben vor einer RP eine  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT durchgeführt und bei 92,9% der Patienten wurde die Lage des Tumors in der Prostata richtig vorhergesagt (Budaus, Leyh-Bannurah et al. 2016).

Kesch et al. haben in ihrer Arbeit einen alternativen Tracer zum  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 gewählt, das  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007. Bei 10 Patienten haben sie ein  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007- PET/CT bei zuvor durch Biopsien bestätigtem high-risk PCa mit einer mpMRT verglichen. Als Referenztest haben alle Patienten eine RP erhalten. Die  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007- PET/CT hatte eine Sensitivität von 71%, eine Spezifität von 81%, einen positiv prädiktiven Wert (PPV) von 83% und einen negativ prädiktiven Wert (NPV) von 68%. Die mpMRT wies eine Sensitivität von 86%, eine Spezifität von 64%, einen PPV von 60% und einen NPV von 73% auf. Kesch et al. geben an, dass durch die Kombination der Verfahren eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 81% erreicht wurde. Beide bildgebenden Verfahren haben die jeweils größte Läsion richtig detektiert. Die  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007- PET/CT hat 3 falsch positive Läsionen angezeigt, die mpMRT 4 (Kesch, Vinsensia et al. 2017). Die größten Unterschiede zu unserer Arbeit liegen in der Wahl des Tracers, der Patientenkohorte (bestätigtes PCa vs. V.a. PCa) sowie dem Referenztest (RP vs. Biopsien). Diesbezüglich bleibt fraglich, ob unsere Ergebnisse vergleichbar sind. Trotzdem ist unsere Sensitivität bei der Kombination der Verfahren mit 86% ähnlich hoch, allerdings liegt unsere Spezifität deutlich niedriger, nämlich bei 41%. Die Ergebnisse der alleinigen mpMRT unterstützen ebenfalls unsere Ergebnisse.

Die höchste Sensitivität und Spezifität von jeweils 92%, bei einem PPV von 96% und einem NPV von 85%, bei einer  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT konnten Rahbar et al. in ihrer Arbeit nachweisen. Bei 6 Patienten mit bestätigtem PCa wurde vor einer geplanten RP ein  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT durchgeführt (Rahbar, Weckesser et al. 2016). Die geringe Anzahl an Patienten ist allerdings eine Limitation dieser Arbeit.

Fendler et al. haben in ihrer Arbeit 21 Patienten mit bereits bioptisch bestätigtem PCa ein  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT durchlaufen lassen, bevor sie im Durchschnitt nach 4 Tagen eine RP erhielten. Ihre Auswertung der Prostata basierte auf demselben Sextantenmodell, das auch wir benutzt haben. Sie erhielten eine Sensitivität von 67%, eine Spezifität von 92%, einen PPV von 97% und einen NPV von 42%. Fendler et al. erklären ihre niedrige Sensitivität dadurch, dass 33 von 100 Segmenten mit histologisch bestätigtem PCa im PET falsch negativ waren. Falsch negativ waren in ihrer Arbeit meistens Segmente, die einen GS von 7 oder niedriger hatten, was sich durch die verringerte Aufnahme bei einem niedrigen GS erklärt. Sie beschrieben einen signifikanten Unterschied in der Traceraufnahme für Läsionen mit einem GS  $> 6$  vs.  $\leq 6$  (Fendler, Schmidt et al. 2016).

Eiber et al. haben in ihrer klinischen Studie ebenfalls den diagnostischen Gewinn der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/mpMRT für die Lokalisation des primären PCa zeigen können

(Eiber, Weirich et al. 2016). Bei 66 Patienten mit bioptisch bestätigtem PCa wurde vor einer RP eine  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/mpMRT durchgeführt. Diese wurde jeweils mit der mpMRT und der PET einzeln verglichen und ausgewertet. Ihre Arbeit kommt unserer am nächsten, obwohl ein Unterschied hinsichtlich der Patientenkohorte besteht, nämlich bestätigtes PCa vs. V.a. ein PCa, sowie in der histologischen Kontrolle (Referenztest), nämlich RP vs. Stanzbiopsien.

Eiber et al. konnten Detektionsraten für das mpMRT von 66%, für das PET von 92% und bei der Kombination PET/MRT von 98% feststellen.

Bei 63,5% der Sextanten wurde ein PCa nachgewiesen. In unserer Arbeit wurde bei nur 24% der Sextanten ein PCa festgestellt. Diese Differenz lässt sich durch die unterschiedliche Patientenkohorte erklären.

Für die einzelnen Untersuchungsverfahren wurde der mpMRT eine Sensitivität von 58% und eine Spezifität von 82% zugeschrieben sowie der PET eine Sensitivität von 64% und eine Spezifität von 94% und schließlich der Kombination der beiden Verfahren eine Sensitivität von 76% und eine Spezifität von 97%. Unsere Ergebnisse und die von Eiber et al. sind sich im Bezug auf das mpMRT am ähnlichsten, dort hatten wir eine Sensitivität von 60% und eine Spezifität von 86%. Bei der PET-Bildgebung weichen unsere Ergebnisse stark von denen von Eiber et al. ab. Dort zeigte sich bei uns eine deutlich höhere Sensitivität von 80%, aber nur eine Spezifität von 41%, welche mehr als halb so niedrig ist. In der Kombination der Verfahren bei der patientenbasierten Auswertung wiesen wir die etwas höhere Sensitivität von 86% auf und eine wieder deutlich niedrigere Spezifität von 41%. Eine mögliche Erklärung für die abweichenden Ergebnisse in Bezug auf das PSMA/PET kann in der unterschiedlichen Patientenkohorte liegen.

Eiber et al. stellten fest, dass die Kombination aus PET und MRT das alleinige mpMRT hinsichtlich der Detektionsrate übertrifft (AUC: 0,88 vs. 0,73,  $p < 0,001$ ), ebenso die der alleinigen PET (AUC: 0,88 vs. 0,83,  $p = 0,002$ ). Jedoch war im Einzelvergleich die PET der mpMRT überlegen (AUC: 0,83 vs. 0,73;  $p = 0,003$ ), was auch unsere Ergebnisse bestätigen. Laut Eiber et al. ist jede Methode in der Lage, Tumorbereiche zu identifizieren, die in der jeweils anderen Methode negativ sind, was erklären würde, warum die Kombination der Methoden die Sensitivität erhöht. Auch bei unseren Ergebnissen ist dies der Fall. Bei uns wird der Wert der Sensitivität durch die Kombination der Methoden sogar noch stärker erhöht als bei Eiber et al..

Die Gruppe um Rhee et al. (Rhee, Thomas et al. 2016) hat in ihrer Studie, in der sie die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET mit der mpMRT verglichen hat, abweichende Ergebnisse zu unseren erhalten. Sie hat bei 20 Patienten mit bereits bekanntem PCa, das mittels TRUS-Biopsien ermittelt wurde, mind. 4 Wochen nach den Biopsien jeweils eine mpMRT und eine  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET durchgeführt. Nach 6 Wochen hat jeder Patient eine RP erhal-

ten. Es wurden 50 klinisch signifikante Läsionen gefunden. Die mpMRT hatte im Vergleich zu unseren Ergebnissen die deutlich niedrigere Sensitivität von 44%, eine leicht erhöhte Spezifität von 94%, einen PPV von 81% und einen NPV von 76%. Die PSMA-PET wies die ebenfalls deutlich niedrigere Sensitivität von 49%, eine mehr als doppelt so hohe Spezifität von 95%, einen PPV von 85% und einen NPV von 88% auf.

Rhee et al. gaben an, dass bei ihrer Arbeit eine signifikante Anzahl von PCa durch die bildgebenden Verfahren nicht entdeckt wurde. Die auffälligen Läsionen im mpMRT und bei der PSMA-PET waren häufig kleiner als die wahre Größe des Tumors, was jedoch keine statistische Signifikanz besaß.

Ihre 20 Patienten hatten ein Durchschnittsalter von 62 Jahren und einen PSA-Wert von durchschnittlich 6 ng/ml. Der GS von 7 kam am häufigsten vor. Diese Angaben sind in Bezug auf unsere Arbeit recht ähnlich und damit vergleichbar. Jedoch unterscheiden sich die Patientengruppen dadurch deutlich voneinander, dass nur Patienten mit bereits stanzbioptisch gesichertem PCa einbezogen wurden. Es ist fraglich, ob diese Gruppen deswegen überhaupt vergleichbar sind und ob dies ein Grund für die unterschiedlichen Ergebnisse ist. Die kleine Patientenkohorte von 20 Patienten könnte ebenfalls ein Grund dafür sein. Durch die anschließende RP bei der Arbeit von Rhee et al. ist eine genauere Kontrolle des Tumors auf Lage und Größe möglich, im Gegensatz zu unserer Arbeit.

Domachevsky et al. verglichen ein  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/MRT mit einer am selben Tag durchgeführten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT bei einer gemischten Gruppe von Patienten, die entweder ein Staging bei einem high-risk PCa erhielten oder bei denen der V.a. ein Rezidiv bestand. Beide Verfahren sind in Bezug auf die Detektion von Läsionen recht gleich ausgefallen. 63 Läsionen wurden im PET/CT gefunden und 61 Läsionen im PET/MRT (Domachevsky, Bernstine et al. 2017).

Insgesamt gesehen, bestätigen unsere Ergebnisse größtenteils die anderer Studien, die eine  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET mit einer mpMRT für die Primärdetektion verglichen haben. Eiber et al. und Rhee et al. haben ebenfalls eine leichte Überlegenheit des  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET gegenüber dem mpMRT feststellen können. Jedoch werden die vielversprechendsten Ergebnisse erreicht, wenn beide Methoden kombiniert eingesetzt werden.

Neben den neuen Erkenntnissen aus dieser Analyse weist sie jedoch auch einige Limitationen auf, die hier ebenfalls dargestellt werden sollen.

Diese Analyse wird in ihrer Aussagekraft durch ihr retrospektives Design eingeschränkt. Ebenfalls lässt sich die geringe Patientenzahl bemängeln. Ein größeres Kollektiv wäre wünschenswert gewesen, um die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen.

Ein weiterer Punkt ist, dass alle Patienten einen unterschiedlichen Ausgangswert in Bezug auf die negativen Vorbiopsien haben. Zwar haben alle mindestens eine negative

Vorbiopsie erhalten, die meisten jedoch mehrere. Die dadurch entstandenen Narben und Veränderungen könnten zu einer Beeinträchtigung der diagnostischen Beurteilbarkeit in der Bildgebung geführt haben. Dies ist aber nicht zu vermeiden und trifft auch auf andere Studien zu.

