

**TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN**

**Urologische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar**

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

**<sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET basierte Hybridbildgebung in der Diagnostik des  
Prostatakarzinomrezidivs nach radikaler Prostatektomie**

Veronika Elisabeth Beck

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

Vorsitzende/-r: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende/-r der Dissertation: 1. Prof. Dr. Jürgen E. Gschwend  
2. apl. Prof. Dr. Matthias Eiber

Die Dissertation wurde am 23.09.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und  
durch die Fakultät für Medizin am 12.02.2020 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>4</b>
1.1 Prostatakarzinom .....	4
1.2 PET-Bildgebung beim Prostatakarzinom .....	9
<b>2 Fragestellung .....</b>	<b>16</b>
<b>3 Material und Methoden .....</b>	<b>17</b>
3.1 Patientenkollektiv .....	17
3.2 <sup>68</sup> Ga-PSMA-11-PET-Untersuchung .....	20
3.3 Datenauswertung und Befundung der Bilder .....	26
3.4 Statistische Methoden .....	30
3.5 Datenschutz .....	31
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>32</b>
4.1 Detektionsraten im Verhältnis zu klinischen und pathologischen Parametern .....	32
4.1.1 Detektionsraten in Korrelation mit PSA-Werten und PSA-Kinetik .....	32
4.1.2 Einfluss der antihormonellen Therapie auf die Detektionsrate .....	39
4.1.3 Detektionsraten im Verhältnis zum Gleason-Score .....	41
4.1.4 Einfluss der Latenzzeit sowie des T-, N,- und R-Status auf die Detektionsrate ..	43
4.1.5 Multivariate Analyse .....	44
4.2 Vergleich der konventionellen Schnittbildgebung mit der <sup>68</sup> Ga-PSMA-11-PET- Bildgebung .....	46
4.2.1 Beitrag der jeweiligen Komponente zur Detektion von PC-Rezidivläsionen .....	46
4.2.2 Lokalisation des Rezidivs in Relation zu PSA-Level, GSC und PSA-Kinetik ..	52
4.3 Vergleich von PET/CT und PET/MRT unter Verwendung von <sup>68</sup> Ga-PSMA-11 .....	54
<b>5 Diskussion .....</b>	<b>56</b>
<b>6 Zusammenfassung .....</b>	<b>75</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>77</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>89</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>91</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>93</b>

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
APD	Avalanche Photodioden
BCR	biochemisches Rezidiv
BG	Bildgebung
Bq	Becquerels
CT	Computertomographie
DCE	dynamic contrast-enhanced
DWI	diffusion weighted imaging
EAU	European Association of Urology
Ga	Gallium
GSC	Gleason-Score
HTX	antihormonelle Therapie
KM	Kontrastmittel
LK	Lymphknoten
LND	Lymphadenektomie
LSO	Lutetium-Oxyorthosilicat
mpMRT	multiparametrische Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
OSEM	ordered subsets expectation maximisation
PC	Prostatakarzinom
PET	Positronenemissionstomographie
p.i.	post injectionem
PSA	prostataspezifisches Antigen
PSAdt	PSA-Verdopplungszeit (PSA-Doubling time)
PSAvel	PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSA-Velocity)
PSMA	prostataspezifisches Membranantigen
ROC	Receiver-Operating-Characteristics
RP	radikale Prostatektomie
RTX	Strahlentherapie
sLND	Salvage-Lymphadenektomie
SUV	standardized uptake value

## **1. Einleitung**

### **1.1 Prostatakarzinom**

#### **Gesundheitspolitische Bedeutung**

Das Prostatakarzinom (PC) gehört weltweit zu den häufigsten Tumorerkrankungen. Mit einem Anteil von 23,0% steht es bei Männern in Deutschland an erster Stelle aller Krebsneuerkrankungen. Laut dem Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut erkrankten im Jahr 2014 in Deutschland 57.370 Männer an einem PC, 13.704 verstarben daran (ZfKD 2017). Damit ist das PC mit 11,3% die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache bei Männern in Deutschland. Das PC ist eine Erkrankung des höheren Alters; das mittlere Erkrankungsalter betrug 2014 hierzulande 72 Jahre, während es vor dem 50. Lebensjahr nur selten auftritt. Insgesamt liegt das Lebenszeitrisko, an einem PC zu erkranken, für einen Mann in Deutschland bei 11,9%, das Risiko daran zu versterben bei 3,3% (ZfKD 2017). Im Jahr 2009 gab die Europäische Union insgesamt 8,43 Milliarden Euro für die Versorgung des PCs aus. Dies entspricht 7% aller Ausgaben für Krebserkrankungen (Luengo-Fernandez et al. 2013). Über die letzten Jahrzehnte sind eine steigende Inzidenz (insbesondere der frühen Tumorstadien), ein niedrigeres Erkrankungsalter und eine rückläufige Mortalität zu verzeichnen. Mögliche Erklärungen dafür sind verbesserte (PSA-gestützte) Früherkennungsmaßnahmen, Fortschritte im Bereich der Therapie sowie der steigende Anteil der älteren Bevölkerung. Dieser wird mit dem demographischen Wandel und dem Anstieg der Lebenserwartung in Zukunft weiter stark zunehmen (ZfKD 2017). Entsprechend ist ein weiterer Anstieg der Inzidenz des PCs und seines Rezidivs zu erwarten, denen (bildgebende) Diagnostik und Therapie gerecht werden müssen.

#### **Primärtherapie**

Zur Behandlung des PCs stehen mehrere Therapiekonzepte zur Verfügung. Die Auswahl ist individuell zu treffen, wobei Tumorstadium und Gleason Score (GSC), PSA-Wert und PSA-Kinetik sowie Lebenserwartung, Allgemeinzustand, Komorbiditäten und der persönliche Wunsch des Patienten eine Rolle spielen.

In den lokalen Stadien gibt es zwei kurative Therapiemöglichkeiten. Zum einen die radikale Prostatektomie (RP), also die vollständige Exstirpation der Prostata inklusive Kapsel und Samenbläschen. Stadienabhängig kann dabei zusätzlich die Entfernung regionaler Lymphknoten erfolgen. Zum anderen kann eine Strahlentherapie (RTX) in Form einer perkutanen RTX, einer Low-Dose-Rate-Brachytherapie oder einer Kombination beider Verfahren durchgeführt werden. Auch die Kombination aus RP und RTX kann sinnvoll sein, insbesondere bei Hochrisiko-Patienten mit lokal fortgeschrittenen PC. Da in der vorliegenden Arbeit nur Patienten mit Rezidiv nach primärer RP eingeschlossen wurden, wird auf eine Ausführung der RTX sowie der Diagnostik und Therapie des

Rezidivs nach RTX verzichtet. Die deutsche S3-Leitlinie betrachtet die RP und die RTX beim lokal begrenzten PC als gleichwertige Verfahren (Leitlinienprogramm Onkologie 2019). Die RP ist dabei ein sehr häufig gewähltes Therapieverfahren. Die genannten Therapieoptionen können schwere Komplikationen mit einschneidenden Auswirkungen auf die Lebensqualität zur Folge haben, wie etwa erektile Dysfunktion oder Inkontinenz. Daher kann insbesondere Niedrigrisiko-Patienten, deren Lebensqualität oder -erwartung durch das Malignom vermutlich nicht beeinträchtigt werden wird, das Konzept der Aktiven Überwachung („Active Surveillance“) angeboten werden. Hierbei wird die kurative, aber potentiell folgenschwere Therapie unter regelmäßiger Beobachtung (einschließlich PSA-Messungen und Kontrollbiopsien) auf den Zeitpunkt verschoben, an dem sich die Tumorbiologie ändert. Dadurch kann eine Übertherapie vermieden werden. Davon abzugrenzen ist die Strategie des „Watchful Waitings“, einer langfristigen Beobachtung mit palliativer, symptomorientierter Therapiezielsetzung (Leitlinienprogramm Onkologie 2019).

### **Das Prostatakarzinom-Rezidiv**

Nach radikaler Prostatektomie kommt es bei bis zu 35% der Patienten zum Rezidiv (Han et al. 2001, Freedland et al. 2005). Die Diagnostik des Rezidivs erfolgt durch die Messung der Konzentration des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Serum. Der PSA-Wert ist ein für die Prostata organspezifischer, jedoch kein karzinomspezifischer Marker. Nach RP sollte der PSA-Wert spätestens nach vier bis sechs Wochen unter die Nachweisgrenze üblicher PSA-Tests fallen, da das PSA eine Halbwertszeit von etwa drei Tagen hat. Dennoch können verbliebene benigne Zellen einen postoperativ nachweisbaren PSA-Wert verursachen (Fichtner 2006). Deshalb empfehlen die Leitlinien PSA-Messungen in definierten Zeitabständen nach Primärtherapie als zentralen Bestandteil der Nachsorge. Die S3-Leitlinie definiert das biochemische Rezidiv (BCR) je nach Primärtherapie: Nach RP kennzeichnet ein mindestens zweimal gemessener PSA-Anstieg auf  $>0,2$  ng/ml ein BCR (Leitlinienprogramm Onkologie 2019).

Auch wenn die Diagnose eines BCRs bei den meisten Patienten einem klinisch nachweisbaren oder symptomatischen Rezidiv um Jahre vorausgeht, entwickeln keineswegs alle Patienten eine detektierbare Progression. Pound et al. beobachteten 1997 Patienten über ein Zeitintervall von im Median 5,3 Jahren (0,5-15 Jahre) nach, die wegen eines lokal begrenzten PCs radikal prostatektomiert wurden. Bei 15% (315) der Patienten trat ein BCR auf und 34% (103) dieser Patienten entwickelten innerhalb des Studienzeitraums Fernmetastasen. Im Median ging die Diagnose des BCRs der Feststellung von Fernmetastasen um acht Jahre voraus. Wurden Fernmetastasen diagnostiziert, starben die Patienten im Median fünf Jahre später. Der errechnete Anteil der Patienten, die nach 15 Jahren keine Metastasen aufwiesen, lag bei 82% (Pound et al. 1999). Die entscheidende Problematik in der Rezidivdiagnostik liegt also in der Unterscheidung zwischen isoliert biochemischem, lokalem oder systemischem Rezidiv oder dem Vorliegen beider

Entitäten. Auf dieser Grundlage wird über das weitere therapeutische Handeln und somit das onkologische Langzeitergebnis entschieden. Diese Differenzierung stellt sich allerdings als große Herausforderung dar, sowohl für klinische Parameter als auch für die Bildgebung. Wegweisende Faktoren, um das Progressionsrisiko abschätzen zu können, sind die Latenzzeit des PSA-Rezidivs zur RP, die PSA-Kinetik sowie die Histopathologie. Allgemein weisen ein frühes BCR (<3 Jahre postinterventionell), eine kurze PSA-Verdopplungszeit (PSAdt) von <3 Monaten, eine schnelle PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSAvel) von >0,75 ng/ml/Jahr sowie ein hoher GCS (8-10) des Prostatektomiepräparats auf eine systemische Progression hin. Dagegen korrelieren ein späteres BCR, eine längere PSAdt sowie ein niedriger GCS eher mit einem Lokalrezidiv. Darüber hinaus kann der zu erwartende Tumorverlauf nach RP auf der Grundlage von präoperativen PSA-Werten, Tumorstadium, Samenblaseninvasion, Lymphknotenbeteiligung, Kapselinvasion und Status der Schnittränder abgeschätzt werden (Karakiewicz et al. 2005, Eggener et al. 2011). Auf diesen Beobachtungen basierend wurden Nomogramme zur Indikationsstellung einer Salvage-Therapie entwickelt (Stephenson et al. 2007).

### **Therapie des Rezidivs**

Bei Vorliegen von Metastasen ist naturgemäß eine palliative Systemtherapie angezeigt. Ziel ist es, das Fortschreiten des Karzinoms zu verlangsamen und die Lebensqualität des Patienten zu erhalten. Hierzu können neben der Strategie des „Watchful Waitings“ eine Hormon- oder Chemotherapie sowie die gezielte Therapie von Knochenmetastasen, lokoregionäre Maßnahmen, eine adäquate Schmerztherapie oder eine Kombination dieser Möglichkeiten zur Anwendung kommen (Leitlinienprogramm Onkologie 2019).

Beim lokal begrenzten Rezidiv ist dagegen eine Salvage-Therapie mit kurativen Therapieziel möglich. Nach primärer RP ist die einzige Therapieoption mit kurativer Intention die Bestrahlung der Prostataloge. Wird ein PSA-Rezidiv ohne Metastasen festgestellt, ist der Versorgungsstandard die Salvage-Bestrahlung mit einer Dosis von mindestens 66 Grey, auch wenn bildgebungstechnisch oder histologisch kein Rezidiv nachweisbar ist (Leitlinienprogramm Onkologie 2019). Diese S3-Leitlinien-Empfehlung basiert wohl auf einer 635 Patienten mit BCR nach RP umfassenden, retrospektiven vergleichenden Studie von Trock et al., die den Vorteil durch die Salvage-RTX gegenüber der „Wait-and-See-Strategie“ mit einer dreifachen Verlängerung des karzinomspezifischen Überlebens zeigen konnte (Trock et al. 2008). Zudem empfiehlt die S3-Leitlinie mit Empfehlungsgrad A - ebenso wie die EAU-Leitlinie - die RTX möglichst frühzeitig nach der Diagnose des BCRs zu beginnen, und zwar bei PSA-Werten unter 0,5 ng/ml (Mottet et al. 2018, Leitlinienprogramm Onkologie 2019), da viele Studien zeigten, dass das Therapieansprechen auf die Salvage-RTX bei PSA-Werten unter 0,5 ng/ml am effektivsten ist (Stephenson et al. 2007, Ohri et al. 2012, Pfister et al. 2014).

Hormonablativ Therapiemaßnahmen (HTX) gehören beim alleinigem PSA-Relapse nicht zur Standardtherapie (Mottet et al. 2018, Leitlinienprogramm Onkologie 2019). Sie stellen vor allem eine palliative Therapieoption für das fortgeschrittene metastasierte PC dar. Dennoch kann eine adjuvante HTX auch Patienten mit (im Rahmen der RP) histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen angeboten werden. Eine Studie von Swanson et al. konnte für diese Patientengruppe zeigen, dass die krankheitsfreie zehnjährige Überlebensrate bei alleiniger RP mit 0-24% deutlich niedriger lag als die Rate bei der Kombination aus RP und HTX mit 36-76% (Swanson et al. 2006). Dementsprechend wurde auch eine Untergruppe der Patienten dieser Arbeit antihormonell behandelt.

### **Stellenwert der Standardbildgebung in der postoperativen Rezidivdiagnostik**

Zur Standardbildgebung bei Verdacht auf PC-Rezidiv gehören die Magnetresonanztomographie (MRT), die Computertomographie (CT) und die Knochenszintigraphie. Die typischen Rezidivmuster sind isolierte oder kombinierte Lokalrezidive, Lymphknotenmetastasen, Knochenmetastasen und sonstige Fernmetastasen. Ziel ist ein exaktes Re-Staging, um die strategisch richtige Therapieentscheidung treffen zu können. Alle genannten Verfahren sind jedoch insbesondere im niedrigem PSA-Bereich mit geringen Sensitivitäten belastet, weshalb wohl der Nachweis eines Rezidivs von den Leitlinien nicht als Grundlage für die Einleitung einer Salvage-RTX vorausgesetzt wird. Entsprechend gab es bisher keine Standardstrategie bezüglich des Einsatzes der verschiedenen bildgebenden Modalitäten beim BCR nach RP (Leitlinienprogramm Onkologie 2019), so dass die Entscheidung welche und ob überhaupt Bildgebung eingesetzt wird, dem individuellen Arzt oder dem Tumorboard überlassen ist, obwohl es sich hier um ein sehr häufiges klinisches Szenario handelt.

#### Detektion des Lokalrezidivs nach radikaler Prostatektomie

Der transrektale Ultraschall wird aufgrund seiner niedrigen Sensitivität von den Leitlinien nicht für die Beurteilung von Lokalrezidiven nach RP empfohlen. Auch die CT nimmt hier mangels Sensitivität keinen Stellenwert ein (Mottet et al. 2018, Leitlinienprogramm Onkologie 2019). So konnte die CT beispielsweise in einer Studie mit 22 Patienten mit BCR nach RP und bioptisch gesicherten Lokalrezidiven retrospektiv nur 36% dieser Lokalrezidive nachweisen (Krämer et al. 1997). In einer größeren Auswertung der Daten von 86 Patienten mit BCR nach RP konnte die CT das zugrundeliegende Rezidiv nur bei 14% der Patienten detektieren, wobei der durchschnittliche PSA-Wert der Männer mit pathologischer Bildgebung bei 27,4 ng/ml lag (Kane et al. 2003). In der Rezidivdiagnostik findet die CT entsprechend hauptsächlich in Kombination mit der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) Anwendung.

Einen deutlich höheren Stellenwert bei der postoperativen Lokalrezidivdiagnostik nimmt die MRT als das bildgebende Verfahren mit dem größten Weichteilkontrast ein. Die maßgebliche anatomische Sequenz zur Abgrenzung eines Lokalrezidivs von postoperativen Veränderungen im ehemaligen Prostatabett stellt die T2-Wichtung dar. Durch den zusätzlichen Einsatz der multiparametrischen MRT (mpMRT) mit ihren diffusionsgewichteten Sequenzen (DWI-MRT) oder dynamischen kontrastmittelverstärkten Sequenzen (DCE-MRT) kann die Detektionsleistung weiter verbessert werden (Casciani et al. 2008, Panebianco et al. 2013, Barchetti et al. 2014). Die DCE-MRT liefert Informationen über die Durchblutung von Gewebe. Rezidivkarzinome weisen aufgrund ihrer Neovaskularisation und folglich Hyperperfusion oftmals eine charakteristische Kontrastmitteldynamik auf, die die Unterscheidung eines Rezidivs von zum Beispiel narbig-fibrotischen Gewebe mit hoher Genauigkeit erlaubt. Bei durchschnittlichen PSA-Werten von  $<2$  ng/ml zeigte die DCE-MRT eine hohe Sensitivität (71-88%) und Spezifität (89-100%) bei der Lokalrezidivdiagnostik nach RP (Casciani et al. 2008, Sciarra et al. 2008, Cirillo et al. 2009). Im sehr niedrigen PSA-Bereich ist die diagnostische Genauigkeit der mpMRT hierbei jedoch noch nicht sicher beurteilbar, da in der Literatur kontroverse Sensitivitäten von 86% bei PSA-Werten  $<0,4$  ng/ml (Linder et al. 2014) und 13% bei PSA-Werten  $<0,3$  ng/ml (Liauw et al. 2013) zu finden sind.

Potentielle Limitationen der (mp)MRT in der Lokalrezidivdiagnostik nach RP können Störartefakte durch Darmgas oder Clipmaterial im kleinen Becken sein sowie die Möglichkeit, dass eine zeitgleich durchgeführte antiandrogene Therapie die Vaskularisation und die dadurch typische Kontrastmitteldynamik im DCE-MRT reduzieren und somit die diagnostische Genauigkeit der DCE-MRT beeinträchtigen könnte (Beresford et al. 2010).

### Detektion von Metastasen

Da die CT und die MRT Lymphknoten anhand ihrer Größe und Morphologie mit einer Erfassungsgrenze von etwa 8 mm beurteilt und 80% der vom PC metastasenbefallenen Lymphknoten kleiner als 8 mm sind (Heesakkers et al. 2008), sind diese Verfahren hinsichtlich der Detektion von Lymphknotenmetastasen in ihrer Sensitivität limitiert. Eine große Metaanalyse zeigte diesbezüglich eine gleichwertige diagnostische Güte für die CT und MRT, wobei die Sensitivität bei lediglich 42% und die Spezifität bei 82% lag (Hövels et al. 2008).

Auch bei der Detektion von Fernmetastasen des PCs ist die Wertigkeit der CT und MRT grundsätzlich vergleichbar, wobei es Unterschiede in Bezug auf bestimmte Organe gibt. So eignet sich die MRT beispielsweise besser für die Metastasensuche in abdominellen und pelvinen Weichteilorganen, wohingegen die CT der MRT bei der Untersuchung der Lunge überlegen ist (Mottet et al. 2018).

Zur Abklärung von Knochenmetastasen ist das wohl am häufigsten eingesetzte Verfahren die Skelettszintigraphie mit  $^{99m}\text{Tc}$  markierten Diphosphonaten. Allerdings konnten mehrere

Studien nachweisen, dass sie im Falle eines BCRs nach RP bei PSA-Werten <10 ng/ml und langsamer PSA-Kinetik nur sehr selten ossäre Metastasen detektiert (Cher et al. 1998, Kane et al. 2003, Gomez et al. 2004, Okotie et al. 2004). So wurde zum Beispiel in einer Studie mit 414 Skelettszintigraphien von 239 radikal prostatektomierten Männern und PSA-Wiederaanstieg auf 0-10 ng/ml nur bei 4% Skelettmetastasen detektiert; im PSA-Bereich von 10,1-20 ng/ml war dies bei 36% der Patienten der Fall, bei Werten von 20,1-50 ng/ml bei 50% (Dotan et al. 2005). Um unnötige Untersuchungen zu verhindern, empfiehlt die S3-Leitlinie die Durchführung einer Skelettszintigraphie bei asymptomatischen Patienten mit BCR daher erst ab einem Grenzwert von 10 ng/ml (Leitlinienprogramm Onkologie 2019). Bezüglich der Beurteilung von ossärer Metastasierung könnte auch die MRT einen Stellenwert einnehmen. Für das Primärstaging zeigte eine Metaanalyse mit 27 eingeschlossenen Studien bereits eine Überlegenheit der MRT gegenüber der Skelettszintigraphie (Shen et al. 2014). So waren zum Beispiel in einer prospektiven Studie von Lecouvet et al. bei beinahe 40% der untersuchten Prostatakarzinompatienten mit unauffälliger Skelettszintigraphie Knochenmetastasen in der MRT detektierbar (Lecouvet et al. 2012).

Die rein morphologischen Schnittbildgebungen CT und MRT können mit der Positronen-emissionstomographie (PET) - einer funktionellen Stoffwechselbildgebung - kombiniert werden, was einen diagnostischen Zugewinn gegenüber der alleinigen CT oder MRT erbringen kann (siehe 1.2).

## **1.2 PET-Bildgebung beim Prostatakarzinom**

Die PET ist ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren der Nuklearmedizin, also der diagnostische Einsatz radioaktiver Substanzen am menschlichen Körper. Im Unterschied zu anderen Bildgebungsmethoden, die überwiegend die Anatomie des Menschen darstellen, geht es in der nuklearmedizinischen Bildgebung vorrangig um die Bestimmung der Funktion von Organen. Hierfür wird dem Patienten ein radioaktiv markiertes Pharmakon intravenös verabreicht. Der Organismus ist nicht in der Lage, radioaktiv markierte von natürlich vorkommenden Substanzen zu unterscheiden und verstoffwechselt beide ohne Unterschied. Anschließend wird die räumliche Verteilung des Radiopharmakons im zeitlichen Verlauf mittels PET-Detektoren aufgezeichnet, wodurch biochemische Prozesse sichtbar gemacht werden können und Rückschlüsse auf die Stoffwechselaktivität von (Tumor-)Gewebe möglich werden (Glatting et al. 2017).

### **Technische Grundlagen der PET-Bildgebung**

Bei der PET werden Radionuklide verwendet, die Positronen emittieren. Stößt ein Positron auf ein Elektron des angrenzenden Gewebes, kommt es zu einer Vernichtungsreaktion der beiden Teilchen. Dabei entstehen zwei hochenergetische Photonen mit einer Energie von 511 Kiloelektronenvolt, die in einem Winkel von annähernd 180 Grad in entgegengesetzte Richtungen ausgesandt werden. Der PET-Scanner wird aus vielen ringförmig um den Patienten angeordneten Detektoren gebildet. Diese

bestehen wiederum aus einem Szintillationskristall und einem Photomultiplier. Das Prinzip der PET beruht darauf, die Photonenpaare gleichzeitig (koinzident) in je zwei gegenüberliegenden Koinzidenzdetektoren zu registrieren. Nur wenn beide Photonen innerhalb eines definierten Zeitfensters (von meist 4-6 ns) detektiert werden, werden sie als Koinzidenz aufgezeichnet. Treffen die Photonen auf den Szintillationskristall, konvertiert dieser die Photonenenergie in sichtbares oder ultraviolettes Licht. Dieses wird von Photomultipliern gemessen und in elektrische Impulse umgewandelt, welche anschließend computergestützt weiterverarbeitet werden (siehe Abbildung 1). Anhand der detektierten Koinzidenzen kann die dreidimensionale Verteilung des Radionuklids im Körper für unterschiedliche Zeitfenster ermittelt und nach entsprechenden Korrekturvorgängen eine Serie von Schnittbildern errechnet werden (Glatting et al. 2017).

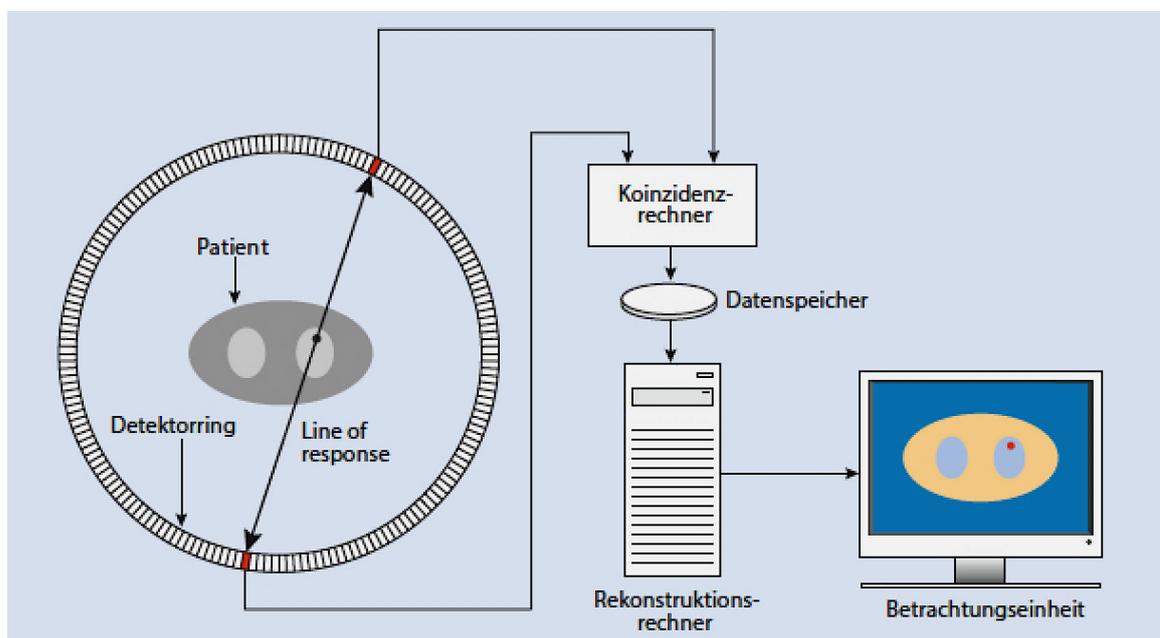


Abbildung 1: Positronenemissionstomografie. Nach dem Positronenzerfall fliegen die Photonen im Winkel von 180 Grad auseinander und werden koinzident in gegenüberliegenden Detektoren gemessen (rot). Die eingehenden Signale werden im Koinzidenzrechner verarbeitet. Nach Korrekturen störender Prozesse erfolgt die Bildrekonstruktion und zuletzt die Betrachtung und Auswertung. Aus (Glatting et al. 2017).

### Kombinierte PET- Bildgebung

Im Vergleich zur CT oder MRT sind sowohl die Ortsauflösung als auch die anatomische Darstellung der PET begrenzt. So liegt die maximal erreichbare räumliche Auflösung kommerzieller PET-Geräte bei 4-6 mm, die der CT und MRT dagegen bei 0,4-1 mm bzw. 0,2-1 mm (Hentschel et al. 2007). Die Kombination der PET mit der CT oder MRT vereint die Vorteile beider Modalitäten und liefert Informationen über funktionelle Prozesse bei präziser räumlicher Auflösung. Diese Kombination kann durch unterschiedliche technische Lösungen verwirklicht werden: Vor der Einführung kombinierter Geräte wurden PET- und CT- bzw. PET- und MRT-Aufnahmen an zwei getrennten

Geräten zeitlich hintereinander durchgeführt. Anschließend erfolgte die Fusion beider Datensätze mit einer speziellen Software. Da sich die Patienten zwischen den beiden Aufnahmen von einem Gerät zum anderen bewegen mussten, war keine exakte Datenüberlagerung von PET- und CT- bzw. PET- und MRT-Bildern möglich, was die zusammenschauende Befundung der Bilder störte (Glatting et al. 2017). Für eine korrektere Übereinstimmung der fusionierten Bilddatensätze wurden daher räumlich zusammenhängende Geräte entwickelt. Hier sind die PET- und CT- bzw. PET- und MRT-Geräte über eine spezielle Shuttleliege miteinander verbunden, so dass der Patient ohne Umlagerung von einem Gerät zum anderen transportiert werden kann. Diese Form der Aufnahmetechnik nennt sich sequenzielle Akquisitionstechnik (Glatting et al. 2017). Letztlich erfolgte die Entwicklung von kombinierten Geräten, bei denen PET und CT bzw. PET und MRT in einem gemeinsamen Gerät untergebracht sind. Bei der PET/CT müssen die Bilder der jeweiligen Modalität jedoch weiterhin sequenziell aufgenommen werden, wobei in der Regel nur 15-20 Minuten zwischen den beiden Aufnahmen vergehen und die Lagerung identisch bleibt (Beyer et al. 2000). In diesem Punkt unterscheidet sich die innovativste Lösung, das vollintegrierte PET/MRT-Hybridssystem von der PET/CT. Und zwar ist der PET-Scanner hier in das MRT-Gerät integriert, so dass PET- und MRT-Bilder tatsächlich simultan akquiriert werden können. Die zeitgleiche Aufnahme stellt nicht nur eine akkuratere anatomische Zuordnung sicher, sondern ermöglicht zusätzlich durch die verbesserte zeitliche Korrelation von PET- und MRT-Aufnahmen kausale Zusammenhänge zuverlässiger darzustellen als bei der sequenziellen Akquisitionstechnik (Pichler et al. 2008). Dies ist insbesondere bei schnell ablaufenden funktionellen Prozessen relevant, beispielsweise bei den verschiedenen Füllungszuständen der Harnblase mit dem Radiopharmakon, das über die Nieren ausgeschieden wird. Darüber hinaus erlaubt die simultane gegenüber der sequenziellen PET/MRT-Aufnahme eine deutliche Reduzierung der Untersuchungszeit für den Patienten (Delso et al. 2011). Während sich die PET/CT bereits 2001 gewinnbringend in der klinischen Routine etabliert hat, ist der Stellenwert der erst seit 2010 kommerziell verfügbaren PET/MRT noch zu untersuchen.

### **Tracer für die PET-Bildgebung beim Prostatakarzinom-Rezidiv**

#### <sup>18</sup>F-FDG

Der generell meistverwendete PET-Tracer in der Tumordiagnostik ist die mit <sup>18</sup>Fluor markierte Fluordesoxyglukose. Sie wird von Karzinomzellen mit hoher Wachstumsrate und dementsprechend gesteigerten Glukosestoffwechsel in hohem Maße aufgenommen, akkumuliert dort und lässt sich durch den PET-Scanner detektieren. <sup>18</sup>F-FDG besitzt keine Spezifität für das PC, das grundsätzlich langsame Wachstumsraten aufweist und meistens nur in seiner aggressiven, entdifferenzierten und kastrationsrefraktären Form einen erhöhten Glukosemetabolismus zeigt (Jadvar 2013). Folglich hat die <sup>18</sup>F-FDG in der PC-(Rezidiv-)Diagnostik keinen Stellenwert. Lediglich für die Prognoseabschätzung sowie für die Evaluation des Ansprechens auf eine Chemotherapie bei

Patienten mit metastasierten kastrationsresistenten PC könnte sie eine Rolle spielen, weil das  $^{18}\text{F}$ -FDG-Uptake bei Therapieansprechen abnimmt (Jadvar et al. 2013).

### $^{11}\text{C}$ -Acetat

$^{11}\text{C}$ -Acetat ist ein Tracer für die Darstellung des Enzyms Fettsäuresynthase, das beim PC und anderen malignen Tumoren häufig überexprimiert ist (Rossi et al. 2003). In einer vergleichenden Studie zeigte  $^{11}\text{C}$ -Acetat einen gleichwertigen Nutzen wie cholinbasierte Tracer (Brogsitter et al. 2013). Für beide Tracer wurde bezüglich des Lymphknoten- und Rezidivstaging eine geringe Sensitivität bei hoher Spezifität festgestellt. Außerdem wird die Detektion von Rezidiven nach RP erst bei PSA-Werten von über 2 ng/ml als suffizient beschrieben (Sandblom et al. 2006, Brogsitter et al. 2013). Insgesamt ist die Datenlage bezüglich des  $^{11}\text{C}$ -Acetat limitiert. Zudem ist der Einsatz von  $^{11}\text{C}$ -Acetat dadurch eingeschränkt, dass der Tracer aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit von 20 Minuten ein entsprechend nahegelegenes oder hauseigenes Zyklotron erfordert (Glatting et al. 2017).

### Radioaktiv markierte Cholinderivate

Die am meisten genutzten und am besten untersuchten Radiotracer in der PET-Bildgebung des PC-Rezidivs stellen die Cholinderivate Cholin und Fluorcholin dar, die mit  $^{11}\text{C}$  oder  $^{18}\text{F}$  radioaktiv markiert werden. Cholin dient der Synthese von Phosphatidylcholin, einem der Hauptbestandteile von Zellmembranen. Typisch für malignes Gewebe sind erhöhte Proliferationsraten, die mit einem gesteigerten Bedarf an Zellwand-Bausteinen einhergehen (Ackerstaff et al. 2001). Entsprechend wird radioaktiv markiertes Cholin in einer Reihe von Karzinomarten, darunter dem PC angereichert, was man sich für die PET-Untersuchung zunutze macht. Dabei sind  $^{11}\text{C}$ -Cholin und  $^{18}\text{F}$ -Cholin in der PC-Diagnostik grundsätzlich als gleichwertig anzusehen, wobei die Anwendbarkeit von  $^{11}\text{C}$ -Cholin aufgrund seiner Halbwertszeit von nur 20 Minuten limitiert ist (Brogsitter et al. 2013).

Für die Primärdiagnostik wird die cholinbasierte PET/CT von den Leitlinien nicht empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie 2019). Bezüglich der Rezidivdiagnostik konnten erste Studien demonstrieren, dass ihr Einsatz die Therapiestrategie bei 18-48% der Patienten mit BCR ändern kann (Soyka et al. 2012, Ceci et al. 2014). Neben einigen positiven Veröffentlichungen finden sich in der Literatur zahlreiche Studien, die eine geringe Sensitivität und Spezifität der Cholin-PET/CT für die Diagnostik des PC(-Rezidivs) belegen, insbesondere bei niedrigen PSA-Werten. Große Metaanalysen zeigen, dass die Detektionsleistung der Cholin-PET/CT in der Rezidivsituation stark von sowohl der Höhe des PSA-Werts als auch von der PSA-Kinetik abhängt (Evangelista et al. 2013, Umbehr et al. 2013, Treglia et al. 2014), wobei hier bei PSA-Werten  $<1$  ng/ml und langsamer PSA-Anstiegsgeschwindigkeit von  $<1$  ng/ml/Jahr nur unzureichende Detektionsraten erreicht werden konnten. In einer 358 PC-Rezidivpatienten nach RP umfassenden Studie von Giovacchini et al. zum

Beispiel lag die Detektionsrate bei PSA-Werten zwischen 0,2 und 1 ng/ml bei nur 19%, stieg aber bei PSA-Werten >3 ng/ml auf 82% (Giovacchini et al. 2010). Entsprechend findet die Cholin-PET/CT in der S3-Leitlinie bezüglich der Diagnostik des PC-Rezidivs keine Erwähnung, in der EAU-Leitlinie wird ihre Durchführung in der Rezidivsituation erst ab PSA-Werten von 1-2 ng/ml empfohlen (Mottet et al. 2018). Da eine Salvage-RTX wie gesagt jedoch möglichst bei PSA-Werten <0,5 ng/ml begonnen werden sollte, ist diese Beschränkung der Cholin-PET/CT problematisch.

Die Limitationen der vorgestellten PET-Tracer führten in den letzten Jahren zu intensiver Forschungstätigkeit zur Entwicklung besserer Tracer. Dabei gelangen insbesondere Liganden des prostataspezifischen Membranantigens (PSMA) als vielversprechender Ansatz in den Vordergrund, welche im Folgenden vorgestellt werden.

