



**Technische Universität München**

TUM School of Medicine and Health

---

**<sup>18</sup>F-rh-PSMA-7.3 basierte Bildgebung in der Diagnostik des  
Prostatakarzinomrezidivs nach radikaler Prostatektomie**

---

**Charlott Sophie Franz**

Vollständiger Abdruck der von der TUM School of Medicine and Health der Technischen Universität München zur Erlangung einer Doktorin der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitz: Prof. Dr. Florian Eyer

Prüfer\*innen der Dissertation:

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

Die Dissertation wurde am 13.07.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die TUM School of Medicine and Health am 20.12.2023 angenommen.

Bitte beachten Sie, dass diese Arbeit auf demselben Datensatz und derselben Arbeitsgruppe basieren wie das wissenschaftliche Paper von Isabel Rauscher (Rauscher, Karimzadeh et al. 2021), was zu Ähnlichkeiten in der Datendarstellung führt.

## Abstract

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, den neu entwickelten Radioliganden  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3 hinsichtlich seiner diagnostischen Wertigkeit beim Rezidiv des Prostatakarzinoms zu untersuchen sowie seinen potentiellen Einfluss auf das Patientenmanagement festzustellen. In Form einer retrospektiven Studie wurden von 242 Studienteilnehmern klinische Parameter erfasst und statistisch ausgewertet. In der durchgeführten  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3-PET/CT wurden malignitätsverdächtige Läsionen von einer erfahrenen Nuklearmedizinerin und Radiologen mithilfe spezieller Kriterien beurteilt. Zur Bewertung des potentiellen Einflusses von  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3 auf das Patientenmanagement wurde ein simuliertes, interdisziplinäres Tumorboard organisiert. Anschließend wurden die gewonnenen Daten miteinander in Korrelation gesetzt und die Ergebnisse mit vorhandener Literatur verglichen.  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3 hat das Potential insbesondere bei niedrigen PSA-Werten eine hohe Detektionswahrscheinlichkeit zu erzielen. Wie zahlreiche Studien für  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 bereits nachweisen konnten, beeinflusst auch  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3 das therapeutische Vorgehen, was den Weg zu einer personalisierten Medizin ebnet. Die Dissertation ist sowohl für Fachärzte der Nuklearmedizin, Urologie und Strahlenmedizin als auch für Wissenschaftler, die sich den Bereich Radiopharmaka widmen, interessant.

<b>Abstract</b> .....	<b>III</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>9</b>
<b>2 Prostatakarzinom</b> .....	<b>10</b>
2.1 Primärdiagnostik .....	10
2.1.1 Screening .....	10
2.1.2 Weitere diagnostische Verfahren .....	10
2.1.3 Histopathologie und Stadieneinteilung .....	10
2.2 Primärtherapie .....	13
2.2.1 Radikale Prostatektomie .....	13
2.2.2 Strahlentherapie .....	13
2.2.3 Watchful Waiting .....	13
2.2.4 Active Surveillance .....	14
2.3 Rezidiv .....	14
2.3.1 Definition .....	14
2.3.2 Diagnostik .....	15
2.3.3 Therapie .....	17
<b>3 PET-Bildgebung beim Prostatakarzinom</b> .....	<b>19</b>
3.1 Grundlagen der PET-Bildgebung .....	19
3.2 Radiopharmaka für die PET-Bildgebung .....	20
3.3 Kombinierte PET-Bildgebung .....	24
<b>4 Fragestellung</b> .....	<b>26</b>
<b>5 Material und Methoden</b> .....	<b>28</b>
5.1 Patientenkollektiv .....	28
5.2 <sup>18</sup> F-rhPSMA7.3-PET-Untersuchung .....	29
5.3 Daten .....	30
5.3.1 Datenerhebung .....	30
5.3.2 Datenauswertung .....	30
5.3.2.1 Bildbefundung .....	30
5.3.2.2 Bewertung der Auswirkung von <sup>18</sup> F-rhPSMA-PET/CT auf das Patientenmanagement .....	31
5.4 Statistische Methoden .....	32
<b>6 Ergebnisse</b> .....	<b>34</b>
6.1 Diagnostischer Wert von <sup>18</sup> F-rhPSMA-7.3-PET/CT .....	34
6.1.1 Detektionsrate .....	34
6.1.2 Verteilung der positiven Läsionen .....	35
6.1.3 Einfluss des Gleason Score auf die Detektionsrate .....	36
6.1.4 Einfluss weiterer Variablen auf die Detektionsrate .....	37
6.2 Auswirkung von <sup>18</sup> F-rhPSMA-7.3-PET/CT auf das Patientenmanagement .....	38
6.3 Patientenbeispiele .....	40
<b>7 Diskussion</b> .....	<b>42</b>
7.1 Detektionsrate .....	42
7.2 Verteilung der positiven Läsionen .....	43
7.3 Einfluss des Gleason Score auf die Detektionsrate .....	44
7.4 Einfluss weiterer Variablen auf die Detektionsrate .....	44
7.5 Auswirkung von <sup>18</sup> F-rhPSMA-7.3-PET/CT auf das Patientenmanagement .....	46

## Inhaltsverzeichnis

---

7.6 Limitation der Studie .....	46
<b>8 Zusammenfassung und Ausblick .....</b>	<b>48</b>
<b>Quellenverzeichnis .....</b>	<b>50</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>59</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der Differenzierungsgrade des Prostatakarzinoms.....	12
Abbildung 2: Prinzip der Positronenemissionstomographie .....	20
Abbildung 3: Darstellung des Aufbau des Prostataspezifischen Membranantigens .....	22
Abbildung 4: Darstellung des Zusammenhangs der Detektionsraten von <sup>18</sup> F-rhPSMA-7.3-PET und der jeweiligen PSA-Gruppe .....	34
Abbildung 5: Läsionsverteilung nach Einteilung der mITNM-Klassifikation .....	35
Abbildung 6: Detektionsrate in Korrelation zum GSC .....	37
Abbildung 7: Darstellung der Latenzzeit-Verteilung .....	37
Abbildung 8: Potentielle Änderung des therapeutischen Managements nach Vorlage der <sup>18</sup> F-rhPSMA-PET/CT untergliedert in die jeweiligen PSA-Werte .....	39
Abbildung 9: Sankey-Diagramm zur Darstellung der potentiellen therapeutischen Managementänderung (n=242) .....	40
Abbildung 10: Patientenbeispiele mit jeweils einer CT und einer <sup>18</sup> F-rhPSMA-7.3-PET/CT ...	41

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: klinische Informationen der Studienteilnehmer .....	29
Tabelle 2: Details zur Kategorisierung der Managementänderung nach Präsentation der PET/CT-Bildgebung .....	32
Tabelle 3: Detektionsraten von <sup>18</sup> F-rhPSMA-7. 3-PET/CT für die jeweilige PSA-Gruppe (n=242) .....	34
Tabelle 4: Lokalisation der Rezidivläsionen in Abhängigkeit des PSA-Werts.....	35
Tabelle 5: Übersicht über die GSC-Verteilung und die jeweiligen Detektionswahrscheinlichkeiten .....	36
Tabelle 6: Detektionsrate der 18F-rhPSMA-7.3-PET/CT in Abhängigkeit des GSC .....	36
Tabelle 7: Änderung des therapeutischen Managements in Abhängigkeit der Läsionslokalisierung.....	40

## Abkürzungsverzeichnis

Ac	Actinium
ADH	Androgenentzugstherapie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BCR	Biochemisches Rezidiv
c	klinisch
C	Kohlenstoff
CT	Computertomographie
DHT	Dihydro-Testosteron
DRU	Digitale rektale Untersuchung
F	Fluor
FDG	Fluordesoxyglucose
FSCBC	Fluciclovin
Ga	Gallium
Gy	Gray
HCTX	Hormonchemotherapie
In	Indium
iPSA	initialer Prostataspezifischer Antigenwert
LK-M	Lymphknoten-Metastasen
Lu	Lutetium
MBq	Megabecquerel
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomographie
ng	Nanogramm
OSEM	Ordered Subset Expectation Maximization
p	pathologisch
PACS	Picture Archiving Communication System
PCa	Prostatakarzinom
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PROMISE	Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation
PSA	Prostataspezifisches Antigen
PSMA	Prostataspezifisches Membranantigen
rh	Radiohybrid
RP	Radikale Prostatektomie
RTX	Strahlentherapie
SLND	Salvage-Lymphadenektomie
SPECT	Einzelphotonen-Emissions-Tomographie
Sv	Sievert
TNM-Stagingsystem	Klassifikation nach Tumor (T), Lymphknoten (N), Fernmetastasen (M)
TRUS	Transrektaler Ultraschall
UICC	Union internationale contre le cancer
ZNS	Zentralnervensystem



## 1 Einleitung

Das Prostatakarzinom (PCa) ist eine Krankheit, deren medizinische Bedeutung weltweit aufgrund zunehmender Inzidenz durch bessere Früherkennungsmaßnahmen sowie steigenden Anteil der älteren Bevölkerung zunimmt. In Industrieländern ist das PCa nicht nur die häufigste Krebsentität bei Männern, sondern stellt auch eine der Hauptursachen für krebsbedingte Todesfälle dar. (Campos, Sotomayor et al. 2018)

Global erkranken durchschnittlich jedes Jahr ca. 1,6 Mio Menschen und 366 000 Patienten versterben am PCa. (Bray, Ferlay et al. 2018)

In Deutschland betrug 2016 laut dem Robert Koch-Institut die Zahl der Neuerkrankungen für das Prostatakarzinom 58 780 Patienten, die Sterbezahl belief sich auf 14 417 Patienten. Damit macht das PCa den größten Anteil mit 22,6% aller Krebsneuerkrankungen bei Männern in der BRD aus und stellt nach dem Lungenkarzinom mit einem Anteil von 11,5% die 2. häufigste krebsbedingte Todesursache dar (ohne nicht melanotischen Hautkrebs).

Das PCa ist eine Erkrankung des älteren Mannes. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag 2016 in Deutschland bei 72 Jahren. Das Risiko, in den nächsten 10 Jahren zu erkranken, liegt bei einem 75-Jährigen etwa bei 5%, wohingegen es bei einem 35-Jährigen unter 0,1% ist. Die Lebenszeitprävalenz, also das Risiko im Leben ein PCa zu bekommen, beträgt für die männliche deutsche Bevölkerung 10,9%, während sich das Sterberisiko auf 3,3% beläuft.

Bis heute sind die Ursachen für die Entstehung des Prostatakarzinoms sowie Faktoren, die den Krankheitsverlauf beeinflussen, weitgehend ungeklärt. (ZfKD 2019)

Bisher stellen zunehmendes Alter, afro-amerikanischer Ursprung, chronische Prostatitis-Entzündung und sexuell übertragbare Erkrankungen bekannte Risikofaktoren dar. Eine Häufung des Prostatakarzinoms kann vor allem unter nahen Angehörigen beobachtet werden.

