

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

**PSMA-Liganden-PET/CT bei Patienten mit biochemischem Rezidiv
nach radikaler Prostatektomie:
Matched-Pair Vergleich von ^{68}Ga -PSMA-11 und ^{18}F -PSMA-1007**

Michael Manfred König

**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. Florian Eyer

Prüfer*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Matthias Eiber

2. apl. Prof. Dr. Margitta Retz

Die Dissertation wurde am 25.01.2021

bei der

Technischen Universität München

eingereicht und durch die

Fakultät für Medizin am 10.08.2021

angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Prostatakarzinom	3
1.1.1	Epidemiologie	3
1.1.2	Diagnostik	6
1.1.3	Klassifikation	9
1.1.4	Therapie.....	13
1.1.5	Nachsorge	17
1.1.6	Rezidiv	18
1.2	Bildgebungsmethoden	24
1.2.1	Physikalische Grundlagen	24
1.2.1.1	Computertomographie	24
1.2.1.2	Positronen-Emissions-Tomographie.....	26
1.2.1.3	PET/CT	27
1.2.2	Radiopharmaka	28
1.2.2.1	Prostata-spezifisches Membranantigen	28
1.2.2.2	⁶⁸ Ga-PSMA als Tracer	29
1.2.2.3	¹⁸ F-PSMA als Tracer.....	30
2	Fragestellung und Zielsetzung	32
3	Patienten und Methoden	34
3.1	Patientenkollektiv	34
3.2	¹⁸ F-PSMA-1007- und ⁶⁸ Ga-PSMA-11-PET/CT	36
3.3	Befundung.....	38
3.4	Statistische Auswertung.....	39
4	Ergebnisse	40
4.1	Detektion der Läsionen	40
4.2	Lokalisation der Läsionen des Prostatakarzinom-Rezidivs	41
4.3	Verteilung und Lokalisation von PSMA-positiven Läsionen vermutlich benigen Ursprungs.....	44
4.4	Validierung der Läsionen	51
5	Diskussion.....	52
5.1	Aussagekraft	52
5.2	Limitationen der Studie	56
6	Zusammenfassung und Ausblick	57

7	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	59
7.1	Abbildungsverzeichnis	59
7.2	Tabellenverzeichnis	61
8	Literaturverzeichnis	62
9	Eidesstattliche Erklärung.....	79
10	Danksagung.....	80

Abkürzungsverzeichnis

AHT	Antihormonelle Therapie
AS	Active Surveillance
ASAP	Atypical Small Acinar Proliferation
ATYP	Atypical glands suspicious for prostate cancer
BCR	Biochemisches Rezidiv
c	Klinisch
CRPC	Kastrationsresistentes Prostatakarzinom
CT	Computertomographie
DHT	Dihydrotestosteron
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
dl	Deziliter
DOTA	1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure
DRU	Digital-rektale Untersuchung
DWI	Diffusion Weighted Imaging
FDG	Fluordesoxyglucose
GS	Gleason-Score
Gy	Gray
HBED	N,N-Bis(2-hydroxybenzyl)ethylendiamin-N,N-diessigsäure
HBED-CC	N,N'-Bis-[2-hydroxy-5-(carboxyethyl)benzyl]ethylendiamin-N,N'-diessigsäure
HDR	High-dose-rate
HE	Houndsfield-Einheit
HIFU	High intensity focused ultrasound
HPLC	High performance liquid chromatography

IGRT	Image guided Radiotherapy
IMRT	Intensity modulated Radiotherapy
ISUP	International Society of Urological Pathology
keV	Kiloelektronenvolt
LAE	Lymphadenektomie
LDR	Low-dose-rate
LH-RH	Luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon
M	Fernmetastasierung
MBq	Megabecquerel
min	Minuten
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mSv	Millisievert
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
N	Lymphknotenbefall
ng	Nanogramm
p	Pathologisch / p-Wert
PCa	Prostatakarzinom
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PIN	Prostatische intraepitheliale Neoplasie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
RPE	Radikale Prostatektomie
s	Sekunde
SRT	Salvage Radiotherapy

SUV	Standardized Uptake Value
T	Tumorstadium
TLC	Thin layer chromatography
TNM-Klassifikation	Klassifikation nach Tumorstadium (T), Lymphknotenbefall (N) und Fernmetastasierung (M)
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
UICC	Union internationale contre le cancer
USA	United States of America
3D	Dreidimensional
3DCRT	Dreidimensional-konformale Radiotherapie
¹⁸ F-DCFPyL	2-(3-{1-Carboxy-5-[(6- ¹⁸ F-fluorpyridin-3-carbonyl)amino]pentyl}ureido)pentandisäure

1 Einleitung

Das Prostatakarzinom ist weltweit und insbesondere in den modernen Industrienationen weiterhin eine der häufigsten Krebserkrankungen des älteren Mannes. Auch in der Zukunft wird seine Bedeutung bedingt durch den fortschreitenden demografischen Wandel weiter zunehmen, da mit dem steigenden Durchschnittsalter der Bevölkerung ebenso die Inzidenz typischer Erkrankungen des höheren Alters ansteigt. Folglich ist das Prostatakarzinom Gegenstand intensiver Forschung, sowohl hinsichtlich der Diagnostik als auch mit Blick auf die Entwicklung innovativer Therapiemöglichkeiten (European Association of Urology, 2018).

Als wichtiger Ansatzpunkt hat sich hierfür in den letzten Jahren das Prostataspezifische Membranantigen (PSMA) herauskristallisiert. Beim PSMA handelt es sich um ein Transmembranprotein, welches sowohl bei gesunden Prostatazellen als auch bei Prostatakarzinomzellen zu finden ist. Letztere weisen jedoch eine 100-1000fach erhöhte Expression des PSMA auf, sodass PET-Untersuchungen mit PSMA-bindenden Liganden die Detektion maligne entarteten Prostatagewebes im gesamten Körper ermöglichen.

So hat sich die ^{68}Ga -PSMA-PET/CT-Untersuchung in der klinischen Anwendung bei Prostatakarzinompatienten vor allem in der Rezidivdiagnostik bei der Suche nach Metastasen zunehmend etabliert, sodass diese Form der Bildgebung mittlerweile auch Einzug in internationale Leitlinien zur Rezidivdiagnostik beim Prostatakarzinom gefunden hat (European Association of Urology, 2018).

Da beispielsweise Lymphknotenmetastasen in vielen Fällen morphologisch unauffällig imponieren und nicht über die Norm vergrößert sind, können verdächtige Lymphknoten in herkömmlichen CT- oder MRT-Untersuchungen nur schwer als eindeutig metastasensuspекt identifiziert werden. Eine zusätzlich durchgeführte ^{68}Ga -PET/CT-Untersuchung bietet die Möglichkeit, durch das Sichtbarmachen von PSMA-exprimierenden Tumorkläsionen die Lokalisation sowie das Ausmaß der Tumorklast im Vergleich zu konventionellen bildgebenden Methoden besser abschätzen zu können.

Aktuell werden ^{68}Ga -markierte PSMA-Liganden allerdings immer häufiger durch solche mit dem Radionuklid ^{18}F ersetzt. Dies bietet gegenüber dem ^{68}Ga einige

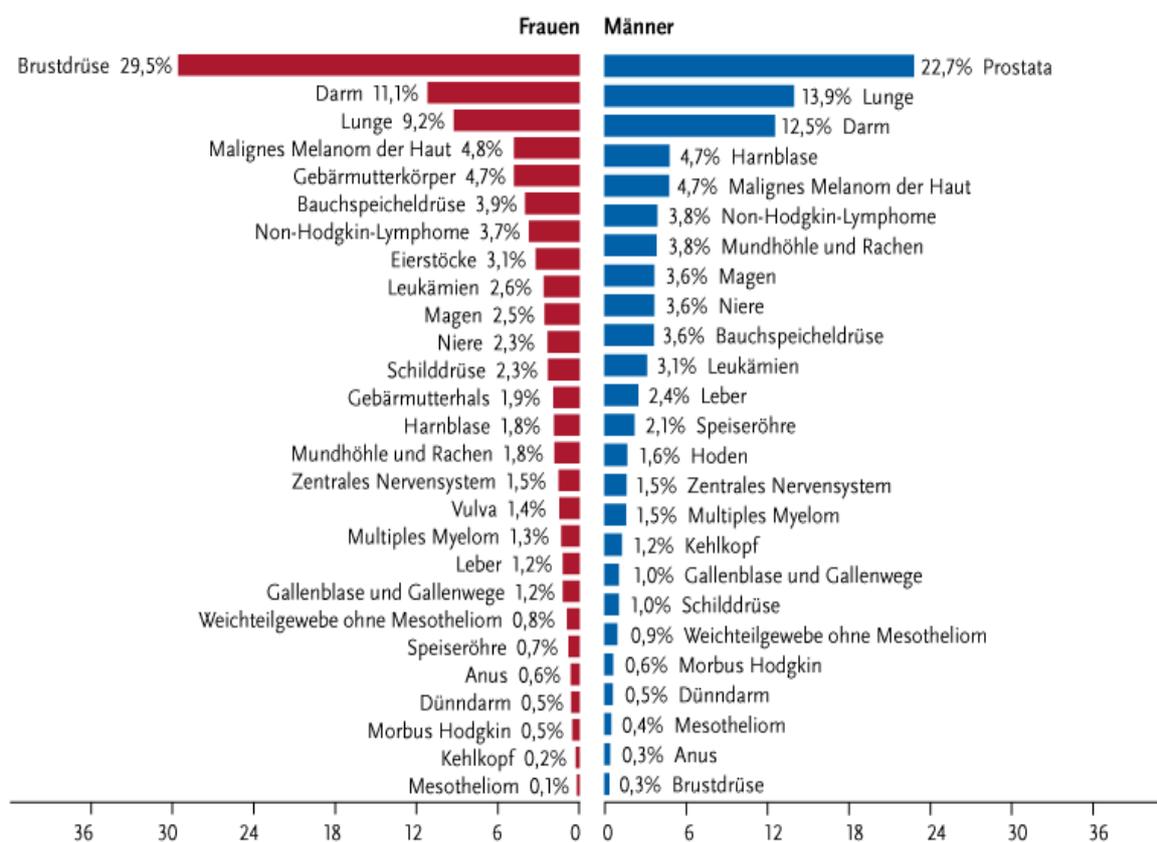
Vorteile. So weist das ^{18}F eine längere Halbwertszeit auf. Diese beträgt 110 Minuten beim ^{18}F , verglichen mit 68 Minuten beim ^{68}Ga . Weiterhin bietet es die Möglichkeit, durch eine zentrale und einfachere Produktion im Zyklotron Kosten einzusparen, wohingegen die Produktion des ^{68}Ga in einem eigenen Generator für Kliniken sehr kostenintensiv ist. Besonders hervorgehoben werden muss einerseits noch die geringere Positronenenergie und -reichweite des ^{18}F (mittlere Energie 252 keV, mittlere Reichweite 0,660 mm) gegenüber dem ^{68}Ga (mittlere Energie 844 keV, mittlere Reichweite 3,559 mm), wodurch eine bessere Ortsauflösung erzielt werden kann (Champion and Le Loirec, 2007). Andererseits ist auch die geringere Ausscheidung des ^{18}F -PSMA-1007 über die ableitenden Harnwege ein potentiell sehr bedeutender Vorteil. So konnte in ersten Studien zu dem neuen Tracer schon gezeigt werden, dass hiermit aufgrund der fehlenden Akkumulation in der Harnblase eine bessere Detektion von kleinen Metastasen und Lokalrezidiven, speziell in der unmittelbaren Nachbarschaft zur Harnblase, möglich ist (Giesel et al., 2017).

Um die potentiellen Vorteile des ^{18}F -PSMA-1007 gegenüber dem etablierten ^{68}Ga -PSMA-11 genauer zu evaluieren, haben wir nun eine retrospektive Matched-Pair-Analyse durchgeführt, deren Ergebnisse in dieser Arbeit dargelegt werden. Im Speziellen sollen dabei die Detektionsraten sowie die Häufigkeit von nicht tumorassoziierter PSMA-Aufnahme bei beiden Methoden miteinander verglichen werden.

1.1 Prostatakarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes in Deutschland. Mit einer Inzidenz von 59.620 im Jahr 2013 lag es auch in der Gesamtpopulation auf dem zweiten Rang und wurde nur vom Mammakarzinom (72.322 Neuerkrankungen in 2013) übertroffen. Das mittlere Erkrankungsalter wurde bei 70,9 Jahren verordnet, weshalb man beim Prostatakarzinom von einer typischen Erkrankung des älteren Mannes sprechen kann. Im Zeitraum zwischen 1990 und 2003 konnte ein Anstieg der jährlichen Neuerkrankungen auf etwa das Doppelte beobachtet werden. Dies lässt sich vor allem darauf zurückführen, dass ab Ende der 1980er-Jahre bessere Möglichkeiten zur Früherkennung des Prostatakarzinoms mittels PSA-Wert (Prostata-spezifisches Antigen) bestanden. Seit 2003 zeigt sich die Inzidenz in etwa konstant (Robert Koch Institut, 2016).



© Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut

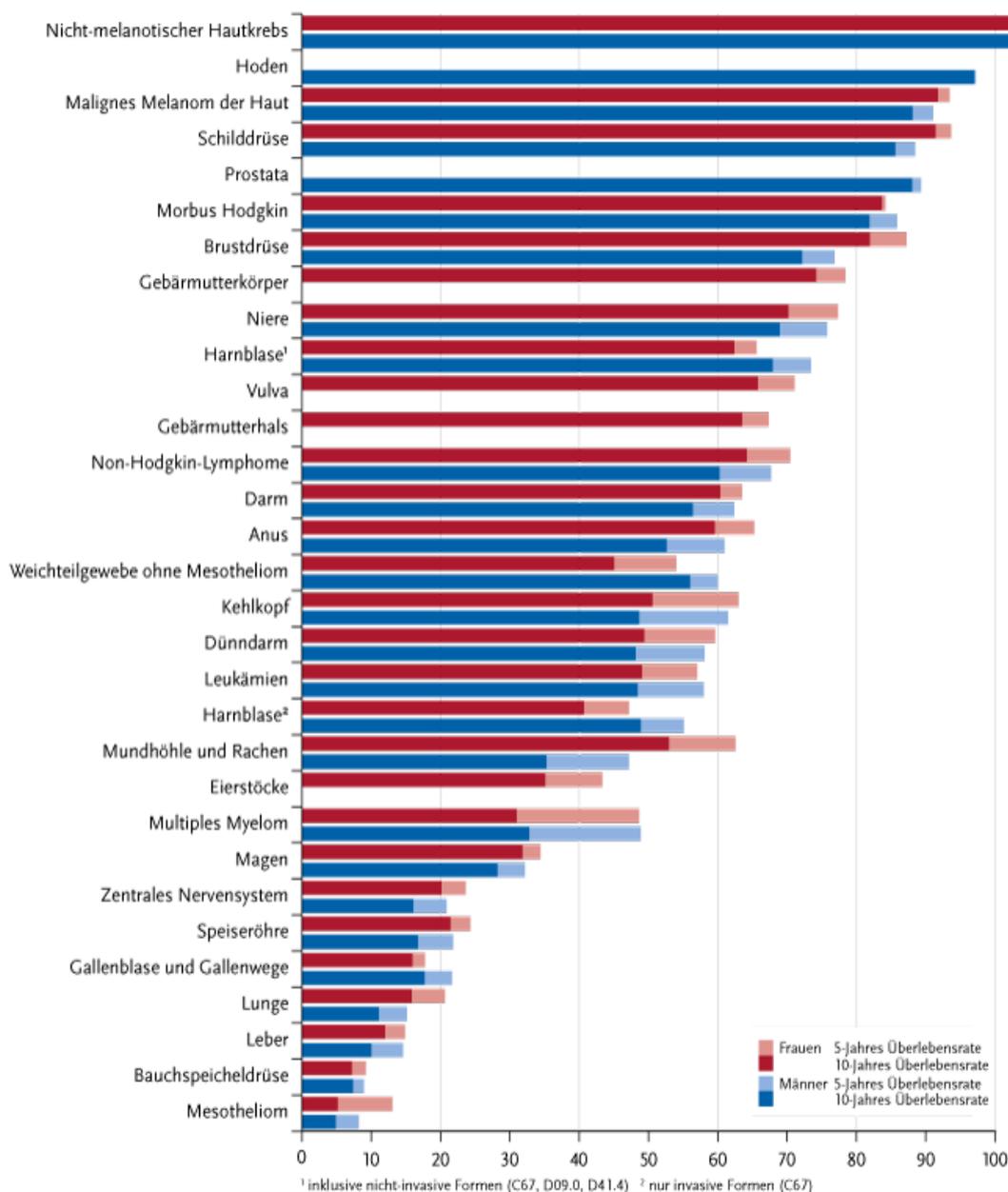
Abbildung 1. Relative Häufigkeit der verbreitetsten Tumorlokalisationen in Deutschland 2016.

Mit Blick auf die Weltbevölkerung ist das Prostatakarzinom nach dem Bronchiakarzinom die zweithäufigste Krebserkrankung bei Männern. Im Jahr 2012 wurden weltweit 1,1 Millionen Fälle von Prostatakrebs diagnostiziert. Auffallend dabei ist, dass mehr als zwei Drittel dieser Fälle sich jenen 17% der männlichen Weltbevölkerung zuordnen lassen, die in den reicheren Industrienationen leben. Auch dieser Umstand kann auf den weiter verbreiteten diagnostischen Einsatz des PSA-Wertes in Ländern mit stark entwickeltem Gesundheitssystem zurückgeführt werden. Die höchsten Inzidenzzahlen finden sich demnach in Australien, Neuseeland, Nordamerika sowie West- und Nordeuropa (Torre et al., 2015).

Umgekehrt verhält sich die Letalität des Prostatakarzinoms: Die höchsten Todesraten infolge der Erkrankung werden in Teilen Mittelamerikas und Afrikas verzeichnet, wohingegen beispielsweise in Nordamerika eine sinkende Mortalität beobachtet werden kann: Zwischen 2002 und 2012 sanken die Todesraten in den USA um 4,3% und in Kanada um 3,1%. Als Ursache hierfür wird die unterschiedlich große Verfügbarkeit innovativer Therapiemöglichkeiten in den jeweiligen Regionen vermutet. Ein günstiger Einfluss des Screenings mittels PSA-Wert auf die Todesraten wird ebenfalls diskutiert (Center et al., 2012).

Nun bleibt noch die Frage, wie sich die Inzidenzraten des Prostatakarzinoms in Zukunft verhalten werden. Im Jahr 2009 wurde in den USA eine Studie zur Entwicklung von Inzidenz- und Todesraten verschiedener Krebserkrankungen bis 2030 publiziert (Smith et al., 2009). Eine Weiterentwicklung dieses Modells (Rahib et al., 2014) wurde 2016 auf Deutschland übertragen: Man geht davon aus, dass das Prostatakarzinom den Brustkrebs bis 2030 als häufigste Krebsform in der deutschen Gesamtbevölkerung abgelöst haben wird. Zum einen folgt diese Entwicklung dem demografischen Wandel. Durch die immer weiter steigende Lebenserwartung nimmt auch die Inzidenz des Prostatakarzinoms als typische Erkrankungen des älteren Menschen weiter zu. Zum anderen ist auch hier die steigende Akzeptanz und somit der zunehmende Einsatz von Screening-Untersuchungen in der Bevölkerung zu nennen. Dies führt zu höheren Diagnosezahlen insbesondere der niedrig malignen, noch symptomfreien Stadien der Erkrankung. Folglich wird also die Inzidenz des Prostatakarzinoms steigen, wohingegen die Mortalität aufgrund früher Diagnosen vermutlich konstant bleiben wird (Quante et al., 2016).

Aktuell weist das Prostatakarzinom in Deutschland eine 5-Jahres-Überlebensrate von 93% auf, was verglichen mit anderen Krebsarten relativ hoch ist. Im europäischen Vergleich liegt man damit im Durchschnitt und höher als beispielsweise die baltischen oder skandinavischen Staaten (Robert Koch Institut, 2016).



© Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut

Abbildung 2. Relative 5-/10-Jahresüberlebensraten verschiedener Tumorentitäten unterteilt nach Lokalisation und Geschlecht im Vergleich, Deutschland 2015-2016.

1.1.2 Diagnostik

Aktuell basiert die Prostatakrebs-Früherkennung auf zwei Säulen: Dabei handelt es sich um die Bestimmung des PSA-Wertes, unterstützt durch die digital-rektale Untersuchung (DRU). Die aktuelle S3-Leitlinie Prostatakarzinom der DKG empfiehlt, alle Männer ab einem Alter von 45 Jahren mit einer Lebenserwartung von noch mindestens 10 Jahren über die Möglichkeit des PSA-Screenings sowie dessen potentiellen Nutzen und Risiken aufzuklären. Im Falle eines erhöhten familiären oder sonstigen Risikos kann die Aufklärung auch schon ab 40 Jahren erfolgen. Besteht der Wunsch nach einer Früherkennung, so sollte zusätzlich auch eine DRU angeboten werden. Je nach Ergebnis der PSA-Messung kann der Wert in bestimmten Intervallen weiterhin kontrolliert werden: Bei einem PSA-Niveau von unter 1 ng/ml kann eine erneute Untersuchung in 4 Jahren erfolgen. Liegt der Wert zwischen 1 und 2 ng/ml, sollte er nach 2 Jahren kontrolliert werden. Bei Werten über 2 ng/ml sollten jährlich Kontrollmessungen erfolgen (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018).

Nachdem Kuriyama et al. den Zusammenhang zwischen PSA-Wert und Prostatakarzinom nachgewiesen hatten (Kuriyama et al., 1981), wurde bald auch die Überlegenheit einer Kombination aus PSA-Bestimmung und DRU zum Prostatakrebs-Screening gegenüber der alleinigen Früherkennung mittels DRU belegt (Catalona et al., 1991).

Die Bildung des Prostataspezifischen Antigens ist nahezu ausschließlich auf die Epithelzellen der Prostata beschränkt (Wang et al., 1981). Daher kann das Enzym als organspezifisch betrachtet werden, allerdings nicht als tumorspezifisch, da es auch andere Ursachen für eine PSA-Wert-Erhöhung geben kann als ein Malignom: Mechanische Reizungen -beispielsweise durch Fahrradfahren oder DRU-, Entzündungen oder auch die benigne Prostatahyperplasie -eine bei Männern über 50 ebenfalls sehr weit verbreitete Erkrankung (Vuichoud and Loughlin, 2015)- sind hier zu nennen. Somit sollten erhöhte PSA-Werte stets mit Vorsicht betrachtet werden und immer nur im Zusammenhang mit dem klinischen Gesamtbild beurteilt werden.

Dies deckt sich mit zahlreichen Studien, welche belegen, dass ein alleiniges PSA-Screening keine signifikante Reduktion der Mortalität infolge von Prostatakrebs bewirkt. So erstellten Ilic, Neuberger et al. eine Metaanalyse aus fünf Studien, von denen nur eine, die European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer

(Schröder et al., 2014), eine signifikante Reduktion der prostatakarzinomspezifischen Mortalität in der Subgruppe der 55- bis 69-jährigen Männer zeigen konnte. Die Metaanalyse der Gesamtdaten kam jedoch zu dem Resultat, dass durch den Einsatz des PSA-Screenings weder die prostatakarzinomspezifische Mortalität noch die Gesamtmortalität gesenkt werden kann (Ilic et al., 2013). Folglich gibt es eine immer noch andauernde Kontroverse um den flächendeckenden Einsatz dieser Früherkennungsuntersuchung, weswegen die Empfehlung dazu in den aktuellen Leitlinien Deutschlands und anderer Länder weiterhin recht vorsichtig formuliert ist. Kritiker stützen sich dabei zudem auf das Argument, dass es durch das PSA-Screening häufig zu Überdiagnosen und in der Folge zu unnötigen Behandlungen kommen kann (Tabayoyong and Abouassaly, 2015). Dies ist hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass bei einem Großteil der infolge eines breit angelegten Screenings diagnostizierten Prostatakarzinome die Betroffenen das Eintreten relevanter Symptome altersbedingt gar nicht mehr erleben würden (Mulhem et al., 2015). Folglich bringt die Diagnose diesen Patienten keinen Nutzen, sondern stellt im Gegenteil häufig eine nicht zu vernachlässigende psychische Belastung dar. Zudem birgt auch die zur Diagnosesicherung benötigte Prostatabiopsie einige Risiken, welche von Infektionen bis hin zu Hämaturie und Hämatospermie reichen können (Mulhem et al., 2015).

