



**TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN**  
- Fakultät für Medizin -

---

**Vergleich zwischen der 18F-rhPSMA-7.3 PET/CT- und  
CT-Schnittbildgebung  
für das primäre N-Staging beim Prostatakarzinom**

---

**Hannah Maria Hildegard Wörther**

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

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Ute Reuning

Prüfer\*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Matthias Eiber
2. Priv.-Doz. Dr. Thomas Horn

Die Dissertation wurde am 13.09.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 03.01.2023 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis

Anmerkung .....	4
Abstract .....	5
Abkürzungsverzeichnis .....	6
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>8</b>
1.1 Prostatakarzinom .....	8
1.2 Primärdiagnostik .....	9
1.2.1 Früherkennung .....	9
1.2.2 Diagnosesicherung .....	11
1.2.3 Primärstaging .....	13
<b>2 PET-Bildgebung beim Prostatakarzinom .....</b>	<b>18</b>
2.1 Grundlagen der PET .....	18
2.2 Grundlagen Radiopharmaka .....	20
2.2.1 18F-Fluordesoxyglucose .....	20
2.2.2 11C-Acetat .....	21
2.2.3 Radioaktiv markierte Cholinanaloga .....	21
2.3 PSMA-basierte Radiopharmaka .....	22
2.3.1 68Ga-PSMA-Liganden .....	23
2.3.2 18F-PSMA-Liganden .....	24
<b>3 Fragestellung .....</b>	<b>26</b>
<b>4 Material und Methoden .....</b>	<b>27</b>
4.1 Studiendesign .....	27
4.2 Datenerfassung .....	27
4.3 Patientenkollektiv .....	29
4.4 18F-rhPSMA-7.3 PET/CT-Untersuchung .....	31
4.5 Routinebefund der 18F-rhPSMA-7.3 PET/CT .....	31
4.6 Histopathologie der pelvinen Lymphknoten .....	32
4.7 Re-Evaluation der PET/CT- und CT-Untersuchung durch erfahrene Untersucher .....	32
4.8 Statistische Datenauswertung .....	33
<b>5 Ergebnisse .....</b>	<b>35</b>
5.1 Häufigkeitsverteilung der Tumorerkrankungen und Korrelation zur Risikogruppe .....	35
5.2 Diagnostische Performance von 18F-rhPSMA-7.3 PET/CT und CT .....	37
5.2.1 AUC-Analyse .....	38
5.2.2 Gütekriterien .....	39
5.3 Interrater- Reliabilität in der 18F-rhPSMA-7.3 PET/CT und CT .....	42
5.4 Tumor-Hintergrund-Kontrastierung von 18F-rhPSMA-7.3 .....	43
<b>6 Diskussion .....</b>	<b>45</b>
6.1 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse .....	45
6.2 Kritische Aspekte der Studie .....	50
6.3 Anforderungen an zukünftige Forschungsvorhaben .....	51
6.4 Schlussfolgerung .....	52

7	Literaturverzeichnis.....	53
	Abbildungsverzeichnis.....	68
	Tabellenverzeichnis.....	69
	Danksagung.....	70

## Anmerkung

Bitte beachten Sie, dass diese Dissertation auf demselben Datensatz und derselben Arbeitsgruppe des veröffentlichten Papers von Thomas Langbein (Langbein et al., 2022) basiert. Dies führt zu Ähnlichkeiten in den präsentierten Daten. Als Promotionsstudentin wirkte ich in der genannten Arbeitsgruppe mit.

## Abstract

Das PC zählt weltweit zu den häufigsten Krebsdiagnosen bei Männern. In Deutschland liegt es auf Platz eins bezüglich der Inzidenz und auf Platz zwei bezüglich der Mortalität. Demnach besteht bei dieser Erkrankung eine besonders hohe gesundheitspolitische Relevanz. Eine präzise Primärdiagnostik zur Bestimmung des Stadiums ist von großer Bedeutung für die Einschätzung der Prognose sowie für die Auswahl der adäquaten Therapie. In den letzten Jahren gewann der Einsatz der PSMA-PET/CT gegenüber der Standardbildgebung (CT und Skelettszintigraphie) in der Diagnostik beim PC zunehmend an Bedeutung. Begründet liegt diese Entwicklung in klinischen Daten, die eine höhere diagnostische Performance der PET/CT gegenüber der rein morphologischen CT zeigten.

In dieser retrospektiven Untersuchung wurde die diagnostische Performance von <sup>18</sup>F-rhPSMA-7.3 - ein vielversprechender neuer Radiohybrid-Tracer - beim primären N-Staging mit der konventionellen CT verglichen. In die Studie wurden Patienten mit PC-Diagnose mit intermediate unfavorable-risk bis einschließlich very high-risk Konstellation aufgenommen, die sich einer OP als kurative Therapie unterzogen hatten. Die Ergebnisse der strukturierten Befundung der PSMA-PET- und CT-Schnittbilder durch drei erfahrene Untersucher wurden mit der Histopathologie der operativ entfernten Lymphknoten validiert. Ebenso wurde die Interrater-Reliabilität innerhalb der drei Untersucher für beide Bildgebungen erhoben. Zusätzlich wurde das Verhältnis von Tumor-zu-Hintergrundspeicherung des PSMA-Tracers untersucht und geprüft, ob ein Zusammenhang zwischen NCCN-Risikogruppe und der Häufigkeit extraprostatischer Tumorerläsionen vorliegt.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen einen signifikanten Unterschied in der diagnostischen Performance zwischen PSMA-PET und CT. Sensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit ergaben für die PSMA-PET/CT höhere Werte als für die CT.

Die Interrater-Reliabilität war für die PET signifikant höher als für die CT. Der Tracer erreichte eine hohe Kontrastierung zwischen Tumorerläsionen der Prostata und Harnblase. Zudem bestätigte sich der Zusammenhang zwischen NCCN-Risikogruppe und Häufigkeit von extraprostatischen Tumorerläsionen.

Demnach ist von einer diagnostischen Überlegenheit der Hybridbildgebung auszugehen. Jedoch zeigen sich auch diverse Limitationen der Studie, wie zum Beispiel die retrospektive Analyse und die Größe der Stichprobe.

Zukünftig ist davon auszugehen, dass die PSMA-PET/CT die CT als Standarddiagnostik ergänzt oder sogar komplett ersetzen wird. Die Etablierung im klinischen Alltag ist bereits erfolgt, die Ergebnisse einer entsprechenden multinationalen Phase-III-Studie werden in Kürze erwartet.

## Abkürzungsverzeichnis

A	Arterie
AMG	Arzneimittelgesetz
AUC	Area-under-the-curve
BCR	Biochemisches Rezidiv
Bq	Becquerel
c	Klinisch
C	Kohlenstoff
CT	Computertomographie
DCFPyL	(2S)-2--[[[(1S)-1-carboxy-5-[(6-fluoropyridine-3- carbonyl)amino]pentyl] carbamoylamino]pentanedioic acid
DRU	Digitale rektale Tastuntersuchung
EAU	European Association of Urology
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
EuE	Glutamat-Harnstoff-Glutamat
EuK	Glutamat-Harnstoff-Lysin
F	Fluor
FDA	Food & Drug Administration
FDG	Fluordesoxyglucose
Ga	Gallium
GBq	Giga Becquerel
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
GMP	Good Manufacturing Practice
GS	Gleason-Score
HWZ	Halbwertszeit
IARC	International Agency for Research on Cancer
ISUP	International Society of Urological Pathology
IQA	Interquartilsabstand
keV	Kiloelektronenvolt
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LOR	Line of response
MBq	Mega Becquerel
mi	Molecular imaging
MIP	Maximumintensitätsprojektion
ml	Milliliter
mp	Multiparametrisch
MRT	Magnetresonanztomographie
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
ng	Nanogramm
OSEM	Ordered Subset Expectation Maximization
p	Pathologisch
PACS	Picture Archiving Comunication System

PC .....	Prostatakarzinom
PET .....	Positronen-Emissions-Tomographie
PI-RADS .....	Prostate Imaging Reporting and Data System
PROMISE .....	Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation
PSA .....	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA .....	Prostata-spezifisches Membranantigen
rh .....	Radiohybrid
RKI .....	Robert-Koch-Institut
ROC .....	Receiver-Operating-Characteristic
ROI .....	Regions-of-interest
RP .....	Radikale Prostatektomie
SAP .....	Systemanalyse Programmentwicklung
SiFA .....	Silizium-Fluorid-Akzeptor
SUVmax .....	Maximaler Standardized Uptake Value
SUVmean .....	Mittlerer Standardized Uptake Value
TNM .....	Tumorausdehnung Nodes Metastasen
TOF .....	Time of flight
TRUS .....	Transrektale Ultraschalluntersuchung
TSH .....	Thyreoida-stimulierendes Hormon
UICC .....	Union for International Cancer Control
UV .....	Ultraviolett
V .....	Vene
VOI .....	Volumes-of-interest
WHO .....	Weltgesundheitsorganisation
ZfKD .....	Zentrum für Krebsregisterdaten

# 1 Einleitung

## 1.1 Prostatakarzinom

Für das GLOBOCAN Projekt der *International Agency for Research on Cancer* (IARC), als Einrichtung der Weltgesundheitsorganisation (WHO), werden jährlich Inzidenz und Mortalität für Krebsdiagnosen in verschiedenen Ländern weltweit geschätzt. Die aktuellsten Daten, zusammengefasst von Sung et al. (2021), beziehen sich auf das Jahr 2020 mit 36 Krebsdiagnosen in 185 Ländern:

Etwa 10,1 Millionen Männer erhielten in diesem Jahr die Diagnose Krebs, rund 5,5 Millionen erlagen der Krankheit. Das Prostatakarzinom (PC) belegte dabei Platz zwei bezüglich der Inzidenz mit einem Anteil von 14,1 %, und Platz fünf bezüglich der Mortalität mit einem Anteil von 6,8 % von insgesamt 36 Krebsdiagnosen bei Männern (Platz eins jeweils Lungenkarzinom mit einem Inzidenzanteil von 14,3 % und einem Mortalitätsanteil von 21,5 %). Das entspricht weltweit etwa 1,4 Millionen Männern mit der neu gestellten Diagnose PC und 375.000 Todesopfern durch das PC.

In Deutschland steht das PC sogar an erster Stelle der Krebsneuerkrankungsrate mit einem Anteil von rund 24,6 % aller Krebsdiagnosen und ist als zweithäufigste Todesursache im Rahmen einer Krebsdiagnose (12 %) gelistet. Gemäß den Zahlen des Zentrums für Krebsregisterdaten und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (ZfKD & GEKID, 2021), veröffentlicht durch das Robert-Koch-Institut (RKI), erkrankten in Deutschland im Jahr 2018 rund 65.200 Männer am PC und 14.963 starben daran. Allgemein liegt demnach das Lebenszeitrisko am PC zu erkranken für einen Mann in Deutschland bei 12,1 %, daran zu versterben bei 3,3 % (ZfKD & GEKID, 2021).

Ersichtlich wird die Relevanz dieser Erkrankung auch durch die Darstellung der geographischen Häufigkeitsverteilung der Inzidenzen aus dem GLOBOCAN 2020, bei der Nord- und Westeuropa weltweit die höchsten Inzidenzen verzeichnen (Sung et al., 2021). Das weist auf eine hohe gesundheitspolitische Bedeutung des PCs hin. So entstanden 2009 in der Europäischen Union für die Versorgung von PC-Erkrankten Kosten von rund 8,43 Milliarden Euro. Somit gehen 7 % aller Ausgaben für die Krebsversorgung auf das PC zurück (Luengo-Fernandez et al., 2013).

Mit den hohen Inzidenzen und den zwangsläufig damit einhergehenden Kosten im Gesundheitssystem stellt sich unausweichlich die Frage nach möglichen Ursachen für die Erkrankung an Prostatakrebs. Sie sind Gegenstand zahlreicher Studien und bleiben im Unterschied zu ähnlich häufigen Krebserkrankungen weitestgehend unklar. Zu erwähnen sind einige wenige, aber sehr gut erforschte Risikofaktoren, wie das Alter, die ethnische Zugehörigkeit, eine familiäre Belastung und genetische Faktoren (Bostwick et al., 2004).

Weltweit liegt das mittlere Erkrankungsalter bei 66 Jahren (Rawla, 2019). In Deutschland registrierte das ZfKD & GEKID (2021) die höchste Neuerkrankungsrate bei Männern im Alter zwischen 75 - 79 Jahren (Zeitraum Jahr 2017 - 2018). Generell steigt das Erkrankungsrisiko für das PC ab dem 50. Lebensjahr und ist vor dem 45. Lebensjahr minimal.

Neben dem Alter gilt die ethnische Zugehörigkeit als ein weiterer wesentlicher Risikofaktor. Vor allem in der afro-amerikanischen Bevölkerung sind deutlich höhere Inzidenzen und höhere Mortalitätsraten zu verzeichnen (Rawla, 2019). Als ursächlich stehen dabei genetische und

sozioökonomische Faktoren wie der erschwerte Zugang zu medizinischen Einrichtungen bzw. zu regelmäßigen Vorsorgeuntersuchungen zur Diskussion (Wu & Modlin, 2012).

Auch eine positive Familienanamnese erhöht deutlich das Risiko, an einem PC zu erkranken: so haben Männer ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für eine Erkrankung, sofern ein Bruder oder der Vater erkranken. Ein neunfach erhöhtes Risiko besteht sogar, wenn beide Familienmitglieder erkranken (Hemminki & Czene, 2002).

Die hohen Inzidenzen in den europäischen Industrie- und Wohlstandsländern legen nahe, dass zudem Adipositas, Bewegungsmangel, Ernährungsgewohnheiten und Rauchen als wichtige Risikofaktoren mitdiskutiert werden müssen (Rawla, 2019).

Nicht unerheblich dürfte der Einfluss auf die Höhe der Inzidenzen durch die Möglichkeit der Früherkennung mittels Messung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) sein.

Diese Maßnahme trug zur Zunahme der entdeckten Fälle in den letzten Jahrzehnten maßgeblich bei (ZfKD & GEKID, 2021).

In den vorherigen Jahren wurde eine stabile bis abnehmende Mortalität registriert, was wiederum auf die Früherkennungsmaßnahmen sowie die verbesserten Diagnose- und Therapieoptionen zurückgeführt werden kann (ZfKD & GEKID, 2021). Nichtsdestotrotz ist im Rahmen des demographischen Wandels, unter anderem durch den Anstieg der Lebenserwartung und dem dadurch wachsenden Anteil der älteren Bevölkerung, zukünftig von weiter steigenden Inzidenzen und einer Erhöhung der Prävalenz auszugehen (Hoffmann et al., 2020).

## 1.2 Primärdiagnostik

Ein frühes Stadium einer PC-Erkrankung verläuft meist asymptomatisch. Durch ein in der Regel eher langsames Wachstum des PCs können auch im weiteren Verlauf lange Symptome fehlen. Geht die Erkrankung jedoch mit Beschwerden einher, dann oft auch in fortgeschrittenen Stadien, berichten die Patienten über obstruktive (z.B. verzögerter Miktionsbeginn, abgeschwächter Harnstrahl, Restharngefühl) und irritative Symptome (z.B. Pollakisurie, Nykturie, imperativer Harndrang). Jedoch sind diese Art von Beschwerden sehr häufig auch durch das benigne Prostatasyndrom verursacht, so dass sie keinen eindeutigen klinischen Hinweis auf ein malignes Geschehen geben können (Rawla, 2019). Als Hochrisiko-Symptome hingegen werden eine neu aufgetretene Hämaturie (Gan et al., 2015) und eine neu aufgetretene erektile Dysfunktion eingestuft (Lin et al., 2017).

Im metastasierten Stadium können Patienten zudem mit vergrößerten Lymphknoten in der Leistenregion oder mit Knochenschmerzen, vor allem im Bereich der Wirbelsäule, symptomatisch werden (Manski, 2020).

### 1.2.1 Früherkennung

Eine zentrale Rolle bei der Detektion des PCs spielen neben der Klinik auch die Untersuchungen zur Früherkennung. In Deutschland steht Männern gesetzlich ab dem 45. Lebensjahr einmal pro Jahr eine Untersuchung zur Früherkennung auf ein PC zu. Diese beinhaltet sowohl Fragen nach Symptomen, eine Untersuchung der äußeren Genitalien, eine

Tastuntersuchung der Leistenlymphknoten als auch eine digitale rektale Tastuntersuchung (DRU) der Prostata (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Zusätzlich (nicht als Kassenleistung anerkannt) kann eine Bestimmung des PSA-Wertes durch eine Blutentnahme erfolgen. Das PSA ist ein Glykoprotein bzw. eine Serinprotease, die von gesundem Prostatagewebe gebildet wird und der Verflüssigung des Ejakulats dient. Das PSA wird zu einem sehr geringen Teil auch in die Blutbahn abgegeben und ist somit messbar. Als nahezu prostataspezifisch, aber nicht karzinomspezifisch, kann ein auffälliger erhöhter Nachweis auf ein PC hinweisen. Aber auch eine akute Prostatitis, eine benigne Prostatahyperplasie oder Manipulationen wie Katheterismus und eine DRU erhöhen den PSA-Wert (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Ein erhöhter PSA-Wert muss deswegen innerhalb von sechs bis acht Wochen zunächst erneut kontrolliert werden.

Ein kontrollierter, weiterhin erhöhter PSA-Wert lässt dennoch keine genaue Diagnose zu, sondern vor allem eine Risikoabschätzung bezüglich einer PC-Erkrankung. Der PSA-Wert ist dahingehend relevant, ob eine weitere diagnostische Abklärung in Form einer invasiven Biopsie erfolgen soll.

Um die Vorhersagegenauigkeit der Risikoabschätzung zu verbessern, werden folgende Parameter zusätzlich mit einbezogen: Messung des Anteiles des freien PSAs am Gesamt-PSA, altersabhängige PSA-Grenzwerte, Verhältnis des PSA-Wertes zum Volumen der Prostata (= Dichte), Anstiegsgeschwindigkeit innerhalb eines Jahres und Verdopplungszeit bei Verlaufsmessungen des PSA-Wertes. Abklärungswürdig sind demnach folgende Parameter: ein kontrollierter PSA-Wert  $> 4$  ng/ml, eine Anstiegsgeschwindigkeit  $> 0,75$  ng/ml/Jahr oder der Anteil von freiem PSA an Gesamt-PSA  $< 24$  % und eine Dichte von  $> 0,1 - 0,15$  ng/ml/cm<sup>3</sup> (Manski, 2020; Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Zentral sind demnach für das PSA-Screening die Berücksichtigung individueller Faktoren und Intervalluntersuchungen (je nach initialem PSA-Wert), in denen eine Dynamik festgestellt werden kann.

Das PSA-Screening wird allerdings auch kritisch betrachtet. Von einer systematischen bevölkerungsweiten Früherkennung wird aufgrund des sehr divers diskutierten und umstrittenen Nutzens der Messung des PSA-Wertes abgeraten. In der deutschen S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021) wird hervorgehoben: Das Screening erhöht signifikant die Detektionsrate von Karzinomen. Jedoch bedürfen nicht alle Patienten einer Behandlung. Somit droht die Gefahr einer Überdiagnose und Übertherapie. Zudem kann die prostatakarzinomspezifische Mortalität nicht signifikant gesenkt werden. Es fehlt der Nachweis des positiven Einflusses auf die Gesamtüberlebenszeit (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021; Mottet et al., 2022).

Von daher ist die Voraussetzung für ein Screening eine adäquate Patientenaufklärung über Vor- und Nachteile und eine noch zu erwartende Lebenszeit des Patienten von mindestens 10 - 15 Jahren. Nach den Leitlinien der *European Association of Urology* (EAU) wird dahingehend ein risikoadaptiertes Vorgehen empfohlen (Mottet et al., 2022). Folgende Kriterien rechtfertigen zum Beispiel ein Screening auf ein PC: Männer  $> 50$  Jahre, Männer  $> 45$  Jahre mit positiver Familienanamnese oder afro-amerikanische Männer  $> 45$  Jahre.

Auffällige Tastbefunde und/oder auffällige PSA-Werte werden durch eine weitere Bildgebung und eine Biopsie abgeklärt.

### 1.2.2 Diagnosesicherung

Orientierend kann anschließend eine transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS) der Prostata durchgeführt werden. Die TRUS eignet sich gut zur Volumenbestimmung der Prostata. Valide Aussagen in dieser Bildgebung bezüglich malignen Veränderungen der Prostata werden allerdings nach dem Leitlinienprogramm Onkologie (2021) als limitiert eingestuft. Lee et al. (2009) stellten diesbezüglich Parameter zusammen (verstärkte Durchblutung, unregelmäßige Begrenzung, nodulare oder Cluster-Auffälligkeiten und Ausdehnung der Auffälligkeiten an der Außenseite der peripheren Zone), die bei entsprechender Expertise eine Vorhersage bezüglich Malignität in der anschließenden Biopsie ermöglichen können.

Seit 2021 soll in der Primärdiagnostik eine multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) der Prostata durchgeführt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Dazu werden Hochfeldgeräte von 1,5 - 3 Tesla verwendet. Zum Einsatz kommen verschiedene Sequenzen wie die T1- und T2-Wichtung, die diffusionsgewichtete Bildgebung, die Protonen-MR-Spektroskopie und die dynamische kontrastmittelunterstützte MRT (Franiel et al., 2021). Die Durchführung und Befundung der Bilder erfolgt leitliniengerecht nach der *European Society of Urogenital Radiology* (ESUR), um eine Standardisierung und Qualitätssicherung zu gewährleisten. Unter Verwendung der *Prostate Imaging Reporting and Data System* (PI-RADS) Klassifikation kann die Morphologie der Prostata in 5 Risikostufen für das Vorliegen eines Karzinoms eingeteilt werden. Die Befundung erfolgt systematisch nach Anatomie und Zonen der Prostata (Barentsz et al., 2012; Weinreb et al., 2016; Franiel et al., 2021). Eine bioptische Abklärung erfolgt ab einem PI-RADS Score von  $\geq 3$  (3 = unklarer Befund).

Gesichert wird die Diagnose PC letztlich durch die Biopsie. Nach McNeal (1988) wird die Prostata in eine anteriore, eine transurethrale, eine periphere, eine zentrale Zone und eine Transitionszone eingeteilt. Das PC ist zu 85 % in der peripheren Zone lokalisiert (Claus et al., 2019). Mithilfe transrektaler sonografischer Bildgebung werden die Gewebeproben der Prostata mit Stanzzyklindern entweder transrektal oder mit geringerem Infektionsrisiko perineal entnommen. Nach Eichler et al. (2006) sind mindestens zehn bis zwölf Zylinder für eine valide Untersuchung notwendig. Bei der systemischen Biopsie werden Proben von Apex, Mitte und Basis unter Angabe der Zonen entnommen. Seit 2021 wird neben der systemischen Biopsie zusätzlich eine Fusionsbiopsie empfohlen: Die auffälligen Läsionen im mpMRT nach PI-RADS werden gezielt biopsiert, ermöglicht durch eine Fusion der MRT-Bilder mit den Bildern der TRUS (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Nach Adhoot et al. (2020) wird durch die Kombination sowohl systemischer als auch gezielter Biopsien die Detektionsrate eines PCs erhöht. Zudem erfolgt nach radikaler Prostatektomie seltener ein Upgrading des Tumors.

Sofern nur eine systemische, aber negative Biopsie vorliegt und dennoch der Verdacht auf ein PC gegeben ist, wird die Rebiopsie ebenso als mpMRT-Fusionsbiopsie wiederholt. Klinisch signifikante PC werden hierdurch besser als durch eine erneute systemische Biopsie erkannt (Drost et al., 2019).

Zumeist handelt es sich um azinäre Adenokarzinome. Histologisch werden die Biopsiepräparate hinsichtlich der Differenzierung der Drüsenarchitektur beurteilt. Diese wird nach Gleason in 5 Grade eingeteilt. Je höher der Grad, desto entdifferenzierteres Drüsengewebe liegt vor (Tab. 1). Gemäß den Modifikationen der letzten Jahre durch die *International Society of Urological Pathology* (ISUP) 2005 und 2014 sollen die Gleason-Grade 1 und 2 bei der

histologischen Beschreibung nicht mehr verwendet werden (Epstein et al., 2005; Epstein et al., 2016), da die Drüsenmuster einer benignen Adenose entsprechen.