### Das prostataspezifische Membranantigen als Zielstruktur

Das prostataspezifische Membranantigen (PSMA), auch als Folathydrolase I oder Glutamatcarboxypeptidase II bekannt, ist ein Typ-II-Glykoprotein, dessen physiologische Funktion noch nicht vollends verstanden ist (Leek et al. 1995). PSMA ist ein Transmembranprotein mit einer Größe von etwa 100 Kilodalton und besteht aus einem kurzen intrazellulären Anteil (19 Aminosäuren), einem transmembranen Anteil (24 Aminosäuren) und einem langen extrazellulären Anteil (707 Aminosäuren) (siehe Abb. 2). PSMA wird in der gesunden Prostata auf der apikalen Membran des Epithels, das die Prostatadrüsengänge umgibt, exprimiert (Leek et al. 1995). Neoplastische oder dysplastische Veränderungen gehen oft mit einem Transfer des PSMA von der apikalen zur basolateralen Membran, also der luminalen Oberfläche der Prostatagänge, einher (Murphy et al. 1998, Ghosh et al. 2004).

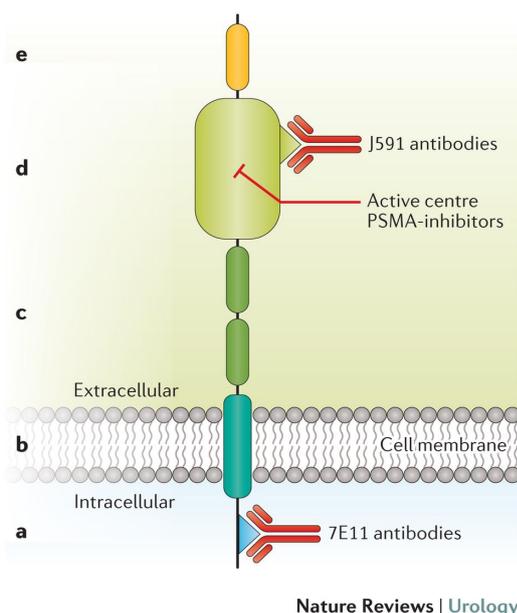


Abbildung 2: Schematische Darstellung des prostataspezifischen Membranantigens und dessen Bindungsstellen für Liganden und Antikörper.

**a:** Die kurze intrazelluläre Komponente mit ihrer Bindungsstelle für 7E11 Antikörper (z.B. ProstaScint)

**b:** Der hydrophobe Transmembranabschnitt.

**c-e:** Der große extrazelluläre Anteil des PSMA bestehend aus:

**c:** zwei Domänen unbekannter Funktion,

**d:** der katalytischen Domäne mit Bindungsstellen für J591 Antikörper und der Substraterkennungsstelle für PSMA-Inhibitoren und

**e:** der letzten Komponente, deren Funktion noch unbekannt ist.

Aus (Maurer et al. 2016a).

Anders als der Name vermuten lässt, wird PSMA nicht ausschließlich von Prostataepithelzellen exprimiert, sondern kommt physiologischerweise auch in anderen Gewebearten wie etwa dem Gehirn, den Speicheldrüsen, der Milz, dem Dünndarm oder im proximalen Tubulus der Nieren vor (Troyer et al. 1995, Silver et al. 1997, Murphy et al. 1998). Keine physiologisch erhöhte Expression zeigen jedoch Lymphknoten und Knochen, die beiden Hauptmetastasierungsorte des PCs (Silver et al. 1997, Afshar-Oromieh et al. 2013). Nach der Bindung eines PSMA-spezifischen Liganden werden PSMA und Ligand rezeptorgetriggert durch Endozytose in die Tumorzelle internalisiert. Während das PSMA anschließend in lysosomalen oder endosomalen Kompartimenten gespeichert oder ins Zytoplasma freigesetzt wird, kann der Ligand in der Zelle intensiv anreichern (Rajasekaran et al. 2003, Ghosh et al. 2004). Aufgrund dieser vorteilhaften Eigenschaft eignet sich PSMA als hervorragende Zielstruktur zur bildgebenden Diagnostik, aber auch zur Therapie des PCs. Für die Bildgebung konnten hochaffine PSMA-Rezeptor-spezifische Radiotracer entwickelt werden, die das Potential haben, die PET-Diagnostik des PCs entscheidend voranzubringen (siehe PSMA-markierende Tracer).

PSMA stellt sich aus weiteren Gründen als ein attraktives Target für die Bildgebung des PCs dar: auf PC-Zellen und deren Metastasen ist die PSMA-Expression bei den meisten Prostatakarzinomen auf das bis zu 100-1000fache gesteigert, während PSMA in anderen Geweben nicht oder kaum hochreguliert ist (Silver et al. 1997, Bostwick et al. 1998, Wibmer et al. 2015). Dadurch lässt sich ein starker Tumor-zu-Hintergrund-Kontrast beobachten, was wiederum die Sensitivität der Läsionsdetektion erhöhen kann (Afshar-Oromieh et al. 2015).

Ein weiterer Vorteil neben der Tumorspezifität ist, dass das erhöhte PSMA-Expressionsniveau auf PC-Zellen unabhängig von deren Proliferationsraten und Stoffwechselaktivität zu sein scheint (Düwel et al. 2016, Glatting et al. 2017). Zum einen ist dies gerade beim meist langsam wachsendem Prostatakarzinom für eine gute Bildqualität wichtig. Zum anderen kann dadurch eine zuverlässigere Differenzierung zwischen entzündlichen bzw. regenerativen Prozessen und malignen Transformationen vorgenommen werden, was ein wesentlicher Vorteil von PSMA-Tracern gegenüber Cholin-Derivaten oder  $^{18}\text{F}$ -FDG ist (Düwel et al. 2016).

Zudem konnte eine Korrelation zwischen erhöhter PSMA-Expression und negativen Prognosefaktoren gezeigt werden. Eine wesentliche PSMA-Überexpression wurde bei hohen Gleason-Scores (Perner et al. 2007), zunehmender Kastrationsresistenz und antiandrogener Therapie (Wright et al. 1996, Evans et al. 2011), aggressiveren und fortgeschrittenen PCs sowie bei frühen Rezidiven (Bostwick et al. 1998, Perner et al. 2007) festgestellt. Ross et al. demonstrierten in einer Studie mit 136 PC-Patienten, dass bei Männern, in deren Prostatektomiepräparaten eine PSMA-Überexpression immunhistochemisch nachgewiesen werden konnte, häufiger und auch früher Rezidive auftraten als bei Patienten ohne PSMA-Überexpression (Ross et al. 2003). Grundsätzlich kann also die Intensität der PSMA-Expression durch die PSMA-PET-Hybridbildgebung non-invasiv dargestellt werden. Dementsprechend hat

sie das Potential, zukünftig als prognostischer Marker einen Beitrag zur Einschätzung der Tumoraggressivität und des Risikos auf ein Rezidiv leisten zu können (Ross et al. 2003), was wiederum die Therapieentscheidung und somit das onkologische Outcome des Patienten beeinflussen könnte.

### **Radioaktiv markierte PSMA-Liganden**

Auf der Suche nach einem geeigneten PSMA-spezifischen Liganden wurden bereits verschiedene Tracerklassen wie etwa peptidbasierte Verbindungen oder Antikörper evaluiert. Unter die letztgenannte Gruppe fällt der erste klinisch verwendete Tracer zur spezifischen PC-Diagnostik ProstaScint® ( $^{111}\text{In}$ -Capromabpendetide). Auch wenn er aufgrund seiner unzureichenden diagnostischen Aussagekraft kaum mehr Anwendung findet, sollte er hier erwähnt werden, weil er weltweit der bisher einzige von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassene PSMA-spezifische Tracer für die Diagnostik des PC-Rezidivs ist (Taneja 2004). Die beiden oben genannten Tracerkategorien wurden zu Gunsten der Gruppe der niedermolekularen Inhibitoren weitestgehend verlassen, da letztere besonders vorteilhafte Eigenschaften zeigten: Ihre geringe Größe erlaubt eine relativ schnelle Verteilung im Körper und eine gute Gewebepenetration, auch in sehr dichtes Tumorgewebe. Zudem werden sie meist zügig aus dem Blutkreislauf eliminiert, verstoffwechselt und ausgeschieden. Dies führt zu hohen Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnissen, was eine sensitive Visualisierung des Tumorgewebes und folglich hohe Detektionsraten ermöglichen kann (Afshar-Oromieh et al. 2015, Glatting et al. 2017). Die niedermolekularen, PSMA-spezifischen Inhibitoren lassen sich in die Gruppen der phosphatbasierten, thiolbasierten und harnstoffbasierte Verbindungen klassifizieren, welche mit unterschiedlichen Radionukliden markiert werden können (Glatting et al. 2017). Einige dieser Tracer gelten als besonders aussichtsreich, namentlich  $^{18}\text{F}$ -DCFBC (Cho et al. 2012, Rowe et al. 2015), BAY1075553 (Beheshti et al. 2012) und  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL (Chen et al. 2011, Szabo et al. 2015). Besonderes Interesse jedoch weckte der mit  $^{68}\text{Ga}$ -markierte hochaffine, harnstoffbasierte Inhibitor  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11, auch  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC genannt, der sich aus dem Komplexbildner HBED-CC und dem Motiv Glutamat-Harnstoff-Lysin (Glu-NH-CO-NH-Lys) zusammensetzt. Dieser Ligand wurde vom Arbeitskreis um Herrn Professor Eisenhut am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg entwickelt und erreichte seit seiner klinischen Einführung 2011 eine starke nationale und internationale Verbreiterung.

## 2. Fragestellung

Die wissenschaftliche Studienlage zur  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT, insbesondere aber zur  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/MRT, stellte sich zu Beginn des Forschungsprojektes als limitiert dar. Das lag zum einen an der eingeschränkten Verfügbarkeit des neuartigen, kostenintensiven PET/MRT-Hybridgeräts und zum anderen daran, dass die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Bildgebung für den Einsatz in der Patientenversorgung erst seit 2011 - und damit nur etwas über ein Jahr seit Beginn der Datensammlung für diese Arbeit - zur Verfügung steht.

Ziel dieser Arbeit war es, als große Studie einen Beitrag zur Datenlage über die Wertigkeit der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT -und PET/MRT zu leisten und den potentiellen Einfluss verschiedener Faktoren bei Patienten mit PC-Rezidiv nach RP zu untersuchen.

Folgende Fragestellungen wurden in den Untersuchungen und Auswertungen dieser Arbeit adressiert:

- Die jeweiligen Detektionsraten der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT- und PET/MRT-Untersuchung in Bezug auf den PSA-Wert, die PSA-Velocity und die PSA-Verdopplungszeit
- Der Einfluss einer antihormonellen Therapie innerhalb der letzten 6 Monate vor der Bildgebung auf die Detektionswahrscheinlichkeit
- Die Detektionsraten für malignitätsverdächtige Herde in Relation zum Gleason-Score
- Der Zusammenhang zwischen der Detektionsrate und dem T-, N,- und R-Status sowie der Latenzzeit zwischen der RP und dem Auftreten des BCRs
- Der jeweilige Beitrag der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Komponente sowie der morphologischen Bildgebung bei der Detektion malignitätssuspekter Herde
- Die Lokalisation des Rezidivs in Korrelation mit dem PSA-Level, der PSA-Kinetik und dem Gleason-Score des Prostatektomiepräparats
- Der Vergleich der Detektionsraten der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT und der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/MRT

Hinzukommend werden die vorliegenden Ergebnisse aus den  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT- und PET/MRT-Untersuchungen mit der bereits existierenden Literatur verglichen. Außerdem werden sie im Vergleich zur etablierten, cholinbasierten PET/CT diskutiert.

Zudem soll eine Beurteilung über den aktuellen Stellenwert der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT –und PET/MRT in der Rezidivdiagnostik des PCs vorgenommen werden, die die Auswahl eines passenden Patientenguts, das von der Untersuchung profitiert, erleichtern und einen Ansatz für prospektive klinische Studien bieten kann.

### 3. Material und Methoden

#### 3.1 Patientenkollektiv

Zur Durchführung dieser retrospektiven Studie wurden die Daten aller Patienten, die eine  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT oder  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/MRT-Untersuchung zur Rezidivdiagnostik erhielten, aus der Datenbank des Instituts für Nuklearmedizin am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München untersucht. Die Bildgebung fand hier im Zeitraum von November 2012 bis Mai 2014 statt.

Als allgemeine Einschlusskriterien in die zu untersuchende Patientenkohorte galten:

- die Einwilligungsfähigkeit des Patienten
- die histologisch gesicherte Diagnose des Prostatakarzinoms (durch Stanzbiopsie und/oder Operationspräparat)
- eine zuvor durchgeführte radikale Prostatektomie mit oder ohne pelvine Lymphadenektomie im Sinne einer kurativen Therapie
- ein steigender, in mindestens zwei Messungen bestätigter PSA-Wert von  $\geq 0,2$  ng/ml zum Untersuchungszeitpunkt
- Durchführung der  $^{68}\text{Ga}$ -11-PSMA-Untersuchung im Institut für Nuklearmedizin am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München

Ausschlusskriterien waren:

- eine bekannte Überempfindlichkeit gegenüber einem der Inhaltsstoffe des eingesetzten Radiopharmakons
- ausgeprägte Klaustrophobie
- eine der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-Bildgebung vorausgegangene experimentelle Therapie mit PSMA-Liganden
- Kontraindikationen gegen eine CT wie etwa die Applikation von Kontrastmittel (KM) bei bekannter Überempfindlichkeit gegenüber KM (z.B. bei Jodallergie), Niereninsuffizienz oder unbehandeltem Hyperthyreoidismus
- Kontraindikationen gegen eine MRT wie Metallimplantate (z.B. bestimmte Kochleaimplantate oder Herzklappen), Herzschrittmacher, frische Endoprothesen, subkutane Injektionssysteme (z.B. Schmerzmittel- oder Insulinpumpen) oder metallische Fremdkörper, großflächige Tätowierungen im Untersuchungsgebiet, nicht zu entfernende Piercings oder magnetische Zahnimplantate

Insgesamt entsprachen 317 Patienten den Einschlusskriterien. 248 Patienten erhielten eine  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT, 69 eine  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/MRT. Die Abbildung 3 stellt die Altersverteilung des gesamten Patientenkollektivs dar. Der GSC des Prostatektomiepräparats konnte bei 282 Patienten (89%) in Erfahrung gebracht werden, wobei der Anteil der PET/CT-Patienten und

PET/MRT-Patienten mit vorliegendem GSC im jeweiligen Kollektiv mit 88,3 % (219/248) bzw. 91,2% (63/69) in etwa vergleichbar war. Der PSA-Wert zum Zeitpunkt der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Bildgebung war bei allen Patienten bekannt. Die PSA-Kinetik konnte bei jeweils 58% der Patienten der beiden Kollektive ermittelt werden.

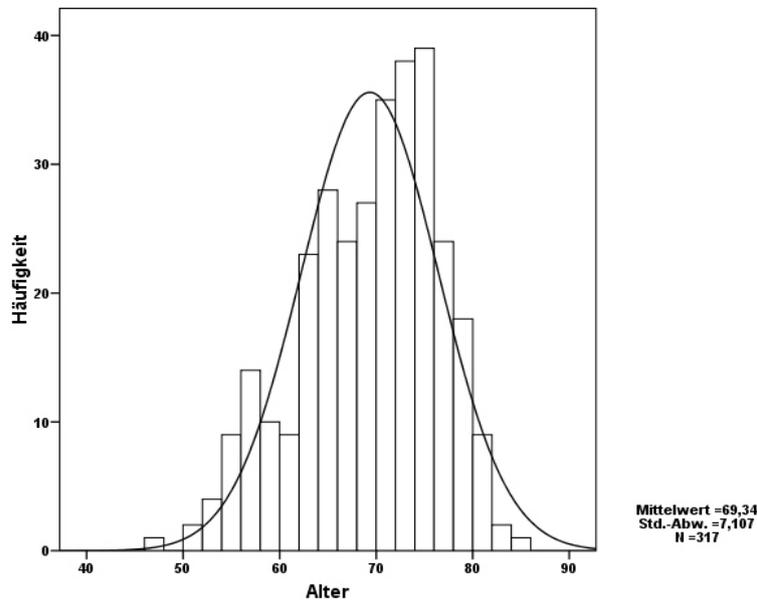


Abbildung 3: Altersverteilung des gesamten Patientenkollektivs (n=317)

Neben der RP erhielt ein Teil der Patienten vor der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Untersuchung weitere PC-bezogene Vorbehandlungen. Bei 28 Patienten wurde eine adjuvante RTX durchgeführt, bei 114 Patienten eine Salvage-RTX. 23 Patienten wurden sowohl mit einer Salvage-RTX als auch mit einer Androgendeprivation behandelt. Bei diesen 23 Patienten lag die HTX mehr als 6 Monate zur  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Diagnostik zurück. Weitere 30 Patienten wurden bis zu 6 Monate vor der Bildgebung ausschließlich antihormonell behandelt. 87 Patienten standen innerhalb der 6 Monate vor der Bildgebung unter einer HTX. Bei 12 Patienten wurde eine Salvage-Lymphadenektomie vor der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Untersuchung durchgeführt. Ein Patient erhielt vor der RP eine Brachytherapie, ein Patient eine Chemotherapie nach RP.

Die Daten der eingeschlossenen Patienten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Patienteneigenschaften

	<b>Gesamtkollektiv</b>	<b>PET/CT-Kollektiv</b>	<b>PET/MRT-Kollektiv</b>
Anzahl der Patienten	317	248	69
Alter	70 (46-85)	70 (46-85)	70 (51-80)
Gleason-Score bei RP	7 (5-10)	7 (5-10)	7 (5-9)
≤ 7	159	121	38
≥ 8	123	98	25
PSA-Wert zum Zeitpunkt der Bildgebung (ng/ml)	1,80 (0,2-59,4)	2,0 (0,2-59,4)	1,1 (0,2-30,0)
PSAdt <sup>1</sup> (Monate)	6,6 (0,4-158,4)	6,6 (0,4-158,4)	6,7 (1,2-47,1)
PSAvel <sup>1</sup> (ng/ml/Jahr)	1,0 (0,1-42,5)	1,3 (0,1-42,5)	0,6 (0,1-6,0)
Zeitraum zwischen RP und Bildgebung (Monate)	64,0 (0-262)	69,5 (0-262)	49,0 (2-229)
TNM-Stadium			
T1-T2, N0	92	68	24
T3-T4, N0	115	91	24
Jedes T, N1	74	59	15
R1	105	87	18
Therapie vor Bildgebung:			
Prostatektomie			
Primäre RP	310	241	69
Salvage RP nach RTX	7	7	0
RTX			
Adjuvant	28	23	5
Salvage	137	109	28
HTX innerhalb der letzten 6 Monate vor der Bildgebung			
Nein	178	135	43
Ja	87	70	17
Chemotherapie innerhalb der letzten 6 Monate vor der Bildgebung			
Nein	316	247	69
Ja	1	1	0
sLND	12	9	3

HTX=Hormontherapie, PSAdt= PSA-Verdopplungszeit, PSAvel= PSA-Velocity, RP= radikale Prostatektomie, RTX= Strahlentherapie, sLND= Salvage-Lymphadenektomie

Angegeben sind absolute Werte oder Median, Minimum und Maximum

<sup>1</sup> Die PSAdt und PSAvel waren bei 184 Patienten bekannt

### 3.2 $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Untersuchung

#### $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 als Radiotracer

Den wesentlichen Bestandteil des Radiopharmakons bildet das mit  $^{68}\text{Ga}$ -markierte HBED-CC-Konjugat des PSMA-spezifischen Pharmacophore Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx)-HBED-CC, wie in der Abbildung 4 gezeigt. Der Radiotracer wurde in der hauseigenen Radiopharmazie des Klinikums rechts der Isar hergestellt.

Das  $^{68}\text{Ga}^{3+}$  (Halbwertszeit 68 min) wurde mit einem  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ - Radionuklidgenerator (iThemba Labs, Faure, Südafrika) mithilfe eines vollautomatischen Moduls (Scintomics, Fürstenfeldbruck, Deutschland) sowie Einwegkassetten und Reagenzienkit (ABX, Radeberg, Deutschland) nach den Richtlinien der Good Manufacturing Practice erzeugt. Anschließend wurde es mit dem HBED-CC-Ligand zusammengeführt. Das Endprodukt, die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-Ligand-Komplex-Lösung, wurde in isotonischer phosphatgepufferter Kochsalzlösung eluiert und nach anschließender Filtersterilisation zur Qualitätskontrolle freigegeben. Hinsichtlich des genauen Herstellungsverfahrens wird auf vorausgegangene Publikationen verwiesen (Eder et al. 2012, Schäfer et al. 2012, Martin et al. 2014).

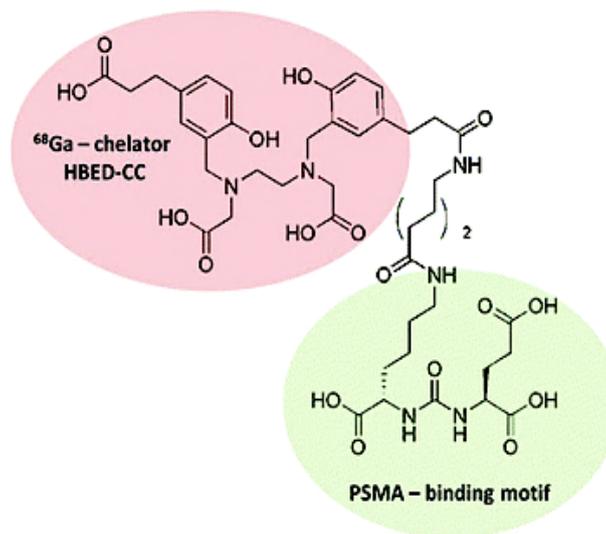


Abbildung 4: Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx)-HBED-CC bestehend aus dem  $^{68}\text{Ga}$ -Chelator HBED-CC (rote Fläche) und einem PSMA-bindenden Motiv (grüne Fläche). Aus (Eder et al. 2012).

Nach erfolgter Aufklärung wurde jedem Patienten eine Sicherheitsvenenverweilkanüle in den Größen 18-G oder 20-G in eine Armvene appliziert. Darüber erfolgte die Injektion der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-Lösung, welche mit 10 Milliliter Kochsalzlösung nachgespült wurde. Die vorgesehene Aktivität lag bei 1,8-2,2 MBq pro Kilogramm Körpergewicht. Abweichungen der injizierten Radiotracer-Aktivitäten wurden zum einen durch die kurze Halbwertszeit von  $^{68}\text{Ga}$  verursacht und zum anderen durch die variablen Elutions-Effizienzen, die sich im Laufe der Standzeit eines

$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  Radionuklidgenerators ergaben. Die tatsächlich applizierte Menge des Tracers wurde dadurch bestimmt, dass die Aktivität der Spritze jeweils vor und nach der Injektion mit einem Aktivimeter gemessen wurde, die beiden Messzeitpunkte daraufhin dokumentiert wurden und die Differenz schließlich zerfallskorrigiert berechnet wurde.

Außerdem wurde den Patienten, bei denen keine Kontraindikation vorlag, ein Diuretikum (Furosemid 20 mg) verabreicht, um Artefaktbildungen durch Traceranreicherung im Harntrakt zu minimieren. Aus demselben Grund wurden die Patienten direkt vor der Untersuchung aufgefordert, ihre Harnblase zu entleeren. Zudem erhielten alle Patienten ein orales Kontrastmittel (300 mg Telebrix). Eine eventuell bestehende hormonablative Therapie sollte vor der Untersuchung nicht pausiert werden.

Die PET-Akquisition sollte etwa 60 Minuten nach der Tracerinjektion beginnen. Diese Zeiteinheit hat sich auch durch weitere erste Studien als Standard etabliert (Afshar-Oromieh et al. 2012, Afshar-Oromieh et al. 2014b).

Alle Aufnahmen wurden, wie in der klinischen Routine üblich, in Rückenlage mit über dem Kopf verschränkten Armen durchgeführt.

Bei keinem der Patienten traten untersuchungsbedingte Nebenwirkungen auf.

### **$^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT-Untersuchung**

Die Untersuchungen der Patienten dieser Arbeit wurde mit einem Biograph mCT Scanner (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) im Institut für Nuklearmedizin am Klinikum rechts der Isar durchgeführt. Dabei handelt es sich um ein Kombinationsgerät aus PET und CT, das eine sequentielle Bildakquisition ermöglicht.

Die Patienten sollten nüchtern (mindestens vier Stunden keine Nahrungsaufnahme) zur Untersuchung erscheinen. Zum Ausschluss von Kontraindikationen gegen Kontrastmittel wurden sie im Vorfeld gebeten, ihren aktuellen TSH-Wert sowie Kreatinin-Wert mitzubringen. Ansonsten erfolgte keine weitere Vorbereitung der Patienten, weil bisher keine Hinweise auf Beeinträchtigung der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-Untersuchung z.B. durch Medikamente oder Nahrungsmittel bekannt sind.

Für die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT wurde den Patienten durchschnittlich  $155,5 \pm 27,4$  MBq (Minimum: 88 MBq, Maximum: 240 MBq, Median: 151 MBq) des Radiopharmakons injiziert. Im Durchschnitt erfolgte die Bild-Akquisition  $54,1 \pm 7,1$  min (Minimum: 35 min, Maximum: 74 min, Median: 53 min) nach der Tracergabe.

Zunächst wurde eine low-dose **CT-Aufnahme** ohne Kontrastmittel angefertigt, um später eine Schwächungskorrektur vornehmen zu können. Anschließend wurde eine CT in der portalvenösen Phase 80 Sekunden nach der Injektion des intravenösen Kontrastmittels (Imeron 300,

1,5 ml pro Kilogramm Körpergewicht, maximal 120 ml) von der Schädelbasis bis zur Mitte des Oberschenkels durchgeführt. Die CT-Aufnahmen wurden mit definierten Atemprotokollen durchgeführt. Die Notwendigkeit dafür ergibt sich daraus, dass die CT-Aufnahme nur sehr kurz ist, während die PET-Messung eine zeitliche Mittelung über mehrere Minuten darstellt. Dabei können Bewegungen des Patienten beispielsweise durch Atmung zu Artefakten und dadurch letztlich zu Fehldiagnosen führen. Durch gezielte Atemkommandos können die PET-Aufnahmen, die einer bestimmten Bewegungsphase angehören, den entsprechenden CT-Datensätzen dieser Atmungsphase zugeordnet werden, was eine präzisere anatomische Überlagerung beider Bilder ermöglicht (Beyer et al. 2003, Beyer et al. 2005).

Unmittelbar im Anschluss an die CT-Aufnahmen erfolgte die **PET-Untersuchung** in 3D-Technik. Sie erfolgte in umgekehrter Reihenfolge, also von der Mitte des Oberschenkels bis zur Schädelbasis, um die verringerte  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-Anreicherung in der Harnblase nach der Entleerung auszunutzen, bevor sie sich im Laufe der Untersuchung wieder füllt. Insgesamt waren 4-5 Bettpositionen nötig. Die Akquisitionszeit pro Tischposition betrug 3-4 Minuten. Bezüglich weiterer genauer technischer und logistischer Angaben zur angewandten PET/CT-Untersuchung wird auf eine Publikation von Boellaard et al. verwiesen (Boellaard et al. 2015).

In der Nachbearbeitung wurden alle Emissionsdaten hinsichtlich Zufallsereignisse sowie Zerfallszeit, Streulicht und Dämpfung korrigiert und die Bilder mit einem Gauß'schen Filter geglättet (5mm Halbwertsbreite). Außerdem erfolgte die Bildrekonstruktion mithilfe eines iterativen 3-D „ordered subset expectation maximization“ (OSEM 3-D)-Algorithmus mit zwei Iterationen und acht subsets. Für die Berechnung der Schwächungskorrektur der PET/CT Emissionsdaten wurden Daten aus der CT ohne Kontrastmittel verwendet, wie von Kinahan et al. beschrieben (Kinahan et al. 1998).

### **$^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/MRT-Untersuchung**

Die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/MRT-Untersuchung erfolgte ebenfalls in der Abteilung für Nuklearmedizin des Klinikums rechts der Isar und zwar mit einem Ganzkörper-PET/MRT-System (Siemens Biograph mMR, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland), das zur simultanen PET- und MRT-Bildakquisition imstande ist.

Die MRT-Komponente bildete ein 3 Tesla MRT-Scanner mit einer maximalen Gradientenfeldstärke von 45 mT/m und einer maximalen Anstiegsrate von 200 T/m/sec in alle drei Richtungen. Zur Optimierung der Bildqualität wurden zusätzlich zu den integrierten Standardkörperspulen für die Signaldetektion Körperspulen für eine homogenere Radiofrequenz-Übertragung eingesetzt.

Während sich die Kopplung aus PET und CT in einem Gerät ohne wesentliche Änderung der Technologie oder der Leistungsfähigkeit verwirklichen lässt, ist die Kombination aus PET und MRT in einem Gerät technisch höchst anspruchsvoll und erfordert grundlegende technische Verände-

rungen und Entwicklungen, insbesondere bezüglich der Detektorkonfiguration. Das dabei größte Problem liegt in der Tatsache, dass die Funktion der (in 1.2. erwähnten) Photomultiplier der PET durch das starke Magnetfeld, die sich schnell ändernden Gradientenfelder sowie durch die Radiofrequenzsignale der MRT maßgeblich beeinträchtigt wird. Außerdem eignen sich die Photomultiplier aufgrund ihrer Größe nicht für den Einbau in die MRT-Gantry (Pichler et al. 2008, Delso et al. 2011). Daher setzt sich die PET-Komponente bei dem in dieser Studie verwendeten Siemens Biograph mMR aus MRT-kompatiblen Avalanche Photodioden (APD) anstelle von Photomultipliern in Verbindung mit Lutetium-Oxyorthosilicat (LSO)-Szintillationskristallen zusammen. Die durch die Photonen erzeugten Szintillationen im LSO-Szintillationskristall werden mithilfe von Lichtleitern aus dem Magnetfeld herausgeführt, mittels APD gemessen und anschließend digital weiterverarbeitet. Da die PET-Detektoren im simultanen PET/MRT mit dem Magnetfeld der MRT interferieren können und das die Bildqualität verschlechtern würde, sind die PET-Detektoren im Siemens Biograph mMR durch ein Kupfergehäuse abgeschirmt. Bezüglich der genauen technischen Daten des Hybridgeräts wird auf Publikationen von Delso et al. und Pichler et al. verwiesen (Pichler et al. 2008, Delso et al. 2011).

Die Patienten wurden wie bei der PET/CT gebeten, nüchtern zur Untersuchung zu erscheinen. Nach der Aufklärung erfolgte die Injektion von durchschnittlich  $142,9 \pm 26,2$  MBq des Radiopharmakons (Minimum: 87 MBq, Maximum: 203 MBq, Median: 145 MBq). Zeitgleich wurde das Diuretikum verabreicht und anschließend das orale Kontrastmittel. Bei der PET/MRT erhielten die Patienten zusätzlich eine rektale Füllung mit einem negativen Kontrastmittel (100-150 ml). Letzteres ermöglicht eine verbesserte Abgrenzung des Rektums gegenüber Nachbarstrukturen, wie beispielweise Lymphknoten oder verbliebenen Anteilen der Samenblasen im Resektionsareal. Die Aufnahme der Bilder erfolgte durchschnittlich  $62,7 \pm 23,9$  min (Minimum: 40 min, Maximum: 187 min, Median: 55 min) nach der Tracerinjektion.

Für die Bilder des Beckens wurde kein Atemkommando gegeben; die Bilder des Thorax und des Abdomens wurden mithilfe von Atemkommandos in der endexpiratorischen Phase akquiriert (Delso et al. 2011, Souvatzoglou et al. 2013a). Dafür wurde dem Patienten ein Detektor auf das Abdomen gelegt, der seine Atemkurve aufnahm. Die Atemkurve wurde dem Untersucher auf dem Bildschirm angezeigt, so dass er die Atemkommandos auf die Atemlage des Patienten abstimmen konnte.

Der maximale Bildbereich von 160 cm in Kombination mit der automatischen Tischverschiebung ermöglichte die komplette Messung von der Mitte des Oberschenkels bis zur Schädelbasis ohne Umlagerung des Patienten.

Die Akquisitionszeit pro Bettposition betrug 4-6 Minuten, um eine gute Bildqualität der PET-Aufnahme zu erreichen und um gleichzeitig MRT-Sequenzen aufnehmen zu können. Im Gegensatz zur CT werden bei der MRT je nach klinischer Fragestellung eine Vielzahl unterschiedlicher Sequenzen verwendet. In dieser Studie wurden folgende MRT-Sequenzen durch-

geführt: Zur Schwächungskorrektur wurde zuerst eine koronale T1-gewichtete volumeninterpolierte 3D-Gradientenechosequenz mit Zwei-Punkt-Dixon Verfahren durchgeführt. Anschließend kamen folgende Sequenzen zur Anwendung: Auf T1-gewichtete Turbospinechosequenzen (TSE) und T2-gewichtete HASTE (half-Fourier acquisition single-shot turbo spin-echo) mit Fettsuppression von der Schädelbasis bis zum Oberschenkel folgten axiale T2-gewichtete TSE-Sequenzen, axiale diffusionsgewichtete Sequenzen sowie axiale DCE-Sequenzen mit Gadolinium als Kontrastmittel, jeweils des Beckens zur Beurteilung eines potentiellen Lokalrezidives. Abschließend wurde zur Beurteilung von insbesondere Lungen-, abdominalen und pelvinen Metastasen eine axiale VIBE (volume-interpolated breath-hold examination) mit Gadolinium durchgeführt. In Tabelle 2 sind die genauen verwendeten Sequenzen des Untersuchungsprotokolls mit technischen Details aufgeführt.

Wie bei der PET/CT wurden die Emissionsdaten hinsichtlich Zufallsereignisse, Streulicht und Dämpfung korrigiert. Die Schwächungskorrektur wurde bei der PET/MRT mithilfe der Dixon-Sequenzen durchgeführt (Souvatzoglou et al. 2013a). Die Rekonstruktionen erfolgten unter Verwendung des OSEM-3D-Algorithmus mit zwei Iterationen und 21 Subsets sowie Gauß'scher Filterung.

Region	Sequenz	Bild-ebene	Atem-triggerung	SD (mm)	Gap (%)	Schichten (n)	AZ (min:s)	TR/TE (ms)	Matrix	FOV (mm)	Auflösung (mm2)	GRAPPA
Schädelbasis bis Oberschenkel	3D T1 VIBE DIXON	koronar	Atemanhalt	3,12	0	128	0:19	3,60/ 1,23-2,46 <sup>1</sup>	192x121	500	4,1x2,6	2
Schädelbasis bis Oberschenkel	T1 TSE	koronar	Atemanhalt bei Thorax + Abdomen	5	30	25	1:11	600/8,7	384x230	450	2,0x1,2	2
Schädelbasis bis Oberschenkel	T2 HASTE fettgesättigt	axial	Freie Atmung	5	20	25	1:08	1600/95	320x260	380	1,5x1,2	2
Prostata	T2 TSE	axial	Freie Atmung	3	20	31	4:47	4610/101	320x310	200	0,6x0,6	2
Prostata	DWI (b-Werte 0,400, 800 mm <sup>2</sup> /s)	axial	Freie Atmung	3,6	0	20	5:39	4500/93	160x120	260	2,2x1,6	2
Prostata	DCE	axial	Freie Atmung	3,6	0	20	5:24	4,83/1,87	192x132	260	2,0x1,4	2
Lungen	3D VIBE + KM	axial	Atemanhalt	4	0	72	0:18	3,24/1,23	320x240	400	1,7x1,3	2
Schädelbasis bis Oberschenkel	3D VIBE + KM	axial	Atemanhalt	5	0	44	0:16	3,29x1,16	320x260	460	1,8x1,4	2

Tabelle 2: Verwendete Sequenzen. AZ = Akquisitionszeit, DCE = dynamic contrast-enhanced, DWI = diffusion-weighted imaging, FOV= Field of view, GRAPPA = generalized autocalibrating partially parallel acquisition (als integrierte parallele Akquisitionstechnik, iPAT; Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland), HASTE = half-Fourier acquisition single-shot turbo spin-echo, KM = Kontrastmittel, SD = Schichtdicke, TE = echo time, TR = repetition time, TSE = turbo spin-echo, VIBE = volume-interpolated breath-hold examination

<sup>1</sup> Fettsättigungstechniken nach Dixon benötigen zwei Repetitionszeiten

### 3.3 Datenauswertung und Befundung der Bilder

Je ein Facharzt für Nuklearmedizin und Radiologie lasen die Datensätze unabhängig voneinander aus und lösten Unstimmigkeiten einvernehmlich auf.

Die Bildanalyse erfolgte an einer Workstation mit geeigneter Software, Syngo TrueD (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) für die Auswertung der PET-Bilder und Easy Vision (Philips, Best, Niederlande) für die Darstellung der CT- bzw. MRT-Datensätze. Die Software für die Befundung der PET/CT- bzw. PET/MRT-Bilder ermöglicht die zeitgleiche Darstellung der PET-, CT- bzw. MRT-, und PET/CT- bzw. PET/MRT-Fusionsschnittbilder in axialer, koronarer und sagittaler Ebene. Zudem erlaubt sie die parallele Visualisierung von morphologischem und funktionellem Bild in derselben Schnittebene. Außerdem ermöglicht sie die Messung von sog. SUV-Werten und die Anwendung von SUV-Schwellen (siehe unten).