All dies macht deutlich, dass der nächste Schritt zur Diagnosesicherung, die Prostatabiopsie, nie aufgrund eines einmalig isoliert erhöhten PSA-Wertes erfolgen sollte. Vielmehr erwies es sich als sinnvoll, möglichst viele andere Faktoren in die Entscheidung über die Notwendigkeit einer Biopsie einzubeziehen, um unnötige Biopsien oder die oben beschriebenen Überdiagnosen zu vermeiden. Die Befunde der DRU, ein transrektaler Ultraschall (TRUS) und das hierbei gemessene Prostatavolumen sowie die mehrfache Messung des PSA und dessen Beurteilung im Verlauf zeigten sich hilfreich (Roobol et al., 2010). Ebenso sollte das klinische Erscheinungsbild des Patienten miteinbezogen werden, insbesondere die Frage nach bereits bestehenden krankheitsspezifischen Symptomen ist von zentraler Bedeutung. Dies können beispielsweise sein: Dysurie, Hämaturie, erektile Dysfunktion, aber auch Kreuzschmerz infolge möglicherweise schon bestehender ossärer Metastasen.

Ist schließlich die Entscheidung zur Durchführung einer Stanzbiopsie getroffen, so soll diese unter Kontrolle durch transrektalen Ultraschall erfolgen (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018). Die Biopsie kann sowohl transrektal als auch transperineal

durchgeführt werden, wobei beide Verfahren bezüglich der Karzinomdetektionsraten als gleichwertig erachtet werden können (Xue et al., 2017). Die transrektale Biopsie scheint jedoch Vorteile hinsichtlich des Patientenkomforts aufzuweisen, da sie weniger Schmerzen verursacht (Xue et al., 2017). Eine weitere mögliche Komplikation nach Biopsie, die Infektion, tritt aufgrund der höheren Keimzahl häufiger beim transrektalen Verfahren auf, weshalb hier der begleitende Einsatz einer Antibiotikaprophylaxe empfohlen wird (Loeb et al., 2013). Auch eine spezielle rektale Desinfektion mittels Povidon-Iod kann erwogen werden (Roberts et al., 2017).

Im Rahmen der Stanzbiopsie werden im Normalfall zwischen 10 und 12 Zylinder entnommen. Insbesondere aus Arealen, welche bei DRU oder vorangegangener Bildgebung suspekt erschienen sind, kann gezielt zusätzliches Material gewonnen werden. Bei der anschließenden histopathologischen Untersuchung dieser Proben gibt es drei Kriterien zur Sicherung der Diagnose: Zelluläre Architekturstörungen, das Vorhandensein von Kernatypien sowie der Ausschluss einer rein benignen Läsion. Um die Diagnose eines Prostatakarzinoms zu stellen, müssen alle drei Kriterien erfüllt sein. Treffen nur zwei zu, so spricht man von atypischen Drüsen (ASAP) oder atypischer mikroglandulärer Proliferation (ATYP). Nach einer Biopsie ohne Karzinomnachweis sollte eine erneute Durchführung den Leitlinien entsprechend nur bei Vorliegen einer ASAP, bei einer hochgradigen prostatistischen intraepithelialen Neoplasie (High-Grade-PIN) oder bei weiterhin steigenden bzw. suspekten PSA-Werten erfolgen (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018).

Für die erneute Stanzbiopsie nach einmalig negativem Ergebnis kann auf ergänzende Bildgebung mittels MRT zurückgegriffen werden. Eine MRT-gesteuerte Biopsie ermöglicht, in der Bildgebung suspekte Regionen gezielt zu punktieren. Zudem werden bei MRT-gesteuertem Vorgehen auch die weniger peripher gelegenen Areale der Prostata erreicht, die beim Standardverfahren typischerweise nicht biopsiert werden. So können erwiesenermaßen signifikant höhere Detektionsraten bei Zweitbiopsien erzielt werden (Lawrentschuk and Fleshner, 2009). Ob die MRT-gesteuerte Biopsie diesen Vorzug auch bei einer Erstbiopsie bringt, gilt aktuell noch als unsicher (van Hove et al., 2014), weswegen noch keine diesbezügliche Empfehlung besteht (European Association of Urology, 2018).

1.1.3 Klassifikation

Ist schließlich mittels positiver Biopsie ein Prostatakarzinom histologisch gesichert und somit die Diagnose gestellt, folgt das Staging. Zu dieser Stadieneinteilung verwendet man die Klassifikation der Union internationale contre le cancer (UICC). Bei der UICC-Klassifikation wird jede Tumorerkrankung nach den drei sogenannten TNM-Kriterien eingestuft: Die Tumorausdehnung (T), der Befall von Lymphknoten (N) und das Vorhandensein von Fernmetastasen (M).

Hinsichtlich der Tumorausdehnung kann das Karzinom in vier klinische Stadien cT1-cT4 eingeteilt werden. Eine detaillierte Beschreibung der Einteilung gibt Tabelle 1. Wichtig für die Zuordnung ist zum einen der Tastbefund der DRU (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018). Zum anderen sollten auch die Ergebnisse bereits erfolgter apparativer Untersuchungen, wie zum Beispiel der TRUS, miteinbezogen werden. Zudem kann beim T-Staging auf weitere Bildgebung durch MRT oder CT zurückgegriffen werden. Empfohlen wird dies jedoch nur für Patienten, bei denen sich ein schwerwiegender Verlauf (Stadien cT3/T4) andeutet. Im Gegensatz dazu zeigte eine Studie, dass die Durchführung einer MRT-Untersuchung bei low-risk Patienten (cT1) nur in 1,3% der Fälle eine Änderung des klinischen Managements nach sich zog (Manikandan et al., 2007). Folglich sollte diese Patientengruppe keine weitere Bildgebung im Rahmen des Stagings erhalten. Der PSA-Wert sollte nicht zur Bewertung des T-Stadiums herangezogen werden, da erwiesenermaßen keine Relation zwischen PSA und Tumorgröße besteht (Partin et al., 1990).

In Bezug auf das N-Stadium unterscheidet man beim Prostatakarzinom lediglich zwischen N0 (kein Lymphknotenbefall) und N1 (Befall regionärer Lymphknoten). Zur Einteilung in eine von beiden Kategorien kann wiederum CT oder MRT der Becken- und Abdominalregion verwendet werden. Dabei versucht man, anhand der Größe der Lymphknoten abzuschätzen, ob diese von Tumorgewebe befallen sein könnten oder nicht. Karzinomatös befallene Lymphknoten sind häufig vergrößert. Allerdings variieren auch metastasenfreie Lymphknoten stark in ihrer Größe, sodass diese Zuordnung relativ unsicher ist. Als Grenze für einen vergrößerten Lymphknoten verwendet man aktuell meist einen Durchmesser von mehr als 8 mm im Becken und über 10 mm bei extrapelviner Lokalisation, jedoch gelten beide Grenzwerte als nicht optimal (European Association of Urology, 2018). Dementsprechend weist die CT bei

der diagnostischen Genauigkeit im Erkennen von Lymphknotenmetastasen lediglich eine Sensitivität von 42% auf, die MRT liegt sogar noch niedriger bei einer Sensitivität von 39% (Hövels et al., 2008). Diagnostisch eindeutig ist daher nur ein invasives Vorgehen, also die operative Lymphadenektomie mit anschließender histologischer Untersuchung (Kiss et al., 2016).

Fernmetastasen des Prostatakarzinoms sind am häufigsten im Knochen lokalisiert, gefolgt von viszeralen Metastasen in Lunge und Leber. Dies ergab eine Studie anhand einer Patientengruppe mit metastasiertem Prostatakarzinom (n=8.736), wobei in 72,8% der Fälle ossäre Metastasen vorlagen und bei 20,8% Organmetastasen bestanden (Halabi et al., 2016). Folglich fokussiert man sich bei der Metastasensuche insbesondere auf Knochenmetastasen. Die DKG-Leitlinie Prostatakarzinom empfiehlt bei Patienten mit histologisch gesicherter Diagnose, die eines der folgenden Kriterien erfüllen, eine Skelettszintigraphie durchzuführen: Ein PSA-Wert von über 10 ng/ml, ein Gleason-Score von 8 oder höher (Abuzallouf et al., 2004), Einstufung in die T-Kategorien cT3/4 oder das Vorliegen von Knochenschmerzen (Ayyathurai et al., 2006).

Der Einsatz der relativ jungen nuklearmedizinischen Entwicklungen Cholin- oder PSMA-PET/CT zur Metastasensuche in der Primärdiagnostik steht aktuell noch in der Diskussion. Beide zeigen sich im Vergleich zu konventionellen Bildgebungsmethoden vielversprechend bezüglich Sensitivität und Spezifität (Perera et al., 2016). Für eine abschließende Bewertung fehlt es aber noch an zuverlässigen Daten aus prospektiven Studien (Eiber et al., 2016). Deshalb wird der Einsatz von PET-Hybrid-Bildgebung zum Primärstaging in den Leitlinien aktuell noch nicht empfohlen (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018).

Neben der TNM-Einordnung ist auch die histologische Einordnung des Prostatakarzinoms mithilfe des bereits mehrfach erwähnten Gleason-Score von Bedeutung. Das Gleason Grading System wurde ab Mitte der 1960er Jahre entwickelt und eingeführt (Gleason, 1966; Mellinger et al., 1967). Zur Beurteilung des Gleason-Score einer Biopsie vergibt der Pathologe je nach Differenzierungsgrad und Vorhandensein weiterer Malignitätskriterien in der Probe Punkte von 1 bis 5, wobei 1 für eine hohe Differenzierung steht und 5 für schlecht differenzierte Zellen. Die Punkte der beiden häufigsten im Biopsiematerial vorhandenen Muster werden anschließend addiert und ergeben den Gleason-Score. In der Praxis werden insbesondere die Muster 1 und 2 kaum vergeben, weshalb bei Stanzbiopsien selten Gleason-Scores

von unter 6 resultieren (Shah, 2009). Deshalb schlug die International Society of Urological Pathology (ISUP) 2014 die Einführung des sogenannten ISUP Grading System vor (Kristiansen et al., 2016). Dieses neue System hebt auch die klinisch vor allem hinsichtlich der Prognose für den Patienten höchst relevante Unterscheidung zwischen den Gleason-Scores 3+4=7a und 4+3=7b hervor (Epstein et al., 2016) und soll sich nun nach und nach in der klinischen Anwendung neben dem Gleason-Score etablieren.

Anhand des Gleason-Score kann eine prognostische Aussage für den Patienten getroffen werden, vor allem hinsichtlich der potentiellen Entwicklung eines Rezidivs nach Abschluss der Primärtherapie (Pierorazio et al., 2013). Eine mögliche Unterteilung hierfür ist: Gleason-Score <7 = low-risk, Gleason-Score 7 = intermediate-risk (3+4 = low intermediate, 4+3 = high intermediate), Gleason-Score >7 = high-risk (European Association of Urology, 2018).

T	Primärtumor
TX	Nicht beurteilbar
T0	Nicht vorhanden
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor (weder tastbar noch in Bildgebung sichtbar)
T1a	Zufällig in entferntem Gewebe detektiert (inzidenter Tumor), $\leq 5\%$ des Gewebes betroffen
T1b	Inzidenter Tumor, $>5\%$ des Gewebes betroffen
T1c	Diagnostiziert durch Nadelbiopsie
T2	Auf die Prostata begrenzt
T2a	$\leq 50\%$ eines Prostatalappens betroffen
T2b	$>50\%$ eines Prostatalappens betroffen
T2c	Beide Prostatalappen betroffen
T3	Ausbreitung über die Prostatakapsel hinaus
T3a	Ein- oder beidseitige Überschreitung der Prostatakapsel
T3b	Infiltration der Samenblase(n)
T4	Infiltration anderer benachbarter Strukturen (z.B. Rektum, Harnblase)
N	Regionäre Lymphknoten
NX	Nicht beurteilbar
N0	Kein Befall regionärer Lymphknoten
N1	Befall regionärer Lymphknoten
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasierung vorhanden
M1	Fernmetastasierung vorhanden
M1a	Fernmetastasierung in nicht-regionären Lymphknoten
M1b	Fernmetastasierung in Knochen
M1c	Fernmetastasierung in anderen Lokalisationen (z.B. Lunge, Leber)

Tabelle 1. TNM-Klassifikation beim Prostatakarzinom.

1.1.4 Therapie

Beim lokal begrenzten Prostatakarzinom ist die zentrale Frage vor Beginn einer Behandlung, ob eine kurative oder eine palliative Therapie angestrebt werden soll. Um diese Frage zu beantworten, schätzt man die Lebenserwartung des Patienten ab. Ist diese länger als 10 Jahre, tendiert man zu einem meist aggressiveren kurativen Ansatz, bei weniger als 10 Jahren wählt man eher eine palliative schonendere Therapie. Grund für diese Unterteilung ist, dass bei niedriggradigen Tumoren der Prostata das Risiko für einen Krankheitsprogress innerhalb der ersten 10 Jahre nach Diagnose bei unter 6% liegt (Albertsen, 2015). Wichtig ist für die Beurteilung der Lebenserwartung weniger das Alter des Patienten als vielmehr das eventuelle Vorliegen von Komorbiditäten (European Association of Urology, 2018).

Eine Option bei Behandlung mit kurativer Intention ist das Prinzip der Aktiven Überwachung (Active Surveillance, AS) (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018). Die AS kommt infrage für Patienten mit einem PSA-Wert von unter 10 ng/ml, einem Gleason-Score von höchstens 6, einem T-Stadium cT1 oder cT2a, einem Tumornachweis in höchstens 2 der stanziobiologisch entnommenen 10-12 Proben und einer Tumormasse von höchstens 50% je Stanze (Bastian et al., 2009; Klotz, 2005; Klotz et al., 2010). Im Rahmen der AS wird der Tumor während der ersten beiden Jahre nach Diagnose im Abstand von 3 Monaten durch digital-rektale Untersuchungen und PSA-Wert-Bestimmungen überwacht. Bei konstant bleibenden Befunden können die Kontrollabstände anschließend auf 6 Monate erhöht werden. Zudem sollten Re-Biopsien erfolgen, zunächst nach 6 Monaten, danach in länger werdenden Abständen. Zeigt sich während der Überwachung eines der oben genannten Einschlusskriterien nicht mehr erfüllt oder sinkt die PSA-Verdopplungszeit auf unter 3 Jahre, sollte die AS beendet werden und zu einer aktiven Behandlung des Karzinoms übergegangen werden (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018).

Im Gegensatz dazu steht das sogenannte Watchful Waiting. Dabei handelt es sich um einen eher palliativ orientierten Ansatz. Dieser kann Patienten mit einer geschätzten Lebenserwartung von unter 10 Jahren angeboten werden (European Association of Urology, 2018). Beim Watchful Waiting konzentriert man sich auf eine längerfristig angelegte Beobachtung des Patienten und seiner Symptome. Gegebenenfalls kann dann eine symptomorientierte Therapie eingeleitet werden, beispielsweise die

Transurethrale Resektion der Prostata (TURP) bei zunehmender Obstruktion der Harnröhre (Thompson et al., 2007).

Zur aktiven kurativen Behandlung des lokal begrenzten Tumors wird unabhängig von der vorliegenden Risikogruppe primär die radikale Prostatektomie (RPE) empfohlen (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018). Die RPE bringt Patienten mit lokal begrenztem Prostatakrebs und einer Lebenserwartung von über 10 Jahren eine signifikante Senkung der karzinomspezifischen Mortalität im Vergleich zur Strategie des Watchful Waiting, wie zwei Studien in den Jahren 2008 und 2011 nachweisen konnten (Bill-Axelson et al., 2008; Bill-Axelson et al., 2011). Zur Durchführung der RPE stehen mehrere Verfahren zur Auswahl: Sie kann offen, laparoskopisch oder roboter-assistiert verrichtet werden (European Association of Urology, 2018). Unabhängig vom Verfahren sollte stets eine Nullresektion des Tumors angestrebt werden, da tumorfreie Resektionsränder erwiesenermaßen die Chance auf ein progressionsfreies Überleben des Patienten erhöhen (Swindle et al., 2005). Weiterhin sollte es Ziel sein, nervenschonend vorzugehen, um somit nach Möglichkeit Harnkontinenz und Erektionsfähigkeit zu erhalten.

An die RPE kann zusätzlich noch eine Lymphadenektomie (LAE) angeschlossen werden. Ein positiver therapeutischer Effekt durch die operative Entnahme der pelvinen Lymphknoten scheint zwar aktuell nicht nachweisbar, jedoch ermöglicht die Durchführung einer LAE ein exakteres Staging der Erkrankung (Fossati et al., 2017). Im Rahmen der LAE sollten mindestens 10 Lymphknoten entnommen werden, da durch die größere Anzahl der Proben auch mehr positive Befunde detektiert werden, was ebenfalls zu einer höheren Qualität des Stagings beiträgt (Joslyn and Konety, 2006). Bei Männern mit einem Prostatakarzinom der Niedrigrisiko-Gruppe kann allerdings auf eine LAE verzichtet werden (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018).

Beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom (Stadien T3/T4) oder bei Zuordnung zur high-risk-Gruppe sollte die RPE ebenfalls als primäre Therapieoption erwogen werden (Loeb et al., 2007).

Neben der RPE steht beim lokal begrenzten Tumor die perkutane Strahlentherapie als primäre Therapiemöglichkeit zur Verfügung. Standard hierfür war bis vor kurzem die 3D-konformale Strahlentherapie (3DCRT). Bei dieser Technik wird dem Patienten eine an das Zielvolumen des Tumors angepasste Strahlendosis mit hoher Präzision verabreicht. Dies ermöglicht den Einsatz größerer Dosen bei gleichzeitiger Schonung

des gesunden Nachbargewebes (Zelevsky et al., 1998). Mittlerweile wird jedoch die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) in Kombination mit dem Einsatz bildgesteuerter Technik (IGRT) als Weiterentwicklung der 3DCRT empfohlen. Die IMRT ermöglicht durch eine weitere Verkleinerung der Bestrahlungsfelder eine noch präzisere Dosisverteilung, welche durch die IGRT während der laufenden Bestrahlung in Echtzeit an die Bewegungen des Patienten angepasst werden kann. Somit kann eine im Vergleich zur 3DCRT bessere Tumorkontrolle bei gleichzeitiger Verminderung insbesondere der gastrointestinalen Nebenwirkungen erzielt werden (Yu et al., 2016). Als Standarddosis für die perkutane Bestrahlung wird für Patienten aller Risikogruppen ein Wert im Bereich zwischen 74 und 80 Gy empfohlen (Heemsbergen et al., 2014; Zietman et al., 2010).

Eine weitere therapeutische Option stellt die Brachytherapie dar. Dies ist eine besondere Form der Strahlentherapie, welche beim Prostatakarzinom in zwei verschiedenen Varianten angewandt werden kann: Bei der Low-dose-rate (LDR) Brachytherapie werden die Gammastrahler, die sogenannten Seeds, dem Patienten dauerhaft für mehrere Monate in die Prostata implantiert, wohingegen bei der High-dose-rate (HDR) Brachytherapie die Strahlungsapplikation nur für wenige Minuten erfolgt. Die LDR-Brachytherapie erfolgt in der Regel als Monotherapie bei lokal begrenztem low-risk Karzinom. Die HDR-Brachytherapie wird im Gegensatz dazu zumeist in Kombination mit der perkutanen Strahlentherapie angewandt (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018).

Sowohl für den kurativen als auch für den palliativen Ansatz steht zudem die hormonablative Therapie zur Verfügung. Bei dieser Therapieform macht man sich das androgenabhängige Wachstum der Prostata zunutze: Testosteron wird in den Prostatazellen zu Dihydrotestosteron (DHT) umgewandelt, DHT induziert anschließend das Wachstum der Zellen. 1941 wurde erkannt, dass dieser Zusammenhang auch für maligne Tumorzellen der Prostata gültig ist und in der Folge wurde das therapeutische Potential dieser Entdeckung erschlossen (Denmeade and Isaacs, 2002). Zur antihormonellen Behandlung des Prostatakarzinoms versucht man demnach, den Androgenspiegel im Körper des Patienten abzusenken. Testosteronwerte von unter 50 ng/dl gelten seit über 40 Jahren als anzustrebendes Kastrationsniveau.

Die Regulation der Androgenproduktion bietet zahlreiche Angriffspunkte, weshalb in der hormonablativen Therapie auch eine Vielzahl an Substanzen zur Androgendeprivation zur Auswahl steht. Verschiedene Substanzgruppen zur Senkung der Androgenproduktion sind Östrogene, LH-RH-Agonisten sowie LH-RH-Antagonisten. Zudem besteht die Möglichkeit, eine chirurgische Kastration durch bilaterale Orchiectomie zu erzielen. Einen ähnlichen Effekt erzielen Antiandrogene, welche die Wirkung der Hormone am Androgenrezeptor blockieren (European Association of Urology, 2018). Wichtig ist es bei der Antihormontherapie, den Patienten über die zahlreichen potentiellen Nebenwirkungen aufzuklären. Hierzu zählen Impotenz, Hitzewallungen, Gynäkomastie sowie ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Die hormonablative Therapie wird beim nicht metastasierten Prostatakarzinom zumeist in Kombination mit der perkutanen Strahlentherapie angewandt, die Therapiedauer beträgt in der Regel 24 bis 36 Monate (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018).

Beim primär metastasierten Prostatakarzinom kann die antihormonelle Therapie mit dem Chemotherapeutikum Docetaxel kombiniert werden, welches zur Substanzgruppe der Taxane gezählt wird. Docetaxel bindet intrazellulär an Mikrotubuli und bewirkt so eine komplette Mitose-Blockade sowie letztendlich die Apoptose der Zelle. In den letzten Jahren konnten mehrere Studien nachweisen, dass Patienten mit neu diagnostiziertem Prostatakarzinom im M1-Stadium von einer Gabe von 6 Zyklen Docetaxel zusätzlich zur hormonablativen Therapie profitieren (James et al., 2016; Sweeney et al., 2015). Alternativ zur Chemotherapie kann man die Antihormontherapie bei diesen Patienten auch mit Abirateron kombinieren. Dieser Wirkstoff hemmt über eine Inhibierung des Enzyms CYP17A1 die Testosteronproduktion im Körper, wodurch der Testosteronspiegel abfällt. Abirateron wird zusammen mit Prednisolon verabreicht und wirkt sich erwiesenermaßen ebenfalls positiv auf das progressionsfreie Überleben des Patienten beim primär metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom aus (Fizazi et al., 2017).

Besteht trotz eines therapeutisch auf unter 50 ng/dl abgesenkten Testosteronspiegels ein biochemischer oder radiologischer Progress, so spricht man von einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (CRPC). Für Patienten mit CRPC stehen je nach vorliegender Symptomatik ebenfalls die Docetaxel-Chemotherapie, Abirateron sowie der Wirkstoff Enzalutamid zur Verfügung. Enzalutamid erzielt seine

antiandrogene Wirkung über eine dreifache Hemmung des Androgenrezeptor-Signalweges. Es kann bei CRPC-Patienten sowohl primär vor einer Therapie mit Docetaxel (Beer et al., 2014) als auch nach bereits durchgeführter Chemotherapie eingesetzt werden (Scher et al., 2012). Patienten der CRPC-Gruppe, welche unter Knochenmetastasen leiden, kann zusätzlich noch das Radiopharmakon Radium-223 angeboten werden. Dieser Alphastrahler kann durch seine selektive Wirkung auf die ossären Metastasen eine Schmerzreduktion erreichen, zudem zeigten sich günstige Effekte in Bezug auf die Lebensqualität und das Gesamtüberleben der Patienten (Parker et al., 2013).

1.1.5 Nachsorge

Nach einer erfolgreichen Lokalthherapie mit kurativer Intention sollte die erste Nachsorgeuntersuchung spätestens nach 12 Wochen erfolgen. Anschließend sollte die Nachsorge in den ersten beiden Jahren regelmäßig im Abstand von 3 Monaten fortgesetzt werden. Nach 2 Jahren können die Abstände auf 6 Monate ausgeweitet werden, nach 5 Jahren auf 12 Monate (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018).

Bei den Nachsorgeuntersuchungen fokussiert man sich zum einen auf die Kontrolle von möglichen Nebenwirkungen und zum anderen auf die PSA-Wert-Bestimmung. Eine digital-rektale Untersuchung wird bei der Nachsorge nach Primärtherapie aktuell nicht empfohlen. Bei der Beurteilung der Therapienebenwirkungen stehen postoperative Harninkontinenz und sexuelle Dysfunktion sowie postradiogene Funktionseinschränkungen von Darm und Blase im Vordergrund (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018). Die laborchemische Bestimmung des PSA-Wertes dient in der Nachsorge dazu, das eventuelle Eintreten eines biochemischen Rezidivs möglichst früh anhand eines PSA-Anstiegs zu detektieren. Die Beurteilung der hierbei gemessenen PSA-Werte erfolgt allerdings nicht einheitlich. Im PSA-Monitoring nach einer primären RPE wird ein Rezidiv definiert als zwei PSA-Wert-Anstiege bei zwei aufeinanderfolgenden Nachsorgeuntersuchungen um mindestens 0,2 ng/ml (Boccon-Gibod et al., 2004). Es existieren allerdings auch Studienergebnisse, welche für einen höheren Cutoff sprechen (Stephenson et al., 2006). Beim Monitoring nach primärer Strahlentherapie geht man von einem Rezidiv aus, wenn der PSA-Wert bei einer

Nachsorgeuntersuchung im Vergleich zum niedrigsten vorher gemessenen PSA, dem PSA nadir, um 2 ng/ml oder mehr angestiegen ist (Roach et al., 2006). Hilfreich für das weitere Vorgehen und die Einschätzung der Prognose nach Feststellung eines Rezidivs kann es dann sein, zwischen lokalem oder systemischem Rezidiv zu unterscheiden. Als Hinweise für ein systemisches Rezidiv gelten: Eine niedrige PSA-Verdopplungszeit, ein hoher Gleason-Score sowie ein pathologisch schlecht differenzierter Tumor (Partin et al., 1994).