Gleason-Muster	Histologie
Gleason 1	kleine uniforme Drüsen
Gleason 2	vergrößerte Stromabereiche zwischen den Drüsen
Gleason 3	deutliche Infiltration von Zellen an den Drüsenrändern
Gleason 4	irreguläre große Menge an neoplastischen Zellen, vereinzelt Drüsen
Gleason 5	Fehlen von Drüsen, Zellrasen aus neoplastischen Zellen

**Tabelle 1:** Einteilung der histologischen Muster nach Gleason; in Anlehnung an *Kurs allgemeine Pathologie* (S.79) von Claus et al. (2019)

Aus der Summe zweier Grade wird der Gleason-Score (GS) gebildet. Gemäß ISUP wird seit 2005 bei der Stanzbiopsie der Score wie folgt berechnet: Liegt lediglich ein Grad vor, wird dieser doppelt gerechnet (z.B. 3,  $3 \times 2 = 6$ ), liegen zwei Grade vor, werden diese addiert, und sofern drei Grade vorliegen, wird der häufigste mit dem höchsten vorliegenden Grad addiert. Ein Gesamt-GS kann auf Basis aller karzinompositiven Stenzen berechnet werden. Nach Prostatektomie wird der GS erneut, dabei aber anhand der beiden häufigsten Gleason-Grade berechnet.

2014 führte die ISUP (Epstein et al., 2016) ein neues Gradingssystem ein, das 2016 durch die Weltgesundheitsorganisation anerkannt wurde. Demnach erfolgt die Einteilung je nach GS in 5 Grading-Gruppen (Tab. 2). Diese ermöglicht zum einen eine bessere Vergleichbarkeit des Entdifferenzierungsgrades mit anderen Karzinomen, zum anderen für den Patienten eine Erleichterung der Einschätzung des Schweregrads der Erkrankung. Hintergrund ist die in den letzten Jahren stetige Abnahme der PC mit Gleason-Scores von 4 und 5 (Danneman et al., 2015). In der Praxis wird derzeit als niedrigster GS „6“ (mit 3+3) beschrieben. Diese diagnostische Entwicklung wird in dem neuen Gradingssystem berücksichtigt. Dadurch wird deutlich, dass ein GS von 6 und einer Grading-Gruppe 1 mit einer guten Prognose einhergeht. Ebenso wichtig ist die Unterscheidung der Grading-Gruppe 2 und 3, die sich durch die Gleason-Scores 7 (3+4, Grad 3 überwiegend) und 7 (4+3, Grad 4 überwiegend) ergibt. Diese sind klinisch und in ihrer Prognose signifikant zu unterscheiden.

WHO Grading-Gruppe	Gleason-Score
1	$\leq 6$
2	3+4 = 7
3	4+3 = 7
4	4+4 = 8; 3+5 = 8; 5+3 = 8
5	4+5 = 9; 5+4 = 9; 5+5 = 10

**Tabelle 2:** Einteilung der jeweiligen Gleason-Scores in die WHO Grading-Gruppe; in Anlehnung an Histologische Diagnostik der Prostatastanzbiopsie (S. 111) von Perner & Sailer (2020)

Nach Sicherung der Diagnose folgt die Ausbreitungsdiagnostik, die neben dem WHO-Grading zu einem der wichtigsten Prognosefaktoren gezählt wird.

### 1.2.3 Primärstaging

Das Primärstaging ist zentral für die Stadien- und Risikoeinteilung, und damit entscheidend für Therapie und Prognose. Die initiale Risikokonstellation, eingeteilt anhand klinischer T-Kategorie (cT) nach der TNM-Klassifikation (Tab. 3), initialem GS, Grading und der Anzahl karzinompositiver Stanzen, ist ausschlaggebend für die Durchführung des Stagings. Für die Bestimmung der lokalen Tumorausdehnung (= cT) werden die Befunde der DRU, TRUS oder der MRT verwendet.

TNM-Stadium	Ausdehnung
T1	klinisch nicht erkennbarer Tumor, weder tast- noch sichtbar
T2	tastbarer, auf die Prostata beschränkter Tumor, Prostatakapsel intakt
T2a	Befall von < 50% eines Seitenlappens
T2b	Befall von > 50% eines Seitenlappens
T3c	in beiden Seitenlappen vorkommender Tumor
T3	extraprostatitisches Tumorstadium, Tumor durchbricht Prostatakapsel
T4	Infiltration von Nachbarorganen
N1	regionärer Lymphknotenbefall
M1	Vorliegen von Metastasen
M1a	Nachweis von extraregionären Lymphknotenmetastasen
M1b	Nachweis von Knochenmetastasen
M1c	Nachweis von anderen Metastasen

**Tabelle 3:** TNM-Klassifikation nach UICC 2017; T: Tumorausdehnung, N: Nodes, M: Metastasen; in Anlehnung an *Urologielehrbuch.de* (S. 446) von Manski (2020)

Nach einer Prostatektomie wird die TNM-Klassifikation mit der Berücksichtigung der Pathologie (= pTNM) angegeben.

Tumore aus dem Urogenitaltrakt metastasieren oft zuerst in die regionalen Lymphknoten. Beim PC zählen dazu die pelvinen Lymphknoten unterhalb der Bifurkation der Iliakgefäße. Die betroffenen Lymphknoten liegen an den Gefäßen der Vena und Arteria (A./V.) iliaca communis, externa und interna, in der Fossa obturatoria und präsakral oder pararektal. Als Fernmetastasierung zählt dann bereits der Befall extrapelviner Lymphknoten (= extraregionär), beispielsweise paraaortal im Retroperitoneum gelegen (Paño et al., 2011). Fernmetastasen sind am häufigsten vor allem in den Knochen der Wirbelsäule zu finden. Aber auch eine Metastasierung in die Lunge und Leber sind möglich (Manski, 2020).

Nach der *Union for International Cancer Control* (UICC) erfolgt die Einteilung in klinische Stadien unter Berücksichtigung der TNM-Klassifikation (Brierley et al., 2017), siehe Tabelle 4. Der Tabelle 4 ist eine weitere Einteilung aus der deutschen S3-Leitlinie zu entnehmen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

UICC-Stadium:	TNM- Klassifikation:	Einteilung
Stadium I	T1, N0, M0 T2a, N0, M0	lokal begrenzt
Stadium II	T2b, N0, M0 T2c, N0, M0	lokal begrenzt
Stadium III	T3, N0, M0	lokal fortgeschritten
Stadium IV	T4, N0, M0 T1 - T4, N1, M0 T1 - T4, N0 - N1, M1	lokal fortgeschritten fortgeschritten (N1) bzw. metastasiert (M1)

**Tabelle 4:** Stadieneinteilung nach der Union for International Cancer Control anhand der TNM-Klassifikation und entsprechende Einteilung nach dem Leitlinienprogramm Onkologie; UICC: Union for International Cancer Control, T: Tumorausdehnung, N: Nodes, M: Metastasen; in Anlehnung an *TNM classification of malignant tumors*. *UICC International Union Against Cancer* (S. 191) von Brierley et al. (2017) und an S3-Leitlinie Prostatakarzinom (S. 58) von *Leitlinienprogramm Onkologie* (2021)

Zwei weitere Einteilungen sind vor allem für die Frühstadien einer PC-Erkrankung relevant. Dazu gehört die Klassifikation in initiale Risikogruppen anhand von T-Stadium, Grading-Gruppe, PSA-Wert, PSA-Dichte und Anzahl positiver Biopsiestanzen. Diese geht auf die aktuellen Leitlinien von 2020 des *National Comprehensive Cancer Networks* (NCCN) zurück (Tab. 5):

Initiale Risikogruppe	Einschlusskriterien
very low-risk	alle Kriterien treffen zu: - T1c - Grading-Gruppe 1 - PSA < 10 ng/ml - PSA-Dichte < 15 ng/ml/g - Karzinomnachweis in 1 oder 2 Biopsien mit nicht mehr als 50 %
low-risk	alle Kriterien treffen zu: - T1 - T2a - Grading-Gruppe 1 - PSA < 10 ng/ml
Intermediate	alle Kriterien treffen zu: - keine high- oder very high-risk Merkmale - 1 oder mehr der intermediate-risk Kriterien treffen zu: T2b oder T2c, Grading-Gruppe 2 oder 3, PSA-Wert zwischen 10 - 20 ng/ml
favorable-risk	alle Kriterien treffen zu: - 1 intermediate-risk Kriterium - Grading-Gruppe 1 oder 2 - weniger als 50 % Karzinomnachweis in der Biopsie
unfavorable-risk	1 oder mehr Kriterien treffen zu: - 2 oder mehr intermediate-risk Kriterien - Grading-Gruppe 3 - mehr als 50 % Karzinomnachweis in der Biopsie
high-risk	1 Kriterium trifft zu: - T3a - Grading-Gruppe 4 oder 5 - PSA > 20 ng/ml
very high-risk	1 Kriterium trifft zu: - T3b - T4 - primäres Gleason Muster 5 - 4 oder mehr Biopsiestanzen mit Grading 4 oder 5

**Tabelle 5:** Einteilung in initiale Risikogruppen nach dem National Comprehensive Cancer Network; in Anlehnung an *Clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer* (S. 28) von NCCN (2020)

Daneben besteht die Risikoeinteilung nach D'Amico (1998) für einen Progress bzw. ein Rezidiv der PC-Erkrankung nach radikaler Prostatektomie (Tab. 6).

Risiko-Bezeichnung	PSA-Wert (ng/ml)	GS	cT-Kategorie
low-risk	≤ 10 ng/ml und	6 und	1c, 2a
intermediate-risk	10 ng/ml - 20 ng/ml oder	7 oder	2b
high-risk	> 20 ng/ml oder	≥ 8 oder	2c

**Tabelle 6:** Risikoeinteilung nach D'Amico (1998); in Anlehnung an *S3- Leitlinie Prostatakarzinom* (S. 58) von Leitlinienprogramm Onkologie (2021)

Anhand der oben genannten Klassifikationen und Risikoeinteilungen orientieren sich die Empfehlungen der europäischen und amerikanischen Leitlinien bezüglich des Umfangs der Staginguntersuchungen und des Therapiemanagements.

Bei Patienten mit lokal begrenztem PC und einer high-risk Konstellation nach D'Amico oder lokal fortgeschrittenem PC soll nach aktueller deutscher Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021) eine weitere Bildgebung zur Ausbreitungsdiagnostik erfolgen. Aktuell wird die Durchführung einer Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) des Beckens empfohlen. Eine Szintigraphie wird eingesetzt, um Knochenmetastasen zu detektieren.

Allerdings sind die Bildgebungsmodalitäten CT/MRT hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität vor allem bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen limitiert. Ein Problem stellt die Beurteilung der Lymphknoten auf Malignität anhand der Morphologie und des Größendurchmessers dar. Lymphknoten  $> 8$  mm Durchmesser im Becken und  $> 10$  mm außerhalb des Beckens werden als maligne eingestuft. Jedoch variiert die Größe von nicht befallenen Lymphknoten, so dass sich die Größe maligner und gesunder Lymphknoten überschneiden können (Mottet et al., 2022). Nahezu 80 % aller Lymphknotenmetastasen sind zudem kleiner als 8 mm (Hövels et al., 2008; Heesakkers et al., 2008). Bereits Tiguert und Kollegen (1999) stellten fest, dass die Lymphknotengröße als Korrelat des Tumorbefalls nicht ausreichend ist. In einer großen Meta-Analyse über 24 Studien betrug die gepoolte Sensitivität der CT lediglich 42 % und die Spezifität 82 %. Für die MRT lagen die Werte sogar nur bei 39 % und bei 82 % für die Detektion von Lymphknotenmetastasen (Hövels et al., 2008). Auch Akin & Hricak (2007) wiesen bereits auf die begrenzte Möglichkeit der Detektion von Lymphknotenmetastasen hin. Wängler & Wängler (2017) sehen diese Limitation in der alleinigen Bewertung der Morphologie von Lymphknoten beim CT/MRT begründet.

Die Präzision des Primärstaging ist jedoch Grundvoraussetzung, um für Patienten eine bestmögliche Therapieoption auszuwählen, wie zum Beispiel die Entscheidung für eine rein lokale Therapie oder für die Notwendigkeit einer zusätzlichen systemischen Therapie (Wängler & Wängler, 2017). Zudem wird anhand des Metastasierungsstatus auch zwischen kurativem und palliativem Therapieansatz entschieden.

Der Goldstandard zur Detektion der Lymphknotenmetastasen ist bisher die operative Entfernung der regionären Lymphknoten mit anschließender histopathologischer Untersuchung.

Besonders hervorzuheben ist in diesem Kontext die Aktualisierung der Staging-Empfehlung der deutschen S3-Leitlinie von 2021 für Patienten mit high-risk Klassifizierung: demnach kann auch eine Prostata-spezifische-Membran-Antigen Positronen-Emissions-Tomographie mit Computertomographie (PSMA-PET/CT) zum Staging erfolgen.

Für die Rezidivdiagnostik nach primär kurativen Therapieansatz besteht die Empfehlung für den Einsatz der kombinierten Bildgebung (PSMA-PET/CT) bereits seit 2018.

Gemäß zahlreicher Studien der letzten Jahre, die nachfolgend präsentiert werden, hat die PET gegenüber der rein morphologischen Schnittbildgebung zunehmend an Bedeutung in der Diagnostik beim PC gewonnen. Der hohe Nutzen basiert sowohl auf einer erhöhten Sensitivität als auch Spezifität und somit einer gesteigerten diagnostischen Genauigkeit bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen im Vergleich zur CT/MRT-Schnittbildgebung.

Mit Hinzunahme dieser molekularen Bildgebung zum Staging geht auch die Notwendigkeit einer ergänzenden PET-basierten TNM-Klassifikation einher. Eiber et al. (2018) erstellten

passend dazu eine TNM-Klassifikation (miTNM = molecular imaging). Unter Anwendung der von Eiber et al. (2018) vorgeschlagenen *Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation*-Kriterien (PROMISE) zur Durchführung der PET/CT und Befundung der Bilder wird eine Standardisierung und Vergleichbarkeit dieser Bildgebungsmodalität möglich. Sie dient nicht nur einer verbesserten Beschreibung der Tumorausdehnung und somit einer Optimierung bei der Auswahl des Therapieschemas, sondern auch einem vereinfachten Austausch unter dem Fachpersonal und einer höheren Wertigkeit beim Vergleich von Studien und Meta-Analysen.

## 2 PET-Bildgebung beim Prostatakarzinom

### 2.1 Grundlagen der PET

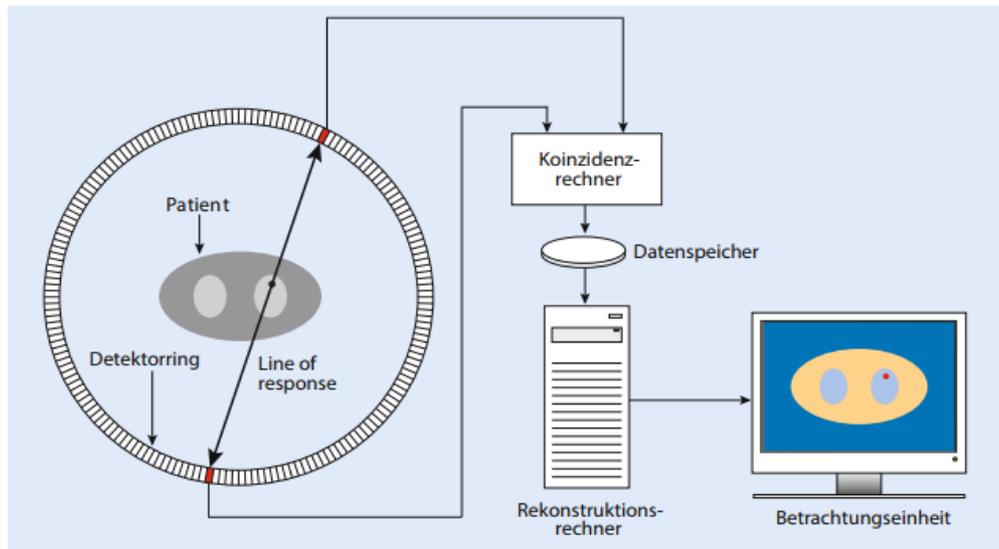
Die PET gehört zu den nuklearmedizinischen Bildgebungsverfahren. Dieses nicht-invasive Verfahren ist Mittel der Wahl, um im menschlichen Körper funktionelle bzw. biochemische Prozesse darzustellen. Damit nimmt es eine Sonderstellung gegenüber den konventionellen Bildgebungsmodalitäten wie CT und MRT ein, die vor allem die Morphologie bzw. strukturelle Veränderungen darstellen. In der Regel gehen den morphologischen Veränderungen die funktionalen voraus. Somit ermöglicht die PET eine frühzeitigere Detektion von pathologischen Prozessen (Hämisch & Egger, 2007). Bei der PET kommen Radiopharmaka (= Radiotracer) zum Einsatz: Biomoleküle werden dabei radioaktiv markiert und dem Patienten intravenös appliziert. Im Körper können sich die Tracer wie körpereigene Substanzen verteilen und in Zellen anreichern. Die Biomoleküle sind ausschlaggebend dafür, welche Funktion bzw. Zellen untersucht werden. In der Tumordiagnostik beispielsweise wird der Radiotracer spezifisch an Targetstrukturen adressiert, die die Tumorzellen deutlich stärker exprimieren als gesunde Zellen (Wängler & Wängler, 2017). Durch die Strahlung, die beim Zerfall der an das Biomolekül gekoppelten Radionuklide entsteht, werden die zeitlich-räumliche Verteilung, das Anreicherungsverhalten und somit pathologische biochemische Prozesse über PET-Detektoren sichtbar gemacht (Glatting et al., 2017).

Die instabilen Radionuklide der PET emittieren beim Zerfall Positronen. Aufgrund des Protonenüberschusses im Atomkern kommt es zur Umwandlung eines Protons in ein Neutron, ein Positron und ein Neutrino zur Wiederherstellung des energetischen Grundzustandes. Die Entstehung des Positrons, eines positiven Teilchens, geht auf den Ladungserhaltungssatz zurück. Das Positron und das Neutrino werden dabei als  $\beta^+$ -Strahlung aus dem Kern ausgesendet. Das Antiteil zum Positron ist das Elektron. Trifft nun das Positron auf ein Hüllenelektron kommt es zur deren Verschmelzung. Dieser Prozess wird Annihilation genannt und dauert einige Pikosekunden. Resultat dieser Reaktion ist die Entstehung und Emission von zwei  $\gamma$ -Photonen. Diese beiden Photonen werden mit fast exakt gleicher Energie (ca. 511 keV) und entgegengesetzter Richtung (ca.  $180^\circ$ ) emittiert. Die zwei  $\gamma$ -Photonen (auch Vernichtungsstrahlung genannt) verlassen den Körper und treffen nahezu gleichzeitig auf Detektoren eines Tomographen, die den Patienten ringförmig umgeben (Glatting et al., 2017; Hämisch & Egger, 2007).

Die Detektoren bestehen aus Szintillationskristallen, die die hochenergetische Strahlung in UV-Licht oder sichtbares Licht umwandeln. Daneben wird in einem Koinzidenzrechner der zeitgleiche Eingang der Photonen überprüft. Für die Registrierung eines koinzidenten Zerfallsereignisses müssen beide Photone innerhalb eines definierten Zeitfensters (ca. 4 - 8 Nanosekunden) detektiert werden (Hämisch & Egger, 2007; Mix, 2018). Die Information über den Ort der Annihilation liegt auf der Verbindungslinie (*line of response* = LOR) zwischen den zwei Detektoren, die das Koinzidenzereignis registriert haben (Abb. 1).

Das Licht wird über einen Photoelektronenvervielfacher verstärkt und in elektrische Impulse übersetzt. Diese werden in der nachgeschalteten Elektronik weiterverarbeitet. Anhand der gesamten Messung aller Koinzidenzereignisse im Rahmen einer PET-Untersuchung erfolgt dann computergestützt die Bildrekonstruktion in Form einer Schnittbildserie. Dabei können

moderne Geräte direkt auf die Daten der gemessenen LOR zurückgreifen. Die Ortsauflösung auf der LOR kann über die hohe zeitliche Messgenauigkeit der Flugzeit (*time of flight* = TOF) der Photonen über eine mathematische Formel verbessert werden (Hämsich & Egger, 2007; Mix, 2018). Bei der Verarbeitung werden Korrekturvorgänge durchgeführt und Störfaktoren berücksichtigt, da auch zufällige, gestreute Koinzidenzen und Abschwächungen vorkommen. Das Prinzip der PET ist letztlich die Messung einer dreidimensionalen Verteilung von Radioaktivität (Hämsich & Egger, 2007; Mix, 2018; Glatting et al., 2017).



**Abbildung 1:** Positronenemissionstomografie. Messung der Koinzidenzen nach der Emission der Vernichtungsstrahlung im Patienten in den Detektoren (rot). Verarbeitung der eingehenden Signale. Es folgen Bildrekonstruktion und Auswertung; in Anlehnung an *Physikalisch-technische Grundlagen und Tracerentwicklung in der Positronenemissionstomografie* (S.21) von Glatting et al. (2017)

Die PET kann als bildgebender Zweig der Molekularen Medizin eingeordnet werden. Allerdings geht diese Art der Bildgebung mit einem Verlust von anatomischer und morphologischer Information einher (Weissleder, 1999). Ein wesentlicher Nachteil der PET ist die im Vergleich zur CT und MRT geringe räumliche Auflösung. Deren Ursache liegt in der physikalischen Unschärfe, bedingt durch die räumliche Trennung des Zerfallsortes des Radionuklids und des Nachweisortes der Annihilation (Hämsich & Egger, 2007).

Die räumliche Auflösung, die kommerzielle PET Geräten maximal erreichen, liegt bei etwa 4 - 6 mm, hingegen bei der CT und MRT bei etwa 0,4 - 1 mm bzw. 0,2 - 1 mm (Hentschel et al., 2007). Die Kombination beider Verfahren kann die Vorteile der jeweiligen Bildgebungsmodalitäten vereinen. Technologisch wurden sogenannte Hybridgeräte entwickelt. Bei der PET/CT erfolgen die Aufnahmen sequenziell. Der Patient liegt für beide Untersuchungen, die hintereinander ablaufen, auf einer Liege. Nahezu 95 % aller PET-Geräte werden als Hybrid verkauft (Hämsich & Egger, 2007). Die Kombination mit einer MRT hat den Vorteil einer geringeren Strahlenexposition, bietet die Möglichkeit, verschiedene Sequenzen einzusetzen, und erlaubt die Darstellung eines hohen Weichteilkontrastes (Herzog & Lerche, 2016). PET/MRT-Geräte können gleichzeitig Aufnahmen akquirieren. Jedoch scheint die PET/CT der PET/MRT hinsichtlich der Detektion von Lymphknoten- und Knochenmetastasen bisher überlegen (Eiber et al., 2017a).

Für die Befundung der PET-Scans werden die Aktivitätskonzentrationen des eingesetzten Tracers in Zielregionen, den sogenannten „*regions of interest*“ (ROI) oder „*volumes of interest*“ (VOI), im Körper gemessen. Um die Aktivitätskonzentrationen quantitativ auszuwerten, wird der *standardized uptake value* (SUV) verwendet. Bei der Berechnung werden unter anderem Untersuchungs-, Geräte- und Patienten-spezifische Parameter berücksichtigt. Der SUV beschreibt das Verhältnis der gemessenen Aktivitätskonzentration in einer morphologischen Struktur zur injizierten und auf den Zeitpunkt der Messung zerfallskorrigierten Aktivität unter Berücksichtigung des Körpergewichts des Patienten. Die Einheit der Aktivität wird dabei in Becquerel (Bq) angegeben. Der SUV wird wie folgt berechnet:  $SUV = \text{Aktivitätskonzentration (Bq/ml)} * \text{Körpergewicht Patient (kg)} / \text{injizierte Aktivität (Bq)}$ . Der SUV repräsentiert also die fokale Tracer-Anreicherung in Relation zur Anreicherung im Körper. Folgende Interpretation wird dadurch möglich: Würde sich der Tracer im gesamten Körper homogen anreichern, wäre der SUV in allen Bildvoxeln gleich 1. Somit bedeuten SUV-Werte  $> 1$  eine Anreicherung und SUV-Werte  $< 1$  eine Abreicherung des Tracers bzw. eine erhöhte bzw. eine verminderte Aktivitätskonzentration in der untersuchten Region (Glatting et al., 2017; Mix, 2018).