Zu Lebensstil oder umweltbezogene Risikofaktoren gibt es nur wenig gesicherte Ergebnisse. Aufgrund der insuffizienten Beweislage kann aber bisher keine allgemeine Empfehlung ausgesprochen werden. Ausreichend Bewegung und eine Veränderung der Ernährungsgewohnheit könnten das Risiko jedoch verringern. (Mottet, Bellmunt et al. 2017)

Zukünftige Veränderungen in der demografischen Struktur haben einen großen Einfluss auf die Inzidenzen von malignen Erkrankungen beim Menschen. In Deutschland sterben fast ein Viertel der Männer an Krebs, und es wird geschätzt, dass rund 51% der deutschen Männer im Laufe ihres Lebens an Krebs erkranken. Anne S. Quante et al. prognostizierten, dass bis 2030 deutschlandweit der Prostatakrebs die häufigste bösartige Erkrankung sein und den Brustkrebs damit überholen wird. (Quante, Ming et al. 2016)

Um den Erkrankungsanstieg des PCa und seinem Rezidiv gerecht zu werden, sind Forschungen zur Verbesserung der Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Prostatakrebs notwendig.

## 2 Prostatakarzinom

### 2.1 Primärdiagnostik

#### 2.1.1 Screening

In Deutschland können Männer, die mindestens 45 Jahre alt sind und deren Lebenserwartung über 10 Jahre liegt, eine Früherkennungsuntersuchung durchführen lassen. Bestandteil ist dabei die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA), ein organspezifischer, aber nicht karzinomspezifischer Immunmarker sowie die Durchführung einer digital-rektalen Untersuchung (DRU).

Auch eine transrektale Sonografie (TRUS) kann als ergänzende bildgebende Diagnostik erwogen werden.

Bei Männern mit erhöhtem Risiko für ein PCa wird die Altersgrenze um 5 Jahre vorverlegt. Das Intervall der Nachfolgeuntersuchungen orientiert sich am aktuellen PSA-Wert und dem Patientenalter.

Da durch eine Früherkennungsuntersuchung oder Screening auch Karzinome detektiert werden, die nicht symptomatisch geworden wären und durch dessen Therapie und den damit verbundenen Nebenwirkungen dem Patient mehr Schaden zugeführt wird, ist das Screening ein sehr umstrittenes Thema. (Leitlinienprogramm Onkologie 2019, Fichtner 2016)

#### 2.1.2 Weitere diagnostische Verfahren

Liegt bei der Früherkennungsuntersuchung ein erhöhter PSA-Wert vor, soll unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren, wie ein Harnwegsinfekt, eine Prostatavergrößerung, Restharn, etc. der Test wiederholt werden. Kommt es dabei erneut zu einem PSA-Wert  $\geq 4\text{ng/ml}$ , liegt ein karzinomverdächtiges Ergebnis bei der DRU vor oder kommt es im Verlauf zu einem auffälligen PSA-Anstieg, ist eine Prostatabiopsie indiziert.

Die Stanzbiopsie erfolgt meist unter transrektal sonografischer Kontrolle. In der Regel werden unter Antibiotikaprophylaxe und lokaler infiltrativer Anästhesie 10-12 Gewebezylinder entnommen. Aus palpatorisch auffälligen Arealen und PCa-suspekten Arealen in bildgebenden Verfahren werden zusätzlich gezielte Proben erhoben. Eine erneute Biopsie wird bei Befunden, wie ausgedehnte High-Grade-Prostata-Intraepitheliale Neoplasien, atypischen mikroazinären Proliferationen, isolierte intraduktale Prostatakarzinome oder suspekta PSA-Werte und PSA-Verläufe nach 6 Monaten durchgeführt. (Leitlinienprogramm Onkologie 2019, Mottet, Bellmunt et al. 2017)

Bei Patienten mit fortbestehendem Karzinomverdacht trotz negativer systematischer Biopsie sollte eine Bildgebung mittels Magnetresonanztomografie (MRT) erfolgen. Im Anschluss daran wird eine Rebiopsie bestehend aus MRT-gezielter plus systematischer Biopsie empfohlen.

Studienergebnisse zeigen, dass signifikante Karzinome sowohl in der systematischen Biopsie als auch in der MRT-geführten Biopsie nicht ausreichend detektiert werden, so dass eine Kombination aus MRT-gestützter, gezielter plus systematischer Biopsie sinnvoll sein kann. (Leitlinienprogramm Onkologie 2019)

#### 2.1.3 Histopathologie und Stadieneinteilung

Die Prostata kann anatomisch in 4 Zonen gegliedert werden. Während nur ein geringer Anteil der Karzinome aus der konischen Zentralzone, Transitionszone und anteriore fibromuskuläre Zone hervorgehen, entwickeln sich 70-95% des Prostatakrebs aus der peripheren Zone. Es handelt sich zumeist um ein Adenokarzinom. Selten liegen Plattenepithel-, Transitionalzell- oder mesenchymale Tumore vor. (Adamietz, Czeloth et al. 2008)

Für die Stadieneinteilung des PCa wird das TNM-Stagingsystem der Union internationale contre le cancer (UICC) und des American Joint Committee on Cancer (AJCC) empfohlen. Der Tumor wird anhand der anatomischen Ausbreitung des Primärtumors (T), dem Vorhandensein von Lymphknoten- (N) oder Fernmetastasen (M) beschrieben. Die Grundlage für die klinische (c) TNM-Klassifikation bilden körperliche Untersuchung und/oder bildgebende Diagnostik. Weitere Untersuchungen, wie Lymphadenektomie, Skelettszintigrafie können für die TNM-Bestimmung notwendig sein. Eine pathologische (p) TNM-Einteilung kann erst nach erfolgter radikaler Prostatektomie erfolgen. Anhand dieser Klassifikation wird das PCa in:

lokal begrenzt: T1-2 N0 M0

lokal fortgeschritten: T3-4 N0 M0

fortgeschritten bzw. metastasiert: N1 und/oder M1

unterschieden. (Herden, Heidenreich et al. 2016, Leitlinienprogramm Onkologie 2019)

Zur Bestimmung des Malignitätsgrades gibt es beim PCa mehrere Einteilungssysteme. Nach der WHO wird die Tumordifferenzierung in 3 Grade, hoch-, mäßig- bis geringgradig differenziert, unterteilt. Daneben wird das Gleason Gradingssystem angewendet. Hierbei wird das strukturelle Wachstumsmuster des Prostatakarzinoms betrachtet und der Differenzierungsgrad mithilfe eines Punktesystems, das von 1 (sehr gut differenziert) bis 5 (sehr niedrig differenziert) reicht, bewertet (siehe Abbildung 1). Der Gleason Score setzt sich aus der Summe der 2 häufigsten Gleason Grade zusammen und wird wie folgt angegeben:  $3 + 3 = 6$ ;  $3 + 4 = 7a$ ;  $4 + 3 = 7b$ ;  $4 + 4 = 8$ ;  $5 + 4 = 9$ ; ...

Zur Ermittlung des Gleason Score wird das Präparat der Stanzbiopsie verwendet. Erfolgt eine radikale Prostatektomie wird der Score erneut berechnet und liegt in 30-40% der Fälle um einen Punkt höher. (Hepap, Sinicina 2002, Adamietz, Czeloth et al. 2008)







Gleason-Muster des Prostatakarzinoms		
1		Gleason Grad 1 Kleine, gleichförmige Drüsen
2		Gleason Grad 2 Drüsen liegen weit auseinander
3		Gleason Grad 3 Drüsen unregelmäßig, Infiltration von Randzellen
4		Gleason Grad 4 Wenige Drüsenzellen, unscharfer Tumorbereich
5		Gleason Grad 5 Keine Drüsen, Zellplatten
		
		gut differenziert
		schlecht differenziert

Abbildung 1: Darstellung der Differenzierungsgrade des Prostatakarzinoms (in Anlehnung an Epstein, Egevad et al. 2016, „Cleveland Health-Team“ 2016)

Bei Anwendung molekularer Bildgebungsmodalitäten werden die PROMISE-Kriterien angewendet. Diese stellen eine Hilfestellung bei der Durchführung und anschließenden Beurteilung dar. Sie dienen einer einheitlichen Befundung, gewährleisten damit eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse und vereinfachen den Informationsaustausch zwischen Ärzten und Institutionen. Die Kriterien umfassen die Definition des Tumorausmaßes, Empfehlungen für das anschließende Therapiemanagement sowie die Beurteilung der Prognose. Für das Staging des PCa wird die miTNM-Klassifikation angewendet. Diese orientiert sich bei der Beschreibung der Lage und dem Ausmaß des lokalen PCa und extrapelviner Metastasen an dem TNM-Stagingsystem. Zusätzlich erfolgt jedoch bei der miTNM-Klassifikation die Dokumentation von Knochenbeteiligungen sowie die Beurteilung des PSMA-Expressionsniveau von Tumorkläsionen. Hierzu gibt es ein miPSMA-Score, bei dem das Expressionsniveau in 0, 1, 2, 3 für keine, niedrige, mittlere oder hohe PSMA-Expression eingeteilt wird. (Eiber, Herrmann et al. 2018)

Der Prostatakrebs kann anhand seines Risikos noch weiter unterteilt werden in:

niedriges Risiko: PSA ≤ 10 ng/ml  
und Gleason Score ≤ 6

und cT-Kategorie 1c, 2a  
intermediäres Risiko: PSA > 10 – 20 ng/ml  
oder Gleason Score 7  
oder cT-Kategorie 2b  
hohes Risiko: PSA > 20ng/ml  
oder Gleason Score ≥ 8  
oder cT-Kategorie 2c (Leitlinienprogramm Onkologie 2019)

Die genaue Klassifizierung des PCa wird für die Einschätzung einer Prognose, das weitere Therapievorgehen und den Vergleich von Behandlungsergebnissen zwischen unterschiedlichen Behandlungszentren benötigt. (Herden, Heidenreich et al. 2016)

## 2.2 Primärtherapie

Zur Behandlung des Prostatakarzinoms gibt es mehrere unterschiedliche Therapiekonzepte. Nachdem die Vor- und Nachteile aller möglichen Behandlungsoptionen in einem multidisziplinären Team aus Urologen, Radiologen, Pathologen und Strahlentherapeuten diskutiert wurden, sollte über die Therapie zusammen mit dem Patienten entschieden werden. (Helpap, Sinicina 2002, Mottet, Bellmunt et al. 2017)

### 2.2.1 Radikale Prostatektomie

Grundsätzlich können 2 kurative Therapieformen unterschieden werden. Zum einen gibt es die radikale Prostatektomie (RP), deren Ziel die komplette Entfernung der Prostata und des Prostatakarzinoms ist. Je nach Stadium kann eine zusätzliche Lymphadenektomie sinnvoll sein. Sie ist für ein exaktes Tumorstaging hilfreich und bei Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen kann eine frühzeitige adjuvante Therapie eingeleitet werden.