Ein gesondertes Vorgehen erfordert die Nachsorge von Patienten unter Antihormon-Therapie. Bei dieser Patientengruppe sollten in viertel- bis halbjährlichen Untersuchungen die Verträglichkeit und das Ansprechen der Therapie beobachtet werden. Hierzu sollten die Patienten klinisch untersucht werden, zudem sollte der PSA-Wert und gegebenenfalls auch der Testosteronspiegel bestimmt werden. So kann ein Eintreten des Karzinoms in das Stadium der Kastrationsresistenz erkannt werden. Zusätzlich kann je nach bestehender Symptomatik eine weitere Labordiagnostik, beispielsweise hinsichtlich Blutbild und Leberwerten, erfolgen (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018).

1.1.6 Rezidiv

Ist infolge der PSA-Wert-Nachsorge ein biochemisches Rezidiv erkannt worden, stehen verschiedene Möglichkeiten mit unterschiedlicher Effektivität zur weiteren Diagnostik zur Verfügung. Die Lokalisierung und Behandlung des Rezidivs sollte möglichst rasch erfolgen, da eine frühe Rezidivtherapie sehr gute Aussichten auf Erfolg aufweist. Deshalb ist es wichtig zu wissen, welche Diagnostik beim Rezidiv am sinnvollsten und effektivsten angewandt werden kann (Rouvière et al., 2010).

Zum einen kann eine Computertomographie des Beckens und des Abdomens angefertigt werden. Diese erwies sich allerdings insbesondere bei Patienten, die primär eine RPE erhalten hatten, als nicht effektiv. Bei Patienten aus dieser Gruppe, bei denen ein biochemisches Rezidiv festgestellt worden war, konnte Studien zufolge lediglich in 11-14% der Fälle mittels CT Becken/Abdomen die Lokalisation des Rezidivs detektiert werden (Beresford et al., 2010). Bessere Ergebnisse können nur bei höheren PSA-Werten erzielt werden. Eine Studie im Jahr 2003 ermittelte ein PSA-

Level von 27,4 ng/ml, beziehungsweise eine PSA-Anstiegs-Geschwindigkeit von 1,8 ng/ml pro Monat als Grenzwerte für einen erkennbar positiven Befund in der Computertomographie (Kane et al., 2003). Folglich sollte eine reine CT-Diagnostik beim Rezidiv allenfalls bei relativ hohen PSA-Werten in Erwägung gezogen werden.

Zum anderen besteht die Möglichkeit, eine Knochenszintigraphie durchzuführen. Die Evidenzlage hierfür ist allerdings ähnlich wie bei der Computertomographie: Bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach RPE besteht erwiesenermaßen eine Wahrscheinlichkeit von weniger als 5%, im Knochenszintigramm einen positiven Befund zu erhalten, wenn ein PSA-Wert niedriger als 7 ng/ml vorliegt. Demzufolge sollte eine Skelettszintigraphie nur bei Vorliegen von Knochenschmerzen oder sonstigen skelettalen Symptomen sowie bei PSA-Werten über 7 ng/ml in Frage kommen (Gomez et al., 2004).

Weiterhin kann bei der Rezidivdiagnostik auf die Magnetresonanztomographie zurückgegriffen werden. Insbesondere die Ganzkörper-MRT mit Diffusionsgewichtung (Diffusion weighted imaging, DWI) wird hier als vielversprechende Option angesehen. Prinzip der DWI ist vereinfacht ausgedrückt, das Ausmaß der Diffusion von Wassermolekülen im untersuchten Gewebe zu erfassen. Verringerte Diffusion, und somit auffällige Befunde, finden sich in ischämischen Arealen nach Infarkten, Abszessen oder eben auch bei Tumorgewebe, weshalb die DWI-Sequenz zur Metastasensuche bei malignen Erkrankungen eingesetzt werden kann. Bereits in mehreren Studien ergaben sich Hinweise, dass die DWI in der Primärdiagnostik bei high-risk Prostatakarzinomen der Knochenszintigraphie sowie der Computertomographie überlegen sein könnte (Gutzeit et al., 2010; Lecouvet et al., 2012). Hinsichtlich des Einsatzes in der Rezidivdiagnostik existieren ebenfalls schon vielversprechende Erkenntnisse: Durch ihre gute Bildqualität ist die DWI anderen MR-Sequenzen bei der Detektion sowohl von Lymphknotenmetastasen als auch von nichtsklerotischen Knochenmetastasen überlegen (Eiber et al., 2011). In diesem Bereich bleibt allerdings noch die weitere Entwicklung abzuwarten, bevor eine allgemeine Empfehlung zum Einsatz der MRT mit DWI ausgesprochen werden kann (European Association of Urology, 2018).

Darüber hinaus bietet zudem die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zahlreiche diagnostische Möglichkeiten bei Verdacht auf ein Rezidiv. Als sogenannte funktionelle Bildgebung eröffnet die PET dem Untersucher Erkenntnisse über

Stoffwechselfvorgänge im Körper des Patienten. Durch die erhöhte Stoffwechselaktivität von Tumorgewebe kann dieses in der PET identifiziert werden. In Kombination mit den anatomischen Erkenntnissen aus der Computertomographie kann so auch das Vorliegen und gegebenenfalls die Lokalisation eines Rezidivs festgestellt werden.

Aufgrund der guten Aufnahme im Prostatagewebe haben sich beim Prostatakarzinom vor allem die Kombinationen der Isotope ^{18}F und ^{11}C mit Cholin früh als Tracer etabliert. Die Cholin-PET weist zweier Metaanalysen zufolge in der Rezidivdiagnostik eine Sensitivität von 86-89% und eine Spezifität von 89-93% auf (Evangelista et al., 2013; Fanti et al., 2016). Dabei konnte in mehreren Studien eine Überlegenheit insbesondere gegenüber der Knochenszintigraphie nachgewiesen werden. So wurden in der Cholin-PET mehrfach weitere Knochenläsionen detektiert, wo im normalen Knochenscan nur eine Läsion gefunden worden war (Fuccio et al., 2010). Zudem wurde bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach RPE, bei denen die Szintigraphie gänzlich negativ ausgefallen war, in bis zu 15% der untersuchten Fälle in einer zusätzlich durchgeführten Cholin-PET Knochenmetastasen gefunden (Fuccio et al., 2012). Anders verhält es sich dagegen bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen. Hier kommt die Cholin-PET auf eine vergleichsweise niedrige Sensitivität von lediglich 62% (Eyben and Kairemo, 2014). Allgemein ist das Outcome beim PET/CT mit Cholin-haltigem Tracer relativ stark vom PSA-Wert und dem sonstigen klinischen Kontext des Patienten abhängig. So zeigte beispielsweise eine Studie von Castellucci et al., dass die Detektionsrate der Cholin-PET bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach RPE lediglich bei 19% liegt, wenn der PSA-Wert im Patientenkollektiv unter 1 ng/ml beträgt. Bei einem PSA-Niveau von über 5 ng/ml steigt der Wert hingegen auf 67% an (Castellucci et al., 2009). Mehrere weitere Studien bestätigen dieses Erkenntnis. Dementsprechend sollte die Cholin-PET nur bei ausgewählten Patienten mit geeigneten PSA-Werten zum Einsatz kommen. Findet sie aber bei diesen Anwendung, so hat die Cholin-PET erwiesenermaßen signifikanten Einfluss auf das therapeutische Vorgehen bei den entsprechenden Patienten (Ceci et al., 2014). Deshalb sollte bei der Auswahl der Patienten auch auf eine für Akuttherapie geeignete körperliche Konstitution geachtet werden.

Großes Potential für die Diagnostik beim biochemischen Rezidiv zeigte in den letzten Jahren das PSMA-PET/CT und ist dementsprechend Gegenstand intensiver

Forschung. Der Vorteil der PSMA-PET gegenüber anderen Varianten der PET-Diagnostik gründet darauf, dass hierbei der radioaktive Tracer an das Prostataspezifische Membranantigen gekoppelt wird. So wird eine spezifischere Aufnahme des Tracermaterials im Prostatagewebe und somit auch in Lokalrezidiv und Fernmetastasen des Prostatakarzinoms ermöglicht. Dieser Vorteil spiegelt sich in höheren Detektionsraten, stärkerer Radioaktivitätsanreicherung in Form von höheren SUV_{max} -Werten und folglich auch besserer visueller Abgrenzbarkeit des Tumors vom umliegenden Gewebe (höhere Tumor-to-Background-Ratio) bei der PSMA-PET gegenüber der Cholin-PET wider (Afshar-Oromieh et al., 2014). Eine prospektive Analyse konnte die Überlegenheit der PSMA-PET insbesondere bei Patienten mit relativ niedrigen PSA-Werten belegen (Morigi et al., 2015). Im Allgemeinen steigen jedoch auch bei der PSMA-PET die Detektionsraten an, je höher der PSA-Wert des Patienten ist und je schneller dieser angestiegen ist (Ceci et al., 2015; Eiber et al., 2016). Die PSMA-PET ist also in der Lage, die Lokalisation eines Rezidivs bei Patienten festzustellen, bei denen diese bislang unklar war. Zudem trägt sie dazu bei, dass die Anzahl der Patienten mit der Diagnose eines metastasierten Prostatakarzinoms ansteigt. Dadurch erwirkt der Einsatz der PSMA-PET eine Veränderung des therapeutischen Managements bei 62% der Patienten gegenüber konventionellem Staging, wie Roach et al. in einer prospektiven Studie zum biochemischen Rezidiv nach RPE zeigten (Roach et al., 2018). Eine weitere prospektive Analyse, welche sich mit einer Subgruppe von Patienten mit relativ niedrigen PSA-Werten von unter 0,5 ng/ml befasste, konnte ebenfalls eine Veränderung des therapeutischen Management infolge der PSMA-PET-Diagnostik in immerhin 30,2% der Fälle feststellen (Farolfi et al., 2019). Inwieweit sich der Einsatz der PSMA-PET auf das finale Outcome der Patienten auswirkt, muss allerdings noch weiterführend untersucht werden.

Zum Einsatz in der Prostatakarzinomdiagnostik befanden sich in den letzten Jahren mehrere unterschiedliche radioaktive Tracer zur Kopplung an das PSMA in der Erprobung. Der etablierteste von ihnen ist aktuell das Radionuklid ^{68}Ga . Eine Studie aus dem Jahr 2018 suggeriert, dass die Anwendung des ^{68}Ga -PSMA-PET/CT bei Patienten mit rezidivierendem Prostatakarzinom in über 50% der Fälle eine Änderung des therapeutischen Managements bewirken kann (Calais et al., 2018). Ein Tracer, der das ^{68}Ga in den nächsten Jahren unter anderem aufgrund seiner einfacheren

Herstellung und der damit verbundenen besseren Verfügbarkeit in der klinischen Anwendung überholen könnte, ist das Radionuklid ^{18}F . Die Vor- und Nachteile dieser beiden Tracer in der klinischen Anwendung werden im weiteren Verlauf dieser Arbeit detailliert aufgearbeitet.

Ist nun bei einem Patienten ein Rezidiv des Prostatakarzinoms diagnostiziert worden, stehen je nach Vorgeschichte des Betroffenen mehrere verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Auswahl. Dabei ist insbesondere die Primärtherapie, die der Patient bereits erhalten hat, von Bedeutung.

Bei betroffenen Männern, die primär mit einer radikalen Prostatektomie behandelt worden sind, wird im Falle eines biochemischen Rezidivs der Einsatz einer perkutanen Salvage Strahlentherapie (SRT) mit kurativer Intention empfohlen. Als Standard gilt hier eine Dosis von mindestens 66 Gray (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018; Pisansky et al., 2016). Zu hohe Strahlendosen sollten dabei allerdings gemieden werden, da bei Dosierungen von über 70 Gray mit einer merklichen Zunahme der gastrointestinalen und urogenitalen Toxizität zu rechnen ist (Ghadjar et al., 2015). Zudem sollte man sich um einen möglichst frühzeitigen Beginn der SRT bemühen. Mehrere Studien konnten nachweisen, dass bei einem PSA-Wert von unter 0,5 ng/ml zum Zeitpunkt des Starts der SRT signifikant bessere Resultate bezüglich des rezidivfreien 5-Jahres- sowie 10-Jahres-Überlebens erzielt werden können (Pfister et al., 2014; Stish et al., 2016). Ebenso erwies sich, dass die SRT vornehmlich bei Patienten mit kurzer PSA-Verdopplungszeit effektiv ist (Trock et al., 2008). Bei Betroffenen, die eine längere PSA-Verdopplungszeit von über 12 Monaten sowie weitere prognostisch günstige Faktoren aufweisen (z.B. Eintritt des biochemischen Rezidivs mehr als 3 Jahre nach Primärtherapie, Tumorstadium \leq pT3a), kann deshalb auch eine abwartende Strategie in Erwägung gezogen werden. Diese Möglichkeit ist vor allem in Anbetracht der bereits erwähnten nicht unerheblichen potentiellen Nebenwirkungen der Strahlentherapie nicht zu vernachlässigen (Boorjian et al., 2011; van den Broeck et al., 2019).

Zu anderen therapeutischen Mitteln greift man bei Rezidiv-Patienten, die primär bereits eine Strahlentherapie erhalten haben. Hier kommt zunächst eine Salvage Prostatektomie in Betracht. Dieses Vorgehen hat vor allem dann gute Erfolgsaussichten, wenn davon ausgegangen werden kann, dass noch keine Fernmetastasierung besteht und das Rezidiv auf die Prostata beschränkt ist (Heidenreich et al., 2010). Allgemein ist die Salvage Prostatektomie allerdings ein sehr

anspruchsvolles Verfahren, welches deshalb stets von einem geübten Operateur durchgeführt werden sollte. Zudem ist mit einem schlechteren Outcome bezüglich Kontinenz- und Potenserhalt des Patienten gegenüber einer primären Anwendung des Verfahrens zu rechnen (Deutsche Krebsgesellschaft, 2018). Auch Anastomosenstrikturen, Harnverhalte, Harnfisteln, Abszesse und rektale Verletzungen treten bei der Salvage Prostatektomie häufiger als Komplikationen auf (Chade et al., 2012).

Weitere erwähnenswerte Alternativen, die jedoch allesamt nur unter sehr eng definierten Bedingungen zum Einsatz kommen können und zu denen relativ wenig belastbare Daten existieren, sind die Salvage Kryoablation der Prostata, die Salvage Brachytherapie sowie die Salvage High intensity focused ultrasound (HIFU) Therapie.

Werden nach Erkennen eines biochemischen Rezidivs Lymphknotenmetastasen diagnostiziert -was durch den Einsatz moderner, effektiverer Bildgebungsmethoden zunehmend häufig vorkommt-, so kann eine Salvage Lymphadenektomie zum Einsatz kommen. Der Wert dieses Verfahrens ist allerdings umstritten, da es auch nach Durchführung der LAE häufig zu einem Progress des Rezidivs kommt. Dennoch zeigten Studien, dass manche Patienten von der LAE profitieren, da das Eintreten eines erneuten Rezidivs und das Ansetzen einer antihormonellen Therapie verzögert werden konnten (Tilki et al., 2015).

Die hormonablative Therapie zählt beim biochemischen Rezidiv des Prostatakarzinoms nicht zu den Standardverfahren. Nichtsdestotrotz stellt sie für ein ausgewähltes Patientenkollektiv eine effektive Therapieoption dar. Ein 2016 publizierter Review definierte dieses Kollektiv als Patienten mit höchstem Progressionsrisiko und langer Lebenserwartung (van den Bergh et al., 2016). Ob ein früher oder verzögerter Beginn der Hormontherapie sinnvoller ist, erscheint noch unklar, am ehesten wird bei Hochrisikopatienten ein rascher Therapiebeginn angeraten. Ebenso gibt es keine eindeutige Empfehlung bezüglich der verschiedenen Formen der antihormonellen Therapie und deren Effektivität beim Rezidiv. Allgemein ist die hormonablative Therapie stets mit zahlreichen Nebenwirkungen behaftet, wie zuvor bereits beschrieben wurde. Deshalb sollte auch beim biochemischen Rezidiv immer zwischen potentielltem Nutzen und Schaden der Hormontherapie abgewogen werden.

1.2 Bildgebungsmethoden

1.2.1 Physikalische Grundlagen

1.2.1.1 Computertomographie

Bei der Computertomographie (CT) wird Gewebe mit Röntgenstrahlung durchleuchtet und kommt so in transversalen Schichten zweidimensional zur Darstellung. Da die Strahlung aus verschiedenen Richtungen durch das Untersuchungsgebiet geschickt wird, erhält man eine Vielzahl dieser zweidimensionalen Schnittbilder. Diese können anschließend mithilfe eines Rechners zusammengefügt werden, sodass sich ein dreidimensionales Gesamtbild ergibt (Reiser et al., 2017).

Ab 1968 entwickelt und 1971 erstmals klinisch verwendet, setzt sich ein CT-Gerät heute aus Computer, Lagerungstisch des Patienten, Bedieneinheit und der Abtasteinheit, der sogenannten Gantry als Hauptbestandteil zusammen. Die Gantry beinhaltet neben Systemen für Blenden, Kühleinrichtungen und Detektoren auch die Röntgenröhre sowie einen Hochspannungsgenerator. Die Röntgenröhre erzeugt in Kombination mit den Blenden einen fächerförmigen Röntgenstrahl, dessen Breite der Dicke der auf den gegenüberliegenden Detektoren dargestellten Körperschicht entspricht. Die Darstellung des Gewebes erfolgt über die Abschwächung der Röntgenstrahlung bei der Durchdringung. Je nach Zusammensetzung des Gewebes wird beim Durchtritt ein verschieden großer Anteil der Strahlung absorbiert. Da die Röntgenröhre 360 Grad um den Körper rotiert, entsteht ein zweidimensionales Schnittbild der Körperschicht, welches die Abschwächung der Strahlung in den enthaltenen Strukturen wiedergibt. Zudem wird der Patiententisch in der Röhre verschoben. So entsteht eine Vielzahl von Schnittbildern. Diese können vom Computer zum beschriebenen dreidimensionalen Gesamtbild zusammengefügt werden (Reiser et al., 2017).

Um eine einheitliche Betrachtung der Strahlungsabschwächung in unterschiedlichen Geweben und somit eine bessere Vergleichbarkeit zu ermöglichen, findet bei der Computertomographie die sogenannte Hounsfield-Einheit (HE) Verwendung. Diese dient als relativer Schwächungskoeffizient für die verschiedenen Gewebearten. Als Bezugsgröße wird der Schwächungskoeffizient von Wasser herangezogen, welches somit die Hounsfield-Einheit 0 hat. Verwendet man als zweiten Bezugspunkt Luft mit einem Wert von -1.000 HE, so kann man die verschiedenen Gewebe nach ihren

Schwächungskoeffizienten in eine Skala einordnen, die sogenannte Hounsfield-Skala (siehe Tabelle 2). Gewebe mit höherer Dichte und somit stärkerer Abschwächung im Vergleich zu Wasser haben positive Werte. Bei geringerer Dichte als Wasser und weniger Abschwächung ergeben sich negative Werte auf der Skala. Im computergenerierten Bild kommen die Gewebearten dann je nach Dichte und Abschwächung in verschiedenen Graustufen zur Darstellung. Um für den Betrachter eine bessere Abstufung zu ermöglichen, wird in einem Bild immer nur ein bestimmter Ausschnitt der Skala in unterschiedlichen Grautönen dargestellt, während Gewebe mit Werten außerhalb dieses sogenannten Fensters einheitlich weiß oder grau abgebildet werden. So stehen in den unterschiedlichen Fenstern jeweils eigene Gewebearten im Fokus, nach denen die Fenster benannt werden. Man spricht beispielsweise vom Weichteilfenster oder vom Knochenfenster (Reiser et al., 2017).

Hounsfield Einheiten im menschlichen Körper	
Knochen	1.000
Leber	40 bis 60
Blut	40
Muskel	10 bis 40
Niere	30
Wasser	0
Fett	-50 bis -100
Luft	-1.000

Tabelle 2. HE-Werte wichtiger Organe und Gewebearten im menschlichen Körper.

Bedingt durch die Verfahrensweise der Computertomographie, bei der der Patient vielfach von allen Seiten mit Röntgenstrahlung durchleuchtet wird, ist bei der CT auch die Strahlenbelastung um ein Vielfaches höher als bei einer konventionellen Röntgenuntersuchung. So ist beim CT Thorax von einer Dosis von 6-10 mSv für den Patienten auszugehen, während diese beim konventionellen Röntgen Thorax nur etwa ein Hundertstel dieses Werts beträgt. Deshalb sollte der Einsatz der Computertomographie stets einer strengen Indikationsstellung unterliegen. Zudem kann beispielsweise durch eine Erhöhung der Schichtdicke oder eine Verringerung der

eingesetzten Dosis eine geringere Strahlungsexposition für den Patienten erreicht werden, was jedoch mit Einbußen hinsichtlich der Bildqualität verbunden ist (Reiser et al., 2017).

1.2.1.2 Positronen-Emissions-Tomographie

Nuklearmedizinische Bildgebungsmethoden beruhen auf den sogenannten Radiopharmaka. Dies sind Stoffe, die vom zu untersuchenden Gewebe aufgrund ihrer biochemischen Eigenschaften aufgenommen werden und die mit einem Radionuklid gekoppelt sind.

In der PET-Diagnostik kommen als Radionuklide β^+ -Strahler zum Einsatz. Beim β^+ -Zerfall wird aus einem Proton des Nuklids ein Neutron, wobei ein Elektron-Neutrino und ein Positron freigesetzt werden. Trifft das so entstandene Positron nun auf ein Elektron, werden beide unter Freisetzung von 2 Photonen vernichtet, weshalb man hier von Vernichtungsstrahlung spricht. Diese beiden Photonen besitzen eine charakteristische Energie von jeweils 511 keV und bewegen sich in exakt entgegengesetzte Richtungen voneinander weg. Beide Photonen treffen dann beinahe zeitgleich an gegenüberliegenden Stellen auf den Detektorring des PET-Gerätes. Da die Detektorfelder untereinander verbunden sind, können vom Gerät Rückschlüsse auf die ursprüngliche Lokalisation des Zerfalls geschlossen werden. Weil dieser Vorgang zigfach in kürzester Zeit stattfindet, ist es möglich, das Verteilungsmuster der Aktivität im Untersuchungsgebiet nachzuvollziehen (Lima, 2011; Reiser et al., 2017).

Somit dient das Radiopharmakon als Tracer für bestimmte Vorgänge im Körper. In der Regel handelt es sich dabei um Stoffwechselfvorgänge. Je nach gewähltem Radiopharmakon kann man unterschiedliche Stoffwechselkreisläufe verfolgen. So verwendet man beispielsweise das Radiopharmakon ^{18}F -Fluordesoxyglucose (FDG), um Orte im Körper mit hochaktivem Glukosemetabolismus zu lokalisieren. Nach demselben Prinzip kann man zum Beispiel auch Aminosäureverbindungen verwenden. Da insbesondere Tumorgewebe äußerst stoffwechselaktiv ist, ist die PET für die onkologische Diagnostik besonders gut geeignet (Reiser et al., 2017).

Auch bei der Positronen-Emissions-Tomographie existiert eine Messgröße, um Unterschiede bei der Aktivitätsverteilung im Untersuchungsgebiet zu objektivieren und

vergleichbar zu machen. Dabei handelt es sich um den Standardized Uptake Value (SUV). Unter Einbeziehung patienten- und untersuchungsspezifischer Faktoren -wie zum Beispiel Patientengewicht und -körperfettanteil, injizierter Aktivität des Radiopharmakons und Zeitabstand zur Injektion- gibt der SUV-Wert das Verhältnis der Traceraufnahme im betrachteten Areal zur durchschnittlichen Aufnahme im Gesamtkörper an. Bei gleichmäßiger Verteilung der radioaktiven Aufnahme ergäbe sich demnach ein SUV von 1. Deutlich erhöhte Werte können dagegen unter anderem auf aktives Tumorgewebe hinweisen (Lynch, 2007).

1.2.1.3 PET/CT

Da die PET im Wesentlichen dazu dient, Stoffwechselaktivitäten im Körper - insbesondere pathologische- zu registrieren, handelt es sich hierbei um eine funktionelle Bildgebungsmethode. Der Nachteil bei dieser Funktionsdiagnostik ist allerdings, dass ihre Bilder aufgrund der geringen räumlichen Auflösung nur äußerst ungenaue Erkenntnisse über anatomische Lageverhältnisse zulassen. Da im Gegensatz dazu die Computertomographie eine sehr gute räumliche Auflösung bietet, ging man dazu über, diese beiden Verfahren zu kombinieren und so ihre jeweiligen Vorteile optimal auszunutzen.