Generell ist bei unserer Auswertung die Gefahr eines Mismatches anzumerken. Die Prostatakarzinome erstrecken sich teilweise über mehre Sextanten oder füllen den jeweiligen Sextanten nicht komplett aus. Bei der Biopsie kann das PCa verfehlt werden und ein Sextant gilt fälschlicherweise als negativ, obwohl er in der Bildgebung als auffällig bewertet wurde. Dies führt dann zu falsch negativen Befunden. Auch in unserer Arbeit tauchte bei einigen Sextanten der V.a. das Vorliegen eines Mismatches auf. Die Einteilung der Prostata in Sextanten stellt sich jedoch als sinnvolle Methode für die Auswertung dar und wird auch in anderen Studien so gehandhabt.

Wir haben in unserer Analyse keinen Referenztest durchgeführt. Einige Studien, wie die Validierungsstudie PROMIS, haben als Referenztest eine TPM-Biopsie verwendet. Diese muss jedoch in einer Vollnarkose durchgeführt werden und birgt ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen. Ebenso ist zu erwähnen, dass der blinden TPM-Biopsie eine falsch negativ Rate von 20-25% zugeschrieben wird (Terris 2002). Eine RP als Referenztest ist aus ethischen Gründen bei unserer Analyse nicht vertretbar.

Insgesamt wäre ein Follow-up interessant gewesen, gerade bei negativ biopsierten Patienten, um zu erfahren, ob diese in einer erneuten Kontrollbiopsie doch noch ein PCa entwickelt haben.

Die Vorteile der mpMRT-Bildgebung gegenüber einer CT-Bildgebung, wie etwa die genauere Weichteil-Darstellung, das Auskommen ohne ionisierende Strahlung sowie die Verfügbarkeit verschiedener Sequenzen zur funktionellen Bildgebung (Ratib and Beyer 2011, Herzog 2012, Glatting 2016, Herzog and Lerche 2016), könnten in Kombination mit der PET zukünftig die PET/CT-Bildgebung in einem stärkeren Maße ablösen.

Die PET/MRT wird sich in der Zukunft durch Weiterentwicklungen in den Bereichen der Detektorkonfiguration für die PET weiter verbessern. Die Schwächungskorrekturfaktoren werden sich aus einer geeigneten Kombination von PET- und MRT-Informationen ebenso verbessern wie die Sequenzen und Spulen für die MRT-Komponente (Glatting 2016). Die Werte der Spezifität lassen sich weiter steigern durch Verbesserungen der T2WI-Technik sowie zusätzliches Training der Radiologen (Thompson, van Leeuwen et al. 2016).

Die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/MRT wird zukünftig in vielen Bereichen der Primär- und auch Rezidivdiagnostik eingesetzt werden, denn sie lässt sich in vielen Körperregionen einsetzen und stellt nicht nur in der Urologie ein wichtiges Untersuchungsmittel dar.

Abschließend lässt sich sagen, dass sich die an der Klinik für Urologie am Klinikum rechts der Isar entwickelte  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/mpMRT als hochwertiges und nebenwirkungsarmes bildgebendes Verfahren für die Detektion von Prostatakarzinomen bei Patienten mit vorheriger negativer Biopsie herausgestellt hat. Die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET und die mpMRT zeigten ergänzende Befunde, wodurch sich die Detektionsrate des PCa erhöhte.

Wünschenswert für die Zukunft wären Studien, die die Kosten-Nutzen-Effizienz noch genauer untersuchen würden, um zu evaluieren, ob sich die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/mpMRT bei nachgewiesenen Vorteilen für die Patienten, als ein fester Bestandteil der Primärdetektion etablieren könnte.

## 5 Zusammenfassung

Das PCa ist das häufigste Karzinom des Mannes in Deutschland sowie die dritthäufigste Krebstodesursache bei Männern (Robert-Koch-Institut 2015). Der demografische Wandel und die dadurch bedingte Alterung der Gesellschaft könnten zu einem Anstieg der Prostatakarzinome führen. Deswegen ist eine frühzeitige und genaue Diagnose sehr wichtig, da sie einen erheblichen Einfluss auf die Prognose und die Therapieplanung hat.

In der aktuellen S3-Leitlinie wird eine mpMRT nach vorherigen negativen systematischen Biopsien empfohlen, wenn ein anhaltender V.a. ein PCa vorliegt (Leitlinienprogramm-Onkologie, Krebsgesellschaft et al. 2019). Die PSMA/PET-Bildgebung wird bis jetzt nur bei biochemischen Rezidiven verwendet.

Die kombinierte PSMA PET/mpMRT-Bildgebung verbindet molekulare Informationen der PET mit morphologischen Informationen der MRT.

Ziel unserer Analyse war es herauszufinden, ob die Kombination der mpMRT und der PSMA-PET in der Diagnostik helfen kann, die Detektionsrate des PCa zu erhöhen.

In der vorliegenden Arbeit wurden bei 57 Patienten, von denen jeder mind. eine negative Vorbiopsie hatte, ein  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/mpMRT durchgeführt. Die Befunde der mpMRT wurden anhand der PIRADS-Klassifikation bewertet. Die PET-Bilder wurden mittels einer Fünf-Punkte-Skala (Likert-Skala) auf die Wahrscheinlichkeit eines vorliegenden Karzinoms hin ausgewertet. Alle Patienten haben sowohl transrektale 12-fache Standardbiopsien als auch Targetbiopsien aus auffälligen Bereichen der Bildgebung erhalten. Die Ergebnisse der Bildgebung sowie der Histologie der Biopsien wurden pro Patient, pro Seite und pro Sextant verglichen.

Wir konnten zeigen, dass von 57 untersuchten Patienten, die alle mindestens eine negative Vorbiopsie hatten, bei 35 (61,4%) ein PCa nachweisbar war. Ebenfalls war das bei 28/57 (49,2%) auf der linken Seite und 23/57 (40,4%) auf der rechten Seite der Fall. Ebenso wie dies bei 82/342 (24%) aller untersuchten Stenzen der Fall war. Bei den Patienten mit nachgewiesenem PCa hatten 21/35 (60%) in der mpMRT eine PIRADS-Läsion von 4–5 und in der PET hatten 28/35 (80%) ebenfalls einen Score von 4–5. Bei der seitenbasierten Auswertung wiesen 23/51 (43,1%) in der mpMRT eine PIRADS-Läsion von 4–5 und in der PET 30/51 (58,8%) ebenfalls einen Score von 4–5 auf. Auch in der sextantenbasierten Auswertung war das PET der mpMRT überlegen. 20/82 (24,4%) der nachgewiesenen Stenzen mit PCa wiesen in der mpMRT eine PIRADS-

Läsion von 4-5 auf, wohingegen 34/82 (41,5%) der Stenzen in der PET einen Score von 4-5 aufwiesen.

Bei der Kombination von  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/mpMRT wurden nur zwei Patienten mit einem GS von 6 und 7a nicht erkannt (die im mpMRT mit einem PIRADS von 1-2 und im PET mit einem Score von 2 bewertet wurden).

Aufgrund der Limitationen unserer Arbeit sind weitere Studien in diesem Bereich der Forschung nötig, um unsere Ergebnisse zu stützen.

Zusammenfassend lässt sich jedoch sagen, dass sich die an der Klinik für Urologie am Klinikum rechts der Isar entwickelte  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/mpMRT als hochwertiges und nebenwirkungsarmes bildgebendes Verfahren für die Detektion von Prostatakarzinomen bei Patienten mit vorheriger negativer Biopsie herausgestellt hat. Unsere Ergebnisse dieser retrospektiven Analyse deuten darauf hin, dass die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/mpMRT die morphologischen, molekularen und funktionalen Informationen zusammenführt und eine höhere Detektionsrate für Prostatakarzinome aufweist. Die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET und die mpMRT zeigten ergänzende Befunde, wodurch sich die Detektionsrate des PCa erhöhte.

## **6 Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1: PSMA-PET/MRT-TRUS-Fusionsbiopsiesystem	S. 28
Abb. 2: Darstellung der Fusionsbiopsie	S. 30



## 7 Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Befund der Histologie im Bezug zum Ort der Biopsie	S. 33
Tab. 2: Patientenbasierte Auswertung incl. Targetbiopsien mpMRT PIRAD	S. 35
Tab. 3: Patientenbasierte Auswertung incl. Targetbiopsien PSMA-PET	S. 36
Tab. 4: Gesamtauswertung seitenbasiert mpMRT PIRADS	S. 37
Tab. 5: Gesamtauswertung seitenbasiert PSMA-PET	S. 38
Tab. 6: Gesamtauswertung rechte Seite incl. Targetbiopsien rechts mpMRT PIRADS	S. 38
Tab. 7: Gesamtauswertung rechte Seite incl. Targetbiopsien rechts PSMA-PET	S. 38
Tab. 8: Gesamtauswertung linke Seite incl. Targetbiopsien links mpMRT PIRADS	S. 39
Tab. 9: Gesamtauswertung linke Seite incl. Targetbiopsien links PSMA-PET	S. 39
Tab. 10: Gesamtauswertung sextantenbasiert mpMRT PIRADS (incl. Targetbiopsien)	S. 41
Tab. 11: Gesamtauswertung sextantenbasiert PSMA-PET (incl. Targetbiopsien)	S. 41
Tab. 12: Auswertung sextantenbasiert: mpMRT PIRADS rechts basal	S. 42
Tab. 13: Auswertung sextantenbasiert: mpMRT PIRADS rechts zentral	S. 42
Tab. 14: Auswertung sextantenbasiert: mpMRT PIRADS rechts apikal	S. 42
Tab. 15: Auswertung sextantenbasiert: mpMRT PIRADS links basal	S. 43
Tab. 16: Auswertung sextantenbasiert: mpMRT PIRADS links zentral	S. 43
Tab. 17: Auswertung sextantenbasiert: mpMRT PIRADS links apikal	S. 43
Tab. 18: Auswertung sextantenbasiert: PSMA-PET rechts basal	S. 44
Tab. 19: Auswertung sextantenbasiert: PSMA-PET rechts zentral	S. 44
Tab. 20: Auswertung sextantenbasiert: PSMA-PET rechts apikal	S. 44
Tab. 21: Auswertung sextantenbasiert: PSMA-PET links basal	S. 45
Tab. 22: Auswertung sextantenbasiert: PSMA-PET links zentral	S. 45
Tab. 23: Auswertung sextantenbasiert: PSMA-PET links apikal	S. 45

---

Tab. 24: Gesamtkorrelation patientenbasiert	S. 47
Tab. 25: Gesamtkorrelation sextantenbasiert	S. 48
Tab. 26: Targetbiopsie Auswertung: mpMRT PIRADS (Wertung $\geq 3$ )	S. 49
Tab. 27: Targetbiopsie Auswertung: PSMA-PET (Wertung $\geq 3$ )	S. 50
Tab. 28: Auswertung Targetbiopsien rechte Seite mpMRT PIRADS ( $\geq 3$ )	S. 50
Tab. 29: Auswertung Targetbiopsien rechte Seite PSMA-PET ( $\geq 3$ )	S. 50
Tab. 30: Auswertung Targetbiopsien linke Seite mpMRT PIRADS ( $\geq 3$ )	S. 51
Tab. 31: Auswertung Targetbiopsie linke Seite PSMA-PET ( $\geq 3$ )	S. 51

## 8 Literaturverzeichnis

Aerzteblatt. (2017). "Prostatakarzinom: Multiparameter-MRT könnte jede vierte Biopsie vermeiden." Retrieved 01.03.2017, 2017, from <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/sw/Prostatakarzinom?nid=72605>.