## 2.2 Grundlagen Radiopharmaka

Für die Herstellung von Positronenemitter, die in der PET verwendet werden, stehen zwei Möglichkeiten zur Verfügung. Je nach Radionuklid, findet die Produktion in einem Zyklotron oder mit einem Generatorsystem statt. Anschließend folgt die Kopplung mit einem organaffinen Biomolekül.

Im Prinzip erfolgt die Darstellung von Tumorzielgewebe entweder über einen veränderten Metabolismus und die gesteigerte Proliferationsrate von Tumorzellen oder über die Adressierung der Tracer an spezifische, vermehrt exprimierte Oberflächenantigene der Tumorzellen. Im Aufbau der Tracer unterscheidet man dabei niedermolekulare, peptidbasierte Verbindungen und mit Radionukliden versehene Antikörper (Glatting et al., 2017).

### 2.2.1 $^{18}\text{F}$ -Fluordesoxyglucose

Zu den am häufigsten eingesetzten Radiotracer gehört  $^{18}\text{F}$ -Fluordesoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG): ein radioaktiv markiertes Glucoseanalogon. Dieses wird von Tumorzellen vermehrt aufgenommen, da die Tumorzellen in der Regel eine hohe Proliferationsrate aufweisen und konsekutiv einen gesteigerten Bedarf an Glucose zur Energiegewinnung haben. Somit werden an der Zelloberfläche vermehrt Glucosetransporter eingebaut. Es kommt zur vermehrten Aufnahme, jedoch zu keiner vollständigen Verstoffwechslung und somit zur Anreicherung von  $^{18}\text{F}$ -FDG. Dadurch wird es möglich, den veränderten Metabolismus über die PET nachzuweisen (Hämisch & Egger, 2007). Der klinische Einsatz von  $^{18}\text{F}$ -FDG ist jedoch für die PC-Diagnostik limitiert: PC-Zellen haben meist eine sehr niedrige Proliferationsrate, die sich in einem langsamen Wachstum und in einem niedrigen Glucosestoffwechsel äußert (Schöder et al., 2005; Jadvar, 2013). Zusätzlich kommt es auch zur Akkumulation des Tracers in

benignen Veränderungen der Prostata, was eine Differenzierung zu Malignität erschwert (Salminen et al., 2002).

### 2.2.2 11C-Acetat

Acetat wird in PC-Zellen zum einen für die Synthese von Fettsäuren und zum anderen für die Energiegewinnung gebraucht. Das Enzym Fettsäuresynthase ist in PC-Zellen in seiner Aktivität gesteigert. 11C-Acetat wird in Fettsäuren verstoffwechselt und in die Tumorzellmembran eingebaut (Knieß & Steinbach, 2009; Liu, 2006; Schiepers et al., 2008). So können mit 11C-Acetat Tumorzellen nachgewiesen werden. Jedoch stellten Kato et al. (2002) eine nicht ausreichende Differenzierungsmöglichkeit zwischen malignen, benignen veränderten und gesunden Prostatazellen fest. Sandblom et al. (2006) fanden in ihrer Studie heraus, dass es in 15 % der untersuchten Fälle zur Aufnahme des Tracers in gesunden Lymphknoten kam und dieser somit eine relativ hohe falsch-positiv Rate erzeugte.

### 2.2.3 Radioaktiv markierte Cholinanaloga

Cholin ist ein essentieller Nährstoff und wird für die Synthese von Phosphatidylcholin verwendet. Es ist unter anderem ein relevanter Baustein für Zellmembranen. Bei der malignen Transformation von Zellen und der damit einhergehenden erhöhten Zellteilungsrate steigt der Bedarf. Somit sind 11C und 18F markierte Cholinderivate Proliferationsmarker der PET (Knieß & Steinbach, 2009). Vor allem mit 11C oder 18F markierte Cholinanaloga wurden beim Einsatz der PET/CT zum Staging untersucht.

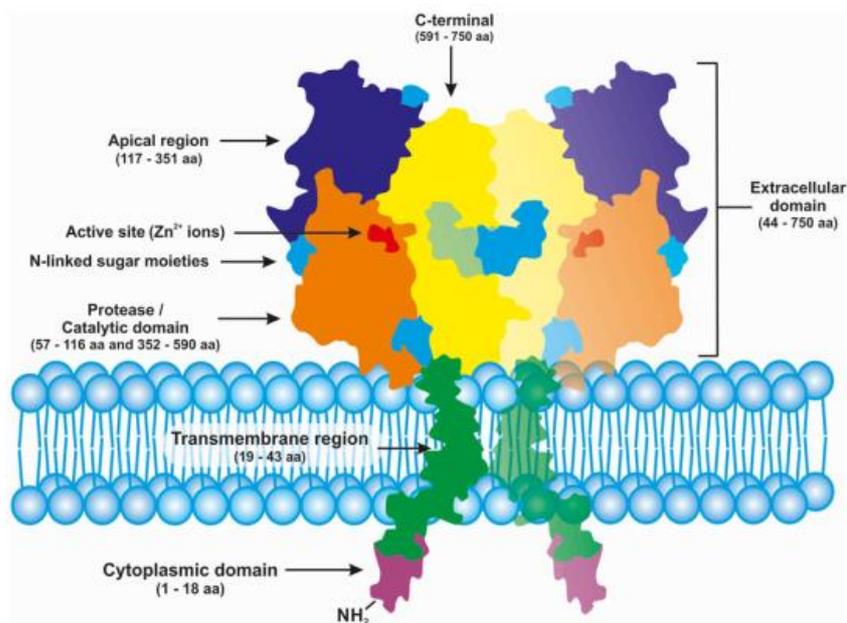
Eine große retrospektive Meta-Analyse von von Eyben und Kairemo (2014) über die diagnostische Performance von 11C und 18F markierten Cholinanaloga zeigte folgende Gütekriterien für die Detektion von pelvinen Lymphknotenmetastasen auf: es wurde eine gepoolte Sensitivität von 62 % und eine gepoolte Spezifität von 92 % erreicht. Außerdem ist eine weitere groß angelegte Meta-Analyse von Evangelista und Kollegen (2013) zu nennen. Sie zeigt eine Überlegenheit der PET/CT gegenüber der konventionellen Schnittbildgebung bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen. Die Gesamt-Sensitivität der PET/CT betrug 49,2 % und die Gesamt-Spezifität 95 %. Nitsch et al. (2016) fassen in einem Review ähnliche Ergebnisse zusammen. Jedoch korreliert die Sensitivität stark mit dem Risikoprofil des Patienten (Schiavina et al., 2018). Van den Bergh et al. (2005) kamen in ihrer Studie über den Einsatz von 11C-Cholin PET/CT bei Patienten mit intermediären Risiko zu niedrigeren Werten der Gütekriterien: die Sensitivität lag lediglich bei 8,2 % auf Template-Ebene und auf Patienten-Ebene bei 18,9 %. Für die Spezifität ergab sich ein Wert von 98,8 % auf Template-Ebene und auf Patienten-Ebene von 89,5 %. Daneben zeigten Beheshti und Kollegen (2010) auch eine starke Abhängigkeit der Sensitivität von 18F markierten Cholinanaloga von der Größe der Lymphknoten. In der Folge ist die diagnostische Performance der cholinbasierten PET/CT gemäß der aktuellen Studienlage nicht ausreichend genug und somit nicht für den klinischen Einsatz geeignet (Mottet et al., 2022).

### 2.3 PSMA-basierte Radiopharmaka

Eine Besonderheit stellt eine Gruppe von Radiotracer dar, die an das Prostata-spezifische-Membran-Antigen (PSMA) der PC-Zellen als Target binden. Vorteilhaft ist dabei, dass sie eine spezifische Tumorzelladressierung ermöglichen und sich stoffwechselunabhängig binden, gegensätzlich zu den bisher beschriebenen, unspezifischen Aufnahmeprozessen der Radiotracer über den Zellmetabolismus (Wängler & Wängler, 2017). Dieser Vorteil spiegelt sich möglicherweise auch in einer höheren diagnostischen Sensitivität wider, da ein besserer Tumor-Hintergrund-Kontrast erreicht werden kann.

PSMA ist ein Transmembran-Glykoprotein vom Typ II mit einer atomaren Masse von ungefähr 100 Kilodalton (Abb. 2). Der N-Terminus des Proteins besteht aus einem kurzen intrazellulären Anteil von 19 Aminosäuren und einem transmembranen Anteil mit 24 Aminosäuren. Der zytoplasmatisch gelegene Teil wird am N-Terminus verkürzt und auch als PSM' bezeichnet. Dieser Teil hat keine Enzymaktivität und seine Funktion ist bisher unklar (Horoszewicz et al., 1987; Heston, 1997; Grauer et al., 1998). Der C-Terminus als dritter und längster Teil aus 707 Aminosäuren liegt extrazellulär. In seiner Homodimerform ist PSMA enzymatisch aktiv, ähnlich wie die Glutamat-Carboxypeptidase II (Zink/Metalloprotease) (Leek et al., 1995).

Beim gesunden Prostataepithel, das die Drüsengänge auskleidet, wird PSMA vor allem am apikalen Zellpol exprimiert (DeMarzo et al., 2003). Besonders ist nun bei einer malignen Transformation der Prostatazellen einerseits, dass das Gen für PSMA (Folathydrolase-Gen 1) meistens aktiv bleibt und das Protein weiter exprimiert wird (O'Keefe et al., 1998). Andererseits kommt es zu einem Transfer von PSMA zum basolateralen Zellpol, also dem Lumen der Drüsen zugeneigt (Wright et al., 1995; Huang et al., 2003).



**Abbildung 2:** Schematische Darstellung des Transmembran-Glykoproteins PSMA in seiner Homodimerform; in Anlehnung an *Glutamate carboxypeptidase II in diagnosis and treatment of neurologic disorders and prostate cancer* (S. 856) von Bařinka et al. (2012)

PSMA eignet sich aus mehreren Gründen als hervorragendes Target sowohl in der nuklearmedizinischen Diagnostik als auch in der Therapie. Bei nahezu allen Prostatakrebszellen kommt es zu einer signifikanten Überexpression von PSMA um das 100 - 1000fache im Vergleich zu gesunden Prostatazellen (Mannweiler et al., 2009; Bostwick et al., 1998, Silver et al., 1997). Ursächlich könnte ein erhöhter Bedarf an Folaten und Polyglutamat-Folaten sein, die wiederum als Wachstumsbeschleuniger vermutet werden (Yao et al., 2010). Zudem zeigen diverse Studien eine positive Korrelation der PSMA Expression mit der Höhe des Gratings und des Stadiums der PC-Diagnose (Silver et al., 1997; Bostwick et al., 1998; Chang, 2004). Für die Bildgebung besonders von Bedeutung ist die Fähigkeit von PSMA, radioaktiv markierte Liganden über das aktive Zentrum, das an seiner extrazellulären Domäne liegt, zu binden und zu internalisieren. Die Liganden akkumulieren im Zellinneren. Durch die starke Anreicherung in der PC-Zelle ist eine hohe Bildqualität und eine hohe lokale Strahlendosis im Rahmen einer Therapie möglich (Rajasekaran et al., 2003; Gosh & Heston, 2004).

Zu berücksichtigen ist allerdings, dass PSMA auch auf intestinalen Zellen, renalen Tubuluszellen, Epithel der Speicheldrüsen und Astrozyten exprimiert wird. Zudem wird auch eine PSMA-Expression bei Neovaskularisationen von Kolon-, Mamma-, Nierenzell- und Urothelkarzinomen festgestellt (Chang et al., 1999; Silver et al., 1997; Samplaski et al., 2011). Neben peptid- oder antikörperbasierten Liganden haben sich in der radiopharmazeutischen Entwicklung vor allem die niedermolekularen PSMA-Inhibitor-Liganden durchgesetzt. Durch ihre Pharmakokinetik mit einer schnellen Verteilung und Aufnahme im Zielgewebe bleibt die Hintergrundaktivität bei gleichzeitig hoher Gewebepenetration gering. Durch die geringe Größe wird auch eine hohe Penetration in dichtem Tumorgewebe möglich. Die schnelle Metabolisierung und Exkretion schafft gute Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnisse und somit eine sensitive Bildgebung (Wängler & Wängler, 2017; Eiber et al., 2017b; Eder et al., 2012). Eine weitere Optimierung der Tracer erfolgte durch die Adaptation spezifischer Bindungsmotive am aktiven Zentrum von PSMA. Die Bindestelle von PSMA setzt sich aus zwei Taschen zusammen, die aus zwei Zinkionen, einem glutamatergen und einem lipophilen Anteil, bestehen. Für diese Bindung haben sich in letzten Jahren überwiegend harnstoffbasierte Motive durchgesetzt. Zwei Bindemotive werden häufig verwendet. Dazu gehören das Motif Glutamat-Harnstoff-Lysin (= EuK) und das etwas überlegenere Motif Glutamat-Harnstoff-Glutamat

(= EuE). Beide bringen einerseits eine hohe Affinität und Spezifität des Tracers gegenüber den Bindetaschen von PSMA mit sich, und zeigen andererseits eine schnelle Internalisierung in die PC-Zellen (Wurzer et al., 2020a). Ein weiterer Vorteil liegt in der einfachen chemischen Modifizierbarkeit (Wängler & Wängler, 2017; Eiber et al., 2017b; Eder et al., 2012). Über die Linker-Struktur wird ein Chelator für Radiometalle (z.B.  $^{68}\text{Ga}$ ) oder eine prosthetische Gruppe für Fluoride (z.B.  $^{18}\text{F}$ ) als radioaktive Substanzen angehängt (Eiber et al., 2017b).

### 2.3.1 $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-Liganden

Seit 2012 wird  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA als Radiotracer in der PET eingesetzt (Eder et al., 2012). Im letzten Jahrzehnt wurde beträchtlich an der Entwicklung von  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA gearbeitet. Der Nutzen in der PC-Diagnostik wurde durch diverse Studien und Meta-Analysen in einem Ausmaß

wissenschaftlich belegt, dass 2020 die erste Zulassung eines PSMA-Inhibitor-Liganden durch die *Food & Drug Administration* (FDA) erfolgte (FDA, 2020). Auch in Leitlinien wurde die Empfehlung hinsichtlich des Einsatzes von PSMA basierten PET/CT aktualisiert (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021; NCCN, 2020).

Maurer et al. (2016) konnten eine signifikante Überlegenheit einer <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT basierten Bildgebung hinsichtlich des präoperativen Lymphknotenstaging bei intermediate-risk und high-risk klassifizierten Patienten im Vergleich zur konventionellen Schnittbildgebung (CT) feststellen. Weitere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen bezüglich der diagnostischen Genauigkeit, Sensitivität und Spezifität der <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT, ebenfalls im Vergleich mit Bildern der MRT (Petersen et al., 2020; Petersen & Zacho, 2020; Wu et al., 2020; Tulsyan et al., 2017). Auch die Überlegenheit gegenüber cholinbasierten <sup>18</sup>F-Tracern ist vielfach belegt (Afshar-Oromieh et al., 2012; Weineisen et al., 2014).

Zentral für die Etablierung der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT als mögliche initiale Bildgebung zum Staging ist unter anderem die multizentrische proPSMA-Studie von Hofman et al. (2020). Hierbei wurde die <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT als signifikant überlegene Bildgebung gegenüber der CT bei als high-risk klassifizierten Patienten herausgearbeitet. Auch Hope et al. (2021) belegten zuletzt in einer bizenrischen Phase-III-Studie die hohe diagnostische Genauigkeit des Tracers für das Primärstaging der Lymphknoten im Beckenbereich.

### 2.3.2 <sup>18</sup>F-PSMA-Liganden

Neben den <sup>68</sup>Ga-PSMA basierten Tracern gibt es auch bei der Weiterentwicklung von <sup>18</sup>F-PSMA markierten Tracern in den letzten Jahren beträchtliche Fortschritte. Beispielsweise hat sich der Tracer <sup>18</sup>F-DCFPyL (= (2S)-2-[[[(1S)-1-carboxy-5-[(6-(<sup>18</sup>F)fluoranylpyridine-3-carbonyl)amino]pentyl]carbamoylamino]pentanedioic acid) in der Bildgebung bei der PC-Diagnostik mit ausreichendem diagnostischer Performance bewährt (Pienta et al., 2021; Jansen et al., 2021). Von der FDA wurde der Tracer erst kürzlich (2021) für die Bildgebung beim biochemischen Rezidiv zugelassen (FDA, 2021). Nachteilig scheint jedoch hier eine hohe Aktivität im Urogenitaltrakt, die die diagnostische Genauigkeit stört.

Daneben wurde eine weitere besonders vielversprechende Klasse von Liganden entwickelt: PSMA-Liganden, die sowohl mit <sup>18</sup>F als auch mit Radiometallen wie zum Beispiel Lutetium-177 markiert werden können. Diese Klasse von Tracern definieren den Begriff der Theranostik. Darunter fällt die Möglichkeit mit Tracern Diagnostik und Therapie zu vereinen (Wurzer et al., 2020a). Das Radiohybrid (rh) <sup>18</sup>F-rhPSMA-7, verfügbar in vier verschiedenen Diastereoisomeren, ist bisher am besten untersucht. Beispielsweise wurden hohe Detektionsraten bei Patienten mit biochemischen Rezidiv mit niedrigen PSA-Werten mit <sup>18</sup>F-rhPSMA-7 nach radikaler Prostatektomie (RP) erreicht (Eiber et al., 2020). Kroenke et al. (2020) untersuchten den Tracer im Einsatz für das Primärstaging bei high-risk klassifizierten Patienten. Auch hier zeigte sich der Tracer in der PET/CT deutlich der morphologischen Schnittbildgebung CT überlegen. Die diagnostische Performance ist mit der von <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 zu vergleichen. Eines der Diastereoisomere hat sich als Leitsubstanz für die klinische Entwicklung herausgestellt: <sup>18</sup>F-rhPSMA-7.3 setzte sich aufgrund seiner hohen Tumorzellakkumulation bei gleichzeitig geringem Uptake in Blut, Leber und Nieren gegenüber 7.1, 7.2 und 7.4 (Wurzer et al., 2020b) bei PC-Zellen tragenden Mäusen durch. Malaspina et al.

(2021) stellten einen hohen Uptake des Tracers auch bei an PC erkrankten Männern fest. Dabei zeigte sich im zeitlichen Verlauf der Untersuchungen auch ein zunehmender Tumor-Hintergrund-Kontrast. Tolvanen et al. (2021) stuften den Tracer als sicher und günstig bezüglich der Biodistribution und Strahlungsdosimetrie in der PET/CT ein. Rauscher et al. (2021) belegten jüngst in einer retrospektiven Studie, wie vielversprechend das  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3 in der Diagnostik bei Patienten mit biochemischen Rezidiv nach RP und zum Staging vor einer möglichen Salvage-Therapie ist. Dabei führte die PET/CT bei nahezu zwei Drittel aller Patienten zu einer Diskussion über eine Therapieplanänderung.

Aktuell befindet sich der Tracer in zwei Phase-III-Studien: für das Primärstaging im Rahmen der LIGHTHOUSE-Studie (National Library of Medicine, NCT04186819) und für das BCR im Rahmen der SPOTLIGHT-Studie (National Library of Medicine, NCT04186845).

In dieser Arbeit werden erste Daten zur diagnostischen Performance von  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3 PET/CT im Primärstaging im Vergleich zur Standardbildgebung CT retrospektiv analysiert und vorgestellt.

### 3 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einsatz von 18F-rhPSMA-7.3 in der PET/CT für das Primärstaging beim PC im Vergleich zur konventionellen CT-Schnittbildgebung zu untersuchen. Dafür wurde die diagnostische Performance beim Lymphknoten-Staging für beide Bildgebungsmodalitäten beurteilt. Drei erfahrene Untersucher befundeten retrospektiv Bilder der zwei Bildgebungsmodalitäten auf Lymphknotenmetastasen von Patienten mit Primärdiagnose PC. Um eine Validierung der diagnostischen Performance der Untersucher in der jeweiligen Bildgebungsmodalität zu ermöglichen, wurden für diese Studie Patienten ausgewählt, die sich einer radikalen Prostatektomie und einer erweiterten Lymphknotendisektion als Primärtherapie unterzogen. Die infrage kommenden Patienten waren demnach durch das Risikoprofil unfavorable intermediate-risk bis einschließlich very high-risk nach der NCCN (2020) definiert. Anhand des Vergleichs der Befunde der beiden Bildgebungsverfahren mit der histopathologischen Untersuchung der Lymphknoten konnte die diagnostische Performance ermittelt und beurteilt werden.

Folgende zentralen Fragestellungen wurden als Kern dieser Arbeit untersucht:

- Beschreibung der Tumorausdehnung in Patienten anhand der miTNM-Klassifikation durch die 18F-rhPSMA-7.3-PET und Untersuchung auf einen Zusammenhang zwischen NCCN-Risikogruppe und der Häufigkeit extraprostatischer Tumorerläsionen
- Vergleich der diagnostischen Performance der beiden Bildgebungsmodalitäten validiert durch die histopathologische Untersuchung der operativ entfernten Lymphknoten auf drei Ebenen:
  - Patienten-Ebene
  - Beckenhälfte-Ebene
  - Template-Ebene
- Bestimmung und Vergleich der Gütekriterien Sensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit von 18F-rhPSMA-7.3-PET und CT, validiert durch die Ergebnisse der histopathologischen Untersuchung der operativ entfernten Lymphknoten auf den drei genannten Ebenen
- Bestimmung und Vergleich der Interrater-Reliabilität der jeweiligen Bildgebungsmodalität auf allen drei Ebenen
- Untersuchung der lokalen Tumor-zu-Hintergrund Speicherung des Radiotracers 18F-rhPSMA-7.3 in Tumorerläsionen der Prostata im Verhältnis zur Retention in der Harnblase

## 4 Material und Methoden

### 4.1 Studiendesign

Die Patientendaten für diese retrospektive Analyse stammen aus der Datenbank der Nuklearmedizinischen Klinik am Universitätsklinikum rechts der Isar der Technischen Universität München. Die Genehmigung für die Studie erfolgte durch die örtliche Ethikkommission der Technischen Universität München (Zulassung 99/19). Diese Zulassung ermöglicht die Verwendung aller PSMA-basierten Daten zu wissenschaftlichen Zwecken im Klinikum rechts der Isar. Zudem lag die Einverständniserklärung zur retrospektiven pseudonymisierten Datenauswertung von allen Patienten vor.

Es wurden die Daten von allen Patienten mit bioptisch gesichertem PC ausgewertet, die im Zeitraum von November 2018 bis April 2020 eine 18F-rhPSMA-7.3 PET/CT zum Primärstaging im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München erhielten. Dieser Patientenpool wurde als sogenannte Gesamt-Kohorte definiert. Aus der Gesamt-Kohorte wurde dann die Subkohorte (Validierungs-Kohorte) gebildet. Die zusätzlichen Kriterien für den Einschluss in diese Subkohorte waren:

- keine neoadjuvante Therapie vor der 18F-rhPSMA-7.3 PET/CT-Untersuchung
- eine radikale Prostatektomie und eine erweiterte Lymphadenektomie als kurative Therapie durchgeführt im Klinikum rechts der Isar mit entsprechend vorliegender Histopathologie
- Patienten mit dem Risikoprofil unfavorable intermediate-risk bis einschließlich very high-risk, gemäß der NCCN-Einteilung

Die Anwendung des Radiotracers 18F-rhPSMA-7.3 war entsprechend dem deutschen Arzneimittelgesetz (AMG §13 2b) und der zuständigen Aufsichtsbehörde (Regierung von Oberbayern) erfolgt.