Dabei werden beide Techniken in einem Gerät kombiniert, dem PET/CT-Scanner. Bei Anwendung des Kombinationsverfahrens wird zunächst die CT durchgeführt, je nach Erfordernissen mit oder ohne vorherige Gabe eines Kontrastmittels. Dabei wird der CT-Scan in der Regel am Schädel begonnen und bis auf Oberschenkelhöhe geführt. Das Weglassen der unteren Beinpartien führt zu Einsparungen hinsichtlich Strahlenbelastung und Zeit. Für die meisten Erkrankungen ist dieser diagnostische Halbkörperscan ausreichend. Ganzkörperscans werden beispielsweise bei Melanom- oder Lymphom-Patienten benötigt. Die CT-Aufnahme nimmt lediglich etwa eine Minute in Anspruch. Anschließend folgt der PET-Scan. Dieser benötigt deutlich mehr Zeit, häufig über 45 Minuten. Sind nun beide Aufnahmen abgeschlossen, werden die Resultate mittels Computer kombiniert, wobei die CT-Bilder durch ihre anatomische Genauigkeit im Wesentlichen der Korrektur der Ungenauigkeiten in der PET-Bildgebung dienen (Lynch, 2007).

Aufgrund seiner beschriebenen innovativen Fähigkeiten fand das PET/CT über die letzten 15 Jahre Eingang in die onkologische Diagnostik nahezu aller medizinischen Fachbereiche. Am weitesten verbreitet ist noch immer der Tracer FDG. Die FDG-PET kommt beispielsweise zum Einsatz bei Tumoren der Lunge, Lymphomen, Melanomen, kolorektalen Karzinomen sowie bei Kopf- und Halstumoren. Auch zur Diagnostik von urologischen Tumoren, zum Beispiel Hodentumoren, kann das FDG eingesetzt werden. Allerdings kann hier die renale Ausscheidung dieses Tracers und die damit verbundene Einlagerung im Harntrakt die Interpretation erschweren und die Untersuchungsergebnisse verfälschen. Aus diesem Grund werden in der onkologischen Urologie schon seit längerer Zeit mehrere alternative Tracer hinsichtlich ihres diagnostischen Wertes erprobt. Hier kann beispielsweise das ^{11}C -Acetat genannt werden, welches bei Nierentumoren zur Anwendung kommt. Ein weiteres Beispiel ist das ^{11}C -Cholin, welches die Tumorpheriferation bei Harnblasenkarzinomen zur Darstellung bringen kann (Rauscher et al., 2018b).

Beim Prostatakarzinom liegt der Fokus auf verschiedenen Verbindungen mit dem Prostataspezifischen Membranantigen, deren Anwendung auch wir in unserer Studie untersucht haben.

1.2.2 Radiopharmaka

1.2.2.1 Prostataspezifisches Membranantigen

Das Prostataspezifische Membranantigen (PSMA) ist ein transmembranöses Glykoprotein, dessen Existenz im Jahr 1987 erstmals beschrieben wurde (Horoszewicz et al., 1987). Die Funktion des PSMA ist allerdings bis heute noch unklar. Es wird auf der Zellmembran von gesunden Prostatazellen sowie auch von den Zellen eines Prostatakarzinoms exprimiert. An der physiologischen Prostata findet sich das PSMA vor allem apikal an den Drüsenepithelzellen. Bei entartetem Prostatagewebe gibt es hingegen eine Verlagerung des PSMA hin zur dem Lumen zugewandten Seite der Zellen (Eiber et al., 2017).

Zur Diagnostik des Prostatakarzinoms ist das PSMA unter anderem deshalb so gut geeignet, weil es an Karzinomzellen hundert- bis tausendmal stärker exprimiert wird als an normalen Prostatazellen. Zudem besteht eine Assoziation zwischen PSMA-

Expression und dem Tumorstadium: Bei weiter fortgeschrittenen Tumorstadien konnte auch eine stärkere PSMA-Expression festgestellt werden (Bostwick et al., 1998). Dennoch existieren auch Studien, in welchen zwischen 5 und 10% der untersuchten Prostatakarzinomläsionen keine Traceranreicherung zeigten (Budäus et al., 2016; Maurer et al., 2016). Dies legt nahe, dass möglicherweise ein gewisser Anteil maligne entarteter Prostatazellen das PSMA nicht exprimiert.

Weiterhin zeigte sich, dass PSMA-Verbindungen, welche zu diagnostischen und therapeutischen Zwecken erprobt wurden, nach ihrer Bindung an die extrazelluläre Komponente des Transmembranproteins in die Prostatazellen aufgenommen wurden (Rajasekaran et al., 2003). Diese effektive Aufnahme ermöglicht einerseits eine bessere Bildqualität beim diagnostischen Einsatz von PSMA-Liganden und andererseits höhere lokale Wirkspiegel bei der therapeutischen Anwendung (Eiber et al., 2017).

Mittlerweile ist allerdings auch bekannt, dass das PSMA möglicherweise nicht komplett spezifisch für Prostatagewebe ist. Speichel- und Tränendrüsen, aber beispielsweise auch Leber, Milz und Darm können PSMA oder dem PSMA ähnliche Membranproteine exprimieren, was zur Aufnahme von PSMA-Liganden führen kann (Schwarzenboeck et al., 2017).

Dennoch konnte das große Potential des PSMA für Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms bereits in vielen Studien gezeigt werden, weswegen die weitere Forschung an diesem Protein für die Uroonkologie von großer Bedeutung ist.

1.2.2.2 ⁶⁸Ga-PSMA als Tracer

In den letzten Jahren wurden verschiedene PSMA-Liganden für die Prostatabildgebung entwickelt. Der größte Erfahrungsschatz, bedingt durch die am weitesten verbreitete Anwendung, liegt dabei zum ⁶⁸Ga-PSMA-11 vor. Dieses Radiopharmakon wurde 2013 vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) mit Sitz in Heidelberg hervorgebracht und konnte in unterschiedlichen Studien mit hohen Detektionsraten und außerordentlich gut kontrastierter Darstellung der prostatakarzinomassoziierten Läsionen überzeugen (Afshar-Oromieh et al., 2013).

Mittlerweile ist die ^{68}Ga -PSMA-PET in der klinischen Anwendung vor allem beim biochemischen Rezidiv des Prostatakarzinoms weit verbreitet und gut etabliert.

^{68}Ga entsteht beim Zerfall des Germanium-Isotops ^{68}Ge . In der klinischen Produktion werden dabei sogenannte $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Generatoren genutzt. In diesem Generator wird das ^{68}Ge an eine Chromatographiesäule gebunden, die entweder eine organische oder eine anorganische Matrix besitzt. Dort zerfällt das Germanium-Isotop unter Bildung des ^{68}Ga , welches dann von der Säule eluiert, also abgelöst werden kann (Velikyan, 2013). Da die verwendeten Generatoren vergleichsweise einfach beherrschbar in der Handhabung sowie verhältnismäßig günstig zu erwerben sind, besitzen schon jetzt viele Kliniken einen eigenen Generator und produzieren das ^{68}Ga selbst. Die Generatoren können mehrmals täglich eluiert werden, sodass je nach Bedarf immer wieder ^{68}Ga zur weiteren Verarbeitung zur Verfügung steht. Der Fokus in der zukünftigen Entwicklung seitens der Hersteller liegt auf einer weiteren Verbesserung der Nutzerfreundlichkeit, ebenso wie auf einer Steigerung der Produktionseffektivität der Generatoren (Lenzo et al., 2018).

Zur Verbindung des ^{68}Ga mit dem PSMA wird noch ein Chelator benötigt. Am häufigsten findet hierfür eine chemische Verbindung mit der Abkürzung HBED (N,N-bis(2-hydroxybenzyl)ethylendiamin-N,N-diessigsäure) Verwendung. In Kombination mit HBED bildet das ^{68}Ga einen Komplex von hoher thermodynamischer Stabilität. Das hierbei entstehende ^{68}Ga -PSMA-11 zeichnet sich aus durch eine rasche Elimination aus dem Blutkreislauf und eine geringe Aufnahme und Akkumulation in der Leber (Lenzo et al., 2018). Gegenüber anderen Chelatoren, insbesondere dem sogenannten DOTA, liegen die Vorzüge der HBED-Kombination hauptsächlich in dem geringeren Vorkommen von unspezifischer Aufnahme des Tracers sowie in der besseren Aufnahme in prostatakarzinomassoziierte Zellen (Eder et al., 2012).

1.2.2.3 ^{18}F -PSMA als Tracer

Bei der Erprobung von weiteren Alternativen für die Verwendung als Tracer beim Prostatakarzinom zeigte im Jahr 2016 das ^{18}F -PSMA-1007 großes Potential (Giesel et al., 2016). Im Gegensatz zum ^{68}Ga wird das ^{18}F nicht mittels eines Generators hergestellt, sondern in einem Zyklotron. In diesem Teilchenbeschleuniger entsteht

über die Bestrahlung von ^{18}O -angereichertem Wasser und einige Folgereaktionen die Verbindung ^{18}F -F⁻ (Cardinale et al., 2017b).

Diese wird dann zusammen mit einer prosthetischen Gruppe über zwei weitere Syntheseschritte an das PSMA-1007 gebunden. Anschließend erfolgt noch eine Aufreinigung mithilfe einer Chromatographie (Giesel et al., 2017).

In den letzten Jahren lieferten bereits mehrere Untersuchungen Hinweise darauf, dass ^{18}F -PSMA-Verbindungen sich gegenüber der ^{68}Ga -PSMA-PET neben der einfacheren Produktion auch durch bessere Resultate in der Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms auszeichnen könnten.

2 Fragestellung und Zielsetzung

Das biochemische Rezidiv stellt bei Prostatakarzinompatienten, welche primär mittels RPE therapiert wurden, eine diagnostische Herausforderung dar (Han et al., 2003). Um eine zielgerichtete Salvage Therapie einleiten zu können, ist es von großer Bedeutung, Lokalisierung und Ausmaß des Rezidivs zu kennen. Zur Feststellung dieser Parameter birgt die konventionelle Bildgebung jedoch nur sehr begrenzte Möglichkeiten: Computertomographie sowie Magnetresonanzbildgebung sind in der Rezidivdiagnostik aufgrund ihrer relativ eingeschränkten Sensitivität von geringem Wert (Briganti et al., 2012). Mit der Einführung der ^{68}Ga -PSMA-11-PET im Jahr 2012 konnten allerdings signifikant höhere Detektionsraten bei dieser Patientengruppe verzeichnet werden. Mehrere Studien mit überwiegend retrospektivem Design kamen in der Folge zu dem Ergebnis, dass die ^{68}Ga -PSMA-11-PET gegenüber konventionellen Bildgebungsmethoden und auch dem Cholin-PET eine überlegene Effizienz bei der Rezidivdetektion aufweist, insbesondere auch bei niedrigen PSA-Werten (Perera et al., 2016).

Die PSMA-PET-Bildgebung fand nach ihrer Einführung rasch großen Anklang und befindet sich mittlerweile weltweit vielfach im Einsatz. Hierauf basierend existiert eine aktuell rasant ansteigende Anzahl an Fallberichten und Studien, in denen gesteigerte PET-Signale in neuronalen Ganglien und anderen benignen Läsionen, wie zum Beispiel Morbus Paget oder Schilddrüsenadenomen beschrieben werden. Auch bei einigen malignen Gewebsläsionen, wie beispielsweise Glioblastomen oder Hirnmetastasen von Mammakarzinomen, existieren Berichte über PSMA-Anreicherungen in der PET/CT-Bildgebung (Nomura et al., 2014). Dies lässt den Schluss zu, dass das Prostataspezifische Membranantigen weniger spezifisch ist, als initial angenommen wurde (Hofman et al., 2018). Deshalb ist die gesonderte Beurteilung des diagnostischen CT-Scans im Rahmen der Interpretation des PSMA-PET/CT stets als obligatorisch zu erachten.

In letzter Zeit wurden nun ^{68}Ga -haltige Verbindungen zunehmend durch ^{18}F -markierte Tracer ersetzt. Letztere zeichnen sich, verglichen mit ^{68}Ga -PSMA-Verbindungen, durch einige grundlegende Vorzüge aus:

(A) Längere Halbwertszeit: Beim ^{18}F sind dies 110 min gegenüber 68 min bei ^{68}Ga ,

(B) Kosteneinsparung durch zentralisierte Produktion und Verteilung,

(C) Möglichkeit der Produktion größerer Chargen, da das ^{18}F mittels Zyklotron-Produktion hergestellt wird, wohingegen das ^{68}Ga die aufwendigere Generator-Produktion erfordert,

(D) Niedrigere Positronen-Energie von ^{18}F im Vergleich zu ^{68}Ga , verbunden mit besserer räumlicher Auflösung sowie weniger Unschärfefeffekten.

Bislang stehen publizierte Erfahrungswerte mit ^{18}F -markierten PSMA-Liganden allerdings nur in sehr begrenztem Ausmaß zur Verfügung und basieren zudem lediglich auf geringen Patientenzahlen. In einer direkten Vergleichsstudie, welche 14 Patienten mit Rezidiv bei Prostatakarzinom einschloss, lieferten ^{18}F -DCFPyL-PET/CT und ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT gleichwertige Resultate (Dietlein et al., 2015). Dietlein et al. veröffentlichten zudem eine Folgestudie, bei der Vergleichskohorten bestehend aus PSA-Wert-angepassten PCa-Rezidiv-Patienten miteinbezogen wurden. Diese Studie kam zu dem Ergebnis, dass das ^{18}F -DCFPyL dem ^{68}Ga -PSMA-11 keineswegs unterlegen ist, vielmehr fanden sich Hinweise auf eine bessere Sensitivität des ^{18}F -Tracers verglichen mit ^{68}Ga bei PSA-Werten im Bereich von 0,5 bis 3,5 ng/ml (Dietlein et al., 2017). Zuletzt fand nun auch die ^{18}F -PSMA-1007-PET Eingang in die bildgebende Diagnostik beim Prostatakarzinom. Dieser Tracer zeichnet sich durch eine äußerst rasche Elimination aus dem Kreislaufsystem bei gleichzeitig sehr geringer Ausscheidung über den Harntrakt aus. Stattdessen wird ^{18}F -PSMA-1007 primär hepatobiliär eliminiert. Dies könnte Verbesserungen bei der Rezidivdiagnostik im Bereich der Harnblase ermöglichen, da im Gegensatz dazu bei der ^{68}Ga -PSMA-PET das Kontrastmittel regelhaft in hoher Konzentration in Harnblase und Ureter akkumuliert (Freitag et al., 2017; Giesel et al., 2017; Giesel et al., 2019).

Daher war es Ziel dieser retrospektiven Matched-Pair Analyse, Patienten mit biochemischem Rezidiv bei Prostatakarzinom nach RPE, welche entweder ein ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT oder ein ^{18}F -PSMA-1007-PET/CT erhalten hatten, hinsichtlich (A) der Detektionsrate und (B) dem Vorkommen von nicht tumorbezogener Traceranreicherung zu vergleichen.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Alle Patienten mit biochemischem Rezidiv nach RPE bei Prostatakarzinom, welche im Zeitraum von 08/2017 bis 02/2018 in unserer Abteilung, der nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar, eine ^{18}F -PSMA-1007-PET/CT-Untersuchung erhalten hatten, wurden retrospektiv in diese Studie eingeschlossen. Dies ergab ein Kollektiv von 102 Patienten mit einem mittleren Alter von 70 ± 8 Jahren bei einer Range von 51 bis 84 Jahren. Der mediane PSA-Wert in diesem Kollektiv lag bei $0,87$ ng/ml (Range $0,20$ - $13,59$). Als Vergleichsgruppe wurden 102 korrespondierende Patienten mit biochemischem Rezidiv, die einem ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT unterzogen worden waren, aus der klinikeigenen Datenbank ausgewählt. Dabei erfolgte die Auswahl auf Basis folgender Parameter:

- Gleason-Score (GS 6-7 oder GS 8-10)
- PSA-Werte zum Zeitpunkt der PET-Untersuchung ($0,2$ - $0,5$ ng/ml, $>0,5$ - $1,0$ ng/ml, $>1,0$ - $2,0$ ng/ml oder $>2,0$ ng/ml)
- primäres T-Stadium ($T \leq 2$ oder $T \geq 3$)
- primäres N-Stadium (N0 oder N1)
- stattgehabte Anti-Androgen-Therapie innerhalb der letzten 6 Monate vor der Untersuchung (ja oder nein).

In der Vergleichsgruppe ergab sich ein mittleres Alter von 69 ± 7 Jahren bei einer Range von 50-82 Jahren, der mediane PSA-Wert war hier $0,91$ ng/ml (Range $0,18$ - $30,00$).

Die Patientencharakteristika der ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT-Gruppe sowie der ^{18}F -PSMA-1007-PET/CT-Gruppe sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Alle Patienten gaben im Vorfeld schriftlich ihr Einverständnis zur anonymisierten Auswertung und Veröffentlichung ihrer Daten. Weiterhin wurden alle angeführten Untersuchungen in Einklang sowohl mit der Deklaration von Helsinki als auch mit nationalen Regularien durchgeführt. Die Genehmigung für diese retrospektive Studie wurde durch das Ethikkomitee der Technischen Universität München erteilt (Genehmigung 5665/13).

Merkmal	⁶⁸Ga-PSMA-11-PET	¹⁸F-PSMA-1007-PET
Patienten (n)	102	102
Alter bei PET/CT-Erstellung (Jahre)		
Median ± Standardabweichung	69 ± 7	70 ± 8
Range	50-82	51-84
Initialer Gleason-Score		
6-7	63	63
8-10	39	39
Initiales pathologisches primäres Tumorstadium		
≤pT2	46	46
≥pT3	56	56
Initialer pathologischer regionärer Lymphknotenstatus		
pN0	76	76
pN1	26	26
Zusätzliche AHT nach RPE	24	24
PSA-Wert vor PET/CT-Erstellung (ng/ml)		
Median	0,91	0,87
Range	0,18-30,00	0,20-13,59
0,2-0,5	35	35
>0,5-1,0	20	20
>1,0-2,0	21	21
>2,0	26	26

Tabelle 3. Patientencharakteristika.

3.2 ^{18}F -PSMA-1007- und ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT

Die Herstellung des ^{18}F -PSMA-1007 erfolgte wie in früheren Publikationen beschrieben. Die hierfür benötigten Reagenzien-Kits, ungeschützte PSMA-1007-Vorprodukte, sowie PSMA-1007-Referenzstandard wurden von der Firma ABX in Radeberg, Deutschland bezogen. Die Radiosynthese wurde als einstufige Radiofluorierung mit einer Dauer von 10 Minuten bei 80°C durchgeführt, wobei entweder ein modifiziertes Nuclear Interface FDG-Synthesemodul (GE TRACERlab FX-FN-Analog), ein ORA NEPTIS-Pfropfsynthesemodul, oder ein IBA Synthera+ -Synthesemodul zum Einsatz kam. Als Ausgangsstoff dienten 1,6 mg einer PSMA-1007-Vorstufe sowie Dimethylsulfoxid. Nach Durchführung der Radiofluorierung folgte eine Aufreinigung mit Hilfe von zwei geschichteten Festphasenextraktionskartuschen (PS-H + und C18ec; Firma Macherey-Nagel). Im Anschluss wurden noch eine Endverdünnung mit phosphatgepufferter Kochsalzlösung sowie eine sterile Filtration durchgeführt, wodurch sich ^{18}F -PSMA-1007 in Form einer injektionsfertigen Lösung ergab (Cardinale et al., 2017a; Giesel et al., 2019).

Im Rahmen der Qualitätskontrolle wurden sowohl Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) als auch Dünnschicht-Chromatographie (TLC) eingesetzt, um die radiochemische und chemische Reinheit des Produkts zu testen. Ebenso wurden die restlichen Lösungsmittel gaschromatographisch getestet und der Tetrabutylammonium-Gehalt mittels TLC-Spot-Test bestimmt. Weitere Qualitätskontrollen -hinsichtlich Reinheit, Aussehen, pH-Wert, Endotoxinen und Sterilität der Radionuklide sowie in Bezug auf die Filterintegrität- wurden im Einklang mit aktuell gültigen Arzneimittelrichtlinien ausgeführt (Giesel et al., 2019).

Das ^{18}F -PSMA-1007 wurde den Patienten in Form einer intravenösen Bolusgabe verabreicht, wobei die mittlere Aktivität 325 ± 40 MBq bei einer Range von 248-453 MBq betrug. Die PET-Aufnahme wurde im Mittel 94 ± 22 Minuten nach der Tracerinjektion gestartet. Der früheste Aufnahmebeginn fand 45 Minuten und der späteste 163 Minuten nach der Injektion statt. Beim ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC erfolgte die Zusammenfügung der Bilder wie von Eder et al. vorbeschrieben (Eder et al., 2014). Die ^{68}Ga -PSMA-markierte Lösung wurde den Patienten ebenfalls als intravenöser Bolus mit einer mittleren Aktivität von 147 ± 27 MBq bei einer Range von 94-232 MBq verabreicht. Hier wurde die PET-Aufnahme im Mittel 54 ± 7 min (Range 41-85 min) nach

Gabe des Tracers begonnen. Für die Untersuchung wurde bei allen Patienten ein Biograph-mCT-Scanner der Firma Siemens Medical Solutions aus Erlangen, Deutschland verwendet. Initial wurde ein diagnostischer CT-Scan durchgeführt. Dieser erfolgte 80 Sekunden nach intravenöser Injektion eines iodierten Kontrastmittels -in unserem Fall des Imeron 300- in der portalvenösen Phase, darauf folgte der PET-Scan. Alle Patienten erhielten zudem ein verdünntes orales Kontrastmittel, wobei es sich um Telebrix (Megluminioxitalamat) in einer Dosierung von 300 mg handelte. Alle PET-Scans wurden im 3D-Modus mit einer Aufnahmezeit von 3-4 Minuten pro Bettposition gefahren. Die Emissionsdaten wurden einer Korrektur hinsichtlich der Effekte von Koinzidenzen, Totzeit, Streustrahlung und Dämpfung unterzogen und anschließend iterativ mithilfe eines Algorithmus zur Maximierung der Erwartung der geordneten Teilmengen (vier Iterationen, acht Untergruppen) rekonstruiert. Es folgte noch eine post-rekonstruktive Glättung mit einem Gauß-Filter (5-mm Vollweite bei Halb-Maximum).

3.3 Befundung

Sowohl von ^{68}Ga -PSMA-11- als auch von ^{18}F -PSMA-1007-PET/CT wurden die Bilder durch ein und denselben Nuklearmediziner bewertet. Zunächst wurden alle im PSMA-Liganden-PET positiven Läsionen registriert und anschließend in verschiedene Gruppen eingeteilt:

- A) Lokalrezidiv
- B) Abdominopelvine Lymphknoten
- C) Supradiaphragmatische Lymphknoten
- D) Knochen
- E) Sonstige (z.B. Lunge, Leber).

In einem zweiten Schritt wurden Läsionen, welche suspekt für ein Rezidiv des Prostatakarzinoms waren, von den vermutlich benignen Läsionen, wie zum Beispiel Ganglien, unspezifische Lymphknoten oder degenerative Veränderungen, abgegrenzt. Für die Unterscheidung stützte man sich auf bekannte Pitfalls sowie die Erkenntnisse aus der CT-Darstellung. Für jede der oben aufgelisteten Gruppen wurde der SUV_{max} -Wert der Läsion mit der höchsten PSMA-Liganden-Anreicherung bestimmt. Zudem wurde der SUV_{max} -Wert der Harnblase ermittelt, um über den Quotienten SUV_{max} des Lokalrezidivs / SUV_{max} der Harnblase eine sogenannte Tumor-to-Background-Ratio zu erhalten. Weiterhin wurde noch bei den Patienten mit Lokalrezidiv der Abstand zwischen Rezidivgewebe und Harnblasenwand gemessen.

3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe der Software MedCalc in der Version 13.2.0 (2014; Firma MedCalc, Ostende, Belgien). Alle quantitativen Daten in dieser Arbeit werden in der Form Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Als signifikant wurden p-Werte $<0,05$ eingestuft. Zur Bestimmung der Detektionsraten sowie für den jeweiligen Vergleich der SUV_{max}-Werte von vermutlich benignen und suspekten Läsionen bei ^{68}Ga -PSMA-11- und ^{18}F -PSMA-1007-PET/CT wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

4 Ergebnisse

4.1 Detektion der Läsionen

Insgesamt zeigten sich im ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT 178 und im ^{18}F -PSMA-1007-PET/CT 369 Läsionen mit fokaler PSMA-Liganden-Aufnahme. Bei der ^{68}Ga -PSMA-11-PET wurden 70,8% (126 von 178) dieser Läsionen als suspekt für ein Rezidiv des Prostatakarzinoms eingestuft. Der mediane SUV_{max} -Wert betrug hier 9,9 (Range 3,3-112,5). Bei der ^{18}F -PSMA-1007-PET wurden hingegen nur 33,6% (124 von 369) als suspekt gewertet bei einem medianen SUV_{max} von 9,4 (Range 2,7-234,4). Alles in allem lag die patientenbasierte Detektionsrate sowohl für ^{68}Ga -PSMA-11- als auch für ^{18}F -PSMA-1007-PET/CT bei jeweils 80,4% (82/102). Angesichts eines p-Wertes von 0,816 konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den SUV_{max} -Werten suspekter Läsionen bei ^{68}Ga -PSMA-11- und ^{18}F -PSMA-1007-PET festgestellt werden. Detaillierte Angaben zu den besagten SUV_{max} -Werten finden sich in Tabelle 5.