Afshar-Oromieh, A., C. M. Zechmann, A. Malcher, M. Eder, M. Eisenhut, H. G. Linhart, T. Holland-Letz, B. A. Hadaschik, F. L. Giesel, J. Debus and U. Haberkorn (2014). "Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **41**(1): 11-20.

Ahmed, H. U., A. El-Shater Bosaily, L. C. Brown, R. Gabe, R. Kaplan, M. K. Parmar, Y. Collaco-Moraes, K. Ward, R. G. Hindley, A. Freeman, A. P. Kirkham, R. Oldroyd, C. Parker and M. Emberton (2017). "Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study." *Lancet*.

Aigner, F., L. Pallwein, M. Mitterberger, G. M. Pinggera, G. Mikuz, W. Horninger and F. Frauscher (2009). "Contrast-enhanced ultrasonography using cadence-contrast pulse sequencing technology for targeted biopsy of the prostate." *BJU Int* **103**(4): 458-463.

Amsellem-Ouazana, D., P. Younes, S. Conquy, M. Peyromaure, T. Flam, B. Debre and M. Zerbib (2005). "Negative prostatic biopsies in patients with a high risk of prostate cancer. Is the combination of endorectal MRI and magnetic resonance spectroscopy imaging (MRSI) a useful tool? A preliminary study." *Eur Urol* **47**(5): 582-586.

Ananias, H. J., M. C. van den Heuvel, W. Helfrich and I. J. de Jong (2009). "Expression of the gastrin-releasing peptide receptor, the prostate stem cell antigen and the prostate-specific membrane antigen in lymph node and bone metastases of prostate cancer." *Prostate* **69**(10): 1101-1108.

Apolo, A. B., N. Pandit-Taskar and M. J. Morris (2008). "Novel Tracers and Their Development for the Imaging of Metastatic prostate cancer." *Journal of Nuclear Medicine* **49**(2031-2041).

Auvinen, A., L. Maattanen, P. Finne, U. H. Stenman, J. Aro, H. Juusela, S. Rannikko, T. L. Tammela and M. Hakama (2004). "Test sensitivity of prostate-specific antigen in the Finnish randomised prostate cancer screening trial." *Int J Cancer* **111**(6): 940-943.

Baco, E., E. Rud, L. M. Eri, G. Moen, L. Vlatkovic, A. Svindland, H. B. Eggesbo and O. Ukimura (2016). "A Randomized Controlled Trial To Assess and Compare the Outcomes of Two-core Prostate Biopsy Guided by Fused Magnetic Resonance and Transrectal Ultrasound Images and Traditional 12-core Systematic Biopsy." *Eur Urol* **69**(1): 149-156.

Barentsz, J. O., J. Richenberg, R. Clements, P. Choyke, S. Verma, G. Villeirs, O. Rouviere, V. Logager and J. J. Futterer (2012). "ESUR prostate MR guidelines 2012." *Eur Radiol* **22**(4): 746-757.

- Barqawi, A. B., K. O. Rove, S. Gholizadeh, C. I. O'Donnell, H. Koul and E. D. Crawford (2011). "The role of 3-dimensional mapping biopsy in decision making for treatment of apparent early stage prostate cancer." J Urol **186**(1): 80-85.
- Bhatia, C., S. Phongkitkarun, D. Booranapitaksonti, W. Kochakarn and P. Chaleumsanyakorn (2007). "Diagnostic accuracy of MRI/MRSI for patients with persistently high PSA levels and negative TRUS-guided biopsy results." J Med Assoc Thai **90**(7): 1391-1399.
- Birtle, A. J., A. Freeman, J. R. W. Masters, H. A. Payne, S. J. Harland and B. S. O. C. Registr (2005). "Tumour markers for managing men who present with metastatic prostate cancer and serum prostate-specific antigen levels of < 10 ng/ml." Bju Internationa **96**: 303-307.
- Börgermann, C., P. Enders, M. Fröhner, B. Göckel-Beining, L. Weißbach and M. Wirth. (2015). "Früherkennung von Prostatakrebs - Information für Männer." „Leitlinienprogramm Onkologie“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und der Stiftung Deutsche Krebshilfe Retrieved 13.03.2017, 2017, from [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OLp1\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2015-07-verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLp1_S3_Prostatakarzinom_2015-07-verlaengert.pdf).
- Bostwick, D. G., A. Pacelli, M. Blute, P. Roche and G. P. Murphy (1998). "Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma - A study of 184 cases." Cancer **82**: 2256-2261.
- Braeckman, J., P. Autier, C. Garbar, M. P. Marichal, C. Soviany, R. Nir, D. Nir, D. Michielsen, H. Bleiberg, L. Egevad and M. Emberton (2008). "Computer-aided ultrasonography (HistoScanning): a novel technology for locating and characterizing prostate cancer." BJU Int **101**(3): 293-298.
- Braeckman, J., P. Autier, C. Soviany, R. Nir, D. Nir, D. Michielsen, K. Treurnicht, M. Jarmulowicz, H. Bleiberg, S. Govindaraju and M. Emberton (2008). "The accuracy of transrectal ultrasonography supplemented with computer-aided ultrasonography for detecting small prostate cancers." BJU Int **102**(11): 1560-1565.
- Bratan, F., E. Niaf, C. Melodelima, A. L. Chesnais, R. Souchon, F. Mege-Lechevallier, M. Colombel and O. Rouviere (2013). "Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study." Eur Radiol **23**(7): 2019-2029.
- Brock, M., C. v. Bodman, J. Palisaar, W. Becker, P. Martin-Seidel and J. Noldus (2015). "Detektion des Prostatakarzinoms." Dtsch Arztebl International **112**(37): 605-611.
- Brock, M., C. von Bodman, F. Sommerer, B. Loppenberg, T. Klein, T. Deix, J. R. Palisaar, J. Noldus and T. Eggert (2011). "Comparison of real-time elastography with grey-scale ultrasonography for detection of organ-confined prostate cancer and extra capsular extension: a prospective analysis using whole mount sections after radical prostatectomy." BJU Int **108**(8 Pt 2): E217-222.
- Budaus, L., S. R. Leyh-Bannurah, G. Salomon, U. Michl, H. Heinzer, H. Huland, M. Graefen, T. Steuber and C. Rosenbaum (2016). "Initial Experience of (68)Ga-PSMA PET/CT Imaging in High-risk Prostate Cancer Patients Prior to Radical Prostatectomy." Eur Urol **69**(3): 393-396.

Bundesamt, S. (2015). Bevölkerung Deutschland bis 2060. Wiesbaden, Statistisches Bundesamt. **13. Bevölkerungsvorausberechnung.**

Catalona, W. J., A. W. Partin, M. G. Sanda, J. T. Wei, G. G. Klee, C. H. Bangma, K. M. Slawin, L. S. Marks, S. Loeb, D. L. Broyles, S. S. Shin, A. B. Cruz, D. W. Chan, L. J. Sokoll, W. L. Roberts, R. H. van Schaik and I. A. Mizrahi (2011). "A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range." J Urol **185**(5): 1650-1655.

Catalona, W. J., A. W. Partin, K. M. Slawin, M. K. Brawer, R. C. Flanigan, A. Patel, J. P. Richie, J. B. deKernion, P. C. Walsh, P. T. Scardino, P. H. Lange, E. N. Subong, R. E. Parson, G. H. Gasiar, K. G. Loveland and P. C. Southwick (1998). "Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial." Jama **279**(19): 1542-1547.

Chang, S. S., D. S. O'Keefe, D. J. Bacich, V. E. Reuter, W. D. W. Heston and P. B. Gaudin (1999a). "Prostate-specific membrane antigen is produced in tumor-associated neovasculature." Clinical Cancer Research **5**: 2674-2681.

Chang, S. S., V. E. Reuter, W. D. W. Heston, N. H. Bander, L. S. Grauer and P. B. Gaudin (1999b). "Five different anti-prostate-specific membrane antigen (PSMA) antibodies confirm PSMA expression in tumor-associated neovasculature." Cancer Research **59**: 3192-3198.

Chang, S. S., V. E. Reuter, W. D. W. Heston and P. B. Gaudin (2001). "Metastatic renal cell carcinoma neovasculature expresses prostate-specific membrane antigen." Urology **57**: 801-805.

Cheikh, A. B., N. Girouin, M. Colombel, J. M. Marechal, A. Gelet, A. Bissery, M. Rabilloud, D. Lyonnet and O. Rouviere (2009). "Evaluation of T2-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI in localizing prostate cancer before repeat biopsy." Eur Radiol **19**(3): 770-778.

Chikkaveeraiah, B. V., A. Bhirde, R. Malhotra, V. Patel, J. S. Gutkind and J. F. Rusling (2009). "Single-wall carbon nanotube forest arrays for immunoelectrochemical measurement of four protein biomarkers for prostate cancer." Anal Chem **81**(21): 9129-9134.

Clevert, D. A., M. D'Anastasi and E. M. Jung (2013). "Contrast-enhanced ultrasound and microcirculation: efficiency through dynamics--current developments." Clin Hemorheol Microcirc **53**(1-2): 171-186.

Clevert, D. A., A. Sterzik, M. Braunagel, M. Notohamiprodjo and A. Graser (2013). "[Modern imaging of kidney tumors]." Urologe A **52**(4): 515-526.

Cochlin, D. L., R. H. Ganatra and D. F. Griffiths (2002). "Elastography in the detection of prostatic cancer." Clin Radiol **57**(11): 1014-1020.