### 4.2 Datenerfassung

Die für die Studie relevanten Patientendaten wurden aus dem elektronischen Krankenhausinformationssystem (SAP) mit Zugang zu archivierten Patientenakten, Arztbriefen, Laborwerten, Bildgebungsbefunden, Pflege-, OP- und Pathologieberichten und dem Bildablage- und Kommunikationssystem (PACS) des Klinikums rechts der Isar ausgelesen. Für die Erfassung der Daten wurde mit einer Excel-Tabelle von Microsoft Office (Version 2020) gearbeitet. Die Erstellung der Tabelle erfolgte an klinikinternen, passwortgeschützten Computern in der Nuklearmedizinischen Klinik am Klinikum rechts der Isar. Folgende Parameter wurden erfasst:

- Geburtsdatum der Patienten
- Datum der Erstdiagnose, initialer PSA-Wert, initialer GS
- NCCN-Risikogruppe
- PSA-Wert zum Zeitpunkt PET/CT-Untersuchung
- Durchführung einer neoadjuvanten Therapie vor der PET/CT-Untersuchung
- Daten zur CT- bzw. PET/CT-Untersuchung:
  - Datum
  - Patientengewicht
  - injizierte Aktivität in MBq
  - Zeit pro Bettposition in mm/s
  - Zeit zwischen Radiopharmakoninjektion und Bildaufnahme
  
- miTNM-Klassifikation aus dem Routinebefund
- Daten zur Therapie:
  - Datum der Primärtherapie
  - Form der Primärtherapie wenn verfügbar (alleinige RP, RP + Radiotherapie, RP + Chemotherapie, RP + Brachytherapie, RP + Hormontherapie)
  - ggf. Zeit zwischen der PET/CT-Untersuchung und Operation
  
- pathologische TNM- Klassifikation anhand des Resektats der Operation:
  - Tumorausdehnung
  - Node-Status: Gesamtanzahl entnommener Lymphknoten, Anzahl positiver Lymphknoten, Einteilung der positiven Lymphknoten nach Lokalisation (A./V. iliaca communis, interna, externa, Fossa obturatoria)
  - Metastasen
  - Status Residualtumor
  - Perineurale Invasion
  - Lymphgefäß-Invasion
  - Venenstatus
  - Grading
  - GS
  - Tumorentität

### 4.3 Patientenkollektiv

Die Gesamt-Kohorte (= N) setzte sich aus 279 Patienten zusammen. 196 Patienten wurden den Einschlusskriterien entsprechend für die Validierungs-Kohorte (= n) ausgeschlossen:

- 16 Patienten mit neoadjuvanter Therapie vor der PET/CT-Untersuchung
- 21 Patienten mit definitiver Radiotherapie in kurativem Sinne
- 159 Patienten, die nicht im Klinikum rechts der Isar primär therapiert wurden

Die Subgruppe (Validierungs-Kohorte) bestand demnach aus 83/279 Patienten (29,7 % der Gesamt-Kohorte) mit dem Risikoprofil unfavorable intermediate-risk bis einschließlich very high-risk, gemäß der NCCN-Einteilung (2020), welche eine radikale Prostatektomie und eine erweiterte Lymphknotendissektion erhielten.

Das mediane Alter der Gesamt-Kohorte betrug 70 Jahre (Interquartilsabstand [IQA]: 63 - 76 Jahre). In der Validierungs-Gruppe lag der Median bei 66 Jahren (IQA: 62 - 74 Jahre).

Der mediane PSA-Wert zum Zeitpunkt der Bildgebung lag bei der Gesamt-Kohorte bei 13,0 ng/ml (IQA: 7,2 - 26,9 ng/ml) und in der Validierungs-Kohorte bei 11 ng/ml (IQA: 7,0 - 17,8 ng/ml). Der häufigste ISUP-Grad betrug 5 (N = 85/279; 30,5 %) bzw. 3 (n = 25/83; 30,1 %) und die häufigste NCCN-Risikogruppe war high-risk (N = 107/279; 38,4 %) bzw. unfavorable intermediate-risk (n = 36/83; 43,4 %) in der Validierungs-Kohorte. Die erfassten klinischen Patientendaten und Untersuchungsparameter sind in Tabelle 7 vollständig aufgeführt.

<b>Merkmal</b>	<b>Gesamt-Kohorte</b>	<b>Validierungs-Kohorte</b>
Anzahl der Patienten; N; n (%):	279 (100 %)	83 (29,7 %)
Alter in Jahren; Median (IQA):	70 (63 - 76)	66 (62 - 74)
PSA-Wert* in ng/ml; Median (IQA):	13,0 (7,2 - 26,9)	11 (7,0 - 17,8)
ISUP Grading**; N (%):		
1 (GS: 2-6)	13 (4,7 %)	0 (0 %)
2 (GS: 7 = 3+4)	46 (16,5 %)	15 (18,1 %)
3 (GS: 7 = 4+3)	61 (21,9 %)	25 (30,1 %)
4 (GS: 8)	65 (23,3 %)	23 (27,7 %)
5 (GS: 9 - 10)	85 (30,5 %)	19 (22,9 %)
NCCN-Risikogruppe:		
very low-risk	1 (0,4 %)	0 (0 %)
low-risk	7 (2,5 %)	0 (0 %)
favorable intermediate-risk	18 (6,5 %)	0 (0 %)
unfavorable intermediate-risk	74 (26,5 %)	36 (43,3 %)
high-risk	107 (38,4 %)	32 (38,6 %)
very high-risk	72 (25,8 %)	15 (18,1 %)
Zeit zwischen PET/CT und Operation in Tagen; Median (IQA):		29 (15 - 46)
Pathologische Tumorausdehnung, N (%):		
≤ pT2c		28 (33,7 %)
pT3a		18 (21,7 %)
≥ T3b		37 (44,6 %)
Pathologische Lymphknotenstatus, N (%):		
pN0		59 (71,1 %)
pN1		24 (28,9 %)
Median der größten operativ entfernten Lymphknotenmetastase in mm (Spannweite):		8 (1,5 - 55)

\* bei zwei Patienten der Gesamt-Kohorte waren die entsprechenden PSA-Werte nicht verfügbar, \*\* ISUP-Grade waren für neun Patienten der Staging- und ein Patient der Validierungs-Kohorte nicht verfügbar.

**Tabelle 7:** Patientenmerkmale der Gesamt-Kohorte (N = 279). Alle Patienten erhielten eine 18F-rhPSMA-7.3 PET/CT für das Primärstaging zwischen November 2018 und April 2020. Die Patienten der Validierungs-Kohorte ohne neoadjuvante Therapie erhielten eine Operation als kurative Therapie im Klinikum rechts der Isar; in Anlehnung an *Utility of 18F-rhPSMA-7.3 positron emission tomography for imaging of primary prostate cancer and pre-operative efficacy in N-staging of unfavorable intermediate to very high-risk patients validated by histopathology* (S. 23) von Langbein et al. (2022)

#### 4.4 18F-rhPSMA-7.3 PET/CT-Untersuchung

Das Radioisotop  $^{18}\text{F}$  (mittlere Aktivität  $89 \pm 14$  GBq, Spannweite 31 - 130 GBq) wurde in einem PETtrace 880 Zyklotron (General Electric) am Klinikum rechts der Isar hergestellt. Die Radiosynthese von  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3 erfolgte automatisiert in einem Reinraum der Klasse D nach den aktuellen *Good Manufacturing Practice* (GMP)-Richtlinien. Der Ligand rhPSMA wurde mit einem EuE-Bindemotif (PSMA-Bindestelle) und einem Silizium-Fluorid-Akzeptor (SiFA) versehen. Der Tracer wurde dabei innerhalb von 16 Minuten mit einer Ausbeute von  $49,2 \pm 8,6$  % erhalten (Wurzer et al., 2021).

Bei allen Patienten erfolgte vorab eine Kontrolle des Kreatininwertes und des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH). Somit wurden etwaige Kontraindikationen für eine Kontrastmittelgabe (Iomeron 300) ausgeschlossen.

Die Patienten wurden über die PET/CT-Untersuchung unter Einsatz des bisher noch nicht zugelassenen Tracers  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3 aufgeklärt, wie im Abschnitt 4.1 beschrieben. Die Zustimmung zur Untersuchung umfasste gleichzeitig eine allgemeine Einverständniserklärung zur Verwendung der Daten zu wissenschaftlichen Zwecken.

Für die  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3 PET/CT-Untersuchung wurde der Radiotracer den Patienten über einen intravenösen Zugang als Bolus verabreicht. Die mediane Aktivität betrug 335 MBq (Spannweite 301 - 372 MBq). Die Verabreichung erfolgte im Median 72 Minuten (Spannweite: 65 - 80 Minuten) vor der Untersuchung. Gleichzeitig mit der Applikation von  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3 erfolgte die Injektion von Furosemid (20 mg) intravenös. Die Patienten wurden gebeten, vor der Untersuchung die Blase zu entleeren. Die PET/CT-Untersuchung wurde mit einem Biograph mCT-Durchflussscanner (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) durchgeführt, einem Hybridgerät mit CT- und PET-Funktion mit sequentieller Bildakquisition. Etwa 80 Sekunden nach der intravenösen Injektion von Iomeron 300 (gewichtsadaptiert, 1,5 ml/kg Körpergewicht) und oraler Aufnahme von 300 mg Ioxitalamate (Telebrix, Guerbet), einem verdünnten Kontrastmittel, wurden in einem ersten Scan die CT-Schnittbilder erstellt. Die Anfertigung erfolgte in der portalvenösen Phase. Danach wurde in einem zweiten Scan die PET-Untersuchung durchgeführt. Diese Bilder wurden dabei in einem 3D-Modus mit einer Akquisitionszeit von zwei Minuten pro Bettposition in flow-Technik mit einer Geschwindigkeit von 1,1 mm/s des Positionswechsels vom Untersuchungsbett aufgenommen. Anschließend erfolgte eine Korrektur der emittierten Daten hinsichtlich Zufallsereignissen, Streuungsereignissen, Totzeit und Dämpfung.

Die Rekonstruktion der Daten erfolgte iterativ durch einen *Ordered Subset Expectation Maximization* (OSEM 3-D)-Algorithmus mit vier Iterationen und acht Subsets. Die Bilder wurden durch einen weichen Gauß'schen Filter mit fünf mm Halbwertsbreite geglättet.

#### 4.5 Routinebefund der $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3 PET/CT

Für die Beschreibung der Tumorausdehnung anhand der PET/CT wurde die mTNM-Klassifikation nach dem PROMISE-System verwendet (Eiber et al., 2018). Damit wurde eine standardisierte Beschreibung der lokalen Tumorausdehnung, die Detektion von pelvinen und extrapelvinen Lymphknotenmetastasen, von visceralen und von Knochenmetastasen

gewährleistet. Der Routinebefund wurde von Fachärzten und Fachärztinnen für Nuklearmedizin und Radiologie des Klinikums rechts der Isar erstellt bzw. supervidiert.

#### 4.6 Histopathologie der pelvinen Lymphknoten

Patienten der Validierungs-Kohorte erhielten eine radikale Prostatektomie und eine erweiterte Lymphknotendisektion. Bei der erweiterten Lymphknotendisektion werden Lymphknoten entsprechend Template an der rechten und linken A./V. iliaca communis, der linken und rechten A./V. iliaca interna und externa, und aus der rechten und linken Fossa obturatoria entnommen. Wurden durch die 18F-rhPSMA-7.3 PET/CT positive Lymphknoten außerhalb dieser Regionen angezeigt, etwa präsakral oder pararektal, wurden diese zusätzlich entfernt. Für die operative Vorgehensweise zur erweiterten Lymphadenektomie wird auf die Arbeit von Heck et al. (2014) verwiesen. Am Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München erfolgte die standardisierte histologische Untersuchung der entnommenen Lymphknoten gemäß Template.

#### 4.7 Re-Evaluation der PET/CT- und CT-Untersuchung durch erfahrene Untersucher

Für die Studie wurden drei erfahrene Untersucher mit drei, sechs und neun Jahren Erfahrung in der PSMA-PET-Bildgebung eingesetzt. Sie befundeten die CT- und PET/CT-Schnittbilder unabhängig voneinander und geblendet hinsichtlich der postoperativen Histopathologie.

Die pelvinen Lymphknoten wurden dabei gemäß des oben erläuterten Templates (siehe 4.6) beurteilt. Dabei wurde eine 5-Punkt-Likert-Skala eingesetzt: 1 (sichere Tumormanifestation), 2 (wahrscheinliche Tumormanifestation), 3 (nicht eindeutig), 4 (wahrscheinlich benigne) und 5 (sicher benigne).

Zuerst befundeten die Untersucher die morphologischen Schnittbilder der kontrastmittelgestützten CT. Die Interpretation der Bilder erfolgte demnach anhand der anatomischen und strukturellen Auffälligkeiten der Lymphknoten im Bereich des kleinen Beckens.

Nach einem zeitlichen Abstand von mindestens vier Wochen erfolgte die Befundung der PET-Scans. Dabei wurden die CT-Schnittbilder lediglich zur anatomischen Zuordnung des tumorverdächtigen Uptakes des Tracers in den Lymphknoten verwendet. Für die quantitative Auswertung der Aktivitätskonzentrationen des Tracers wurde standardmäßig der SUV verwendet.

Zur Validierung bzw. Erhebung der diagnostischen Performance der erhobenen PET/CT- und CT-Befunde der Untersucher erfolgte anschließend der Vergleich mit den Ergebnissen der histopathologischen Untersuchung, die den Untersuchern zum Zeitpunkt der Befundung nicht zugänglich waren. Die Validierung bzw. der Abgleich der N-Staging-Befundungen mit der Histopathologie des pelvinen Lymphknotenbefalls erfolgte dabei auf drei Ebenen: auf Patienten-Ebene (positiver vs. negativer Lymphknotenbefund beim Patient), Beckenhälfte-Ebene (rechte vs. linke Beckenhälfte betroffen) und Template-Ebene (gemäß Standard-Template der Lymphknotenentfernung: A./V. iliaca communis, interna, externa und Fossa obturatoria).

Weiterhin wurden die Ergebnisse der Untersucher untereinander für jede Bildgebungsmodalität und auf jeder Ebene verglichen, um die Interrater-Reliabilität zu beurteilen.

In einem weiteren Schritt wurden bei den PET/CT-Untersuchungen der Validierungs-Kohorte der höchste SUV<sub>max</sub> und der SUV<sub>mean</sub> der lokalen Tumorkläsion der Prostata sowie der Harnblase als Hintergrund gemessen. Die Werte wurden jeweils ins Verhältnis gesetzt. Die Messung des jeweiligen SUVs erfolgte hier über die Segmentierung der Regionen mittels *Isocontur-volumes-of-interest* (VOI). Der verwendete Schwellenwert zur Aktivitätsmessung innerhalb der untersuchten VOI wurde auf 40% über dem SUV<sub>max</sub> festgelegt.

#### 4.8 Statistische Datenauswertung

Die Auswertung der Daten erfolgte anhand der Statistiksoftware R (Version 4.0.5., 2014; Wien, Österreich), der MedCalc-Software (Version 13.2.0, 2014; Ostende, Belgien) und dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics (Version 20.0., 2011; New York, USA).

Das Signifikanzniveau wurde für alle Analysen auf  $\alpha = 5\%$  (bzw.  $p < 0,05$ ) festgelegt. Die Angabe der Konfidenzintervalle erfolgte mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% den wahren Wert zu überdecken.

Alle Patientenparameter wurden auf Normalverteilung geprüft. Bei fehlender Normalverteilung wurde entsprechend der Median und der Interquartilsabstand (IQA) angegeben.

Um einen Zusammenhang zwischen der NCCN-Risikogruppe (very low-risk, low-risk, favorable intermediate-risk, unfavorable intermediate-risk, high-risk, very low-risk) und der Häufigkeit von extraprostatatischen Tumorkläsionen anhand der Kategorien N0/N1 und M0/M1 (M1 = M1a, M1b und M1c zusammen) zu bestimmen, wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson durchgeführt. Die Nullhypothese beinhaltete dabei die Annahme der Unabhängigkeit zwischen der Risikogruppe und der Häufigkeit der extraprostatatischen Tumorkläsionen, die Alternativhypothese hingegen eine Abhängigkeit.

Für die Bewertung der diagnostischen Performance beider Bildgebungsmodalitäten wurden *receiver-operating-characteristic*-Kurven (ROC-Kurve) für jeden der drei Untersucher auf jeder der drei Ebenen erstellt. Dafür wurde aus der Software R das Packet pROC (Robin et al., 2011) verwendet. Als Maß für die Performance der Bildgebungsmodalitäten wurden dann jeweils die Flächen unter der Kurve (*area-under-the-curve* = AUC) ermittelt und miteinander verglichen. Die Nullhypothese war durch die Annahme definiert, keinen Unterschied in den beiden Modalitäten hinsichtlich der diagnostischen Performance zu finden. Die Alternativhypothese hingegen nahm an, dass sich die Modalitäten unterscheiden. Für den Vergleich auf Patienten-Ebene erfolgte die Testung nach DeLong und Kollegen (1988). Um die Mehrfachbewertungen innerhalb eines Patienten zu berücksichtigen, wurde für die AUC-Analyse auf Beckenhälfte-Ebene und Template-Ebene die Methode nach Obuchowski (1997) verwendet.

Die Gütekriterien Sensitivität und Spezifität wurden über eine Dichotomisierung der 5-Punkt-Likert-Skala Ergebnisse ermittelt. Um einen praxisnahen Ansatz aus dem klinischen Alltag zu berücksichtigen, wurden uneindeutige Befunde (= 3) als positiv gewertet. Sensitivität,

Spezifität und diagnostische Genauigkeit wurden für jeden Untersucher und auf jeder Ebene berechnet. Um die kumulativen diagnostischen Ergebnisse aller drei Untersucher zu ermitteln, erfolgte bei Unstimmigkeiten die Einteilung in positive oder negative Befunde nach einem Mehrheitsvotum (beispielsweise 2:1). Die Konfidenzintervalle wurden für die Analyse auf Patienten-Ebene bei dieser Erhebung geschätzt. Zur Analyse der Ergebnisse auf Beckenhälfte-Ebene und Template-Ebene wurden logistische verallgemeinerte Schätzungsgleichungsmodelle an die Daten angepasst. Somit wurde die Korrelation mehrerer Beobachtungen bei demselben Patienten berücksichtigt (Smith & Hadgu, 1992; Zeger & Liang, 1986). Es wurde eine unabhängige Korrelationsstruktur für das verallgemeinerte Schätzungsgleichungsmodell angenommen. Hierbei wurde das Paket *geepack* (Højsgaard et al., 2005) der Software R verwendet.

Um die Interrater-Reliabilität innerhalb der jeweiligen Bildgebungsmodalität zu beurteilen, wurde als statistische Maß das Multi-Rater Kappa ( $\kappa$ ) von Hale & Fleiss (1993) verwendet. Die Bewertung der Zuverlässigkeit in der Übereinstimmung zwischen den Untersuchern wurde auf jeder Ebene beurteilt. Die Interpretation von  $\kappa$  erfolgte anhand der Reproduzierbarkeitsklassifikation von Landis und Koch (1977):  $\kappa < 0,21$  etwas Übereinstimmung,  $\kappa = 0,21 - 0,40$  ausreichende Übereinstimmung,  $\kappa = 0,41 - 0,60$  moderate Übereinstimmung,  $\kappa = 0,61 - 0,80$  beachtliche und  $\kappa = 0,81 - 1,00$  fast perfekte Übereinstimmung. Eine Signifikanz zwischen den beiden Bildgebungsmodalitäten war gegeben, wenn sich die 95 %-Konfidenzintervalle nicht überlappten.

## 5 Ergebnisse

### 5.1 Häufigkeitsverteilung der Tumorerläsionen und Korrelation zur Risikogruppe

Der Befund der mTNM-Klassifikation bezüglich der Tumorausdehnung, der Lymphknoten- und der Fernmetastasen wurden aus den klinischen Routinebefunden der Nuklearmedizin und Radiologie des Klinikums rechts der Isar entnommen.

Innerhalb der Gesamt-Kohorte wurde bei 275/279 Patienten (98,6 %) eine lokale Tumorerläsion in der Prostata in der PET/CT festgestellt. Für 106/279 Patienten (38,0 %) war die PET positiv hinsichtlich eines pelvinen Lymphknotenbefalls und für 46/279 Patienten (16,5 %) positiv in extraregionären Lymphknoten. Bei 65/279 Patienten (23,3 %) wurden Knochenmetastasen und bei 5/279 Patienten (1,8 %) viscerale Metastasen in der PET/CT beschrieben.

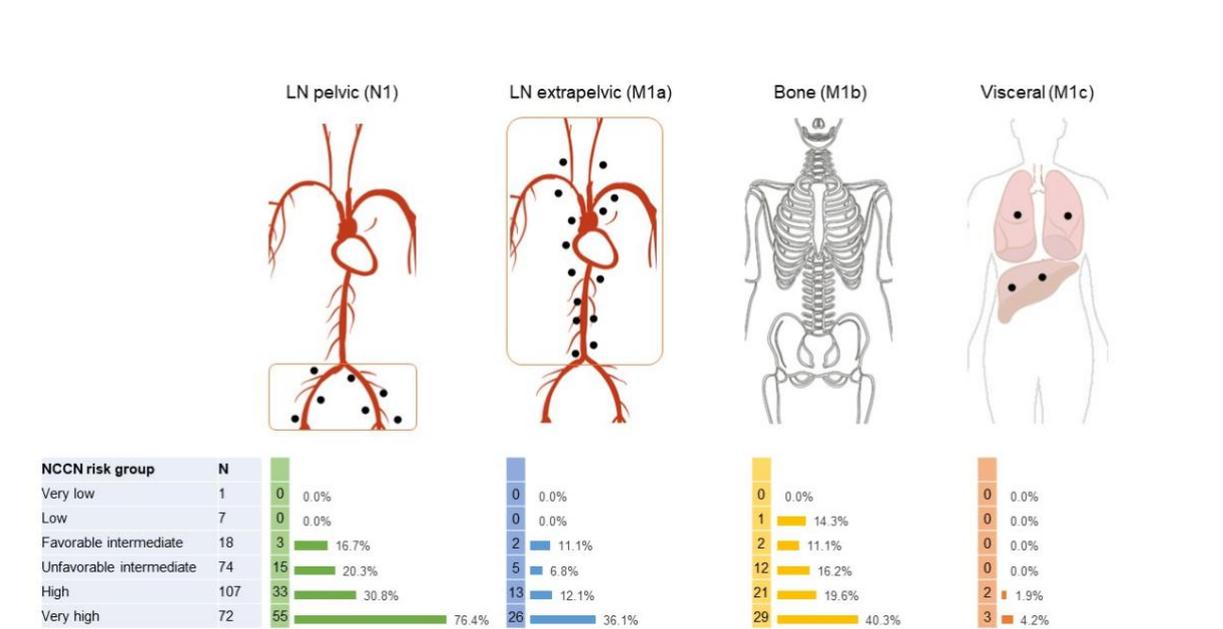
Bei 156/279 Patienten zeigte sich in der Bildgebung ein lokal begrenztes PC ohne weitere Metastasen (N0M0). Bei 42/279 Patienten wurde zusätzlich ein lokoregionärer Lymphknotenbefall festgestellt (N1M0). 15/279 Patienten wurden in N0 oder N1/M1a kategorisiert, also mit extraregionärem Lymphknotenbefall ohne weitere distante Metastasierung. Weitere 15 Patienten zeigten neben dem Lokalbefund der Prostata nur Knochenmetastasen (N0M1b). Die Ergebnisse sind vollständig in Tabelle 8 aufgeführt.