4.2 Lokalisation der Läsionen des Prostatakarzinom-Rezidivs

Als Hauptlokalisationen der suspekten Läsionen erwiesen sich

- 1) abdominopelvine Lymphknoten
- 2) Lokalrezidiv
- 3) supradiaphragmatische Lymphknoten
- 4) Knochenmetastasen
- 5) sonstige Weichteilmetastasen.

Die relativen Häufigkeiten waren 1) 34%, 2) 26%, 3) 17%, 4) 21%, 5) 2% für die ^{68}Ga -PSMA-11-PET und 1) 29%, 2) 22%, 3) 27%, 4) 18%, 5) 4% für die ^{18}F -PSMA-1007-PET. Weiterführende Angaben hierzu sind in Tabelle 4 dargestellt. Die Tumor-to-Background-Ratio, also der Quotient der SUV_{max} -Werte von Lokalrezidiv zu Harnblase, war bei einem p-Wert kleiner 0,0001 signifikant höher bei Patienten, welche eine ^{18}F -PSMA-1007-PET erhalten hatten, als bei denen mit ^{68}Ga -PSMA-11-PET. Im Median betrug die Tumor-to-Background-Ratio 2,50 (Range 0,77-19,70) bei den Patienten, die eine ^{18}F -PSMA-1007-PET erhalten hatten, gegenüber 0,99 (Range 0,11-10,39) bei den Patienten, bei welchen ^{68}Ga -PSMA-11 verwendet worden war.

Im Besonderen fiel auf, dass Lokalrezidive, welche in der ^{18}F -PSMA-1007-PET detektiert wurden, häufiger der Harnblase direkt angelagert waren -und zwar bei 59,3% (16 von 27 Fällen) -, als dies bei der ^{68}Ga -PSMA-11-PET der Fall war. Hier waren es lediglich 48,5% (16 von 33 Fällen). Zudem zeigte sich, dass solche Lokalrezidive, welche in der PSMA-Bildgebung erkannt wurden, aber nicht unmittelbar an die Harnblase grenzten, bei der ^{18}F -PSMA-1007-PET im Vergleich zur ^{68}Ga -PSMA-11-PET in geringerem Abstand zur Harnblasenwand lokalisiert waren. Beim ^{18}F -PSMA-1007 betrug der mediane Abstand $2\pm 3\text{mm}$ (Range 2-10mm), wohingegen es beim ^{68}Ga -PSMA-11 $4\pm 5\text{mm}$ (Range 3-20mm) waren. Zwei repräsentative Beispiele für Lokalrezidive im ^{18}F -PSMA-1007-PET/CT und im ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT finden sich in Abbildung 3.

Parameter	⁶⁸ Ga-PSMA-11-PET		¹⁸ F-PSMA-1007-PET	
	Patienten	Läsionen	Patienten	Läsionen
Patienten gesamt	82/102 (80,4%)	126	82/102 (80,4%)	124
Lokalrezidiv	33/102 (32,4%)	33/126 (26,2%)	27/102 (26,5%)	27/124 (21,8%)
Lymphknotenmetastasen	51/102 (50,0%)	64/126 (50,8%)	55/102 (53,9%)	70/124 (56,5%)
- abdominopelvin		43		36
- supradiaphragmatisch		21		34
Knochenmetastasen	26/102 (25,5%)	26/126 (20,6%)	22/102 (21,6%)	22/124 (17,7%)
Andere Metastasen	3/102 (2,9%)	3/126 (2,3%)	5/102 (4,9%)	5/124 (4,0%)

Tabelle 4. Absolute und relative Häufigkeit von als maligne eingestuftten Läsionen in ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET und ¹⁸F-PSMA-1007-PET, unterteilt nach deren jeweiligem Ursprung.

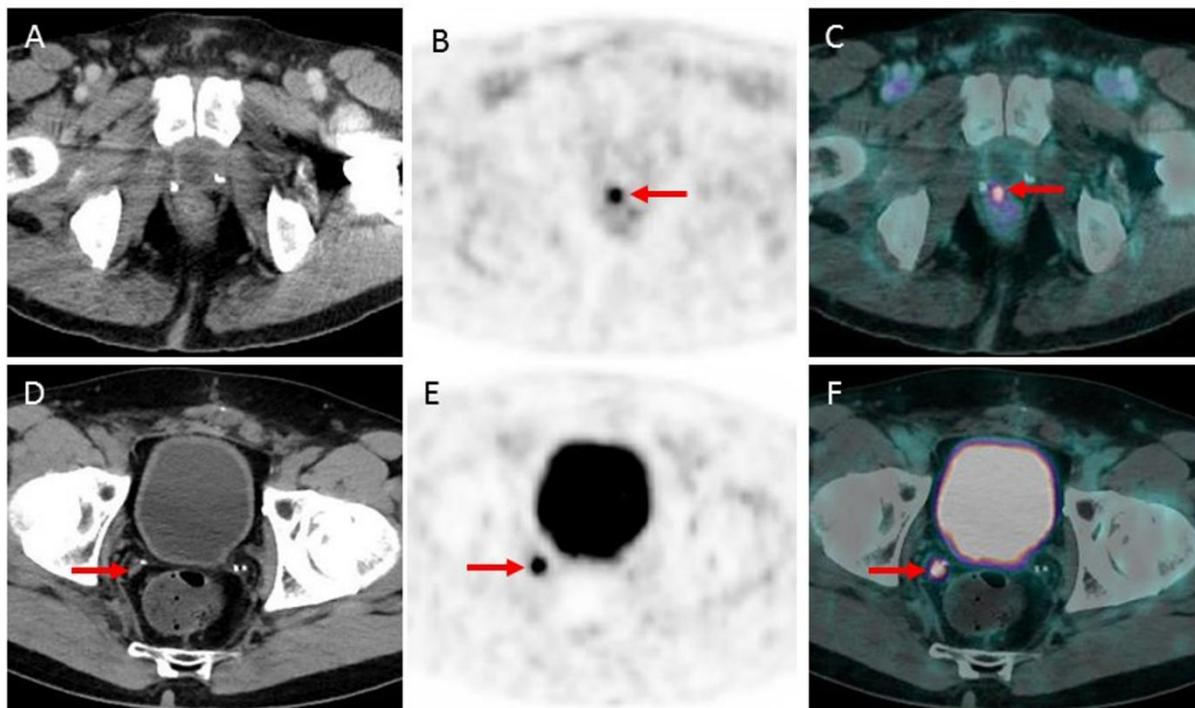


Abbildung 3. A-C: ^{18}F -PSMA-1007-PET/CT eines PCa-Patienten mit einem biochemischen Rezidiv (PSA-Wert 0,33 ng/ml) nach radikaler Prostatektomie (Gleason-Score 7, T2, N0). Es zeigt sich eine fokale erhöhte PSMA-Expression in der axialen PET und in der Fusionsbildgebung (rote Pfeile in B und C) unmittelbar angrenzend an die Harnblase ohne eindeutiges Korrelat in der CT im Sinne eines Lokalrezidivs. Aufgrund der fehlenden Ausscheidung über die ableitenden Harnwege ist das Lokalrezidiv hier sehr gut zu sehen. Im Gegensatz dazu der ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT-Befund (Bilder D-F) eines PCa-Patienten mit Lokalrezidiv (PSA-Wert 1,0 ng/ml) nach radikaler Prostatektomie (Gleason-Score 7, T2, N0): Es zeigt sich ebenfalls eine fokale erhöhte PSMA-Expression (rote Pfeile in E und F) sowie eine kleine Weichteilläsion als CT-morphologisches Korrelat (roter Pfeil in D). Bedeutender Unterschied zu A-C ist die eindrucksvoll zur Darstellung kommende Anreicherung des ^{68}Ga -PSMA-11 in der Harnblase.

4.3 Verteilung und Lokalisation von PSMA-positiven Läsionen vermutlich benignen Ursprungs

In der ^{18}F -PSMA-1007-PET zeigten sich 245 Läsionen mit vermutlich benignem Ursprung, in der ^{68}Ga -PSMA-11-PET waren es 52 (Abbildung 4A). Die SUV_{max} -Werte der Läsionen mit benignem Ursprung waren bei der ^{18}F -PSMA-1007-PET mit einem medianen Wert von 5,3 (Range 3,0-42,7) signifikant höher ($p < 0,0001$) als bei der ^{68}Ga -PSMA-11-PET, wo der SUV_{max} im median nur bei 4,4 (Range 2,8-7,5) lag (siehe Tabelle 5). Die Hauptlokalisationen von PSMA-positiven Läsionen mit vermutlich benignem Ursprung waren Ganglien, unspezifische Lymphknoten und Knochenläsionen mit einer relativen Häufigkeit von 43%, 31% bzw. 24% bei der ^{18}F -PSMA-1007- sowie 29%, 42% bzw. 27% bei der ^{68}Ga -PSMA-11-PET. PSMA-Liganden-Anreicherungen benignen Ursprungs in Weichteilläsionen traten sowohl in der ^{68}Ga -PSMA-11-PET als auch in der ^{18}F -PSMA-1007-PET kaum auf (jeweils 2%). Details hierzu sind in Abbildung 4B sowie in Tabelle 6 dargestellt. Repräsentative Beispiele für ^{18}F -PSMA-1007-positive Läsionen benignen Ursprungs sind in Abbildung 5 dargestellt.

Substantielle Unterschiede bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von PSMA-Liganden-Anreicherungen unspezifischen Ursprungs gab es hingegen bei Knochenläsionen: Bei der ^{18}F -PSMA-1007-PET imponierten 36 derartige Läsionen, während es bei der ^{68}Ga -PSMA-11-PET lediglich 6 waren. Dass diese Läsionen benignen Ursprungs waren, schloss man daraus, dass sie hauptsächlich in den Rippen lokalisiert waren, wo bekanntermaßen häufig frische oder alte Frakturen eine PSMA-Überexpression bedingen. Tabelle 7 gibt noch einmal detailliert Aufschluss, an welchen Stellen unspezifische PSMA-Anreicherungen im Knochen zu finden waren. Ein repräsentatives Beispiel für einen Patienten mit unspezifischer Aufnahme im Knochen ist in Abbildung 6 dargestellt.

Läsionen vermutlich benignen Ursprungs	Medianer SUV_{max} (Range) ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET	Medianer SUV_{max} (Range) ¹⁸F-PSMA-1007-PET
Gesamt	4,4 (2,8-7,5)	5,3 (3,0-42,7) *
Unspezifische Lymphknoten		
- inguinal	4,5 (3,6-6,7)	5,1 (3,0-7,5)
- axillär/mediastinal/hilär	4,1 (3,9-4,2)	4,9 (3,8-14,9)
Ganglien		
- zervikal	3,9 (3,3-4,8)	5,3 (3,1-10,7) *
- zöliakal	5,2 (4,2-7,0)	5,4 (3,1-26,6)
- sakral	keine	4,2 (4,0-7,9)
Knochen	4,5 (2,8-7,5)	5,4 (3,6-12,4) *
Sonstige	nicht evaluierbar aufgrund der geringen Stichprobengröße	
Läsionen des PCa-Rezidivs		
Gesamt	9,9 (3,3-112,5)	9,4 (2,7-234,4)
Lokalrezidiv	7,5 (3,3-48,2)	6,0 (2,7-34,8)
Lymphknotenmetastasen		
- abdominopelvin	10,8 (3,6-112,5)	12,6 (3,4-234,4)
- supradiaphragmatisch	13,8 (4,7-80,5)	7,5 (3,3-159,9)
Knochenmetastasen	10,6 (3,6-35,4)	15,2 (3,4-110,6)
Sonstige Metastasen	7,4 (5,7-8,5)	17,3 (5,6-31,4)

* zeigt einen signifikanten Unterschied $p < 0,05$ an

Tabelle 5. Vergleich der medianen SUV_{max}-Werte von Läsionen benignen Ursprungs sowie des PCa-Rezidivs bei ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET und ¹⁸F-PSMA-1007-PET, unterteilt nach Lokalisation und Ursprung.

Parameter	⁶⁸ Ga-PSMA-11-PET		¹⁸ F-PSMA-1007-PET	
	Patienten	Läsionen	Patienten	Läsionen
Pitfall Läsionen	34/102 (33,3%)	52	88/102 (86,3%)	245
Unspezifische Lymphknoten gesamt	14/102 (13,7%)	22/52 (42,3%)	40/102 (39,2%)	77/245 (31,4%)
- inguinal		2		18
- mediastinal		9		24
- hilär		8		17
- axillär		3		18
Ganglien gesamt	12/102 (11,8%)	15/52 (28,8%)	68/102 (66,7%)	106/245 (43,3%)
- zervikal		8		33
- zöliakal		7		64
- sakral		0		9
Knochen gesamt	15/102 (14,7%)	14/52 (26,9%)	49/102 (48,0%)	58/245 (23,7%)
- Fraktur		2		3
- Degeneration		3		13
- unklar		3		6
- unspezifische Knochenanreicherung		6		36
Sonstige gesamt	1/102 (1,0%)	1/52 (1,9%)	4/102 (3,9%)	4/245 (1,6%)
- unspezifische Anreicherung in Weichgewebsläsion*		1		2
- unklar [†]		-		2
*unspezifische Anreicherung subkutan (n=2) und Nebennierenadenom (n=1)				
[†] unklare Aufnahme in Mamma (n=1) und Niere (n=1)				

Tabelle 6. Absolute und relative Häufigkeit von Läsionen benignen Ursprungs (Pitfall Läsionen) bei ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET und ¹⁸F-PSMA-1007-PET, unterteilt nach deren jeweiligem Ursprung.

Parameter	⁶⁸Ga-PSMA-11-PET	¹⁸F-PSMA-1007-PET
Läsionen gesamt (n)	6	36
SUV _{max}	4,6±1,6 (Range 3,0-7,5)	5,5±1,4 (Range 3,6-10,9)
Lokalisation (n)		
Rippen	3	21
Wirbelsäule	2	5
Becken	1	5
Scapula	-	2
Sternum	-	2
Femur	-	1

Tabelle 7. Lokalisation von unspezifischer Traceranreicherung in Knochenläsionen bei ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET und ¹⁸F-PSMA-1007-PET.

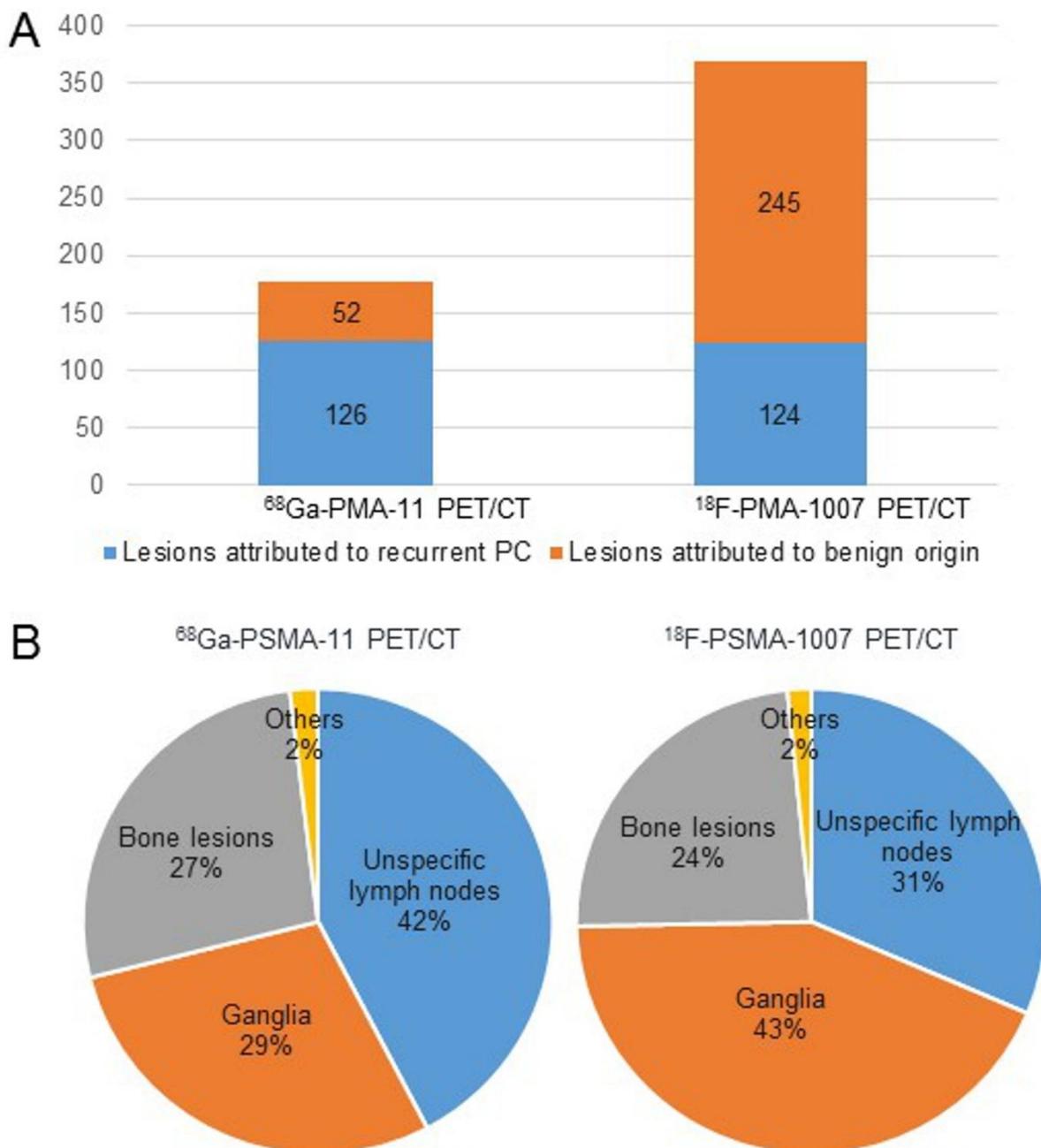


Abbildung 4. (A) Verteilung von zweifelhaften und benignen Läsionen unter allen PSMA-Liganden-positiven Läsionen im ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT und im ^{18}F -PSMA-1007-PET/CT. (B) Herkunft von Läsionen benignen Ursprungs im ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT sowie im ^{18}F -PSMA-1007-PET/CT.

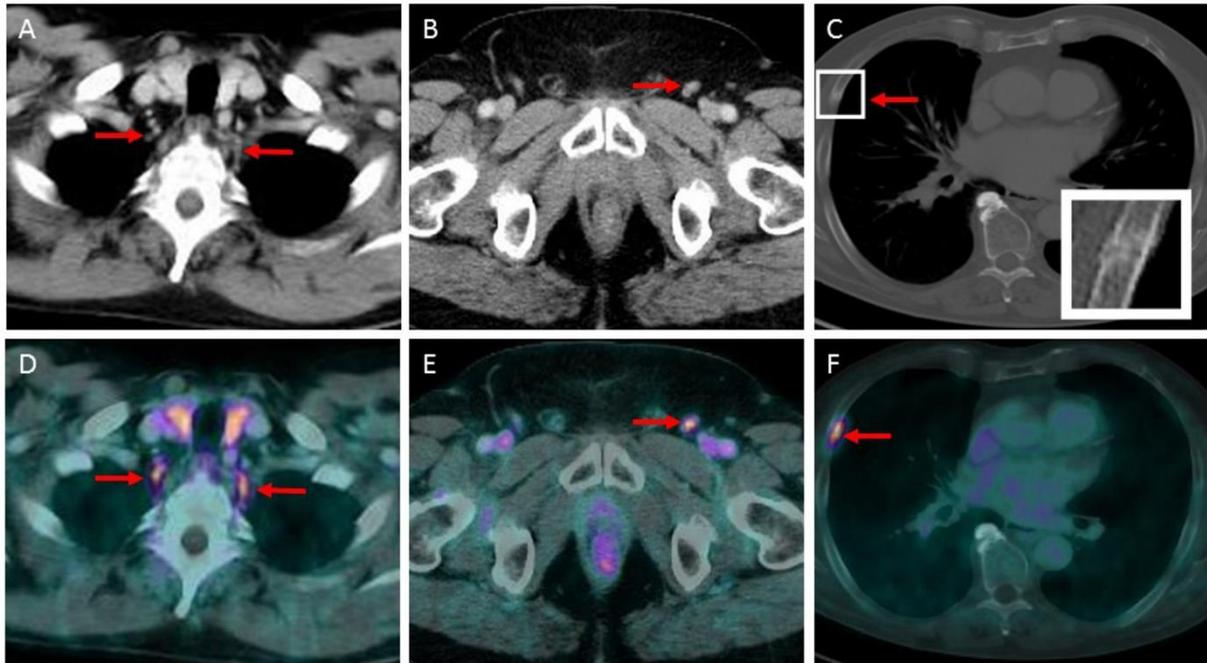


Abbildung 5. CT-Bilder (oben) sowie ^{18}F -PSMA-1007-PET/CT-Bilder (unten) von Patienten mit unterschiedlichen PSMA-positiven benignen Läsionen. Es zeigen sich PSMA-Liganden positive zervikale Ganglien in der typischen Tränentropfenform beidseits prävertebral (A und D), zudem unspezifische PSMA-Liganden-Anreicherung in morphologisch unauffälligen links inguinal gelegenen Lymphknoten (B und E), sowie eine fokale PSMA-Liganden-Anreicherung im Bereich einer nicht-dislozierten Rippenfraktur mit Darstellung der entsprechenden Frakturlinie mit Kallusbildung in der CT (C und F).

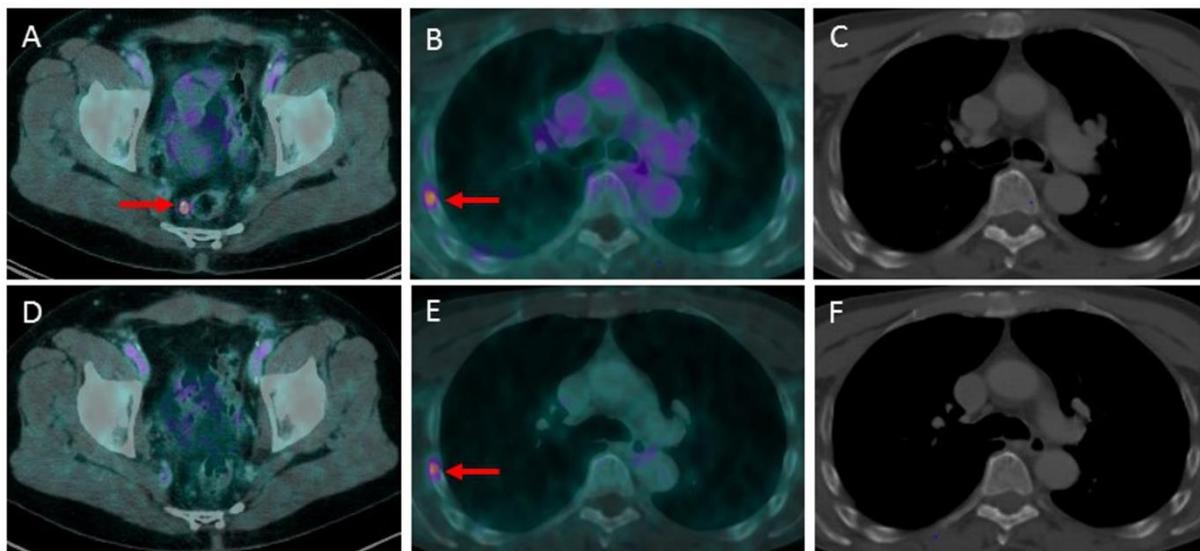


Abbildung 6. (A-C) Initialer ^{18}F -PSMA-1007-PET/CT-Befund eines 65-jährigen Patienten mit BCR bei Prostatakarzinom nach RPE, welcher sich mit einem PSA-Wert von 1,4 ng/ml zur Rezidivdiagnostik vorstellte. Es zeigt sich eine einzelne PSMA-positive Lymphknotenmetastase pararektal (A, Pfeil). (D) Dieser Lymphknoten wurde im Rahmen einer PSMA Radioguided Surgery entfernt, woraufhin der PSA-Wert auf <0,2 ng/ml abfiel und das Follow-up ^{18}F -PSMA-1007-PET/CT keinerlei PSMA-Anreicherung in diesem Bereich mehr zeigte. Bei diesem Patienten wurde zusätzlich eine unspezifische fokale PSMA-Liganden-Aufnahme in der rechten vierten Rippe detektiert (B, Pfeil, SUV_{max} 4,4), welche im Follow-up-PET/CT (E, SUV_{max} 4,6) immer noch vorhanden war, ohne dass sich ein morphologisches Korrelat in den zugehörigen CT-Bildern (C und F) zeigte, womit sich der Befund einer nicht malignomsuspekten und am ehesten unspezifischen Läsion bestätigte.