Colleselli, D., J. Bektic, G. Schaefer, F. Frauscher, M. Mitterberger, A. Brunner, C. Schwentner, G. Bartsch, W. Horninger and A. E. Pelzer (2007). "The influence of prostate volume on prostate cancer detection using a combined approach of contrast-enhanced ultrasonography-targeted and systematic grey-scale biopsy." BJU Int **100**(6): 1264-1267.

- Conway, R. E., N. Petrovic, Z. Li, W. Heston, D. Wu and L. H. Shapiro (2006). "Prostate-specific membrane antigen regulates angiogenesis by modulating integrin signal transduction." Mol Cell Biol **26**(14): 5310-5324.
- D'Amico, A. V., R. Whittington, S. B. Malkowicz, D. Schultz, K. Blank, G. A. Broderick, J. E. Tomaszewski, A. A. Renshaw, I. Kaplan, C. J. Beard and A. Wein (1998). "Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer." Jama **280**(11): 969-974.
- Dahnert, W. F., U. M. Hamper, J. C. Eggleston, P. C. Walsh and R. C. Sanders (1986). "Prostatic evaluation by transrectal sonography with histopathologic correlation: the echogenic appearance of early carcinoma." Radiology **158**(1): 97-102.
- de Rooij, M., S. Crienen, J. A. Witjes, J. O. Barentsz, M. M. Rovers and J. P. Grutters (2014). "Cost-effectiveness of magnetic resonance (MR) imaging and MR-guided targeted biopsy versus systematic transrectal ultrasound-guided biopsy in diagnosing prostate cancer: a modelling study from a health care perspective." Eur Urol **66**(3): 430-436.
- Dianat, S. S., H. B. Carter and K. J. Macura (2014). "Performance of multiparametric magnetic resonance imaging in the evaluation and management of clinically low-risk prostate cancer." Urol Oncol **32**(1): 39.e31-10.
- Dickinson, L., H. U. Ahmed, C. Allen, J. O. Barentsz, B. Carey, J. J. Futterer, S. W. Heijmink, P. J. Hoskin, A. Kirkham, A. R. Padhani, R. Persad, P. Puech, S. Punwani, A. S. Sohaib, B. Tombal, A. Villers, J. van der Meulen and M. Emberton (2011). "Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting." Eur Urol **59**(4): 477-494.
- Domachevsky, L., H. Bernstine, N. Goldberg, M. Nidam, D. Stern, J. Sosna and D. Groshar (2017). "Early (68)Ga-PSMA PET/MRI acquisition: assessment of lesion detectability and PET metrics in patients with prostate cancer undergoing same-day late PET/CT." Clin Radiol **72**(11): 944-950.
- Drescher, R. and M. Freesmeyer (2016). PSMA-PET/CT. MR- und PET-Bildgebung der Prostata: Diagnostik und Therapieplanung. U. Attenberger, M. Ritter and F. Wenz. Berlin, Heidelberg, Springer: p. 123.
- Duwel, C., M. Eiber and T. Maurer (2016). "[Will 68Ga-PSMA PET become the New Imaging Standard for Prostate Cancer?]." Aktuelle Urol **47**(5): 378-382.
- EB (2005). "Ultraschall-Elastographie." Dtsch Arztebl International **102**(15): 1077-.
- Eder, M., M. Schafer, U. Bauder-Wust, W. E. Hull, C. Wangler, W. Mier, U. Haberkorn and M. Eisenhut (2012). "68Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging." Bioconjug Chem **23**(4): 688-697.
- Eggert, T., W. Khaled, S. Wenske, H. Ermert and J. Noldus (2008). "[Impact of elastography in clinical diagnosis of prostate cancer. A comparison of cancer detection between B-mode sonography and elastography-guided 10-core biopsies]." Urologe A **47**(9): 1212-1217.
- Eiber, M., S. G. Nekolla, T. Maurer, G. Weirich, H. J. Wester and M. Schwaiger (2015). "(68)Ga-PSMA PET/MR with multimodality image analysis for primary prostate cancer." Abdom Imaging **40**(6): 1769-1771.

- Eiber, M., G. Weirich, K. Holzapfel, M. Souvatzoglou, B. Haller, I. Rauscher, A. J. Beer, H. J. Wester, J. Gschwend, M. Schwaiger and T. Maurer (2016). "Simultaneous 68Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI Improves the Localization of Primary Prostate Cancer." Eur Urol **70**(5): 829-836.
- Enders, P., H. J. Fiebrandt, C. Doehn, O. Hakenberg, S. Höcht, L. Weißbach and J. P. Zacharias. (2015). "Prostatakrebs I - lokal begrenztes Prostatakarzinom." Leitlinienprogramm Onkologie“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. und der Stiftung Deutsche Krebskambhilfe, 2017, from [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/043-022OLp2\\_S3\\_Prostatakarzinom\\_2015-07-verlaengert.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/043-022OLp2_S3_Prostatakarzinom_2015-07-verlaengert.pdf).
- Fendler, W. P., D. F. Schmidt, V. Wenter, K. M. Thierfelder, C. Zach, C. Stief, P. Bartenstein, T. Kirchner, F. J. Gildehaus, C. Gratzke and C. Faber (2016). "68Ga-PSMA PET/CT Detects the Location and Extent of Primary Prostate Cancer." J Nucl Med **57**(11): 1720-1725.
- Franiel, T. (2015). "PI-RADS-Klassifikation." Nachrichten der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V.(2).
- Franiel, T., C. Stephan, A. Erbersdobler, E. Dietz, A. Maxeiner, N. Hell, A. Huppertz, K. Miller, R. Strecker and B. Hamm (2011). "Areas suspicious for prostate cancer: MR-guided biopsy in patients with at least one transrectal US-guided biopsy with a negative finding--multiparametric MR imaging for detection and biopsy planning." Radiology **259**(1): 162-172.
- Futterer, J. J., A. Briganti, P. De Visschere, M. Emberton, G. Giannarini, A. Kirkham, S. S. Taneja, H. Thoeny, G. Villeirs and A. Villers (2015). "Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature." Eur Urol **68**(6): 1045-1053.
- Gayet, M., A. van der Aa, H. P. Beerlage, B. P. Schrier, P. F. Mulders and H. Wijkstra (2016). "The value of magnetic resonance imaging and ultrasonography (MRI/US)-fusion biopsy platforms in prostate cancer detection: a systematic review." BJU Int **117**(3): 392-400.
- Gesterkamp, H., K. Westenfelder, J. Gschwend, W. Weber, I. Rauscher, L. Budaus, M. Eiber and T. Maurer (2020). 68Ga-PSMA-11 PET/mpMRI for detection of primary prostate cancer in previously negative-biopsied men. American Urological Association. Washington.
- Ghosh, A. and W. D. Heston (2004). "Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer." J Cell Biochem **91**(3): 528-539.
- Glatting, G. (2016). Physikalisch-technische Grundlagen der PET-CT und PET-MRT. MR- und PET-Bildgebung der Prostata: Diagnostik und Therapieplanung. U. Attenberger, M. Ritter and F. Wenz. Berlin, Heidelberg, Springer: pp. 20 - 34.
- Gleason, D. F. (1966). "Classification of prostatic carcinomas." Cancer Chemother Rep **50**(3): 125-128.
- Graefen, M., H. Huland, L. Pientka, K. Miller and H. Rübber (2004). "Serie Prostatakarzinom: Indikation zur kurativen Therapie des Prostatakarzinoms Stellenwert von Nomogrammen in der Prognoseabschätzung und Therapieberatung." Dtsch Arztebl International **101**(39): 2619-2622.

- Haese, A., A. de la Taille, H. van Poppel, M. Marberger, A. Stenzl, P. F. Mulders, H. Huland, C. C. Abbou, M. Remzi, M. Tinzi, S. Feyerabend, A. B. Stillebroer, M. P. van Gils and J. A. Schalken (2008). "Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men scheduled for repeat biopsy." Eur Urol **54**(5): 1081-1088.
- Haffner, M. C., I. E. Kronberger, J. S. Ross, C. E. Sheehan, M. Zitt, G. Muhlmann, D. Ofner, B. Zelger, C. Ensinger, X. M. J. Yang, S. Geley, R. Margreiter and N. H. Bander (2009). "Prostate-specific membrane antigen expression in the neovasculature of gastric and colorectal cancers." Human Pathology **40**(1754-1761).
- Halpern, E. J. and S. E. Strup (2000). "Using gray-scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer." AJR Am J Roentgenol **174**(3): 623-627.
- Harris, R. and K. N. Lohr (2002). "Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force." Ann Intern Med **137**(11): 917-929.
- Herlemann, A., V. Wenter, A. Kretschmer, K. M. Thierfelder, P. Bartenstein, C. Faber, F. J. Gildehaus, C. G. Stief, C. Gratzke and W. P. Fendler (2016). "68Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer." Eur Urol **70**(4): 553-557.
- Herzog, H. (2012). "PET/MRI: challenges, solutions and perspectives." Z Med Phys **22**(4): 281-298.
- Herzog, H. and C. Lerche (2016). "Advances in Clinical PET/MRI Instrumentation." PET Clin **11**(2): 95-103.
- Hessels, D. and J. A. Schalken (2009). "The use of PCA3 in the diagnosis of prostate cancer." Nat Rev Urol **6**(5): 255-261.
- Hsu, C. Y., S. Joniau, R. Oyen, T. Roskams and H. Van Poppel (2006). "Detection of clinical unilateral T3a prostate cancer - by digital rectal examination or transrectal ultrasonography?" BJU Int **98**(5): 982-985.
- Igerc, I., S. Kohlfurst, H. Gallowitsch, S. Matschnig, E. Kresnik, I. Gomez-Segovia and P. Lind (2008). "The value of F-18-choline PET-CT in patients with elevated PSA-level and negative prostate needle biopsy for localisation of prostate cancer." European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging **35**: 976-983.
- Israeli, R. S., C. T. Powell, J. G. Corr, W. R. Fair and W. D. W. Heston (1994). "Expression of the prostate-specific membrane antigen." Cancer Research **54**: 1807-1811.
- Junker, D., G. Schafer, M. Edlinger, C. Kremser, J. Bektic, W. Horninger, W. Jaschke and F. Aigner (2013). "Evaluation of the PI-RADS scoring system for classifying mpMRI findings in men with suspicion of prostate cancer." Biomed Res Int **2013**: 252939.
- Kamoi, K., K. Okihara, A. Ochiai, O. Ukimura, Y. Mizutani, A. Kawauchi and T. Miki (2008). "The utility of transrectal real-time elastography in the diagnosis of prostate cancer." Ultrasound Med Biol **34**(7): 1025-1032.
- Kelloff, G. J., P. Choyke and D. S. Coffey (2009). "Challenges in Clinical prostate cancer: Role of Imaging." American Journal of Roentgenology **192**(1455-1470).
- Kesch, C., M. Vinsensia, J. P. Radtke, H. P. Schlemmer, M. Heller, E. Ellert, T. Holland-Letz, S. Duensing, N. Grabe, A. Afshar-Oromieh, K. Wiczorek, M. Schafer,



O. C. Neels, J. Cardinale, C. Kratochwil, M. Hohenfellner, K. Kopka, U. Haberkorn, B. A. Hadaschik and F. L. Giesel (2017). "Intraindividual Comparison of (18)F-PSMA-1007 PET/CT, Multiparametric MRI, and Radical Prostatectomy Specimens in Patients with Primary Prostate Cancer: A Retrospective, Proof-of-Concept Study." J Nucl Med **58**(11): 1805-1810.