Die Bilder der unterschiedlichen Modalitäten CT bzw. MRT und PET wurden zunächst separat begutachtet. Zuerst erfolgte die Befundung der MRT- bzw. CT-Bilder, im Anschluss die der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Bilder durch Betrachtung der axialen, koronaren und sagittalen Schnittbilder. Zuletzt wurden die fusionierten PET/CT und PET/MRT-Bilder ausgewertet, welche den wichtigsten Beitrag zur exakten Lokalisation PET-positiver Läsionen beitragen konnten.

Die Bildanalyse erfolgte entsprechend der allgemein anerkannten radiologischen und nuklearmedizinischen Kriterien. In der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET wurde jeder fokale  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-Uptake, der sich stärker als das Hintergrundsignal darstellte und nicht mit physiologischer Tracerakkumulation erklärbar war, als malignitätsverdächtig gewertet. Es wurden sowohl die Bilder mit Schwächungskorrektur als auch die ohne Schwächungskorrektur begutachtet, um Artefakte beispielsweise durch Patientenbewegungen oder Metallimplantate bei der CT identifizieren zu können. An den schwächungskorrigierten PET-Schnittbildern konnten semiquantitative Informationen bezüglich der regionalen Aktivitätskonzentrationen von suspekten, PSMA-positiven Herden gewonnen werden. Hierzu konnte der „maximum standardized uptake value“ (SUVmax) verwendet werden, der die zerfallskorrigierte Radioaktivitätskonzentration in einer Zielstruktur im Verhältnis zur injizierten Aktivität pro Körpervolumen wiedergibt (Glatting et al. 2017). Die Einstellung einer SUV-Schwelle ermöglichte zudem eine bessere Abgrenzung und Beurteilung von PSMA-anreichernden Läsionen zum umgebenden Gewebe. Dennoch war das Hauptkriterium für die endgültige Diagnosestellung die visuelle Auswertung der Bilder. Die SUVmax-Werte spielten hierbei keine entscheidende Rolle, da bisher noch kein Nachweis dafür vorliegt, dass bestimmte SUV-Werte die Differenzierung in benigne und maligne zulassen.

In der **CT** wurden beispielsweise pelvine und/oder retroperitoneale Lymphknotenvergrößerungen auf über 8 mm als suspekt betrachtet, ebenso wie raumfordernde sklerotische Läsionen, die nicht durch degenerative Veränderungen erklärbar waren.

In der **MRT** wurden Läsionen im Prostatabett als suspekt für ein Lokalrezidiv beurteilt, wenn sie sich in der T1-Wichtung isointens zur umgebenden Beckenmuskulatur zeigten sowie in der T2-Wichtung hyperintens mit früher Kontrastmittelaufnahme (Cirillo et al. 2009, Vargas et al. 2012). Bezüglich der Beurteilung von Lymphknoten galten dieselben Malignitätskriterien, Größe und Lokalisation wie für die CT. Vor allem T1-gewichtete Sequenzen konnten zur Erkennung von Lymphknotenvergrößerungen beitragen. Knochenmetastasen konnten insbesondere in der nativen T1-Wichtung als im Vergleich zur umgebenden Muskulatur hypo- oder isointense Herde im Markraum detektiert werden. In den DCE-Sequenzen zeigten sich Lokalrezidive für gewöhnlich durch eine frühe arterielle Kontrastmittelaufnahme sowie durch ein schnelles Auswaschen.

In Zusammenschau der Informationen aus den Fusionsbildern und den PET- und morphologischen Bildern für sich genommen wurde die finale Einschätzung der Dignität eines Herdes vorgenommen und eine Diagnose sowie Differenzialdiagnosen bezüglich eines lokalen Rezidivs, Lymphknotenmetastasen sowie Knochen- oder sonstigen Metastasen formuliert. Auffällige Befunde wurden als verdächtig oder hochgradig suspekt eingeordnet.

## **Ermittlung der Daten**

### Erhobene Parameter

Zur Sammlung der Patientendaten wurde eine Microsoft Excel-Tabelle (Microsoft Office 2010, Microsoft Corporation, Redmond, USA) auf einem Passwort-geschützten Institutsrechner erstellt. Folgende Parameter wurden darin erfasst:

- Karzinomrelevante Daten: Alter des Patienten, Datum der Erstdiagnose, initialer PSA-Wert, GSC der Stanzbiopsie, Datum der Primärtherapie, Form der Primärtherapie (nur RP, RP + RTX, RP + Brachytherapie, RP + HTX), Histologie des Prostataresektats (T-Status, N-Status, Anzahl der entnommenen Lymphknoten, Anzahl der positiven Lymphknoten, R-Status und GSC)
- Daten vor der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET-Bildgebung: Therapien nach RP (Salvage-Operation inklusive Histologie, RTX, HTX, Chemotherapie), antiandrogene Therapie innerhalb der letzten 6 Monate vor PSMA-PET (ja/nein), Chemotherapie aktuell oder bereits erhalten (ja/nein), Begleiterkrankungen (vor allem Malignome), PSA-Werte im Jahr vor der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET-Diagnostik (mindestens zwei Werte), weitere Bildgebungen mit Ergebnissen
- Variablen der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET-Untersuchung: Datum, letzter PSA-Wert, PSA-Velocity, PSA-Verdopplungszeit, Modalität (PET/CT, PET/MRT oder beides), Patienten-

gewicht, injizierte Aktivität in MBq, Zeit zwischen Tracer-Injektion und Bildakquisition, Lokalisation der tumorsuspekten Herde, Beitrag der jeweiligen Komponente (CT bzw. MRT und PET) zur Detektion

- Follow-up-Parameter: weiteres Procedere (Salvage-OP, Salvage-RTX, HTX, palliativ, „wait-and-see“, Alpharadin-Therapie), bei Salvage-OP Art der Operation (sekundäre Lymphadenektomie, PSMA-Radioguided Surgery) mit Datum, Histologie und Tumorentität (Adenokarzinom oder Sonstige), PSA-Werte nach der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET-Bildgebung

Das Tumorstaging wurde gemäß der TNM-Klassifikation der Union internationale contre le cancer (UICC) vorgenommen (Wittekind et al. 2005). Zum Zeitpunkt dieser Studie war die 7. Auflage der UICC gültig (Wittekind et al. 2010).

Für das histologische Grading war zum Zeitpunkt der Studie die Version des modifizierten Gleason-Scores entsprechend der Konsensuskonferenz der International Society of Urological Pathology und der WHO von 2005 gültig (Epstein et al. 2005, Epstein 2010).

Gemäß der S3-Leitlinie wurde in dieser Studie ein BCR nach RP als ein in zwei Messungen bestätigter ansteigender PSA-Wert >0,2 ng/ml angesehen (Leitlinienprogramm Onkologie 2019).

#### Vorgehen zur Datengewinnung

Die Erhebung der Daten verlief in mehreren Schritten. Ein Teil der oben genannten Parameter konnte durch die gezielte Recherche in Krankenhausakten gewonnen werden. Dazu zählten Patientenakten, Arztbriefe aus der Behandlung in der Urologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin oder niedergelassenen Arztpraxen, Pflegeberichte, Operations-, Pathologie- und Anästhesieberichte sowie Laborbefunde. Diese waren in elektronischen Dokumentationssystemen archiviert, im SAP (Walldorf, Deutschland) des Instituts für Urologie sowie im Picture Archiving and Communication System des Instituts für Nuklearmedizin des Klinikums rechts der Isar.

Zudem wurde jedem Patienten im Rahmen der klinischen Routine am Tag der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET-Untersuchung ein Fragebogen ausgehändigt, in dem neben dem aktuellen PSA-Wert folgende Daten registriert wurden:

- a) Erstdiagnose  
Datum, Alter, initialer PSA-Wert, Biopsien, Ergebnis der Biopsien (Anzahl befallener Biopsien und GSC), TNM-Stadium
- b) Bisher erfolgte Bildgebung  
Knochenszintigraphie, CT, MRT inklusive Datums und Ergebnis

c) Therapie

Bisherige Behandlung und Therapie in den letzten 6 Monaten (Totaloperation, RTX, Brachytherapie, HTX, Chemotherapie, jeweils mit Datum bzw. Zeitraum)

d) Einverständniserklärung

Durch Angabe seiner Telefonnummer und/oder der Telefonnummer seines behandelnden Arztes stimmte der Patient einer telefonischen Befragung zur Gewinnung fehlender Informationen zu. Durch seine Unterschrift erlaubte der Patient der Speicherung seiner Daten.

Zur Verlaufskontrolle und Überprüfung der Befundungsqualität wurde nach Abschluss der Patientenaufnahme in die Studie ein Follow-up durchgeführt. Dazu wurde ein weiterer Fragebogen mit der Bitte um Übermittlung folgender, neuer Angaben verschickt: weiterer PSA-Verlauf, folgende Untersuchungsergebnisse, Form und Details weiterer Therapien seit der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET-Diagnostik. Zusätzliche Informationen bezüglich Nachfolgeuntersuchungen und -Behandlungen konnten zudem durch Zugriff auf die genannten Archive z.B. in hauseigenen Operationsberichten mit histopathologischer Auswertung der Operationspräparate oder durch CTs zur Bestrahlungsplanung sowie durch Telefonate mit weiteren behandelnden Ärzten gewonnen werden.

#### Berechnung der PSA-Kinetik

Bei einer Untergruppe der Patienten wurde die PSA-Kinetik bestimmt und im Zusammenhang mit den Detektionsraten untersucht. In diese Untergruppe wurden nur Patienten einbezogen, bei denen mindestens zwei PSA-Messungen nach dem PSA-Anstieg, also insgesamt mindestens drei PSA-Werte vorlagen.

Unter Verwendung des Kalkulators des Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) wurden die PSA-Verdopplungszeit (PSAdt) und PSA-Velocity (PSAvel) ermittelt (MSKCC 2019).

### 3.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung wurde anhand der Statistiksoftware SPSS Version 22.0 (IBM Corp., Armonk, New York, USA) durchgeführt.

Alle Daten werden durch den Mittelwert, die Standardabweichung, den Median und die Spanne dargestellt. P-Werte  $<0,05$  wurden als statistisch signifikant gewertet.

Um auf etwaige Unterschiede der Detektionsraten zwischen den jeweiligen Subgruppen zu testen, wurde der zweiseitige Chi-Quadrat-Test verwendet. Bei kleinen Fallzahlen wurde das Ergebnis des Chi-Quadrat-Test mit dem exakten Test nach Fisher überprüft.

Zur Untersuchung von Unterschieden zwischen zwei Patientengruppen bezüglich ordinalen Variablen, wie dem PSA-Wert, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet, wenn die Daten nicht normalverteilt waren.

Korrelationen zwischen dem Ergebnis der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-Bildgebung und klinischen bzw. pathologischen Merkmalen wurden anhand der logistischen Regressionsanalyse untersucht. Um die Güte der Anpassung des Modells an die Daten zu bewerten, wurden der Hosmer-Lemeshow Test und Nagelkerkes R-Quadrat verwendet. In keinem in dieser Arbeit aufgeführten logistischen Modell zeigten die Tests mangelnde Anpassung.

- Der PSA-Wert wurde als stetige Variable und in den vier Subgruppen 0,2 -  $<0,5$ , 0,5 -  $<1$ , 1 -  $<2$  und  $\geq 2$  ng/ml ausgewertet.
- Der GSC wurde zum einen als stetige Variable und zum anderen in den beiden Kategorien  $\text{GSC} \leq 7$  und  $\geq 8$  analysiert.
- Die Dauer zwischen der RP und der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-Diagnostik wurde ebenfalls als stetige Variable sowie in folgende Gruppen kategorisiert untersucht:  $\leq 12$ , 13-36, 37-60, 61-84, 85-108, 109-132 und  $\geq 133$  Monate.

Die Einteilung dieser Merkmale in stetig oder kategorial änderte das Ergebnis der multivariaten logistischen Regressionsanalyse in keiner Auswertung signifikant. Kategoriale Variablen waren das Vorliegen einer HTX innerhalb der letzten 6 Monate vor Bildgebung (ja oder nein) und die Art der Bildung (PET/CT oder PET/MRT).

Auch die Assoziation zwischen den Ergebnissen der Bildgebung und den Merkmalen PSA<sub>dt</sub> und PSA<sub>vel</sub> wurde untersucht. Diese Variablen waren jedoch nur bei einem kleineren Anteil der Patienten vorhanden; ihre Hinzunahme in das logistische Modell reduzierte die Fallzahl von 282 auf 167. Um die statistische Validität der Auswertungen zu stärken, wurden die beiden Variablen in einem separaten Modell untersucht. Dabei wurden sie zum einen als stetige Variablen und zum anderen in folgenden Gruppen untersucht: PSA<sub>vel</sub>  $<1$ , 1 -  $<2$ , 2 -  $<5$  und  $\geq 5$  ng/ml/Jahr und PSA<sub>dt</sub>  $\leq 4$ ,  $>4$  - 6 und  $>6$  Monate. Auch hier machte die Behandlung als stetige oder kategoriale Variablen in keiner Analyse einen signifikanten Unterschied.

Unter Verwendung aller vorliegenden PSA-Werte wurde eine receiver-operating-characteristic-Kurve (ROC-Kurve) ermittelt. Hierbei wird für jeden PSA-Wert eine Beurteilung angegeben, inwieweit bei diesem PSA-Wert mit einer positiven oder negativen Bildgebung zu rechnen ist. Dafür wurden die Sensitivität und die Falsch-Positiv Rate (1-Spezifität) gegeneinander aufgetragen. Um den besten PSA-Cutoff-Wert zu bestimmen, wurde das Wertepaar Sensitivität und 1-Spezifität bestimmt, für das der euklidische Abstand zum Optimum (Sensitivität=1 und 1-Spezifität=0) minimal ist.

### **3.5 Datenschutz**

Die retrospektive Auswertung der Daten wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München genehmigt. Alle Daten wurden vertraulich behandelt und unterliegen der Schweigepflicht. Die Bearbeitung der Datenbank erfolgte an klinikinternen Computern ohne Netzwerkzugang, zu denen nur autorisierte Mitarbeiter Zugang hatten. Vor der statistischen Auswertung enthielt die Tabelle keine Daten, die die Identifizierung eines Patienten ermöglicht hätten. Alle Vorgaben der Erklärung von Helsinki sowie die Vorgaben der Ethikkommission und die Richtlinien des Datenschutzes wurden erfüllt.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Detektionsraten im Verhältnis zu klinischen und pathologischen Parametern

#### 4.1.1 Detektionsraten in Korrelation mit PSA-Werten und PSA-Kinetik

##### PSA-Werte

Zur Untersuchung einer Korrelation zwischen der Höhe des PSA-Werts und der Detektionswahrscheinlichkeit wurden alle 317 Patienten eingeschlossen. Bei 89,5% der PET/CT-Patienten und bei 75,4% der PET/MRT-Patienten konnte mindestens eine PC-suspekte Läsion in der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET-Untersuchung detektiert werden, insgesamt bei 86,4%. Die unterschiedlichen Manifestationsorte des Rezidivs sind in Tabelle 3 aufgelistet. Beispiele typischer Befunde zeigen die Abbildungen 7 und 8.

	<b>Gesamt</b> (n=317)	<b>PET/CT</b> (n=248)	<b>PET/MRT</b> (n=69)
Lokalrezidiv	105	85	20
Lymphknotenmetastasen			
abdominopelvin	161	131	30
supradiaphragmatisch	16	13	3
Knochenmetastasen	98	89	9
andere Metastasen (z.B. Lunge, Leber)	16	12	4
kein Rezidiv	43	26	17

Tabelle 3: Lokalisationen der Rezidivläsionen in der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET-Bildgebung

Der durchschnittliche PSA-Wert lag im PET/CT-Kollektiv bei  $4,4 \pm 6,7$  ng/ml (0,2 – 59,4 ng/ml, Median 2,0 ng/ml), im PET/MRT-Kollektiv bei  $2,6 \pm 4,4$  ng/ml (0,2 – 30,0 ng/ml, Median 1,1 ng/ml), insgesamt bei  $4,0 \pm 6,3$  ng/ml (0,2 – 59,4 ng/ml, Median 1,8 ng/ml). Zur genaueren Untersuchung des Verhältnisses des PSA-Levels zur Detektionsrate wurden die Patienten entsprechend ihres PSA-Werts zum Zeitpunkt der Untersuchung in folgende vier Gruppen eingeteilt: 0,2 - <0,5, 0,5 - <1, 1 - <2 und  $\geq 2$  ng/ml. Die Tabellen 4 und 5 zeigen die Detektionsraten in Bezug auf die jeweilige PSA-Subgruppe für das jeweilige Kollektiv. Die Daten aus diesen Tabellen wurden zur Erstellung der Abbildungen 5 und 6 verwendet, wobei die PSMA-positiven Läsionen in verdächtig und hochgradig suspekt unterteilt wurden.

Sowohl im Gesamtkollektiv als auch im PET/CT- und PET/MRT-Kollektiv war der Einfluss des PSA-Levels auf die Detektionsrate mit einem jeweiligen p-Wert von  $<0,001$  statistisch signifikant. In allen Kollektiven hatten Patienten mit positiver Bildgebung signifikant höhere PSA-Werte als Patienten mit negativer Bildgebung (p-Wert jeweils  $<0,05$ ).

Tabelle 4: Detektionsraten in Korrelation zum PSA-Wert im Gesamtkollektiv (n=317)

PSA-Wert (ng/ml)	Detektion von PC-Läsionen	Keine Detektion von PC-Läsionen
0,2 - <0,5	18 (48,6%)	19 (51,4%)
0,5 - <1	37 (77,1%)	11 (22,9%)
1 - <2	79 (90,8%)	8 (9,2%)
≥2	140 (96,6%)	5 (3,4%)
Gesamt	274 (86,4%)	43 (13,6%)

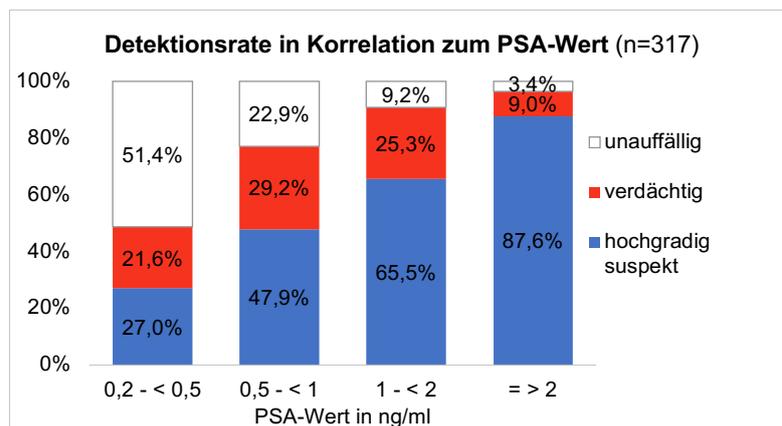


Abbildung 5: Verhältnis des PSA-Werts zur Detektionswahrscheinlichkeit tumorsuspekter Befunde in der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET-Diagnostik im gesamten Kollektiv (n=317)

Tabelle 5: Detektionswahrscheinlichkeit der jeweiligen Modalität in Abhängigkeit vom PSA-Wert

PSA-Wert (ng/ml)	<sup>68</sup> Ga-PSMA-11-PET/CT (n=248)		<sup>68</sup> Ga-PSMA-11-PET/MRT (n=69)	
	Detektion von PC-Läsionen	Keine Detektion von PC-Läsionen	Detektion von PC-Läsionen	Keine Detektion von PC-Läsionen
0,2 - <0,5	11 (57,9%)	8 (42,1%)	7 (38,9%)	11 (61,1%)
0,5 - <1	24 (72,7%)	9 (27,3%)	13 (86,7%)	2 (13,3%)
1 - <2	67 (93,1%)	5 (6,9%)	12 (80,0%)	3 (20,0%)
≥2	120 (96,8%)	4 (3,2%)	20 (95,2%)	1 (4,8%)
Gesamt	222 (89,5%)	26 (10,5%)	(75,4%)	17 (24,6%)

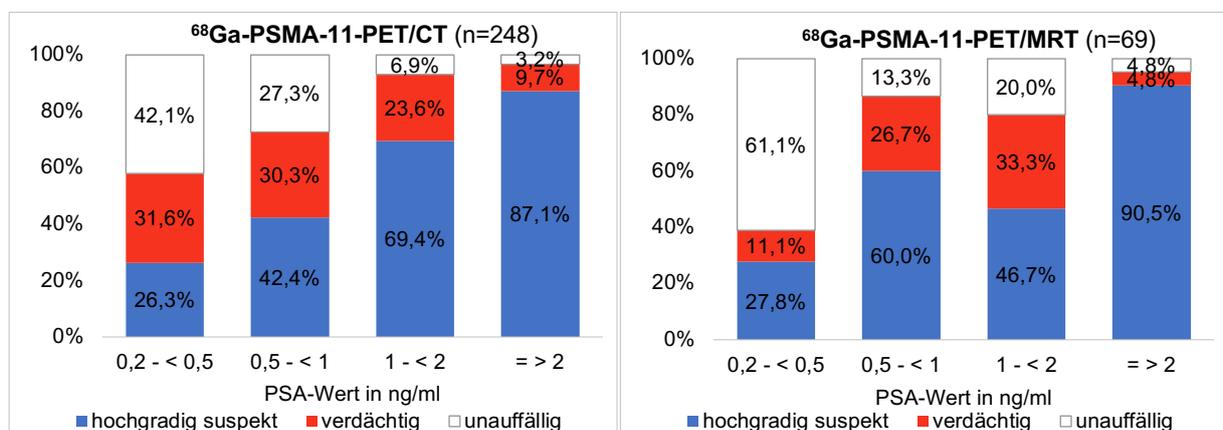


Abbildung 6: Detektionsraten der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET/CT und -PET/MRT in Korrelation zum PSA-Wert

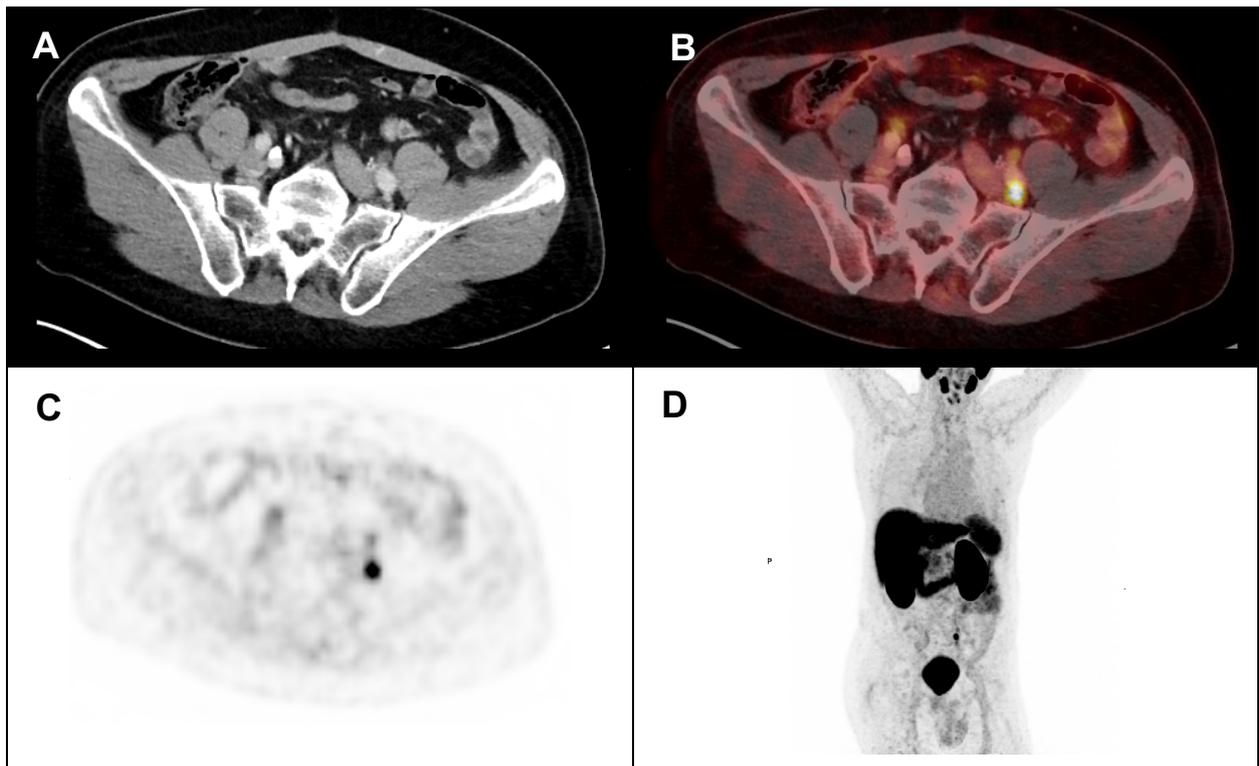


Abbildung 7:  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT-Bilder eines 72-jährigen Patienten 16 Jahre nach RP (12/1998; GSC 9), HTX (09/2003) bei Lokalrezidiv und steigendem PSA-Wert von 1,25 ng/ml (01/2014). Die PET- und fusionierten PET/CT-Bilder (C bzw. B) zeigen ein intensives fokales Traceruptake in Projektion auf einen in der CT (A) kaum vergrößerten Lymphknoten links iliakal. Eine sLND im März 2014 sicherte die Diagnose der Lymphknotenmetastase. D: Ganzkörper-Maximumintensitätsprojektion der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET

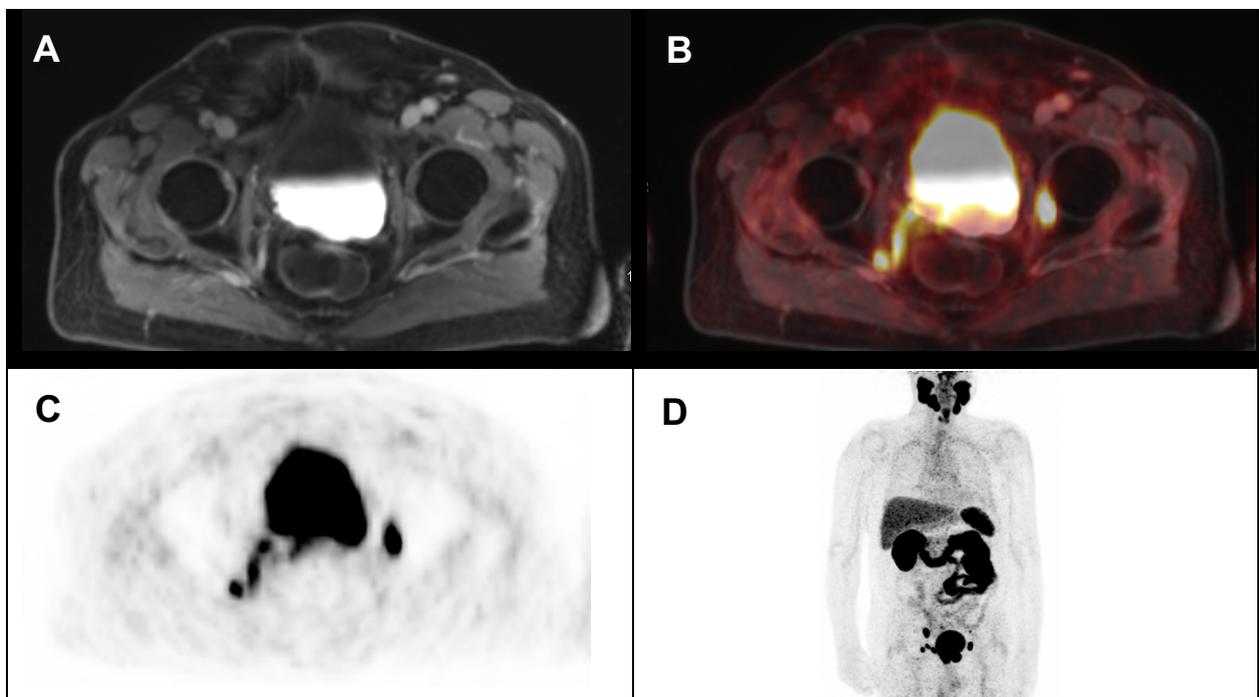


Abbildung 8:  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/MRT-Bilder eines 78-jährigen Patienten 3 Jahre nach RP (05/2011; GSC 9; pT2c, pN0 (0/9), R0) mit steigendem PSA-Wert von 30 ng/ml (01/2014). Die MRT (A) zeigt im Bereich der ehemaligen Prostataloge neben einer Verdickung der mesorektalen Faszie rechts pararektal ein noduläres Gewebepuls rechts medial, das sich in der PET (C) und der fusionierten PET/MRT (B) als Raumforderung mit intensiver Tracerbelegung im Sinne eines Lokalrezidives darstellt. Im linken und rechten Acetabulum zeigen sich malignitätssuspekte Läsionen wie bei össären Filiae. D: Ganzkörper-Maximumintensitätsprojektion der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET

## ROC-Analyse

In der ROC-Analyse des gesamten Kollektivs (Abb. 9) ließ sich ein PSA-Wert von 0,93 ng/ml als optimaler cut-off Wert zur Unterscheidung zwischen positiven und negativen  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Befunden mit einer Fläche unter der Kurve von 0,815 (95%KI= 0,748 – 0,881), feststellen.

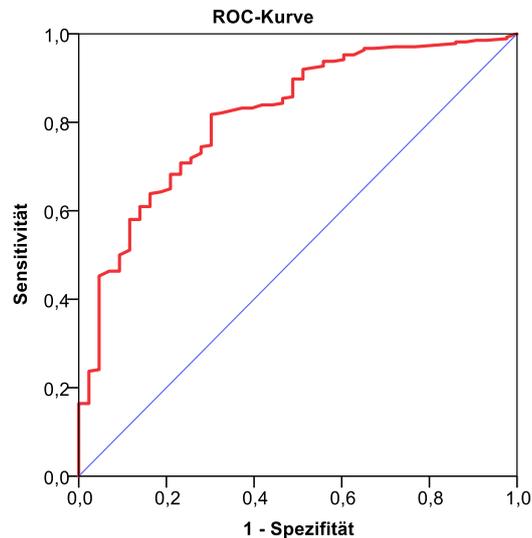


Abbildung 9: ROC-Analyse des gesamten Kollektivs (n=317) mit einem PSA-Wert von 0,93 ng/ml als optimalen Grenzwert zur Unterscheidung zwischen Patienten mit positiver und negativer  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Bildgebung

## PSA-Velocity

Die PSAvel konnte bei jeweils 58% der Patienten des PET/CT-Kollektivs (n=144) und des PET/MRT-Kollektivs (n=40) bestimmt werden. Durchschnittlich lag sie bei  $3,5 \pm 6,2$  ng/ml/Jahr (0,1 – 42,5 ng/ml/Jahr, Median 1,3 ng/ml/Jahr) im PET/CT-Kollektiv, bei  $1,2 \pm 1,3$  ng/ml/Jahr (0,1 – 6,0 ng/ml/Jahr, Median 0,6 ng/ml/Jahr) im PET/MRT-Kollektiv und insgesamt bei  $3,0 \pm 5,6$  ng/ml/Jahr (0,1 – 42,5 ng/ml/Jahr, Median 1,0 ng/ml/Jahr). Die Patienten wurden in folgende vier Gruppen unterteilt: <1, 1 - <2, 2 - <5 und  $\geq 5$  ng/ml/Jahr. Die Detektionsraten der verschiedenen Kollektive in Abhängigkeit von der PSAvel sind in den Tabellen 6 und 7 bzw. den Abbildungen 10 und 11 wiedergegeben.

Bei Betrachtung des gesamten Kollektivs hatte die PSAvel einen signifikanten Einfluss auf die Detektionsrate ( $p=0,007$ ). In diesem Kollektiv hatten die Patienten mit positiver Bildgebung signifikant höhere PSAvels als Patienten mit unauffälligen Befunden ( $p= <0,001$ ). Bei der Untersuchung der einzelnen Kollektive lag eine Tendenz zu höheren PSAvels bei Patienten mit positiver PET/CT bzw. PET/MRT gegenüber den Patienten mit negativen Befunden vor, eine statistische Signifikanz konnte dabei allerdings nicht festgestellt werden ( $p=0,94$  bzw. 0,231).

Tabelle 6: Detektionsraten in Korrelation zur PSA-Velocity im gesamten Kollektiv (n=184)

PSA-Velocity (ng/ml/Jahr)	Detektion von PC-Herden	Keine Detektion von PC-Herden
<1	71 (76,3%)	22 (23,7%)
1 - <2	17 (77,3%)	5 (22,7%)
2 - <5	42 (93,3%)	3 (6,7%)
≥5	24 (100,0%)	0 (0,0%)
Gesamt	154 (83,7%)	30 (16,3%)

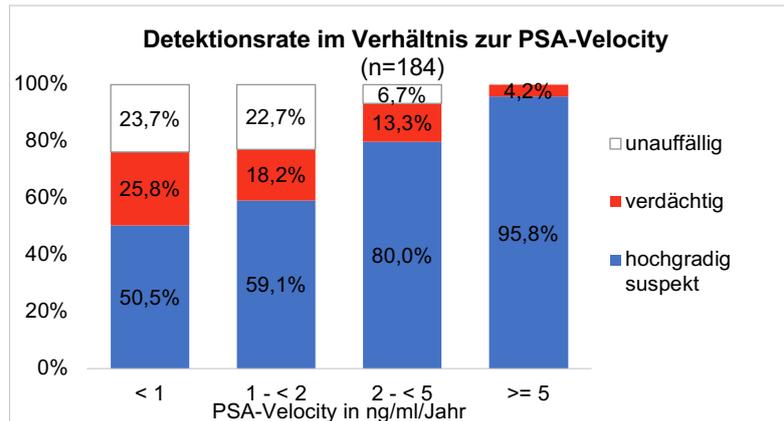


Abbildung 10: Verhältnis der PSA-Velocity zur Wahrscheinlichkeit, einen PC-typischen Befund in der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET-Bildgebung zu detektieren im Gesamtkollektiv

Tabelle 7: Detektionswahrscheinlichkeit der jeweiligen Modalität im Verhältnis zur PSA-Velocity

PSA-Velocity (ng/ml/Jahr)	<sup>68</sup> Ga-PSMA-11-PET/CT (n=144)		<sup>68</sup> Ga-PSMA-11-PET/MRT (n=40)	
	Detektion von PC-Läsionen	Keine Detektion von PC-Läsionen	Detektion von PC-Läsionen	Keine Detektion von PC-Läsionen
<1	54 (81,8%)	12 (18,2%)	17 (63,0%)	10 (37,0%)
1 - <2	14 (82,4%)	3 (17,6%)	3 (60,0%)	2 (40,0%)
2 - <5	35 (92,1%)	3 (7,9%)	7 (100,0%)	0 (0,0%)
≥5	23 (100,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)
Gesamt	126 (87,5%)	18 (12,5%)	28 (70,0%)	12 (30,0%)

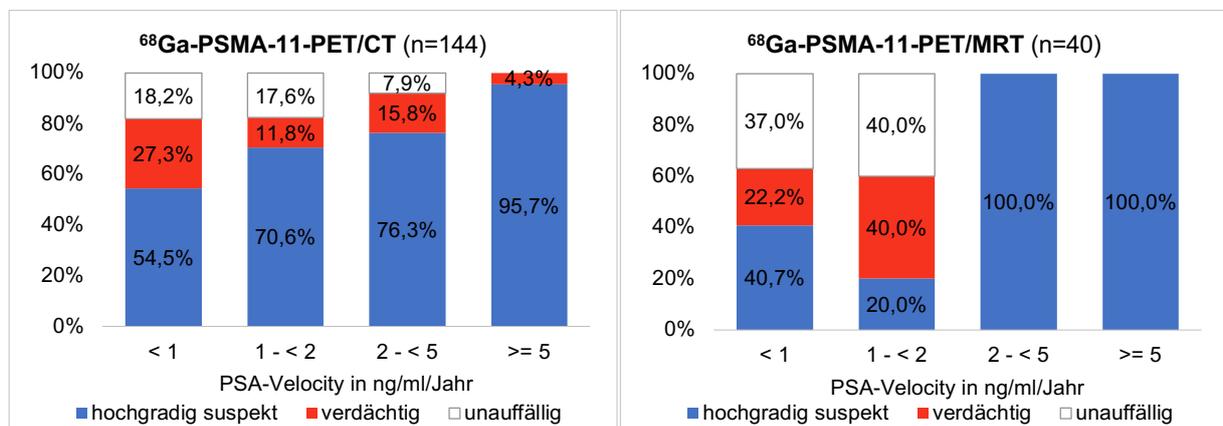


Abbildung 11: Detektionsraten der jeweiligen Modalität in Korrelation zur PSA-Velocity

## PSA-Verdopplungszeit

Die gleiche Evaluation wie für die PSAvel wurde für die PSAdt an denselben 184 Patienten vorgenommen. Im Durchschnitt lag die PSAdt bei  $10,5 \pm 15,1$  Monaten (0,4 – 158,4 Monate, Median 6,6 Monate) im PET/CT-Kollektiv, bei  $9,4 \pm 9,0$  Monaten (1,2 – 47,1 Monate, Median 6,7 Monate) im PET/MRT-Kollektiv und insgesamt bei  $10,3 \pm 14,0$  Monaten (0,4 – 158,4 Monate, Median 6,6 Monate). Je nach PSAdt wurden die Patienten in drei Gruppen aufgeteilt: >6 Monate, >4 - 6 Monate und  $\leq 4$  Monate. Die Tabellen 8 und 9 und Abbildungen 12 und 13 stellen die Detektionsraten im Verhältnis zur PSAdt dar.