4.4 Validierung der Läsionen

Von den 102 Patienten, bei welchen in der ^{68}Ga -PSMA-11-PET PSMA-positive Läsionen detektiert wurden, konnte bei 59 im Follow-Up die Malignität bestätigt werden, was einem Anteil von 57,8% entspricht. Bei der ^{18}F -PSMA-1007-PET war dies bei 31 von 102 Patienten der Fall (30,4%). Dabei erfolgte der Nachweis in allen Fällen durch eine oder mehrere der folgenden Methoden:

Zum einen war dies ein Abfall des PSA-Werts auf unter 0,2 ng/ml nach gezielter Strahlentherapie. Bei der Gruppe mit ^{68}Ga -PSMA-11-PET war dies bei 20 Patienten der Fall, bei der ^{18}F -PSMA-1007-PET waren es 10.

Zum anderen erfolgte eine Validierung über die histopathologische Untersuchung nach Salvage Lymphknotendissektion. Hierbei fand sich bei 5 Patienten aus der ^{68}Ga -PSMA-11-PET-Gruppe Anhalt für Malignität, wohingegen es 2 aus der ^{18}F -PSMA-1007-PET-Gruppe waren.

Weiterhin wurden noch eventuell im Follow-Up durchgeführte ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT-Untersuchungen betrachtet. Hier fand sich bei 34 der 102 Patienten der ^{68}Ga -PSMA-11-PET-Gruppe eine regrediente Darstellung der Metastasen unter lokaler oder systemischer Therapie oder alternativ ein Progress bei abwartendem Verhalten, wodurch die initiale Befundeinschätzung validiert werden konnte. In der ^{18}F -PSMA-1007-PET-Gruppe war dies bei 19 von 102 Patienten der Fall. Zusätzlich wurde nach PSA-Wert-Veränderungen gesucht, welche mit den in der Bildgebung sichtbaren Befundänderungen in Zusammenhang stehen.

5 Diskussion

5.1 Aussagekraft

Die Resultate unserer Matched-Pair Analyse machen deutlich, dass die Detektionsrate von Rezidiven bei Patienten mit Prostatakarzinom nach Radikaler Prostatektomie für ^{18}F -PSMA-1007-PET vergleichbar ist mit der Rate bei der ^{68}Ga -PSMA-11-PET. Sie liegt bei beiden Verfahren bei jeweils 80,4%. Trotz der annähernd gleichen Detektionsraten fanden sich in der ^{18}F -PSMA-1007-PET nahezu fünfmal so viele PSMA-Liganden-positive Läsionen benignen Ursprungs wie bei der ^{68}Ga -PSMA-11-PET.

Dass PSMA-Liganden-positive benigne Läsionen auftreten können, z.B. in Ganglien oder bei im Heilungsprozess befindlichen Rippenfrakturen, ist schon seit Einführung der ^{68}Ga -PSMA-11-PET bekannt. In den letzten Jahren wurde dieser Sachverhalt auch zunehmend in Fallberichten und Review-Artikeln belegt (Keidar et al., 2018; Sheikhabaei et al., 2017; Shetty et al., 2018). Unserer Kenntnis nach ist die unsrige die erste Studie, in welcher das Auftreten einer substantiell höheren Anzahl von PSMA-positiven benignen Läsionen in der ^{18}F -PSMA-1007-PET dokumentiert wird. Bei der ^{18}F -PSMA-1007-PET fielen in diese Kategorie nämlich 66,4% aller PSMA-positiven Läsionen, während es bei der ^{68}Ga -PSMA-11-PET nur 29,2% waren. Das Vorkommen von signifikant mehr PSMA-Liganden-positiven Läsionen bei der ^{18}F -PSMA-1007-PET könnte mit der niedrigeren Positronenenergie von ^{18}F im Vergleich zu ^{68}Ga im Zusammenhang stehen. Durch dieses niedrigere Energieniveau erlangt die ^{18}F -PSMA-1007-PET ihre bessere räumliche Auflösung.

Am häufigsten imponierten als potentielle Pitfalls bei der ^{18}F -PSMA-1007-PET solche Läsionen, die durch unspezifische physiologische Anreicherung von Tracermaterial in zervikalen, zöliakalen oder sakralen Ganglien bedingt waren. Die Prävalenz hierfür lag bei der ^{18}F -PSMA-1007-PET bei 67%, während es bei der ^{68}Ga -PSMA-11-PET lediglich 12% waren. Als erstmalig von Krohn et al. über die Aufnahme von PSMA-Liganden in zöliakale Ganglien berichtet wurde, wurde das Vorliegen einer visuell detektierbaren Anreicherung bei 41% der in der Studie eingeschlossenen Patienten beschrieben (Krohn et al., 2015). Eine weitere kürzlich erschienene Publikation spricht hingegen von sichtbarer PSMA-Aufnahme bei nahezu allen Patienten des

untersuchten Kollektivs in zöliakalen sowie auch zervikalen und sakralen Ganglien. Zudem konnte diese Studie zeigen, dass die ^{68}Ga -PSMA-11-Anreicherung in zöliakalen Ganglien im Vergleich zu zervikalen und sakralen Ganglien stärker ist (Rischpler et al., 2018). Während diese quantitativen Daten mit unseren Erkenntnissen in Einklang stehen (Tabelle 5), scheint es bezüglich des prozentualen Anteils von „positiven“ Patienten, also solchen mit PSMA-Aufnahme in Ganglien, Unterschiede zu geben. Dabei muss allerdings mit in Betracht gezogen werden, dass bei beiden oben erwähnten Studien jegliche Anreicherung in Ganglien als „positiv“ gewertet wurde. Im Gegensatz dazu fokussierten wir uns bei unserer Studie auf deutlich „positive“ Befunde, was möglicherweise zu falschen Ergebnissen führen könnte.

Die in unserer Studie als zweithäufigster Pitfall identifizierte Läsion war die unspezifische Traceraufnahme in Lymphknoten, beispielsweise in inguinalen, axillären oder mediastinalen Lymphknoten. Die Ursache für die PSMA-Aufnahme in histopathologisch normalen Lymphknoten konnte bislang noch nicht ergründet werden. Allerdings wurde in immunhistochemischen Studien gezeigt, dass das Prostataspezifische Membranantigen nicht nur in tumorassoziierten Geweben auftritt, sondern auch in inflammationsassoziierten Neovaskularisationen vorkommt. Die Unterscheidung zwischen suspekter und unspezifischer PSMA-Liganden-Aufnahme in Lymphknoten stellt jedenfalls weiterhin eine Herausforderung dar. Jedoch kann diese Problematik häufig aufgelöst werden, indem man einerseits Form und Struktur der PSMA-positiven Lymphknoten auf den CT-Bildern genau untersucht. Anhaltspunkte zur Differenzierung können hier zum Beispiel ovale oder runde Form des Lymphknotens oder das Vorliegen eines Fetthilus sein. Andererseits ist darauf zu achten, dass man den klinischen Kontext in die Überlegungen miteinbezieht. Insbesondere sollte man hier das typische Verteilungsmuster von Metastasen beim Prostatakarzinom, das PSA-Level des Patienten und das Stadium der Erkrankung bedenken. Der CT kommt daneben auch bei der Differenzierung von PSMA-Liganden-positiven Knochenläsionen eine Schlüsselrolle zu. Das Auftreten von PSMA-Liganden-Aufnahme in verheilenden Knochenfrakturen, degenerativen Veränderungen oder Faserknorpelschäden wurde bereits mehrfach vorbeschrieben. Die Anreicherung in diesen Strukturen konnten wir auch in unserer Studie beobachten. Dadurch aufkommende Unklarheiten können aber relativ einfach behoben werden, wenn man die korrespondierenden Befunde, wie zum Beispiel Frakturlinien oder Osteophyten, in

der CT registriert (Hofman et al., 2018; Jochumsen et al., 2018; Sheikhabaei et al., 2017). Insbesondere bei der ^{18}F -PSMA-1007-PET fiel allerdings eine große Anzahl von ossären Lokalisationen -hauptsächlich Rippen- mit PSMA-Aufnahme auf, zu denen sich in der CT-Bildgebung kein Korrelat fand. In Anbetracht der als niedrig bis mittelgradig -in keinem Fall hoch- einzustufenden Anreicherung und der individuellen Patientenhistorien, wurden viele dieser Befunde als „unspezifische Aufnahme“ gewertet.

Die in unserer Studie ermittelte Detektionsrate steht in Einklang mit einer kürzlich publizierten Studie von Giesel et al., in der ein Kollektiv von 251 Patienten mit biochemischem Rezidiv nach Radikaler Prostatektomie mittels ^{18}F -PSMA-1007-PET/CT untersucht wurde (Giesel et al., 2019). Eine ebenfalls vor kurzem erschienene Publikation von Rahbar et al. befasste sich mit der Anwendung des ^{18}F -PSMA-1007-PET/CT bei einem Kollektiv von 100 Patienten mit biochemischem Rezidiv bei Prostatakarzinom. Hier berichten die Autoren von einer substantiell höheren Detektionsrate von 95% (Rahbar et al., 2018a). Allerdings muss hier angemerkt werden, dass das mediane PSA-Niveau in dieser Studie mit einem Wert von 1,34 ng/ml bei einer Range von 0,04-41,3 ng/ml bedeutend höher war als bei unserer Untersuchung, wo der mediane PSA-Wert 0,87 ng/ml (Range 0,20-13,59 ng/ml) betrug. Zudem kann nicht ausgeschlossen werden, dass in dieser Studie Läsionen, welche wir basierend auf unserer Erfahrung als benignen Ursprungs gewertet hätten, als Prostatakarzinom-assoziierte Läsionen eingestuft worden sind.

Im Allgemeinen lassen die Ergebnisse der jüngsten Studien auf eine höhere Detektionsrate bei der ^{18}F -PSMA-1007-PET im Vergleich zur ^{68}Ga -PSMA-11-PET schließen. Bedingt ist dies durch die höhere räumliche Auflösung des ^{18}F und die Überlegenheit des ^{18}F -PSMA-1007 bei der Unterscheidung zwischen Strahlungsaktivität in Ureter und Blase sowie Lokalrezidiv und lokoregionären Lymphknotenmetastasen. Die Ausscheidung des radioaktiven Tracermaterials über den Harntrakt ist nur minimal, was ebenfalls einen Vorteil gegenüber dem ^{68}Ga -PSMA-11 darstellen könnte (Rahbar et al., 2018b). Interessanterweise zeigten die Ergebnisse unserer Matched-Pair Analyse keinen eindeutigen Unterschied in der diagnostischen Effizienz zwischen ^{18}F -PSMA-1007 und ^{68}Ga -PSMA-11. Vielmehr war die Anzahl der durch ein Lokalrezidiv bedingten Läsionen bei der ^{68}Ga -PSMA-11-PET sogar höher als bei der ^{18}F -PSMA-1007-PET. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte zum einen

die Anwendung des Matched-Pair-Prinzips sein, wodurch kein Patient einer doppelten Untersuchung unterzogen wurde. Zum anderen könnte auch die relativ begrenzte Anzahl von Patienten in unserer Studie eine mögliche Ursache sein. Da wir uns beim Matchen der Patienten auf klinische Parameter wie z.B. Gleason-Score und primäres T- und N-Stadium konzentrierten, wäre es möglich, dass die gematchten Paare bezüglich der lokoregionären Verteilung der tumorösen Läsionen nicht übereinstimmen. Allerdings muss noch einmal hervorgehoben werden, dass die Tumor-to-Background-Ratio beim ^{18}F -PSMA-1007 signifikant höher ist. Weiterhin wurde in der ^{18}F -PSMA-1007-PET eine beträchtlich höhere Anzahl von Lokalrezidiven entdeckt, die der Harnblase direkt angelagert waren. Dies unterstreicht den Vorteil von geringer Hintergrundaktivität in der Harnblase für die Detektion von Läsionen.

5.2 Limitationen der Studie

Eine bedeutende Limitation dieser Studie stellt die mangelnde histopathologische Validierung der Läsionen dar. Dies ist bei Studien, welche den Einsatz von Bildgebungsmethoden bei Prostatakarzinom-Rezidiven untersuchen, allgemein eine häufige Einschränkung. Allerdings konnte für die PSMA-Liganden-PET bereits in mehreren Studien ein hoher positiv prädiktiver Wert nachgewiesen werden, unter der Bedingung, dass bekannte Limitationen und Pitfalls bei der Auswertung bedacht werden (Rauscher et al., 2016).

Dennoch war es uns möglich, zumindest für einen Teil der Patienten des Kollektivs, PSMA-Liganden-positive Befunde als maligne Läsionen zu validieren. Dies gelang bei 58% der Patienten, welche ein ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT erhalten hatten, sowie bei 30% der Patienten mit ^{18}F -PSMA-1007-PET/CT. Diese Prozentzahlen decken sich in etwa mit den Resultaten vorangegangener Studien zu dieser Thematik (Cimadamore et al., 2018; Eiber et al., 2015; Rauscher et al., 2018a). Da Läsionen, welche als benigne eingestuft sind, wie zum Beispiel Ganglien oder unspezifische Lymphknoten, normalerweise nicht histopathologisch verifiziert werden, wurden für die Validierung der benignen Läsionen in etwa 80% der Fälle CT-Bilder herangezogen. Die Validierung von Lokalisationen mit unspezifischer PSMA-Aufnahme war leider nur bei einer Minderheit der betreffenden Patienten möglich.

Ein detaillierter Vergleich zwischen ^{68}Ga -PSMA-11-PET und ^{18}F -PSMA-1007-PET würde eine direkte Vergleichsstudie an einzelnen Patienten erfordern. Aus ethischen Gründen muss dies allerdings im Rahmen einer prospektiven Studie erfolgen. Eine retrospektive Analyse wie die unsrige kann diesen Anspruch nicht erfüllen. Nichtsdestoweniger sind wir der Meinung, dass eine Matched-Pair Analyse, bei der eine Vielzahl von klinischen Parametern wie PSA-Wert, Gleason-Score und TNM-Stadium miteinbezogen werden, eine sinnvolle Herangehensweise darstellt. Weitere prospektive Studien bleiben dennoch notwendig und sollten gewährleisten, dass die genannten Limitationen bewältigt werden können.

6 Zusammenfassung und Ausblick

Das ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT fand vor mittlerweile mehr als 5 Jahren Eingang in die klinische Anwendung und hat sich seitdem gut etabliert. In diesem Zeitraum konnte es Patienten, die an einem Prostatakarzinom leiden, erhebliche Fortschritte für die Diagnostik ihrer Erkrankung und die daraus resultierenden Behandlungskonsequenzen bringen. Insbesondere in der Rezidivdiagnostik setzte sich die ^{68}Ga -PSMA-11-PET aufgrund ihrer Effektivität bei der Detektion von Lage und Ausmaß von Metastasen als Goldstandard durch.

In letzter Zeit wurde allerdings zunehmend das ^{18}F -PSMA-1007 als Alternative entdeckt. Dieser Tracer zeichnet sich durch einige Vorzüge in der Produktion und Bildauflösung gegenüber dem ^{68}Ga -PSMA-11 aus. Da bislang noch keine Klarheit herrscht, ob das ^{18}F -PSMA-1007 auch in der klinischen Anwendung überlegen ist, sollte die von uns durchgeführte Vergleichsuntersuchung der beiden Bildgebungsmodalitäten in dieser Richtung Aufschluss geben.

Ziel dieser retrospektiven Matched-Pair Analyse war es, das ^{68}Ga -PSMA-11- und das ^{18}F -PSMA-1007-PET/CT zum einen hinsichtlich der Detektionsraten und zum anderen in Bezug auf die Häufigkeit von nicht tumorassoziierter PSMA-Anreicherung bei Patienten mit biochemischem Rezidiv eines Prostatakarzinoms nach RPE zu vergleichen.

Zusammenfassend lässt sich als Ergebnis festhalten, dass in unserer Matched-Pair Analyse die Detektionsraten für Läsionen durch ein Rezidiv des Prostatakarzinoms bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach RPE für ^{68}Ga -PSMA-11- und ^{18}F -PSMA-1007-PET/CT vergleichbar waren. Die ^{18}F -PSMA-1007-PET weist allerdings eine beträchtlich höhere Anzahl von visuell detektierbaren Befunden mit erhöhter PSMA-Liganden-Aufnahme auf, welche einem benignen Ursprung zugeordnet wurden.

Dies führt zu der Schlussfolgerung, dass für eine korrekte und zuverlässige Interpretation des PSMA-Liganden-PET/CT beim ^{18}F -PSMA-1007 die Beachtung zweier Richtlinien von besonderer Bedeutung ist: Zum einen sollte die Auswertung der Bilder von PET und CT möglichst durch ein und dieselbe Person erfolgen. Dadurch wird gewährleistet, dass der befundende Arzt die Erkenntnisse aus beiden

Bildgebungsmodalitäten optimal aufeinander abstimmen kann und Auffälligkeiten in PET oder CT so direkt einer wechselseitigen Überprüfung unterziehen kann.

Zum anderen sollten befundende Ärzte dahingehend geschult werden, dass sie häufig auftretende Pitfalls erkennen und beachten. Ein besonderer Fokus muss hier auf dem Erkennen von PSMA-Liganden-positiven Läsionen benignen Ursprungs liegen, da diese, wie oben ausgeführt, bei der ^{18}F -PSMA-1007-PET besonders häufig auftreten. Zudem ist es wichtig, stets auf eine differenzierte Auswertung der Bilder im Zusammenhang mit dem klinischen Kontext des jeweiligen Patienten zu achten. So kann es von großer Bedeutung sein, zu wissen, ob der Patient beispielsweise kürzlich einen Sturz mit Rippenfrakturen erlitten hat oder ob bei ihm Knorpelschäden bekannt sind. Beides kann zu PSMA-Anreicherung und damit Auffälligkeiten in der PET führen. Somit wird klar, dass sowohl Hintergrundwissen als auch klinischer Kontext enorm wichtig für eine differenzierte Beurteilung des ^{18}F -PSMA-1007-PET/CT sind.

Werden diese beiden Empfehlungen zur Optimierung des Befundungsvorganges konsequent eingehalten, dann sollte die ^{18}F -PSMA-1007-PET aufgrund ihrer Vorzüge in Produktion und Kosten sowie bei der Bildauflösung, vor allem aber auch wegen ihrer Überlegenheit bei der Detektion harnblasennaher Läsionen, durchaus in der Lage sein, die ^{68}Ga -PSMA-11-PET bei der Diagnostik von Rezidiven bei Prostatakarzinompatienten zu ersetzen. Wie bereits erwähnt sollten zur weiteren Untersuchung dieser neuen Methode noch prospektive Analysen folgen, um mit Sicherheit zu wissen, was die ^{18}F -PSMA-1007-PET leisten kann und was möglicherweise nicht.

7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1 Relative Häufigkeit der verbreitetsten Tumorlokalisationen in Deutschland 2016 (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut, http://www.krebsdaten.de/Krebs/SharedDocs/Grafiken/krebsarten_neuerkrankungen_prozent.png?__blob=poster, zuletzt abgerufen am 04.01.2020).

Abb. 2 Relative 5-/10-Jahresüberlebensraten verschiedener Tumorentitäten unterteilt nach Lokalisation und Geschlecht im Vergleich, Deutschland 2015-2016 (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert-Koch-Institut, https://www.krebsdaten.de/Krebs/SharedDocs/Grafiken/krebs_gesamt_ueberleben.png?__blob=poster, zuletzt abgerufen am 04.01.2020).

Abb. 3 Zwei Fälle von Lokalrezidiven, jeweils aufgeschlüsselt in Darstellungen von CT (A und D), PET (B und E) und PET/CT (C und F). Im ersten Fall (oben) ist das Lokalrezidiv unterhalb der Harnblase gelegen. Im zweiten Fall (unten) zeigt sich eine Lokalisierung hinter der Harnblase, wobei hier auch die deutliche PSMA-Liganden-Anreicherung in der Harnblase selbst auffällt (Rauscher et al., 2020).

Abb. 4 (A) Verteilung von zweifelhaften und benignen Läsionen unter allen PSMA-Liganden-positiven Läsionen im ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT und im ^{18}F -PSMA-1007-PET/CT. (B) Herkunft von Läsionen benignen Ursprungs im ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT sowie im ^{18}F -PSMA-1007-PET/CT (Rauscher et al., 2020).

Abb. 5 CT Bilder (oben) sowie ^{18}F -PSMA-1007-PET/CT Bilder (unten) eines Patienten. Es zeigen sich PSMA-Liganden positive zervikale Ganglien in der typischen Tränentropfenform beidseits prävertebral (A und D), zudem unspezifische PSMA-Liganden Aufnahme in nicht vergrößerten links inguinal gelegenen Lymphknoten (B und E), sowie fokale PSMA-Liganden Anreicherung in nicht-dislozierter Rippenfraktur mit Darstellung der entsprechenden Frakturlinie mit Kallusbildung im CT (C und F) (Rauscher et al., 2020).

Abb. 6 (A-C) Initialer ^{18}F -PSMA-1007-PET/CT Befund eines 65-jährigen Patienten mit BCR bei Prostatakarzinom nach RPE, welcher sich mit einem PSA-Wert von 1,4 ng/ml vorstellte. Es zeigt sich eine einzelne PSMA-positive Lymphknotenmetastase

pararektal (A, Pfeil). (D) Dieser Lymphknoten wurde im Rahmen einer PSMA Radioguided Surgery entfernt, woraufhin der PSA-Wert auf $<0,2$ ng/ml abfiel und das Follow-up ^{18}F -PSMA-1007-PET/CT keinerlei PSMA-Anreicherung mehr zeigte. Bei diesem Patienten wurde eine unspezifische fokale PSMA-Liganden-Aufnahme in der rechten vierten Rippe registriert (B, Pfeil, SUV_{max} 4,4), welche im Follow-up-PET/CT (E, SUV_{max} 4,6) immer noch vorhanden war, ohne dass sich ein morphologisches Korrelat in den zugehörigen CT-Bildern (C und F) fand (Rauscher et al., 2020).

7.2 Tabellenverzeichnis

Tab. 1 Von uns erstellte Tabelle zur TNM-Klassifikation beim Prostatakarzinom (nach UICC, 8. Auflage, 2017).

Tab. 2 Von uns erstellte Tabelle zu HE-Werten wichtiger Organe und Gewebsarten im menschlichen Körper.

Tab. 3 Von uns erstellte Tabelle zum Überblick über die Patientencharakteristika.

Tab. 4 Von uns erstellte Tabelle zur absoluten und relativen Häufigkeit von als maligne eingestuft Läsionen im ^{68}Ga -PSMA-11-PET und ^{18}F -PSMA-1007-PET, unterteilt nach deren jeweiligem Ursprung.

Tab. 5 Von uns erstellte Tabelle zum Vergleich der medianen SUV_{max} -Werte von Läsionen benignen Ursprungs, sowie des PCa-Rezidivs bei ^{68}Ga -PSMA-11-PET und ^{18}F -PSMA-1007-PET, unterteilt nach Lokalisation und Ursprung.

Tab. 6 Von uns erstellte Tabelle zur absoluten und relativen Häufigkeit von Läsionen benignen Ursprungs (Pitfall Läsionen) bei ^{68}Ga -PSMA-11-PET und ^{18}F -PSMA-1007-PET, unterteilt nach deren jeweiligem Ursprung.

Tab. 7 Von uns erstellte Tabelle zur Lokalisation von unspezifischer Traceranreicherung in Knochenläsionen bei ^{68}Ga -PSMA-11-PET und ^{18}F -PSMA-1007-PET.

8 Literaturverzeichnis

Abuzallouf, Sadeq; Dayes, Ian; Lukka, Himu (2004): Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. In: *The Journal of urology* 171 (6 Pt 1), S. 2122–2127.

Afshar-Oromieh, A.; Malcher, A.; Eder, M.; Eisenhut, M.; Linhart, H. G.; Hadaschik, B. A. et al. (2013): PET imaging with a ⁶⁸Ga-gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 40 (4), S. 486–495. DOI: 10.1007/s00259-012-2298-2.

Afshar-Oromieh, Ali; Zechmann, Christian M.; Malcher, Anna; Eder, Matthias; Eisenhut, Michael; Linhart, Heinz G. et al. (2014): Comparison of PET imaging with a (⁶⁸Ga)-labelled PSMA ligand and (¹⁸F)-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 41 (1), S. 11–20. DOI: 10.1007/s00259-013-2525-5.

Albertsen, Peter C. (2015): Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. In: *Current opinion in urology* 25 (3), S. 232–237. DOI: 10.1097/MOU.000000000000157.