Krebsgesellschaft, D. (2017). "Prostatakrebs." Retrieved 13.03.2017, 2017, from <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/prostatakrebs.html>.

Krebsgesellschaft, D., D. Krebshilfe and AWMF. (2016). "Konsultationsfassung: Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 4.0." Retrieved 26.01.2017, from <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Prostatakarzinom.58.0.html>

Kuru, T. H., M. C. Roethke, P. Rieker, W. Roth, M. Fenchel, M. Hohenfellner, H. P. Schlemmer and B. A. Hadaschik (2013). "Histology core-specific evaluation of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) standardised scoring system of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) of the prostate." BJU Int **112**(8): 1080-1087.

Kusumi, T., T. Koie, M. Tanaka, K. Matsumoto, F. Sato, A. Kusumi, C. Ohyama and H. Kijima (2008). "Immunohistochemical detection of carcinoma in radical prostatectomy specimens following hormone therapy." Pathology International **58**: 687-694.

Labanaris, A. P., K. Engelhard, V. Zugor, R. Nutzelt and R. Kuhn (2010). "Prostate cancer detection using an extended prostate biopsy schema in combination with additional targeted cores from suspicious images in conventional and functional endorectal magnetic resonance imaging of the prostate." Prostate Cancer Prostatic Dis **13**(1): 65-70.

Lapidus, R. G., C. W. Tiffany, J. T. Isaacs and B. S. Slusher (2000). "Prostate-specific membrane antigen (PSMA) enzyme activity is elevated in prostate cancer cells." Prostate **45**(4): 350-354.

Lavoipierre, A. M., R. M. Snow, M. Frydenberg, D. Gunter, G. Reisner, P. L. Royce and G. J. Lavoipierre (1998). "Prostatic cancer: role of color Doppler imaging in transrectal sonography." AJR Am J Roentgenol **171**(1): 205-210.

Lawrentschuk, N. and N. Fleshner (2009). "The role of magnetic resonance imaging in targeting prostate cancer in patients with previous negative biopsies and elevated prostate-specific antigen levels." BJU Int **103**(6): 730-733.

Lazzeri, M., A. Haese, A. de la Taille, J. Palou Redorta, T. McNicholas, G. Lughezzani, V. Scattoni, V. Bini, M. Freschi, A. Sussman, B. Ghaleh, P. Le Corvoisier, J. Alberola Bou, S. Esquena Fernandez, M. Graefen and G. Guazzoni (2013). "Serum isoform [-2]proPSA derivatives significantly improve prediction of prostate cancer at initial biopsy in a total PSA range of 2-10 ng/ml: a multicentric European study." Eur Urol **63**(6): 986-994.

Le, J. D., N. Tan, E. Shkolyar, D. Y. Lu, L. Kwan, L. S. Marks, J. Huang, D. J. Margolis, S. S. Raman and R. E. Reiter (2015). "Multifocality and prostate cancer detection by multiparametric magnetic resonance imaging: correlation with whole-mount histopathology." Eur Urol **67**(3): 569-576.

- Lee, F., D. B. Siders, S. T. Torp-Pedersen, J. L. Kirscht, T. A. McHugh and A. E. Mitchell (1991). "Prostate cancer: transrectal ultrasound and pathology comparison. A preliminary study of outer gland (peripheral and central zones) and inner gland (transition zone) cancer." *Cancer* **67**(4 Suppl): 1132-1142.
- Lee, H. Y., H. J. Lee, S. S. Byun, S. E. Lee, S. K. Hong and S. H. Kim (2009). "Classification of focal prostatic lesions on transrectal ultrasound (TRUS) and the accuracy of TRUS to diagnose prostate cancer." *Korean J Radiol* **10**(3): 244-251.
- Leitlinienprogramm-Onkologie, D. Krebsgesellschaft, D. Krebshilfe and AWMF. (2019). "Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019." Retrieved 30.10.2019, 2019, from <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>
- Liebross, R. H., A. Pollack, S. P. Lankford, G. K. Zagars, A. C. von Eschenbach and F. B. Geara (1999). "Transrectal ultrasound for staging prostate carcinoma prior to radiation therapy: an evaluation based on disease outcome." *Cancer* **85**(7): 1577-1585.
- Lilja, H., A. M. Cronin, A. Dahlin, J. Manjer, P. M. Nilsson, J. A. Eastham, A. S. Bjartell, P. T. Scardino, D. Ulmert and A. J. Vickers (2011). "Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20 to 30 years later with a single measure of prostate-specific antigen at or before age 50." *Cancer* **117**(6): 1210-1219.
- Loch, T. (2004). "[Computerized supported transrectal ultrasound (C-TRUS) in the diagnosis of prostate cancer]." *Urologe A* **43**(11): 1377-1384.
- Loeb, S., L. J. Sokoll, D. L. Broyles, C. H. Bangma, R. H. van Schaik, G. G. Klee, J. T. Wei, M. G. Sanda, A. W. Partin, K. M. Slawin, L. S. Marks, I. A. Mizrahi, S. S. Shin, A. B. Cruz, D. W. Chan, W. L. Roberts and W. J. Catalona (2013). "Prospective multicenter evaluation of the Beckman Coulter Prostate Health Index using WHO calibration." *J Urol* **189**(5): 1702-1706.
- Macheda, M. L., S. Rogers and J. D. Best (2005). "Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer." *J Cell Physiol* **202**(3): 654-662.
- Mannweiler, S., P. Amersdorfer, S. Trajanoski, J. A. Terrett, D. King and G. Mehes (2009). "Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) Expression in Prostate Carcinoma with Distant Metastasis." *Pathology & Oncology Research* **15**: 167-172.
- Marks, L. S. and D. G. Bostwick (2008). "Prostate Cancer Specificity of PCA3 Gene Testing: Examples from Clinical Practice." *Rev Urol* **10**(3): 175-181.
- Maurer, T., A. J. Beer, H. J. Wester, H. Kubler, M. Schwaiger and M. Eiber (2014). "Positron emission tomography/magnetic resonance imaging with 68Gallium-labeled ligand of prostate-specific membrane antigen: promising novel option in prostate cancer imaging?" *Int J Urol* **21**(12): 1286-1288.
- Maurer, T., J. E. Gschwend, I. Rauscher, M. Souvatzoglou, B. Haller, G. Weirich, H. J. Wester, M. Heck, H. Kubler, A. J. Beer, M. Schwaiger and M. Eiber (2016). "Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer." *J Urol* **195**(5): 1436-1443.
- Maurer, T., H. Kubler, J. E. Gschwend and M. Eiber (2015). "[Positron-emission tomography in urooncology]." *Urologe A* **54**(7): 983-991.

- McLernon, D. J., P. T. Donnan, M. Gray, D. Weller and F. Sullivan (2006). "Receiver operating characteristics of the prostate specific antigen test in an unselected population." J Med Screen **13**(2): 102-107.
- Mease, R. C., C. A. Foss and M. G. Pomper (2013). "PET imaging in prostate cancer: focus on prostate-specific membrane antigen." Curr Top Med Chem **13**(8): 951-962.
- Mikolajczyk, S. D., L. S. Millar, T. J. Wang, H. G. Rittenhouse, L. S. Marks, W. Song, T. M. Wheeler and K. M. Slawin (2000). "A precursor form of prostate-specific antigen is more highly elevated in prostate cancer compared with benign transition zone prostate tissue." Cancer Res **60**(3): 756-759.
- Minner, S., C. Wittmer, M. Graefen, G. Salomon, T. Steuber, A. Haese, H. Huland, C. Bokemeyer, E. Yekebas, J. Dierlamm, S. Balabanov, E. Kilic, W. Wilczak, R. Simon, G. Sauter and T. Schlomm (2011). "High level PSMA expression is associated with early PSA recurrence in surgically treated prostate cancer." Prostate **71**(3): 281-288.
- Mistry, K. and G. Cable (2003). "Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma." J Am Board Fam Pract **16**(2): 95-101.
- Mitterberger, M., W. Horninger, A. Pelzer, H. Strasser, G. Bartsch, P. Moser, E. J. Halpern, J. Gradl, F. Aigner, L. Pallwein and F. Frauscher (2007). "A prospective randomized trial comparing contrast-enhanced targeted versus systematic ultrasound guided biopsies: impact on prostate cancer detection." Prostate **67**(14): 1537-1542.
- Mitterberger, M., G. M. Pinggera, L. Pallwein, J. Gradl, F. Frauscher, G. Bartsch, H. Strasser, T. Akkad and W. Horninger (2007). "The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer." BJU Int **100**(1): 47-50.
- Miyagawa, T., M. Tsutsumi, T. Matsumura, N. Kawazoe, S. Ishikawa, T. Shimokama, N. Miyanaga and H. Akaza (2009). "Real-time elastography for the diagnosis of prostate cancer: evaluation of elastographic moving images." Jpn J Clin Oncol **39**(6): 394-398.
- Montironi, R., M. Santoni, R. Mazzucchelli, L. Burattini, R. Berardi, A. B. Galosi, L. Cheng, A. Lopez-Beltran, A. Briganti, F. Montorsi and M. Scarpelli (2016). "Prostate cancer: from Gleason scoring to prognostic grade grouping." Expert Rev Anticancer Ther **16**(4): 433-440.
- Moosbrugger, H. and A. Kelava (2011). "Testtheorie und Fragebogenkonstruktion." Springer: 186–187.
- Mottet, N., J. Bellmunt, E. Briers, M. Bolla, M. De Santis, A. Henry, S. Joniau, T. Lam, M. D. Mason, V. Matveev, H. van der Poel, T. H. van der Kwast, O. Rouviere, T. Wiegel, R. C. N. van den Bergh, T. van den Broeck, N. J. van Casteren, W. Everaerst, L. Marconi and P. Moldovan. (2016). "EAU guidelines on prostate cancer." European Association of Urology (EAU) Retrieved 13.03.2017, 2016, from <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
- Mueller-Lisse, U. G. and M. K. Scherr (2007). "Proton MR spectroscopy of the prostate." Eur J Radiol **63**(3): 351-360.
- Nicholson, A., J. Mahon, A. Boland, S. Beale, K. Dwan, N. Fleeman, J. Hockenhull and Y. Dundar (2015). "The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA(R) prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation." Health Technol Assess **19**(87): i-xxxi, 1-191.