Lokalisation der Tumorerläsion (TNM-Klassifikation)	Patienten N (%)
N0, M0	156 (55,1 %)
N1, M0	42 (15,0 %)
N0 oder N1, M1a = 1, M1b = 0, M1c = 0	15 (5,4 %)
N0, M1a = 0, M1b = 1, M1c = 0	15 (5,4 %)
M1c = 1	5 (1,8 %)
N0 oder N1, M1a + M1b = 1, M1c = 0	26 (9,3 %)
N1, M1a = 0, M1b = 1, M1c = 0	20 (7,2 %)

**Tabelle 8:** Häufigkeitsverteilung der Tumorerläsionen nach Patientenanzahl (Gesamt-Kohorte, N = 279); in Anlehnung an *Utility of 18F-rhPSMA-7.3 positron emission tomography for imaging of primary prostate cancer and pre-operative efficacy in N-staging of unfavorable intermediate to very high-risk patients validated by histopathology* (S. 3 in Supplemental Materials) von Langbein et al. (2022)

In Abbildung 3 ist die Häufigkeitsverteilung für einen extraprostatistischen Tumorerbefall (jeweils für einen regionären, extraregionären Lymphknotenbefall, Knochenbefall und visceralen Befall) in Abhängigkeit der NCCN-Risikogruppe für die Gesamt-Kohorte aufgeführt.

Der Chi-Quadrat Test nach Pearson für eine Korrelation zwischen NCCN-Risikogruppe und einem regionären Lymphknotenbefall (N1) ergab:  $\chi^2(5) = 65,6$ ,  $p < 0,001$ . Für die Korrelation zwischen Risikogruppe und dem Vorliegen von Fernmetastasen (M1) dagegen lagen die Werte bei:  $\chi^2(5) = 31,4$ ,  $p < 0,001$ .

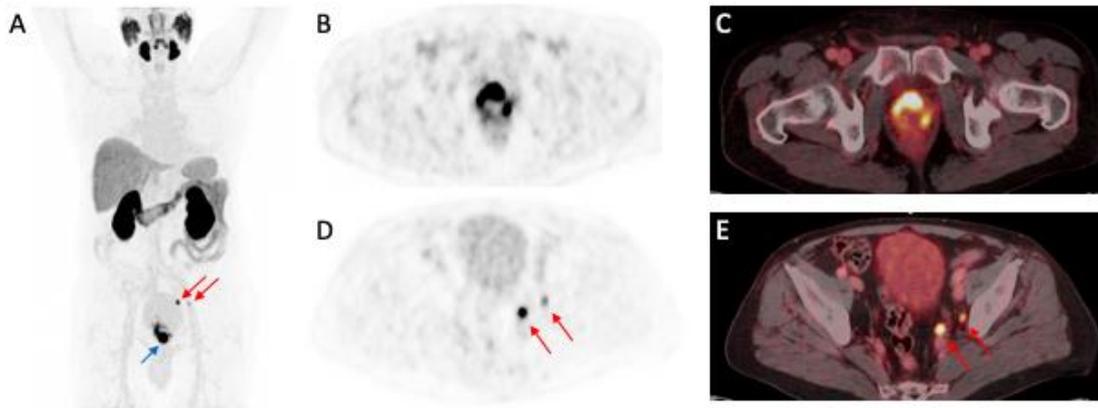


**Abbildung 3:** Häufigkeitsverteilung des extrapostatischen Tumorbefalls in Abhängigkeit der NCCN-Risikogruppe. Veranschaulicht für die Gesamt-Kohorte (N = 279); in Anlehnung an *Utility of 18F-rhPSMA-7.3 positron emission tomography for imaging of primary prostate cancer and pre-operative efficacy in N-staging of unfavorable intermediate to very high-risk patients validated by histopathology* (S. 27) von Langbein et al. (2022)

Innerhalb der Validierungs-Kohorte war die PET nach dem Routinebefund bei 82 (98,8 %) von 83 (100%) positiv. Bei 20/83 (24,1 %) Patienten war die Untersuchung positiv hinsichtlich lokalem Tumorbefund der Prostata und einem Befall der pelvinen Lymphknoten (N1M0). Bei sieben Patienten erfolgte eine radikale Prostatektomie trotz Fernmetastasen. Dazu gehörten ein Patient mit ausschließlich extraregionärem Lymphknotenbefall, kategorisiert als M1a, und sechs Patienten mit lediglich Knochenmetastasen, kategorisiert als M1b.

## 5.2 Diagnostische Performance von 18F-rhPSMA-7.3 PET/CT und CT

In Abbildung 4 ist ein Beispiel einer 18F-rhPSMA-7.3 PET/CT-Untersuchung dargestellt.



**Abbildung 4:** 18F-rhPSMA-7.3 PET/CT-Untersuchung eines 72-jährigen Patienten (high-risk Konstellation); A: Maximumintensitätsprojektion (MIP), blauer Pfeil zeigt Primärtumor der Prostata; A+D: rote Pfeile zeigen Lymphknotenmetastasen, die histopathologisch bestätigt wurden (pT3b, pN1 (2/34), GS: 3+4 = 7b; B+C: PET-Bilder; D+E: PET/CT-Schnittbilder; in Anlehnung an *Utility of 18F-rhPSMA-7.3 positron emission tomography for imaging of primary prostate cancer and pre-operative efficacy in N-staging of unfavorable intermediate to very high-risk patients validated by histopathology* (S. 28) von Langbein et al. (2022)

Kumulativ wurden in der Validierungs-Kohorte 1763 Lymphknoten operativ entfernt. Im Median wurden pro Patient 20 Lymphknoten (IQA: 15 - 27) entnommen. Der Median der größten operativ entfernten Lymphknotenmetastase lag bei 8 mm (Spannweite 1,5 - 55 mm). Bei 24/83 Patienten (29 %) wurden tumorbefallene Lymphknoten nachgewiesen, bei 33/166 (20 %) histopathologisch positive Beckenhälften und bei 48/420 (11 %) histopathologisch positive Templates.

## 5.2.1 AUC-Analyse

Der auf den ROC-Kurven basierte AUC-Vergleich zwischen der 18F-rhPSMA-7.3 PET und der morphologischen CT-Schnittbildgebung ergab auf Patienten-Ebene höhere AUC-Werte für die PET, jedoch nur für Untersucher 2 statistisch signifikant. Auf der Beckenhälften-Ebene und auf der Template-Ebene zeigte die PET eine signifikant höhere AUC für alle drei Untersucher (Tab. 9).

	Untersucher	18F-rhPSMA-7.3 PET/CT	CT	p-Wert
		AUC (KI: 95 %)	AUC (KI: 95 %)	
<b>Patienten- Ebene</b>	1	0,821 (0,716 - 0,926)	0,724 (0,606 - 0,843)	0,09774
	2	0,850 (0,738 - 0,963)	0,672 (0,526 - 0,817)	<b>0,01226</b>
	3	0,829 (0,720 - 0,939)	0,779 (0,662 - 0,896)	0,2785
<b>Beckenhälfte- Ebene</b>	1	0,841 (0,745 - 0,938)	0,699 (0,597 - 0,800)	<b>0,01195</b>
	2	0,853 (0,762 - 0,944)	0,657 (0,557 - 0,757)	<b>0,00041</b>
	3	0,817 (0,708 - 0,925)	0,699 (0,602 - 0,795)	<b>0,02655</b>
<b>Template- Ebene</b>	1	0,796 (0,726 - 0,865)	0,645 (0,579 - 0,712)	<b>6,879e<sup>-05</sup></b>
	2	0,822 (0,759 - 0,885)	0,652 (0,568 - 0,736)	<b>0,00045</b>
	3	0,847 (0,772 - 0,922)	0,630 (0,551 - 0,710)	<b>1,062e<sup>-07</sup></b>

**Tabelle 9:** AUC-Analyse und Angabe der Konfidenzintervalle (in Klammern). Auf Patienten-Ebene: Test nach DeLong et al. (1988); Beckenhälfte- und Template-Ebene: Test nach Obuchowski (1997); in Anlehnung an *Utility of 18F-rhPSMA-7.3 positron emission tomography for imaging of primary prostate cancer and pre-operative efficacy in N-staging of unfavorable intermediate to very high-risk patients validated by histopathology* (S. 25) von Langbein et al. (2022)

### 5.2.2 Gütekriterien

Die folgenden Angaben zu den Gütekriterien Sensitivität, Spezifität und der diagnostischen Genauigkeit der beiden Bildgebungsmodalitäten beziehen sich auf das kumulierte Ergebnis der Untersucher, das aus dem Mehrheitsvotum resultierte.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für die Gütekriterien der **18F-rhPSMA-7.3 PET-Untersuchung** für alle drei Ebenen aufgeführt:

#### Patienten-Ebene:

Die Untersucher gaben einen positiven Lymphknotenbefall bei 18 von 83 Patienten an. 16 positive PET-Befundungen konnten anhand der Histopathologie als richtig positiv bestätigt werden. Zwei wurden hingegen falsch positiv beurteilt. Von den restlichen 65 Patienten, anhand der PET-Bilder von den Untersuchern als N0 kategorisiert, wurden 57 richtig negativ und acht falsch negativ befundet.

- |                      |        |                          |
|----------------------|--------|--------------------------|
| • Sensitivität       | 66,7 % | (95 % KI: 44,7 - 83,6 %) |
| • Spezifität         | 96,6 % | (95 % KI: 87,3 - 99,4 %) |
| • Diagn. Genauigkeit | 88,0 % | (95 % KI: 78,5 - 93,8 %) |

#### Beckenhälfte-Ebene:

Auf Ebene der Beckenhälfte (rechts vs. links) waren 25/166 Beckenhälften als tumorbefallen befundet. 23 davon, histologisch validiert, waren richtig positiv, zwei hingegen falsch positiv bewertet. 141 Beckenhälften hingegen wurden als tumorfrei bewertet, davon waren 131 richtig negativ und 10 falsch negativ beurteilt.

- |                      |        |                          |
|----------------------|--------|--------------------------|
| • Sensitivität       | 69,7 % | (95 % KI: 50,0 - 84,1 %) |
| • Spezifität         | 98,5 % | (95 % KI: 94,3 - 99,6 %) |
| • Diagn. Genauigkeit | 92,8 % | (95 % KI: 87,4 - 96,0 %) |

#### Template-Ebene:

- |                      |        |                          |
|----------------------|--------|--------------------------|
| • Sensitivität       | 70,8 % | (95 % KI: 55,6 - 82,5 %) |
| • Spezifität         | 98,3 % | (95 % KI: 96,6 - 99,2 %) |
| • Diagn. Genauigkeit | 95,5 % | (95 % KI: 93,1 - 97,1 %) |



Alle Werte, auch die für jeden einzelnen Untersucher sind vollständig Tabelle 10 zu entnehmen.

		<b>18F-rhPSMA-7.3 PET/CT</b>			<b>CT</b>		
		<i>Sensitivität</i> (95 % KI)	<i>Spezifität</i> (95 % KI)	<i>Genauigkeit</i> (95 % KI)	<i>Sensitivität</i> (95 % KI)	<i>Spezifität</i> (95 % KI)	<i>Genauigkeit</i> (95 % KI)
<b>Untersucher</b>							
<b>Patienten- Ebene</b>	1	66,7 % (44,7-84,4 %)	94,9 % (85,9-98,9 %)	86,7 % (77,5-93,2 %)	29,2 % (12,6-51,1 %)	94,9 % (85,9-98,9 %)	75,9 % (65,3-84,6 %)
	2	70,8 % (48,9-87,4 %)	96,6 % (88,3-99,6 %)	89,2 % (80,4-94,9 %)	41,7 % (22,1-63,4 %)	89,8 % (79,2-96,2 %)	75,9 % (65,3-84,6 %)
	3	66,7 % (44,7-84,4 %)	94,9 % (85,9-98,9 %)	86,7 % (77,5-93,2 %)	58,3 % (36,6-77,9 %)	84,7 % (73,0-92,8 %)	77,1 % (66,6-85,6 %)
	<b>Gesamt</b>	<b>66,7 %</b> <b>(44,7-83,6 %)</b>	<b>96,6 %</b> <b>(87,3-99,4 %)</b>	<b>88,0 %</b> <b>(78,5-93,8 %)</b>	<b>37,5 %</b> <b>(19,6-59,2 %)</b>	<b>91,5 %</b> <b>(80,6-96,8 %)</b>	<b>75,9 %</b> <b>(65,0-84,3 %)</b>
<b>Becken- hälfte- Ebene</b>	1	69,7 % (50,0-84,1 %)	97,7 % (93,3-99,3 %)	92,2 % (86,7-95,5 %)	21,1 % (11,1-36,6 %)	97,7 % (93,3-99,3 %)	82,5 % (75,3-88,0 %)
	2	69,7 % (50,0-84,1 %)	97,0 % (90,5-99,1 %)	91,6 % (85,1-95,4 %)	30,3 % (19,4-43,9 %)	94,0 % (86,8-97,4 %)	81,3 % (74,3-86,7 %)
	3	69,7 % (50,0-84,1 %)	97,0 % (90,6-99,1 %)	91,6 % (85,6-95,2 %)	42,4 % (28,4-57,8 %)	90,2 % (83,5-94,4 %)	80,7 % (73,8-86,2 %)
	<b>Gesamt</b>	<b>69,7 %</b> <b>(50,0-84,1 %)</b>	<b>98,5 %</b> <b>(94,3-99,6 %)</b>	<b>92,8 %</b> <b>(87,4-96,0 %)</b>	<b>27,3 %</b> <b>(16,5-41,6 %)</b>	<b>95,5 %</b> <b>(89,3-98,2 %)</b>	<b>81,9 %</b> <b>(74,9-87,3 %)</b>
<b>Template- Ebene</b>	1	62,5 % (48,5-74,7 %)	97,6 % (95,5-98,8 %)	94,0 % (91,0-96,1 %)	10,4 % (4,5-22,2 %)	99,0 % (97,5-99,6 %)	90,0 % (84,2-93,8 %)
	2	64,6 % (50,3-76,6 %)	97,6 % (95,2-98,8 %)	94,2 % (91,2-96,2 %)	18,7 % (11,9-28,4 %)	97,9 % (95,5-99,0 %)	89,7 % (84,7-93,3 %)
	3	70,8 % (55,6-82,5 %)	97,6 % (95,0-98,9 %)	94,9 % (92,1-96,7 %)	18,7 % (8,8-35,7 %)	96,9 % (94,9-98,1 %)	88,9 % (83,2-93,8 %)
	<b>Gesamt</b>	<b>70,8 %</b> <b>(55,6-82,5 %)</b>	<b>98,3 %</b> <b>(96,6-99,2 %)</b>	<b>95,5 %</b> <b>(93,1-97,1 %)</b>	<b>12,5 %</b> <b>(6,0-24,3 %)</b>	<b>98,3 %</b> <b>(96,6-99,2 %)</b>	<b>89,5 %</b> <b>(83,9-93,4 %)</b>

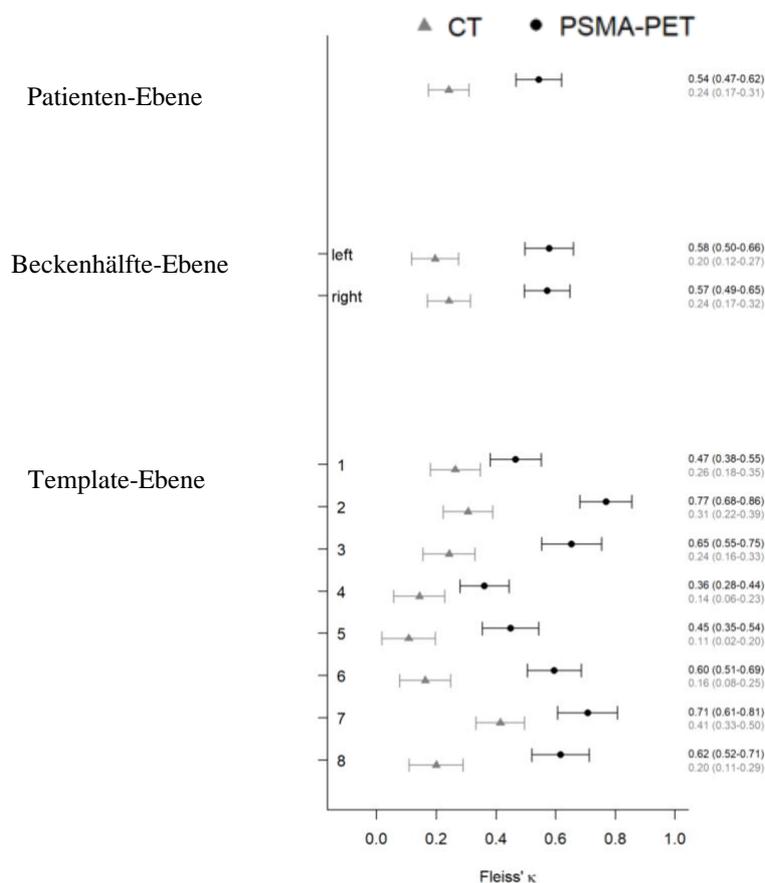
**Tabelle 10:** Übersicht der Gütekriterien (Sensitivität, Spezifität, diagn. Genauigkeit) für das präoperative Lymphknotenstaging der Bildungsmodalitäten PET/CT und CT, ermittelt auf Basis der histopathologischen Validierung und Angabe der Konfidenzintervalle (in Klammern); in Anlehnung an *Utility of 18F-rhPSMA-7.3 positron emission tomography for imaging of primary prostate cancer and pre-operative efficacy in N-staging of unfavorable intermediate to very high-risk patients validated by histopathology* (S. 24) von Langbein et al. (2022)

### 5.3 Interrater- Reliabilität in der 18F-rhPSMA-7.3 PET/CT und CT

Das Ausmaß der Übereinstimmung bei der 18F-rhPSMA-7.3-PET zwischen den Untersuchern auf Patienten-Ebene war moderat (Fleiss'  $\kappa$ : 0,54; 95 % KI: 0,47 - 0,62). Im Vergleich dazu war das Ergebnis der Übereinstimmung auf Patienten-Ebene für die morphologische Bildgebung signifikant geringer (Fleiss'  $\kappa$ : 0,24; 95 % KI: 0,17 - 0,31).

Die Übereinstimmung zwischen den Untersuchern für Lymphknotenbeurteilung auf Beckenhälfte-Ebene in der 18F-rhPSMA-7.3-PET zeigte eine moderate Übereinstimmung mit Fleiss'  $\kappa$  rechts von 0,57 (95 % KI: 0,49 - 0,65) und mit Fleiss'  $\kappa$  links von 0,58 (95 % KI: 0,50 - 0,66). In der CT fand sich eine signifikant geringere Übereinstimmung, mit einem Fleiss'  $\kappa$  rechts von 0,24 (95 % KI: 0,17 - 0,32) und mit Fleiss'  $\kappa$  von 0,20 (95 % KI: 0,12 - 0,27).

Auch auf Template-Ebene war die Interrater-Reliabilität mit sich nicht überlappenden Konfidenzintervallen der jeweiligen Bildgebungsmodalität signifikant unterschiedlich zu gunsten der PET-Bildgebung. Fleiss'  $\kappa$  und die Konfidenzintervalle sind Abbildung 5 zu entnehmen.



**Abbildung 5:** Interrater-Reliabilität für 18F-rhPSMA-7.3 PET/CT (schwarz) und CT (grau) im Vergleich auf den drei Ebenen (y-Achse) unter Angabe von Fleiss'  $\kappa$  (x-Achse) und Konfidenzintervallen (in Klammern); in Anlehnung an *Utility of 18F-rhPSMA-7.3 positron emission tomography for imaging of primary prostate cancer and pre-operative efficacy in N-staging of unfavorable intermediate to very high-risk patients validated by histopathology* (S. 4 in Supplemental Materials) von Langbein et al. (2022)

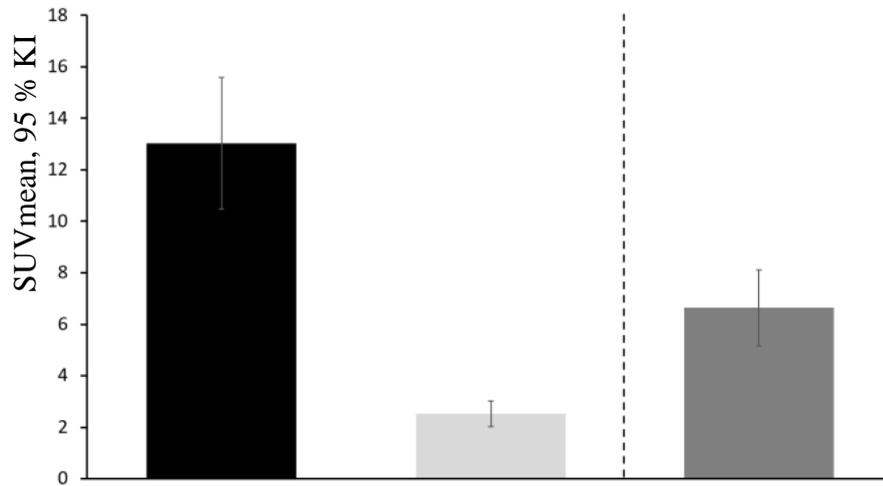
#### 5.4 Tumor-Hintergrund-Kontrastierung von 18F-rhPSMA-7.3

Bei 82 von 83 Patienten war die 18F-rhPSMA-7.3-PET im Prostatabett positiv. Der mittlere SUVmean in der jeweils am intensivsten speichernden Tumorerläsion betrug dabei 13,0 (Spannweite: 2,0 - 54,4). Der mittlere SUVmean der Harnblase betrug 2,5 (Spannweite: 0,9 - 18,5). Der Tumor-Hintergrund-Kontrast, beurteilt auf Basis des Verhältnisses der SUVmax bzw. SUVmean der Tumorerläsion zum SUVmax bzw. SUVmean der Harnblase, betrug 6,6 mit einer Spannweite von 0,8 - 34,2 bzw. 0,8 - 40,1, (Tab. 11).

	<b>Primärtumor der Prostata (N = 82)</b>		<b>Harnblase (N = 82)</b>		<b>Verhältnis Primärtumor/ Harnblase (N = 82)</b>	
	SUV <sub>max</sub>	SUV <sub>mean</sub>	SUV <sub>max</sub>	SUV <sub>mean</sub>	Verhältnis SUV <sub>max</sub>	Verhältnis SUV <sub>mean</sub>
<b>Mittelwert</b>	22,4	13,0	4,3	2,5	6,6	6,6
<b>95 % KI</b>	18,3 - 26,4	10,5 - 15,65	3,5 - 5,1	2,0 - 3,0	5,2 - 8,0	5,2 - 8,1
<b>Spannweite</b>	3,6 - 86,9	2,0 - 54,4	1,6 - 31,4	0,9 - 18,5	0,8 - 34,2	0,8 - 40,1

**Tabelle 11:** Mittelwerte, Konfidenzintervalle und Spannweite der SUVmax , SUVmean und jeweils Verhältnis von Primärtumor und Harnblase; in Anlehnung an *Utility of 18F-rhPSMA-7.3 positron emission tomography for imaging of primary prostate cancer and pre-operative efficacy in N-staging of unfavorable intermediate to very high-risk patients validated by histopathology* (S. 25) von Langbein et al. (2022)

Eine Veranschaulichung des Tracer-Uptakes unter Angabe des SUVmean für Tumorerläsion der Prostata und Harnblase bietet Abbildung 6.



**Abbildung 6:** 18F-rhPSMA-7.3 Uptake im Primärtumor der Prostata im Vergleich zur Retention in der Harnblase. Die Daten sind als SUVmean mit einem 95 % Konfidenzintervall angegeben.; in Anlehnung an *Utility of 18F-rhPSMA-7.3 positron emission tomography for imaging of primary prostate cancer and pre-operative efficacy in N-staging of unfavorable intermediate to very high-risk patients validated by histopathology* (S. 5 in Supplemental Materials) von Langbein et al. (2022)

## 6 Diskussion

### 6.1 Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse

In dieser Arbeit wurde der Stellenwert der 18F-rhPSMA-7.3 PET/CT beim Einsatz zum Primärstaging des PCs untersucht. Dafür wurde die diagnostische Performance der 18F-rhPSMA-7.3 PET mit der konventionellen CT für das N-Primärstaging verglichen.