### 2.2.2 Strahlentherapie

Zum anderen steht die Strahlentherapie (RTX) zur Behandlung zur Verfügung. In frühen Tumorstadien kann eine perkutane RTX oder eine Low-Dose-Rate-Brachytherapie als Monotherapie durchgeführt werden, hingegen sollte bei Patienten mit einem Hochrisikoprostatakarzinom die RTX mit einer zeitlich limitierten hormonablativen Therapie kombiniert werden.

Patienten mit potenziellen Lymphknotenmetastasen profitieren außerdem von der Bestrahlung der Lymphabflusswege.

Die RP und RTX stellen gleichwertige Behandlungsoptionen dar. Jedoch können bei beiden Verfahren Nebenwirkungen, wie Inkontinenz und Impotenz auftreten, was folgenschwere Auswirkungen auf die Lebensqualität hat. (Adamietz, Czeloth et al. 2008, Leitlinienprogramm Onkologie 2019)

### 2.2.3 Watchful Waiting

Da es sich beim PCa um einen langsam wachsenden Tumor handelt, ist eine lange Gesamtüberlebenszeit auch ohne Therapie möglich. Deshalb müssen die durch die Therapie gewonnenen Lebensjahre und das Risiko eines therapiebedingten Verlustes an Lebensqualität sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Bei Patienten mit einer geringen Lebenserwartung unter 10 Jahren, einer hohen Anzahl an Komorbiditäten und Erkrankungen mit hohem Progressionsrisiko sollte das Watchful Waiting, eine

symptomorientierte, palliative Behandlung in Betracht gezogen werden. (Leitlinienprogramm Onkologie 2019, Mottet, Bellmunt et al. 2017)

### 2.2.4 Active Surveillance

Bei Patienten mit lokal begrenztem Niedrigrisikotumor kann auch die Therapieform Active Surveillance erwogen werden, um Überbehandlungen zu vermeiden. Mithilfe regelmäßiger Kontrollen soll eine rechtzeitige Therapie bei Tumorprogress eingeleitet und damit die Möglichkeit der kurativen Behandlung nicht gefährdet werden. Da die Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Patienten sowie für den Abbruch der Überwachung und den Beginn einer Behandlung noch unzureichend geklärt sind, stellt Active Surveillance jedoch noch keine wirkliche Alternative zur kurativen Therapie dar.

(Adamietz, Czeloth et al. 2008, Mottet, Bellmunt et al. 2017)

Da die vorliegende Arbeit nur Patienten mit Rezidiv nach primärer RP einschließt, sollen die ersten Seiten einen groben Einblick zum Prostatakarzinom geben, um nun im Folgenden auf die Rezidivkrankung genauer einzugehen.

## 2.3 Rezidiv

### 2.3.1 Definition

Bei ungefähr 1/3 der Patienten tritt in den ersten 10 Jahren nach der Primärtherapie ein biochemisches Rezidiv (BCR) des Prostatakarzinoms auf. (Simmons, Stephenson et al. 2007, Roehl, Han et al. 2004)

Das BCR bezeichnet den Anstieg des prostataspezifischen Antigens über einen Wert, der von der vorangegangenen Therapie abhängig ist.

Der PSA-Anstieg ist das erste Anzeichen für einen wiederkehrenden Prostatakrebs und die regelmäßige Bestimmung des Serum-PSA macht deshalb den zentralen Bestandteil der Nachsorge aus. Definitionsgemäß handelt es sich um ein BCR nach vorangegangener RP, wenn der PSA-Wert auf  $> 0,2\text{ng/ml}$  ansteigt.

Beim Management von Patienten mit Auftreten eines BCR gibt es verschiedene Vorgehensweisen, da bei den meisten Patienten ein PSA-Rezidiv Jahre vor einem klinisch nachweisbaren oder symptomatischen Rezidiv auftritt, es aber auch Fälle gibt, bei denen es zu keiner detektierbaren oder symptomatischen Progression im weiteren Verlauf kommt. (Lin, Kapoor et al. 2019, Leitlinienprogramm Onkologie 2019, Stephenson, Scardino et al. 2007)

1997 führten Pound et al. eine Studie durch, bei der der weitere Krankheitsverlauf von zirka 2000 Patienten nach radikaler Prostatektomie untersucht wurde. Insgesamt blieben 82% der Patienten innerhalb der nächsten 15 Jahre metastasenfrei. Bei 15% trat ein BCR ein. Davon entwickelten 34% im weiteren Verlauf Fernmetastasen und lebten nach Feststellung von Metastasen im Median noch 5 Jahre. Die Zeit zwischen der Diagnose des PSA-Rezidiv und der Erkennung von Fernmetastasen betrug im Median 8 Jahre. (Pound, Partin et al. 1999)

Wie Pound et al. kamen auch Van den Broeck zu dem Ergebnis, dass das Auftreten des BCR wenig über den weiteren Krankheitsverlauf vorhersagen kann. (Pound, Partin et al. 1999, Van den Broeck, van den Bergh et al. 2019)

Es ist wichtig zu wissen, ob das BCR durch ein lokales Rezidiv, eine systemische Progression, eine Kombination beider Entitäten oder durch einen isolierten biochemischen Rückfall hervorgerufen wird.

Diese Differenzierung stellt eine große Herausforderung dar, ist aber für das weitere therapeutische Vorgehen von großer Bedeutung, um einerseits Patienten rechtzeitig zu behandeln, andererseits vor Übertherapie zu schützen. (Artibani, Porcaro et al. 2018)

Während Patienten mit BCR mit geringem Progressionsrisiko von einer engmaschigen Überwachung und einem verzögerten Behandlungsbeginn profitieren, sollte bei Patienten mit BCR mit hohem Risiko eine frühzeitige Salvage-Therapie begonnen werden. (Van den Broeck, van den Bergh et al. 2019)

Sowohl Pound et al. als auch Van den Broeck stellten fest, dass klinische Parameter, wie die Zeit zwischen radikaler Prostatektomie und dem BCR-Auftreten, dem Gleason Score sowie der PSA-Verdopplungszeit bei der weiteren Differenzierung des BCR eine wichtige Rolle spielen. (Pound, Partin et al. 1999, Van den Broeck, van den Bergh et al. 2019)

Während eine PSA-Verdopplungszeit < 1 Jahr, ein Gleason Score zwischen 8-10 und eine kurze Latenzzeit < 18 Monate eher für eine systemische Progression sprechen, korrelieren lange PSA-DT > 1 Jahr, Gleason Score < 7 und Latenzzeiten > 18 Monate eher mit einem lokalen Rezidiv. (Leitlinienprogramm Onkologie 2019, Van den Broeck, van den Bergh et al. 2019)

### 2.3.2 Diagnostik

Die klinischen Parameter stoßen jedoch an ihre Grenzen, da sie die Lokalisation der Erkrankung nicht bestimmen können, so dass weitere diagnostische Verfahren eine entscheidende Rolle bei der Beurteilung eines BCR spielen. (McCammack, Raman et al. 2016)

Zwar stehen verschiedene bildgebende Verfahren zur Verfügung, jedoch gibt es bisher noch kein einheitliches Vorgehen für das BCR nach RP, so dass den behandelnden Ärzten die Entscheidung überlassen wird, ob und welche Bildgebung verwendet wird. (Leitlinienprogramm Onkologie 2019)

Zur Detektion des lokalen Rezidivs kann weder die Verwendung der DRU, noch der transrektalen Ultraschall empfohlen werden, da Tumore mit minimalem Volumen bei PSA-Werten < 1ng/ml nur unzureichend erfasst werden können. Die TRUS-geführte Biopsie ist zwar sensitiver, jedoch können bei positiven Biopsie-Ergebnissen Metastasen nicht ausgeschlossen werden und bei negativen Ergebnissen ist das Vorhandensein eines lokalen Rezidivs trotzdem möglich. (Beresford, Gillatt et al. 2009)

Auch die Computertomografie ist bei der Detektion von lokalen Rezidiven mit geringen Volumen sehr limitiert, vor allem wenn niedrige PSA-Werte vorliegen. Ein weiteres Problem der CT ist, dass Lokalrezidive und postoperatives Narbengewebe schlecht zu unterscheiden sind. Studien haben gezeigt, dass die Sensitivität der CT für die Erkennung des lokalen Rezidivs nach RP nur 11-14% beträgt. (Beresford, Gillatt et al. 2009, Sciarra, Panebianco et al. 2008)

Bei der Detektion und dem Ausschluss von Lymphknotenmetastasen stößt die CT ebenfalls an ihre Grenzen. Die Beurteilung von Lymphknoten durch die CT erfolgt anhand ihrer Größe und Form. Dabei liegt die Erfassungsgrenze zwischen 8 und 10 mm. Da 80% der metastasenbefallenen Lymphknoten des PCa kleiner als 8 mm sind, beträgt die Sensitivität lediglich 36-40%. (Heesakkers, Hövels et al. 2008)

Aus diesen Gründen ist die CT für die Diagnostik des biochemischen Rezidivs nur eingeschränkt zu empfehlen, außer in Kombination mit der Positronen-Emissions-Tomographie oder zur Planung einer anschließenden Radiotherapie. (Beresford, Gillatt et al. 2009)

Die Skelettszintigrafie ist das am häufigste angeforderte Verfahren bei steigendem PSA nach RP zur Abklärung von Knochenmetastasen. Die Sensitivität dieses Verfahrens beträgt jedoch

< 5%, wenn der PSA < 7ng/ml ist. Erst bei PSA-Werten > 40ng/ml nimmt die Wahrscheinlichkeit für positive Knochenscans zu. Dieser Wert liegt weit über dem Schwellenwert, bei dem über eine Salvage Radiotherapie diskutiert wird, da diese gerade bei der Behandlung von Lokalrezidiven mit geringem Volumen am effektivsten ist. Während solche Patienten von der Therapie profitieren würden, wären diejenigen Patienten mit falsch positivem BCR oder mit Fernmetastasen unnötigen Nebenwirkungen und Toxizität ausgesetzt. Aufgrund der schlechten Sensitivität bei niedrigen PSA-Werten ergaben mehrere Studienergebnisse, dass eine Knochenszintigrafie nur dann sinnvoll ist, wenn Symptome auftreten, die den Knochen betreffen, der PSA > 10ng/ml ist oder die PSA-Progression > 0,5ng/ml pro Monat beträgt. (Vargas, Wassberg et al. 2012, Sathianathen, Butaney et al. 2019, Beresford, Gillatt et al. 2009, Sciarra, Panebianco et al. 2008)

Die Entwicklung einer Diagnosetechnik zur frühzeitigen Erkennung eines Rezidivs nach RP spielt also bezüglich des Therapieerfolges eine große Rolle. (Sciarra, Panebianco et al. 2008)