Die Analyse des gesamten Kollektivs ergab einen signifikanten Einfluss der PSAdt auf die Detektionsrate ( $p= 0,039$ ). Hierbei hatten Patienten mit pathologischer Bildgebung eine signifikant kürzere PSAdt als Patienten mit unauffälliger Bildgebung ( $p= 0,028$ ). Bei der Untersuchung der einzelnen Kollektive ließ sich weder im PET/CT-Kollektiv ( $p= 0,151$ ) noch im PET/MRT-Kollektiv ( $p= 0,246$ ) ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der PSAdt und der Detektionswahrscheinlichkeit feststellen.

Tabelle 8: Detektionsrate der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Diagnostik im Verhältnis zur PSA-Verdopplungszeit (PSAdt) (n=184)

PSAdt (Monate)	Detektion von PC-Läsionen	Keine Detektion von PC-Läsionen
$\leq 4$	48 (88,9%)	6 (11,1%)
>4 – 6	31 (93,9%)	2 (6,1%)
>6	75 (77,3%)	22 (22,7%)
Gesamt	154 (83,7%)	30 (16,3%)

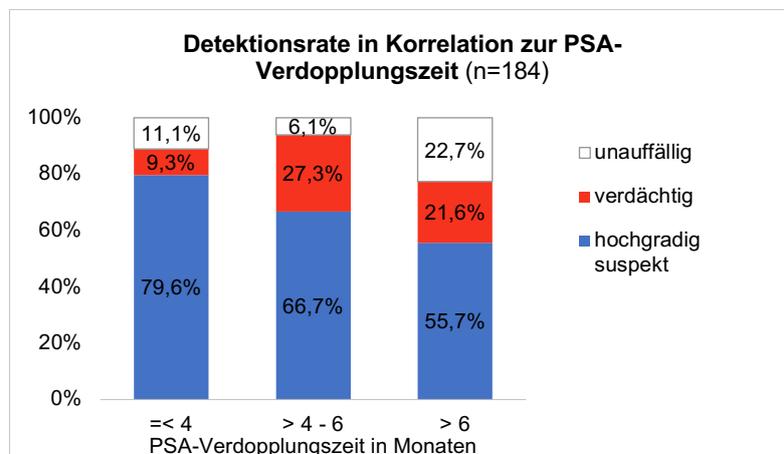


Abbildung 12: Verhältnis der PSA-Verdopplungszeit zur Detektionswahrscheinlichkeit im Gesamtkollektiv

Tabelle 9: Detektionsraten der einzelnen Modalitäten in Korrelation zur PSA-Verdopplungszeit (PSAdt)

	<sup>68</sup> Ga-PSMA-11-PET/CT (n=144)		<sup>68</sup> Ga-PSMA-11-PET/MRT (n=40)	
PSAdt (Monate)	Detektion von PC-Läsionen	Keine Detektion von PC-Läsionen	Detektion von PC-Läsionen	Keine Detektion von PC-Läsionen
≤4	39 (90,7%)	4 (9,3%)	9 (81,8%)	2 (18,2%)
>4 – 6	25 (96,2%)	1 (3,8%)	6 (85,7%)	1 (14,3%)
>6	62 (82,7%)	13 (17,3%)	13 (59,1%)	9 (40,9%)
Gesamt	126 (87,5%)	18 (12,5%)	28 (70,0%)	12 (30,0%)

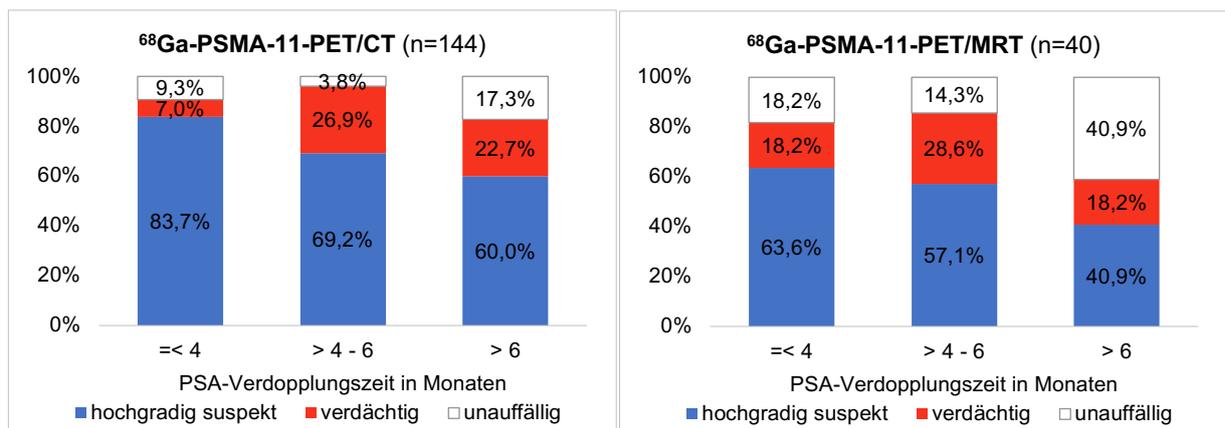


Abbildung 13: Detektionsraten der beiden Modalitäten in Abhängigkeit von der PSA-Verdopplungszeit

#### 4.1.2 Einfluss der antihormonellen Therapie auf die Detektionsrate

Zur Untersuchung eines möglichen Einflusses einer antiandrogenen Therapie zum Zeitpunkt der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET-Untersuchung auf ihr Ergebnis wurden die Patienten in die beiden Gruppen „keine HTX innerhalb der letzten 6 Monate“ und „HTX innerhalb der letzten 6 Monate“ vor der Bildgebung eingeteilt. Im Gesamten wurden 139 Patienten (davon 113 PET/CT- und 26 PET/MRT-Patienten) jemals antihormonell behandelt, allerdings war dies innerhalb der letzten 6 Monate vor der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET-Bildgebung nur bei 87 Männern davon der Fall. Die Tabellen 10 und 11 sowie die Abbildungen 14 und 15 geben die Detektionsraten in Abhängigkeit von einer HTX an. Insgesamt wurden bei 92,0% (80/87) der Patienten mit Androgendeprivation und bei 84,3% (194/230) der Patienten ohne HTX tumorsuspekte Läsionen gefunden. Durch die <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET/CT wurde bei 95,7% (67/70) der Patienten mit HTX und bei 87,1% (155/178) der Patienten ohne hormonablative Therapie ein pathologischer Befund erhoben. Die <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET/MRT ermittelte hierbei Detektionsraten von 76,5% (13/17) bzw. 75,0% (39/52).

Tabelle 10: Detektionsraten aller Patienten mit und ohne Hormontherapie (HTX) innerhalb der letzten 6 Monate vor der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET-Bildgebung (n=317)

HTX (innerhalb der letzten 6 Monate vor der BG)	Detektion von PC-Läsionen	Keine Detektion von PC-Läsionen
nein	194 (84,3%)	36 (15,7%)
ja	80 (92,0%)	7 (8,0%)
Gesamt	274 (86,4%)	43 (13,6%)

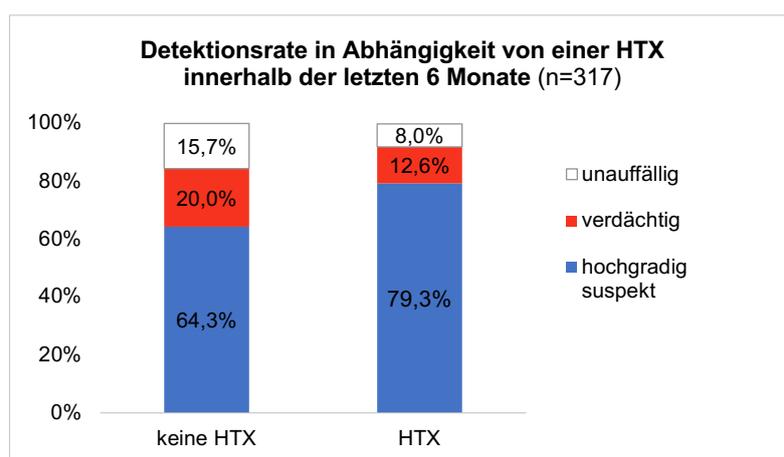


Abbildung 14: Verhältnis der Detektionswahrscheinlichkeit und einer antihormonellen Therapie (HTX) innerhalb der letzten 6 Monate vor der Bildgebung im Gesamtkollektiv (n=317)

Tabelle 11: Detektionsraten der Patienten mit und ohne Hormontherapie (HTX) innerhalb der letzten 6 Monate vor der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET/CT und <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET/MRT

HTX (innerhalb der letzten 6 Monate vor der Bildgebung)	<sup>68</sup> Ga-PSMA-11-PET/CT (n=248)		<sup>68</sup> Ga-PSMA-11-PET/MRT (n=69)	
	Detektion von PC-Herden	Keine Detektion von PC-Herden	Detektion von PC-Herden	Keine Detektion von PC-Herden
nein	155 (87,1%)	23 (12,9%)	39 (75,0%)	13 (25,0%)
ja	67 (95,7%)	3 (4,3%)	13 (76,5%)	4 (23,5%)
Gesamt	222 (89,5%)	26 (10,5%)	52 (75,4%)	17 (24,6%)

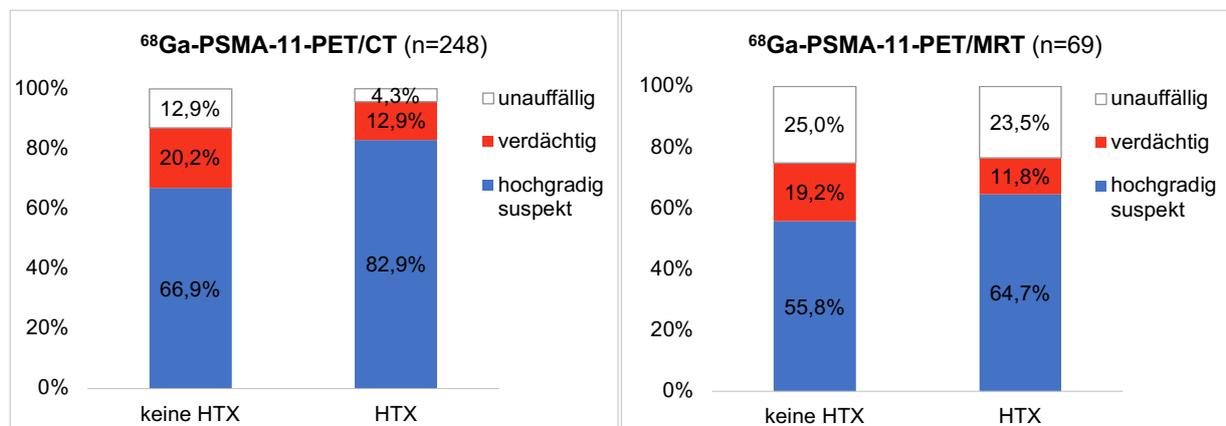


Abbildung 15: Detektionsraten der beiden Modalitäten in Abhängigkeit von einer antihormonellen Therapie (HTX) innerhalb der letzten 6 Monate vor der Bildgebung

In allen Kollektiven lag eine Tendenz zu höheren Detektionsraten bei Patienten mit laufender Hormontherapie im Vergleich zu Patienten ohne HTX zum Zeitpunkt der Bildgebung vor. Im Gegensatz zum Gesamtkollektiv ( $p= 0,078$ ) und zum PET/MRT-Kollektiv ( $p= 0,903$ ) lag im PET/CT-Kollektiv hierbei eine statistische Signifikanz vor ( $p= 0,046$ ). In diesem Kollektiv hatten die Patienten mit pathologischem Befund und HTX signifikant höhere PSA-Werte ( $p= 0,002$ ) und PSAvels ( $p= <0,001$ ) sowie signifikant kürzere PSAmts ( $p= 0,003$ ) als Männer mit tumorsuspekten Herden ohne HTX. Dieselbe Feststellung konnte auch für das Gesamtkollektiv gemacht werden ( $p= <0,001$ ,  $<0,001$  bzw.  $0,01$ ), für das PET/MRT-Kollektiv nicht ( $p= 0,095$ ,  $0,787$  bzw.  $0,527$ ).

#### 4.1.3 Detektionsraten im Verhältnis zum Gleason-Score

Zur Untersuchung eines Einflusses des GSCs auf die Detektionsrate wurden 219 PET/CT-Patienten und 63 PET/MRT-Patienten eingeschlossen, bei denen der GSC des Prostatektomiepräparats bekannt war. Durchschnittlich lag der GSC im Gesamtkollektiv bei  $7,6 \pm 1,1$  (5-10, Median 7), im PET/CT-Kollektiv bei  $7,6 \pm 1,1$  (5-10, Median 7) und im PET/MRT-Kollektiv bei  $7,5 \pm 1,0$  (5-9, Median 7). Die Patienten wurden in die beiden Untergruppen GSC  $\leq 7$  und GSC  $\geq 8$  geteilt.

Im Gesamtkollektiv war die Bildgebung bei 83,0% (132/159) der Patienten mit GSC  $\leq 7$  positiv, bei Patienten mit einem GSC  $\geq 8$  war dies bei 92,7% (114/123) der Fall. Die Detektionsraten der Patienten mit GSC  $\geq 8$  waren signifikant höher als die der Patienten mit niedrigeren GSC ( $p=0,016$ ). Dabei hatten Patienten mit pathologischer Bildgebung und GSC  $\geq 8$  weder signifikant höhere PSA-Werte ( $p=0,320$ ) und PSAvels ( $p=0,102$ ) noch signifikant häufiger eine laufende HTX zum Zeitpunkt der Bildgebung ( $p=0,116$ ) als Patienten mit positiver Bildgebung und niedrigeren GSC  $\leq 7$ . Die PSA<sub>dt</sub> war bei diesen Patienten signifikant kürzer ( $p=0,047$ ) als bei Patienten mit pathologischem Ergebnis und GSC  $\leq 7$ .

Tabelle 12: Wahrscheinlichkeit, ein positives oder negatives Ergebnis in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Bildgebung zu bekommen in Abhängigkeit vom Gleason-Score bei 282 Patienten

Gleason-Score	Detektion von PC-Läsionen	Keine Detektion von PC-Läsionen
$\leq 7$	132 (83,0%)	27 (17,0%)
$\geq 8$	114 (92,7%)	9 (7,3%)
Gesamt	246 (87,2%)	36 (12,8%)

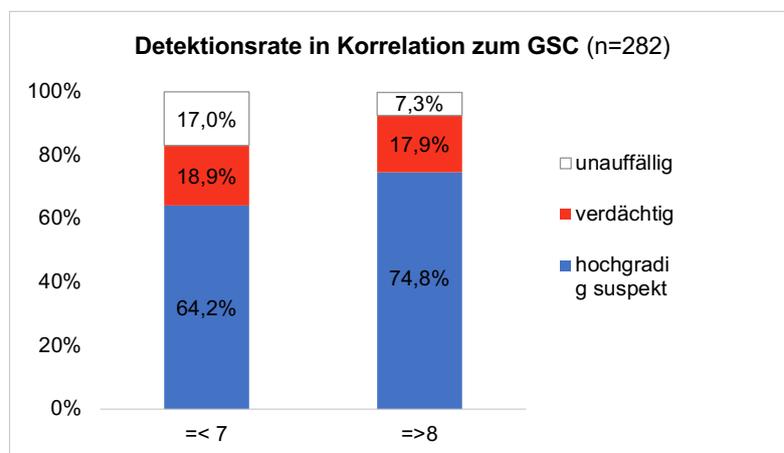


Abbildung 16: Verhältnis des Gleason-Scores (GSC) zur Detektionswahrscheinlichkeit im Gesamtkollektiv (n=282)

Die jeweiligen Detektionsraten der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT und -PET/MRT sind in den Tabellen 12 und 13 bzw. den Abbildungen 16 und 17 wiedergegeben. Bei beiden Modalitäten lag ein Trend zu höheren Detektionsraten bei höheren GSC  $\geq 8$  vor, allerdings kein statistisch signifikanter Zusammenhang ( $p= 0,062$  bzw.  $0,165$ ). Die Patienten, die eine pathologische  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/MRT aufwiesen und einen GSC  $\geq 8$  hatten, hatten signifikant höhere PSA-Werte als Patienten mit tumorsuspekten Läsionen und GSC  $\leq 7$  ( $p= 0,020$ ). Im PET/CT-Kollektiv war das nicht zu beobachten ( $p= 0,954$ ).

Tabelle 13: Detektionsrate der einzelnen Modalitäten in Abhängigkeit vom Gleason-Score (GSC)

GSC	$^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT (n=219)		$^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/MRT (n=63)	
	Detektion von PC-Läsionen	Keine Detektion von PC-Läsionen	Detektion von PC-Läsionen	Keine Detektion von PC-Läsionen
$\leq 7$	106 (87,6%)	15 (12,4%)	26 (68,4%)	12 (31,6%)
$\geq 8$	93 (94,9%)	5 (5,1%)	21 (84,0%)	4 (16,0%)
Gesamt	199 (90,9%)	20 (9,1%)	47 (74,6%)	16 (25,4%)

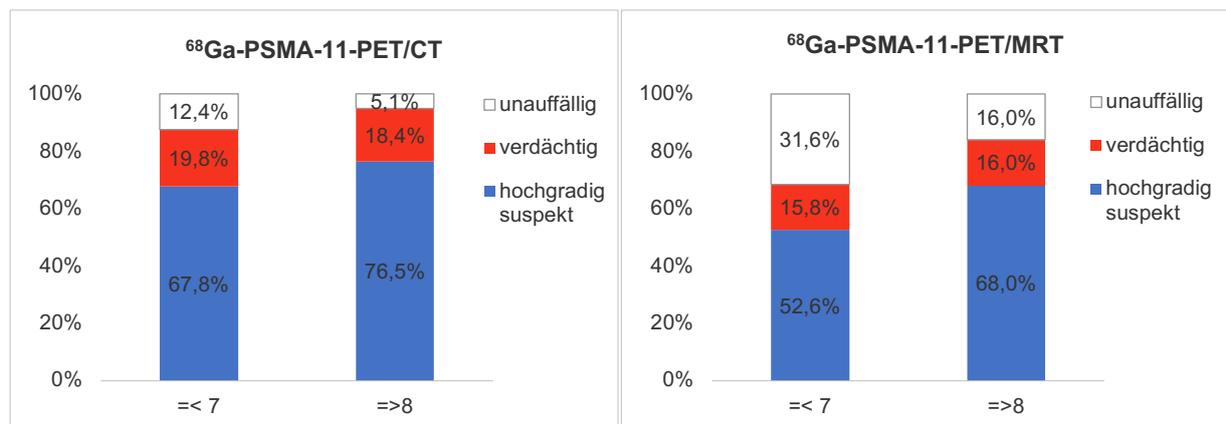


Abbildung 17: Detektionswahrscheinlichkeiten der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT und -PET/MRT in Korrelation zum Gleason-Score (GSC)

#### **4.1.4 Einfluss der Latenzzeit sowie des T-, N,- und R-Status auf die Detektionsrate**

##### **Latenzzeit zwischen RP und Auftreten eines BCRs**

Die RP lag zum Zeitpunkt der Bildgebung bei den PET/CT-Patienten durchschnittlich  $71,3 \pm 50,0$  Monate (0-262 Monate, Median 69,5 Monate) zurück, bei den PET/MRT-Patienten  $60,5 \pm 51,1$  Monate (2-229 Monate, Median 49 Monate) und insgesamt  $68,9 \pm 50,4$  Monate (0-262 Monate, Median 64,0 Monate). Zur Untersuchung eines möglichen Einflusses der Latenzzeit zwischen der RP und dem Auftreten eines BCRs (Datum der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Bildgebung) auf die Detektionsrate wurden die Patienten entsprechend des Zeitintervalls in folgende Gruppen eingeteilt:  $\leq 12$ , 13-36, 37-60, 61-84, 85-108, 109-132 und  $\geq 133$  Monate. In keinem Kollektiv lag ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Latenzzeit und der Detektionswahrscheinlichkeit vor (p-Werte für Gesamt-, PET/CT- und PET/MRT-Kollektiv: 0,104, 0,088 bzw. 0,724).

##### **T-Status**

Der infolge der RP erhobene pathologische T-Status war bei 90,5% (287/317) der Patienten bekannt. Zur Evaluation einer Korrelation zwischen dem T-Status und der Detektionswahrscheinlichkeit wurden die Patienten in die beiden Gruppen T1-T2 und T3-T4 eingeteilt. 35,9% (103/287) dieser Patienten befanden sich im lokal begrenzten Stadium T1 oder T2 und 64,1% (184/287) waren bereits im fortgeschrittenen Stadium T3 oder T4. Die Detektionsraten für die beiden Subgruppen lagen bei 83,5% (86/103) bzw. 88,6% (163/184) im Gesamtkollektiv, 85,9% (67/78) bzw. 92,5% (135/146) im PET/CT-Kollektiv und 76,0% (19/25) bzw. 73,7% (28/38) im PET/MRT-Kollektiv. Ein statistisch signifikanter Einfluss des T-Status auf die Detektionsrate konnte in keinem der drei Kollektive festgestellt werden (p-Werte: Gesamtkollektiv= 0,222, PET/CT-Kollektiv= 0,116 und PET/MRT-Kollektiv= 0,836).

##### **N-Status**

Bei 87,1% (276/317) der Patienten lag der pathologische Lymphknotenstatus, der bei der RP erhoben wurde, vor. Eine gleiche Auswertung wie für den T-Status wurde auch in Bezug auf den N-Status vorgenommen. Dazu wurden die Patienten in die zwei Gruppen N0 und N1 eingeteilt; Nx-Patienten wurden aus dieser Auswertung ausgeschlossen. Die Detektionsraten in den beiden Gruppen waren 85,1% (172/202) bzw. 93,2% (69/74) im Gesamtkollektiv, 89% (138/155) bzw. 96,6% (57/59) im PET/CT-Kollektiv und 72,3% (34/47) bzw. 80,0% (12/15) im PET/MRT-Kollektiv. In keinem der drei Kollektive hatten der N-Status einen signifikanten Einfluss auf die Detektionsrate (p= 0,073, 0,082 und 0,555).

## R-Status

Der pathologische R-Status war bei 71,9% (228/317) der Patienten bekannt. Bei 46,1% (105/228) dieser Patienten lag eine R1-Situation vor. Die Patienten wurden in die zwei Gruppen, R0 und R1, eingeteilt. Ein Patient hatte einen R2-Status und wurde der Gruppe der R1-Patienten zugeordnet. Die Detektionsraten der R0- und der R1-Patienten waren im Gesamtkollektiv 82,9% (102/123) bzw. 83,8% (88/105), im PET/CT-Kollektiv 86,2% (75/87) bzw. 88,5% (77/87) und im PET/MRT-Kollektiv 75,0% (27/36) bzw. 61,1% (11/18). In keinem der drei Kollektive war der Unterschied zwischen den Detektionsraten von R0- und R1-Patienten signifikant ( $p=0,292, 0,648$  bzw.  $0,859$ ).

### 4.1.5 Multivariate Analyse

Bei 89% (282/317) der Patienten, bei denen die entsprechenden Parameter bekannt waren, wurde zunächst die Assoziation zwischen einem positiven Ergebnis in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Untersuchung und den folgenden Variablen untersucht: PSA-Level, Modalität (PET/CT oder PET/MRT), eine innerhalb der letzten 6 Monate vor der Bildgebung durchgeführte Hormontherapie, Latenzzeit zwischen RP und Bildgebung, Alter und GSC. Hier zeigte sich ein starker und signifikanter Zusammenhang zwischen dem PSA-Level und einem positiven Ergebnis in der Bildgebung und das unabhängig davon, welche Modalität verwendet wurde. Zwischen einer pathologischen Bildgebung und der Höhe des GSC konnte kein signifikanter Zusammenhang, jedoch eine stärkere Tendenz festgestellt werden. Keine relevante Assoziation wurde zwischen einem pathologischen Befund in der Bildgebung und einer laufenden HTX, der Latenzzeit zwischen RP und Bildgebung und dem Alter der Patienten gefunden (alle  $p$ -Werte  $>0,05$ ) (Tabelle 14). Diese Ergebnisse änderten sich in keiner relevanten Form, wenn der PSA-Wert, der GSC, das Alter und die Dauer als numerische oder als kategorische Variablen (wie in 3.4 definiert) in das logistische Modell aufgenommen wurden.

Tabelle 14: Multivariate logistische Regressionsanalyse der Assoziationen zwischen den unterschiedlichen Variablen und einem pathologischen Ergebnis in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT oder -PET/MRT bei 282 Patienten, bei denen alle Variablen bekannt waren. Der PSA-Wert, die Latenzzeit, das Alter und der GSC wurden hier als numerische Variablen untersucht.

Variable	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Signifikanz (p-Wert)	Odds ratio	95% Konfidenzintervall
PSA	0,986	0,293	<b>0,001</b>	2,682	1,510-4,761
Modalität	-0,529	0,428	0,216	0,589	0,255-1,362
Laufende HTX	0,039	0,526	0,941	1,039	0,371-2,913
Latenzzeit	0,005	0,005	0,343	1,005	0,995-1,015
Alter	0,009	0,030	0,758	1,009	0,952-1,070
GSC	0,408	0,218	0,061	1,504	0,981-2,306
Konstante	-3,351	2,808	0,233	0,035	

GSC= Gleason-Score, HTX= Hormontherapie

Eine weitere Untersuchung schloss zusätzlich zu den oben aufgeführten Merkmalen die Parameter PSAdt und PSAvel ein und reduzierte die Fallzahl damit auf 167 Patienten (52,7%). Wie aus Tabelle 15 ersichtlich, hing in dieser Auswertung keiner der acht Parameter signifikant mit einem positiven Befund aus der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET-Diagnostik zusammen (alle p-Werte >0,05). Auch hier änderten sich die Ergebnisse nicht signifikant, wenn die Variablen kategorial untersucht wurden.

Tabelle 15: Multivariate logistische Regressionsanalyse der Assoziationen zwischen den unterschiedlichen Variablen und einem pathologischen Ergebnis in der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET/CT oder -PET/MRT an 167 Patienten, bei denen alle Variablen bekannt waren. Der PSA-Wert, die Latenzzeit, das Alter, der GSC, die PSAdt und die PSAvel wurden hier als numerische Variablen untersucht.

Variable	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Signifikanz (p-Wert)	Odds ratio	95% Konfidenzintervall
PSA	0,865	0,577	0,134	2,375	0,767-7,357
Modalität	-0,450	0,523	0,389	0,638	0,229-1,777
Laufende HTX	-0,544	0,727	0,454	0,580	0,139-2,413
Latenzzeit	0,011	0,007	0,103	1,011	0,998-1,024
Alter	-0,007	0,035	0,850	0,993	0,928-1,064
GSC	0,077	0,251	0,760	1,080	0,661-1,764
PSAvel	0,320	0,577	0,579	1,377	0,444-4,271
PSAdt	-0,019	0,021	0,371	0,981	0,940-1,023
Konstante	-0,333	3,216	0,917	0,717	

GSC= Gleason-Score, HTX= Hormontherapie, PSAdt= PSA-Verdopplungszeit, PSAvel= PSA-Velocity

## 4.2 Vergleich der konventionellen Schnittbildgebung mit der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET-Bildgebung

### 4.2.1 Beitrag der jeweiligen Komponente zur Detektion von PC-Rezidivläsionen

Zur Untersuchung des jeweiligen Beitrags der PET und der konventionellen Schnittbildgebung zur Diagnosestellung wurden alle tumorsuspekten Herde vermerkt und in folgende Gruppen eingeteilt: nur Lokalrezidiv, nur Lymphknotenmetastasen, nur Knochenmetastasen und sonstige Metastasen (z.B. in der Leber oder Lunge) und jede Kombination dieser Manifestationsorte. Für jede Läsion wurde der individuelle Beitrag von sowie der PET als auch der CT bzw. MRT zur Erkennung der Malignität festgehalten (Tabelle 16 und Abb. 19 bzw. Tabellen 17 und 18).

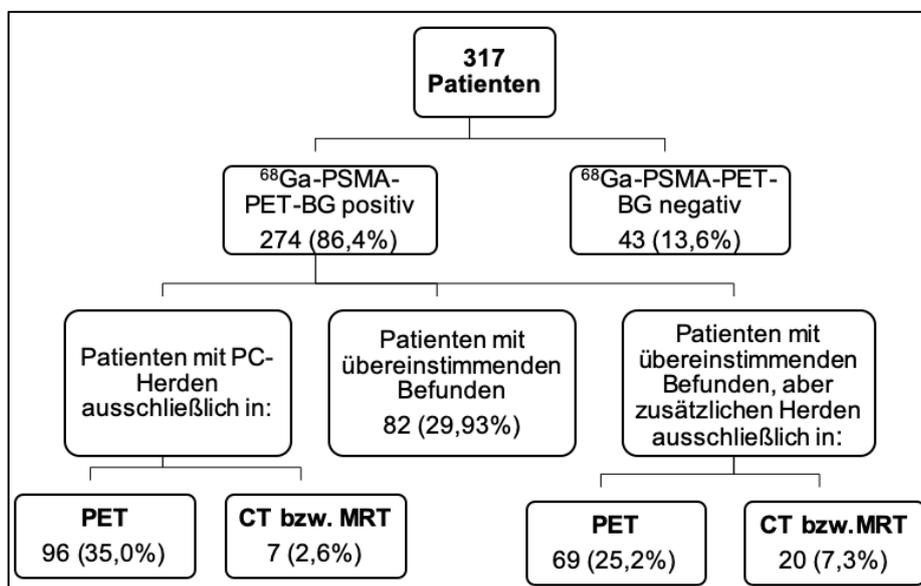


Abbildung 18: Beitrag der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET und der morphologischen Komponente zur Detektion von PC-Läsionen; BG=Bildgebung

Die Abbildung 18 zeigt die Zahl und Prozentwerte der Patienten, bei denen die PET und die morphologische Bildgebung übereinstimmende Befunde lieferten oder bei denen ausschließlich eine der beiden Komponenten PC-suspekte Herde detektierte bzw. zusätzliche Läsionen entdeckte. Demnach ist folgendes feststellbar: Bei insgesamt 25,9% (82/317) der Patienten erbrachten die PET und die morphologische Komponente übereinstimmende Ergebnisse. Bei 30,3% (96/317) der Patienten konnte ausschließlich die <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET tumorsuspekte Herde detektieren, was die morphologische Komponente für sich genommen bei 2,2% (7/317) der Fälle erreichte. Zudem konnte die PET-Komponente bei 21,8% (69/317) der Patienten zusätzliche PC-Läsionen identifizieren, während die morphologische Bildgebung bei 6,3% (20/317) der Patienten zusätzliche Informationen lieferte.

Tabelle 16: Lokalisation der PC-Läsionen, die nur von einer der beiden Komponenten, <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET oder morphologischer Bildgebung (CT bzw. MRT), detektiert wurden

Region bzw. Kombination von Regionen	Patienten mit PC-Herden, die ausschließlich von einer der beiden Modalitäten detektiert wurden		Patienten mit konkordanten Ergebnissen, aber Herden in zusätzlichen Regionen, die nur von einer Modalität detektiert wurden	
	PET	CT bzw. MRT	PET	CT bzw. MRT
LR	21	3	0	0
LK	44	2	5	0
LR + LK	7	0	15	1
Knochenmetastasen	11	1	4	4
LR + Knochenmetastasen	4	0	11	2
LK + Knochenmetastasen	5	0	22	3
LR + LK + Knochenmetastasen	2	0	8	1
sonstige Metastasen	1	1	0	1
LR + sonstige Metastasen	0	0	1	2
LK + sonstige Metastasen	1	0	1	4
LR + LK + sonstige Metastasen	0	0	0	1
sonstige Metastasen + Knochenmetastasen	0	0	0	1
LR + Knochenmetastasen + sonstige Metastasen	0	0	1	0
LK + Knochenmetastasen + sonstige Metastasen	0	0	1	0
Gesamt	96	7	69	20

LK= Lymphknoten, LR= Lokalrezidiv

Angegeben sind absolute Zahlen

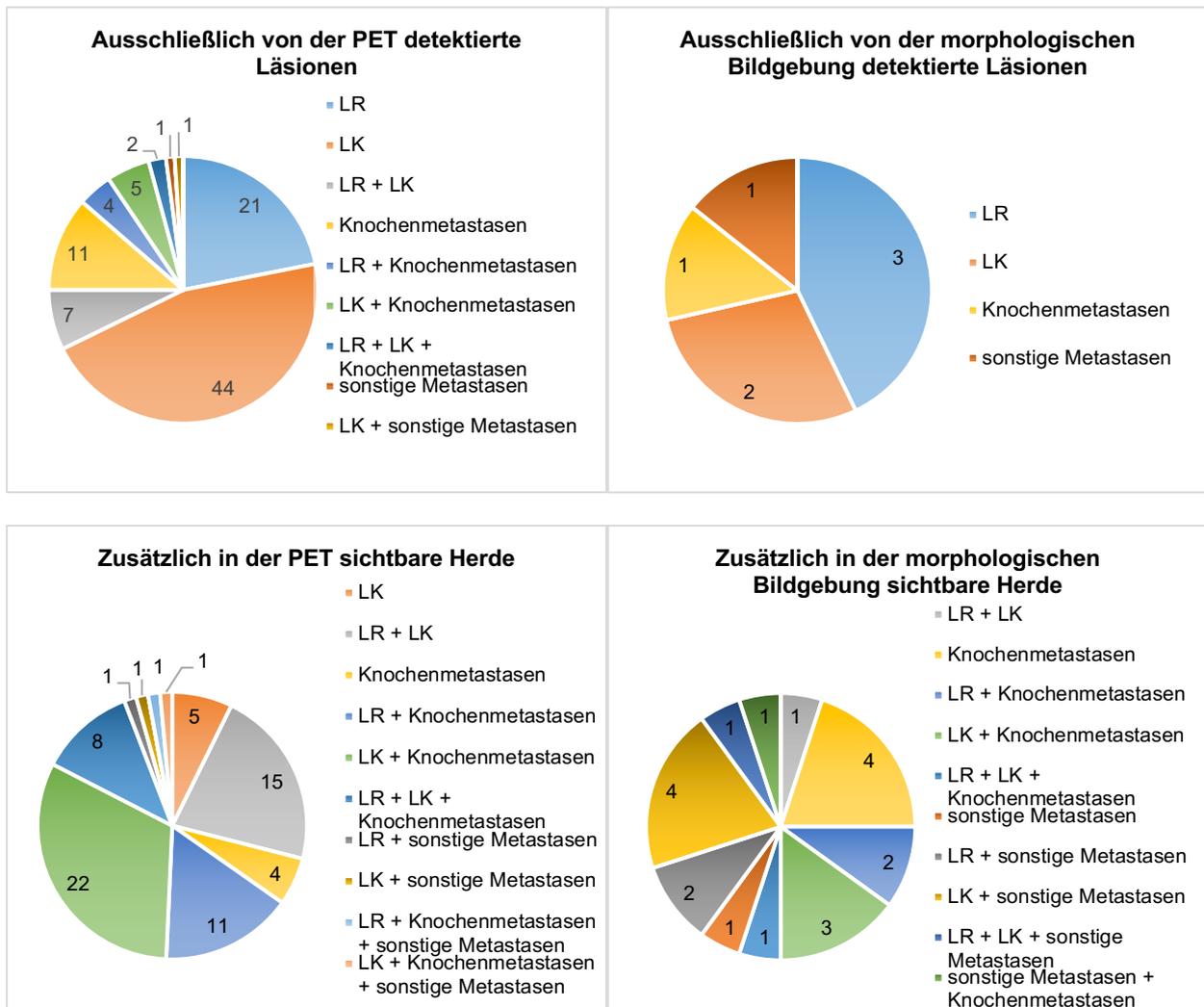


Abbildung 19: Verteilung der PC-suspekten Läsionen aller Patienten mit PC-Herden (274/317), die nur von der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET oder der morphologischen Komponente (CT bzw. MRT) visualisiert wurden in absoluten Zahlen

Die Zahlen und Prozentwerte in Bezug auf die jeweilige Modalität, PET/CT oder PET/MRT, sind in den Abbildungen 22 und 23 wiedergegeben. Bei der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET/CT handelte es sich in den meisten Fällen, in denen die PET exklusive Ergebnisse fand, um Lymphknotenmetastasen, Lokalrezidive oder Knochenmetastasen. In der CT waren es meistens (sklerotische) Knochenmetastasen oder Lungenmetastasen. Im Fall der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET/MRT waren die meisten Läsionen, die nur in einer Komponente sichtbar waren, überwiegend Lymphknotenmetastasen und Lokalrezidive in der PET und Lokalrezidive in der MRT. Repräsentative zeigen die Abbildungen 20 und 21.