Zunächst wurde in einer Gesamt-Kohorte, zusammengesetzt aus Patienten, welche zum Primärstaging ein 18F-rhPSMA-7.3 PET/CT erhielten, der Zusammenhang zwischen NCCN-Risikogruppe und der Häufigkeit von extraprostatatischen Tumorerläsionen geprüft. Aus der Gesamt-Kohorte wurde eine Subgruppe (Validierungs-Kohorte) gebildet. Diese setzte sich zusammen aus Patienten mit unfavorable intermediate-risk bis einschließlich very high-risk Konstellation nach der NCCN (2020), die Voraussetzung dafür, eine radikale Prostatektomie mit erweiterter Lymphadenektomie als Primärtherapie zu erhalten. Bei der Validierungs-Kohorte wurde die diagnostische Performance von 18F-rhPSMA-7.3 PET und konventioneller CT für das N-Staging verglichen. Die Performance der beiden Bildgebungsmodalitäten wurde durch die postoperative Histopathologie der Lymphknoten validiert. Der Vergleich erfolgte anhand von AUC-Analysen und der Gütekriterien Sensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit. Zudem wurde die Interrater-Reliabilität in der Bildinterpretation für beide Bildgebungsmodalitäten untersucht und verglichen. Darüber hinaus erfolgte die Analyse der Tumor-Hintergrund-Kontrastierungsfähigkeit des Tracers anhand des Verhältnisses der Speicherung in der Prostatatumorerläsion zur Harnblasenretention.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass ein aus der klinischen Erfahrung zu erwartender Zusammenhang zwischen der NCCN-Risikogruppe und der Häufigkeit von extraprostatatischen Tumorerläsionen besteht. Getestet wurde der Zusammenhang zwischen Risikogruppe und dem Vorliegen von regionären Lymphknotenmetastasen (N1) sowie dem Vorliegen von Fernmetastasen (M1). In beiden Fällen ergab sich ein signifikanter Zusammenhang. Je höher die Einstufung der NCCN-Risikogruppe, desto häufiger wurden bildgebend Lymphknoten- oder Fernmetastasen detektiert. Ein N1 Befund lag bei Patienten mit unfavorable intermediate-risk zu 20,3 %, mit high-risk zu 30,8 % und mit very high-risk 76,4 % vor. Vergleichbare Befunde wurden für steigende Werte des prostataspezifischen Antigens und dem Vorliegen von Knochenmetastasen in der Knochenszintigraphie zum PC-Staging beschrieben (Abuzallouf et al., 2004). Die Prävalenz von Knochenmetastasen bei PSA-Werten < 10 ng/ml lag bei 2,3 % und bei PSA-Werten zwischen 10 ng/ml - 19,9 ng/ml bei 6 %. Bei PSA-Werten > 100 ng/ml betrug die Prävalenz sogar 74,9 %. Für die PSMA-Liganden-PET ist der in dieser Studie beschriebene Zusammenhang besonders im Hinblick auf das primäre N-Staging als relevant zu betrachten, da insbesondere eine Lymphknotenbeteiligung deutlich früher erkannt werden kann und somit das Potenzial mit sich bringt, das klinische Management zu beeinflussen. Durch die Befundung der PET/CT-Scans anhand einer an die molekulare Bildgebung adaptierten TNM-Klassifikation (= miTNM-Klassifikation, Eiber et al., 2018) wird deren Einsatz standardisiert und erleichtert ihren klinischen Einsatz. Zudem wird auch eine Vergleichbarkeit im Rahmen von Studien möglich.

Retrospektiv wurde in dieser Arbeit außerdem untersucht, ob sich die 18F-rhPSMA-7.3 PET/CT in der diagnostischen Performance im Vergleich zur konventionellen Schnittbildgebung CT unterscheidet. Als Qualitätsmaß für die diagnostische Performance der Bildgebungen wurden AUC-Analysen durchgeführt. Die AUC-Analysen zeigten hierbei signifikante höhere Ergebnisse der PET/CT verglichen zur CT für alle drei Untersucher auf der Beckenhälfte- und Template-Ebene. Das bedeutet, dass von einer höheren diagnostischen Performance der PET/CT gegenüber der konventionellen CT ausgegangen werden kann.

Beim Vergleich der Gütekriterien Sensitivität, Spezifität und diagnostische Genauigkeit ergaben sich folgende Ergebnisse: Mit 18F-rhPSMA-7.3 in der PET/CT wurde eine Sensitivität auf Patienten-Ebene von 66,7 % und eine Spezifität von 96,6 % erreicht. Die diagnostische Genauigkeit lag bei hohen 88 %. Dabei erreichte die konventionelle CT deutlich niedrigere Werte mit einer Sensitivität von 37,5 %, einer Spezifität von 91,5 % und einer diagnostischen Genauigkeit von 75,9 %. Auch auf Ebene der Beckenhälfte wurden für die PET/CT-Bildgebung eindeutig höhere Gütekriterien mit einer Sensitivität von 69,7 %, einer Spezifität von 98,5 % und einer diagnostischen Genauigkeit von 92,8 % im Vergleich zur CT mit einer Sensitivität von 27,3 %, einer Spezifität von 95,5 % und einer diagnostischen Genauigkeit von 81,9 %, ermittelt. Entsprechende Ergebnisse zeigten sich auf Template-Ebene: in der PET/CT wurde eine Sensitivität von 70,8 %, eine Spezifität von 98,5 % und eine diagnostische Genauigkeit von 95,5 % berechnet. Für die CT konnte lediglich eine Sensitivität von 12,5 %, eine Spezifität von 98,3 % und eine diagnostische Genauigkeit von 89,5 % festgestellt werden. Diese Ergebnisse bestätigen, was bereits aus vorherigen Studien angenommen und berichtet wurde: es ist davon auszugehen, dass die PET/CT der CT in der diagnostischen Performance überlegen ist.

An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass in der aktualisierten Version der deutschen S3-Leitlinie für das PC von 2021 der Einsatz der PSMA-PET/CT beim high-risk Prostatakarzinom zum Staging bereits als „Kann“-Empfehlung aufgeführt wird (bisher war die Durchführung lediglich im Rahmen von klinischen kontrollierten Studien möglich). Untermauert wird die Empfehlung durch eine systematische Literaturrecherche und Übersichtsarbeiten über die auch hier aufgeführten Studien, in denen ebenfalls eine höhere diagnostische Performance der PSMA-PET gegenüber der Kombination von CT und Knochenszintigraphie festgestellt werden konnte. Obwohl die bildgebende Diagnostik für das Staging beim PC nicht Gegenstand der Überarbeitung war, sah die Leitliniengruppe diese Aktualisierung als dringend notwendig an (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Allerdings wird als Standard für die Beurteilung des Lymphknotenbefalls im Rahmen des Primärstagings weiterhin die CT und Knochenszintigraphie empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Dabei spielt die präzise Erfassung des Lymphknotenstatus eine bedeutende Rolle, da sie Prognose und Therapie bestimmt. Mit einer Optimierung des Stagings sind Verbesserungen im klinischen Management anzunehmen, etwa die Verhinderung von Übertherapie und Kosteneinsparungen. Die Limitierung der CT in der Präzision der Detektion von Lymphknotenmetastasen wird vor allem darin gesehen, dass die Lymphknoten lediglich anhand der morphologischen Größe auf Malignität beurteilt werden. Lymphknoten, die größer 8 mm sind, werden dabei als maligne eingestuft. Jedoch gibt es zum einen eine Schnittmenge der gesunden und tumorbefallenen Lymphknoten mit ähnlichen Größen, und zum anderen Lymphknoten mit Metastasen kleiner 8 mm (Heesakker et al., 2008; Hövels et al., 2008). Auch Mottet und Kollegen (2022) weisen auf die nicht ausreichende Exaktheit der Größenbeurteilung der Lymphknoten hin. Hinzu

kommt, dass oft funktionale Veränderungen der Tumorzellen morphologischen Veränderungen des Gewebes vorangehen, so dass die CT erst in fortgeschrittenem Stadium zur Detektion führt (Hämisch & Egger, 2007). Wie bereits nach Hövels et al. (2008) dargelegt, erreicht die CT für die Sensitivität und Spezifität dabei nur ungefähr Werte von 42 % und 82 %.

In den letzten Jahren hat sich die Hybridbildgebung PET/CT, vor allem mit PSMA-basierten Tracern, stark in den klinischen Routineeinsatz integriert. Begründet liegt diese Entwicklung darin, dass die PSMA-basierten Tracer einen großen Fortschritt in der Detektion von Lymphknotenmetastasen mit sich bringen. Das in der Regel hohe Expressionsniveau von PSMA bei PC-Zellen und die gute Internalisierung des Tracers in die PC-Zellen begünstigen enorm die diagnostische Performance der PSMA-PET/CT. Somit werden die Lymphknoten nicht nur anhand der Morphologie, sondern auch auf funktionaler Ebene beurteilt. Basierend auf vielversprechenden Ergebnissen aus diversen, nachfolgend genannten Studien, ist daher ein großer Nutzen dieser Bildgebungsmodalität anzunehmen.

Die Studienlage der letzten Jahre konzentrierte sich vor allem auf die Untersuchung von <sup>68</sup>Ga-PSMA-Tracern. In einer Meta-Analyse von von Eyben und Kollegen (2018) zeigte sich eine hohe diagnostische Performance von <sup>68</sup>Ga-PSMA-basierten PET/CT und PET/MRI beim Primär- und BCR-Staging von Patienten mit PC. Im Rahmen des Primärstaging wurden eine gepoolte Sensitivität von 61 % - 70 % und eine Spezifität von 84 % - 97 % ermittelt. Beim Primärstaging wurden sogar bessere Ergebnisse als beim BCR-Staging erreicht. In einem systematischen Review von Petersen und Zacho (2020) zur Überprüfung der Eignung des <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET für das primäre Lymphknotenstaging bei Patienten mit intermediate-risk und high-risk Konstellation, wurden eine gepoolte Sensitivität von 59 % und eine gepoolte Spezifität von 93 % ermittelt. In vier Studien aus dem Review wurden die Gütekriterien der PSMA-PET mit denen der CT oder MRT verglichen: in allen Studien war die PSMA-PET in Sensitivität und Spezifität der morphologischen Bildgebung überlegen. Eine zentrale Stellung nimmt bei der Etablierung der PSMA-PET in die klinische Routinediagnostik die multizentrische proPSMA-Studie von Hofman und Kollegen ein (2020). Hierbei konnte die <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET/CT als signifikant überlegenere Bildgebung gegenüber der CT bei high-risk PC-Patienten herausgearbeitet werden. Die Sensitivität lag dabei bei der PET/CT bei 85 % versus 38 % bei der CT, die Spezifität der PET/CT bei 98 % versus 91 % bei der CT. Die diagnostische Genauigkeit erreichte 92 % (PET/CT) versus 65 % (CT). Das entspricht einer Differenz von 27 % zwischen PET/CT und CT.

In einer prospektiven multizentrischen Studie (Phase-III), die letztlich die Basis für die Zulassung von <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 der FDA darstellt, wurde eine Sensitivität von 40 % und eine Spezifität von 95 % bei der Detektion von pelvinen Lymphknotenmetastasen berichtet (Hope et al., 2021). Auch Maurer und Kollegen (2016) zeigten den hohen Stellenwert der PSMA-basierten PET/CT gegenüber der konventionellen Schnittbildgebung. Demnach stehen der Sensitivität, der Spezifität und der diagnostischen Genauigkeit der PET/CT von 65,9 %, 98,9 % und 88,5 %, bei der CT Werte von lediglich 43,9 %, 85,4 % und 72,3 % gegenüber (auf Patienten-Ebene bei Patienten mit intermediate-risk bis high-risk Konstellation).

Allerdings werden auch Nachteile des <sup>68</sup>Ga-PSMA-Tracers diskutiert. Aus einer systematischen Übersichtsarbeit geht eine hohe Schwankung hinsichtlich der Sensitivität (33 % - 99 %) hervor (Corfield et al., 2018). Zudem fehlt in vielen Studien oft eine histopathologische Validierung des Lymphknotenstaging (Hofman et al., 2021).

Lymphknoten mit weniger als fünf Millimeter im Durchmesser scheinen auch mit  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA noch nicht ausreichend detektiert zu werden (van Leeuwen et al., 2017; Mottet et al., 2022).

Außerdem ergeben sich Limitationen hinsichtlich der Produktion des Radionuklids  $^{68}\text{Ga}$ : die Produktion erfolgt in Generatoren, was zum einen mit sehr hohen Kosten einhergeht, zum anderen ist die erzeugte Menge pro Produktionsdurchlauf gering. Aufgrund der relativ kurzen Halbwertszeit von 68 Minuten ist auch ein Transport der Tracer in Kliniken ohne Generatoren nur schwer durchführbar (Kesch et al., 2017).  $^{18}\text{F}$  als Radionuklid weist hingegen einige Vorteile gegenüber  $^{68}\text{Ga}$  auf, so dass stärker an der Entwicklung  $^{18}\text{F}$ -basierter PSMA Tracer gearbeitet wurde. Zu nennen sind zum einen bessere Zerfallseigenschaften.  $^{18}\text{F}$  hat eine höhere Positronenausbeute beim Zerfall als  $^{68}\text{Ga}$  (96,86 % vs. 89,14 %) und die Positronen besitzen eine niedrigere Energie (633 keV vs. 1.899 keV). Beides führt zu einer höheren räumlichen Bildauflösung (Rowe et al., 2016; Werner et al., 2020). Zum anderen ist die längere HWZ von  $^{18}\text{F}$  (110 Min. vs. 68 Min.) für Aufnahmeprotokolle noch zu späteren Zeitpunkten vorteilhaft, was sich auf eine verbesserte Detektion auswirken könnte. Daneben ist durch die längere HWZ auch eine Belieferung weiter entfernter Kliniken ohne Produktionsmöglichkeiten der Radionuklide möglich. Die Verfügbarkeit von PSMA-PET-Scans kann durch den Einsatz von  $^{18}\text{F}$  erhöht werden. Zugleich lässt sich die steigende Nachfrage nach der PET/CT leichter befriedigen (Werner et al., 2020). Ein weiterer wesentlicher Vorteil ist letztlich die Produktion von  $^{18}\text{F}$  im Zyklotron. Dabei sind höhere Produktionsraten als im Generator für  $^{68}\text{Ga}$  möglich. Damit steigt die Anzahl von Untersuchungsmöglichkeiten (Rowe et al., 2016; Werner et al., 2020).

Ein bereits zugelassener mit  $^{18}\text{F}$  markierter Tracer ist  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL-PSMA. Dieser wurde in einer prospektiven multizentrischen Phase-II-Studie (OSPNEY) auf seine diagnostische Performance untersucht. Die Patienten, die auf Lymphknotenmetastasen untersucht wurden, hatten eine high-risk Konstellation. Hierbei zeigte sich bei drei Untersuchern eine Sensitivität von 30,6 % - 41,9 % und eine Spezifität von 96,3 % - 98,9 %. Die Gütekriterien wurden durch die Validierung der Bildgebung anhand der Histopathologie berechnet.

In der präklinischen Forschung hat sich von vier untersuchten Diastereoisomeren  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3 als Leitsubstanz herausgestellt. Bereits für den Vorgänger von  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3,  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7, sind ähnliche Ergebnisse festgestellt worden. Beispielsweise ermittelten Kroenke et al. (2020) bei high-risk klassifizierten Patienten im Primärstaging eine hohe Sensitivität von 72,2 % und eine Spezifität von 92,5 %. Daraus resultierte eine diagnostische Genauigkeit von 86,2 %. Diese Daten sind mit denen der vorliegenden Arbeit zu vergleichen. Nicht nur für das Primärstaging scheint der Tracer effektiv: im Einsatz beim biochemischen Rezidiv beispielsweise liegen ebenfalls vielversprechende Daten vor. Zu erwähnen sind dabei vor allem die Studie von Eiber et al. (2020) und Rauscher et al. (2021). Eiber et al. (2020) berichteten für  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7 von Detektionsraten zwischen 71 % - 95 % bei Patienten nach radikaler Prostatektomie in Abhängigkeit des PSA-Wertes (PSA-Werte: 0,2 ng/ml bis  $\geq 2$  ng/ml). Rauscher et al. (2021) kamen auf Detektionsraten von 61,8 % - 95,7 % mit  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3 (PSA-Werte: 0,2 ng/ml bis  $\geq 2$  ng/ml).

Die hohe diagnostische Performance von  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3 als Tracer kann möglicherweise auf eine bessere Detektion von kleinen Lymphknotenmetastasen zurückzuführen sein. Der größte Lymphknoten, der bei den operativ entfernten Lymphknoten der Validierungs-Kohorte in dieser Arbeit gemessen wurde, hatte lediglich einen Durchmesser von 8 mm. Bei Hope et al. (2021) stieg die Sensitivität für  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 beträchtlich ab einer Größe von 10 mm der

Lymphknoten. Auch Pienta und Kollegen (2021) stellten fest, dass die Sensitivität von der Lymphknotengröße abhängt. Wurden beispielweise Lymphknotenmetastasen kleiner 5 mm aus der Auswertung ausgeschlossen, stieg die Sensitivität vom Median 40,3 % auf 60 %.

Daneben kann aber auch die klinische Erfahrung der Untersucher in der Bildbeurteilung einen Einfluss gehabt haben. Ebenso kann auch die Scan-Technik die Ergebnisse mit beeinflussen.

Eine Besonderheit der vorliegenden Arbeit ist es, dass die Befundung der Bilder durch drei unabhängige Untersucher mit unterschiedlichem Erfahrungsstand in der PSMA-PET Befundung erfolgte. Um eine praxisnahe Erfahrungsvertretung zu schaffen, wurden Untersucher mit drei, sechs und neun Jahren Erfahrung in der PET-Befundung ausgewählt. Das ermöglicht einen Vergleich und lässt Rückschlüsse auf die Übereinstimmung bzw. Reproduzierbarkeit in der Interpretation der Bilddaten zu. Im Vergleich mit der konventionellen Schnittbildgebung wurden signifikant höhere Fleiss'  $\kappa$ -Werte auf allen Beurteilungs-Ebenen erreicht (Patienten-Ebene: Fleiss'  $\kappa = 0,54$  vs.  $0,24$ ; Beckenhälfte-Ebene rechts:  $\kappa = 0,57$  vs.  $0,24$ ; Beckenhälfte-Ebene links:  $\kappa = 0,58$  vs.  $0,20$ ). Das heißt, die Zuverlässigkeit der Übereinstimmung übersteigt in der 18F-rhPSMA-7.3-basierten Bildgebung die der morphologischen Schnittbildgebung. Auch in der Arbeit von Fendler et al. (2017a) werden ähnliche Ergebnisse berichtet. Die Übereinstimmung der Untersucher in der Befundung des N-Status mit 68Ga-PSMA-PET war mit einem Fleiss'  $\kappa$  von  $0,74$  noch höher. Die Übereinstimmung für die Detektion von Knochenmetastasen war hierbei sogar unabhängig von der Vorerfahrung der Untersucher. Damit ermöglicht die PSMA-PET eine Bildinterpretation mit konsistenteren Befunden als in der CT. Von Relevanz sind diese Ergebnisse auch im klinischen Alltag, wenn Ärzte und Ärztinnen mit weniger Erfahrung PET/CT-Untersuchungen befunden. Von Vorteil wären dabei geringere Unsicherheiten in der Befundung und daraus resultierend ein zeiteffizienteres Arbeiten. Ebenso mag sich dieser Effekt in einer verbesserten klinisch-diagnostischen Leistung äußern. Fendler et al. (2017a) empfehlen für eine adäquate Leistung in der Befundung beispielsweise eine Bearbeitung von ungefähr 30 Fällen.

Abschließend wurde in der vorliegenden Arbeit die Kontrastierungsfähigkeit (Tumor-zu-Hintergrund) von 18F-rhPSMA-7.3 untersucht und zeigte gute Ergebnisse. Das Verhältnis der SUVmean und SUVmax von der Tumorläsion der Prostata zur Harnblase betrug  $6,6$ . Die Retention des Tracers ist somit in der Harnblase gering und deutlich höher in den Tumorläsionen der Prostata. Oh et al. (2020) berichten in ihrer Arbeit ebenso über eine geringe Retention von 18F-rhPSMA-7-Liganden in der Harnblase. Ein Nachteil bzw. eine Limitierung der PSMA-Liganden wie 68Ga-PSMA-11 und 18F-DCFPyL ist eine unterschiedlich starke Retention im Urogenitaltrakt. Die Eliminierung erfolgt überwiegend renal, sodass vor allem die Akkumulation der Tracer in der Harnblase eine Herausforderung in der Befundung der PET-Bilder darstellt. Das birgt einerseits die Gefahr von falsch positiven Befunden, aber auch das Risiko, in der Umgebung gelegene positive Lymphknoten zu übersehen. Ebenso können Aktivitätsaufzeichnungen in der Blase möglicherweise die Beurteilung des Prostatabetts behindern (Subesinghe et al., 2020; Fendler et al., 2017b; Heußner et al., 2017). Die Kontrastierungsfähigkeit von 18F-rhPSMA-7.3 stellt einen weiteren großen Vorteil als Radiotracer dar. Somit ist eine mögliche bessere Detektion der Tumorläsion in der Prostata selbst, aber auch von Läsionen im Becken zu erwarten.

## 6.2 Kritische Aspekte der Studie

Folgende Limitationen dieser Arbeit zu sind nennen:

Die Studie basiert auf Daten, die retrospektiv erfasst wurden. Vorteilhaft daran ist, dass diese Methode schnell und kosteneffektiv ist. Jedoch ist die Aussagekraft im Vergleich zu prospektiven Analysen eingeschränkt. Zudem kann die Datengenerierung oft aufgrund von mangelnder Datenvollständigkeit (z.B. Patientenakten aus anderen Kliniken) erschwert sein.

Des Weiteren ist auch die Stichprobenauswahl und -größe kritisch zu betrachten. Die Auswahl der Patienten, deren Befunde untersucht wurden, erfolgte nicht nach dem Zufallsprinzip, wie es in randomisiert kontrollierten Studien der Fall ist. Zusätzlich mag die Zusammensetzung der Validierungs-Kohorte durch einen Selektionsbias verzerrt sein. Die zu operierenden Patienten wurden unter anderem auch aufgrund von klinischen Parametern, Bildgebungsbefunden, Allgemeinzustand und durch die Therapiepräferenz des Patienten selbst ausgewählt. Auch die verhältnismäßig geringe Anzahl der Validierungs-Kohorte (N = 83) mag ein Kritikpunkt sein. Je größer die Stichprobe, desto repräsentativer die Aussagekraft der Untersuchungsmethode.

Die Bildgebung anhand der Histopathologie zu validieren, stellt eine geeignete Methode dar. Aber auch hier gibt es Limitierungen in der Vollständigkeit anzumerken. Da die exakte Zuordnung einer bestimmten Lymphknotenregion der Bildgebung mit den entsprechenden operativ entfernten Lymphknoten nicht immer möglich ist, ist die Analyse auf Template-Ebene zum Teil eingeschränkt.

Zu erwähnen ist außerdem, dass bei den meisten Patienten, bei denen Fernmetastasen detektiert wurden, keine histopathologische Kontrolle erfolgte. Somit ist es möglich, dass vermeintliche Läsionen falsch positiv gewertet wurden, zum Beispiel aufgrund unspezifischer Speicherungen von  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3 in den Knochen, wie zuvor auch für andere  $^{18}\text{F}$ -PSMA Tracer beschrieben. In einigen Studien wird auch darauf hingewiesen, dass vor allem die Radiotracer  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7 und  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 im Vergleich zum Radiotracer  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 eine vermehrte Aufnahme in Nicht-PC-Zellen aufweisen (Grünig et al., 2021; Arnfield et al., 2021; Kroenke et al., 2021; Rauscher et al., 2020). Umfassenden Schulungen der Ärzte und Ärztinnen der Nuklearmedizin und Radiologie sind in diesem Kontext bei der Befundung der Bilder notwendig. Der Fokus sollte dabei auf dem Abgleich der Bilder mit der morphologischen Schnittbildgebung und mit der Klinik liegen, um so eine Differenzierung zwischen malignem und benignem Tracer-Uptake zu ermöglichen. Pitfalls könnten somit reduziert werden.

Das Potenzial von  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3 zum Nachweis von Nicht-Lymphknotenmetastasen, wie zum Beispiel von Knochen- und Visceralmetastasen, wurde in dieser Arbeit weder berücksichtigt noch untersucht.