Einen hohen Stellenwert für die Diagnose des lokalen Rezidivs nach RP nimmt hierbei vor allem die dynamische kontrastverstärkte Magnetresonanz (MR)-Bildgebung mit einer endorektalen Spule ein. (Kitajima, Hartman et al. 2015)

Die MRT hat im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren eine gute Weichteildarstellung und erzeugt Bilder mit einer hohen Kontrastauflösung und detaillierten anatomischen Darstellung, so dass die Morphologie des Lokalrezidivs in Bezug auf Größe, Ort und Beziehung zu kritischen Strukturen wie Schließmuskeln klar definiert werden können. (Sciarra, Panebianco et al. 2008, Kitajima, Hartman et al. 2015, Dr. Pabst 2013)

Die häufigste Stelle für ein postoperatives Lokalrezidiv ist die vesikourethrale Anastomose. Andere häufige Lokalrezidivstellen sind retrovesikal, innerhalb der Samenblase oder am vorderen oder seitlichen chirurgischen Rand des Prostataktomiebettes. In den meisten Fällen kann ein lokales Rezidiv mithilfe der MRT leicht von einer normalen postoperativen Fibrose unterschieden werden, die vor allem in der T2 Wichtung eine geringere Signalintensität aufweist. Gelegentlich kann jedoch Granulationsgewebe in der perianastomotischen Region vorhanden sein, was eine Differenzierung zu einem Tumorrezidiv erschwert. In solchen Fällen spielt die dynamische kontrastmittelverstärkte MR-Bildgebung eine Rolle. Aufgrund der charakteristischen Angiogenese im Karzinomgewebe kommt es durch die Mehrdurchblutung zu einer schnelleren Aufnahme und Auswaschung von Kontrastmittel als im normalen Gewebe, was durch die dynamischen kontrastmittelverstärkte MR gut dargestellt werden kann. (Vargas, Wassberg et al. 2012)

Während die T2 gewichtete MRT eine Sensitivität von 48-84% und Spezifität von 52-88% erreicht, zeigt die Kombination mit der dynamischen kontrastmittelverstärkten MRT eine Sensitivität von 71-100% und eine Spezifität von 74-100% und stellt somit eine gute Methode dar, um ein lokales Rezidiv bei Patienten mit biochemischem Versagen zu erkennen oder auszuschließen. (Kitajima, Hartman et al. 2015, Sciarra, Panebianco et al. 2008)

Die Ganzkörper MRT eignet sich auch für den Nachweis von Knochenmetastasen. Hierbei ist sie hinsichtlich Sensitivität und Spezifität der Knochenszintigrafie überlegen, da Tumorzellen im Knochen erkannt werden, bevor ein Knochenumbau stattgefunden hat. Bei der Erkennung von Lymphknoten- und viszeralen Metastasen erzielt sie jedoch ähnlich schlechte Ergebnisse wie die CT. (Lecouvet, Mouedden et al. 2012)

Im Vergleich zur CT oder MRT, bei der Strukturen anhand ihrer Morphologie beurteilt werden, basiert die Bildgebung bei der PET auf der Detektion von Zellen, die einen erhöhten Metabolismus, ein verstärktes Wachstum aufweisen oder spezifische Rezeptoren auf ihrer Oberfläche exprimieren. Da diese Eigenschaften zumeist in Tumorzellen vorkommen, kann



die PET bei bestimmten Fragestellungen hilfreich sein und ein ergänzendes diagnostisches Mittel darstellen. (Kitajima, Murphy et al. 2014, Glatting, Wängler et al. 2017)

Zur PET-Diagnostik beim biochemischen Rezidiv siehe Kapitel 3.

### 2.3.3 Therapie

Bei Auftreten eines Rezidivs gibt es verschiedene Behandlungsoptionen. Jedoch ist die Entscheidung über das Therapieverfahren von einigen Faktoren abhängig. Dabei spielen unter anderem die Primärtherapie, die Rezidivausbreitung, die Lebenserwartung sowie die Begleiterkrankungen des Patienten eine Rolle, aber auch dem Patientenwunsch muss Beachtung geschenkt werden.

Nach einer radikalen Prostatektomie ist die Salvage Strahlentherapie bei PSA Progress die einzige Therapieoptionen mit kurativer Intention. Als Dosis werden mindesten 66 Gray (Gy) sowie eine zeitnahe Durchführung bei einem PSA < 0,5ng/ml empfohlen. (Leitlinienprogramm Onkologie 2019, Rouvière 2012)

Um die Effektivität dieser Behandlung quantifizieren zu können, führten Trock et al. eine retrospektive Analyse durch. Von 635 Männern, die nach RP ein Rezidiv erfuhren, wurden 397 nicht therapiert, 160 erhielten eine Salvage-Strahlentherapie und 78 wurde zusätzlich eine Hormontherapie verabreicht. Innerhalb von 6 Jahren nach Rezidivaufreten waren insgesamt 118 Männer an der Krebserkrankung gestorben. Davon hatten 89 Patienten keine Therapie erhalten. Dieses Ergebnis lässt darauf schließen, dass die alleinige Salvage-Strahlentherapie zu einer signifikanten Verdreifachung des prostatakrebspezifischen Überlebens führt, während die zusätzliche Hormontherapie diesbezüglich keinen Vorteil erbringt. Diese positive Therapieauswirkung konnte jedoch nur bei Patienten beobachtet werden, deren PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate betrug und bei denen die Behandlung innerhalb von 2 Jahren nach PSA-Anstieg begonnen wurde. (Trock, Han et al. 2008)

Ähnliche Ergebnisse wurden auch in der Studie von Stephenson et al. beobachtet. Sie stellten fest, dass 48% der Patienten, die die Strahlentherapie bei PSA-Werten 0,5ng/ml oder weniger erhielten, innerhalb von 6 Jahren keine Tumorprogression erfuhren, während es bei Patienten mit höheren PSA-Werten nur 28% waren.

Dies legt nahe, dass eine Intervention zu einem verbesserten Ergebnis führt, wenn die Krebslast am niedrigsten und noch keine systemische Verbreitung vorhanden ist. (Stephenson, Scardino et al. 2007)

Zu Bedenken ist, dass die Salvage-Strahlentherapie als invasive Maßnahme mit Nebenwirkungen verbunden ist. Auch wenn die Rate schwerer Spätfolgen relativ gering ist, sollte bei der Entscheidung zu einer lokalen Therapie der individuelle Nutzen hinsichtlich unerwünschter Nebenwirkungen abgewogen werden und bei Befürwortung ein frühzeitiger Therapiebeginn angestrebt werden. (Trock, Han et al. 2008, Leitlinienprogramm Onkologie 2019)

Eine hormonablativ Therapie stellt bei einem PSA-Rezidiv oder einer PSA-Progression keine Standardtherapie dar. Studien konnten zeigen, dass die endokrine Therapie nur bei Patienten mit Tumoren des Hochrisiko-Profiles einen Einfluss auf das metastasefreie Überleben hat. Deshalb sollte diese Therapieform nur dann eingesetzt werden, wenn eine PSA-Verdopplungszeit < 3 Monate vorliegt, es sich um eine symptomatische lokale Progression handelt oder Fernmetastasen nachgewiesen wurden.

Wenn bereits eine systemische Ausbreitung stattgefunden hat, muss differenziert werden, ob bei dem Patienten ein hormonsensitives oder kastrationsresistentes, metastasiertes Prostatakarzinom vorliegt. Zur Behandlung des hormonsensitiven PCa wurde bisher eine alleinige Androgendeprivation empfohlen. Seit 2018 sollen Patienten, die sich in einem

guten Allgemeinzustand befinden, zusätzlich eine ergänzende antihormonelle Therapie mit Abirateron oder eine Chemotherapie mit Docetaxel erhalten. Diese Therapieerweiterung erzielte innerhalb von 2 Studien einen bedeutsamen Überlebensvorteil. Die Behandlungsentscheidung soll dabei anhand von Patientenpräferenz, Nebenwirkung und Komorbiditäten getroffen werden.

Bei Patienten mit einem kastrationsresistenten PCa werden palliative Behandlungsansätze verfolgt. Dabei steht nicht mehr die Heilung, sondern die Verzögerung der Tumorprogression, die Symptomlinderung, die Verhinderung von Komplikationen sowie die Aufrechterhaltung der Lebensqualität im Vordergrund. Hierfür stehen verschiedene (nicht kurativ intendierte) Strategien zur Verfügung. Neben dem „Watchful Waiting“ werden Hormontherapie, Chemotherapie, gezielte Therapien von Knochenmetastasen, lokoregionäre Maßnahmen sowie adäquate Schmerzeinstellung eingesetzt. Auch eine Kombination aus den zur Verfügung stehenden Therapien kann sinnvoll sein. Da die therapeutischen Optionen meist mehrere Fachdisziplinen betreffen, sollte innerhalb einer interdisziplinären Tumorkonferenz über das weitere Vorgehen diskutiert werden.

(Leitlinienprogramm Onkologie 2019)

## 3 PET-Bildgebung beim Prostatakarzinom

Die Positronenemissionstomographie stellt ein nicht-invasives Bildgebungsverfahren der Nuklearmedizin dar. Während andere Bildgebungsmodalitäten hauptsächlich die Anatomie des Menschen darstellen, handelt es sich bei der PET um eine Funktionsdiagnostik, bei der mithilfe radioaktiver oder radioaktiv markierter Stoffe physiologische sowie pathologische Prozesse oder biologische Funktionen von Organen bestimmt und visualisiert werden. (Glatting, Wängler et al. 2017, Lameka, Farwell et al. 2016)

### 3.1 Grundlagen der PET-Bildgebung

Bei der PET-Bildgebung wird dem Patienten ein Radiopharmakon verabreicht, das sich basierend seiner biologischen und biochemischen Eigenschaften im Körper verteilt. Es besteht aus einer Trägersubstanz, die mit der Zielstruktur interagiert und über einen Linker mit einem radioaktiven, instabilen Isotop verbunden ist. (Vermeulen, Vandamme et al. 2019)