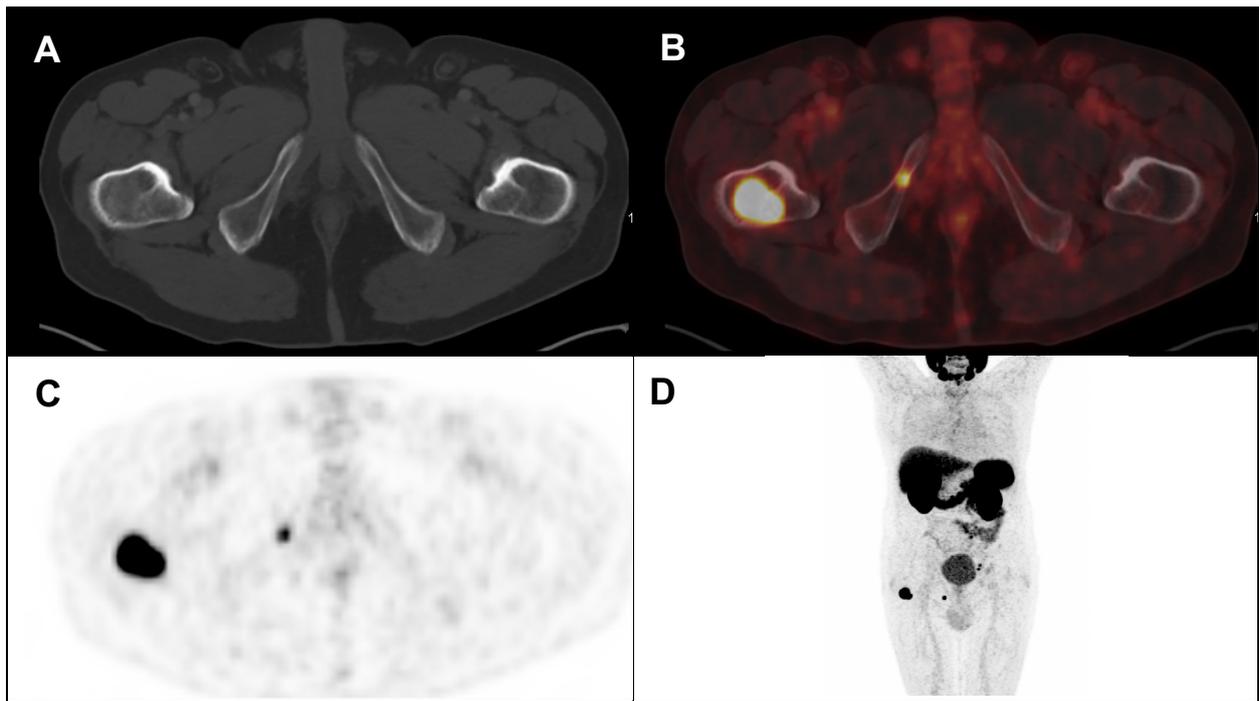


Abbildung 20:  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT-Bilder eines 76-jährigen Patienten mit RP 7 Monate vor der Bildgebung (04/2013; GSC 8; pT3b, pN0 (0/22), R0) und steigendem PSA-Wert von 15,38 ng/ml (11/2013). Die PET- und die fusionierte PET/CT-Aufnahmen (C bzw. B) zeigen intensive Traceranreicherungen sowie im rechten Schenkelhals als auch im unteren rechten Schambeinast, ohne deutlich malignitätssuspekte Läsionen in der korrespondierenden CT (A). D: Ganzkörper-Maximumintensitätsprojektion der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET

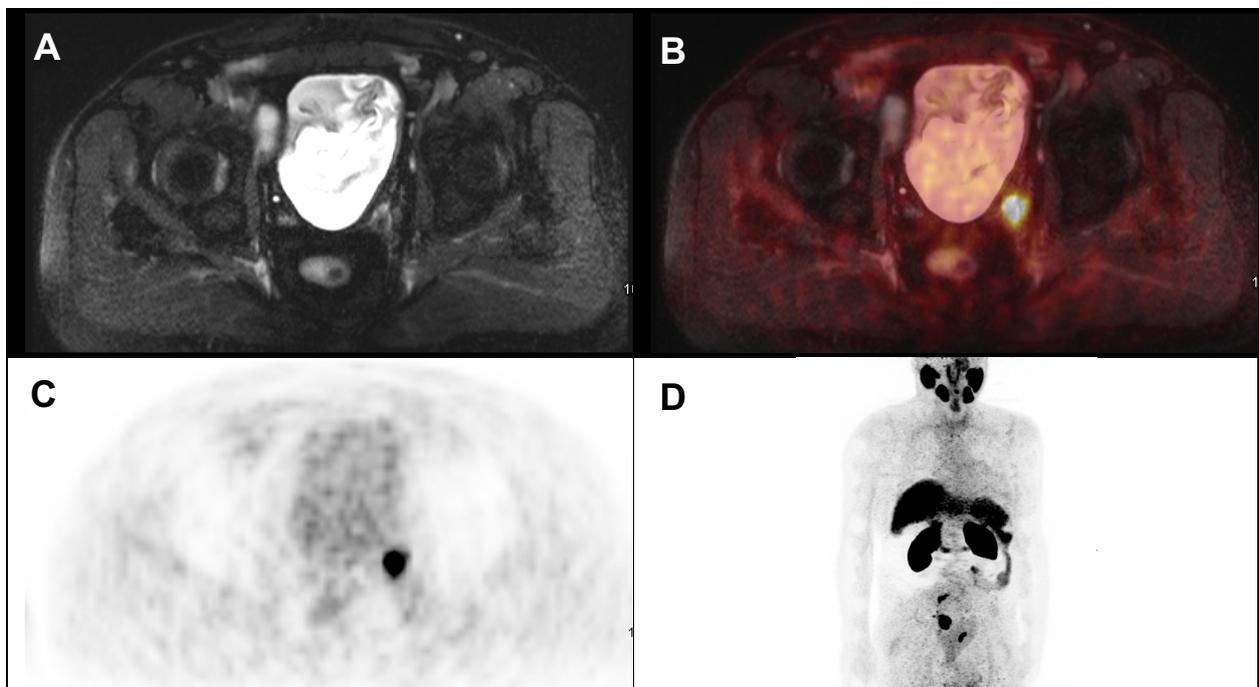


Abbildung 21:  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/MRT-Bilder eines 73-jährigen Patienten 7 Jahre nach RP (2006; GSC 7a; pT2c, pN0 (0/28), R0) und steigendem PSA-Wert von 2,22 ng/ml (02/2013). Der PET-Befund (C) und das fusionierte PET/MRT-Bild (B) zeigen eine intensive, fokale Traceranreicherung in Projektion auf einen in der MRT (A) sichtbaren Lymphknoten links parailiakkal. Eine sLND im März 2013 bestätigte das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen. Der PSA-Wert sank postoperativ auf 0,09 ng/ml. In einer weiteren  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/MRT-Untersuchung im Februar 2014 war die oben beschriebene Mehrspeicherung nicht mehr feststellbar. D: Ganzkörper-Maximumintensitätsprojektion der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET

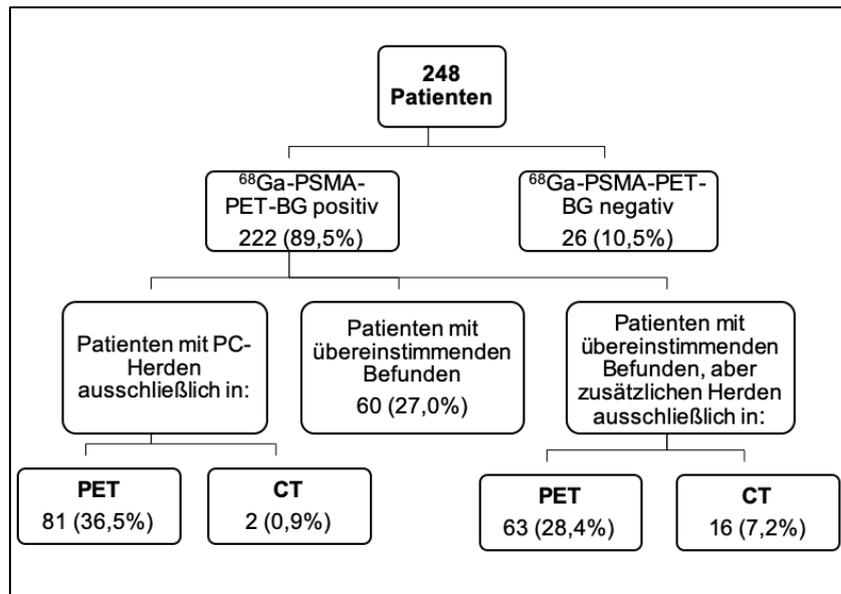


Abbildung 22: Beitrag der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET und der CT zur Detektion von PC-Herden

Tabelle 17: Lokalisation der PC-Läsionen, die nur in der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET oder in der CT detektierbar waren

Region bzw. Kombination von Regionen	Patienten mit PC-Herden, die ausschließlich von einer der beiden Modalitäten detektiert wurden		Patienten mit konkordanten Ergebnissen, aber Herden in zusätzlichen Regionen, die nur von einer Modalität detektiert wurden	
	PET	CT	PET	CT
LR	20	0	0	0
LK	33	1	5	0
LR + LK	6	0	11	1
Knochenmetastasen	10	1	4	4
LR + Knochenmetastasen	4	0	10	1
LK + Knochenmetastasen	4	0	22	3
LR + LK + Knochenmetastasen	2	0	7	1
sonstige Metastasen	1	0	0	0
LR + sonstige Metastasen	0	0	1	2
LK + sonstige Metastasen	1	0	1	3
LR + LK + sonstige Metastasen	0	0	0	1
LR + Knochenmetastasen sonstige Metastasen	0	0	1	0
LK + Knochenmetastasen + sonstige Metastasen	0	0	1	0
<b>Gesamt</b>	<b>81</b>	<b>2</b>	<b>63</b>	<b>16</b>

LK= Lymphknoten, LR= Lokalrezidiv

Angegeben sind absolute Zahlen

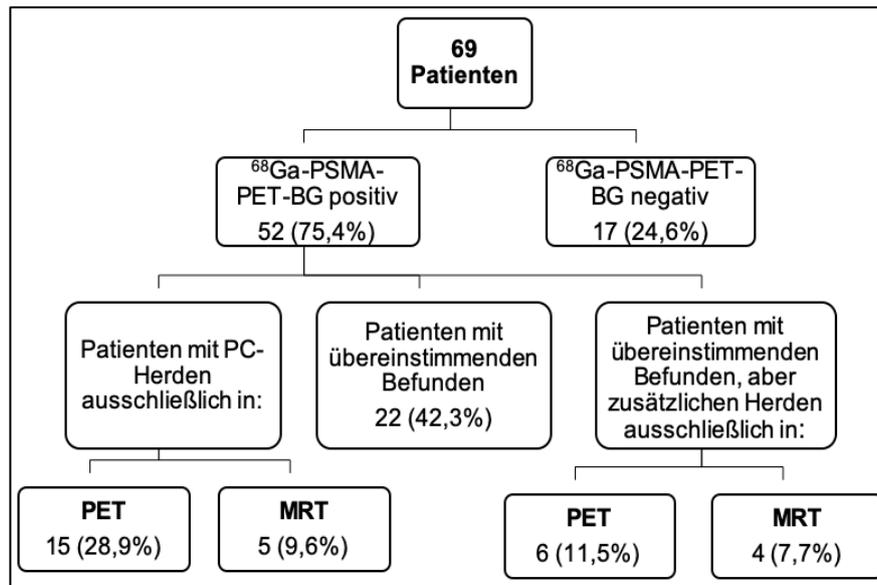


Abbildung 23: Beitrag der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET und der MRT zur Detektion von PC-Läsionen

Tabelle 18: Lokalisation der PC-Läsionen, die nur in der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET oder in der MRT sichtbar waren

Region bzw. Kombination von Regionen	Patienten mit PC-Herden, die ausschließlich von einer der beiden Modalitäten detektiert wurden		Patienten mit konkordanten Ergebnissen, aber Herden in zusätzlichen Regionen, die nur von einer Modalität detektiert wurden	
	PET	MRT	PET	MRT
LR	1	3	0	0
LK	11	1	0	0
LR + LK	1	0	4	0
Knochenmetastasen	1	0	0	0
LR + Knochenmetastasen	0	0	1	1
LK + Knochenmetastasen	1	0	0	0
LR + LK + Knochenmetastasen	0	0	1	0
sonstige Metastasen	0	1	0	1
LK + sonstige Metastasen	0	0	0	1
sonstige Metastasen + Knochenmetastasen	0	0	0	1
<b>Gesamt</b>	<b>15</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>4</b>

LK= Lymphknoten, LR= Lokalrezidiv

Angegeben sind absolute Zahlen

#### 4.2.2 Lokalisation des Rezidivs in Relation zu PSA-Level, GSC und PSA-Kinetik

Tabelle 19 zeigt das Verhältnis zwischen einem positiven Ergebnis in der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-Bildgebung und den klinischen Variablen PSA-Wert, Gleason-Score, PSAvel und der PSAvt. Außerdem sind die p-Werte des Chi-Quadrat-Tests angegeben, der eine Korrelation zwischen der jeweiligen klinischen Variablen und dem Auftreten eines Rezidivs an einer bestimmten Lokalisation untersucht. Zudem wurde mit diesen Variablen eine binär logistische Regressionsanalyse in Bezug auf die jeweilige Lokalisation durchgeführt.

Tabelle 19: Detektionsraten der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET/CT und PET/MRT im Verhältnis zum PSA-Level, dem Gleason-Score, der PSA-Velocity und der PSA-Verdopplungszeit

	PSA-Level				p-Wert	Gleason-Score		
	0,2 - <0,5	0,5 - <1	1 - <2	≥2		≤ 7	≥ 8	p-Wert
Lokalrezidiv	7 (18,9%)	16 (33,3%)	29 (33,3%)	53 (36,6%)	0,247	55 (34,6%)	34 (27,6%)	0,213
LK-Metastasen abdominopelvin	5 (13,5%)	23 (47,9%)	44 (50,6%)	89 (61,4%)	<b>&lt;0,001</b>	77 (48,4%)	70 (56,9%)	0,157
LK-Metastasen supra- diaphragmatisch	0 (0,0%)	1 (2,1%)	1 (1,1%)	14 (9,7%)	<b>0,007</b>	4 (2,5%)	10 (8,1%)	<b>0,031</b>
Knochen- metastasen	8 (21,6%)	10 (20,8%)	25 (28,7%)	55 (37,9%)	0,062	46 (28,9%)	44 (35,8%)	0,222
andere Metastasen	0 (0,0%)	2 (4,2%)	5 (5,7%)	9 (6,2%)	0,468	3 (1,9%)	9 (7,3%)	<b>0,025</b>

	PSA-Velocity				p- Wert	PSA-Verdopplungszeit			
	< 1	1 - <2	2 - <5	≥5		≤4	>4 – 6	>6	p- Wert
Lokalrezidiv	38 (40,9%)	6 (27,3%)	15 (33,3%)	7 (29,2%)	0,511	14 (25,9%)	13 (39,4%)	39 (40,2%)	0,193
LK-Metastasen abdominopelvin	34 (36,6%)	9 (40,9%)	22 (48,9%)	19 (79,2%)	<b>0,002</b>	28 (51,9%)	18 (54,5%)	38 (39,2%)	0,171
LK-Metastasen supra- diaphragmatisch	3 (3,2%)	1 (4,5%)	1 (2,2%)	5 (20,8%)	<b>0,005</b>	2 (3,7%)	4 (12,1%)	4 (4,1%)	0,173
Knochen- metastasen	19 (20,4%)	6 (27,3%)	20 (44,4%)	7 (29,2%)	<b>0,030</b>	19 (35,2%)	8 (24,2%)	25 (25,8%)	0,399
andere Metastasen	2 (2,2%)	0 (0,0%)	1 (2,2%)	2 (8,3%)	0,304	2 (3,7%)	0 (0,0%)	3 (3,1%)	0,556

LK= Lymphknoten

Angegeben sind absolute Zahlen sowie der prozentuale Patientenanteil der jeweiligen Subgruppe, der ein pathologisches Ergebnis an der entsprechenden Lokalisation aufwies.

Die p-Werte sind die Ergebnisse des Chi-Quadrat-Tests, der eine Korrelation zwischen einem positiven Ergebnis an der jeweiligen Lokalisation und jeweils dem PSA-Wert, dem Gleason-Score, der PSA-Velocity und der PSA-Verdopplungszeit untersuchte. Signifikante Werte sind hervorgehoben.

Wie Tabelle 19 zeigt, korrelierte in der bivariaten Auswertung keiner der vier Parameter signifikant mit dem Vorliegen von Lokalrezidiven, was sich auch in der multivariaten Regressionsanalyse bestätigte.

Die multivariate Regressionsanalyse in Bezug auf die jeweilige Lokalisation mit den Einschlussmerkmalen PSA-Wert und GSC (n= 282) ergab folgendes: Die Höhe des GSCs war ebenso wie in der bivariaten Analyse ( $p= 0,025$ ) die einzige signifikante unabhängige Determinante für die Detektion sonstiger Metastasen ( $p= 0,017$ ). Analog zum Ergebnis der bivariaten Untersuchung zeigte sich der PSA-Wert als signifikanter Vorhersagewert für das Vorliegen von abdominopelvinen und supradiaphragmatischen Lymphknotenmetastasen ( $p= 0,001$  und  $<0,001$ ). Anders als in der bivariaten Auswertung war der PSA-Wert in diesem Modell zudem ein signifikanter Prädiktor für das Auftreten von Knochenmetastasen ( $p= 0,001$ ). Im Gegensatz zum Ergebnis der bivariaten Analyse bestätigte sich der GSC in diesem Modell nicht als signifikanter Prädiktor für die Detektion von supradiaphragmatischen Lymphknotenmetastasen ( $p= 0,060$ ).

Werden die Faktoren PSA<sub>dt</sub> und PSA<sub>vel</sub> in das logistische Modell hinzugenommen (n= 167), zeigte sich keiner der vier Parameter als signifikanter Vorhersagewert für die Detektion von PC-Läsionen an einer der fünf Lokalisationen. Trotz der Signifikanz der Ergebnisse der bivariaten Auswertung ergab die multivariate Regressionsanalyse also, dass die PSA<sub>vel</sub> weder für das Vorliegen von abdominopelvinen ( $p= 0,849$ ) oder supradiaphragmatischen ( $p= 0,517$ ) Lymphknotenmetastasen noch für das Auftreten von Knochenmetastasen ( $p= 0,929$ ) eine signifikante unabhängige Determinante ist.

#### 4.3 Vergleich von PET/CT und PET/MRT unter Verwendung von <sup>68</sup>Ga-PSMA-11

Im Vergleich ist Detektionsrate der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET/CT mit 89,52% signifikant höher als die der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET/MRT mit 75,36% (p= 0,002).

In Bezug auf pathologische Ergebnisse in der Bildgebung zeigte die oben durchgeführten multivariaten logistischen Regressionsanalysen, dass die Modalität, PET/CT oder PET/MRT, keine signifikante Determinante für ein positives Ergebnis war (siehe Tabellen 14 und 15). Dies bestätigte sich in einem logistischen Modell, das alle 317 Patienten einschloss und nur den PSA-Wert und die Modalität in Bezug auf ein positives Ergebnis in der Bildgebung untersuchte (p= 0,106) (Tabelle 20). Ein signifikanter Prädiktor für eine positive <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-Bildgebung war hierbei der PSA-Wert (p= <0,001). Tabelle 21 zeigt, dass in Bezug auf den PSA-Wert kein signifikanter Unterschied zwischen den Detektionsraten der beiden Modalitäten vorlag (alle p-Werte sind >0,05).

Variable	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Signifikanz (p-Wert)	Odds ratio	95% Konfidenzintervall
PSA-Wert	0,787	0,209	<b>&lt;0,001</b>	2,196	1,457-3,311
Modalität	-0,610	0,378	0,106	0,543	0,259-1,139
Konstante	0,689	0,340	0,043	1,991	

Tabelle 20: Logistische Regressionsanalyse zur Untersuchung einer Assoziation zwischen dem PSA-Wert sowie der Modalität (PET/CT oder PET/MRT) und einem pathologischen Befund in der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET-Diagnostik bei 317 Patienten. Der PSA-Wert wurde hier als numerische Variable eingesetzt.

PSA-Wert in ng/ml	Modalität	Detektion von PC-Läsionen		p-Wert
		ja	nein	
0,2 - <0,5	PET/CT	11 (57,9%)	8 (42,1%)	0,248
	PET/MRT	7 (38,9%)	11 (61,1%)	
0,5 - <1	PET/CT	24 (72,7%)	9 (27,3%)	0,287
	PET/MRT	13 (86,7%)	2 (13,3%)	
1 - <2	PET/CT	67 (93,1%)	5 (6,9%)	0,111
	PET/MRT	12 (80,0%)	3 (20,0%)	
≥2	PET/CT	120 (96,8%)	4 (3,2%)	0,721
	PET/MRT	20 (95,2%)	1 (4,8%)	

Tabelle 21: Detektionsraten der verschiedenen Modalitäten im Verhältnis zum PSA-Wert. Der p-Wert stammt aus dem Chi-Quadrat-Test, der einen Unterschied zwischen den Detektionsraten der beiden Modalitäten untersucht.

Die PSA-Werte im PET/CT-Kollektiv waren signifikant höher als die PSA-Werte im PET/MRT-Kollektiv (Mann-Whitney-U-Test:  $p < 0,001$ ). Demnach ist feststellbar, dass die scheinbar höhere Detektionsrate des PET/CT-Kollektivs auf eine inhomogene Verteilung der PSA-Werte zurückzuführen war (siehe Abbildung 24) und sich die Detektionseffizienz der beiden Modalitäten nicht signifikant voneinander unterschied.

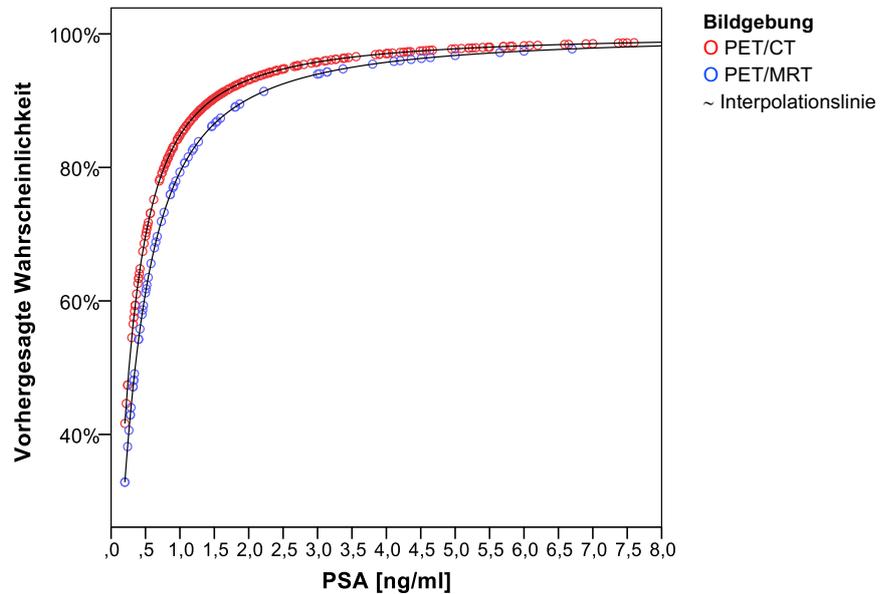


Abbildung 24: Die Detektionswahrscheinlichkeit der verschiedenen Modalitäten ( $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT und -PET/MRT) in Abhängigkeit vom PSA-Wert

## 5. Diskussion

Die Bildgebung des Prostatakarzinomrezidivs ist derzeit stark im Wandel. Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt die Salvage-Therapie beim Rezidiv nach RP bei möglichst niedrigen PSA-Werten (<0,5 ng/ml), wobei die bekannten Limitationen der konventionellen Bildgebung sowie der cholinbasierten PET/CT in diesem PSA-Bereich jedoch unüberwindbar zu sein scheinen. Hier tut sich eine Lücke in der Diagnostik auf, die durch  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Bildgebung geschlossen werden könnte. Ziel dieser Dissertationsarbeit ist die Evaluation der Wertigkeit sowie der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT als auch der neuartigen  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/MRT in großen homogenen Kollektiven aus Männern mit BCR nach RP. Dabei wurde der Einfluss des PSA-Levels, der PSA-Kinetik, einer HTX zum Zeitpunkt der Bildgebung und weiterer Faktoren auf das Ergebnis der Bildgebung und das Ausmaß der Erkrankung untersucht. Seit der Einführung PSMA-spezifischer Tracer 2011 bestätigten einige Studien deren klinischen Wert in der Rezidivsituation, so dass die PSMA-PET-Diagnostik im Dezember 2016 Einzug in die deutsche S3-Leitlinie gefunden hat. Bei Verdacht auf Rezidiv wird nun auch primär eine PSMA-PET-Bildgebung zur Beurteilung der Tumorausdehnung empfohlen, so lange sich aus dem Ergebnis der Bildgebung eine therapeutische Konsequenz ergeben könnte (Leitlinienprogramm Onkologie 2019).

### Allgemeine Detektionsraten

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigten die hohen Detektionsraten der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Diagnostik bei Patienten mit BCR nach RP. Insgesamt wurde bei 89,5% bzw. 75,4% der Patienten mindestens ein tumorsuspekter Herd in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT bzw. der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/MRT detektiert. Im Vergleich zu anderen Studien lag die Detektionsrate der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT in dieser Arbeit etwas höher. In einer systemischen Metaanalyse mit 14 Publikationen zeigte sich eine Detektionsrate von 76% in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT (Perera et al. 2016). Die Vergleichbarkeit mit unseren Ergebnissen ist jedoch aufgrund der starken Heterogenität hinsichtlich der Patientenkohorten und Designs der eingeschlossenen Studien beschränkt. Zwei große retrospektive Studien mit 319 bzw. 1007 Patienten fanden Detektionsraten von 82,5% bzw. 79,5% bei Patienten mit BCR in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT (Afshar-Oromieh et al. 2015, Afshar-Oromieh et al. 2017). Die verwendeten Bildgebungsprotokolle sowie die injizierte Tracermenge sind vergleichbar und die medianen PSA-Werte in den Arbeiten von Afshar-Oromieh et al. lagen mit 4,6 ng/ml bzw. 2,2 ng/ml höher als im vorliegendem PET/CT-Kollektiv mit 2,0 ng/ml. Daher sind die verschiedenen Detektionsraten womöglich durch die unterschiedliche Patientenselektion entstanden. Afshar-Oromieh et al. schlossen im Gegensatz zu dieser Studie nicht nur Patienten mit primärer RP ein, sondern auch Patienten mit primärer RTX. Bisher existieren nur wenige Studien, die Patienten mit BCR nach Primärtherapie mittels  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/MRT untersuchten, da die hybride PET/MRT als

neues, kostenintensives Verfahren nur eingeschränkt verfügbar ist. Zwei retrospektive Studien mit jeweils 56 bzw. 20 Patienten mit PSA-Relapse nach RP fanden mit 78,6% bzw. 80,0% vergleichbare Detektionsraten (Afshar-Oromieh et al. 2014a, Kranzbühler et al. 2018).

Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, dass die dieser Arbeit zugrundeliegende Studie eine der ersten ihrer Art war. Die klinische Einführung des  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-Liganden erfolgte im Mai 2011 und die Auswertungen unserer Bilder wurden im Zeitraum von November 2012 bis Mai 2014 somit relativ am Anfang des Lernprozesses mit der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-Diagnostik vorgenommen. Nachdem diese besser bekannt und weiterverbreitet wurde, wurden womöglich schwierigere Fälle mit vorausgegangen negativen Bildgebungen mittels  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Bildgebung untersucht. Zudem konnte inzwischen bei einer Reihe gutartiger und maligner Erkrankungen eine vermehrte PSMA-Expression beobachtet werden, was Fehlbefunde in der PSMA-Bildgebung verursachen kann (Sheikhbahaei et al. 2017). Beides könnte erklären, warum die vorliegenden Detektionsraten im Vergleich zu späteren Studien, bei denen das diagnostische Potential der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-Bildgebung inzwischen besser verstanden wurde, höher waren.

Außerdem muss bedacht werden, dass die PSMA-Diagnostik in dieser Arbeit nicht nur bei Patienten durchgeführt wurde, die zuvor unauffällige Ergebnisse in anderen bildgebenden Verfahren aufwiesen. Wäre die PSMA-Bildgebung nur in einem solchen Kollektiv durchgeführt worden, wären die Detektionsraten möglicherweise niedriger.

Insgesamt sei angemerkt, dass Detektionsraten von 89,5% bzw. 75,4% falsch-negative Raten von 10,5% bzw. 24,6% implizieren, da beim Auftreten eines serologischen Rezidivs per Definition ein ursächliches Korrelat dafür vorliegen muss.

### **Detektionsraten in Korrelation mit PSA-Werten und PSA-Kinetik**

Die Detektionswahrscheinlichkeit hängt entscheidend von der Höhe des PSA-Levels zum Zeitpunkt der Untersuchung ab. Die größte Herausforderung bei der Rezidivdetektion liegt bei niedrigen PSA-Spiegeln. Die Wahrscheinlichkeit, mindestens eine tumorsuspekte Läsion zwischen einem PSA-Wert von 0,2 - 0,5 ng/ml zu detektieren, lag bei 57,9% für die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT und 38,9% für die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/MRT. Sie stieg auf 72,7% bzw. 86,7%, 93,1% bzw. 80,0% und 96,8% bzw. 95,2% bei PSA-Werten von 0,5 - <1, 1- <2 und  $\geq 2$  ng/ml im PET/CT- bzw. PET/MRT-Kollektiv. Die bereits erwähnte Metaanalyse von Perera et al. fand eine Detektionsrate von 58% bei Männern mit BCR und PSA-Levels zwischen 0,2 und 1 ng/ml (Perera et al. 2016). In den beiden Arbeiten von Afshar-Oromieh et al. zeigten sich Detektionsraten von 50% und 46% im PSA-Bereich von 0,2 - 0,5 ng/ml sowie 58,3% und 73% bei PSA-Werten zwischen 0,5 und 1 ng/ml (Afshar-Oromieh et al. 2015, Afshar-Oromieh et al. 2017). Wie bereits diskutiert, könnten die unterschiedlichen Detektionsraten auf die verschiedenen Einschlusskriterien hinsichtlich der Primärtherapie zurückgeführt werden. Diese Erklärung könnte

dadurch gestützt werden, dass Rauscher und Koautoren, die ebenfalls nur radikal prostatektomierte BCR-Patienten mittels  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT untersuchten, mit den in dieser Arbeit vorgestellten Detektionsraten vergleichbare Werte ermittelten und zwar 55% (74/134) und 74% (102/138) im PSA-Bereich von 0,2 - 0,5 ng/ml bzw. >0,5 - 1,0 ng/ml (Rauscher et al. 2018).

Die allgemein moderate Detektionsleistung der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Diagnostik bei der Rezidivsuche im sehr niedrigen PSA-Bereich ist womöglich dadurch erklärbar, dass ein niedriger PSA-Wert bei entfernter Prostata das Vorliegen eines nur sehr kleinen Tumorumfanges widerspiegelt, dessen Tracer-Aufnahme noch nicht hoch genug ist, um in der PSMA-PET visualisiert werden zu können. Entsprechend soll eine unauffällige PSMA-PET-Bildgebung bei Männern mit BCR die Einleitung einer Salvage-RTX laut S3-Leitlinie nicht verzögern (Leitlinienprogramm Onkologie 2019), da dies das onkologische Outcome verschlechtern könnte. Aber auch wenn die Detektionsraten der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Diagnostik im sehr niedrigen PSA-Bereich mäßig erscheinen, zeigte sie gerade hier eine deutliche Überlegenheit gegenüber den etablierten Verfahren. Im PSA-Niveau zwischen 0,2 und 0,5 ng/ml wurden Detektionsraten von 7,8 - 28,1% für cholinbasierte Tracer beschrieben (Giovacchini et al. 2010, Mamede et al. 2013, Marzola et al. 2013). Direkte Vergleichsstudien, die beide Modalitäten am selben Patienten mit PSA-Rezidiv durchführten, bestätigten die überlegene Detektionseffizienz der PSMA-Diagnostik (Afshar-Oromieh et al. 2014a, Morigi et al. 2015, Bluemel et al. 2016, Moghul et al. 2019). Die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT zeigte deutlich höhere Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnisse und detektierte nicht nur die in der  $^{18}\text{F}$ -Fluormethylcholin-PET/CT visualisierten PC-Herde, sondern auch zusätzliche Läsionen und darüber hinaus Läsionen bei Patienten mit BCR, bei denen die cholinbasierte PET/CT unauffällig war. Allerdings muss einschränkend gesagt werden, dass die Studien keine systematischen histologischen Kontrollen der PSMA-positiven Herde durchführten. Dennoch deutet dies darauf hin, dass der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-Ligand bei der Rezidivsuche besser für die PET/CT geeignet ist als  $^{18}\text{F}$ -Fluormethylcholin.

Als weitere Einflussvariable auf eine pathologische PSMA-PET-Bildgebung wurde die PSA-Kinetik untersucht, da eine schnelle PSA-Dynamik nach Primärtherapie als ein Indikator für eine schlechtere Prognose bekannt ist (Freedland et al. 2005, Brockman et al. 2015). Bei der Untersuchung des Gesamtkollektivs zeigte die bivariate Analyse zwar einen signifikanten Einfluss einer steigenden PSAvel bzw. verkürzten PSAdt auf eine positive Bildgebung. Bei Betrachtung der einzelnen Kollektive bestätigte sich dies jedoch weder im  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT- noch im  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/MRT-Kollektiv. Die multivariaten Analysen ergaben zudem, dass erstens kein signifikanter Zusammenhang zwischen der PSAvel bzw. der PSAdt und einem pathologischen Befund besteht. Und zweitens, dass keine Assoziation zwischen PSAvel bzw. PSAdt und dem Nachweis tumorsuspекter Läsionen an bestimmten Lokalisationen vorliegt, auch wenn die bivariate Analyse einen Zusammenhang zwischen der PSAvel und dem Auftreten von LK-Metastasen und Knochenmetastasen fand.

Während die meisten großen Studien ebenfalls keine signifikante Rolle der PSA-Kinetik bei der Rezidivsuche mittels  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT beschrieben (Afshar-Oromieh et al. 2013, Afshar-Oromieh et al. 2015, Morigi et al. 2015, Afshar-Oromieh et al. 2017), stellten dies zwei kleinere Studien in Frage. Ceci et al. ermittelten in einem Kollektiv von 70 Patienten mit BCR nach RP oder RTX Detektionsraten von 94,2% gegenüber 48,3% bei einer PSA<sub>dt</sub> von kürzer als 6,5 Monaten bzw. länger als 6,5 Monaten (Ceci et al. 2015). Das PSA-Level, die PSA<sub>dt</sub> und die PSA<sub>vel</sub> waren signifikant mit einem positiven Ergebnis in der Bildgebung assoziiert. Verburg et al. untersuchten 155 Patienten mit BCR nach RP oder RTX und beschrieben vergleichbare Detektionsraten von 95% und 68,8% bei einer PSA<sub>dt</sub> von weniger als 6 Monaten bzw. mehr als 6 Monaten (Verburg et al. 2016). In beiden Studien stellte sich die PSA<sub>dt</sub> als signifikanter Vorhersagewert sowie für eine positive Bildgebung als auch für das Vorliegen von extrapelvinen Metastasen heraus. Dies könnte auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit der Rezidivdetektion bei höherer Tumoraggressivität hindeuten. Andererseits konnte bisher keine Studie identifiziert werden, die eine Korrelation zwischen der Proliferationsrate und dem PSMA-Expressionsniveau des Tumors nachweist. Die Diskrepanz zu den vorliegenden Ergebnissen könnten neben der geringeren Patientenzahl dieser beiden Studien darauf zurückgeführt werden, dass auch diese im Gegensatz zu dieser Arbeit Patienten ohne primäre RP einschlossen. Außerdem war der mediane PSA-Wert im vorliegenden Kollektiv mit 1,8 ng/ml im Vergleich zu 3,6 bzw. 4 ng/ml in den anderen beiden Studien deutlich niedriger. Entsprechend war die Wahrscheinlichkeit, Rezidive, insbesondere extrapelvine Metastasen, zu detektieren im vorliegenden Kollektiv deutlich geringer, was die Untersuchung von Einflussvariablen auf deren Detektion erschwerte. Zugleich ist die PSA<sub>dt</sub> als Vorhersagewert für eine positive Bildgebung bei niedrigen PSA-Werten grundsätzlich mit Vorsicht zu betrachten. Denn die Tatsache, dass sich die PSA<sub>dt</sub> bei PSA-Wert-Erhöhungen im niedrigen PSA-Bereich besonders stark verändert, kann auch nur den Anschein von Trends oder signifikanten Korrelationen erzeugen. Aufgrund der niedrigen PSA-Werte in unserem Kollektiv waren oftmals keine langen PSA-Verläufe für die Kalkulation der Kinetik vorhanden. Außerdem ist zu bedenken, dass die PSA-Kinetik in diesem Kollektiv nur bei 58% (184/317) der Patienten bestimmt werden konnte und somit an einer relativ geringen Patientenzahl untersucht wurde.