- Ophir, J., I. Cespedes, H. Ponnekanti, Y. Yazdi and X. Li (1991). "Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues." Ultrason Imaging **13**(2): 111-134.
- Panebianco, V., F. Barchetti, A. Sciarra, A. Ciardi, E. L. Indino, R. Papalia, M. Gallucci, V. Tombolini, V. Gentile and C. Catalano (2015). "Multiparametric magnetic resonance imaging vs. standard care in men being evaluated for prostate cancer: a randomized study." Urol Oncol **33**(1): 17.e11-17.
- Partin, A. W., W. J. Catalona, P. C. Southwick, E. N. Subong, G. H. Gasiorn and D. W. Chan (1996). "Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age." Urology **48**(6A Suppl): 55-61.
- Perner, S., M. D. Hofer, R. Kim, R. B. Shah, H. J. Li, P. Moller, R. E. Hautmann, J. E. Gschwend, R. Kuefer and M. A. Rubin (2007). "Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression." Human Pathology **38**: 696–701.
- Pierorazio, P. M., P. C. Walsh, A. W. Partin and J. I. Epstein (2013). "Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system." BJU Int **111**(5): 753-760.
- Pietro, G. D., G. Chornokur, N. B. Kumar, C. Davis and J. Y. Park (2016). "Racial Differences in the Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer." Int Neurourol J **20**(Suppl 2): S112-119.
- Prando, A., J. Kurhanewicz, A. P. Borges, E. M. Oliveira, Jr. and E. Figueiredo (2005). "Prostatic biopsy directed with endorectal MR spectroscopic imaging findings in patients with elevated prostate specific antigen levels and prior negative biopsy findings: early experience." Radiology **236**(3): 903-910.
- Rahbar, K., M. Weckesser, S. Huss, A. Semjonow, H. J. Breyholz, A. J. Schrader, M. Schafers and M. Bogemann (2016). "Correlation of Intraprostatic Tumor Extent with (6)(8)Ga-PSMA Distribution in Patients with Prostate Cancer." J Nucl Med **57**(4): 563-567.
- Rajasekaran, A. K., G. Anilkumar and J. J. Christiansen (2005). "Is prostate-specific membrane antigen a multifunctional protein?" Am J Physiol Cell Physiol **288**(5): C975-981.
- Ratib, O. and T. Beyer (2011). "Whole-body hybrid PET/MRI: ready for clinical use?" Eur J Nucl Med Mol Imaging **38**(6): 992-995.
- Rhee, H., P. Thomas, B. Shepherd, S. Gustafson, I. Vela, P. J. Russell, C. Nelson, E. Chung, G. Wood, G. Malone, S. Wood and P. Heathcote (2016). "Prostate Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography May Improve the Diagnostic Accuracy of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Localized Prostate Cancer." J Urol **196**(4): 1261-1267.
- Robert-Koch-Institut (2007). *Prostataerkrankungen*. Berlin, Robert Koch-Institut in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Bundesamt.
- Robert-Koch-Institut (2015). *Krebs in Deutschland 2011/2012*. Berlin, Robert Koch-Institut (Hrsg)
- und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). **10.Ausgabe**: S.94.

- Rorvik, J., O. J. Halvorsen, E. Servoll and S. Haukaas (1994). "Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy." Br J Urol **73**(1): 65-69.
- Ross, J. S., C. E. Sheehan, H. A. Fisher, R. P. Kaufman, Jr., P. Kaur, K. Gray, I. Webb, G. S. Gray, R. Mosher and B. V. Kallakury (2003). "Correlation of primary tumor prostate-specific membrane antigen expression with disease recurrence in prostate cancer." Clin Cancer Res **9**(17): 6357-6362.
- Rybalov, M., H. J. K. Ananias, H. D. Hoving, H. G. van der Poel, S. Rosati and I. J. de Jong (2014). "PSMA, EpCAM, VEGF and GRPR as Imaging Targets in Locally Recurrent prostate cancer after Radiotherapy." International Journal of Molecular Sciences **15**: 6046-6061.
- Samplaski, M. K., E. P. Heston W, C. Magi-Galluzzi and D. E. Hansel (2011). "Folate hydrolase (prostate-specific antigen) 1 expression in bladder cancer subtypes and associated tumor neovasculature." Modern Pathology **24**(1521-1529).
- Schafer, M., U. Bauder-Wust, K. Leotta, F. Zoller, W. Mier, U. Haberkorn, M. Eisenhut and M. Eder (2012). "A dimerized urea-based inhibitor of the prostate-specific membrane antigen for <sup>68</sup>Ga-PET imaging of prostate cancer." EJNMMI Res **2**(1): 23.
- Schimmoller, L., M. Quentin, C. Arsov, R. S. Lanzman, A. Hiester, R. Rabenalt, G. Antoch, P. Albers and D. Blondin (2013). "Inter-reader agreement of the ESUR score for prostate MRI using in-bore MRI-guided biopsies as the reference standard." Eur Radiol **23**(11): 3185-3190.
- Schlenker, B., D. A. Clevert and G. Salomon (2014). "Sonographische Bildgebung der Prostata." Urologe 2014: 1052-1060.
- Schoots, I. G., M. J. Roobol, D. Nieboer, C. H. Bangma, E. W. Steyerberg and M. G. Hunink (2015). "Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis." Eur Urol **68**(3): 438-450.
- Schroder, F. H., J. Hugosson, M. J. Roobol, T. L. Tammela, S. Ciatto, V. Nelen, M. Kwiatkowski, M. Lujan, H. Lilja, M. Zappa, L. J. Denis, F. Recker, A. Paez, L. Maattanen, C. H. Bangma, G. Aus, S. Carlsson, A. Villers, X. Rebillard, T. van der Kwast, P. M. Kujala, B. G. Blijenberg, U. H. Stenman, A. Huber, K. Taari, M. Hakama, S. M. Moss, H. J. de Koning and A. Auvinen (2012). "Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up." N Engl J Med **366**(11): 981-990.
- Schwartz, L. H. and E. Basch (2015). "MR/ultrasound fusion-guided biopsy in prostate cancer: what is the evidentiary standard?" Jama **313**(4): 367-368.
- Sciarra, A., V. Panebianco, M. Ciccariello, S. Salciccia, S. Cattarino, D. Lisi, A. Gentilucci, A. Alfalone, S. Bernardo, R. Passariello and V. Gentile (2010). "Value of magnetic resonance spectroscopy imaging and dynamic contrast-enhanced imaging for detecting prostate cancer foci in men with prior negative biopsy." Clin Cancer Res **16**(6): 1875-1883.
- Selnaes, K. M., A. Heerschap, L. R. Jensen, M. B. Tessem, G. J. Schweder, P. E. Goa, T. Viset, A. Angelsen and I. S. Gribbestad (2012). "Peripheral zone prostate cancer localization by multiparametric magnetic resonance at 3 T: unbiased cancer identification by matching to histopathology." Invest Radiol **47**(11): 624-633.

- Shinohara, K., T. M. Wheeler and P. T. Scardino (1989). "The appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography: correlation of imaging and pathological examinations." J Urol **142**(1): 76-82.
- Siddiqui, M. M., S. Rais-Bahrami, B. Turkbey, A. K. George, J. Rothwax, N. Shakir, C. Okoro, D. Raskolnikov, H. L. Parnes, W. M. Linehan, M. J. Merino, R. M. Simon, P. L. Choyke, B. J. Wood and P. A. Pinto (2015). "Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer." Jama **313**(4): 390-397.
- Silver, D. A., I. Pellicer, W. R. Fair, W. D. Heston and C. Cordon-Cardo (1997). "Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues." Clin Cancer Res **3**(1): 81-85.
- Smith, J. A., Jr., P. T. Scardino, M. I. Resnick, A. D. Hernandez, S. C. Rose and M. J. Egger (1997). "Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial." J Urol **157**(3): 902-906.
- Smith, T. (2000). "Mammalian hexokinases and their abnormal expression in cancer." British Journal of Biomedical Science **57**.
- Sobin, L. H., M. Gospodarowicz, C. Wittekind and (eds.) (2009). TNM Classification of Malignant Tumors. U. I. U. A. Cancer. Hoboken, Wiley-Blackwell. **7th**
- Sutinen, E., M. Nurmi, A. Roivainen, M. Varpula, T. Tolvanen, P. Lehtikainen and H. Minn (2004). "Kinetics of [C-11]choline uptake in prostate cancer: a PET study." European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging **31**: 317-324.
- Tamsel, S., R. Killi, M. Hekimgil, B. Altay, S. Soydan and G. Demirpolat (2008). "Transrectal ultrasound in detecting prostate cancer compared with serum total prostate-specific antigen levels." J Med Imaging Radiat Oncol **52**(1): 24-28.
- Terris, M. K. (2002). "Prostate biopsy strategies: past, present, and future." Urol Clin North Am **29**(1): 205-212, xi.
- Thiele, J. and A. Hamza (2015). "Multiparametrische-MRT (mp-MRT) der Prostata." Ärzteblatt Sachsen(3).
- Thompson, I., J. B. Thrasher, G. Aus, A. L. Burnett, E. D. Canby-Hagino, M. S. Cookson, A. V. D'Amico, R. R. Dmochowski, D. T. Eton, J. D. Forman, S. L. Goldenberg, J. Hernandez, C. S. Higano, S. R. Kraus, J. W. Moul and C. M. Tangen (2007). "Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update." J Urol **177**(6): 2106-2131.
- Thompson, J. E., P. J. van Leeuwen, D. Moses, R. Shnier, P. Brenner, W. Delprado, M. Pulbrook, M. Bohm, A. M. Haynes, A. Hayen and P. D. Stricker (2016). "The Diagnostic Performance of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging to Detect Significant Prostate Cancer." J Urol **195**(5): 1428-1435.
- Troyer, J. K., M. L. Beckett and G. L. Wright (1995a). "Detection and characterization of the prostate-specific membrane antigen (Pmsa) in tissue-extracts and body-fluids." International Journal of Cancer **62**(552-558).
- Turbey, B., H. Mani, V. Shah, A. R. Rastinehad, M. Bernardo, T. Pohida, Y. Pang, D. Daar, C. Benjamin, Y. L. McKinney, H. Trivedi, C. Chua, G. Bratslavsky, J. H. Shih, W. M. Linehan, M. J. Merino, P. L. Choyke and P. A. Pinto (2011). "Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer: histopathological correlation

using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds." J Urol **186**(5): 1818-1824.