Isotope sind zwei verschiedene Nuklide eines Elements, die sich in ihrer Neutronenanzahl im Kern unterscheiden. In der PET werden jene Nuklide verwendet, deren Kern zu viele positiv geladene Protonen in Relation zur Neutronenanzahl besitzen. Durch diese Instabilität zerfallen die Nuklide in ein anderes Nuklid und emittieren bei diesem Vorgang ein Positron, welches das positiv geladene Antiteilchen des Elektrons ist. Wenn das Positron auf ein nahegelegenes Elektron trifft, kommt es zu einer Vernichtungsreaktion, bei der zwei Photonen ( $\gamma$ -Strahlen) mit einer Energie von jeweils 511 Kiloelektronenvolt entstehen, die sich in einem Winkel von 180 Grad in entgegengesetzte Richtung auseinanderbewegen. Der Patient befindet sich in einer PET-Bildgebungsvorrichtung, die aus ringförmig angeordneten Photodetektoren besteht. Wenn die Vernichtungsphotonen gleichzeitig (koinzident), also innerhalb eines engen Zeitfensters, das typischerweise zwischen 4-5 Nanosekunden beträgt, in gegenüberliegenden Detektoren auftreffen, wird ein Koinzidenzereignis aufgezeichnet. Die Verbindungslinie zwischen den zwei Detektoren wird „Line of Response“ genannt und enthält Informationen über den wahren Ort der Vernichtungsreaktion. Innerhalb des Koinzidenzzeitfensters werden jedoch nicht nur Positronenzerfallsprozesse gemessen, die sogenannten wahren Koinzidenzen, sondern auch zufällige oder gestreute Ereignisse. Diese rufen einen Kontrastverlust des Bildes hervor, so dass entsprechende Korrekturvorgänge messtechnisch und rechnerisch durchgeführt werden müssen. Treffen die  $\gamma$ -Strahlen innerhalb des Zeitfensters auf die Photodetektoren, wird ihre Energie in sichtbares Licht oder UV-Licht durch Szintillatorkristalle, die sich innerhalb der Detektoren befinden, umgewandelt. Mithilfe eines Photomultipliers wird dieses Licht gemessen und in Spannungsimpulse konvertiert, die anschließend computergestützt weiterverarbeitet werden (siehe Abbildung 2). Anhand der räumlichen und zeitlichen Verteilung der gemessenen Ereignisse kann die dreidimensionale Verteilung des Radiopharmakons ermittelt und mit dieser Information eine Serie von Schnittbildreihen erstellt werden. (Lameka, Farwell et al. 2016, Glatting, Wängler et al. 2017, Mankoff, Katz 2018)

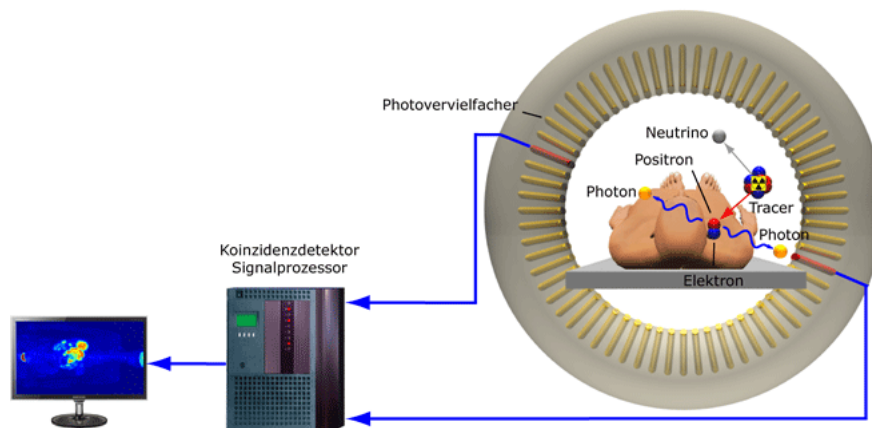


Abbildung 2: Prinzip der Positronenemissionstomographie („InfoTip Kompendium-Team“ 2017)

### 3.2 Radiopharmaka für die PET-Bildgebung

Um bei der PET Strukturen darstellen zu können, müssen geeignete radiomarkierte Biomoleküle, sogenannte Radiotracer, zur Verfügung stehen, die an das zu visualisierende Gewebe binden. Die Targetstruktur, an die der Radiotracer adressiert ist, muss auf dem Zielgewebe in deutlich höherer Ausprägung als im umliegenden Gewebe vorhanden sein, um einen hohen Gewebe-Hintergrund-Kontrast zu erreichen. Für das Prostatakarzinom wurden bereits verschiedene Klassen von Radiotracern angewendet, die unterschiedlich gute Ergebnisse erzielten. (Glattig, Wängler et al. 2017)

$^{18}\text{F}$ -Fluordesoxyglucose (FDG)) ist ein radioaktiv markierter Traubenzucker, der in der Onkologie am häufigsten als Radiotracer verwendet wird. Mithilfe dieses Biomoleküls kann der Glukosemetabolismus von Zellen dargestellt werden. Da Tumore aufgrund ihrer zumeist gesteigerten Wachstumsrate einen erhöhten Energiebedarf aufweisen, werden die entsprechenden Glukosetransporter häufig auf den Tumorzellen überexprimiert und der Radiotracer reichert sich an. Die Proliferationsrate und Aggressivität variiert beim Prostatakarzinom stark, so dass die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET als Bildgebungsmodalität von begrenztem Nutzen ist. Während aggressive, schlecht differenzierte oder undifferenzierte Prostatatumore einen gesteigerten Glukosestoffwechsel aufweisen und somit mittels  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET erfolgreich detektiert werden können, ist die Erkennung von Prostatakarzinomen mit einer geringen Proliferationsrate nur unzureichend. (Glattig, Wängler et al. 2017, Chodyla, Eiber et al. 2020)

Neben der radiomarkierten Glukose wird bei malignen Tumorentitäten auch  $^{11}\text{C}$ -Acetat als Radiopharmakon verwendet. Acetat wird von den Zellen aufgenommen, um es anschließend in Acethyl-CoA für die mitochondriale Energieerzeugung oder in eine Fettsäure zur Integration in die Zellmembran umzuwandeln. Da in Tumorzellen zumeist eine gesteigerte Verstoffwechslung von Acetat stattfindet, kommt es zur Anreicherung des Tracers in den Tumorzellen und eine Detektion mittels PET wird möglich. (Lindenberg, Choyke et al. 2016)

Die Sensitivität von  $^{11}\text{C}$ -Acetat ist gegenüber  $^{18}\text{F}$ -FDG bei der Detektion von Prostatakarzinom Primärerkrankungen, lokalen Rezidiven, Lymphknoten-, sowie Knochenmetastasen deutlich

gesteigert und ist auch für die frühzeitige Detektion von Rezidiven bei steigenden, suspekten PSA-Werten  $> 2\text{ng/ml}$  nach radikaler Prostatektomie geeignet. Jedoch hat auch dieses Radiopharmakon bei der Bildgebung des PCa Limitationen. Die Differenzierung zwischen nicht aggressivem Prostatakrebs, gesundem Prostatagewebe und einer benignen Prostatahyperplasie ist nur unzureichend möglich und der Radiotracer kann aufgrund seiner geringen Halbwertszeit von 20 min nur in einem hauseigenen Zyklotron hergestellt werden. (Glattig, Wängler et al. 2017)

Die radioaktiv markierten Cholinderivate gehören bislang zu den am häufigsten verwendeten Radiopharmaka bei der Bildgebung des Prostatakarzinoms. Für Tumore ist eine erhöhte Zellproliferation charakteristisch, wofür Phospholipide, die den Hauptbestandteil der Zellwand bilden, in gesteigertem Maße benötigt werden. Da für die Synthese der Phospholipide Cholin benötigt wird, reichert sich das radioaktiv markierte Cholin in Tumorzellen an, was sich die PET-Bildgebung zu Nutze macht. Grundsätzlich kommen  $^{11}\text{C}$ -Cholin und  $^{18}\text{F}$ -Cholin zur Anwendung, die sich hauptsächlich in ihrer Halbwertszeit unterscheiden. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von  $^{11}\text{C}$ -Cholin ist die Anwendung auf Krankenhäuser mit eigenem Zyklotron beschränkt, da der Tracer vor Ort hergestellt werden muss. In Studien wurde die diagnostische Genauigkeit von CT, MRT und PET/CT mit  $^{11}\text{C}$ -Cholin beim Nachweis pathologisch bestätigter Lymphknotenmetastasen verglichen. Während die Sensitivität und Spezifität für die CT 26-56% bzw. 80-83% und für die MRT 22-56% bzw. 79-83% betrug, erreichte die PET/CT eine Rate von 60-100% bzw. 66-98%. (Umbuhr, Müntener et al. 2013)

Doch auch Cholin als Radiotracer hat seine Grenzen und Untersuchungen haben gezeigt, dass ein Einsatz nur für das Restaging nach primärer Therapie oder zum primären Staging bei Hochrisiko-Prostatakarzinom Patienten sinnvoll ist. Ein Anstieg des PSA-Werts wird mit einer gesteigerten Detektionsrate assoziiert. Giovanni et al. kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass eine Bildgebung mit Cholin nur bei PSA-Werten  $> 1,4\text{ng/ml}$  nützlich ist. Während bei PSA-Werten  $> 1,4\text{ng/ml}$  die Sensitivität und Spezifität 73% bzw. 72% beträgt, sinkt die Detektionsrate bei niedrigeren PSA-Werten auf 24%. Auch zahlreiche andere Studien berichteten über die geringe Sensitivität und Spezifität der Cholin-basierten PET/CT. Durch das begrenzte Potential der genannten PET-Tracer wurde in den letzten Jahren intensiv daran geforscht, bessere Tracer herzustellen. Dabei konnten Radiopharmaka, wie  $^{18}\text{F}$ -FSCBC oder  $^{18}\text{F}$ -DHT entwickelt werden, die jedoch gegenüber der Cholinderivate keine eindeutige Überlegenheit aufweisen. (Chodyla, Eiber et al. 2020, Giovacchini, Picchio et al. 2010, Afshar-Oromieh, Zechmann et al. 2014, Lindenberg, Choyke et al. 2016)

In jüngster Zeit hat PSMA, das prostataspezifische Membranantigen die Aufmerksamkeit auf sich gezogen. Im Vergleich zur PET mit FDG, Cholinderivaten oder Acetat ist der Vorteil von PSMA eine stoffwechselunabhängige Bildgebung und dass entzündliche bzw. regenerative Veränderungen nur einen geringen Einfluss auf die Diagnostik nehmen. (Chodyla, Eiber et al. 2020) PSMA ist ein Typ-II-Transmembranprotein, wiegt ca. 100 000 Dalton und ist aus einem intrazellulären Teil mit 19 Aminosäuren, einem Transmembrananteil mit 24 Aminosäuren und einem extrazellulären Teil mit 707 Aminosäuren aufgebaut (siehe Abbildung 3). Das Protein wurde ursprünglich auf der Membran des Prostataepithels nachgewiesen, jedoch gleicht seine Struktur der Glutamatcarboxypeptidase II auf den Astrozyten im ZNS und der Folathydrolase im Dünndarm. Auch in neu gebildeten Blutgefäßen von soliden

Tumoren, wie Dickdarm-, Brust-, Nieren- oder Blasenkrebs konnte eine PSMA-Expression festgestellt werden. Während die Aufgabe in Hirn und Darm verstanden ist, ist die physiologische Funktion des Proteins in anderen Organen noch nicht vollständig geklärt.