Schließlich erzielte die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Diagnostik in diesem Kollektiv auch bei Patienten mit langsamer PSA<sub>vel</sub> unter 1 ng/ml/Jahr eine hohe Detektionsrate von 76,3%, wohingegen eine Metaanalyse mit 14 eingeschlossenen Studien hierbei von 26% für cholinbasierte Tracer berichtete (Treglia et al. 2014). Dieselbe Studie beschrieb bei einer PSA<sub>dt</sub> über 6 Monate eine Detektionsrate von 44% für die PET/CT mit Cholin-Derivaten, während sie in diesem Kollektiv bei 77,3% lag.

Die vorliegenden Daten legen nahe, dass die PSA-Kinetik für die Hybridbildgebung mit dem  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-Liganden - anders als mit cholinbasierten Tracern - keine entscheidende Rolle

einnimmt, da die Detektionsraten auch bei langsamer PSA-Kinetik immer noch hoch sind.

### **Einfluss der antihormonellen Therapie auf die Detektionsrate**

Eine wichtige Fragestellung bei der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Diagnostik betrifft die Rolle der antihormonellen Therapie zum Zeitpunkt der Untersuchung. Aus präklinischen Studien ist bekannt, dass eine HTX die Expression von PSMA in Tumormodellen beeinflussen kann (Evans et al. 2011, Liu et al. 2012, Meller et al. 2015, Hope et al. 2017).

In allen drei vorliegenden Kollektiven zeigte sich eine Tendenz zu höheren Detektionsraten bei Patienten unter HTX zum Zeitpunkt der Bildgebung. Statistisch signifikant höhere Detektionsraten lagen hier jedoch nur im PET/CT-Kollektiv vor. Allerdings waren die PSA-Werte und die PSA-Kinetik bei den PET/CT-Patienten unter Androgendeprivation signifikant höher als bei den PET/CT-Patienten ohne HTX, was einen verzerrenden Faktor darstellen könnte. Im PET/MRT-Kollektiv ließ sich dies nicht beobachten. Die Arbeitsgruppen um Afshar-Oromieh und Rauscher fanden in multivariaten Analysen signifikant häufiger pathologische Befunde bei Patienten unter laufender HTX als bei Patienten ohne HTX zum Zeitpunkt der Bildgebung (Afshar-Oromieh et al. 2015, Afshar-Oromieh et al. 2017, Rauscher et al. 2018). Dies ließ sich mit derselben statistischen Methode in unserem Kollektiv nicht bestätigen. Die Diskrepanz innerhalb unseres Kollektivs sowie zwischen unserem Kollektiv und der oben genannten Vergleichsliteratur könnte folgendermaßen erklärt werden: Zunächst führt eine HTX häufig zu einer Reduktion des Tumorumfanges und einem Abfall des PSA-Werts (Lilleby et al. 2000). Beide Konsequenzen können sich negativ auf die Detektion des Rezidivs auswirken, so dass Patienten mit HTX vergleichbare oder sogar niedrigere Detektionsraten als Patienten ohne HTX haben könnten. Gleichzeitig könnten die höheren Detektionsraten der Patienten mit HTX darauf zurückgeführt werden, dass eine HTX grundsätzlich eher bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und entsprechend höherer Tumormasse initiiert wird. Hier muss jedoch bemerkt werden, dass sich aus den Ergebnissen der PSMA-PET-Bildgebung wohl keine weitere therapeutische Konsequenz ergeben würde. Andererseits kann eine HTX jedoch auch im frühen Stadium nach PSA-Wiederaufstieg verschrieben werden. Im vorliegenden Kollektiv ist davon auszugehen, dass letzteres der Fall war, da die Patienten eine  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Diagnostik mit dem Ziel bekamen, ein Rezidiv erstmalig nachzuweisen und eine Therapieplanung vornehmen zu können. Allerdings war weder in dieser Arbeit noch in den Studien der Vergleichsliteratur eine negative vorangegangene Bildgebung ein Einschlusskriterium. Im Allgemeinen gibt es auch kein von den Leitlinien empfohlenes Standardvorgehen, bei welcher Konstellation eine HTX in der Rezidivsituation indiziert ist (Mottet et al. 2018, Leitlinienprogramm Onkologie 2019). Stattdessen scheint die Entscheidung für oder gegen eine HTX auf der Basis des Patientenwunsches sowie den Erfahrungen und Präferenzen der behandelnden Ärzte gefällt zu werden. Ein Selektionsbias

durch den Einschluss von Patienten mit fortgeschrittenem Tumor kann also weder in dieser Arbeit noch in den angeführten Vergleichsstudien ausgeschlossen werden.

Inwiefern sich die Dauer der HTX auf die PSMA-vermittelte Detektion von PC-Läsionen auswirkt, ist bisher noch unzureichend verstanden. Zwei präklinische Arbeiten zeigten eine Steigerung der PSMA-Expression infolge einer kurzfristigen HTX von 2 bzw. 3 Tagen an Tumormodellen (Evans et al. 2011, Meller et al. 2015). Auch eine Studie von Hope et al. konnte an einem Patienten sowie an Zell- und Tiermodellen zeigen, dass eine HTX die PSMA-Expression und die Anzahl der durch die PSMA-PET visualisierten Läsionen erhöhte. Der Patient zeigte vier Wochen nach Beginn einer HTX eine siebenfach erhöhte Tracer-Anreicherung im Vergleich zur prätherapeutischen <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET/MRT (Hope et al. 2017). Sollten sich diese Ergebnisse in klinischen Studien bestätigen, könnte die Verabreichung einer HTX zum Zeitpunkt der Untersuchung weiterführende Möglichkeiten für die PSMA-Diagnostik eröffnen. Afshar-Oromieh et al. (Afshar-Oromieh et al. 2018) verglichen in einem kleinen Kollektiv von 10 Patienten <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET/CT-Befunde, die jeweils vor Beginn und während einer längerfristigen HTX aufgenommen wurden. Die mediane Dauer der Androgendeprivation lag bei 230 Tagen (42-369 Tage). Im Vergleich zur ersten Aufnahme waren in der zweiten Bildgebung noch 45% der PSMA-positiven Läsionen sichtbar. Das Tracer-Uptake reduzierte sich bei 71% aller sichtbaren Herde und bei 60% der gewachsenen Läsionen. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Dauer der HTX der entscheidende Faktor für ihren Einfluss auf die PSMA-Expression sei und empfehlen die Durchführung der PSMA-Bildgebung aufgrund der schwachen Datenlage möglichst vor Beginn einer HTX. Die Frage, ob der Beginn einer kurzfristigen HTX oder das Pausieren einer längerfristigen HTX vor der PSMA-Untersuchung die Detektionswahrscheinlichkeit erhöhen kann und inwiefern das therapeutisch nutzbringend sein könnte, bleibt weiterhin offen.

Weder in unserer Studie noch in der angeführten Vergleichsliteratur wurde die exakte Dauer der HTX, ihre genaue Indikation, die verwendeten Medikamente oder deren Dosierung erhoben, was eine Differenzierung verhindert und die Vergleichbarkeit der Studien stark beschränkt. Folglich bleibt es zukünftigen, detaillierteren Studien überlassen, den Einfluss einer Hormonmanipulation bei der PSMA-Bildgebung des PC-Rezidivs zu evaluieren.

Vor dem Hintergrund der Erfahrungen mit dem Einsatz cholinbasierter Tracer bei zeitgleich durchgeführter HTX sind die vorliegenden Ergebnisse positiv zu bewerten. Einige Studien zeigten eine verminderte Cholinanreicherung und reduzierte Detektionsraten bei Patienten mit HTX zum Zeitpunkt der Cholin-PET/CT, so dass eine kurzfristige Unterbrechung der HTX vor der Cholin-PET/CT von Nutzen zu sein scheint (Giovacchini et al. 2008, Fuccio et al. 2011, Beheshti et al. 2013). Die oben diskutierten Studien hingegen fanden mittels <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET-Diagnostik bei Patienten unter HTX signifikant höhere Detektionsraten als bei Patienten ohne HTX. Zudem zeigten die Ergebnisse dieser Arbeit sowie bei Patienten mit laufender HTX (92,0%) als auch bei Patienten ohne HTX (84,3%) insgesamt hohe Detektionsraten durch die <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET-

Bildgebung. Auch wenn die Datenlage diesbezüglich weiter ausgebaut werden muss, scheint das Absetzen einer HTX vor einer  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Diagnostik nach aktuellem Kenntnisstand nicht indiziert zu sein.

### **Detektionsraten im Verhältnis zum Gleason-Score des Prostatektomiepräparats**

Präklinische Studien berichteten von höheren PSMA-Expressionsraten in PC mit höheren GSCs gegenüber PCs mit niedrigeren GSCs (Marchal et al. 2004, Perner et al. 2007, Minner et al. 2011, Kasperzyk et al. 2013). Außerdem ist ein hoher GSC als Risikofaktor für das Auftreten von Metastasen und PC-bedingter Mortalität bekannt (Pound et al. 1999, Freedland et al. 2005). Bei der Untersuchung des Gesamtkollektivs konnte tatsächlich ein signifikanter Unterschied zwischen den Detektionsraten bei höheren GSCs  $\geq 8$  und niedrigeren GSCs  $7 \leq$  festgestellt werden. Bei der Analyse der einzelnen Kollektive konnte zwar jeweils eine Tendenz zur höheren Detektionswahrscheinlichkeit bei GSCs  $\geq 8$  festgestellt werden, jedoch keine statistische Signifikanz. Eine mögliche Erklärung, warum die Detektionsraten bei hohen GSCs (8-10) nicht signifikant höher waren, liefert eine Arbeit von Petersen (Petersen 2009). Hier zeigten schlecht differenzierte PCs in 8% der Fälle einen Verlust der PSMA-Expression, wodurch sich diese der Detektion mittels PSMA-Diagnostik entziehen können. Im Gesamtkollektiv sowie im PET/CT-Kollektiv konnte ein möglicher Einfluss des PSA-Levels auf die Detektionswahrscheinlichkeit in Bezug auf den GSC ausgeschlossen werden. Im PET/MRT-Kollektiv dagegen könnte der Trend zu höheren Detektionsraten bei höheren GSCs auch darauf zurückzuführen sein, dass die Patienten mit pathologischem Befund und GSC  $\geq 8$  signifikant höhere PSA-Werte hatten als die Patienten mit positiver Bildgebung und GSC  $7 \leq$ . In der multivariaten Analyse erwies sich der GSC nicht als signifikanter Vorhersagewert für eine positive Bildgebung.

In der Vergleichsliteratur finden sich bezüglich der Rolle des GSCs bei der PSMA-Bildgebung ebenfalls widersprüchliche Ergebnisse. So fanden Afshar-Oromieh et al. bei Patienten mit PSA-Werten  $< 0,2$  ng/ml und pathologischer Bildgebung signifikant höhere GSC. Dagegen zeigte die multivariate Analyse des gesamten Kollektivs in Bezug auf die Detektionswahrscheinlichkeit keinen signifikanten Unterschied zwischen GSC  $< 7$  und GSC  $\geq 7$ . Die Autoren erklären, dass dies darauf zurückgeführt werden könnte, dass die Patientenkohorte mit GSC  $< 7$  verhältnismäßig klein war und eine Verzerrung in der statistischen Auswertung verursacht haben könnte (Afshar-Oromieh et al. 2015). Zudem geht aus der Publikation nicht hervor, welcher GSC genau evaluiert wurde. In der vorliegenden Studie wurde der GSC des Prostatektomiepräparats untersucht, dessen Aussagekraft naturgemäß derjenigen des initialen GSCs aus einer Biopsie überlegen ist. In der bisher größten veröffentlichten Studie mit 1007 Patienten war ebenfalls ein Trend zu höheren Detektionsraten bei höheren initialen GSCs, jedoch keine statistische Signifikanz bei der Rezidivsuche mittels  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT feststellbar (Afshar-Oromieh et al. 2017). Zwei

kleinere, bereits erwähnte Studien bestätigten dieses Ergebnis, wobei einschränkend bemerkt werden muss, dass auch hier keine Angaben darüber gemacht wurden, welcher GSC genau untersucht wurde (Ceci et al. 2015, Verburg et al. 2016). Verburg et al. kamen überdies zu dem Ergebnis, dass der GSC keinen Prädiktor für den Nachweis eines Lokalrezidivs, Lymphknotenmetastasen oder Knochenmetastasen darstellt (Verburg et al. 2016), was mit den Ergebnissen dieser Arbeit übereinstimmt. Im Gegensatz zur Arbeit von Verburg et al. erwies sich der GSC in diesem Kollektiv als signifikanter Vorhersagewert für sonstige Metastasen. Dieses Ergebnis ist jedoch sehr kritisch zu betrachten, da es sich bei sonstigen Metastasen um eine sehr kleine und inhomogene Subgruppe handelt.

Insgesamt waren die vorliegenden Detektionsraten mit 83,0% und 92,7% sowie bei niedrigeren GSCs  $\leq 7$  als auch bei höheren GSCs  $\geq 8$  hoch. Diese Ergebnisse sind mit der Vergleichsliteratur vereinbar, die von Detektionsraten zwischen 75,9% und 80,6% bzw. 81,0% und 87,4% bei GSCs  $\leq 7$  bzw.  $\geq 8$  berichtet, sogar diskret höher (Afshar-Oromieh et al. 2015, Verburg et al. 2016, Afshar-Oromieh et al. 2017).

Der derzeitige Wissensstand weist also darauf hin, dass der Einfluss des GSCs auf die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Bildgebung im Gegensatz zum PSA-Wert nicht entscheidend zu sein scheint. Insgesamt sind jedoch weiterführende Studien abzuwarten, um die Rolle des GSCs umfassender bewerten zu können.

### **Einfluss weiterer Variablen auf die Detektionsrate**

Es ist bekannt, dass ein kurzes Zeitintervall zwischen der RP und dem PSA-Rezidiv häufiger mit einer schlechteren Prognose assoziiert ist (Freedland et al. 2005). Im vorliegenden Kollektiv konnte nicht einmal ein Trend zu erhöhten Detektionsraten bei kurzer oder langer Latenzzeit zwischen der RP und dem Auftreten eines BCRs (Datum der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Diagnostik) festgestellt werden. Auch die multivariate Analyse ergab keinen signifikanten Einfluss des Zeitintervalls auf das Ergebnis der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Bildgebung. In der Literatur ließen sich nur Studien finden, die dieses Ergebnis stützen (Ceci et al. 2015, Rauscher et al. 2018). Im Median erfolgte die Bildgebung im vorliegendem Kollektiv 64 Monate nach der RP. Dies unterstreicht die Wichtigkeit einer konsequenten, langfristigen Nachsorge nach RP.

Aus vorangegangenen Studien ist bekannt, dass höhere Tumorstadien, eine Lymphknotenbeteiligung sowie ein positiver Resektionsrand nach RP Risikofaktoren für das Auftreten eines PC-Rezidivs sein können (Karakiewicz et al. 2005, Eggener et al. 2011). Im vorliegenden Kollektiv zeigte die Höhe des T-, N- und R-Status jedoch keinen signifikanten Zusammenhang mit der Detektionsrate. Bezüglich des R-Status ließ sich bei der Literaturrecherche keine vergleichbare Studie identifizieren. Es wäre interessant gewesen, ob ein fehlender Einfluss des R-Status auf die Detektionsrate auch in anderen Studien zu beobachten

gewesen wäre oder ob dies nur im vorliegenden Kollektiv der Fall war. Hinsichtlich der Ergebnisse in Bezug auf den T- und N- Status decken sich die vorliegenden Ergebnisse mit der bereits erwähnten Studie von Ceci et al. (Ceci et al. 2015). Demgegenüber ist jedoch nochmals die Studie von Rauscher et al. erwähnenswert, die ein Patientenkollektiv von 272 primär radikal prostatektomierten Patienten mit PSA-Wiederanstieg auf 0,2 - 1,0 ng/ml analysierte. Die Autoren fanden im Gegensatz zu dieser Arbeit einen signifikanten Einfluss sowie des T-Stadiums als auch des N-Status und ebenso wie diese Arbeit keinen Zusammenhang zwischen dem Zeitintervall und den Detektionsraten. In der multivariaten Analyse zeigte sich jedoch keine der beiden Variablen als prädikativer Wert für eine positive Bildgebung (Rauscher et al. 2018). Eine Erklärung dafür, dass im vorliegendem Kollektiv kein Einfluss der beiden pathologischen Parameter gefunden wurde könnte sein, dass der T- und N- Status im Zuge der RP erhoben wurden und diese bei einem wesentlichen Anteil der Patienten dieser Arbeit nach der Operation durch weitere Therapien möglicherweise beeinflusst wurde. So unterzogen sich 12 Patienten einer Salvage-Lymphadenektomie, 139 wurden antihormonell behandelt und etwa die Hälfte der Patienten erhielt eine adjuvante oder eine Salvage-Bestrahlung der Prostataloge und/oder der Lymphabflusswege. Auf der anderen Seite fanden Rauscher et al. eine RTX ebenso wie eine HTX als signifikante Einflussfaktoren für einen positiven Befund in der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET/CT. Während mögliche Gründe für die Rolle einer HTX bereits diskutiert wurden, bleiben eventuelle Ursachen für einen Einfluss einer RTX auf ein positives Ergebnis in der PSMA-Bildgebung jedoch spekulativ. Außerdem ist ein direkter Vergleich mit den vorliegenden Ergebnissen aufgrund der unterschiedlichen verwendeten statistischen Methoden nur eingeschränkt möglich. Die Studie von Rauscher et al. ist aufgrund des großen und hochselektierten Patientenkollektivs sicherlich aussagekräftig, eine histopathologische Verifizierung der Ergebnisse wurde jedoch nur bei 17 Patienten vorgenommen.

Insgesamt erscheint die Datenlage noch nicht belastbar genug, um eine abschließende Bewertung des Einflusses der hier diskutierten Variablen auf das Ergebnis der PSMA-Diagnostik vornehmen zu können. Daher ist ihre weitere Erforschung wünschenswert, um eventuelle prädikative Faktoren bestimmen und gegebenenfalls mit ihrer Hilfe die Wahrscheinlichkeit einer positiven Bildgebung besser vorhersagen zu können.

## Vergleich der konventionellen Schnittbildgebung mit der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET-Bildgebung

### Beitrag der jeweiligen Komponente zur Detektion von PC-Rezidivherden

Der essentielle Beitrag der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-Liganden PET-Komponente in der Hybridbildgebung zeigte sich in dem Ergebnis, dass PC-suspekte Läsionen bei insgesamt 30,3% (96/317) der Patienten ausschließlich durch die PET detektiert wurden. Daneben wurden diese bei 25,9% (82/317) der Patienten durch die kombinierte Bildgebung und bei 2,2% (7/317) durch die morphologische Bildgebung allein detektiert.

Im PET/CT-Kollektiv war der Beitrag der PET-Komponente bei 58,1% (144/248) der Patienten entscheidend: bei 32,7% (81/248) der Patienten wurden PC-suspekte Herde ausschließlich durch die PET gefunden und bei weiteren 25,4% (63/248) detektierte die PET zusätzliche Läsionen, die in der CT nicht sichtbar waren. Demgegenüber fand die CT bei 0,8% (2/248) der Patienten Herde, die in der PET nicht detektierbar waren. In den meisten Fällen, bei denen die PET Läsionen detektierte, die in der CT nicht sichtbar waren, handelte es sich um LK-Metastasen. Angesichts des bereits dargestellten limitierten Stellenwerts der CT bei der Detektion insbesondere von LK-Metastasen und Lokalrezidiven ist dieses Ergebnis nicht überraschend. So zeigte auch eine weiterführende Studie von Giesel et al., dass die <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET bei zwei Dritteln der 21 analysierten PC-Rezidivpatienten LK-Metastasen detektierte, die unter Verwendung von morphologischen Kriterien übersehen worden wären (Giesel et al. 2015). Eine histologische Sicherung positiver Befunde wurde in dieser Studie jedoch nicht durchgeführt. Allerdings konnte eine Arbeit mit 48 PC-Rezidivpatienten, bei denen positive Lymphknoten in der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET/CT oder -PET/MRT im Rahmen einer sLND histologisch verifiziert wurden, feststellen, dass die <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET der morphologischen Komponente (CT oder MRT) bei der Detektion von LK-Metastasen signifikant überlegen war (Rauscher et al. 2016). Die durchschnittliche Größe der suspekten Lymphknoten war hier in der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET mit durchschnittlich  $8,3 \pm 4,3$  mm wesentlich kleiner als in der morphologischen Komponente ( $13,0 \pm 4,9$  mm).

Der Anteil der Patienten, bei denen ausschließlich die MRT tumorsuspekte Befunde lieferte, war zwar mit 7,3% (5/69) bzw. 5,8% (4/69) höher als bei der alleinigen CT, trotzdem waren diesbezüglich die Detektionsraten der kombinierten PET/MRT mit 31,9% (22/69) und die der alleinigen PET mit 21,7% (15/69) deutlich überlegen. Kranzbühler et al. ermittelten Detektionsraten von 24% für die alleinige MRT und mit jeweils 76% signifikant höhere Raten für die alleinige PET und PET/MRT unter Verwendung von <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 (Kranzbühler et al. 2018). Die Diskrepanz zu unseren Ergebnissen könnte darauf zurückgeführt werden, dass unterschiedliche Untersuchungsprotokolle verwendet wurden und dass Kranzbühler et al. eine time-of-flight (TOF)-Detektortechnik einsetzten, über die eine verbesserte Bildqualität und signifikant reduzierte Artefaktbildung berichtet wurde (Sviridenka et al. 2017, ter Voert et al. 2017). Für die Publikation von Kranzbühler et al. sowie für die Ergebnisse dieser Arbeit ist zu

betonen, dass die MRT zur Fusionsbildgebung mit der PET durchgeführt wurde und das verwendete Untersuchungsprotokoll nicht dem Protokoll einer Ganzkörper-MRT- und DWI entsprach. Folglich sollte das Potential der Ganzkörper-MRT durch die vorliegenden Ergebnisse nicht unterschätzt werden.

Durch den zusätzlichen Einsatz der PET-Komponente mit einem hochspezifischen Tracer wie <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 kann also die Detektionseffizienz gesteigert werden. Außerdem wird durch die Zusammenfassung der beiden Modalitäten weniger Platz für die Geräte benötigt, die Messdauer im Vergleich zu den Einzelmessungen reduziert und die Terminplanung erleichtert. Dies kann zu einer Reduktion der Kosten und höheren Akzeptanz durch die Patienten führen. Außerdem könnten dadurch, dass die Rezidivsuche im gesamten Körper in einem einzigen Untersuchungsgang erfolgt, schneller Diagnosen gestellt werden und früher Therapien eingeleitet werden.

#### Lokalisation des Rezidivs

In dieser Studie wurden bei 38,3% (105/274) der PSMA-positiven Patienten Lokalrezidive detektiert. Darunter waren nur sieben Patienten mit PSA-Werten <0,5 ng/ml und 16 Patienten zwischen 0,5 und <1,0 ng/ml. In vergleichbaren Studien wurden bei 19,4% - 33,9% der Patienten mit pathologischer Bildgebung Lokalrezidive detektiert (Meredith et al. 2016, Verburg et al. 2016, Freitag et al. 2017, Kranzbühler et al. 2018). Eine Erklärung für die mäßigen Detektionsraten des Lokalrezidivs könnte die Tatsache sein, dass viele Patienten adjuvante oder Salvage-Strahlentherapien vor der PSMA-Bildgebung erhielten, so dass die Lokalisation des Rezidivs auch nicht in der ehemaligen Prostataloge zu erwarten ist. Zudem hatten Patienten mit R1-Status in dieser Studie keine höhere Wahrscheinlichkeit auf eine pathologische Bildgebung als Patienten mit freien Resektionsrändern. Auch allgemein liegt laut eines systematischen Reviews mit 74 eingeschlossenen Studien die Wahrscheinlichkeit für einen positiven Schnittrand nach RP nur zwischen 6,5 und 32% (Yossepowitch et al. 2014). Auch wenn R0-resizierte Patienten Lokalrezidive aufweisen können, ist bei diesen Patienten jedoch eher mit einem Rezidiv außerhalb der Prostataloge zu rechnen. Auf der anderen Seite können die relativ niedrigen Detektionsraten von Lokalrezidiven auch durch die Anreicherung des PSMA-Tracers in der Harnblase aufgrund der erhöhten Konzentration des Tracers im Urin erklärt werden. Eine starke Radioaktivität der Harnblase kann das Tracer-Uptake von Lokalrezidiven überdecken und somit zu falsch negativen Ergebnissen führen. Freitag et al. untersuchten 119 Patienten mit BCR nach RP mit jeweils einer low-dose <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET/CT und einer <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET/MRT inklusive eines mpMRT-Protokolls und kamen zu dem Ergebnis, dass der Nachweis eines Lokalrezidivs signifikant durch seinen Abstand zur Harnblase beeinflusst wird, welcher durch die mpMRT bestimmt wurde (Freitag et al. 2017). Folglich könnte die Detektionseffizienz in Bezug auf das Lokalrezidiv möglicherweise unterschätzt sein. Praktisch impliziert dieses Ergebnis, dass

die Patienten vor der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-Untersuchung suffizient hydriert werden sollten, eine medikamentöse Diurese von Nutzen sein kann, die Harnblase vor der Untersuchung entleert werden sollte, die Aufnahme der Bilder im Becken begonnen werden sollte und dass auch ein Harnblasenkatheter vorteilhaft sein kann (Freitag et al. 2017). Bis auf den Harnblasenkatheter wurden alle genannten Maßnahmen bei den Patienten dieser Arbeit ergriffen, was die höhere Detektionsrate von Lokalrezidiven in unserem Kollektiv gegenüber vergleichbaren Studien erklären könnte, die diese Vorkehrungen nicht trafen (Meredith et al. 2016, Verburg et al. 2016, Freitag et al. 2017). An dieser Stelle bleibt interessant, ob bzw. inwiefern neuere PSMA-Tracer wie  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 oder  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7, die im Gegensatz zu  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 nur geringfügig über die Nieren ausgeschieden werden, die Detektion von Lokalrezidiven verbessern können (Giesel et al. 2016, Maurer et al. 2019).

In diesem Patientenkollektiv wiesen 64,6% (177/274) der PSMA-positiven Männer tumorsuspekte Lymphknoten auf und 35,8% (98/274) Knochenmetastasen.

Der Anteil der detektierten LK- und Knochenmetastasen stieg erwartungsgemäß mit der Höhe des PSA-Werts (siehe Tabelle 19). So wurden die meisten supradiaphragmatischen LK-Metastasen bei PSA-Werten  $\geq 2$  ng/ml detektiert, überraschenderweise allerdings auch bereits bei PSA-Werten von 0,5 - 1 ng/ml bzw. 1 - <2 ng/ml bei jeweils einem Patienten. Außerdem wurden acht bzw. zehn Knochenmetastasen im PSA-Niveau von 0,2 - 0,5 ng/ml bzw. 0,5 - <1 ng/ml gefunden, im letzteren PSA-Bereich auch zwei Fernmetastasen. Dies ist hervorzuheben, weil Fern- und Knochenmetastasen bei so niedrigen PSA-Werten bisher kaum zu erwarten waren. Meredith et al. detektieren in einer Subgruppe von 203 radikal prostatektomierten Patienten mit PSA-Wiederanstieg auf <0,5 ng/ml bei 35 Männern (17,2%) tumorsuspekte Herde in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT. Dabei wurden 13 Läsionen (7 Knochenmetastasen und 6 LK-Metastasen) außerhalb des Beckens gefunden (Meredith et al. 2016). Auch wenn es sich dabei bereits um einen signifikanten Anteil handelt, ist dieser womöglich unterschätzt. Denn in dieser Studie wurden PSMA-positive Läsionen nur dann als pathologisch gewertet, wenn ein korrespondierender Herd in der CT detektiert werden konnte, wobei der limitierte Stellenwert der alleinigen CT bei der PC-Rezidivsuche bekannt ist. In der bereits erwähnten Studie von Kranzbühler et al. wurden 25% (5/20) der tumorsuspekten Läsionen bei Patienten mit PSA-Werten unter 0,5 ng/ml außerhalb des Beckens mittels  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/MRT detektiert (Kranzbühler et al. 2018). Im vorliegenden Kollektiv waren es in diesem PSA-Bereich insgesamt 40% (8/20). Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass auch im sehr niedrigen PSA-Bereich extrapelvine Metastasen vorliegen können. Folglich ist eine Salvage-RTX der Prostataloge hier wohl keine adäquate Therapie. Die Leitlinien empfehlen jedoch, Patienten mit PSA-Werten <0,5 ng/ml eine Salvage-RTX anzubieten (Mottet et al. 2018, Leitlinienprogramm Onkologie 2019) und erkennen dabei einschränkend an, dass 40% dieser Patienten keine PSA-Remission unter die Nachweisgrenze erreichen werden (Mottet et al. 2018). Aufgrund ihrer starken Limitation in

diesem PSA-Bereich wurde auf die Durchführung konventioneller Bildgebung vor der Einleitung einer Salvage-RTX früher häufig verzichtet. Die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Bildgebung zeigte hier jedoch effiziente Detektionsraten und kann entscheidend zur Stratifizierung der Patienten beitragen. Während sie beim Nachweis eines Lokalrezidivs und/oder pelvinen LK-Metastasen eine gezielte, effektive Salvage-RTX oder Lymphadenektomie bewirken kann, kann sie durch die Detektion eines systemischen Rezidivs eine Übertherapie durch Salvage-RTX mit den einhergehenden Nebenwirkungen und Kosten verhindern (Habl et al. 2017, Schiller et al. 2017). Gleichzeitig kann der frühe Nachweis von Metastasen die frühe Einleitung einer systemischen Therapie im Sinne einer HTX oder gegebenenfalls einer frühen Chemotherapie ermöglichen, wobei letztere eine Verlängerung der Überlebenszeit bei hormonsensitiven PC-Metastasen zeigen konnte (James et al. 2015). Hier könnte die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-Untersuchung auch eine Bedeutung bei der Verlaufskontrolle und Beurteilung des Therapieansprechens gewinnen (Seitz et al. 2018). Entsprechend wird in der Aktualisierung der EAU-Leitlinie 2019 die Durchführung einer PSMA-Diagnostik ab einem PSA-Relapse von  $>0,2$  ng/ml nach RP empfohlen (Mottet et al. 2019).

Des Weiteren legen diese Ergebnisse nahe, dass die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-Diagnostik einen relevanten Stellenwert bei der Detektion von Knochenmetastasen einnehmen könnte, da sie Knochenmetastasen bereits in niedrigen PSA-Bereichen detektierte, in dem die Skelettszintigraphie mangels Sensitivität von den Leitlinien explizit nicht empfohlen wird (Mottet et al. 2018, Leitlinienprogramm Onkologie 2019).

Insgesamt werfen diese Ergebnisse die für die klinische Praxis interessante Frage auf, ab welchem PSA-Wert die Durchführung einer  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Untersuchung sinnvoll ist. In dieser Studie ergab die ROC-Analyse einen PSA-Wert von  $0,93$  ng/ml als optimalen Grenzwert, um zwischen positiven und negativen Befunden zu unterscheiden. Bei diesem PSA-Level sind bei 82% der Patienten mit richtig positiven und bei 30% mit falsch positiven Befunden zu rechnen. Es wurde jedoch gezeigt, dass bei einem relevanten Anteil der Patienten in diesem PSA-Bereich bereits Metastasen außerhalb des Beckens detektiert wurden, weshalb eine Salvage-Therapie nicht mehr möglich war. Bei einem niedrigeren PSA-Wert von beispielsweise  $0,29$  ng/ml war der Anteil der Patienten mit Fernmetastasen geringer und das „therapeutische Fenster“ somit für einen größeren Patientenanteil noch offen. Die Trefferquote war hier mit 98% auch höher, die falsch-positiv-Rate mit 86% allerdings auch. Inwiefern der Nutzen einer früheren  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-Diagnostik Morbiditäten und Kosten rechtfertigen kann, die durch Übertherapie aufgrund höherer falsch-positiv-Raten entstehen können, wurde bisher nicht untersucht und muss individuell diskutiert werden.

Ein wesentlicher Teil der Patienten mit niedrigen PSA-Werten zeigte abdominopelvine LK-Metastasen. Bei niedrigen PSA-Werten von  $0,2 - <0,5$  ng/ml und  $0,5 - <1$  ng/ml war deren Anteil an den tumorsuspekten Herden mit 25,0% (5/20) bzw. 44,2% (23/52) hoch. Die betroffenen

Patienten könnten von Salvage-Verfahren wie gezielten Radiotherapien, Lymphadenektomien oder Kombinationstherapien profitieren. Aufgrund der begrenzten Datenlage finden diese Verfahren zur Therapie lokoregionärer bzw. oligometastasierter PC-Rezidive derzeit jedoch keine Erwähnung in den Leitlinien. Stattdessen wird bei fortschreitendem PSA-Anstieg oder Auftreten von Symptomen der Beginn einer HTX mit palliativer Intention empfohlen (Mottet et al. 2018, Leitlinienprogramm Onkologie 2019). Eine retrospektive Multi-Center-Studie analysierte 2097 Patienten mit PC-Rezidiv und Lymphknotenbefall, der mittels Cholin-PET/CT oder konventioneller Bildgebung diagnostiziert wurde und kam zu dem Ergebnis, dass die Patientengruppe mit Salvage-RTX bzw. sLND im Vergleich zu der antihormonell behandelten Gruppe einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des tumorspezifischen 5-Jahres-Überlebens aufwies (Steuber et al. 2018). Hier ist es wichtig anzumerken, dass die diagnostische Güte der cholinbasierten PET/CT bezüglich des LK-Stagings auch in der Rezidivsituation mit starken Schwankungen belastet ist. Die Sensitivität und Spezifität liegen hierbei zwischen 64 - 91% bzw. 9 - 90% (Rinnab et al. 2007, Scattoni et al. 2007, Osmonov et al. 2014, Fanti et al. 2016). Für die <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET-Diagnostik dagegen konnten histologisch validierte Studien hohe Sensitivitäten (75,9 - 93,2%), Spezifitäten (74,1 - 100%) und positive prädikative Werte (68,8 - 100%) bezüglich des LK-Stagings bei Männern mit BCR zeigen (Rauscher et al. 2016, Jilg et al. 2017, Mandel et al. 2018). Diese hohe Spezifität der PSMA-Liganden ermöglichte des Weiteren die PSMA-Radioguided Surgery, also das intraoperative molekulare Tracking von LK-Metastasen und deren Resektion mit ersten vielversprechenden Ergebnissen (Maurer et al. 2015, Maurer et al. 2016b). Die frühzeitige und wahrscheinlich verbesserte Detektion von LK-Metastasen mittels <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET-Diagnostik und die Weiterentwicklung gezielter Salvagetherapien könnten also die Therapieoptionen mit kurativer Intention anstelle einer palliativen HTX entscheidend verändern und das onkologische Outcome verbessern. In diesem Zusammenhang werden prospektive multizentrische Studien notwendig sein.

## Vergleich von PET/CT und PET/MRT unter Verwendung des <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-Liganden

Seit der klinischen Einführung der simultanen PET/MRT 2011 bestätigten mehrere Machbarkeitsstudien ihre Durchführbarkeit (Souvatzoglou et al. 2013b, Wetter et al. 2013, Afshar-Oromieh et al. 2014a, Freitag et al. 2016, Freitag et al. 2017). Das Ziel der Entwicklung der hybriden PET/MRT ist, die diagnostische Wertigkeit gegenüber der PET/CT zu erhöhen bzw. deren Limitationen zu kompensieren.