Turkbey, B., E. Mena, J. Shih, P. A. Pinto, M. J. Merino, M. L. Lindenberg, M. Bernardo, Y. L. McKinney, S. Adler, R. Owenius, P. L. Choyke and K. A. Kurdziel (2014). "Localized prostate cancer detection with 18F FACBC PET/CT: comparison with MR imaging and histopathologic analysis." Radiology **270**(3): 849-856.

Turkbey, B., P. A. Pinto, H. Mani, M. Bernardo, Y. Pang, Y. L. McKinney, K. Khurana, G. C. Ravizzini, P. S. Albert, M. J. Merino and P. L. Choyke (2010). "Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection--histopathologic correlation." Radiology **255**(1): 89-99.

Valerio, M., I. Donaldson, M. Emberton, B. Ehdai, B. A. Hadaschik, L. S. Marks, P. Mozer, A. R. Rastinehad and H. U. Ahmed (2015). "Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review." Eur Urol **68**(1): 8-19.

van der Kwast, T. H., C. Lopes, C. Santonja, C. G. Pihl, I. Neetens, P. Martikainen, S. Di Lollo, L. Bubendorf and R. F. Hoedemaeker (2003). "Guidelines for processing and reporting of prostatic needle biopsies." J Clin Pathol **56**(5): 336-340.

van Hove, A., P. H. Savoie, C. Maurin, S. Brunelle, G. Gravis, N. Salem and J. Walz (2014). "Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic randomized biopsies in the detection of prostate cancer: a systematic literature review of well-designed studies." World J Urol **32**(4): 847-858.

van Leeuwen, P. J., P. Stricker, G. Hruby, A. Kneebone, F. Ting, B. Thompson, Q. Nguyen, B. Ho and L. Emmett (2016). "(68) Ga-PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment." BJU Int **117**(5): 732-739.

Wang, W. L., F. Tavora, R. Sharma, M. Eisenberger and G. J. Netto (2009). "PSMA expression in Schwannoma: A potential clinical mimicker of metastatic prostate carcinoma." Urologic Oncology-Seminars and Original Investigations **27**(525-528).

Wängler, C. and B. Wängler (2016). PET-Radiotracerentwicklung für die spezifische bildgebende Diagnostik des Prostatakarzinoms. MR- und PET-Bildgebung der Prostata: Diagnostik und Therapieplanung. U. Attenberger, M. Ritter and F. Wenz. Berlin, Heidelberg, Springer: pp. 34 - 42.

Wein, W., S. Brunke, A. Khamene, M. R. Callstrom and N. Navab (2008). "Automatic CT-ultrasound registration for diagnostic imaging and image-guided intervention." Med Image Anal **12**(5): 577-585.

Wein, W., A. Khamene, D. A. Clevert, O. Kutter and N. Navab (2007). "Simulation and fully automatic multimodal registration of medical ultrasound." Med Image Comput Comput Assist Interv **10**(Pt 1): 136-143.

Westenfelder, K., M. Eiber and T. Maurer (2016). Fusionierte Biopsie - Schematische Darstellung des Prinzips der Fusionsbiopsie. MR- und PET-Bildgebung der Prostata: Diagnostik und Therapieplanung. U. Attenberger, M. Ritter and F. Wenz. Berlin, Heidelberg, Springer: p. 100.

Westenfelder, K. M., M. Eiber and T. Maurer (2016). Fusionierte Biopsie. MR- und PET-Bildgebung der Prostata: Diagnostik und Therapieplanung. U. Attenberger, M. Ritter and F. Wenz. Berlin, Heidelberg, Springer: pp. 103 - 107.

- Westhoff, N. and M. Ritter (2016). Ultraschallgesteuerte Biopsie. MR- und PET-Bildgebung der Prostata: Diagnostik und Therapieplanung. U. Attenberger, M. Ritter and F. Wenz. Berlin, Heidelberg, Springer: p. 96.
- Wibmer, A. G., I. A. Burger, E. Sala, H. Hricak, W. A. Weber and H. A. Vargas (2016). "Molecular Imaging of Prostate Cancer." Radiographics **36**(1): 142-159.
- Woodrum, D. L., M. K. Brawer, A. W. Partin, W. J. Catalona and P. C. Southwick (1998). "Interpretation of free prostate specific antigen clinical research studies for the detection of prostate cancer." J Urol **159**(1): 5-12.
- Wright, G. L., B. M. Grob, C. Haley, K. Grossman, K. Newhall, D. Petrylak, J. Troyer, A. Konchuba, P. F. Schellhammer and R. Moriarty (1996). "Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen- deprivation therapy." Urology **48**: 326–334.
- Wright, G. L. J., C. Haley, M. L. Beckett and P. F. Schellhammer (1995). "Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues." Urol Oncol **1**: 18-28.
- Wu, J., A. Ji, B. Xie, X. Wang, Y. Zhu, J. Wang, Y. Yu, X. Zheng, B. Liu and L. Xie (2015). "Is magnetic resonance/ultrasound fusion prostate biopsy better than systematic prostate biopsy? An updated meta- and trial sequential analysis." Oncotarget **6**(41): 43571-43580.
- Yao, V. and D. J. Bacich (2006). "Prostate specific membrane antigen (PSMA) expression gives prostate cancer cells a growth advantage in a physiologically relevant folate environment in vitro." Prostate **66**(8): 867-875.
- Yao, V., C. E. Berkman, J. K. Choi, D. S. O'Keefe and D. J. Bacich (2010). "Expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA), increases cell folate uptake and proliferation and suggests a novel role for PSMA in the uptake of the non-polyglutamated folate, folic acid." Prostate **70**(3): 305-316.
- Yao, V., A. Parwani, C. Maier, W. D. Heston and D. J. Bacich (2008). "Moderate expression of prostate-specific membrane antigen, a tissue differentiation antigen and folate hydrolase, facilitates prostate carcinogenesis." Cancer Research **68**: 9070-9077.
- Youden, W. J. (1950). "Index for rating diagnostic tests." Cancer. **3** **1**: 32–35.
- Yuan, J. J., D. E. Copley, J. A. Petros, R. S. Figenschau, T. L. Ratliff, D. S. Smith and W. J. Catalona (1992). "Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels." J Urol **147**(3 Pt 2): 810-814.
- Yuen, J. S., C. H. Thng, P. H. Tan, L. W. Khin, S. J. Phee, D. Xiao, W. K. Lau, W. S. Ng and C. W. Cheng (2004). "Endorectal magnetic resonance imaging and spectroscopy for the detection of tumor foci in men with prior negative transrectal ultrasound prostate biopsy." J Urol **171**(4): 1482-1486.
- Zettinig, O., A. Shah, C. Hennersperger, M. Eiber, C. Kroll, H. Kubler, T. Maurer, F. Milletari, J. Rackerseder, C. Schulte Zu Berge, E. Storz, B. Frisch and N. Navab (2015). "Multimodal image-guided prostate fusion biopsy based on automatic deformable registration." Int J Comput Assist Radiol Surg **10**(12): 1997-2007.
- Ziegler, S. I. (2007). Instrumentierung: SPECT, PET, PET-CT  
Nuklearmedizinische Onkologie, Krause, S.I.  
Schwaiger, B.J.



Schwauger, M.

Buck, A.K.

Zikic, D., W. Wein, A. Khamene, D. A. Clevert and N. Navab (2006). "Fast deformable registration of 3D-ultrasound data using a variational approach." Med Image Comput Comput Assist Interv **9**(Pt 1): 915-923.

## 9 Anhang

### Verzeichnis:

- 1. : TNM-Klassifikation
- Tab. 1: Auswertung rechte Seite mpMRT PIRADS
- Tab. 2: Auswertung rechte Seite PSMA-PET
- Tab. 3: Auswertung linke Seite mpMRT PIRADS
- Tab. 4: Auswertung linke Seite PSMA-PET
- Tab. 5: Auswertung patientenbasiert mpMRT PIRADS
- Tab. 6: Auswertung patientenbasiert PSMA-PET
- 7. Kreisdiagramme der Gesamtauswertung
  - 7.1 Sextantenbasierte Auswertung
  - 7.2 Patientenbasierte Auswertung

## **1. TNM-Klassifikation:**

### **T Primär-Tumor**

**TX** Primär-Tumor kann nicht bewertet werden,

**T0** Primär-Tumor kann nicht nachgewiesen werden,

**T1** Klinisch unauffälliger Tumor, der nicht tastbar ist noch per bildgebendem Verfahren sichtbar wird,

**T1a** zufälliger histologischer Befund, in  $\leq 5\%$  des resezierten Gewebes,

**T1b** zufälliger histologischer Befund, in  $> 5\%$  des resezierten Gewebes,

**T1c** Tumor wurde durch eine Nadelbiopsie diagnostiziert (die z.B. wegen erhöhter PSA-Werte durchgeführt wurde),

**T2** Tumor ist auf die Prostatakapsel begrenzt,

**T2a** Tumor befällt weniger als die Hälfte eines Seitenlappens,

**T2b** Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Seitenlappens,

**T2c** Tumor in beiden Seitenlappen,

**T3** Tumor wächst über Prostatakapsel hinaus,

**T3a** Extrakapsuläre Erweiterung (ein- oder beidseitig) ohne Samenblasenbefall,

**T3b** Tumor infiltriert Samenblasen,

**T4** Tumor ist fixiert oder infiltriert Nachbarstrukturen wie externen Sphinkter, Rektum, Levatormuskel und/oder die Beckenwand,

### **N Lymphknotenmetastasen**

**NX** Lymphknoten können nicht bewertet werden,

**N0** Keine regionären Lymphknotenmetastasen,

**N1** Regionäre Lymphknotenmetastasen vorhanden,

### **M Fernmetastasen**

**MX** Fernmetastasen können nicht bewertet werden,

**M0** Keine Fernmetastasen vorhanden,

**M1** Fernmetastasen vorhanden,

**M1a** Metastasen in nicht benachbarten Lymphknoten,

**M1b** Metastasen im Knochen,

**M1c** Metastasen in anderen Strukturen.

		Gleason-Grad-Gruppen						
		Kein Ca	1	2	3	4	5	
mp MRT PIRADS	1	7	1	2				10
	2	15	3	1				19
	3	7		3	1			11
	4	3	2	3	1	1		10
	5	2	2	1	1	1		7
		34	8	10	3	2		