(Maurer, Eiber et al. 2016, Kinoshita, Kuratsukuri et al. 2006)

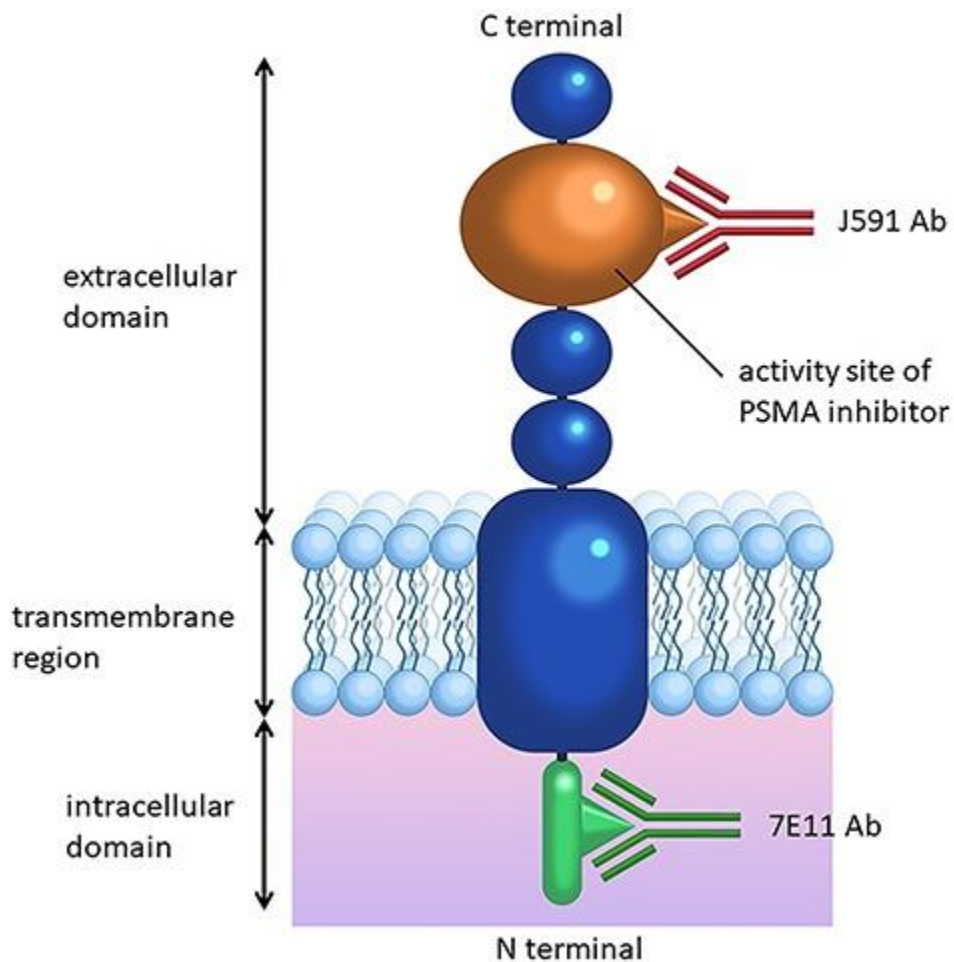


Abbildung 3: Darstellung des Aufbau des Prostata-spezifischen Membranantigens (Tateishi 2020)

Das PSMA-Gen befindet sich auf Chromosom 11 und in der gesunden Prostata findet die PSMA-Expression im Zytoplasma und der apikalen Seite des Epithels, das die Prostata-drüsengänge umhüllt, statt. Man nimmt an, dass PSMA in gesunden Prostatazellen die Funktion hat, glutamiertes Folat in Folsäure umzuwandeln, damit es für verschiedene Stoffwechselprozesse zur Verfügung steht. In dysplastischen oder neoplastischen Veränderungen des Prostata-gewebes kommt es zu einer Verlagerung des PSMA von der apikalen Membran auf die Lumenoberfläche der Prostata-kanäle. (Chodyla, Eiber et al. 2020, Afshar-Oromieh, Zechmann et al. 2014, Maurer, Eiber et al. 2016)

Hier bindet und hydrolisiert PSMA poly-gamma-glutamiertes Folat. Normalerweise kommt Folsäure im Serum nicht in der poly-gamma-glutamierten Form vor und kann deshalb mittels Folsäure-trägersystemen in die Zelle aufgenommen werden. Innerhalb von Tumoren kommt es jedoch vor, dass sich tote Zellen befinden, die gespeicherte Folsäure als poly-gamma-glutamiertes Folat freisetzen. PSMA ermöglicht den umliegenden Tumorzellen diese Folsäure durch die Entfernung des gamma-verknüpften Glutamats aufzunehmen und für die

verschiedenen Stoffwechselprozesse zu verwenden. Dieser Vorgang würde auch die Expression in der Tumorneovaskulatur erklären sowie die signifikante Überexpression auf Prostatakrebszellen. (Ghosh, Heston 2004)

Wenn sich an PSMA ein Ligand bindet, werden das prostataspezifische Antigen und das gebundene Molekül über Endozytose internalisiert. Während PSMA anschließend entweder im lysosomalen Kompartiment zurückgehalten oder in das Zytoplasma freigesetzt wird, lagert sich das gebundene Molekül ab. Dieses Phänomen macht PSMA zu einem vielversprechenden Ziel für Diagnostik und Therapie, da eine gute Bildqualität erreicht sowie eine hohe lokale Dosis bei der Therapie verabreicht werden kann. (Maurer, Eiber et al. 2016, Haberkorn, Eder et al. 2016)

Eine gesteigerte PSMA-Expression führt folglich zu einer verbesserten Krebserkennung sowie therapeutischen Wirkung. Während mit zunehmender Aggressivität des Tumors, bei metastasiertem oder rezidivierendem Karzinom die Expressionsrate zunimmt, fanden Kranzbühler et al. heraus, wie eine kurzfristige Steigerung der PSMA-Expression auch pharmakologisch erreicht werden kann. Hierbei stellten sie fest, dass die Expressionsrate vom Androgenrezeptor abhängig ist und ein Androgenentzug mit Abirateron, Enzalutamid, Bicalutamid oder Apalutamid zu einem Anstieg führt. Auch die Medikamente Dutasterid, dass die Umwandlung von Testosteron in das wirksamere DHT hemmt oder Rapamycin, das normalerweise nach Organtransplantation zur Immunsuppression angewendet wird, führen zu einer gesteigerten PSMA-Expression. Diese ersten Ergebnisse ermutigen, weitere Untersuchungen durchzuführen, da sie einen Effekt auf Bildgebung und Therapie haben und insbesondere Patienten mit BCR bei niedrigen PSA-Werten von einer dadurch erhöhten Tumorerkennungsrate profitieren. (Kranzbühler, Salemi et al. 2018)

Der erste Radiotracer, der bei der PSMA-Bildgebung verwendet wurde, war  $^{111}\text{In}$ -Capromabpendetide. Bereits 1996 wurde diese Substanz in der Nuklearmedizin für das Staging des Prostatakarzinoms sowie zur Diagnostik beim BCR von der Food and Drug Administration zugelassen. Der Tracer hat jedoch einige Nachteile und fand auch nur bei der Bildgebung mit der Einzelphotonen-Emissions-Tomographie (SPECT) oder Szintigrafie Anwendung. (Glatting, Wängler et al. 2017)

Zurzeit ist das biochemische Rezidiv die klinisch am meisten akzeptierte und verifizierte Indikation für die Bildgebung mit PSMA-Liganden-PET/CT. Die Detektionsrate ist hauptsächlich von der Höhe des PSA-Werts zum Zeitpunkt der PSMA-Liganden-PET abhängig und im Vergleich zu konventionellen Bildgebungsmodalitäten auch bei niedrigen PSA-Werten und kleinen morphologisch unauffälligen Läsionen hervorragend. Die systematische Metaanalyse von Perera et al. konnte den Zusammenhang zwischen PSA und Detektionsrate verdeutlichen. So lagen bei PSA-Werten von 0-0,2 ng/ml 48% PSMA-positive Läsionen vor und stiegen auf 95% bei PSA-Werten > 2 ng/ml. Eine weitere Arbeit verglich die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET mit morphologischen Bildgebungsmodalitäten hinsichtlich der Erkennung von Lymphknotenmetastasen. Auch hier war die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET mit einer Sensitivität von 77,9 % der morphologischen Bildgebung, die eine Sensitivität von 26,9% erreichte, signifikant überlegen. Jedoch können kleine Lymphknotenmetastasen auch in der PSMA-Liganden-PET nicht sicher detektiert werden. So liegt die Detektionsrate für Lymphknotenmetastasen mit einer Größe von 2,3 mm bei 50%, verglichen zu 90% bei Lymphknotenmetastasen mit einer Größe von 4,5 mm.

$^{68}\text{Ga}$  lässt sich auch durch  $^{18}\text{F}$ -markierte Liganden, wie  $^{18}\text{F}$ -DCFPyl oder  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 ersetzen. Der Vorteil von Fluor gegenüber Gallium ist eine längere Halbwertszeit ( $^{68}\text{Ga}$ : 68 min,  $^{18}\text{F}$ : 110 min), eine Kostenreduktion durch die Produktion großer Mengen im Zyklotron sowie eine verbesserte Ortsauflösung, die durch eine geringere Reichweite der Positronen erreicht wird. Auch ein verbesserter Tumor-Uptake und eine minimale bis fehlende Ausscheidung über die Harnwege sprechen für die  $^{18}\text{F}$ -markierten Liganden.

Die PSMA-Liganden-PET hat die Bildgebung des Prostatakarzinoms verändert und verbessert, vor allem seit der Möglichkeit,  $^{18}\text{F}$ -markierten Liganden zu verwenden. In Zukunft wird dieses Verfahren eine noch größere Rolle in der Diagnostik des Prostatakarzinoms einnehmen, jedoch werden noch einige Untersuchungen und Entwicklungen notwendig sein. (Chodyla, Eiber et al. 2020, Eiber, Kroenke et al. 2020)

### 3.3 Kombinierte PET-Bildgebung

Während die PET funktionelle Prozesse im Menschen mit hoher Empfindlichkeit darstellt, ist die räumliche Auflösung durch mehrere Faktoren begrenzt und beträgt etwa 4-6 mm. Im Vergleich mit CT und MRT, die eine Ortsauflösung von 0,4-1 mm bzw. 0,2-1 mm erreichen, ist die PET daher die Methode mit der geringsten räumlichen Auflösung und eine genaue anatomische Zuordnung ist dadurch häufig nicht möglich. (Lameka, Farwell et al. 2016, Glatting, Wängler et al. 2017, Hentschel, Paul et al. 2007)

Die Idee, die Modalitäten zu kombinieren, um die Vorteile der unterschiedlichen Geräte zu vereinigen, kam deshalb sehr bald auf. Anfänglich wurden die Bilder der PET mit denen der CT bzw. MRT durch spezielle Algorithmen fusioniert. Zwischen den Aufnahmen bewegte sich jedoch der Patient, so dass eine identische Lagerung nicht möglich war und die gewünschte Sicherheit der anatomischen Zuordnung nicht gewährleistet werden konnte.