In der untersuchten Patientenkohorte schienen die Detektionsraten der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET/CT zunächst höher als die der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET/MRT zu sein. Allerdings waren die PSA-Werte des PET/CT-Kollektivs signifikant höher als die des PET/MRT-Kollektivs. Die statistische Auswertung zeigte zum einen, dass Patienten mit positiver Bildgebung signifikant höhere PSA-Werte aufwiesen und zum anderen, dass die Höhe des PSA-Levels (nicht jedoch die Art der Modalität) der entscheidende Vorhersagewert für eine positive Bildgebung war. Wie bereits diskutiert wurde, konnte keine Studie identifiziert werden, die nicht zumindest eines dieser beiden Ergebnisse stützt. Demnach kann aus den Detektionsraten dieses Patientenkollektivs keine Überlegenheit der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET/CT gegenüber der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET/MRT abgeleitet werden.

Freitag et al. kamen in zwei direkten Vergleichsstudien zwischen <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET/CT und <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET/MRT mit je 26 bzw. 119 Patienten zu dem Ergebnis, dass die Leistung der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET/CT und <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET/MRT hinsichtlich der Detektion von Knochen- und Lymphknotenmetastasen bzw. von Lokalrezidiven nach RP vergleichbar war (Freitag et al. 2016, Freitag et al. 2017). In einer weiteren direkten Vergleichsstudie mit 20 PC-Rezidivpatienten wurde eine akkuratere und subjektiv leichtere Befundung von Rezidivherden mit der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET/MRT 3h p.i. als mit der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET/CT 1h p.i. festgestellt (Afshar-Oromieh et al. 2014a). Bei drei Patienten zeigte sich die <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET/MRT gegenüber der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET/CT überlegen. Hier konnten insgesamt vier in der PET/MRT eindeutige PC-Läsionen in der PET/CT nicht klar abgegrenzt werden. Allerdings wurde in den PET-Bildern der PET/MRT, nicht jedoch der PET/CT, häufig das Auftreten sogenannter Halo-Artefakte im Bereich der Nieren und der Harnblase beobachtet, was die Diagnostik in diesem Bereich erschweren kann (Afshar-Oromieh et al. 2014a). Diese Artefaktbildung fiel in dieser Studie ebenfalls bei einigen PET/MRT-Patienten auf und ist auch aus anderen Studien bekannt (Martinez-Möller et al. 2012, Gaertner et al. 2013). Der Hersteller bestätigte die Vermutung von Afshar-Oromieh und Koautoren, dass die Entstehung der Artefakte hauptsächlich auf Probleme der Algorithmen zur Streustrahlenkorrektur zurückzuführen sei und arbeitet an der Beseitigung dieser Probleme (Afshar-Oromieh et al. 2014a). An dieser Stelle muss betont werden, dass alle innovativen Technologien wie das PET/MRT-Hybridgerät kontinuierliche entwicklungsbedingte Verbesserungen durchlaufen und es gerade am Anfang eine Herausforderung ist, sich gegenüber etablierten Methoden als überlegen zu zeigen. Die PET/MRT bietet die bekannten Vorteile gegenüber der

PET/CT. Dazu gehören der überlegene Weichteilkontrast sowie die geringere Strahlenbelastung. Dies ist insbesondere bei jüngeren Patienten von hoher Bedeutung sowie bei Patienten, die mehrere Kontrolluntersuchungen zur Beurteilung von Therapieansprechen oder im Rahmen von „Active Surveillance“ benötigen. Ein grundlegender Vorteil der MRT ist zudem die Option zur funktionellen Bildgebung (z.B. DWI oder DCE) (Antoch et al. 2009). Wenn eine Sequenz kein MRT-Korrelat für einen Tracer-Uptake in der PET liefern kann oder wenn der PET-Befund unklar ist, kann der Einsatz weiterer Sequenzen den Befund oft klären. So konnte die bereits erwähnte Vergleichsstudie von Freitag et al. den Vorteil der Zusatzinformationen durch die mpMRT unter Verwendung des  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-Tracers demonstrieren. Während bei 7,56% aller Patienten Lokalrezidive mittels PET/CT und PET/MRT nachgewiesen wurden, konnte die mpMRT bei der doppelten Patientenzahl (15,1%) Lokalrezidive detektieren (Freitag et al. 2017). Hinsichtlich des Nachweises von Knochenmetastasen zeigte eine Metaanalyse eine signifikant höhere Detektionsleistung der MRT im Vergleich zur Cholin-PET/CT und zur Skelettszintigraphie (Shen et al. 2014). Der Einsatz von diffusionsgewichteten Sequenzen kann hierbei einen diagnostischen Zugewinn bringen (Nakanishi et al. 2007, Luboldt et al. 2008, Eiber et al. 2009).

In der vorliegenden Studie wurde ein umfangreiches und somit zeitintensives PET/MRT-Untersuchungsprotokoll verwendet, da das Verfahren zum Zeitpunkt der Studie noch am Anfang der Anwendung stand. Sobald die optimalen MRT-Sequenzen für die unterschiedlichen Fragestellungen in entsprechenden Studien identifiziert wurden, könnte die Dauer einer PET/MRT-Untersuchung signifikant reduziert werden, was die Kosten-Nutzen-Effizienz des Geräts sowie die Toleranz der Patienten verbessern kann.

Die hybride Kombination aus  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET und mpMRT hat also das Potential, gleichwertige Ergebnisse wie die PET/CT zu erzielen und somit einen Stellenwert im Rezidivstaging des PCs einzunehmen. Sobald die technischen Herausforderungen bezüglich der Artefaktbildung und der Streuungskorrektur reduziert oder beseitigt wurden, bleibt es großen (Multicenter-)Studien überlassen, den exakten Stellenwert der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/MRT bei der PC-Rezidivsuche zu evaluieren. Dabei ist auch die Frage interessant, ob bzw. inwiefern der eventuelle diagnostische und therapeutische Zugewinn sowie die geringere Strahlenexposition der PET/MRT Ihre höheren Kosten rechtfertigen können. Derzeit kann die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/MRT die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT bei der Rezidivsuche etwa im Rahmen einer Qualitätskontrolle oder Befunderhärtung sinnvoll ergänzen, aktuell aber noch nicht ersetzen.

## Limitationen der Studie

Neben dem bereits dargelegten möglichen Bias durch Vorselektion der Patienten weist diese Studie weitere Limitationen auf.

Eine wichtige Einschränkung ist die Tatsache, dass es sich um eine retrospektive Studie handelt. Wie für alle retrospektiven Studiendesigns gilt, dass die Aussagekraft der Ergebnisse aufgrund fehlender Randomisierung, fehlender Kontrollgruppe und höheren Biasrisikos begrenzt ist und die Fehleranfälligkeit erhöht ist.

Patientendaten, die im Rahmen der Fragebögen angegeben wurden oder außerhalb des Klinikums rechts der Isar erfasst und dokumentiert wurden, könnten lückenhaft oder fehlerhaft sein. Die Erfassung des weiteren Verlaufs nach der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-Diagnostik war oft auf subjektive Patientenangaben und auf vorliegende Arztbriefe beschränkt, da die Weiterbehandlung - beispielsweise eine tägliche Radiotherapie - vorzugsweise in unmittelbarer Umgebung des Wohnorts des Patienten und nicht im Klinikum rechts der Isar stattfand. Auch wenn sich das vorliegende Patientenkollektiv mit Rezidivpatienten ausschließlich nach radikaler Prostatektomie als sehr homogen darstellt, ist zu berücksichtigen, dass die Primärtherapie sowie eine eventuelle Behandlung des Rezidivs vor der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-Untersuchung in verschiedenen Zentren erfolgten. Die diversen Therapieoptionen in der Rezidivsituation und die daraus folgende Behandlungsungleichheit vor der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-Bildgebung erschweren die Interpretation der Ergebnisse.

Eine weitere Schwachstelle dieser Studie ist die Tatsache, dass die histopathologische Verifikation der PSMA-positiven Läsionen als Goldstandard nur in wenigen Fällen (bei 21 Patienten) durchgeführt wurde. Ein Grund dafür ist, dass die Therapie der Wahl bei Männern mit PC-Rezidiv in den meisten Fällen die Bestrahlung oder Androgendeprivation ist. Die operative Entfernung tumorsuspekter Lymphknoten, die eine histopathologische Bestätigung ermöglicht, ist dagegen - wie bereits dargelegt - eine individuelle, nicht leitlinienkonforme Therapiestrategie deren Nutzen noch in prospektiven Studien erwiesen werden muss. Eine systematische histopathologische Kontrolle bei Männern mit bildgebungsgestütztem Verdacht auf PC-Rezidiv wäre nicht nur aus praktischen und logistischen Gründen, sondern vor allem aus ethischen Gründen nicht vertretbar. Die Überzahl der weiteren Studien, die den Stellenwert der Bildgebung bei der Rezidivsuche eines PCs evaluierten, wandten ebenfalls unsere Herangehensweise an (Afshar-Oromieh et al. 2014a, Morigi et al. 2015, Afshar-Oromieh et al. 2017). Gleichzeitig zeigten Arbeiten, die besonderen Fokus auf die Diagnostik von LK-Metastasen in Referenz zur Histopathologie legen, die bereits oben genannten hohen Sensitivitäten und Spezifitäten für die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET (Rauscher et al. 2016, von Eyben et al. 2016, Jilg et al. 2017, Mandel et al. 2018).

## Ausblick

Trotz dieser Limitationen erscheint die durchgeführte Herangehensweise vernünftig und zielführend. Insgesamt konnte bei 125 von 317 Patienten eine Nachbeobachtung durchgeführt werden. Dabei konnten positive Befunde bei 35% (111/317) Patienten mit einem der folgenden Verfahren validiert werden: bei 58 Patienten bestätigten andere oder wiederholte Bildgebungen die Ergebnisse der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Diagnostik. Bei weiteren 18 Patienten bestätigte die histopathologische Untersuchung nach sLND das Vorliegen von Metastasen in PSMA-positiven Lymphknoten. Allerdings ergab sie bei drei Patienten einen unauffälligen Befund. Dies könnte daran liegen, dass die PSMA-akkumulierenden Lymphknoten während der sLND nicht korrekt lokalisiert und reseziert wurden. Theoretisch hätte auch eine Entzündung von Lymphknoten oder anderem Gewebe die PSMA-Anreicherung verursachen können, was jedoch als sehr selten angesehen wird (Silver et al. 1997). Nach bestem Wissen erwies sich eine positive  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Bildgebung bei keinem weiteren nachbeobachteten Patienten als falsch positiv. Und keiner der nachbeobachteten Patienten mit unauffälliger Bildgebung zeigte während des Follow-ups bildgebungstechnisch oder klinisch eine Krankheitsprogression. 35 Patienten erhielten infolge der positiven Bildgebung eine Salvage-Radiotherapie, auf die ein signifikanter Abfall des PSA-Werts folgte, was die Malignität der PSMA-positiven Herde validieren kann. Folglich konnten eine Hormontherapie und ihre Nebenwirkungen bei diesen Männern zumindest hinausgezögert, gegebenenfalls sogar ganz verhindert werden. Hier zeigt sich nochmals das hohe Potential der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Untersuchung, das Therapiekonzept bei Rezidiven des PCs maßgeblich zu beeinflussen. Erste Studien berichteten retrospektiv über den Einfluss der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-Diagnostik auf die Therapiestrategie (Shakespeare 2015, Sterzing et al. 2016, van Leeuwen et al. 2016). In einer prospektiven Studie mit 312 Rezidivpatienten wurde in 62% der Fälle das therapeutische Vorgehen infolge der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT geändert (Roach et al. 2018). Eine Metaanalyse mit 15 eingeschlossenen Studien mit insgesamt 1163 Patienten, von denen ein Großteil einen PSA-Relapse nach erfolgter Primärtherapie hatte, berichtet von einer Veränderung der Therapieempfehlung bei 54% der Patienten. Infolge der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-Diagnostik stieg in dieser Studie der Anteil zielgerichteter Maßnahmen wie der Radiotherapie (von 56% auf 61%) und der Salvage-OP (von 1% auf 7%), während der Anteil systemischer Therapien (von 26% auf 12%) und ohne Therapie (von 14% auf 11%) abnahm (Han et al. 2018).

Insgesamt erscheinen diese Daten sehr vielversprechend. Die Ergebnisse dieser Arbeit leisten erste Erkenntnisse in einem neuartigen diagnostischen Gebiet, weshalb das retrospektive Design der Studie gerechtfertigt ist. Um die gewonnenen Ergebnisse zu validieren, sind methodisch aufwendigere, prospektive randomisierte kontrollierte Langzeitstudien notwendig, die den Stellenwert der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-Untersuchung evaluieren und überprüfen, ob sich die verbesserte Diagnostik und die geänderte Therapieplanung mittels  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Bildgebung in einer

verbesserten karzinomspezifischen Überlebensrate widerspiegeln. Dabei sind einheitlich nach Primärtherapie, weiteren Therapien und nach der bildgebenden Modalität (PET/CT oder PET/MRT) definierte Gruppen für eine bessere Vergleichbarkeit von Ergebnissen wünschenswert.

## 6. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes mit steigender Inzidenz. Nach radikaler Prostatektomie entwickeln bis zu 35% der Patienten ein biochemisches Rezidiv. In der Rezidivsituation nach RP reichen die Therapiemöglichkeiten von abwartendem Verhalten über systemische Behandlung oder lokale metastasengerichtete Methoden bis hin zur Salvage-Therapie. Damit die optimale individuelle Therapieentscheidung für diese hohe Anzahl an Patienten getroffen werden kann, ist ein exaktes Restaging von höchster Wichtigkeit. Eine Voraussetzung dafür ist ein bildgebendes Verfahren, das das Rezidiv mit hoher Sensitivität und Spezifität bereits im niedrigen PSA-Niveau darstellen kann, weil hier kurativ intendierte Therapien den größten Erfolg erzielen. Dabei zeigten die bisher eingesetzten Verfahren unüberwindbare Limitationen. Dies führte in den vergangenen Jahren zu intensiver Forschungstätigkeit, um bessere Bildgebungsmethoden und PET-Tracer zu entwickeln. In diesem Zusammenhang gelangte der PSMA-Ligand  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 (synonym  $^{68}\text{Ga}$ -HBED-CC) als vielversprechender Ansatz in den Fokus. Zudem wurde das simultane, hybride PET/MRT-Gerät entwickelt, eine innovative Bildgebungstechnik mit dem Potential - insbesondere unter Verwendung von hochspezifischen Tracern wie  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 - eine hohe diagnostische Treffsicherheit erbringen zu können. Die Wertigkeit dieses Tracers in der PET/CT und in Kombination mit der PET/MRT-Diagnostik des Prostatakarzinomrezidives ist Thema der vorliegenden Arbeit.

Dazu wurden die Daten von 317 Männern mit BCR (PSA-Wert  $\geq 0,2$  ng/ml) nach RP retrospektiv erhoben, analysiert und statistisch ausgewertet. Nach der Injektion von  $155,5 \pm 27,4$  bzw.  $142,9 \pm 26,2$  MBq  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 wurden bei 248 Patienten eine PET/CT und bei 69 Patienten eine multiparametrische PET/MRT durchgeführt. Die Beurteilung der Bilder erfolgte durch einen Facharzt für Nuklearmedizin sowie durch einen Radiologen. Tumorsuspekte Befunde wurden als verdächtig oder hochgradig suspekt eingeteilt.

Die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT war bei 89,5 % der Patienten (222/248) positiv, die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/MRT bei 75,4% (52/69). Die Detektionsrate war signifikant von der Höhe des PSA-Werts abhängig. Sie betrug für die PET/CT bzw. PET/MR bei Patienten mit PSA-Werten  $\geq 2$  ng/ml 96,8% (120/124) bzw. 95,2% (20/21), im PSA-Bereich von 1 -  $<2$  ng/ml 93,1% (67/72) bzw. 80,0% (12/15), bei PSA-Werten von 0,5 -  $<1$  ng/ml 72,7% (24/33) bzw. 86,7% (13/15) und im PSA-Niveau von 0,2 -  $<0,5$  ng/ml 57,9% (11/19) bzw. 38,9% (7/18). Die ROC-Analyse ergab einen PSA-Wert von 0,93 ng/ml als optimalen Grenzwert zur Durchführung einer  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-Diagnostik. Der mediane PSA-Wert lag im PET/CT-Kollektiv mit 2,0 ng/ml (Spanne: 0,2-59,4 ng/ml) gegenüber 1,1 ng/ml (Spanne: 0,2-30,0 ng/ml) im PET/MRT-Kollektiv höher. Bei der statistischen Auswertung zeigte sich in Bezug auf die Detektionsleistung keine Überlegenheit eines der beiden Verfahren.

Im PET/CT-Kollektiv ließ sich im Gegensatz zum PET/MRT-Kollektiv ein signifikanter Einfluss einer Hormontherapie, die innerhalb der letzten sechs Monate vor der Bildgebung durchgeführt wurde, feststellen. Die PSA-Kinetik, der Gleason-Score, die Dauer zwischen RP und PSMA-PET-Diagnostik sowie der T-, N-, und R-Status zeigten in keinem der beiden Kollektive eine signifikante Korrelation mit der Detektionswahrscheinlichkeit. Die Analyse des gesamten Kollektivs ergab jedoch einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Detektionsrate und der PSA-Kinetik und des Gleason-Scores.

Patienten mit höheren PSA-Werten zeigten signifikant häufiger Knochenmetastasen sowie abdominopelvine und supradiaphragmatische LK-Metastasen. Zwischen der Geschwindigkeit der PSA-Kinetik und der Detektion von Rezidiven und deren Ausdehnung lag kein wesentlicher Zusammenhang vor. Ein höherer Gleason-Score war signifikant mit dem Auftreten von Fernmetastasen außerhalb der Lymphknoten und Knochen assoziiert.

In den PSA-Bereichen von 0,2 - <0,5 ng/ml, 0,5 - <1 ng/ml, 1 - <2 ng/ml und  $\geq 2$  ng/ml ließen sich insgesamt 40,0% (8/20), 25,0% (13/52), 29,8% (31/104) bzw. 35,5% (78/220) der tumorsuspekten Läsionen außerhalb des Beckens detektieren.

Tumorsuspekte Herde waren bei 30,3% (96/317) der Patienten nur in der PET sichtbar, während bei 2,2% (7/317) der Patienten auffällige Befunde nur durch die morphologische Komponente detektierbar waren. Zusätzliche positive Befunde zeigten sich bei 21,8% (69/317) der Patienten in der PET und bei 6,3% (20/317) in der morphologischen Bildgebung.

Im Vergleich zu den für andere Tracer beschriebenen Detektionsraten, zeigte die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Bildgebung in der Rezidivsituation nach RP höhere Detektionsraten, insbesondere bei niedrigen PSA-Werten. Die verbesserte Detektionsleistung der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Diagnostik lässt sich im Wesentlichen auf die PET-Komponente zurückführen. Die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET stellt auch in Kombination mit der mpMRT eine aussichtsvolle Untersuchungsmethode für den Rezidivfall dar. Es kann davon ausgegangen werden, dass die PET Hybridbildgebung mit PSMA-Tracern die cholinbasierte PET/CT in der Diagnostik des rezidierten PCs nach RP zukünftig ablösen wird.

Da eine Salvage-Therapie bei niedrigen PSA-Werten am effektivsten ist, könnte die frühe Detektion von Rezidiven durch die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-Bildgebung onkologische Langzeitergebnisse möglicherweise verbessern. In diesem Kontext sollte eine prospektive randomisierte Studie eingeleitet werden.

## Literaturverzeichnis

Ackerstaff, E., Pflug, B.R., Nelson, J.B. & Bhujwalla, Z.M. (2001). "Detection of increased choline compounds with proton nuclear magnetic resonance spectroscopy subsequent to malignant transformation of human prostatic epithelial cells." Cancer Res **61**: 3599-3603.

Afshar-Oromieh, A., Avtzi, E., Giesel, F.L., Holland-Letz, T., Linhart, H.G., Eder, M., Eisenhut, M., Boxler, S., Hadaschik, B.A. & Kratochwil, C. (2015). "The diagnostic value of PET/CT imaging with the <sup>68</sup>Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer." Eur J Nucl Med Mol Imaging **42**: 197-209.

Afshar-Oromieh, A., Debus, N., Uhrig, M., Hope, T.A., Evans, M.J., Holland-Letz, T., Giesel, F.L., Kopka, K., Hadaschik, B. & Kratochwil, C. (2018). "Impact of long-term androgen deprivation therapy on PSMA ligand PET/CT in patients with castration-sensitive prostate cancer." Eur J Nucl Med Mol Imaging **45**: 2045-2054.

Afshar-Oromieh, A., Haberkorn, U., Eder, M., Eisenhut, M. & Zechmann, C. (2012). "[<sup>68</sup>Ga]Gallium-labelled PSMA ligand as superior PET tracer for the diagnosis of prostate cancer: comparison with <sup>18</sup>F-FECH." Eur J Nucl Med Mol Imaging **39**: 1085-1086.

Afshar-Oromieh, A., Haberkorn, U., Schlemmer, H.P., Fenchel, M., Eder, M., Eisenhut, M., Hadaschik, B.A., Kopp-Schneider, A. & Röthke, M. (2014a). "Comparison of PET/CT and PET/MRI hybrid systems using a <sup>68</sup>Ga-labelled PSMA ligand for the diagnosis of recurrent prostate cancer: initial experience." Eur J Nucl Med Mol Imaging **41**: 887-897.

Afshar-Oromieh, A., Holland-Letz, T., Giesel, F.L., Kratochwil, C., Mier, W., Haufe, S., Debus, N., Eder, M., Eisenhut, M. & Schäfer, M. (2017). "Diagnostic performance of <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: evaluation in 1007 patients." Eur J Nucl Med Mol Imaging **44**: 1258-1268.

Afshar-Oromieh, A., Malcher, A., Eder, M., Eisenhut, M., Linhart, H., Hadaschik, B., Holland-Letz, T., Giesel, F., Kratochwil, C. & Haufe, S. (2013). "PET imaging with a [<sup>68</sup>Ga] gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions." Eur J Nucl Med Mol Imaging **40**: 486-495.

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

Antoch, G. & Bockisch, A. (2009). "Combined PET/MRI: a new dimension in whole-body oncology imaging?" Eur J Nucl Med Mol Imaging **36**: 113-120.

Barchetti, F. & Panebianco, V. (2014). "Multiparametric MRI for recurrent prostate cancer post radical prostatectomy and postradiation therapy." Biomed Res Int **2014**.

Beheshti, M., Haim, S., Zakavi, R., Steinmair, M., Waldenberger, P., Kunit, T., Nader, M., Langsteger, W. & Loidl, W. (2013). "Impact of <sup>18</sup>F-choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence: influence of androgen deprivation therapy and correlation with PSA kinetics." J Nucl Med **54**: 833-840.

Beheshti, M., Langsteger, W., Sommerhuber, A., Steinmair, M., Wolf, I., Valencia, R., Lesche, R., Nader, M., Piert, M. & Loidl, W. (2012). "BAY 1075553 PET/CT in staging and re-staging of prostate cancer patients-Phase I study and comparison to <sup>18</sup>F-FCH." J Nucl Med **53**: 272-272.

Beresford, M., Gillatt, D., Benson, R. & Ajithkumar, T. (2010). "A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical recurrence." Clin Oncol **22**: 46-55.

Beyer, T., Antoch, G., Blodgett, T., Freudenberg, L.F., Akhurst, T. & Mueller, S. (2003). "Dual-modality PET/CT imaging: the effect of respiratory motion on combined image quality in clinical oncology." Eur J Nucl Med Mol Imaging **30**: 588-596.

Beyer, T., Rosenbaum, S., Veit, P., Stattaus, J., Müller, S.P., DiFilippo, F.P., Schöder, H., Mawlawi, O., Roberts, F. & Bockisch, A. (2005). "Respiration artifacts in whole-body 18 F-FDG PET/CT studies with combined PET/CT tomographs employing spiral CT technology with 1 to 16 detector rows." Eur J Nucl Med Mol Imaging **32**: 1429-1439.

Beyer, T., Townsend, D.W., Brun, T. & Kinahan, P.E. (2000). "A combined PET/CT scanner for clinical oncology." J Nucl Med **41**: 1369.

Bluemel, C., Krebs, M., Polat, B., Linke, F., Eiber, M., Samnick, S., Lapa, C., Lassmann, M., Riedmiller, H. & Czernin, J. (2016). "68Ga-PSMA-PET/CT in patients with biochemical prostate cancer recurrence and negative 18F-choline-PET/CT." Clin Nucl Med **41**: 515.

Boellaard, R., Delgado-Bolton, R., Oyen, W.J., Giammarile, F., Tatsch, K., Eschner, W., Verzijlbergen, F.J., Barrington, S.F., Pike, L.C. & Weber, W.A. (2015). "FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0." Eur J Nucl Med Mol Imaging **42**: 328-354.

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." Cancer **82**: 2256-2261.

Brockman, J.A., Alane, S., Vickers, A.J., Scardino, P.T., Wood, D.P., Kibel, A.S., Lin, D.W., Bianco Jr, F.J., Rabah, D.M. & Klein, E.A. (2015). "Nomogram predicting prostate cancer-specific mortality for men with biochemical recurrence after radical prostatectomy." Eur Urol **67**: 1160-1167.

Brogstetter, C., Zöphel, K. & Kotzerke, J. (2013). "18F-Choline, 11C-choline and 11C-acetate PET/CT: comparative analysis for imaging prostate cancer patients." Eur J Nucl Med Mol Imaging **40**: 18-27.

Casciani, E., Polettini, E., Carmenini, E., Floriani, I., Masselli, G., Bertini, L. & Gualdi, G.F. (2008). "Endorectal and dynamic contrast-enhanced MRI for detection of local recurrence after radical prostatectomy." Am J Roentgenol **190**: 1187-1192.

Ceci, F., Herrmann, K., Castellucci, P., Graziani, T., Bluemel, C., Schiavina, R., Vollmer, C., Droll, S., Brunocilla, E. & Mazzarotto, R. (2014). "Impact of 11 C-choline PET/CT on clinical decision making in recurrent prostate cancer: results from a retrospective two-centre trial." Eur J Nucl Med Mol Imaging **41**: 2222-2231.

Ceci, F., Uprimny, C., Nilica, B., Geraldo, L., Kendler, D., Kroiss, A., Bektic, J., Horninger, W., Lukas, P. & Decristoforo, C. (2015). "68 Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate?" Eur J Nucl Med Mol Imaging **42**: 1284-1294.

Chen, Y., Pullambhatla, M., Foss, C.A., Byun, Y., Nimmagadda, S., Senthamizhchelvan, S., Sgouros, G., Mease, R.C. & Pomper, M.G. (2011). "2-(3-{1-Carboxy-5-[(6-[18F] fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-pentyl}-ureido)-pentanedioic acid,[18F] DCFPyL, a PSMA-based PET imaging agent for prostate cancer." Clin Cancer Res **17**: 7645-7653.

- Cher, M.L., Bianco, F.J., Lam, J.S., Davis, L.P., Grignon, D.J., Sakr, W.A., Banerjee, M., Pontes, J.E. & Wood, D.P. (1998). "Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy." J Urol **160**: 1387-1391.
- Cho, S.Y., Gage, K.L., Mease, R.C., Senthamizchelvan, S., Holt, D.P., Jeffrey-Kwanisai, A., Endres, C.J., Dannals, R.F., Sgouros, G. & Lodge, M. (2012). "Biodistribution, tumor detection, and radiation dosimetry of <sup>18</sup>F-DCFBC, a low-molecular-weight inhibitor of prostate-specific membrane antigen, in patients with metastatic prostate cancer." J Nucl Med **53**: 1883-1891.
- Cirillo, S., Petracchini, M., Scotti, L., Gallo, T., Macera, A., Bona, M.C., Ortega, C., Gabriele, P. & Regge, D. (2009). "Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging." Eur Radiol **19**: 761-769.
- Delso, G., Fürst, S., Jakoby, B., Ladebeck, R., Ganter, C., Nekolla, S.G., Schwaiger, M. & Ziegler, S.I. (2011). "Performance measurements of the Siemens mMR integrated whole-body PET/MR scanner." J Nucl Med **52**: 1914.
- Dotan, Z.A., Bianco Jr, F.J., Rabbani, F., Eastham, J.A., Fearn, P., Scher, H.I., Kelly, K.W., Chen, H.-N., Schöder, H. & Hricak, H. (2005). "Pattern of prostate-specific antigen (PSA) failure dictates the probability of a positive bone scan in patients with an increasing PSA after radical prostatectomy." J Clin Oncol **23**: 1962.
- Düwel, C., Eiber, M. & Maurer, T. (2016). "68Ga-PSMA PET auf dem Weg zur neuen Standardbildgebung bei Prostatakarzinom?" Aktuelle Urologie **47**: 378-382.
- Eder, M., Schäfer, M., Bauder-Wüst, U., Hull, W.-E., Wängler, C., Mier, W., Haberkorn, U. & Eisenhut, M. (2012). "68Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging." Bioconj Chem **23**: 688-697.
- Eggerer, S.E., Scardino, P.T., Walsh, P.C., Han, M., Partin, A.W., Trock, B.J., Feng, Z., Wood, D.P., Eastham, J.A. & Yossepowitch, O. (2011). "Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy." J Urol **185**: 869-875.
- Eiber, M., Krause, B., Gschwend, J., Schwaiger, M. & Beer, A. (2009). "Comparison of whole-torso diffusion-weighted MRI and <sup>11</sup>C-Choline PET/CT in recurrent prostate cancer patients." J Nucl Med **50**: 63-63.
- Epstein, J.I. (2010). "An update of the Gleason grading system." J Urol **183**: 433-440.
- Epstein, J.I., Allsbrook Jr, W.C., Amin, M.B., Egevad, L.L. & Committee, I.G. (2005). "The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma." Am J Surg Pathol **29**: 1228-1242.
- Evangelista, L., Zattoni, F., Guttilla, A., Saladini, G., Zattoni, F., Colletti, P.M. & Rubello, D. (2013). "Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis." Clin Nucl Med **38**: 305-314.
- Evans, M.J., Smith-Jones, P.M., Wongvipat, J., Navarro, V., Kim, S., Bander, N.H., Larson, S.M. & Sawyers, C.L. (2011). "Noninvasive measurement of androgen receptor signaling with a positron-emitting radiopharmaceutical that targets prostate-specific membrane antigen." Proc Natl Acad Sci **108**: 9578-9582.
- Fanti, S., Minozzi, S., Castellucci, P., Balduzzi, S., Herrmann, K., Krause, B.J., Oyen, W. & Chiti, A. (2016). "PET/CT with <sup>11</sup>C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data." Eur J Nucl Med Mol Imaging **43**: 55-69.

Fichtner, J. (2006). "Das PSA-Rezidiv nach radikaler Prostatektomie und Strahlentherapie." Urologe **45**: 1255-1259.

Freedland, S.J., Humphreys, E.B., Mangold, L.A., Eisenberger, M., Dorey, F.J., Walsh, P.C. & Partin, A.W. (2005). "Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy." JAMA **294**: 433-439.

Freitag, M.T., Radtke, J.P., Afshar-Oromieh, A., Roethke, M.C., Hadaschik, B.A., Gleave, M., Bonekamp, D., Kopka, K., Eder, M. & Heusser, T. (2017). "Local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy is at risk to be missed in 68 Ga-PSMA-11-PET of PET/CT and PET/MRI: comparison with mpMRI integrated in simultaneous PET/MRI." Eur J Nucl Med Mol Imaging **44**: 776-787.

Freitag, M.T., Radtke, J.P., Hadaschik, B.A., Kopp-Schneider, A., Eder, M., Kopka, K., Haberkorn, U., Roethke, M., Schlemmer, H.-P. & Afshar-Oromieh, A. (2016). "Comparison of hybrid 68Ga-PSMA PET/MRI and 68Ga-PSMA PET/CT in the evaluation of lymph node and bone metastases of prostate cancer." Eur J Nucl Med Mol Imaging **43**: 70-83.

Fuccio, C., Schiavina, R., Castellucci, P., Rubello, D., Martorana, G., Celli, M., Malizia, C., Profitos, M.B., Marzola, M.C. & Pettinato, V. (2011). "Androgen deprivation therapy influences the uptake of 11 C-choline in patients with recurrent prostate cancer: the preliminary results of a sequential PET/CT study." Eur J Nucl Med Mol Imaging **38**: 1985.

Gaertner, F.C., Beer, A.J., Souvatzoglou, M., Eiber, M., Fürst, S., Ziegler, S.I., Brohl, F., Schwaiger, M. & Scheidhauer, K. (2013). "Evaluation of feasibility and image quality of 68Ga-DOTATOC positron emission tomography/magnetic resonance in comparison with positron emission tomography/computed tomography in patients with neuroendocrine tumors." Invest Radiol **48**: 263-272.

Ghosh, A. & Heston, W.D. (2004). "Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer." J Cell Biochem **91**: 528-539.

Giesel, F.L., Cardinale, J., Schäfer, M., Neels, O., Benešová, M., Mier, W., Haberkorn, U., Kopka, K. & Kratochwil, C. (2016). "<sup>18</sup>F-Labelled PSMA-1007 shows similarity in structure, biodistribution and tumour uptake to the theragnostic compound PSMA-617." Eur J Nucl Med Mol Imaging **43**: 1929-1930.

Giesel, F.L., Fiedler, H., Stefanova, M., Sterzing, F., Rius, M., Kopka, K., Moltz, J., Afshar-Oromieh, A., Choyke, P. & Haberkorn, U. (2015). "PSMA PET/CT with Glu-urea-Lys-(Ahx)-[<sup>68</sup>Ga (HBED-CC)] versus 3D CT volumetric lymph node assessment in recurrent prostate cancer." Eur J Nucl Med Mol Imaging **42**: 1794-1800.

Giovacchini, G., Picchio, M., Coradeschi, E., Bettinardi, V., Gianolli, L., Scattoni, V., Cozzarini, C., Di Muzio, N., Rigatti, P. & Fazio, F. (2010). "Predictive factors of [<sup>11</sup>C] choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy." Eur J Nucl Med Mol Imaging **37**: 301-309.

Giovacchini, G., Picchio, M., Coradeschi, E., Scattoni, V., Bettinardi, V., Cozzarini, C., Freschi, M., Fazio, F. & Messa, C. (2008). "[<sup>11</sup>C] Choline uptake with PET/CT for the initial diagnosis of prostate cancer: relation to PSA levels, tumour stage and anti-androgenic therapy." Eur J Nucl Med Mol Imaging **35**: 1065-1073.

Glattig, G., Wängler, C. & Wängler B. (2017). "Physikalisch-technische Grundlagen und Tracerentwicklung in der Positronenemissionstomographie". In: "MR- und PET-Bildgebung der Prostata", Attenberger, U., Ritter, M. & Wenz, F. (Hrsg.), Springer, Berlin, Heidelberg: 19-56.

Gomez, P., Manoharan, M., Kim, S.S. & Soloway, M.S. (2004). "Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated?" BJU Int **94**: 299-302.

Habl, G., Sauter, K., Schiller, K., Dewes, S., Maurer, T., Eiber, M. & Combs, S.E. (2017). "68Ga-PSMA-PET for radiation treatment planning in prostate cancer recurrences after surgery: Individualized medicine or new standard in salvage treatment." Prostate **77**: 920-927.

Han, M., Partin, A.W., Pound, C.R., Epstein, J.I. & Walsh, P.C. (2001). "Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy: the 15-year Johns Hopkins experience." Urol Clin North Am **28**: 555-565.

Han, S., Woo, S., Kim, Y.J. & Suh, C.H. (2018). "Impact of 68 Ga-PSMA PET on the management of patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis." Eur Urol **74**: 179-190.

Heesakkers, R.A., Hövels, A.M., Jager, G.J., van den Bosch, H.C., Witjes, J.A., Raat, H.P., Severens, J.L., Adang, E.M., van der Kaa, C.H. & Fütterer, J.J. (2008). "MRI with a lymph-node-specific contrast agent as an alternative to CT scan and lymph-node dissection in patients with prostate cancer: a prospective multicohort study." Lancet Oncol **9**: 850-856.

Hentschel, M., Paul, D., Moser, E. & Brink, I. (2007). "Möglichkeiten und Grenzen der modernen Schnittbildverfahren (CT, MRT, PET) in der molekularen Bildgebung." Nuklearmediziner **30**: 31-41.

Hope, T.A., Truillet, C., Ehman, E.C., Afshar-Oromieh, A., Aggarwal, R., Ryan, C.J., Carroll, P.R., Small, E.J. & Evans, M.J. (2017). "68Ga-PSMA-11 PET imaging of response to androgen receptor inhibition: first human experience." J Nucl Med **58**: 81.

Hövels, A., Heesakkers, R., Adang, E., Jager, G., Strum, S., Hoogeveen, Y., Severens, J. & Barentsz, J. (2008). "The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis." Clin Radiol **63**: 387-395.

Jadvar, H. (2013). "Imaging evaluation of prostate cancer with 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT: utility and limitations." Eur J Nucl Med Mol Imaging **40**: 5-10.