Artibani, Walter; Porcaro, Antonio Benito; Marco, Vincenzo de; Cerruto, Maria A.; Siracusano, Salvatore (2018): Management of Biochemical Recurrence after Primary Curative Treatment for Prostate Cancer: A Review. In: *Urologia internationalis* 100 (3), S. 251–262. DOI: 10.1159/000481438.

Ayyathurai, R.; Mahapatra, R.; Rajasundaram, R.; Srinivasan, V.; Archard, N. P.; Toussi, H. (2006): A study on staging bone scans in newly diagnosed prostate cancer. In: *Urologia internationalis* 76 (3), S. 209–212. DOI: 10.1159/000091620.

Bastian, Patrick J.; Carter, Ballentine H.; Bjartell, Anders; Seitz, Michael; Stanislaus, Peter; Montorsi, Francesco et al. (2009): Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications. In: *European urology* 55 (6), S. 1321–1330. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.02.028.

Beer, T. M.; Armstrong, A. J.; Rathkopf, D. E.; Lortol, Y.; Sternberg, C. N.; Higano, C. S. et al. (2014): Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. In: *The New England journal of medicine* 371 (5), S. 424–433. DOI: 10.1056/NEJMoa1405095.

Beresford, M. J.; Gillatt, D.; Benson, R. J.; Ajithkumar, T. (2010): A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical recurrence. In: *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))* 22 (1), S. 46–55. DOI: 10.1016/j.clon.2009.10.015.

Bill-Axelsson, Anna; Holmberg, Lars; Filén, Frej; Ruutu, Mirja; Garmo, Hans; Busch, Christer et al. (2008): Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. In:

Journal of the National Cancer Institute 100 (16), S. 1144–1154. DOI: 10.1093/jnci/djn255.

Bill-Axelsson, Anna; Holmberg, Lars; Ruutu, Mirja; Garmo, Hans; Stark, Jennifer R.; Busch, Christer et al. (2011): Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. In: The New England journal of medicine 364 (18), S. 1708–1717. DOI: 10.1056/NEJMoa1011967.

Blackledge, G.; Kolvenbag, G.; Nash, A. (1996): Bicalutamide: a new antiandrogen for use in combination with castration for patients with advanced prostate cancer. In: Anti-cancer drugs 7 (1), S. 27–34.

Boccon-Gibod, L.; Djavan, W. B.; Hammerer, P.; Hoeltl, W.; Kattan, M. W.; Prayer-Galetti, T. et al. (2004): Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. In: International journal of clinical practice 58 (4), S. 382–390.

Bono, Johann S. de; Logothetis, Christopher J.; Molina, Arturo; Fizazi, Karim; North, Scott; Chu, Luis et al. (2011): Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. In: The New England journal of medicine 364 (21), S. 1995–2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1014618.

Boorjian, Stephen A.; Thompson, R. Houston; Tollefson, Matthew K.; Rangel, Laureano J.; Bergstralh, Eric J.; Blute, Michael L.; Karnes, R. Jeffrey (2011): Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. In: European urology 59 (6), S. 893–899. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.02.026.

Bostwick, D. G.; Pacelli, A.; Blute, M.; Roche, P.; Murphy, G. P. (1998): Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. In: Cancer 82 (11), S. 2256–2261.

Bouchelouche, Kirsten; Turkbey, Baris; Choyke, Peter L. (2016): PSMA PET and radionuclide therapy in prostate cancer. In: Seminars in nuclear medicine 46 (6), S. 522–535. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2016.07.006.

Briganti, Alberto; Abdollah, Firas; Nini, Alessandro; Suardi, Nazareno; Gallina, Andrea; Capitanio, Umberto et al. (2012): Performance characteristics of computed tomography in detecting lymph node metastases in contemporary patients with prostate cancer treated with extended pelvic lymph node dissection. In: European urology 61 (6), S. 1132–1138. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.11.008.

Budäus, Lars; Leyh-Bannurah, Sami-Ramzi; Salomon, Georg; Michl, Uwe; Heinzer, Hans; Huland, Hartwig et al. (2016): Initial Experience of (68)Ga-PSMA PET/CT Imaging in High-risk Prostate Cancer Patients Prior to Radical Prostatectomy. In: European urology 69 (3), S. 393–396. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.06.010.

Calais, Jeremie; Czernin, Johannes; Cao, Minsong; Kishan, Amar U.; Hegde, John V.; Shaverdian, Narek et al. (2018): 68Ga-PSMA-11 PET/CT Mapping of Prostate Cancer Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy in 270 Patients with a PSA Level of Less Than 1.0 ng/mL: Impact on Salvage Radiotherapy Planning. In: Journal of

nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine 59 (2), S. 230–237. DOI: 10.2967/jnumed.117.201749.

Calais, Jeremie; Fendler, Wolfgang P.; Eiber, Matthias; Gartmann, Jeannine; Chu, Fang-I; Nickols, Nicholas G. et al. (2018): Impact of 68Ga-PSMA-11 PET/CT on the Management of Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence. In: Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine 59 (3), S. 434–441. DOI: 10.2967/jnumed.117.202945.

Cardinale, Jens; Martin, René; Remde, Yvonne; Schäfer, Martin; Hienzsch, Antje; Hübner, Sandra et al. (2017): Procedures for the GMP-Compliant Production and Quality Control of 18F-PSMA-1007: A Next Generation Radiofluorinated Tracer for the Detection of Prostate Cancer. In: Pharmaceuticals (Basel, Switzerland) 10 (4). DOI: 10.3390/ph10040077.

Cardinale, Jens; Schäfer, Martin; Benešová, Martina; Bauder-Wüst, Ulrike; Leotta, Karin; Eder, Matthias et al. (2017): Preclinical Evaluation of 18F-PSMA-1007, a New Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand for Prostate Cancer Imaging. In: Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine 58 (3), S. 425–431. DOI: 10.2967/jnumed.116.181768.

Carter, R. E.; Feldman, A. R.; Coyle, J. T. (1996): Prostate-specific membrane antigen is a hydrolase with substrate and pharmacologic characteristics of a neuropeptidase. In: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 93 (2), S. 749–753.

Castellucci, Paolo; Fuccio, Chiara; Nanni, Cristina; Santi, Ivan; Rizzello, Anna; Lodi, Filippo et al. (2009): Influence of trigger PSA and PSA kinetics on 11C-Choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. In: Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine 50 (9), S. 1394–1400. DOI: 10.2967/jnumed.108.061507.

Catalona, W. J.; Smith, D. S.; Ratliff, T. L.; Dodds, K. M.; Coplen, D. E.; Yuan, J. J. et al. (1991): Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. In: The New England journal of medicine 324 (17), S. 1156–1161. DOI: 10.1056/NEJM199104253241702.

Catalona, William J.; Antenor, Jo Ann V.; Roehl, Kimberly A.; Moul, Judd W. (2002): Screening for prostate cancer in high risk populations. In: The Journal of urology 168 (5), 1980-3; discussion 1983-4. DOI: 10.1097/01.ju.0000033320.15267.a6.

Ceci, Francesco; Herrmann, Ken; Castellucci, Paolo; Graziani, Tiziano; Bluemel, Christina; Schiavina, Riccardo et al. (2014): Impact of 11C-choline PET/CT on clinical decision making in recurrent prostate cancer: results from a retrospective two-centre trial. In: European journal of nuclear medicine and molecular imaging 41 (12), S. 2222–2231. DOI: 10.1007/s00259-014-2872-x.

Ceci, Francesco; Uprimny, Christian; Nilica, Bernhard; Geraldo, Llanos; Kandler, Dorota; Kroiss, Alexander et al. (2015): (68)Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? In:

European journal of nuclear medicine and molecular imaging 42 (8), S. 1284–1294. DOI: 10.1007/s00259-015-3078-6.

Center, Melissa M.; Jemal, Ahmedin; Lortet-Tieulent, Joannie; Ward, Elizabeth; Ferlay, Jacques; Brawley, Otis; Bray, Freddie (2012): International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. In: European urology 61 (6), S. 1079–1092. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.054.

Chade, Daher C.; Eastham, James; Graefen, Markus; Hu, Jim C.; Karnes, R. Jeffrey; Klotz, Laurence et al. (2012): Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. In: European urology 61 (5), S. 961–971. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.01.022.

Champion, C.; Le Loirec, C. (2007): Positron follow-up in liquid water: II. Spatial and energetic study for the most important radioisotopes used in PET. In: Physics in medicine and biology 52 (22), S. 6605–6625. DOI: 10.1088/0031-9155/52/22/004.

Cookson, Michael S.; Roth, Bruce J.; Dahm, Philipp; Engstrom, Christine; Freedland, Stephen J.; Hussain, Maha et al. (2013): Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline. In: The Journal of urology 190 (2), S. 429–438. DOI: 10.1016/j.juro.2013.05.005.

Denmeade, Samuel R.; Isaacs, John T. (2002): A history of prostate cancer treatment. In: Nature reviews. Cancer 2 (5), S. 389–396. DOI: 10.1038/nrc801.

Deutsche Krebsgesellschaft (2018): Kurzversion S3-Leitlinie Prostatakarzinom.

Dietlein, Felix; Kobe, Carsten; Neubauer, Stephan; Schmidt, Matthias; Stockter, Simone; Fischer, Thomas et al. (2017): PSA-Stratified Performance of ¹⁸F- and ⁶⁸Ga-PSMA PET in Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer. In: Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine 58 (6), S. 947–952. DOI: 10.2967/jnumed.116.185538.

Dietlein, Markus; Kobe, Carsten; Kuhnert, Georg; Stockter, Simone; Fischer, Thomas; Schomäcker, Klaus et al. (2015): Comparison of (18)FDCFPyL and (68)GaGa-PSMA-HBED-CC for PSMA-PET Imaging in Patients with Relapsed Prostate Cancer. In: Molecular imaging and biology : MIB : the official publication of the Academy of Molecular Imaging 17 (4), S. 575–584. DOI: 10.1007/s11307-015-0866-0.

Eder, Matthias; Neels, Oliver; Müller, Miriam; Bauder-Wüst, Ulrike; Remde, Yvonne; Schäfer, Martin et al. (2014): Novel Preclinical and Radiopharmaceutical Aspects of ⁶⁸GaGa-PSMA-HBED-CC: A New PET Tracer for Imaging of Prostate Cancer. In: Pharmaceuticals (Basel, Switzerland) 7 (7), S. 779–796. DOI: 10.3390/ph7070779.

Eder, Matthias; Schäfer, Martin; Bauder-Wüst, Ulrike; Hull, William-Edmund; Wängler, Carmen; Mier, Walter et al. (2012): ⁶⁸Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. In: Bioconjugate chemistry 23 (4), S. 688–697. DOI: 10.1021/bc200279b.

Eiber, Matthias; Fendler, Wolfgang P.; Rowe, Steven P.; Calais, Jeremie; Hofman, Michael S.; Maurer, Tobias et al. (2017): Prostate-Specific Membrane Antigen Ligands

for Imaging and Therapy. In: Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine 58 (Suppl 2), 67S-76S. DOI: 10.2967/jnumed.116.186767.

Eiber, Matthias; Herrmann, Ken; Fendler, Wolfgang P.; Maurer, Tobias (2016): 68Ga-labeled Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography for Prostate Cancer Imaging: The New Kid on the Block-Early or Too Early to Draw Conclusions? In: European urology 70 (6), S. 938–940. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.07.045.

Eiber, Matthias; Holzapfel, Konstantin; Ganter, Carl; Epple, Kathrin; Metz, Stephan; Geinitz, Hans et al. (2011): Whole-body MRI including diffusion-weighted imaging (DWI) for patients with recurring prostate cancer: technical feasibility and assessment of lesion conspicuity in DWI. In: Journal of magnetic resonance imaging : JMRI 33 (5), S. 1160–1170. DOI: 10.1002/jmri.22542.

Eiber, Matthias; Krönke, Markus; Wurzer, Alexander; Ulbrich, Lena; Jooß, Lena; Maurer, Tobias et al. (2019): 18F-rhPSMA-7 positron emission tomography for the detection of biochemical recurrence of prostate cancer following radical prostatectomy. In: Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine. DOI: 10.2967/jnumed.119.234914.

Eiber, Matthias; Maurer, Tobias; Souvatzoglou, Michael; Beer, Ambros J.; Ruffani, Alexander; Haller, Bernhard et al. (2015): Evaluation of Hybrid ⁶⁸Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. In: Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine 56 (5), S. 668–674. DOI: 10.2967/jnumed.115.154153.

Epstein, Jonathan I.; Egevad, Lars; Amin, Mahul B.; Delahunt, Brett; Srigley, John R.; Humphrey, Peter A. (2016): The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. In: The American journal of surgical pathology 40 (2), S. 244–252. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000530.

European Association of Urology (2018): Prostate Cancer Guidelines. <https://www.facebook.com/EAUpage>. Online verfügbar unter <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#5>, zuletzt geprüft am 29.11.2018.

Evangelista, Laura; Zattoni, Fabio; Guttilla, Andrea; Saladini, Giorgio; Zattoni, Filiberto; Colletti, Patrick M.; Rubello, Domenico (2013): Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. In: Clinical nuclear medicine 38 (5), S. 305–314. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3182867f3c.

Eyben, Finn E. von; Kairemo, Kalevi (2014): Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. In: Nuclear medicine communications 35 (3), S. 221–230. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000040.

Fanti, Stefano; Minozzi, Silvia; Castellucci, Paolo; Balduzzi, Sara; Herrmann, Ken; Krause, Bernd Joachim et al. (2016): PET/CT with (11)C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data. In: European journal of nuclear medicine and molecular imaging 43 (1), S. 55–69. DOI: 10.1007/s00259-015-3202-7.

Farolfi, Andrea; Ceci, Francesco; Castellucci, Paolo; Graziani, Tiziano; Siepe, Giambattista; Lambertini, Alessandro et al. (2019): 68Ga-PSMA-11 PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy and PSA <0.5 ng/ml. Efficacy and impact on treatment strategy. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 46 (1), S. 11–19. DOI: 10.1007/s00259-018-4066-4.

Fizazi, Karim; Tran, NamPhuong; Fein, Luis; Matsubara, Nobuaki; Rodriguez-Antolin, Alfredo; Alekseev, Boris Y. et al. (2017): Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. In: *The New England journal of medicine* 377 (4), S. 352–360. DOI: 10.1056/NEJMoa1704174.

Fossati, Nicola; Willemse, Peter-Paul M.; van den Broeck, Thomas; van den Bergh, Roderick C. N.; Yuan, Cathy Yuhong; Briers, Erik et al. (2017): The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. In: *European urology* 72 (1), S. 84–109. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.12.003.

Fowler, J. E.; Brooks, J.; Pandey, P.; Seaver, L. E. (1995): Variable histology of anastomotic biopsies with detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. In: *The Journal of urology* 153 (3 Pt 2), S. 1011–1014.

Freedland, Stephen J.; Sutter, Mark E.; Dorey, Frederick; Aronson, William J. (2003): Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen. In: *Urology* 61 (2), S. 365–369.

Freitag, Martin T.; Radtke, Jan P.; Afshar-Oromieh, Ali; Roethke, Matthias C.; Hadaschik, Boris A.; Gleave, Martin et al. (2017): Local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy is at risk to be missed in 68Ga-PSMA-11-PET of PET/CT and PET/MRI: comparison with mpMRI integrated in simultaneous PET/MRI. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 44 (5), S. 776–787. DOI: 10.1007/s00259-016-3594-z.

Fuccio, Chiara; Castellucci, Paolo; Schiavina, Riccardo; Guidalotti, Pier Luigi; Gavaruzzi, Gilberto; Montini, Gian Carlo et al. (2012): Role of 11C-choline PET/CT in the re-staging of prostate cancer patients with biochemical relapse and negative results at bone scintigraphy. In: *European journal of radiology* 81 (8), e893-6. DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.04.027.

Fuccio, Chiara; Castellucci, Paolo; Schiavina, Riccardo; Santi, Ivan; Allegri, Vincenzo; Pettinato, Vincenzina et al. (2010): Role of 11C-choline PET/CT in the restaging of prostate cancer patients showing a single lesion on bone scintigraphy. In: *Annals of nuclear medicine* 24 (6), S. 485–492. DOI: 10.1007/s12149-010-0390-x.

Galgano, Samuel J.; Valentin, Roberto; McConathy, Jonathan (2018): Role of PET imaging for biochemical recurrence following primary treatment for prostate cancer. In: *Translational Andrology and Urology* 7 (Suppl 4), S462-76. DOI: 10.21037/tau.2018.06.09.

Gasch, Claudia; Körber, Stefan; Kremer, Christophe; Eiber, Matthias; Kratochwil, Clemens; Haberkorn, Uwe et al. (2017): Bedeutung und Nutzen von PSMA-Liganden

beim Prostatakarzinom. In: Aktuelle Urologie 48 (2), S. 140–147. DOI: 10.1055/s-0043-100269.

Gasser, Thomas (2015): Basiswissen Urologie. 6., überarb. Auflage. Berlin: Springer (Springer-Lehrbuch). Online verfügbar unter http://ebooks.ciando.com/book/index.cfm/bok_id/1868165.

Ghadjar, Pirus; Hayoz, Stefanie; Bernhard, Jürg; Zwahlen, Daniel R.; Hölscher, Tobias; Gut, Philipp et al. (2015): Acute Toxicity and Quality of Life After Dose-Intensified Salvage Radiation Therapy for Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Prostatectomy: First Results of the Randomized Trial SAKK 09/10. In: Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 33 (35), S. 4158–4166. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.3529.

Giesel, Frederik L.; Cardinale, Jens; Schäfer, Martin; Neels, Oliver; Benešová, Martina; Mier, Walter et al. (2016): (18)F-Labelled PSMA-1007 shows similarity in structure, biodistribution and tumour uptake to the theragnostic compound PSMA-617. In: European journal of nuclear medicine and molecular imaging 43 (10), S. 1929–1930. DOI: 10.1007/s00259-016-3447-9.

Giesel, Frederik L.; Hadaschik, B.; Cardinale, J.; Radtke, J.; Vinsensia, M.; Lehnert, W. et al. (2017): F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. In: European journal of nuclear medicine and molecular imaging 44 (4), S. 678–688. DOI: 10.1007/s00259-016-3573-4.

Giesel, Frederik L.; Knorr, Karina; Spohn, Fabian; Will, Leon; Maurer, Tobias; Flechsig, Paul et al. (2019): Detection Efficacy of 18F-PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. In: Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine 60 (3), S. 362–368. DOI: 10.2967/jnumed.118.212233.

Gleason, D. F. (1966): Classification of prostatic carcinomas. In: Cancer chemotherapy reports 50 (3), S. 125–128.

Gomez, Pablo; Manoharan, Marugesan; Kim, Sandy S.; Soloway, Mark S. (2004): Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated? In: BJU international 94 (3), S. 299–302. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2004.04927.x.

Gottipati, Srinivas; Warncke, Jason; Vollmer, Robin; Humphrey, Peter A. (2012): Usual and unusual histologic patterns of high Gleason score 8 to 10 adenocarcinoma of the prostate in needle biopsy tissue. In: The American journal of surgical pathology 36 (6), S. 900–907. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3182495dee.

Gutzeit, Andreas; Doert, Aleksis; Froehlich, Johannes M.; Eckhardt, Boris P.; Meili, Andreas; Scherr, Patrick et al. (2010): Comparison of diffusion-weighted whole body MRI and skeletal scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with prostate or breast carcinoma. In: Skeletal radiology 39 (4), S. 333–343. DOI: 10.1007/s00256-009-0789-4.

Halabi, Susan; Kelly, William Kevin; Ma, Hua; Zhou, Haojin; Solomon, Nicole C.; Fizazi, Karim et al. (2016): Meta-Analysis Evaluating the Impact of Site of Metastasis on Overall Survival in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer. In: *Journal of Clinical Oncology* 34 (14), S. 1652–1659. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.7270.

Han, Misop; Partin, Alan W.; Zahurak, Marianna; Piantadosi, Steven; Epstein, Johnathan I.; Walsh, Patrick C. (2003): Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. In: *The Journal of urology* 169 (2), S. 517–523. DOI: 10.1097/01.ju.0000045749.90353.c7.

Heemsbergen, Wilma D.; Al-Mamgani, Abraham; Slot, Annerie; Dielwart, Michel F. H.; Lebesque, Joos V. (2014): Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. In: *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 110 (1), S. 104–109. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.09.026.

Heidenreich, Axel; Richter, Stephanie; Thüer, David; Pfister, David (2010): Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. In: *European urology* 57 (3), S. 437–443. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.02.041.

Hofman, Michael S.; Hicks, Rodney J.; Maurer, Tobias; Eiber, Matthias (2018): Prostate-specific Membrane Antigen PET: Clinical Utility in Prostate Cancer, Normal Patterns, Pearls, and Pitfalls. In: *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 38 (1), S. 200–217. DOI: 10.1148/rg.2018170108.

Hope, Thomas A.; Afshar-Oromieh, Ali; Eiber, Matthias; Emmett, Louise; Fendler, Wolfgang P.; Lawhn-Heath, Courtney; Rowe, Steven P. (2018): Imaging Prostate Cancer With Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT and PET/MRI: Current and Future Applications. In: *AJR. American journal of roentgenology* 211 (2), S. 286–294. DOI: 10.2214/AJR.18.19957.

Horoszewicz, J. S.; Kawinski, E.; Murphy, G. P. (1987): Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients. In: *Anticancer research* 7 (5B), S. 927–935.

Hövels, A. M.; Heesakkers, R. A. M.; Adang, E. M.; Jager, G. J.; Strum, S.; Hoogeveen, Y. L. et al. (2008): The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. In: *Clinical radiology* 63 (4), S. 387–395. DOI: 10.1016/j.crad.2007.05.022.

Ilic, Dragan; Neuberger, Molly M.; Djulbegovic, Mia; Dahm, Philipp (2013): Screening for prostate cancer. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (1), CD004720. DOI: 10.1002/14651858.CD004720.pub3.

James, Nicholas D.; Sydes, Matthew R.; Clarke, Noel W.; Mason, Malcolm D.; Dearnaley, David P.; Spears, Melissa R. et al. (2016): Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled

trial. In: *The Lancet* 387 (10024), S. 1163–1177. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5.

Jochumsen, Mads Ryø; Dias, André H.; Bouchelouche, Kirsten (2018): Benign Traumatic Rib Fracture: A Potential Pitfall on 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT for Prostate Cancer. In: *Clinical nuclear medicine* 43 (1), S. 38–40. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001871.

Joslyn, Sue A.; Konety, Badrinath R. (2006): Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. In: *Urology* 68 (1), S. 121–125. DOI: 10.1016/j.urology.2006.01.055.

Kane, Christopher J.; Amling, Christopher L.; Johnstone, Peter A. S.; Pak, Nali; Lance, Raymond S.; Thrasher, J. Brantley et al. (2003): Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. In: *Urology* 61 (3), S. 607–611.

Katagiri, M.; Kagawa, N.; Waterman, M. R. (1995): The role of cytochrome b5 in the biosynthesis of androgens by human P450c17. In: *Archives of biochemistry and biophysics* 317 (2), S. 343–347. DOI: 10.1006/abbi.1995.1173.

Keidar, Zohar; Gill, Ronit; Goshen, Elinor; Israel, Ora; Davidson, Tima; Morgulis, Maryna et al. (2018): 68Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients - patterns of disease, benign findings and pitfalls. In: *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society* 18 (1), S. 39. DOI: 10.1186/s40644-018-0175-3.

Kiss, Bernhard; Thoeny, Harriet C.; Studer, Urs E. (2016): Current Status of Lymph Node Imaging in Bladder and Prostate Cancer. In: *Urology* 96, S. 1–7. DOI: 10.1016/j.urology.2016.02.014.

Klotz, Laurence (2005): Active surveillance for prostate cancer: for whom? In: *Journal of Clinical Oncology* 23 (32), S. 8165–8169. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.3134.

Klotz, Laurence; Zhang, Liying; Lam, Adam; Nam, Robert; Mamedov, Alexandre; Loblaw, Andrew (2010): Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (1), S. 126–131. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.2180.

Kristiansen, G.; Egevad, L.; Amin, M.; Delahunt, B.; Srigley, J. R.; Humphrey, P. A.; Epstein, J. I. (2016): Konsenskonferenz 2014 der ISUP zur Gleason-Graduierung des Prostatakarzinoms. In: *Der Pathologe* 37 (1), S. 17–26. DOI: 10.1007/s00292-015-0136-6.

Krohn, Thomas; Verburg, Frederik A.; Pufe, Thomas; Neuhuber, Winfried; Vogg, Andreas; Heinzl, Alexander et al. (2015): (68)GaPSMA-HBED uptake mimicking lymph node metastasis in coeliac ganglia: an important pitfall in clinical practice. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 42 (2), S. 210–214. DOI: 10.1007/s00259-014-2915-3.

Kuriyama, M.; Wang, M. C.; Lee, C. I.; Papsidero, L. D.; Killian, C. S.; Inaji, H. et al. (1981): Use of human prostate-specific antigen in monitoring prostate cancer. In: *Cancer research* 41 (10), S. 3874–3876.