1998 wurde das erste Mal der Versuch gestartet, eine PET/CT zu entwickeln, bei dem die PET und die CT hintereinandergeschaltet sind. Bei der sogenannten sequenziellen Akquisitionstechnik werden die Aufnahmen beider Modalitäten zwar nacheinander erfasst, aber dadurch, dass der Patient nicht umgelagert werden muss, entstehen Bilder, die bei exzellenter räumlicher Auflösung Informationen über funktionelle Prozesse enthalten. (Glatting, Wängler et al. 2017)

Der dadurch verbesserte diagnostische Wert, hinsichtlich Tumordiagnose und Tumorstadium, konnte in mehreren Studien gezeigt werden. Jedoch wird der Patient bei der CT einer signifikanten Strahlendosis ausgesetzt. (Pichler, Judenhofer et al. 2008)

Die Kombination von PET- und MR-Scannern ist sehr anspruchsvoll, da sich beide Bildgebungsmodalitäten bei gleichzeitiger Verwendung beeinträchtigen. Um dieses Problem zu lösen, wurden mehrere Ansätze verfolgt, wobei zwei Varianten zu klinischen Geräten geführt haben. So ist auch hier die sequentielle Technik möglich, bei der 2 separate Scanner durch ein gemeinsames Bett und einer Computerkonsole miteinander verbunden sind, die Aufnahmen wie beim PET/CT jedoch nacheinander erstellt werden. Eine andere Möglichkeit ist die Integration von MRT und PET in einem Scanner. Während dieses vollintegrierte Hybridsystem bei der MRT möglich ist, können die Bilder bei der PET/CT weiterhin nur sequenziell aufgenommen werden.

Diese Innovation bietet erhebliche Vorteile. Durch den gleichzeitigen Betrieb ist eine genauere Bildfusion sowie kürzere Untersuchungszeit möglich. (Delso, Fürst et al. 2011, Afshar-Oromieh, Haberkorn et al. 2013)



Auch die effektive Strahlendosis kann im Mittel um 13,84 Millisievert (mSv) gesenkt werden, was dem 3- bis 5-fachen der natürlichen Strahlenbelastung entspricht, bei älteren Krebspatienten jedoch weniger relevant ist. Zusätzlich kann die PET/MRT durch den hohen Weichteilkontrast bei der Erkennung von Primärtumoren und Lokalrezidiven bessere Ergebnisse erzielen, die PET/CT ist dafür wiederum bei dem Nachweis von Lymphknoten- und Knochenmetastasen überlegen. (Eiber, Rauscher et al. 2017)

Während die PET/CT bereits seit 2001 im Klinikalltag etabliert ist, müssen die klinische Relevanz und Anwendungsbereiche der PET/MR-Bildgebungssysteme, die erstmalig 2010 installiert wurden, noch in weiteren Studien untersucht werden. (Weber 2014)

## 4 Fragestellung

Die Entdeckung von PSMA und die anschließende Verwendung von PSMA als Zielstruktur für radiopharmazeutische Liganden hat die Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms signifikant beeinflusst. (Chodyla, Eiber et al. 2020)

Vor allem das Auftreten eines Rezidivs nach einer kurativ durchgeführten Primärtherapie stellt eine erhebliche klinische Herausforderung dar, das durch den Einsatz der konventionellen Bildgebung sowie PET-Bildgebung unter Verwendung von z.B.  $^{11}\text{C}$ -Cholin oder  $^{18}\text{F}$ -FDG nur begrenzt lokalisiert werden kann. (Vargas, Martin-Malburet et al. 2016)

Mehrere Studien konnten nachweisen, dass die PSMA-PET einen starken Einfluss auf das klinische Management von Prostatakrebspatienten hat, so dass bei bis zu 2/3 der Patienten das therapeutische Vorgehen aufgrund der PSMA-PET-Bildgebung nachträglich geändert wurde. (Maurer, Eiber 2019, Fanti, Minozzi et al. 2018, Hofman, Lawrentschuk et al. 2020, Han, Woo et al. 2018)

Bisher wurde vor allem das Radionuklid  $^{68}\text{Ga}$  zur Markierung von PSMA-Liganden verwendet, da geeignete Verbindungstechniken mit  $^{18}\text{F}$  fehlten. Im Vergleich zu Gallium hat Fluor jedoch einige Vorteile. Es lässt sich in größeren Mengen produzieren, hat eine längere Halbwertszeit sowie eine geringere Positronenreichweite. Seit kurzem stehen vielversprechende  $^{18}\text{F}$ -markierte PSMA-Liganden (z.B.  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL,  $^{18}\text{F}$ PSMA-1007,  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7) zur Verfügung, die diese Eigenschaften von  $^{18}\text{F}$  nutzen und damit zu logistischen und wirtschaftlichen Vorteilen führen. (Wurzer, Di Carlo et al. 2020, Eiber, Kroenke et al. 2020, Rahbar, Weckesser et al. 2018, Dietlein, Kobe et al. 2015, Werner, Derlin et al. 2020)

Radiohybrid (rh) PSMA-Liganden stellen eine weitere neuartige Klasse von theranostischen Radiopharmazeutika dar, die entweder auch mit  $^{18}\text{F}$  oder mit Radiometallen (z.B.  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ) markiert werden können.

Durch diese Funktion lassen sich Krankheiten zuerst bildgebend darstellen und können anschließend durch die Verbindung mit einem anderen Radionuklid therapiert werden. Diese Vereinigung von Diagnostik und Therapie wird als Theranostik bezeichnet und verändert die Nuklearmedizin zunehmend zu einem therapeutischen Fach. (Wurzer, Di Carlo et al. 2020, Schaefer 2018)

Die Leitverbindung in dieser Klasse,  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7, wurde bereits beim Staging und Restaging von Prostatakrebspatienten untersucht und konnte hohe Detektionsraten erzielen. (Eiber, Kroenke et al. 2020)

$^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7 besteht aus vier Stereoisomeren ( $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.1-7.4). In präklinischen Untersuchungen, in denen alle vier Isomere in tumortragenden Mäusen verglichen wurden, erzielte rhPSMA-7.3 aufgrund seiner Pharmakokinetik, hohen Tumorakkumulation und geringen Aufnahme in den Nieren die besten Ergebnisse. (Wurzer, Di Carlo et al. 2020)

Daher wird das Einzelisomer rhPSMA-7.3 derzeit in einer Phase-I-Studie auf Bioverteilung und interne Dosimetrie sowohl bei gesunden Personen als auch bei Prostatakrebspatienten untersucht. In zwei multizentrischen Phase-III-Studien soll die diagnostische Leistung von  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3 sowohl bei neu diagnostiziertem Prostatakrebs als auch bei Patienten mit Verdacht auf ein Rezidiv analysiert werden.

Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es, die diagnostische Wertigkeit von  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3 bei unterschiedlich hohen PSA-Werten festzustellen, diese mit der bisher verwendeten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET zu vergleichen und die potentielle Auswirkung auf das klinische Patientenmanagement bei einer ausgewählten Patientenkohorte mit biochemischem Rezidiv nach radikaler Prostatektomie vor einer möglichen Salvage-Therapie zu untersuchen.

Dabei wurden folgende Fragestellungen in den Untersuchungen und Auswertungen dieser Arbeit thematisiert:

- Ermittlung der Detektionsrate von  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA7.3-PET/CT für das PCa-Rezidiv in Bezug auf den jeweiligen PSA-Wert
- Erhebung der Detektionsrate von  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA7.3-PET/CT für die unterschiedlichen Untersuchungsregionen:
  - Lokalrezidiv
  - Lymphknotenmetastasen: pelvin  
extrapelvin
  - Knochenmetastasen
  - viszerale Metastasen
- Potentielle Auswirkung von  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA7.3-PET/CT auf das klinische Patientenmanagement

## 5 Material und Methoden

### 5.1 Patientenkollektiv

In dieser retrospektiven Studie wurden Patienten mit biochemisch rezidivierenden PCa, die in der Klinik für Nuklearmedizin am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München zwischen September 2018 und Oktober 2019 eine klinisch indizierte <sup>18</sup>F-rhPSMA-7.3-PET/CT erhalten haben, eingeschlossen.

Nur jene Patienten, die unter kurativer Absicht eine primäre radikale Prostatektomie erhalten hatten, wurden für die Analyse ausgewählt. Patienten mit einer dokumentierten Salvage-Therapie oder einer Androgenentzugstherapie (ADH) nach Rezidiv wurden von der Analyse ausgeschlossen. Erst nach schriftlicher Einverständniserklärung der teilnehmenden Patienten sowie Genehmigung der örtlichen Ethikkommission (Genehmigung 99/19) wurden alle gemeldeten Untersuchungen gemäß der Helsinki-Erklärung und den nationalen Vorschriften durchgeführt. Die Verabreichung von <sup>18</sup>F-rhPSMA-7.3 entsprach dem deutschen Arzneimittelgesetz, AMG §13 2b und der zuständigen Aufsichtsbehörde (Regierung von Oberbayern).

Für die zu untersuchende Patientenkohorte wurden als allgemeine Einschlusskriterien festgelegt:

- die Einwilligungsfähigkeit des Patienten
- eine zuvor durchgeführte primär radikale Prostatektomie im Sinne einer kurativen Behandlung
- ein nachgewiesenes biochemisch rezidivierendes PCa
- Durchführung einer klinisch indizierten <sup>18</sup>F-rhPSMA-7.3-PET/CT Untersuchung am Klinikum rechts der Isar

Zu den Ausschlusskriterien zählten:

- eine durchgeführte Salvage-Therapie
- Erhalt einer ADH nach Auftreten des Rezidivs
- bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen gegenüber Inhaltsstoffe der eingesetzten Radiopharmaka
- Kontraindikation gegen eine CT wie eine bekannte Allergie gegen jodhaltige Kontrastmittel, schwere Nierenschäden oder Schilddrüsenüberfunktion

Insgesamt trafen die Einschlusskriterien auf 242 Patienten zu. Das Alter der Studienteilnehmer betrug im Median 72 Jahre. Die mittlere Zeitspanne zwischen der durchgeführten Primärtherapie und der PET lag bei 50 Monaten (Spanne: 3 bis 1437 Monate). Während der initiale PSA-Wert im Median 10,5 ng/ml ausmachte, betrug der PSA-Wert, der zum Zeitpunkt des PET-Scans gemessen wurde im Median 0,6 ng/ml. Der am häufigsten vorkommende Gleason Score belief sich auf 7.

In Tabelle 1 sind die Daten der Studienteilnehmer zusammengefasst.