Jadvar, H., Desai, B., Ji, L., Conti, P.S., Dorff, T.B., Groshen, S.G., Pinski, J.K. & Quinn, D.I. (2013). "Baseline 18F-FDG PET/CT parameters as imaging biomarkers of overall survival in castrate-resistant metastatic prostate cancer." J Nucl Med **54**: 1195-1201.

James, N. & Mason, M. (2015). "Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: first survival results from STAMPEDE." J Clin Oncol **33**: 5001.

Jilg, C.A., Drendel, V., Rischke, H.C., Beck, T., Vach, W., Schaal, K., Wetterauer, U., Schultze-Seemann, W. & Meyer, P.T. (2017). "Diagnostic accuracy of Ga-68-HBED-CC-PSMA-ligand-PET/CT before salvage lymph node dissection for recurrent prostate cancer." Theranostics **7**: 1770.

Kane, C.J., Amling, C.L., Johnstone, P.A., Pak, N., Lance, R.S., Thrasher, J.B., Foley, J.P., Riffenburgh, R.H. & Moul, J.W. (2003). "Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy." Urology **61**: 607-611.

Karakiewicz, P.I., Eastham, J.A., Graefen, M., Cagiannos, I., Stricker, P.D., Klein, E., Cangiano, T., Schröder, F.H., Scardino, P.T. & Kattan, M.W. (2005). "Prognostic impact of positive surgical margins in surgically treated prostate cancer: multi-institutional assessment of 5831 patients." Urology **66**: 1245-1250.

Kasperzyk, J.L., Finn, S.P., Flavin, R.J., Fiorentino, M., Lis, R.T., Hendrickson, W.K., Clinton, S.K., Sesso, H.D., Giovannucci, E.L. & Stampfer, M.J. (2013). "Prostate-specific membrane antigen protein expression in tumor tissue and risk of lethal prostate cancer." Cancer Epidemiol Biomarkers Prev **22**: 2354-2363.

Kinahan, P., Townsend, D., Beyer, T. & Sashin, D. (1998). "Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner." Medical physics **25**: 2046-2053.

Krämer, S., Görlich, J., Gottfried, H., Riska, P., Aschoff, A., Rilinger, N., Brambs, H. & Sokiranski, R. (1997). "Sensitivity of computed tomography in detecting local recurrence of prostatic carcinoma following radical prostatectomy." Br J Radiol **70**: 995-999.

Kranzbühler, B., Nagel, H., Becker, A.S., Müller, J., Huellner, M., Stolzmann, P., Muehlematter, U., Guckenberger, M., Kaufmann, P.A. & Eberli, D. (2018). "Clinical performance of 68 Ga-PSMA-11 PET/MRI for the detection of recurrent prostate cancer following radical prostatectomy." Eur J Nucl Med Mol Imaging **45**: 20-30.

Lecouvet, F.E., El Mouedden, J., Collette, L., Coche, E., Danse, E., Jamar, F., Machiels, J.-P., Berg, B.V., Omoumi, P. & Tombal, B. (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?" Eur Urol **62**: 68-75.

Leek, J., Lench, N., Maraj, B., Bailey, A., Carr, I., Andersen, S., Cross, J., Whelan, P., MacLennan, K. & Meredith, D. (1995). "Prostate-specific membrane antigen: evidence for the existence of a second related human gene." Br J Cancer **72**: 583.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) (2019). "Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms", Langversion, 5.1. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>, abgerufen am 01.08.19 (AWMF-Registernummer: 043/022OL).

Liau, S.L., Pitroda, S.P., Eggener, S.E., Stadler, W.M., Pelizzari, C.A., Vannier, M.W. & Oto, A. (2013). "Evaluation of the prostate bed for local recurrence after radical prostatectomy using endorectal magnetic resonance imaging." Int J Radiat Oncol Biol Phys **85**: 378-384.

Lilleby, W., Fosså, S.D., Knutsen, B.H., Abildgaard, A., Skovlund, E. & Lien, H.-H. (2000). "Computed tomography/magnetic resonance based volume changes of the primary tumour in patients with prostate cancer with or without androgen deprivation." Radiother Oncol **57**: 195-200.

Linder, B.J., Kawashima, A., Woodrum, D.A., Tollefson, M.K., Karnes, J., Davis, B.J., Rangel, L.J., King, B.F. & Mynderse, L.A. (2014). "Early localization of recurrent prostate cancer after prostatectomy by endorectal coil magnetic resonance imaging." Can J Urol **21**: 7283-7289.

Liu, T., Wu, L.Y., Fulton, M.D., Johnson, J.M. & Berkman, C.E. (2012). "Prolonged androgen deprivation leads to downregulation of androgen receptor and prostate-specific membrane antigen in prostate cancer cells." Int J Oncol **41**: 2087-2092.

Luboldt, W., Küfer, R., Blumstein, N., Toussaint, T.L., Kluge, A., Seemann, M.D. & Luboldt, H.-J. (2008). "Prostate carcinoma: diffusion-weighted imaging as potential alternative to conventional MR and 11 C-choline PET/CT for detection of bone metastases." Radiology **249**: 1017-1025.

Luengo-Fernandez, R., Leal, J., Gray, A. & Sullivan, R. (2013). "Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis." Lancet Oncol **14**: 1165-1174.

Mamede, M., Ceci, F., Castellucci, P., Schiavina, R., Fuccio, C., Nanni, C., Brunocilla, E., Fantini, L., Costa, S. & Ferretti, A. (2013). "The role of 11C-choline PET imaging in the early detection of recurrence in surgically treated prostate cancer patients with very low PSA level < 0.5 ng/mL." Clin Nucl Med **38**: e342-e345.

Mandel, P., Tilki, D., Chun, F.K., Pristupa, E., Graefen, M., Klutmann, S., Budäus, L. & Steuber, T. (2018). "Accuracy of 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography for the Detection of Lymph Node Metastases Before Salvage Lymphadenectomy." Eur Urol Focus, [https://www.eu-focus.europeanurology.com/article/S2405-4569\(18\)30191-3/fulltext](https://www.eu-focus.europeanurology.com/article/S2405-4569(18)30191-3/fulltext), abgerufen am 01.08.19.

Marchal, C., Redondo, M., Padilla, M., Caballero, J., Rodrigo, I., Garcia, J., Quian, J. & Boswick, D. (2004). "Expression of prostate specific membrane antigen (PSMA) in prostatic adenocarcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia." Histol Histopathol **19**: 715-718.

Martin, R., Juttler, S., Muller, M. & Wester, H.J. (2014). "Cationic eluate pretreatment for automated synthesis of [(6)(8)Ga]CPCR4.2." J Nucl Med Biol **41**: 84-89.

Martinez-Möller, A., Eiber, M., Nekolla, S.G., Souvatzoglou, M., Drzezga, A., Ziegler, S., Rummeny, E.J., Schwaiger, M. & Beer, A.J. (2012). "Workflow and scan protocol considerations for integrated whole-body PET/MRI in oncology." J Nucl Med **53**: 1415-1426.

Marzola, M.C., Chondrogiannis, S., Ferretti, A., Grassetto, G., Rampin, L., Massaro, A., Castellucci, P., Picchio, M., Al-Nahhas, A. & Colletti, P.M. (2013). "Role of 18F-choline PET/CT in biochemically relapsed prostate cancer after radical prostatectomy: correlation with trigger PSA, PSA velocity, PSA doubling time, and metastatic distribution." Clin Nucl Med **38**: e26-e32.

Maurer, T., Eiber, M., Schwaiger, M. & Gschwend, J.E. (2016a). "Current use of PSMA–PET in prostate cancer management." Nat Rev Urol **13**: 226.

Maurer, T., Eiber, M., Wirtz, M., Robu, S., Schottelius, M., Rauscher, I., Schwaiger, M., Gschwend, J. & Wester, H.-J. (2016b). "PSMA-radioguided surgery for recurrent prostate cancer—mid-term follow-up and novel developments." Eur Urol Suppl **15**: e438.

Maurer, T., Kroenke, M., Wurzer, A., Ulrich, L., Jooß, L., Horn, T., Haller, B., Weber, W., Wester, H. & Eiber, M. (2019). "18F-rhPSMA7 positron emission tomography for the detection of biochemical recurrence of prostate cancer following radical prostatectomy." Eur Urol Suppl **18**: e684.

Maurer, T., Weirich, G., Schottelius, M., Weineisen, M., Frisch, B., Okur, A., Kübler, H., Thalgott, M., Navab, N. & Schwaiger, M. (2015). "Prostate-specific Membrane Antigen–radioguided Surgery for Metastatic Lymph Nodes in Prostate Cancer." Eur Urol **68**: 530-534.

Meller, B., Bremmer, F., Sahlmann, C., Hijazi, S., Bouter, C., Trojan, L., Meller, J. & Thelen, P. (2015). "Alterations in androgen deprivation enhanced prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate cancer cells as a target for diagnostics and therapy." Eur J Nucl Med Mol Imaging Res **5**: 66.

Meredith, G., Wong, D., Yaxley, J., Coughlin, G., Thompson, L., Kua, B. & Gianduzzo, T. (2016). "The use of 68 Ga-PSMA PET CT in men with biochemical recurrence after definitive treatment of acinar prostate cancer." BJU Int **118**: 49-55.

Minner, S., Wittmer, C., Graefen, M., Salomon, G., Steuber, T., Haese, A., Huland, H., Bokemeyer, C., Yekebas, E. & Dierlamm, J. (2011). "High level PSMA expression is associated with early PSA recurrence in surgically treated prostate cancer." Prostate **71**: 281-288.

Moghul, M., Somani, B., Lane, T., Vasdev, N., Chaplin, B., Peedell, C., KandaSwamy, G.V. & Rai, B.P. (2019). "Detection rates of recurrent prostate cancer: 68Gallium (Ga)-labelled prostate-specific membrane antigen versus choline PET/CT scans. A systematic review." *Ther Adv Urol* **11**: <https://doi.org/10.1177/1756287218815793>, abgerufen am 01.08.19.

Morigi, J.J., Stricker, P.D., van Leeuwen, P.J., Tang, R., Ho, B., Nguyen, Q., Hruby, G., Fogarty, G., Jagavkar, R., Kneebone, A., Hickey, A., Fanti, S., Tarlinton, L. & Emmett, L. (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." *J Nucl Med* **56**: 1185-1190.

Mottet, N., van den Bergh, R.C.N., Briers, E., Bourke, L., Cornford, P., De Santis, M., Gillissen, S., Govorov, A., Grummet, J., Henry, A.M., Lam, T.B., Mason, M.D., van der Poel, H.G., van der Kwast, T.H., Rouvière, O. & Wiegel, T. (2018). "EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer." <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-ESUR-ESTRO-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-large-text-V2.pdf>, abgerufen am 01.08.19.

Mottet, N., van den Bergh, R.C.N., Briers, E., Cornford, P., De Santis, M., Fanti, S., Gillissen, S., Grummet, J., Henry, A.M., Lam, T.B., Mason, M.D., van der Kwast, T.H., van der Poel, H.G., Rouvière, O., Tilki, D. & Wiegel, T. (2019). "EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer.", <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/?type=summary-of-changes>, abgerufen am 01.08.19.

MSKCC – Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2019). [https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/psa\\_doubling\\_time](https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/psa_doubling_time), abgerufen am 01.08.19.

Murphy, G.P., Elgamal, A.A.A., Su, S.L., Bostwick, D.G. & Holmes, E.H. (1998). "Current evaluation of the tissue localization and diagnostic utility of prostate specific membrane antigen." *Cancer* **83**: 2259-2269.

Nakanishi, K., Kobayashi, M., Nakaguchi, K., Kyakuno, M., Hashimoto, N., Onishi, H., Maeda, N., Nakata, S., Kuwabara, M. & Murakami, T. (2007). "Whole-body MRI for detecting metastatic bone tumor: diagnostic value of diffusion-weighted images." *Magn Reson Med* **6**: 147-155.

Ohri, N., Dicker, A.P., Trabulsi, E.J. & Showalter, T.N. (2012). "Can early implementation of salvage radiotherapy for prostate cancer improve the therapeutic ratio? A systematic review and regression meta-analysis with radiobiological modelling." *Eur J Cancer* **48**: 837-844.

Okotie, O.T., Aronson, W.J., Wieder, J.A., Liao, Y., Dorey, F. & Freedland, S.J. (2004). "Predictors of metastatic disease in men with biochemical failure following radical prostatectomy." *J Urol* **171**: 2260-2264.

Osmonov, D.K., Heimann, D., Janßen, I., Aksenov, A., Kalz, A. & Juenemann, K.P. (2014). "Sensitivity and specificity of PET/CT regarding the detection of lymph node metastases in prostate cancer recurrence." *Springerplus* **3**: 340.

Panebianco, V., Barchetti, F., Sciarra, A., Musio, D., Forte, V., Gentile, V., Tombolini, V. & Catalano, C. (2013). "Prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: the role of 3-T diffusion imaging in multi-parametric magnetic resonance imaging." *Eur Radiol* **23**: 1745-1752.

Perera, M., Papa, N., Christidis, D., Wetherell, D., Hofman, M.S., Murphy, D.G., Bolton, D. & Lawrentschuk, N. (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." *Eur Urol* **70**: 926-937.

Perner, S., Hofer, M.D., Kim, R., Shah, R.B., Li, H., Möller, P., Hautmann, R.E., Gschwend, J.E., Kuefer, R. & Rubin, M.A. (2007). "Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression." Hum Pathol **38**: 696-701.

Petersen, A. (2009). "Änderung des physiologischen PSMA-Expressionsmusters sind beim Prostatakarzinom mit einer schlechten Prognose assoziiert". Dissertation, medizinische Fakultät der Universität Hamburg: 20-27.

Pfister, D., Bolla, M., Briganti, A., Carroll, P., Cozzarini, C., Joniau, S., Van Poppel, H., Roach, M., Stephenson, A. & Wiegel, T. (2014). "Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy." Eur Urol **65**: 1034-1043.

Pichler, B.J., Judenhofer, M.S. & Wehrl, H.F. (2008). "PET/MRI hybrid imaging: devices and initial results." Eur Radiol **18**: 1077-1086.

Pound, C.R., Partin, A.W., Eisenberger, M.A., Chan, D.W., Pearson, J.D. & Walsh, P.C. (1999). "Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy." JAMA **281**: 1591-1597.

Rajasekaran, S.A., Anilkumar, G., Oshima, E., Bowie, J.U., Liu, H., Heston, W., Bander, N.H. & Rajasekaran, A.K. (2003). "A novel cytoplasmic tail MXXXL motif mediates the internalization of prostate-specific membrane antigen." Mol Biol Cell **14**: 4835-4845.

Rauscher, I., Düwel, C., Haller, B., Rischpler, C., Heck, M.M., Gschwend, J.E., Schwaiger, M., Maurer, T. & Eiber, M. (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." Eur Urol **73**: 656-661.

Rauscher, I., Maurer, T., Beer, A.J., Graner, F.-P., Haller, B., Weirich, G., Doherty, A., Gschwend, J.E., Schwaiger, M. & Eiber, M. (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." J Nucl Med **57**: 1713-1719.

Rinnab, L., Mottaghy, F.M., Blumstein, N.M., Reske, S.N., Hautmann, R.E., Hohl, K., Möller, P., Wiegel, T., Kuefer, R. & Gschwend, J.E. (2007). "Evaluation of [11C]-choline positron-emission/computed tomography in patients with increasing prostate-specific antigen levels after primary treatment for prostate cancer." BJU Int **100**: 786-793.

Roach, P.J., Francis, R., Emmett, L., Hsiao, E., Kneebone, A., Hruby, G., Eade, T., Nguyen, Q.A., Thompson, B.D. & Cusick, T. (2018). "The impact of 68Ga-PSMA PET/CT on management intent in prostate cancer: results of an Australian prospective multicenter study." J Nucl Med **59**: 82-88.

Ross, J.S., Sheehan, C.E., Fisher, H.A., Kaufman, R.P., Kaur, P., Gray, K., Webb, I., Gray, G.S., Mosher, R. & Kallakury, B.V. (2003). "Correlation of primary tumor prostate-specific membrane antigen expression with disease recurrence in prostate cancer." Clin Cancer Res **9**: 6357-6362.

Rossi, S., Graner, E., Febbo, P., Weinstein, L., Bhattacharya, N., Onody, T., Buble, G., Balk, S. & Loda, M. (2003). "Fatty Acid Synthase Expression Defines Distinct Molecular Signatures in Prostate Cancer1 1 NCI (Director's Challenge CA84995-04, SPORE in Prostate Cancer CA90381-01A1, and PO1 CA89021-02), Novartis Investigator, and CaPCURE awards." Mol Cancer Res **1**: 707-715.

Rowe, S.P., Gage, K.L., Faraj, S.F., Macura, K.J., Cornish, T.C., Gonzalez-Roibon, N., Guner, G., Munari, E., Partin, A.W. & Pavlovich, C.P. (2015). "18F-DCFBC PET/CT for PSMA-based detection and characterization of primary prostate cancer." J Nucl Med **56**: 1003-1010.

- Sandblom, G., Sörensen, J., Lundin, N., Häggman, M. & Malmström, P.-U. (2006). "Positron emission tomography with C11-acetate for tumor detection and localization in patients with prostate-specific antigen relapse after radical prostatectomy." Urology **67**: 996-1000.
- Scattoni, V., Picchio, M., Suardi, N., Messa, C., Freschi, M., Roscigno, M., Da Pozzo, L., Bocciardi, A., Rigatti, P. & Fazio, F. (2007). "Detection of lymph-node metastases with integrated [11C] choline PET/CT in patients with PSA failure after radical retropubic prostatectomy: results confirmed by open pelvic-retroperitoneal lymphadenectomy." Eur Urol **52**: 423-429.
- Schäfer, M., Bauder-Wust, U., Leotta, K., Zoller, F., Mier, W., Haberkorn, U., Eisenhut, M. & Eder, M. (2012). "A dimerized urea-based inhibitor of the prostate-specific membrane antigen for 68Ga-PET imaging of prostate cancer." Eur J Nucl Med Mol Imaging Res **2**: 23.
- Schiller, K., Sauter, K., Dewes, S., Eiber, M., Maurer, T., Gschwend, J., Combs, S. & Habl, G. (2017). "Patterns of failure after radical prostatectomy in prostate cancer—implications for radiation therapy planning after 68 Ga-PSMA-PET imaging." Eur J Nucl Med Mol Imaging **44**: 1656-1662.
- Sciarra, A., Panebianco, V., Salciccia, S., Osimani, M., Lisi, D., Ciccariello, M., Passariello, R., Di Silverio, F. & Gentile, V. (2008). "Role of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance (MR) imaging and proton MR spectroscopic imaging in the detection of local recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer." Eur Urol **54**: 589-600.
- Seitz, A.K., Rauscher, I., Haller, B., Krönke, M., Luther, S., Heck, M.M., Horn, T., Gschwend, J.E., Schwaiger, M. & Eiber, M. (2018). "Preliminary results on response assessment using 68 Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT in patients with metastatic prostate cancer undergoing docetaxel chemotherapy." Eur J Nucl Med Mol Imaging **45**: 602-612.
- Shakespeare, T.P. (2015). "Effect of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography on the decision-making of radiation oncologists." Radiat Oncol **10**: 233.
- Sheikhabaei, S., Afshar-Oromieh, A., Eiber, M., Solnes, L.B., Javadi, M.S., Ross, A.E., Pienta, K.J., Allaf, M.E., Haberkorn, U. & Pomper, M.G. (2017). "Pearls and pitfalls in clinical interpretation of prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted PET imaging." Eur J Nucl Med Mol Imaging **44**: 2117-2136.
- Shen, G., Deng, H., Hu, S. & Jia, Z. (2014). "Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis." Skeletal Radiol **43**: 1503-1513.
- Silver, D.A., Pellicer, I., Fair, W.R., Heston, W. & Cordon-Cardo, C. (1997). "Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues." Clin Cancer Res **3**: 81-85.
- Souvatoglou, M., Eiber, M., Martinez-Möller, A., Fürst, S., Holzapfel, K., Maurer, T., Ziegler, S., Nekolla, S., Schwaiger, M. & Beer, A.J. (2013a). "PET/MR in prostate cancer: technical aspects and potential diagnostic value." Eur J Nucl Med Mol Imaging **40**: 79-88.
- Souvatoglou, M., Eiber, M., Takei, T., Fürst, S., Maurer, T., Gaertner, F., Geinitz, H., Drzezga, A., Ziegler, S. & Nekolla, S.G. (2013b). "Comparison of integrated whole-body [11 C] choline PET/MR with PET/CT in patients with prostate cancer." Eur J Nucl Med Mol Imaging **40**: 1486-1499.
- Soyka, J.D., Muster, M.A., Schmid, D.T., Seifert, B., Schick, U., Miralbell, R., Jorcano, S., Zaugg, K., Seifert, H.-H. & Veit-Haibach, P. (2012). "Clinical impact of 18 F-choline PET/CT in patients with recurrent prostate cancer." Eur J Nucl Med Mol Imaging **39**: 936-943.

Stephenson, A.J., Scardino, P.T., Kattan, M.W., Pisansky, T.M., Slawin, K.M., Klein, E.A., Anscher, M.S., Michalski, J.M., Sandler, H.M. & Lin, D.W. (2007). "Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy." J Clin Oncol **25**: 2035-2041.

Sterzing, F., Kratochwil, C., Fiedler, H., Katayama, S., Habl, G., Kopka, K., Afshar-Oromieh, A., Debus, J., Haberkorn, U. & Giesel, F.L. (2016). "68 Ga-PSMA-11 PET/CT: a new technique with high potential for the radiotherapeutic management of prostate cancer patients." Eur J Nucl Med Mol Imaging **43**: 34-41.

Steuber, T., Jilg, C., Tennstedt, P., De Bruycker, A., Tilki, D., Decaestecker, K., Zilli, T., Jereczek-Fossa, B., Wetterauer, U. & Grosu, A. (2018). "Standard of care versus metastases-directed therapy for PET-detected nodal oligorecurrent prostate cancer following multimodality treatment: A multi-institutional case-control study." Eur Urol Focus: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2018.1002.1015>, abgerufen am 01.08.19.

Svirydenka, H., Delso, G., Barbosa, F.D.G., Huellner, M., Davison, H., Fanti, S., Veit-Haibach, P. & ter Voert, E.E. (2017). "The Effect of Susceptibility Artifacts Related to Metallic Implants on Adjacent-Lesion Assessment in Simultaneous TOF PET/MR." J Nucl Med **58**: 1167-1173.

Swanson, G.P., Thompson, I.M. & Basler, J. (2006). "Treatment options in lymph node-positive prostate cancer." Cancer **106**: 2531-2539.

Szabo, Z., Mena, E., Rowe, S.P., Plyku, D., Nidal, R., Eisenberger, M.A., Antonarakis, E.S., Fan, H., Dannals, R.F. & Chen, Y. (2015). "Initial evaluation of [18 F] DCFPyL for prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted PET imaging of prostate cancer." Mol Imaging Biol **17**: 565-574.

Taneja, S.S. (2004). "ProstaScint® scan: contemporary use in clinical practice." Rev Urol **6**: 19-28.

ter Voert, E.E.G.W., Veit-Haibach, P., Ahn, S., Wiesinger, F., Khalighi, M.M., Levin, C.S., Jagaru, A.H., Zaharchuk, G., Huellner, M. & Delso, G. (2017). "Clinical evaluation of TOF versus non-TOF on PET artifacts in simultaneous PET/MR: a dual centre experience." Eur J Nucl Med Mol Imaging **44**: 1223-1233.

Treglia, G., Ceriani, L., Sadeghi, R., Giovacchini, G. & Giovanella, L. (2014). "Relationship between prostate-specific antigen kinetics and detection rate of radiolabelled choline PET/CT in restaging prostate cancer patients: a meta-analysis." Clin Chem Lab Med **52**: 725-733.

Trock, B.J., Han, M., Freedland, S.J., Humphreys, E.B., DeWeese, T.L., Partin, A.W. & Walsh, P.C. (2008). "Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy." JAMA **299**: 2760-2769.

Troyer, J.K., Beckett, M.L. & Wright, G.L. (1995). "Detection and characterization of the prostate-specific membrane antigen (PSMA) in tissue extracts and body fluids." Int J Cancer **62**: 552-558.

Umbehr, M.H., Müntener, M., Hany, T., Sulser, T. & Bachmann, L.M. (2013). "The role of 11C-choline and 18F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis." Eur Urol **64**: 106-117.

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

Vargas, H.A., Wassberg, C., Akin, O. & Hricak, H. (2012). "MR imaging of treated prostate cancer." Radiology **262**: 26-42.

Verburg, F.A., Pfister, D., Heidenreich, A., Vogg, A., Drude, N.I., Vöö, S., Mottaghy, F.M. & Behrendt, F.F. (2016). "Extent of disease in recurrent prostate cancer determined by [68Ga]PSMA-HBED-CC PET/CT in relation to PSA levels, PSA doubling time and Gleason score." Eur J Nucl Med Mol Imaging **43**: 397-403.

von Eyben, F.E., Picchio, M., von Eyben, R., Rhee, H. & Bauman, G. (2016). "68Ga-labeled prostate-specific membrane antigen ligand positron emission tomography/computed tomography for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis." Eur Urol Focus **4**: 686-693.

Wetter, A., Lipponer, C., Nensa, F., Beiderwellen, K., Olbricht, T., Rübber, H., Bockisch, A., Schlosser, T., Heusner, T.A. & Lauenstein, T.C. (2013). "Simultaneous 18F choline positron emission tomography/magnetic resonance imaging of the prostate: initial results." Invest Radiol **48**: 256-262.

Wibmer, A.G., Burger, I.A., Sala, E., Hricak, H., Weber, W.A. & Vargas, H.A. (2015). "Molecular imaging of prostate cancer." Radiographics **36**: 142-159.

Wittekind, C., Klimpfinger, M. & Sobin, L.H. (2005). "TNM-Atlas. Illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumore". Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 5. Auflage: 283-291.

Wittekind, C. & Oberschmid, B. (2010). "TNM-Klassifikation maligner Tumoren 2010." Pathologe **31**: 333-338.

Wright, G.L., Grob, B.M., Haley, C., Grossman, K., Newhall, K., Petrylak, D., Troyer, J., Konchuba, A., Schellhammer, P.F. & Moriarty, R. (1996). "Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen-deprivation therapy." Urology **48**: 326-334.

Yossepowitch, O., Briganti, A., Eastham, J.A., Epstein, J., Graefen, M., Montironi, R. & Touijer, K. (2014). "Positive surgical margins after radical prostatectomy: a systematic review and contemporary update." Eur Urol **65**: 303-313.

Zfkd – Zentrum für Krebsregisterdaten & die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2017). "Krebs in Deutschland für 2013/2014". Robert Koch-Institut (Hrsg.), Berlin, 11. Ausgabe: 16-95.

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Positronenemissionstomografie aus (Glattig et al. 2017) .....	10
Abb. 2: Schematische Darstellung des prostataspezifischen Membranantigens und dessen Bindungsstellen für Liganden und Antikörper aus (Maurer et al. 2016a) .....	13
Abb. 3: Altersverteilung des gesamten Patientenkollektivs (n=317) .....	18
Abb. 4: Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx)-HBED-CC bestehend aus dem <sup>68</sup> Ga-Chelator HBED-CC (rote Fläche) und einem PSMA-bindenden Motiv (grüne Fläche) aus (Eder et al. 2012) .....	20
Abb. 5: Verhältnis des PSA-Werts zur Detektionswahrscheinlichkeit tumorsuspekter Befunde in der <sup>68</sup> Ga-PSMA-11-PET-Diagnostik im gesamten Kollektiv (n=317) .....	33
Abb. 6: Detektionsraten der <sup>68</sup> Ga-PSMA-11-PET/CT und -PET/MRT in Korrelation zum PSA-Wert .....	33
Abb. 7: <sup>68</sup> Ga-PSMA-11-PET/CT-Bilder eines 72-jährigen Patienten 16 Jahre nach RP (12/1998; GSC 9), HTX (09/2003) bei Lokalrezidiv und steigendem PSA-Wert von 1,25 ng/ml (01/2014) .....	34
Abb. 8: <sup>68</sup> Ga-PSMA-11-PET/MRT-Bilder eines 78-jährigen Patienten 3 Jahre nach RP (05/2011; GSC 9; pT2c, pN0 (0/9), R0) mit steigendem PSA-Wert von 30 ng/ml (01/2014) .....	34
Abb. 9: ROC-Analyse des gesamten Kollektivs (n=317) mit einem PSA-Wert von 0,93 ng/ml als optimalen Grenzwert zur Unterscheidung zwischen Patienten mit positiver und negativer <sup>68</sup> Ga-PSMA-11-PET-Bildgebung .....	35
Abb. 10: Verhältnis der PSA-Velocity zur Wahrscheinlichkeit, einen PC-typischen Befund in der <sup>68</sup> Ga-PSMA-11-PET-Bildgebung zu detektieren im Gesamtkollektiv .....	36
Abb. 11: Detektionsraten der jeweiligen Modalität in Korrelation zur PSA-Velocity .....	36
Abb. 12: Verhältnis der PSA-Verdopplungszeit zur Detektionswahrscheinlichkeit im Gesamtkollektiv .....	37
Abb. 13: Detektionsraten der beiden Modalitäten in Abhängigkeit von der PSA-Verdopplungszeit .....	38
Abb. 14: Verhältnis der Detektionswahrscheinlichkeit und einer antihormonellen Therapie (HTX) innerhalb der letzten 6 Monate vor der Bildgebung im Gesamtkollektiv (n=317) .....	39
Abb. 15: Detektionsraten der beiden Modalitäten in Abhängigkeit von einer antihormonellen Therapie (HTX) innerhalb der letzten 6 Monate vor der Bildgebung .....	40
Abb. 16: Verhältnis des Gleason-Scores (GSC) zur Detektionswahrscheinlichkeit im Gesamtkollektiv (n=282) .....	41
Abb. 17: Detektionswahrscheinlichkeiten der <sup>68</sup> Ga-PSMA-11-PET/CT und -PET/MRT in Korrelation zum Gleason-Score (GSC) .....	42
Abb. 18: Beitrag der <sup>68</sup> Ga-PSMA-11-PET und der morphologischen Komponente zur Detektion von PC-Läsionen; BG=Bildgebung .....	46

Abb. 19: Verteilung der PC-suspekten Läsionen aller Patienten mit PC-Herden (274/317), die nur von der <sup>68</sup> Ga-PSMA-11-PET oder der morphologischen Komponente (CT bzw. MRT) visualisiert wurden in absoluten Zahlen .....	48
Abb. 20: <sup>68</sup> Ga-PSMA-11-PET/CT-Bilder eines 76-jährigen Patienten mit RP 7 Monate vor der Bildgebung (04/2013; GSC 8; pT3b, pN0 (0/22), R0) und steigendem PSA-Wert von 15,38 ng/ml (11/2013) .....	49
Abb. 21: <sup>68</sup> Ga-PSMA-11-PET/MRT- Bilder eines 73-jährigen Patienten 7 Jahre nach RP (2006; GSC 7a; pT2c, pN0 (0/28), R0) und steigendem PSA-Wert von 2,22 ng/ml (02/2013) .....	49
Abb. 22: Beitrag der <sup>68</sup> Ga-PSMA-11-PET und der CT zur Detektion von PC-Herden .....	50
Abb. 23: Beitrag der <sup>68</sup> Ga-PSMA-11-PET und der MRT zur Detektion von PC-Läsionen .....	51
Abb. 24: Die Detektionswahrscheinlichkeit der verschiedenen Modalitäten ( <sup>68</sup> Ga-PSMA-11-PET/CT und -PET/MRT) in Abhängigkeit vom PSA-Wert .....	55

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patienteneigenschaften .....	19
Tabelle 2: Verwendete Sequenzen.....	25
Tabelle 3: Lokalisationen der Rezidivläsionen in der <sup>68</sup> Ga-PSMA-11-PET-Bildgebung .....	32
Tabelle 4: Detektionsraten in Korrelation zum PSA-Wert im Gesamtkollektiv (n=317) .....	33
Tabelle 5: Detektionswahrscheinlichkeit der jeweiligen Modalität in Abhängigkeit vom PSA-Wert .....	33
Tabelle 6: Detektionsraten in Korrelation zur PSA-Velocity im gesamten Kollektiv (n=184) .....	36
Tabelle 7: Detektionswahrscheinlichkeit der jeweiligen Modalität im Verhältnis zur PSA-Velocity .....	36
Tabelle 8: Detektionsrate der <sup>68</sup> Ga-PSMA-11-PET-Diagnostik im Verhältnis zur PSA-Verdopplungszeit (PSAdt) (n=184) .....	37
Tabelle 9: Detektionsraten der einzelnen Modalitäten in Korrelation zur PSA-Verdopplungszeit (PSAdt) .....	38
Tabelle 10: Detektionsraten aller Patienten mit und ohne Hormontherapie (HTX) innerhalb der letzten 6 Monate vor der <sup>68</sup> Ga-PSMA-11-PET-Bildgebung (n=317) .....	39
Tabelle 11: Detektionsraten der Patienten mit und ohne Hormontherapie (HTX) innerhalb der letzten 6 Monate vor der <sup>68</sup> Ga-PSMA-11-PET/CT und <sup>68</sup> Ga-PSMA-11-PET/MRT .....	40
Tabelle 12: Wahrscheinlichkeit, ein positives oder negatives Ergebnis in der <sup>68</sup> Ga-PSMA-11-PET-Bildgebung zu bekommen in Abhängigkeit vom Gleason-Score bei 282 Patienten .....	41
Tabelle 13: Detektionsrate der einzelnen Modalitäten in Abhängigkeit vom Gleason-Score (GSC) .....	42
Tabelle 14: Multivariate logistische Regressionsanalyse der Assoziationen zwischen den unterschiedlichen Variablen und einem pathologischen Ergebnis in der <sup>68</sup> Ga-PSMA-11-PET/CT oder -PET/MRT bei 282 Patienten, bei denen alle Variablen bekannt waren. Der PSA-Wert, die Latenzzeit, das Alter und der GSC wurden hier als numerische Variablen untersucht .....	44
Tabelle 15: Multivariate logistische Regressionsanalyse der Assoziationen zwischen den unterschiedlichen Variablen und einem pathologischen Ergebnis in der <sup>68</sup> Ga-PSMA-11-PET/CT oder -PET/MRT an 167 Patienten, bei denen alle Variablen bekannt waren. Der PSA-Wert, die Latenzzeit, das Alter, der GSC, die PSAdt und die PSAvel wurden hier als numerische Variablen untersucht .....	45
Tabelle 16: Lokalisation der PC-Läsionen, die nur von einer der beiden Komponenten, <sup>68</sup> Ga-PSMA-11-PET oder morphologischer Bildgebung (CT bzw. MRT), detektiert wurden .....	47
Tabelle 17: Lokalisation der PC-Läsionen, die nur in der <sup>68</sup> Ga-PSMA-11-PET oder in der CT detektiert waren .....	50

Tabelle 18: Lokalisation der PC-Läsionen, die nur in der $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET oder in der MRT sichtbar waren .....	51
Tabelle 19: Detektionsraten der $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT und PET/MRT im Verhältnis zum PSA-Level, dem Gleason-Score, der PSA-Velocity und der PSA-Verdopplungszeit .....	52
Tabelle 20: Logistische Regressionsanalyse zur Untersuchung einer Assoziation zwischen dem PSA-Wert sowie der Modalität (PET/CT oder PET/MRT) und einem pathologischen Befund in der $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Diagnostik bei 317 Patienten. Der PSA-Wert wurde hier als numerische Variable eingesetzt .....	54
Tabelle 21: Detektionsraten der verschiedenen Modalitäten im Verhältnis zum PSA-Wert. Der p-Wert stammt aus dem Chi-Quadrat-Test, der einen Unterschied zwischen den Detektionsraten der beiden Modalitäten untersucht .....	54

## **Danksagung**

Zunächst danke ich Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Jürgen Gschwend, dem ärztlichen Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München für sein Einverständnis, diese Dissertation in seiner Abteilung erstellen zu dürfen.

Mein herzlichster Dank gilt Herrn PD Dr. med. Tobias Maurer, leitender Arzt des Prostatakrebszentrums der Martini-Klinik in Hamburg, ehemals Oberarzt und leitender Oberarzt der Urologie am Klinikum rechts der Isar. Mit kontinuierlichem Engagement, viel Geduld und Humor, ständiger Ansprechbarkeit und konstruktiver Kritik stand er mir in allen Belangen hilfsbereit und zuverlässig zur Seite und unterstützte mich auf sehr motivierende Weise.

Besonderer Dank gebührt auch Herrn Prof. Dr. med. Matthias Eiber, Oberarzt der nuklearmedizinischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar für die Offenheit zur Kooperation, den ausdauernden Einsatz und seine sehr wertvollen Hilfestellungen.

Außerdem danke ich allen Patienten, die durch ihre Teilnahme an der Studie mein Promotionsthema ermöglichten und einen Beitrag zum wissenschaftlichen Fortschritt leisten möchten.