An letzter Stelle ist zu erwähnen, dass die Gesamt-Kohorte nicht vollständig aus unfavorable intermediate-risk bis einschließlich very high-risk kategorisierten Patienten bestand. Auch Patienten mit niedrigerer Risikogruppe wurden miteingeschlossen.

### 6.3 Anforderungen an zukünftige Forschungsvorhaben

Mit der erhöhten diagnostischen Performance der PSMA-PET-basierten Bildgebung stellt sich letztlich die Frage nach der klinischen bzw. therapeutischen Bedeutung dieser Methode. Bisher ist die optimale Behandlung und Prognose von Patienten, bei denen nur auf Basis dieser sensitiven Bildgebung eine Metastasierung detektiert wurde, nicht eindeutig geklärt. Von daher ist nicht eindeutig wissenschaftlich gesichert, ob bei der Detektion von Metastasen eine rein systemische Therapie oder eine radikale Lokal- und Systemtherapie erfolgen soll (Hicks et al., 2017). Bei der therapeutischen Entscheidung ist demnach Vorsicht geboten, insbesondere deswegen, weil noch keine prospektiven Studien vorliegen, die einen Überlebensvorteil beweisen (Cornford et al., 2020). Insofern gilt es abzuwarten, wie die Ergebnisse von Studien ausfallen, die das therapeutische Management und das Outcome bei Patienten auf Grundlage der PSMA-PET/CT untersuchen (Hofman et al., 2018). An dieser Stelle sei eine erfolgversprechende randomisierte Phase-II-Studie (ORIOLE) von Phillips et al. (2020) erwähnt. Dabei erhielten Patienten mit Oligometastasierung eine direkte ablativ stereotaktische Bestrahlung aller durch die PSMA-PET nachgewiesenen Metastasen. Hierbei konnte ein Überlebensvorteil gegenüber einem abwartenden Vorgehen erreicht werden. Dennoch gilt gemäß der deutschen S3-Leitlinie eine „Kann“-Empfehlung zum Einsatz der PSMA-PET/CT beim Primärstaging von high-risk Patienten. Die Datenlage ist für einen signifikanten Überlebensvorteil noch nicht ausreichend genug (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021).

Auch kann die Frage nach der Kosteneffektivität erst gestellt werden, wenn die PSMA-PET/CT und konventionelle Verfahren wie die CT und die Knochenszintigraphie in etwa gleich weit verbreitet sind. Eine interessante Recherche von de Feria Cardet et al. (2021) wertete dazu Daten aus, die auf der proPSMA-Studie aus Australien von Hofman et al (2020) basierten. Die jeweiligen Kosten für einen Scan der Bildgebungsmodalitäten wurden geschätzt und verglichen. Die Kosten pro Scan für die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT waren rund 200 AUD (= australische Dollar) günstiger als die für die CT und Knochenszintigraphie zusammen. Damit werden die Vorteile der PSMA-PET/CT auch in Blick auf Kosteneinsparungen belegbar. Ähnliche Studien sind im deutschen Versorgungskontext notwendig, um das Einsparungspotenzial im Routineeinsatz auch bei uns zu quantifizieren.

Für die Etablierung der PSMA-PET/CT zur Routinediagnostik, also nicht nur im Rahmen des Primärstagings, gilt es auch, bereits bestehende Untersuchungsprotokolle zu überprüfen und zu überdenken. Beispielsweise beschreiben Schmuck et al. (2017), dass bei  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT-Untersuchungen von Patienten mit biochemischem Rezidiv oder Persistenz nach einer Primärtherapie sich die Tumor-Hintergrund-Kontrastierung zu späteren Bildgebungszeitpunkten erhöht hatte. Mit dem Einsatz von  $^{18}\text{F}$ , aufgrund der längeren HWZ, könnten die Bildgebungsprotokolle verlängert werden und möglicherweise so eine höhere Detektionsrate gewährleisten.

Auch durch verbesserte Aufnahmetechniken mit höheren Bildakquisitionszeiten könnte die Bildgebungsmodalität noch in ihrer Qualität weiter optimiert werden (Murthy et al., 2020).

Bisher ist jedoch nicht davon auszugehen, dass alleine durch Bildgebung der Goldstandard zum N-Staging durch die operative Entfernung und histopathologischen Untersuchung der Lymphknoten ersetzt werden kann. Limitiert wird die PSMA-PET-Bildgebung beispielsweise durch eine von ISUP-Grad und PSA-Wert abhängigen Tracer-Uptake (Uprimny et al., 2017). Eine weitere und schwerwiegendere Limitierung liegt darin, dass sehr kleine Lymphknotenmetastasen (< 2 mm) nicht ausreichend detektiert werden (Jilg et al., 2017).

#### 6.4 Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie liefert klinische Evidenz dafür, dass die diagnostische Performance für den Nachweis von Lymphknotenmetastasen (bei Patienten mit unfavorable intermediate-risk und high-risk Konstellation) der 18F-rhPSMA-7.3 PET/CT signifikant höher gegenüber der konventionellen CT ist. Zudem zeigen die Daten, dass die Zuverlässigkeit der Übereinstimmung in der Bildinterpretation (Interrater-Reliabilität) der 18F-rhPSMA-7.3-Scans höher als der CT-Scans ist. 18F-rhPSMA-7.3 zeigt in dieser Studie Potenzial für eine gute Differenzierung zwischen primärer Tumoraufnahme in der Prostata und Hintergrund-Retention in der Harnblase. Es konnte ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der NCCN-Risikogruppe und der nodalen und extrapelvinen Tumorausbreitung gefunden werden.

Als bisher leistungsstärkste Bildgebung für das N-Staging beim PC ist zukünftig von einer weiteren Zunahme in der Anwendung von der PSMA-PET/CT auszugehen. Des Weiteren entwickelt sich aktuell rasant der Einsatz der PSMA-PET/CT als neues Kombinationsverfahren für Diagnostik und Therapie, vereint unter dem Begriff Theranostik (Czernin, 2021). Die neuen Radiohybrid-Nuklide bringen somit erweiterte Möglichkeiten in der Patientenversorgung mit sich. Vor allem bei der Behandlung des metastasierten PCs werden erhebliche Fortschritte erwartet (Sandhu et al., 2021). So wird die Notwendigkeit der Integration der Nuklearmedizin in das multidisziplinäre Behandlungsteam bei einer PC-Erkrankung immer deutlicher (Zhang et al., 2021).

## 7 Literaturverzeichnis

- Abuzallouf, S., Dayes, I. & Lukka H. (2004). Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol.* **171**(6 Pt 1), 2122-2127.
- Afshar-Oromieh, A., Haberkorn, U., Eder, M., Eisenhut, M. & Zechmann, C. M. (2012). [68Ga]gallium-labelled PSMA ligand as superior PET tracer for the diagnosis of prostate cancer: comparison with 18F-FECH. *Eur. J. Nuclear Med. Mol. Imaging.* **39**(6), 1085–1086.
- Ahdoot, M., Wilbur, A.R., Reese, S.E., Lebastchi, A.H., Mehralivand, S., Gomella, P.T., Bloom, J., Gurram, S., Siddiqui, M., Pinsky, P., Parnes, H., Linehan, W.M., Merino, M., Choyke, P.L., Shih, J.H., Turkbey, B., Wood, B.J. & Pinto, P.A. (2020). MRI-Targeted, Systematic, and Combined Biopsy for Prostate Cancer Diagnosis. *N Engl J Med.* **382**(10), 917-928.
- Akin, O. & Hricak, H. (2007). Imaging of prostate cancer. *Radiologic Clinics of North America.* **45**(1), 207-222.
- Arnfield, E.G., Thomas, P.A., Roberts, M.J., Pelecanos, A.M., Ramsay, S.C., Lin, C.Y., Latter, M.J., Garcia, P.L. & Pattison, D.A. (2021). Clinical insignificance of 18F-PSMA-1007 avid non-specific bone lesions: a retrospective evaluation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* **48**(13), 4495-4507.
- Barentsz, J.O., Richenberg, J., Clements, R., Choyke, P., Verma, S., Villeirs, G., Rouviere, O., Logager, V. & Fütterer, J.J. (2012). European Society of Urogenital Radiology. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol.* **22**(4), 746-757.
- Bařinka, C., Rojas, C., Slusher, B. & Pomper, M. (2012). Glutamate carboxypeptidase II in diagnosis and treatment of neurologic disorders and prostate cancer. *Curr Med Chem.* **19**(6), 856.
- Beheshti, M., Imamovic, L., Broinger, G., Vali, R., Waldenberger, P., Stoiber, F., Nader, M., Gruy, B., Janetschek, G. & Langsteger, W. (2010). 18F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology.* **254**(3), 925-933.
- Bostwick, D. G., Burke, H. B., Djakiew, D., Euling, S., Ho, S. M., Landolph, J., Morrison, H., Sonawane, B., Shifflett, T., Waters, D. J., & Timms, B. (2004). Human prostate cancer risk factors. *Cancer.* **101**(Suppl. 10), 2371-2490.
- 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**(11), 2256-2261.

- Brierley, J.D., Gospodarowicz, M.K., Wittekind, C. & Union for International Cancer Control (2017). *TNM classification of malignant tumors*. (8th edn.). Wiley-Blackwell.
- Chang, S.S. (2004). Overview of prostate-specific membrane antigen. *Rev Urol.* **6**(Suppl. 10), 13-18.
- Chang, S.S., O'Keefe, D.S., Bacich, D.J., Reuter, V.E., Heston, W.D. & Gaudin, P.B. (1999). Prostate-specific membrane antigen is produced in tumor-associated neovasculature. *Clin Cancer Res.* **5**(10), 2674-2681.
- Claus, J., Fechner, C., Zimpfer, A. & Erbersdobler, A. (2019). *Kurs Allgemeine Pathologie Mit AMBOSS-Verknüpfung*. (78-79). Springer.
- Corfield, J., Perera, M., Bolton, D. & Lawrentschuk, N. (2018). 68Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. *World J Urol.* **36**(4), 519-527.
- Cornford, P., Grummet, J. & Fanti, S. (2020). EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guidelines Panel. Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Scans Before Curative Treatment: Ready for Prime Time? *Eur Urol.* **78**(3), e125-e128.
- Czernin J. (2021). Reply. PSMA-Targeted Therapeutics: A Tale About Law and Economics. *J Nucl Med.* **62**(10), 1483.
- D'Amico, A.V., Whittington, R., Malkowicz, S.B., Schultz, D., Blank, K., Broderick, G.A., Tomaszewski, J.E., Renshaw, A.A., Kaplan, I., Beard, C.J. & Wein, A. (1998). Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* **280**(11), 969-974.
- Danneman, D., Drevin, L., Robinson, D., Stattin, P. & Egevad, L. (2015) Gleason inflation 1998–2011: a registry study of 97,168 men. *BJU Int.* **115**(2), 248-255.
- de Feria Cardet, R.E., Hofman, M.S., Segard, T., Yim, J., Williams, S., Francis, R.J., Frydenberg, M., Lawrentschuk, N., Murphy, D.G. & De Abreu Lourenco, R. (2021). Is Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging Cost-effective in Prostate Cancer: An Analysis Informed by the proPSMA Trial. *Eur Urol.* **79**(3), 413-418.
- DeLong, E.R., DeLong, D.M. & Clarke-Pearson, D.L. (1988). Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics.* **44**(3), 837-845.
- DeMarzo, A.M., Nelson, W.G., Isaacs, W.B. & Epstein, J.I. (2003). Pathological and molecular aspects of prostate cancer. *Lancet.* **361**(9361), 955-964.

- Drost, F.H., Osses, D.F., Nieboer, D., Steyerberg, E.W., Bangma, C.H., Roobol, M.J. & Schoots, I.G. (2019). Prostate MRI, with or without MRI-targeted biopsy, and systematic biopsy for detecting prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* **4**(4).
- Eder, M., Schäfer, M., Bauder-Wüst, U., Hull, W.E., Wängler, C., Mier, W., Haberkorn, U. & Eisenhut, M. (2012). <sup>68</sup>Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjug Chem.* **23**(4), 688-697.
- Eiber, M., Herrmann, K., Calais, J., Hadaschik, B., Giesel, F.L., Hartenbach, M., Hope, T., Reiter, R., Maurer, T., Weber, W.A. & Fendler, W.P. (2018). Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed miTNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT. *J Nucl Med.* **59**(3), 469-478.
- Eiber, M., Rauscher, I., Souvatzoglou, M., Maurer, T., Schwaiger, M., Holzapfel, K. & Beer, A.J. (2017a). Prospective head-to-head comparison of <sup>11</sup>C-choline-PET/MR and <sup>11</sup>C-cholinePET/CT for restaging of biochemical recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* **44**(13), 2179-2188.
- Eiber, M., Fendler, W.P., Rowe, S.P., Calais, J., Hofman, M.S., Maurer, T., Schwarzenboeck, S.M., Kratowchil, C., Herrmann, K. & Giesel, F.L. (2017b). Prostate-Specific Membrane Antigen Ligands for Imaging and Therapy. *J Nucl Med.* **58**(Suppl. 2), 67-76.
- Eiber, M., Kroenke, M., Wurzer, A., Ulbrich, L., Jooß, L., Maurer, T., Horn, T., Schiller, K., Langbein, T., Buschner, G., Wester, H.J. & Weber, W. (2020). <sup>18</sup>F-rhPSMA-7 PET for the Detection of Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med.* **61**(5), 696-701.
- Eichler, K., Hempel, S., Wilby, J., Myers, L., Bachmann, L.M. & Kleijnen, J. (2006). Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol.* **175**(5), 1605-1612.
- Epstein, J.I., Allsbrook, W.C. Jr., Amin, M.B. & Egevad, L.L. (2005). ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* **29**(9), 1228-1242.
- Epstein, J.I., Egevad, L., Amin, M.B., Delahunt, B., Srigley & J.R., Humphrey, P.A. (2016). Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* **40**(2), 244-252.

- Evangelista, L., Guttilla, A., Zattoni, F., Muzzio, P.C. & Zattoni, F. (2013). Utility of choline positron emission tomography/computed tomography for lymph node involvement identification in intermediate- to high-risk prostate cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Eur Urol.* **63**(6), 1040-1048.
- FDA (2020). Food & Drug Administration approves first PSMA-targeted PET imaging drug for men with prostate cancer. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-psma-targeted-pet-imaging-drug-men-prostate-cancer>. Aufgerufen am 04.04.2022.
- FDA (2021). Food & Drug Administration approves second PSMA-targeted PET imaging drug for men with prostate cancer. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-approves-second-psma-targeted-pet-imaging-drug-men-prostate-cancer>. Aufgerufen am 04.04.2022.
- Fendler, W.P., Calais, J., Allen-Auerbach, M., Bluemel, C., Eberhardt, N., Emmett, L., Gupta, P., Hartenbach, M., Hope, T.A., Okamoto, S., Pfob, C.H., Pöppel, T.D., Rischpler, C., Schwarzenböck, S., Stebner, V., Unterrainer, M., Zacho, H.D., Maurer, T., Gratzke C, Crispin A, ... Eiber, M. (2017a). 68Ga-PSMA-11 PET/CT Interobserver Agreement for Prostate Cancer Assessments: An International Multicenter Prospective Study. *J Nucl Med.* **58**(10), 1617-1623.
- Fendler, W.P., Eiber, M., Beheshti, M., Bomanji, J., Ceci, F., Cho, S., Giesel, F., Haberkorn, U., Hope, T.A., Kopka, K., Krause, B.J., Mottaghy, F.M., Schöder, H., Sunderland, J., Wan, S., Wester, H.J., Fanti, S. & Herrmann, K. (2017b). 68Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* **44**(6), 1014-1024.
- Franiel, T., Asbach, P., Beyersdorff, D., Blondin, D., Kaufmann, S., Mueller-Lisse, U.G, Quentin, M., Rödel, S., Röthke, M., Schlemmer, H.P. & Schimmöller, L.; Vorstand der Deutschen Röntgengesellschaft e. V. (DRG) & Vorstand des Berufsverbandes der Deutschen Radiologen (BDR). (2021). mpMRI of the Prostate (MR-Prostatography): Updated Recommendations of the DRG and BDR on Patient Preparation and Scanning Protocol. *Rofo.* **193**(7), 763-777.
- Gan, J. H., Harris, A. C., & Green, J. S. A. (2015). Quantifying the risk of malignancy in patients with visible haematuria presenting to the emergency department. *J Clin Urol*, **8**(2), 132-138.
- Ghosh, A. & Heston, W.D.W. (2004). Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem.* **91**(3), 528-539.

- Glatting G., Wängler, C. & Wängler, B. (2017). Physikalisch-technische Grundlagen und Tracerentwicklung in der Positronenemissionstomografie. In Attenberger, U., Ritter, M. & Wenz, F. (Hrsg.) *MR- und PET-Bildgebung der Prostata Diagnostik und Therapieplanung*. (19-32). Springer.
- Grauer, L.S., Lawler, K.D., Marignac, J.L., Kumar, A., Goel, A.S. & Wolfert, R.L. (1998). Identification, purification, and subcellular localization of prostate-specific membrane antigen PSM<sup>1</sup> protein in the LNCaP prostatic carcinoma cell line. *Cancer Res.* **58**(21), 4787-4789.
- Grünig, H., Maurer, A., Thali, Y., Kovacs, Z., Strobel, K., Burger, I.A. & Müller, J. (2021). Focal unspecific bone uptake on 18F-PSMA-1007 PET: a multicenter retrospective evaluation of the distribution, frequency, and quantitative parameters of a potential pitfall in prostate cancer imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* **48**(13), 4483-4494.
- Hale, C.A. & Fleiss, J.L. (1993). Interval estimation under two study designs for kappa with binary classifications. *Biometrics.* **49**(2), 523-534.
- Hämisch, Y. & Egger, M. (2007). Positronenemissionstomographie (PET) kombiniert mit Computertomographie (PET-CT) - Hybridbildgebung zur funktionalen Diagnostik und Therapiemanagement. Ein technologischer Überblick. In Kramme, R. (Hrsg.). *Medizintechnik. Verfahren - Systeme - Informationsverarbeitung*. (3. Aufl., 285-309). Springer.
- Heck, M.M., Retz, M., Bandur, M., Souchay, M., Vitzthum, E., Weirich, G., Mollenhauer, M., Schuster, T., Autenrieth, M., Kübler, H., Maurer, T., Thalgott, M., Herkommer, K., Gschwend, J.E. & Nawroth, R. (2014). Topography of lymph node metastases in prostate cancer patients undergoing radical prostatectomy and extended lymphadenectomy: results of a combined molecular and histopathologic mapping study. *Eur Urol.* **66**(2), 222-229.
- 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. & Barentsz, 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**(9), 850-856.
- Hemminki, K., & Czene, K. (2002). Attributable Risks of Familial Cancer from the Family-Cancer Database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **11**(12), 1638-1644.
- Hentschel, M., Paul, D., Moser, E. & Brink, I. (2007). Möglichkeiten und Grenzen der modernen Schnittbildverfahren (CT, MRT, PET) in der molekularen Bildgebung. *Nuklearmedizin.* **30**(1), 31-41.
- Herzog H & Lerche C. (2016). Advances in Clinical PET/MRI Instrumentation. *PET Clin.* **11**(2), 95-103.

- Heston, W.D. (1997). Characterization and glutamyl preferring carboxypeptidase function of prostate specific membrane antigen: a novel folate hydrolase. *Urology*. **49**(Suppl. 3A),104-112.
- Heußner, T., Mann, P., Rank, C.M., Schäfer, M., Dimitrakopoulou-Strauss, A., Schlemmer, H.P., Hadaschik, B.A., Kopka, K., Bachert, P., Kachelrieß, M. & Freitag, M.T. (2017). Investigation of the halo-artifact in 68Ga-PSMA-11-PET/MRI. *PLoS One*. **12**(8).
- Hicks, R.J., Murphy, D.G. & Williams, S.G. (2017). Seduction by Sensitivity: Reality, Illusion, or Delusion? The Challenge of Assessing Outcomes after PSMA Imaging Selection of Patients for Treatment. *J Nucl Med*. **58**(12), 1969-1971.
- Hoffmann, W., Gebauer, A., van den Berg, N. & Stenzel, U. (2020). Deutschlandweite Prognose der bevölkerungsbezogenen Morbiditätserwartungen für häufige Krebserkrankungen - Auswirkungen auf die Versorgung (2. Version). *Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO*. Band 14, 4-10. [https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/demografischer-wandel/dgho\\_gpsr\\_xiv\\_web.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/demografischer-wandel/dgho_gpsr_xiv_web.pdf). Aufgerufen am 15.02.2022.
- Hofman, M.S., Lawrentschuk, N., Francis, R.J., Tang, C., Vela, I., Thomas, P., Rutherford, N., Martin, J.M., Frydenberg, M., Shakher, R., Wong, L.M., Taubman, K., Ting Lee, S., Hsiao, E., Roach, P., Nottage, M., Kirkwood, I., Hayne, D., Link, E., Maursic, P. ... Murphy, D.G. (2020). proPSMA Study Group Collaborators. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*. **395**(10231),1208-1216.
- Hofman, M.S., Murphy, D.G., Williams, S.G., Nzenza, T., Herschtal, A., Lourenco, R.A., Bailey, D.L., Budd, R., Hicks, R.J., Francis, R.J. & Lawrentschuk, N. (2018). A prospective randomized multicentre study of the impact of gallium-68 prostate-specific membrane antigen (PSMA) PET/CT imaging for staging high-risk prostate cancer prior to curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA study): clinical trial protocol. *BJU Int*. **122**(5), 783-793.
- Højsgaard, S., Halekoh, U., & Yan, J. (2005). The R Package geepack for Generalized Estimating Equations. *Journal of Statistical Software*, **15**(2), 1-11.
- Hope, T.A., Eiber, M., Armstrong, W.R., Juarez, R., Murthy, V., Lawhn-Heath, C., Behr, S.C., Zhang, L., Barbato, F., Ceci, F., Farolfi, A., Schwarzenböck, S.M., Unterrainer, M., Zacho, H.D., Nguyen, H.G., Cooperberg, M.R., Carroll, P.R., Reiter, R.E., Holden, S., ... Calais, J. (2021). Diagnostic Accuracy of 68Ga-PSMA-11 PET for Pelvic Nodal Metastasis Detection Prior to Radical Prostatectomy and Pelvic Lymph Node Dissection: A Multicenter Prospective Phase 3 Imaging Trial. *JAMA Oncol*. **7**(11), 1635-1642.

- Horoszewicz, J. S., Kawinski, E. & Murphy, G. P. (1987). Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients. *Anticancer research*. **7**(5B), 927-935.
- Hövels, A.M., Heesakkers, R.A., Adang, E.M., Jager, G.J., Strum, S., Hoogeveen, Y.L., Severens, J.L. & Barentsz, J.O. (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**(4), 387-395.
- Huang, E., Teh, B.S., Mody, D.R., Carpenter, L.S. & Butler, E.B. (2003). Prostate adenocarcinoma presenting with inguinal lymphadenopathy. *Urology*. **61**(2), 463.
- Jadvar, H. (2013). Imaging evaluation of prostate cancer with 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT: utility and limitations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. **40**(1), 5-10.
- Jansen, B.H.E., Bodar, Y.J.L., Zwezerijnen, G.J.C., Meijer, D., van der Voorn, J.P., Nieuwenhuijzen, J.A., Wondergem, M., Roeleveld, T.A., Boellaard, R., Hoekstra, O.S., van Moorselaar, R.J.A., Oprea-Lager, D.E. & Vis, A.N. (2021). Pelvic lymph-node staging with 18F-DCFPyL PET/CT prior to extended pelvic lymph-node dissection in primary prostate cancer - the SALT trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. **48**(2), 509-520.
- 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**(6), 1770-1780.
- Kato, T., Tsukamoto, E., Kuge, Y., Takei, T., Shiga, T., Shinohara, N., Katoh, C., Nakada, K. & Tamaki, N. (2002). Accumulation of [11C]acetate in normal prostate and benign prostatic hyperplasia: comparison with prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. **29**(11), 1492-1495.
- Kesch, C., Kratochwil, C., Mier, W., Kopka, K. & Giesel, F.L. (2017). 68Ga or 18F for Prostate Cancer Imaging? *J Nucl Med*. **58**(5), 687-688.
- Knieß, T. & Steinbach, J. (2009). PET-Tracer für die onkologische Diagnostik: Welche radiomarkierten Substanzen sind relevant? *Onkologische Pharmazie*. **11**(4), 4-11.
- Kroenke, M., Wurzer, A., Schwamborn, K., Ulbrich, L., Jooß, L., Maurer, T., Horn, T., Rauscher, I., Haller, B., Herz, M., Wester, H.J., Weber, W.A. & Eiber, M. (2020). Histologically Confirmed Diagnostic Efficacy of 18F-rhPSMA-7 PET for N-Staging of Patients with Primary High-Risk Prostate Cancer. *J Nucl Med*. **61**(5), 710-715.