Lawrentschuk, Nathan; Fleshner, Neil (2009): The role of magnetic resonance imaging in targeting prostate cancer in patients with previous negative biopsies and elevated prostate-specific antigen levels. In: *BJU international* 103 (6), S. 730–733. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.08205.x.

Lecouvet, Frédéric E.; El Mouedden, Jawad; Collette, Laurence; Coche, Emmanuel; Danse, Etienne; Jamar, François et al. (2012): Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? In: *European urology* 62 (1), S. 68–75. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.020.

Lenzo, Nat P.; Meyrick, Danielle; Turner, J. Harvey (2018): Review of Gallium-68 PSMA PET/CT Imaging in the Management of Prostate Cancer. In: *Diagnostics* 8 (1). DOI: 10.3390/diagnostics8010016.

Li, Roger; Ravizzini, Gregory C.; Gorin, Michael A.; Maurer, Tobias; Eiber, Matthias; Cooperberg, Matthew R. et al. (2018): The use of PET/CT in prostate cancer. In: *Prostate cancer and prostatic diseases* 21 (1), S. 4–21. DOI: 10.1038/s41391-017-0007-8.

Lima, João José Pedroso de (Hg.) (2011): *Nuclear medicine physics*. Boca Raton, Fla., Coimbra: CRC Press; Coimbra Univ. Press (Series in medical physics and biomedical engineering).

Loeb, Stacy; Smith, Norm D.; Roehl, Kimberly A.; Catalona, William J. (2007): Intermediate-term potency, continence, and survival outcomes of radical prostatectomy for clinically high-risk or locally advanced prostate cancer. In: *Urology* 69 (6), S. 1170–1175. DOI: 10.1016/j.urology.2007.02.054.

Loeb, Stacy; Vellekoop, Annelies; Ahmed, Hashim U.; Catto, James; Emberton, Mark; Nam, Robert et al. (2013): Systematic review of complications of prostate biopsy. In: *European urology* 64 (6), S. 876–892. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.05.049.

Lynch, T. B. (2007): *PET/CT in Clinical Practice*. London: Springer-Verlag London Limited. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-1-84628-504-2>.

Manikandan, Ramaswamy; Qazi, Hasan A. R.; Philip, Joe; Mistry, Rahul; Lamb, Gabby H.; Woolfenden, Kenneth A. et al. (2007): Routine use of magnetic resonance imaging in the management of T(1c) carcinoma of the prostate: is it necessary? In: *Journal of endourology* 21 (10), S. 1171–1174. DOI: 10.1089/end.2007.9912.

Mannweiler, Sebastian; Amersdorfer, Peter; Trajanoski, Slave; Terrett, Jonathan A.; King, David; Mehes, Gabor (2009): Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate carcinoma with distant metastasis. In: *Pathology oncology research : POR* 15 (2), S. 167–172. DOI: 10.1007/s12253-008-9104-2.

Maurer, Tobias; Eiber, Matthias; Fanti, Stefano; Budäus, Lars; Panebianco, Valeria (2016): Imaging for Prostate Cancer Recurrence. In: *European urology focus* 2 (2), S. 139–150. DOI: 10.1016/j.euf.2016.02.006.

Maurer, Tobias; Gschwend, Jürgen E.; Rauscher, Isabel; Souvatzoglou, Michael; Haller, Bernhard; Weirich, Gregor et al. (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. In: *The Journal of urology* 195 (5), S. 1436–1443. DOI: 10.1016/j.juro.2015.12.025.

Mellinger, G. T.; Gleason, D.; Bailar, J. (1967): The histology and prognosis of prostatic cancer. In: *The Journal of urology* 97 (2), S. 331–337.

Morigi, Joshua J.; Stricker, Phillip D.; van Leeuwen, Pim J.; Tang, Reuben; Ho, Bao; Nguyen, Quoc et al. (2015): Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 56 (8), S. 1185–1190. DOI: 10.2967/jnumed.115.160382.

Mulhem, Elie; Fulbright, Nikolaus; Duncan, Norah (2015): Prostate Cancer Screening. In: *American family physician* 92 (8), S. 683–688.

Nomura, Natsuko; Pastorino, Sandra; Jiang, Pengfei; Lambert, Gage; Crawford, John R.; Gymnopoulos, Marco et al. (2014): Prostate specific membrane antigen (PSMA) expression in primary gliomas and breast cancer brain metastases. In: *Cancer cell international* 14 (1), S. 26. DOI: 10.1186/1475-2867-14-26.

Oh, So Won; Wurzer, Alexander; Teoh, Eugene J.; Oh, Sohee; Langbein, Thomas; Krönke, Markus et al. (2019): Quantitative and Qualitative Analyses of Biodistribution and PET Image Quality of Novel Radiohybrid PSMA, 18F- rhPSMA-7, in Patients with Prostate Cancer. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. DOI: 10.2967/jnumed.119.234609.

Oliveira, Dennis (2019): In vivo-Bildgebung von Hirntumoren unter Verwendung der PSMA-selektiven PET-Liganden [68Ga]Ga-PSMA-HBED-CC und [18F]DCFPyL in Ratten-Gliom-Modellen. RWTH Aachen University.

Parker, C.; Nilsson, S.; Heinrich, D.; Helle, S. I.; O'Sullivan, J. M.; Fosså, S. D. et al. (2013): Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. In: *The New England journal of medicine* 369 (3), S. 213–223. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755.

Partin, A. W.; Carter, H. B.; Chan, D. W.; Epstein, J. I.; Oesterling, J. E.; Rock, R. C. et al. (1990): Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. In: *The Journal of urology* 143 (4), S. 747–752.

Partin, A. W.; Pearson, J. D.; Landis, P. K.; Carter, H. B.; Pound, C. R.; Clemens, J. Q. et al. (1994): Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical

prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. In: *Urology* 43 (5), S. 649–659.

Perera, Marlon; Papa, Nathan; Christidis, Daniel; Wetherell, David; Hofman, Michael S.; Murphy, Declan G. et al. (2016): Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *European urology* 70 (6), S. 926–937. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.021.

Pfister, David; Bolla, Michel; Briganti, Alberto; Carroll, Peter; Cozzarini, Cesare; Joniau, Steven et al. (2014): Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. In: *European urology* 65 (6), S. 1034–1043. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.08.013.

Pierorazio, Phillip M.; Walsh, Patrick C.; Partin, Alan W.; Epstein, Jonathan I. (2013): Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. In: *BJU international* 111 (5), S. 753–760. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11611.x.

Pisansky, Thomas M.; Agrawal, Shree; Hamstra, Daniel A.; Koontz, Bridget F.; Liauw, Stanley L.; Efstathiou, Jason A. et al. (2016): Salvage Radiation Therapy Dose Response for Biochemical Failure of Prostate Cancer After Prostatectomy-A Multi-Institutional Observational Study. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 96 (5), S. 1046–1053. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.08.043.

Quante, Anne S.; Ming, Chang; Rottmann, Miriam; Engel, Jutta; Boeck, Stefan; Heinemann, Volker et al. (2016): Projections of cancer incidence and cancer-related deaths in Germany by 2020 and 2030. In: *Cancer Medicine* 5 (9), S. 2649–2656. DOI: 10.1002/cam4.767.

Rahbar, Kambiz; Afshar-Oromieh, Ali; Seifert, Robert; Wagner, Stefan; Schäfers, Michael; Bögemann, Martin; Weckesser, Matthias (2018): Diagnostic performance of 18F-PSMA-1007 PET/CT in patients with biochemical recurrent prostate cancer. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 45 (12), S. 2055–2061. DOI: 10.1007/s00259-018-4089-x.

Rahbar, Kambiz; Weckesser, Matthias; Ahmadzadehfar, Hojjat; Schäfers, Michael; Stegger, Lars; Bögemann, Martin (2018): Advantage of 18F-PSMA-1007 over 68Ga-PSMA-11 PET imaging for differentiation of local recurrence vs. urinary tracer excretion. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 45 (6), S. 1076–1077. DOI: 10.1007/s00259-018-3952-0.

Rahib, Lola; Smith, Benjamin D.; Aizenberg, Rhonda; Rosenzweig, Allison B.; Fleshman, Julie M.; Matrisian, Lynn M. (2014): Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. In: *Cancer research* 74 (11), S. 2913–2921. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0155.

Rajasekaran, Sigrid A.; Anilkumar, Gopalakrishnapillai; Oshima, Eri; Bowie, James U.; Liu, He; Heston, Warren et al. (2003): A novel cytoplasmic tail MXXXL motif mediates

the internalization of prostate-specific membrane antigen. In: *Molecular biology of the cell* 14 (12), S. 4835–4845. DOI: 10.1091/mbc.e02-11-0731.

Rauscher, Isabel; Düwel, Charlotte; Haller, Bernhard; Rischpler, Christoph; Heck, Matthias M.; Gschwend, Jürgen E. et al. (2018): Efficacy, Predictive Factors, and Prediction Nomograms for 68Ga-labeled Prostate-specific Membrane Antigen-ligand Positron-emission Tomography/Computed Tomography in Early Biochemical Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. In: *European urology* 73 (5), S. 656–661. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.01.006.

Rauscher, Isabel; Eiber, Matthias; Weber, Wolfgang A.; Gschwend, Jürgen E.; Horn, Thomas; Maurer, Tobias (2018): Positron-emission tomography imaging in urological oncology: Current aspects and developments. In: *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association* 25 (11), S. 912–921. DOI: 10.1111/iju.13779.

Rauscher, Isabel; Krönke, Markus; König, Michael; Gafita, Andrei; Maurer, Tobias; Horn, Thomas et al. (2020): Matched-Pair Comparison of 68Ga-PSMA-11 PET/CT and 18F-PSMA-1007 PET/CT: Frequency of Pitfalls and Detection Efficacy in Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 61 (1), S. 51–57. DOI: 10.2967/jnumed.119.229187.

Rauscher, Isabel; Maurer, Tobias; Beer, Ambros J.; Graner, Frank-Philipp; Haller, Bernhard; Weirich, Gregor et al. (2016): Value of 68Ga-PSMA HBED-CC PET for the Assessment of Lymph Node Metastases in Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence: Comparison with Histopathology After Salvage Lymphadenectomy. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 57 (11), S. 1713–1719. DOI: 10.2967/jnumed.116.173492.

Rauscher, Isabel; Maurer, Tobias; Fendler, Wolfgang P.; Sommer, Wieland H.; Schwaiger, Markus; Eiber, Matthias (2016): 68Ga-PSMA ligand PET/CT in patients with prostate cancer: How we review and report. In: *Cancer Imaging* 16. DOI: 10.1186/s40644-016-0072-6.

Reiser, Maximilian; Kuhn, Fritz-Peter; Debus, Jürgen (2017): *Radiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Rischpler, Christoph; Beck, Teresa I.; Okamoto, Shozo; Schlitter, Anna M.; Knorr, Karina; Schwaiger, Markus et al. (2018): 68Ga-PSMA-HBED-CC Uptake in Cervical, Celiac, and Sacral Ganglia as an Important Pitfall in Prostate Cancer PET Imaging. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 59 (9), S. 1406–1411. DOI: 10.2967/jnumed.117.204677.

Ritch, Chad; Cookson, Michael (2018): Recent trends in the management of advanced prostate cancer. In: *F1000Research* 7. DOI: 10.12688/f1000research.15382.1.

Roach, Mack; Hanks, Gerald; Thames, Howard; Schellhammer, Paul; Shipley, William U.; Sokol, Gerald H.; Sandler, Howard (2006): Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. In:

International journal of radiation oncology, biology, physics 65 (4), S. 965–974. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.04.029.

Roach, Paul J.; Francis, Roslyn; Emmett, Louise; Hsiao, Edward; Kneebone, Andrew; Hruby, George et al. (2018): The Impact of 68Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. In: Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine 59 (1), S. 82–88. DOI: 10.2967/jnumed.117.197160.

Robert Koch Institut (Hg.) (2016): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Online verfügbar unter undefined, zuletzt geprüft am 06.11.2018.

Roberts, Matthew J.; Bennett, Harrison Y.; Harris, Patrick N.; Holmes, Michael; Grummet, Jeremy; Naber, Kurt; Wagenlehner, Florian M. E. (2017): Prostate Biopsy-related Infection: A Systematic Review of Risk Factors, Prevention Strategies, and Management Approaches. In: Urology 104, S. 11–21. DOI: 10.1016/j.urology.2016.12.011.

Roobol, Monique J.; Steyerberg, Ewout W.; Kranse, Ries; Wolters, Tineke; van den Bergh, Roderick C. N.; Bangma, Chris H.; Schröder, Fritz H. (2010): A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. In: European urology 57 (1), S. 79–85. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.08.025.

Rouvière, Olivier; Vitry, Thierry; Lyonnet, Denis (2010): Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? In: European radiology 20 (5), S. 1254–1266. DOI: 10.1007/s00330-009-1647-4.

Ryan, Charles J.; Smith, Matthew R.; Bono, Johann S. de; Molina, Arturo; Logothetis, Christopher J.; Souza, Paul de et al. (2012): Randomized Phase 3 Trial of Abiraterone Acetate in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and No Prior Chemotherapy. In: The New England journal of medicine 368 (2), S. 138–148. DOI: 10.1056/NEJMoa1209096.

Scher, Howard I.; Fizazi, Karim; Saad, Fred; Taplin, Mary-Ellen; Sternberg, Cora N.; Miller, Kurt et al. (2012): Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. In: The New England journal of medicine 367 (13), S. 1187–1197. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506.

Schröder, Fritz H.; Hugosson, Jonas; Roobol, Monique J.; Tammela, Teuvo L.J.; Zappa, Marco; Nelen, Vera et al. (2014): The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer – Prostate Cancer Mortality at 13 Years of Follow-up. In: Lancet 384 (9959), S. 2027–2035. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60525-0.

Schwarzenboeck, Sarah M.; Rauscher, Isabel; Bluemel, Christina; Fendler, Wolfgang P.; Rowe, Steven P.; Pomper, Martin G. et al. (2017): PSMA Ligands for PET Imaging of Prostate Cancer. In: Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine 58 (10), S. 1545–1552. DOI: 10.2967/jnumed.117.191031.

Shah, Rajal B. (2009): Current perspectives on the Gleason grading of prostate cancer. In: Archives of pathology & laboratory medicine 133 (11), S. 1810–1816. DOI: 10.1043/1543-2165-133.11.1810.

Sheikhabahaei, Sara; Afshar-Oromieh, Ali; Eiber, Matthias; Solnes, Lilja B.; Javadi, Mehrbod S.; Ross, Ashley E. et al. (2017): Pearls and pitfalls in clinical interpretation of prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted PET imaging. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 44 (12), S. 2117–2136. DOI: 10.1007/s00259-017-3780-7.

Shetty, Deepa; Patel, Dhruv; Le, Ken; Bui, Chuong; Mansberg, Robert (2018): Pitfalls in Gallium-68 PSMA PET/CT Interpretation—A Pictorial Review. In: *Tomography* 4 (4), S. 182–193. DOI: 10.18383/j.tom.2018.00021.

Silver, D. A.; Pellicer, I.; Fair, W. R.; Heston, W. D.; Cordon-Cardo, C. (1997): Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 3 (1), S. 81–85.

Smith, Benjamin D.; Smith, Grace L.; Hurria, Arti; Hortobagyi, Gabriel N.; Buchholz, Thomas A. (2009): Future of cancer incidence in the United States: burdens upon an aging, changing nation. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27 (17), S. 2758–2765. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.8983.

Stephenson, Andrew J.; Kattan, Michael W.; Eastham, James A.; Dotan, Zohar A.; Bianco, Fernando J.; Lilja, Hans; Scardino, Peter T. (2006): Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 24 (24), S. 3973–3978. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.0756.

Stish, Bradley J.; Pisansky, Thomas M.; Harmsen, William S.; Davis, Brian J.; Tzou, Katherine S.; Choo, Richard; Buskirk, Steven J. (2016): Improved Metastasis-Free and Survival Outcomes With Early Salvage Radiotherapy in Men With Detectable Prostate-Specific Antigen After Prostatectomy for Prostate Cancer. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 34 (32), S. 3864–3871. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.3425.

Sweeney, Christopher J.; Chen, Yu-Hui; Carducci, Michael; Liu, Glenn; Jarrard, David F.; Eisenberger, Mario et al. (2015): Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. In: *The New England journal of medicine* 373 (8), S. 737–746. DOI: 10.1056/NEJMoa1503747.

Swindle, Peter; Eastham, James A.; Ohori, Makoto; Kattan, Michael W.; Wheeler, Thomas; Maru, Norio et al. (2005): Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. In: *The Journal of urology* 174 (3), S. 903–907. DOI: 10.1097/01.ju.0000169475.00949.78.

Tabayoyong, William; Abouassaly, Robert (2015): Prostate Cancer Screening and the Associated Controversy. In: *The Surgical clinics of North America* 95 (5), S. 1023–1039. DOI: 10.1016/j.suc.2015.05.001.

Thompson, Ian; Thrasher, James Brantley; Aus, Gunnar; Burnett, Arthur L.; Canby-Hagino, Edith D.; Cookson, Michael S. et al. (2007): Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. In: *The Journal of urology* 177 (6), S. 2106–2131. DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.003.

Tilki, Derya; Mandel, Philipp; Seeliger, Flora; Kretschmer, Alexander; Karl, Alexander; Ergün, Süleyman et al. (2015): Salvage lymph node dissection for nodal recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. In: *The Journal of urology* 193 (2), S. 484–490. DOI: 10.1016/j.juro.2014.08.096.

Torre, Lindsey A.; Bray, Freddie; Siegel, Rebecca L.; Ferlay, Jacques; Lortet-Tieulent, Joannie; Jemal, Ahmedin (2015): Global cancer statistics, 2012. In: *CA: a cancer journal for clinicians* 65 (2), S. 87–108. DOI: 10.3322/caac.21262.

Trock, Bruce J.; Han, Misop; Freedland, Stephen J.; Humphreys, Elizabeth B.; DeWeese, Theodore L.; Partin, Alan W.; Walsh, Patrick C. (2008): Prostate Cancer–Specific Survival Following Salvage Radiotherapy vs Observation in Men With Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. In: *JAMA : the journal of the American Medical Association* 299 (23), S. 2760–2769. DOI: 10.1001/jama.299.23.2760.

Unterrainer, Marcus; Niyazi, Maximilian; Ruf, Viktoria; Bartenstein, Peter; Albert, Nathalie L. (2017): The endothelial prostate-specific membrane antigen is highly expressed in gliosarcoma and visualized by 68Ga-PSMA-11 PET: a theranostic outlook for brain tumor patients? In: *Neuro-oncology* 19 (12), S. 1698–1699. DOI: 10.1093/neuonc/nox172.

van den Bergh, Roderick C. N.; van Casteren, Niels J.; van den Broeck, Thomas; Fordyce, Eve R.; Gietzmann, William K. M.; Stewart, Fiona et al. (2016): Role of Hormonal Treatment in Prostate Cancer Patients with Nonmetastatic Disease Recurrence After Local Curative Treatment: A Systematic Review. In: *European urology* 69 (5), S. 802–820. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.11.023.

van den Broeck, Thomas; van den Bergh, Roderick C. N.; Arfi, Nicolas; Gross, Tobias; Moris, Lisa; Briers, Erik et al. (2019): Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. In: *European urology* 75 (6), S. 967–987. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.10.011.

van Hove, Antoine; Savoie, Pierre-Henri; Maurin, Charlotte; Brunelle, Serge; Gravis, Gwenaëlle; Salem, Najj; Walz, Jochen (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. In: *World journal of urology* 32 (4), S. 847–858. DOI: 10.1007/s00345-014-1332-3.

Velikyan, Irina (2013): Prospective of 68Ga-Radiopharmaceutical Development. In: *Theranostics* 4 (1), S. 47–80. DOI: 10.7150/thno.7447.

Vuichoud, Camille; Loughlin, Kevin R. (2015): Benign prostatic hyperplasia: epidemiology, economics and evaluation. In: *The Canadian journal of urology* 22 Suppl 1, S. 1–6.

Wang, M. C.; Papsidero, L. D.; Kuriyama, M.; Valenzuela, L. A.; Murphy, G. P.; Chu, T. M. (1981): Prostate antigen: A new potential marker for prostatic cancer. In: *Prostate* 2 (1), S. 89–96. DOI: 10.1002/pros.2990020109.

Wernicke, A. Gabriella; Edgar, Mark A.; Lavi, Ehud; Liu, He; Salerno, Pamela; Bander, Neil H.; Gutin, Philip H. (2011): Prostate-specific membrane antigen as a potential

novel vascular target for treatment of glioblastoma multiforme. In: *Archives of pathology & laboratory medicine* 135 (11), S. 1486–1489. DOI: 10.5858/arpa.2010-0740-OA.

Witkowska-Patena, Ewa; Giżewska, Agnieszka; Dziuk, Mirosław; Miśko, Jolanta; Budzyńska, Anna; Wałęcka-Mazur, Agata (2019): Diagnostic performance of 18F-PSMA-1007 PET/CT in biochemically relapsed patients with prostate cancer with PSA levels ≤ 2.0 ng/ml. In: *Prostate cancer and prostatic diseases*. DOI: 10.1038/s41391-019-0194-6.

Xue, Jianxin; Qin, Zhiqiang; Cai, Hongzhou; Zhang, Chuanjie; Li, Xiao; Xu, Weizhang et al. (2017): Comparison between transrectal and transperineal prostate biopsy for detection of prostate cancer: a meta-analysis and trial sequential analysis. In: *Oncotarget* 8 (14), S. 23322–23336. DOI: 10.18632/oncotarget.15056.

Yu, Ting; Zhang, Qiongwen; Zheng, Tianying; Shi, Huashan; Liu, Yang; Feng, Shijian et al. (2016): The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures. In: *PloS one* 11 (5), e0154499. DOI: 10.1371/journal.pone.0154499.

Zelevsky, M. J.; Leibel, S. A.; Gaudin, P. B.; Kutcher, G. J.; Fleshner, N. E.; Venkatraman, E. S. et al. (1998): Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* 41 (3), S. 491–500.

Zietman, Anthony L.; Bae, Kyoungwha; Slater, Jerry D.; Shipley, William U.; Efstathiou, Jason A.; Coen, John J. et al. (2010): Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (7), S. 1106–1111. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.8475.

9 Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die bei der promotionsführenden Einrichtung
Fakultät für Medizin

der TUM zur Promotionsprüfung vorgelegte Arbeit mit dem Titel:

PSMA-Liganden PET/CT bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach radikaler
Prostatektomie: Matched-Pair Vergleich von ^{68}Ga -PSMA-11 und ^{18}F -PSMA-1007

in der Fakultät für Medizin, Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik des Klinikums
rechts der Isar der Technischen Universität München

unter der Anleitung und Betreuung durch: Prof. Dr. med. Matthias Eiber und PD Dr.
med. Isabel Rauscher ohne sonstige Hilfe erstellt und bei der Abfassung nur die
gemäß § 6 Ab. 6 und 7 Satz 2 angebotenen Hilfsmittel benutzt habe.

- Ich habe keine Organisation eingeschaltet, die gegen Entgelt Betreuerinnen
und Betreuer für die Anfertigung von Dissertationen sucht, oder die mir
obliegenden Pflichten hinsichtlich der Prüfungsleistungen für mich ganz oder
teilweise erledigt.
- Ich habe die Dissertation in dieser oder ähnlicher Form in keinem anderen
Prüfungsverfahren als Prüfungsleistung vorgelegt.
- Die vollständige Dissertation wurde in der Universitätsbibliothek der
Technischen Universität München veröffentlicht. Die promotionsführende
Einrichtung Fakultät für Medizin und Promotionsbüro der Technischen
Universität München haben der Veröffentlichung zugestimmt.
- Ich habe den angestrebten Doktorgrad noch nicht erworben und bin nicht in
einem früheren Promotionsverfahren für den angestrebten Doktorgrad
endgültig gescheitert.

Die öffentlich zugängliche Promotionsordnung der TUM ist mir bekannt, insbesondere
habe ich die Bedeutung von § 28 (Nichtigkeit der Promotion) und § 29 (Entzug des
Doktorgrades) zur Kenntnis genommen. Ich bin mir der Konsequenzen einer falschen
Eidesstattlichen Erklärung bewusst.

Mit der Aufnahme meiner personenbezogenen Daten in die Alumni-Datei bei der TUM
bin ich einverstanden.

Ort, Datum, Unterschrift des Promovierenden

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Matthias Eiber und Frau PD Dr. med. Isabel Rauscher für die ausgezeichnete Betreuung bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei der gesamten Arbeitsgruppe für die gegenseitige Unterstützung und äußerst kollegiale Atmosphäre während des ganzen Prozesses bedanken.

Des Weiteren will ich besonders Frau PD Dr. med. Isabel Rauscher für die Durchsicht meiner Arbeit meinen Dank aussprechen.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für ihre Ermutigungen und Zusprüche während des gesamten Studiums sowie der Arbeit an dieser Dissertation.