**Tab. 1:** Auswertung rechte Seite mpMRT PIRADS

		Gleason-Grad-Gruppen						
		Kein Ca	1	2	3	4	5	
PSMA- PET	1	12	1	1				14
	2	4	2	1				7
	3	3	2	1				6
	4	11	2	2				15
	5	4	1	5	3	2		15
		34	8	10	3	2		

**Tab. 2:** Auswertung rechte Seite PSMA-PET

		Gleason-Grad-Gruppen						
		Kein Ca	1	2	3	4	5	
mp MRT PIRADS	1	12	1	2				15
	2	9	5	4				18
	3	6	2	4				12
	4	4	1	1				6
	5			3	1	1	1	6
		31	9	14	1	1	1	

**Tab. 3:** Auswertung linke Seite mpMRT PIRADS

		Gleason-Grad-Gruppen						
		Kein Ca	1	2	3	4	5	
PSMA- PET	1	8	2	3				13
	2	5	3	2				10
	3	7	1	2				10
	4	6	1			1		8
	5	5	2	7	1		1	16
		31	9	14	1	1	1	

**Tab. 4:** Auswertung linke Seite PSMA-PET

		Gleason-Grad-Gruppen						
		Kein Ca	1	2	3	4	5	
mp MRT PIRADS	1	2	1	1				4
	2	9	3	1				13
	3	8	2	5	1			16
	4	4	2	5	1	1		13
	5		2	4	2	2	1	11
		23	10	16	4	3	1	

**Tab. 5:** Auswertung patientenbasiert mpMRT PIRADS

		Gleason-Grad-Gruppen						
		Kein Ca	1	2	3	4	5	
PSMA- PET	1	2						2
	2	2	1	1				4
	3	5	3	2				10
	4	10	3	1		1		15
	5	4	3	12	4	2	1	26
		23	10	16	4	3	1	

**Tab. 6:** Auswertung patientenbasiert PSMA-PET

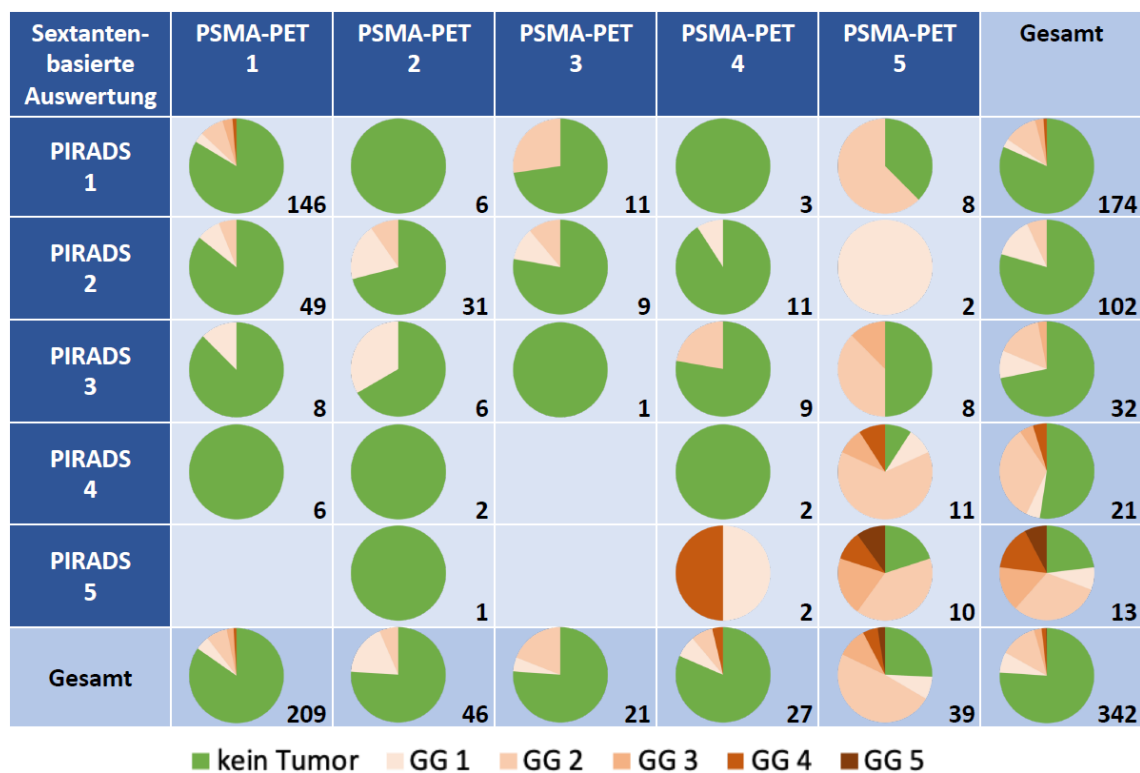
## 7. Kreisdiagramme der Gesamtauswertung

### Legende:

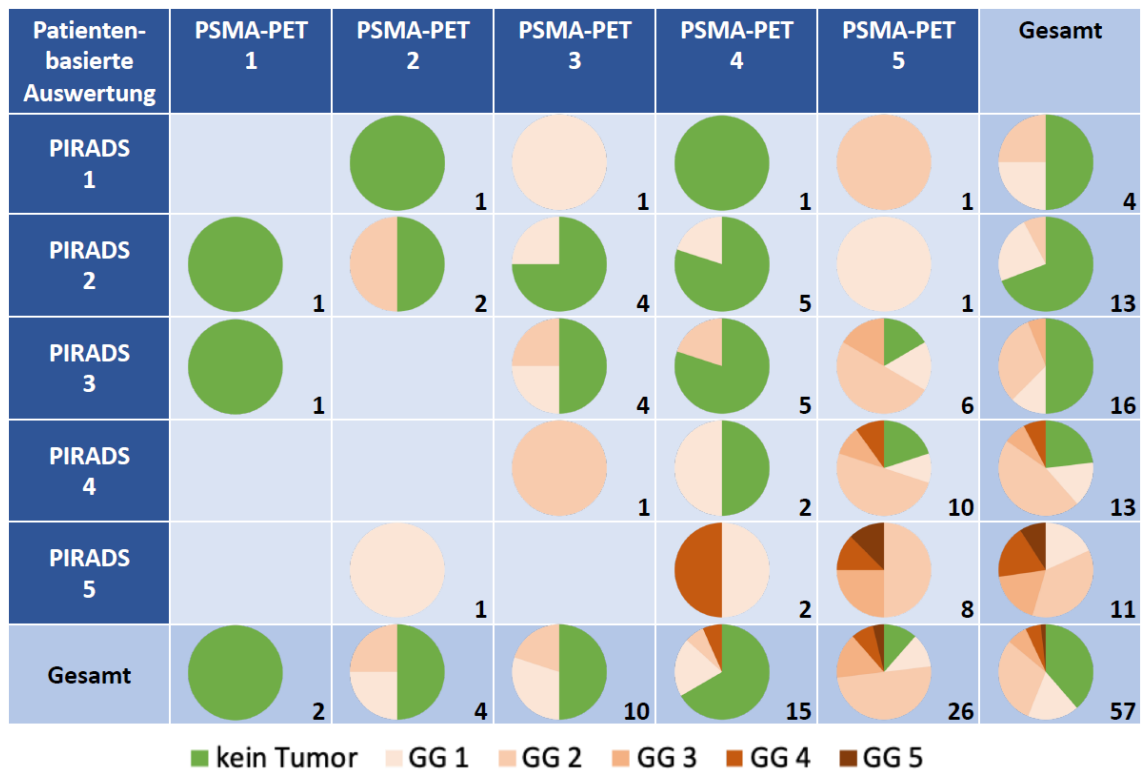
**MRT PIRADS:** 1= höchstwahrscheinlich benigne, 2= wahrscheinlich benigne, 3= unklarer Befund, 4= wahrscheinlich maligne, 5= hochwahrscheinlich maligne

**PSMA-PET (5-Punkte-Skala):** 1= PCa sehr unwahrscheinlich, 2= PCa unwahrscheinlich, 3= PCa fragwürdig, 4= PCa wahrscheinlich, 5= PCa sehr wahrscheinlich

### 7.1 Sextantenbasierte Auswertung



7.2 Patientenbasierte Auswertung





## 10 Publikationen

### Online-Posterpräsentation:

Kongress der AUA (American Urological Association) 2020, Washington, U.S.A.

### **<sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/mpMRI for detection of primary prostate cancer in previously negative-biopsied men**

Hannah Gesterkamp<sup>1</sup>, Kay Westenfelder<sup>1</sup>, Jürgen E. Gschwend<sup>1</sup>, Wolfgang Weber<sup>2</sup>, Isabel Rauscher<sup>2</sup>, Lars Budäus<sup>3</sup>, Matthias Eiber<sup>2</sup>, Tobias Maurer<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Urology, Technical University of Munich, Germany

<sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine, Technical University of Munich, Germany

<sup>3</sup>Martini-Klinik Prostate Cancer Center, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

### Artikel:

Zeitschrift „Aktuelle Urologie“ (Manuskript, Publikationsdatum: 27.08.2020)

### **<sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/mpMRT zur Lokaldetektion des primären Prostatakarzinom bei Männern mit negativer Vorbiopsie**

Tobias Maurer<sup>1,2</sup>, Hannah Gesterkamp<sup>1</sup>, Noemi Nguyen<sup>1</sup>, Kay Westenfelder<sup>1</sup>, Jürgen E. Gschwend<sup>1</sup>, Lars Budäus<sup>2</sup>, Isabel Rauscher<sup>3</sup>, Tibor Vag<sup>3</sup>, Wolfgang Weber<sup>3</sup>, Matthias Eiber<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Urologische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

<sup>2</sup> Martini-Klinik und Klinik und Poliklinik für Urologie, Universität Hamburg-Eppendorf

<sup>3</sup> Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

## 11 Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Jürgen E. Gschwend, Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, sehr herzlich für die Möglichkeit bedanken, in seiner Klinik promovieren zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. Tobias Maurer, für die Bereitstellung dieses Promotionsthemas sowie für die wunderbare menschliche, fachkundige und wissenschaftliche Begleitung sowie Motivation während der gesamten Arbeit. Ich danke ihm sehr für seine hilfreiche Unterstützung, die Beratung und die konstruktive Kritik während der Betreuung meiner Arbeit.

Auch möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Matthias Eiber herzlich bedanken, der mir ebenfalls mit seinem großen Wissen bei der Korrektur dieser Arbeit zur Seite stand.

Zu guter Letzt gebührt mein ganz herzlicher Dank meinen Eltern, die mich während des gesamten Studiums immer unterstützt haben und ohne die dieses nicht möglich gewesen wäre.