- Kroenke, M., Mirzoyan, L., Horn, T., Peeken, J.C., Wurzer, A., Wester, H.J., Makowski, M., Weber, W.A., Eiber, M. & Rauscher, I. (2021). Matched-Pair Comparison of 68Ga-PSMA-11 and 18F-rhPSMA-7 PET/CT in Patients with Primary and Biochemical Recurrence of Prostate Cancer: Frequency of Non-Tumor-Related Uptake and Tumor Positivity. *J Nucl Med.* **62**(8), 1082-1088.
- Langbein, T., Wang, H., Rauscher, I., Krönke, M., Knorr, K., Wurzer, A., Schwamborn, K., Maurer, T., Horn, T., Haller, B., Wester, H.J. & Eiber, M. (2022). Utility of 18F-rhPSMA-7.3 positron emission tomography for imaging of primary prostate cancer and pre-operative efficacy in N-staging of unfavorable intermediate to very high-risk patients validated by histopathology. *J Nucl Med.*
- Landis, J.R. & Koch, G.G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* **33**(1), 159-174.
- Lee, H.Y., Hak Jong Lee, M.D., Seok-Soo Byun, M.D., Sang Eun Lee, M.D., Sung Kyu Hong, M.D. & Seung Hyup Kim, M.D. (2009). Classification of Focal Prostatic Lesions on Transrectal Ultrasound (TRUS) and the Accuracy of TRUS to Diagnose Prostate Cancer, *Korean J Radiol.* **10**(3), 244-251.
- Leek, J., Lench, N., Maraj, B., Bailey, A., Carr, I.M., Andersen, S., Cross, J., Whelan, P., MacLennan, K.A. & Meredith, D.M. (1995). Prostate-specific membrane antigen: evidence for the existence of a second related human gene. *Br J Cancer.* **72**(3), 583-588.
- Leitlinienprogramm Onkologie. (2021). *S3-Leitlinie Prostatakarzinom Version 6.2.* [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version\\_6/L\\_L\\_Prostatakarzinom\\_Langversion\\_6.2.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/L_L_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf). Aufgerufen am 15.02.2022.
- Lin, W.-Y., Chang, Y.-H., Lin, C.-L., Kao, C.-H., & Wu, H.-C. (2017). Erectile dysfunction and the risk of prostate cancer. *Oncotarget*, **8**(32), 52690-52698.
- Liu Y. (2006). Fatty acid oxidation is a dominant bioenergetic pathway in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* **9**(3), 230-234.
- 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**(12), 1165-1174.
- Malaspina, S., Oikonen, V., Kuisma, A., Ettala, O., Mattila, K., Boström, P.J., Minn, H., Kalliokoski, K., Postema, E.J., Miller, M.P. & Scheinin, M. (2021). Kinetic analysis and optimisation of 18F-rhPSMA-7.3 PET imaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* **48**(11), 3723-3731.

- Mannweiler, S., Amersdorfer, P., Trajanoski, S., Terrett, J.A., King, D. & Mehes, G. (2009). Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate carcinoma with distant metastasis. *Pathol Oncol Res.* **15**(2), 167-172.
- Manski, D. (2020). *Urologielehrbuch.de*. (15. Aufl.). Dirk Manski.
- Maurer, T., Gschwend, J.E., Rauscher, I., Souvatzoglou, M., Haller, B., Weirich, G., Wester, H.J., Heck, M., Kübler, H., Beer, A.J., Schwaiger, M. & Eiber, M. (2016). Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *J Urol.* **195**(5), 1436-1443.
- McNeal, J. E. (1988). Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol.* **12**(8), 619-633.
- Mix, M. (2018). Positronen-Emissions Tomographie. In Schlegel, W., Karger, C.P. & Jäkel, O. (Hrsg.). *Medizinische Physik. Grundlagen - Bildgebung - Therapie - Technik.* (350-365). Springer.
- Mottet (Chair), N., Cornford (Vice-chair), P., van den Bergh, R.C.N., Briers, E., Expert Patient Advocate (European Prostate Cancer Coalition/Europa UOMO), De Santis, M., Gillissen, S., Grummet, J., Henry, A.M., van der Kwast, T.H., Lam, T.B., Mason, M.D., O'Hanlon, S., Oprea-Lager, D.E., Ploussard, G., van der Poel, H.G., Rouvière, O., Schoots, I.G., Tilki, D. & Wiegel, T. (2022). EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP Guidelines on Prostate Cancer. [https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP\\_SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2022.pdf](https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP_SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2022.pdf). Aufgerufen am 03.04.2022.
- Murthy, V., Smith, R.L., Tao, D.H., Lawhn-Heath, C.A., Korenchan, D.E., Larson, P.E.Z., Flavell, R.R. & Hope, T.A. (2020). 68Ga-PSMA-11 PET/MRI: determining ideal acquisition times to reduce noise and increase image quality. *EJNMMI Phys.* **7**(1), 54.
- National Library of Medicine (U.S.). (2020, - ). A Prospective, Phase 3, Multi Center, Single-arm, Imaging Study Investigating the Safety and Diagnostic Performance of rhPSMA 7.3 (18F) Positron Emission Tomography (PET) Ligand in Men With Newly Diagnosed Prostate Cancer. Identifier: NCT04186819. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04186819>. Aufgerufen am 06.06.2022.
- National Library of Medicine (U.S.). (2020, - ). A Prospective, Phase 3, Multi Center, Single-arm, Imaging Study Investigating the Safety and Diagnostic Performance of rhPSMA 7.3 (18F) Positron Emission Tomography (PET) Ligand in Men With Suspected Prostate Cancer Recurrence Based on Elevated PSA Following Prior Therapy. Identifier: NCT04186845. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04186845>. Aufgerufen am 06.06.2022.

- NCCN (2020). National Cancer Comprehensive Networks Guidelines for Patients: Early-Stage Prostate Cancer. Version 2.2020. <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/prostate-early-patient.pdf>. Aufgerufen am 01.04.2022.
- Nitsch, S., Hakenberg, O.W., Heuschkel, M., Dräger, D., Hildebrandt, G., Krause, B.J. & Schwarzenböck, S.M. (2016). Evaluation of Prostate Cancer with 11C- and 18F-Choline PET/CT: Diagnosis and Initial Staging. *J Nucl Med.* **57**(Suppl. 3), 38-42.
- Obuchowski, N.A. (1997). Nonparametric analysis of clustered ROC curve data. *Biometrics.* **53**(2), 567-578.
- Oh, S.W., Wurzer, A., Teoh, E.J., Oh, S., Langbein, T., Krönke, M., Herz, M., Kropf, S., Wester, H.J., Weber, W.A. & Eiber, M. (2020). Quantitative and Qualitative Analyses of Biodistribution and PET Image Quality of a Novel Radiohybrid PSMA, 18F-rhPSMA-7, in Patients with Prostate Cancer. *J Nucl Med.* **61**(5), 702-709.
- O'Keefe, D.S., Su, S.L., Bacich, D.J., Horiguchi, Y., Luo, Y., Powell, C.T., Zandvliet, D., Russell, P.J., Molloy, P.L., Nowak, N.J., Shows, T.B., Mullins, C., Vonder Haar, R.A., Fair, W.R. & Heston, W.D. (1998). Mapping, genomic organization and promoter analysis of the human prostate-specific membrane antigen gene. *Biochim Biophys Acta.* **1443**(1-2), 113-127.
- Paño, B., Sebastià, C., Buñesch, L., Mestres, J., Salvador, R., Macías, N.G. & Nicolau, C. (2011). Pathways of lymphatic spread in male urogenital pelvic malignancies. *Radiographics.* **31**(1), 135-160.
- Perner S. & Sailer, W.-V. (2020). *Histopathologische Diagnostik der Prostatastanzbiopsie.* Springer.
- Petersen, L.J., Nielsen, J.B., Langkilde, N.C., Petersen, A., Afshar-Oromieh, A., De Souza, N.M., De Paepe, K., Fisker, R.V., Arp, D.T., Carl, J., Haberkorn, U. & Zacho, H.D. (2020). 68Ga-PSMA PET/CT compared with MRI/CT and diffusion-weighted MRI for primary lymph node staging prior to definitive radiotherapy in prostate cancer: a prospective diagnostic test accuracy study. *World J Urol.* **38**(4), 939-948.
- Petersen, L.J. & Zacho, H.D. (2020). PSMA PET for primary lymph node staging of intermediate and high-risk prostate cancer: an expedited systematic review. *Cancer Imaging.* **20**(1), 10.

- Phillips, R., Shi, W.Y., Deek, M., Radwan, N., Lim, S.J., Antonarakis, E.S., Rowe, S.P., Ross, A.E., Gorin, M.A., Deville, C., Greco, S.C., Wang, H., Denmeade, S.R., Paller, C.J., Dipasquale, S., DeWeese, T.L., Song, D.Y., Wang, H., Carducci, M.A., Pienta, K.J., ... Tran, P.T. (2020). Outcomes of Observation vs Stereotactic Ablative Radiation for Oligometastatic Prostate Cancer: The ORIOLE Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* **6**(5), 650-659.
- Pienta, K.J., Gorin, M.A., Rowe, S.P., Carroll, P.R., Pouliot, F., Probst, S., Saperstein, L., Preston, M.A., Alva, A.S., Patnaik, A., Durack, J.C., Stambler, N., Lin, T., Jensen, J., Wong, V., Siegel, B.A. & Morris, M.J. (2021). A Phase 2/3 Prospective Multicenter Study of the Diagnostic Accuracy of Prostate Specific Membrane Antigen PET/CT with 18F-DCFPyL in Prostate Cancer Patients (OSPREDY). *J Urol.* **206**(1), 52-61.
- 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**(12), 4835-4845.
- Rauscher, I., Karimzadeh, A., Schiller, K., Horn, T., D'Alessandria, C., Franz, C., Wörther, H., Nguyen, N., Combs, S.E., Weber, W.A. & Eiber, M. (2021). Detection efficacy of 18F-rhPSMA-7.3 PET/CT and impact on patient management in patients with biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy and prior to potential salvage treatment. *J Nucl Med.* **62**(12), 1719-1726.
- Rauscher, I., Krönke, M., König, M., Gafita, A., Maurer, T., Horn, T., Schiller, K., Weber, W. & Eiber, M. (2020). Matched-Pair Comparison of 68Ga-PSMA-11 PET/CT and 18F-PSMA-1007 PET/CT: Frequency of Pitfalls and Detection Efficacy in Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med.* **61**(1), 51-57.
- Rawla, P. (2019). Epidemiology of Prostate Cancer. *World Journal of Oncology*, **10**(2), 63-89.
- Robin, X., Turck, N., Hainard, A., Tiberti, N., Lisacek, F., Sanchez, J.C. & Müller, M. (2011). pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics.* **12**, 77.
- Rowe, S.P., Drzezga, A., Neumaier, B., Dietlein, M., Gorin, M.A., Zalutsky, M.R. & Pomper, M.G. (2016). Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted Radiohalogenated PET and Therapeutic Agents for Prostate Cancer. *J Nucl Med.* **57**(Suppl. 3), 90-96.
- Salminen, E., Hogg, A., Binns, D., Frydenberg, M. & Hicks, R. (2002). Investigations with FDG-PET scanning in prostate cancer show limited value for clinical practice. *Acta Oncol.* **41**(5), 425-429.
- Samplaski, M. K., Heston, W., Elson, P., MagiGalluzzi, C. & Hansel, D. E. (2011). Folate hydrolase (prostatespecific membrane [corrected] antigen) 1 expression in bladder cancer subtypes and associated tumor neovasculature. *Mod. Pathol.* **24**(11), 1521-1529.

- 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**(5), 996-1000.
- Sandhu, S., Guo, C. & Hofman, M.S. (2021). Radionuclide Therapy in Prostate Cancer: from stand-alone to combination PSMA theranostics. *J Nucl Med*. **62**(12), 1660-1668.
- Schiavina, R., Bianchi, L., Mineo Bianchi, F., Borghesi, M., Pultrone, C.V., Dababneh, H., Castellucci, P., Ceci, F., Nanni, C., Gaudiano, C., Fiorentino, M., Porreca, A., Chessa, F., Minervini, A., Fanti, S. & Brunocilla, E. (2018). Preoperative Staging With 11C-Choline PET/CT Is Adequately Accurate in Patients With Very High-Risk Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. **16**(4), 305-312.
- Schiepers, C., Hoh, C.K., Nuyts, J., Seltzer, M., Wu, C., Huang, S.C. & Dahlbom, M. (2008). 1-11C-acetate kinetics of prostate cancer. *J Nucl Med*. **49**(2), 206-215.
- Schmuck, S., Nordlohne, S., von Klot, C.A., Henkenberens, C., Sohns, J.M., Christiansen, H., Wester, H.J., Ross, T.L., Bengel, F.M. & Derlin, T. (2017). Comparison of standard and delayed imaging to improve the detection rate of 68GaPSMA I&T PET/CT in patients with biochemical recurrence or prostate-specific antigen persistence after primary therapy for prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. **44**(6), 960-968.
- Schöder, H., Herrmann, K., Gönen, M., Hricak, H., Eberhard, S., Scardino, P., Scher, H.I. & Larson, S.M. (2005). 2-[18F]fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography for the detection of disease in patients with prostate-specific antigen relapse after radical prostatectomy. *Clin Cancer Res*. **11**(13), 4761-4769.
- Silver, D. A., Pellicer, I., Fair, W. R., Heston, W. D. & Cordon-Cardo, C. (1997). Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin. Cancer Res*. **3**(1), 81-85.
- Smith, P.J. & Hadgu, A. (1992). Sensitivity and specificity for correlated observations. *Stat Med*. **11**(11), 1503-1509.
- Subesinghe, M., Kulkarni, M. & Cook, G.J. (2020). The Role of PET-CT Imaging in Prostate Cancer. *Semin Ultrasound CT MR*. **41**(4), 373-391.
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Ca Cancer J Clin*. **71**(3), 209-249.
- Tiguert, R., Gheiler, E.L., Tefilli, M.V., Oskanian, P., Banerjee, M., Grignon, D.J., Sakr, W., Pontes, J.E. & Wood, D.P. Jr. (1999). Lymph node size does not correlate with the presence of prostate cancer metastasis. *Urology*. **53**(2), 367-371.

- Tolvanen, T., Kalliokoski, K., Malaspina, S., Kuisma, A., Lahdenpohja, S., Postema, E.J., Miller, M.P. & Scheinin, M. (2021). Safety, Biodistribution, and Radiation Dosimetry of 18F-rhPSMA-7.3 in Healthy Adult Volunteers. *J Nucl Med.* **62**(5), 679-684.
- Tulsyan, S., Das, C.J., Tripathi, M., Seth, A., Kumar, R. & Bal, C. (2017). Comparison of 68Ga-PSMA PET/CT and multiparametric MRI for staging of high-risk prostate cancer 68Ga-PSMA PET and MRI in prostate cancer. *Nucl Med Commun.* **38**(12), 1094-1102.
- Uprimny, C., Kroiss, A.S., Decristoforo, C., Fritz, J., von Guggenberg, E., Kendler, D., Scarpa, L., di Santo, G., Roig, L.G., Maffey-Steffan, J., Horninger, W. & Virgolini, I.J. (2017). 68Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* **44**(6), 941-949.
- Van den Bergh, L., Lerut, E., Haustermans, K., Deroose, C.M., Oyen, R., Isebaert, S., Budiharto, T., Ameye, F., Mottaghy, F.M., Bogaerts, K., Van Poppel, H. & Joniau, S. (2015). Final analysis of a prospective trial on functional imaging for nodal staging in patients with prostate cancer at high risk for lymph node involvement. *Urol Oncol.* **33**(3), 109.
- van Leeuwen, P.J., Emmett, L., Ho, B., Delprado, W., Ting, F., Nguyen, Q. & Stricker, P.D. (2017). Prospective evaluation of 68Gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer. *BJU Int.* **119**(2), 209-215.
- von Eyben, F.E. & Kairemo, K. (2014). Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun.* **35**(3), 221-230.
- von Eyben, F.E., Picchio, M., von Eyben, R., Rhee, H. & Bauman, G. (2018). 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**(5), 686-693.
- Yao, V., Berkman, C.E., Choi, J.K., O'Keefe, D.S. & Bacich, D.J. (2010). Expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA), increases cell folate uptake and proliferation and suggests a novel role for PSMA in the uptake of the non-polyglutamated folate, folic acid. *Prostate.* **70**(3), 305-316.
- Wängler, C. & Wängler, B. (2017). Physikalisch-technische Grundlagen und Tracerentwicklung in der Positronenemissionstomografie. In Attenberger, U., Ritter, M. & Wenz, F. (Hrsg.). *MR- und PET-Bildgebung der Prostata Diagnostik und Therapieplanung.* (34-49). Springer.

- Weineisen, M., Simecek, J., Schottelius, M., Schwaiger, M. & Wester, H.-J. (2014). Synthesis and preclinical evaluation of DOTAGA-conjugated PSMA ligands for functional imaging and endoradiotherapy of prostate cancer. *EJNMMI Res.* **4**(1), 63.
- Weinreb, J.C., Barentsz, J.O., Choyke, P.L., Cornud, F., Haider, M.A., Macura, K.J., Margolis, D., Schnall, M.D., Shtern, F., Tempany, C.M., Thoeny, H.C. & Verma, S. (2016). PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. *Eur Urol.* **69**(1), 16-40.
- Weissleder, R. (1999). Molecular imaging: exploring the next frontier. *Radiology.* **212**(3), 609-614.
- Werner, R.A., Derlin, T., Lapa, C., Sheikbahaei, S., Higuchi, T., Giesel, F.L., Behr, S., Drzezga, A., Kimura, H., Buck, A.K., Bengel, F.M., Pomper, M.G., Gorin, M.A. & Rowe, S.P. (2020). <sup>18</sup>F-Labeled, PSMA-Targeted Radiotracers: Leveraging the Advantages of Radiofluorination for Prostate Cancer Molecular Imaging. *Theranostics.* **10**(1), 1-16.
- Wright, G.L., Haley, C., Beckett, M.L. & Schellhammer, P.F. (1995). Expression of prostatespecific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol.* **1**(1), 18-28.
- Wu, I., & Modlin, C. S. (2012). Disparities in prostate cancer in African American men: what primary care physicians can do. *Cleve Clin J Med.* **79**(5), 313-320.
- Wu, H., Xu, T., Wang, X., Yu, Y.B., Fan, Z.Y., Li, D.X., Luo, L., Yang, X.C., Jiao, W. & Niu, H.T. (2020). Diagnostic Performance of <sup>68</sup>Gallium Labelled Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Staging the Prostate Cancer with Intermediate or High Risk Prior to Radical Prostatectomy: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Mens Health.* **38**(2), 208-219.
- Wurzer, A., Di Carlo, D., Schmidt, A., Beck, R., Eiber, M., Schwaiger, M. & Wester, H.J. (2020a) Radiohybrid Ligands: A Novel Tracer Concept Exemplified by <sup>18</sup>F- or <sup>68</sup>Ga-Labeled rhPSMA Inhibitors. *J Nucl Med.* **61**(5), 735-742.
- Wurzer, A., Parzinger, M., Konrad, M., Beck, R., Günther, T., Felber, V., Färber, S., Di Carlo, D. & Wester, H.J. (2020b) Preclinical comparison of four <sup>18</sup>F, natGarhPSMA-7 isomers: influence of the stereoconfiguration on pharmacokinetics. *EJNMMI Res.* **10**(1), 149.
- Wurzer, A., Di Carlo, D., Herz, M., Richter, A., Robu, S., Schirmacher, R., Mascarini, A., Weber, W., Eiber, M., Schwaiger, M. & Wester HJ. (2021) Automated synthesis of <sup>18</sup>F Ga-rhPSMA-7/-7.3: results, quality control and experience from more than 200 routine productions. *EJNMMI Radiopharm Chem.* **6**(1), 4.
- Zeger, S.L. & Liang, K.Y. (1986). Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics.* **42**(1), 121-130.

- ZfKD & GEKID (2021). Zentrum für Krebsregisterdaten & Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2021): Krebs in Deutschland für 2017/2018. *Robert-Koch-Institut*, 13, 26-111. [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2021/krebs\\_in\\_deutschland\\_2021.pdf? blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile). Aufgerufen am 16.02.2022.
- Zhang, H., Koumna, S., Pouliot, F., Beauregard, J.M. & Kolinsky, M. (2021). PSMA Theranostics: Current Landscape and Future Outlook. *Cancers (Basel)*. **13**(16), 4023.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Positronenemissionstomografie .....	19
Abbildung 2: Schematische Darstellung des Transmembran-Glykoproteins PSMA .....	22
Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung des extraprostratischen Tumorbefalls in Abhängigkeit der NCCN-Risikogruppe .....	36
Abbildung 4: 18F-rhPSMA-7.3 PET/CT-Untersuchung eines 72-jährigen Patienten .....	37
Abbildung 5: Interrater-Reliabilität für 18F-rhPSAM-7.3 PET/CT und CT .....	42
Abbildung 6: 18F-rhPSMA-7.3 Uptake im Primärtumor der Prostata im Vergleich zur Retention in der Harnblase .....	44

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der histologischen Muster nach Gleason .....	12
Tabelle 2: Einteilung der jeweiligen Gleason-Scores in die WHO Grading-Gruppe .....	13
Tabelle 3: TNM-Klassifikation nach UICC 2017 .....	13
Tabelle 4: Stadieneinteilung nach der Union for International Cancer Control anhand der TNM-Klassifikation und entsprechende Einteilung nach dem Leitlinienprogramm Onkologie .....	14
Tabelle 5: Einteilung in initiale Risikogruppen nach dem National Comprehensive Cancer Network .....	15
Tabelle 6: Risikoeinteilung nach D´Amico .....	15
Tabelle 7: Patientenmerkmale der Gesamt-Kohorte .....	30
Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung der Tumorläsionen nach Patientenanzahl .....	35
Tabelle 9: AUC-Analyse .....	38
Tabelle 10: Übersicht der Gütekriterien (Sensitivität, Spezifität, diagn. Genauigkeit) .....	41
Tabelle 11: Mittelwerte, Konfidenzintervalle und Spannweite der SUVmax , SUVmean und jeweils Verhältnis von Primärtumor und Harnblase .....	43

## Danksagung

Zunächst danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Matthias Eiber, Oberarzt der Abteilung für Nuklearmedizin im Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, für die Möglichkeit meine Dissertation unter seiner Leitung anzufertigen. Danke für die überaus fachkundige Unterstützung, die konstruktive Kritik, sowie die unkomplizierte und ständige Ansprechbarkeit bei der Anfertigung der Doktorarbeit.

Daneben möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Thomas Horn, Oberarzt der urologischen Klinik und Poliklinik am Klinikum rechts der Isar, bedanken. Er begleitete mich als Mentor beim Erstellen meiner Doktorarbeit.

Besonderer Dank gebührt auch Dr. med. Thomas Langbein, Assistenzarzt für Nuklearmedizin am Klinikum rechts Isar, der mir stets mit wertvollen Hilfestellungen und ausdauerndem Einsatz während meiner Dissertationszeit zur Seite stand.

Weiterhin möchte ich meiner Mitdotorandin Charlott Sophie Franz danken. Auch sie hat mich tatkräftig während der gesamten Arbeit an der Dissertation unterstützt und motiviert.

Zuletzt möchte ich bei meinem Vater, Matthias Wörther, für seinen bedingungslosen Einsatz mich in meinen Vorhaben zu unterstützen, seine Geduld und seine Hilfsbereitschaft in allen Belangen bedanken.