Patienteneigenschaften			
Anzahl der Patienten; n		242	
Alter zum Zeitpunkt der PET-Aufnahme in Jahren; Median (Spanne)		72 (44-86)	
initialer PSA in ng/ml; Median (Spanne)		10,5 (3-177)	
Gleason Score	≤ 7	135 (55,7%)	
	≥ 8	65 (26,9%)	
	unbekannt	42 (17,4%)	
TNM-Stadium	T-Stadium	pT2	95 (39,3%)
		pT3	110 (45,5%)
		pT4	3 (1,2%)
		unbekannt	34 (14%)
	N-Stadium	pN0	151 (62,4%)
		pN1	36 (14,9%)
		pNx	55 (22,7%)
	M-Stadium	pM0	240 (99,2%)
pM1		2 (0,8%)	
Resektionsstatus	R0	136 (56,2%)	
	R1	43 (17,8%)	
	unbekannt	63 (26%)	
Zeitraum zwischen RP und PET in Monaten, Median (Spanne)		50 (3-1437)	
PSA-Wert zum Zeitpunkt der PET in ng/ml, Median (Spanne)*		0,6 (0,2-60,8)	
injizierte Aktivität in MBq, Median (Spanne)		332 (206-454)	
Aufnahmezeit in min, Median (Spanne)		73 (58-117)	

Tabelle 1: klinische Informationen der Studienteilnehmer (eigene Darstellung)

\*PSA-Wert, der innerhalb von 4 Wochen vor der <sup>18</sup>F-rhPSMA-7.3-PET Untersuchung ermittelt wurde

## 5.2 <sup>18</sup>F-rhPSMA7.3-PET-Untersuchung

Die Herstellung von <sup>18</sup>F-rhPSMA-7.3 ist in der Arbeit von Wurzer et al. beschrieben. (Wurzer, Di Carlo et al. 2020)

Der Untersuchungsablauf verlief wie folgt:

Bei allen Studienteilnehmern wurde der aktuelle TSH- und Kreatinin-Wert kontrolliert, um etwaige Kontraindikation gegenüber Kontrastmittel auszuschließen. Anschließend erfolgte die eigentliche Untersuchung. Hierfür wurde den Patienten durch einen intravenösen Zugang das Radiopharmakon <sup>18</sup>F-rhPSMA-7.3 mit einer mittleren Aktivität von 332 MBq (Mittelwert: 336 ± 43, Spannweite: 206–454 MBq) im Median 73 Minuten (Mittelwert: 75 ± 11, Spannweite: 58–117) vor dem PET-Scan injiziert. Die Bildgebung wurde mit einem

Biograph mCT-Durchflussscanner (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Dies ist ein Kombinationsgerät aus PET und CT, das eine sequentielle Bildgebung ermöglicht. Anschließend wurde 80 Sekunden nach der intravenösen Injektion eines Kontrastmittels (Imeron 300) ein diagnostischer CT-Scan in der portalvenösen Phase angefertigt und ein PET-Scan folgte.

Hierfür erhielten alle Patienten ein verdünntes orales Kontrastmittel (300 mg Telebrix). Die PET-Scans wurden im 3D-Modus mit einer Erfassungszeit von 1,1 mm/s aufgenommen. Im Anschluss wurden die Emissionsdaten hinsichtlich Zufall, Totzeit, Streuung und Dämpfung korrigiert und iterativ durch einen „Ordered Subset Expectation Maximization“ (OSEM)-Algorithmus (4 Wiederholungen, 8 Teilmengen) rekonstruiert. Mithilfe eines weichen Gauß'schen Filters (5 mm Halbwertsbreite) erfolgte eine Glättung der Bilder.

### 5.3 Daten

#### 5.3.1 Datenerhebung

Zur Erfassung der Patientendaten wurde mit Microsoft (Microsoft Office 2020) eine Excel-Tabelle erstellt, in die folgende Parameter eingetragen wurden:

- allgemeine Daten: Geburtsdatum, Datum der Erstdiagnose, initialer PSA, initialer GSC
- Daten zur Primärtherapie: Datum, Therapieform (alleinige RP, RP + RTX, RP + CTX, RP + Brachytherapie, RP + HTX), PSA-Nadir, Histologie des Resektats (T-Status, N-Status, Gesamtanzahl der entnommenen Lymphknoten, Anzahl der positiven Lymphknoten, R-Status, PN-Status, L-Status, V-Status, M-Status, G-Status, GSC, Tumorentität)
- PSA-Werte des letzten Jahres vor der  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-PET-Bildgebung
- Daten zur PET-Bildgebung: Datum, letzter PSA-Wert, Patientengewicht, injizierte Aktivität in MBq, Zeit pro Bettposition in mm/s, Zeit zwischen Radiopharmakon-Injektion und Bildaufnahme, Lokalisation der tumorsuspekten Läsionen
- Daten zum Follow-Up: PSA-Werte nach der  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-PET, Follow-up-Bildgebung mit Datum und Modalität (PET/CT, PET/MR, CT, MRT, Szintigraphie)

Zur Ermittlung genannter Daten war der Zugang zu den Krankenhausakten der Studienteilnehmern notwendig. In dem elektronischen Dokumentationssystem SAP und dem Picture Archiving Communication System (PACS) sind Patientenakten, Arztbriefe, Labor-, Bildgebungsbefunde, Pflege-, OP-, sowie Pathologieberichte aller Patienten archiviert. Mithilfe dieser Programme konnten die benötigten Informationen eingesehen und anschließend in die Tabelle übertragen werden.

#### 5.3.2 Datenauswertung

##### 5.3.2.1 Bildbefundung

Die Datensätze aller Patienten wurden jeweils von einer erfahrenen Fachärztin für Nuklearmedizin und einem Facharzt für Radiologie ausgewertet.

Alle auffälligen Läsionen, die auf ein Rezidiv des PCa hindeuteten und somit malignitätsverdächtig erschienen, wurden notiert. Im PET-Scan waren das jene Stellen, deren fokale Tracer-Aufnahme stärker als der umgebende Hintergrund war und nicht einer physiologischen Aufnahme entsprach. Um falsch positive Befunde zu vermeiden, muss bei der PET-Bildgebung mit PSMA-Liganden berücksichtigt werden, dass osteoblastische Veränderungen (d.h. Knochen mit Frakturen oder degenerativen Veränderungen), zöliakale Ganglien eine geringe bis mäßige PSMA-Expression aufweisen und es daher zu einer

geringen Aufnahme des Radiopharmakons kommt. Die Läsionen wurden anschließend mittels der PROMISE-Kriterien (Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation) beurteilt und mithilfe der mITNM-Klassifikation in die unterschiedlichen Lokalisationen (Prostatabett, pelvische Lymphknotenmetastasen, extrapelvische Lymphknotenmetastasen, Knochenmetastasen, viszerale Metastasen) eingeteilt.

5.3.2.2 Bewertung der Auswirkung von  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-PET/CT auf das Patientenmanagement  
Um die potentielle Auswirkung von  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-PET/CT auf das Patientenmanagement zu beurteilen, wurde ein simuliertes, interdisziplinäres Tumorboard bestehend aus einem Urologen, einem Strahlentherapeuten und einer Nuklearmedizinerin mit Erfahrung in der onkologischen Bildgebung durchgeführt. Zunächst wurde den Teilnehmern des Tumorboards die verfügbaren klinischen Daten (T- und N-Stadium, iPSA, PSA-Nadir, Zeitspanne von der radikalen Prostatektomie bis zum biochemischen Rezidiv, PSA-Level) aller Studienteilnehmer vorgestellt. Mithilfe dieser Informationen sollten sich die Mitglieder des Tumorboards für einen Therapieplan entscheiden. Sie hatten aber auch die Möglichkeit keinen potentiellen Managementplan anzugeben. Im nächsten Schritt wurde das Vorhandensein sowie die Lokalisation des PCa-Rezidivs mithilfe der  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-PET/CT durch die Nuklearmedizinerin präsentiert. Anschließend sollten die Teilnehmer des Tumorboards erneut das therapeutische Vorgehen angeben.

Das therapeutische Management wurde in fünf Hauptmodalitätsgruppen eingeteilt:

- a. lokale Strahlentherapie (RTX): RTX des Prostatabettes  
RTX der Beckenlymphdrainage  
stereotaktische Körperstrahlentherapie SBRTX
- b. Operation: Salvage-Lymphadenektomie (SLND)
- c. systemische Therapie: z. B.: Androgenentzugstherapie (ADT)  
Hormonchemotherapie (HCTX)
- d. multimodale Therapie: eine Kombination aus RTX, Operation, systemischer Behandlung
- e. keine Therapie: z. B.: aktive Überwachung  
Follow-Up

Bei der Veränderung des Therapiemanagement wurde unterschieden in:

- Major Veränderung
- Minor Veränderung
- keine Veränderung

Intramodalitätsänderungen wurden als Minor Änderung gewertet und Intermodalitätsänderungen als Major Änderung. Die Androgenentzugstherapie bildete hierbei eine Ausnahme. Das Hinzufügen zu oder Entfernen einer ADT von einer lokalen Therapie wurde als Minor Änderung angesehen. Eine Major Änderung stellte eine Umstellung der systemischen Behandlung (z.B. Abirateron/Enzalutamid auf Chemotherapie), eine Bestrahlung von M1-Läsionen oder eine zusätzliche Gabe eines 2.Generation Androgenrezeptor-Inhibitors (z.B. Apalutamid) zu einer systemischen Therapie dar.  $\geq 2$  Minor Änderungen wurden ebenfalls als Major Änderung gewertet.

In Tabelle 2 werden die Änderungskategorien detailliert beschrieben.

Potentielles Management vor PSMA PET	Potentielles Management nach PSMA PET	Änderung
Active Surveillance	Active Surveillance	keine Änderung
Lokale RTX (Prostatabett)	Lokale RTX	keine Änderung
	+ SIB	Minor
	+ SIB + RTX mit Feldvergrößerung ± ADT	Major
	Operation	Major
	SBRT ± SIB	Major
	HCTX	Major
Lokale RTX + ADT	Active surveillance	Major
	Lokale RTX + ADT	keine Änderung
	+SIB	Minor
	nur lokale RTX	Minor
	nur systemische ADT	Major
	+ SIB + RTX mit Feldvergrößerung	Major
	SBRT	Major
	+ SIB + SBRT	Major
	Operation	Major
	nur ADT + SGARI	Major
HCTX	Major	
keine Therapie ohne vorangehende Bildgebung	systemische HCTX	nicht beurteilbar
	systemische ADT + SGARI	nicht beurteilbar
	SBRT	nicht beurteilbar
	Lokale RTX ± ADT ± SIB ± SBRT	nicht beurteilbar
	Operation	nicht beurteilbar

Tabelle 2: Details zur Kategorisierung der Managementänderung nach Präsentation der PET/CT-Bildgebung (eigene Darstellung)

## 5.4 Statistische Methoden

Die statistische Analyse erfolgte mithilfe der MedCalc-Software (Version 13.2.0, 2014; MedCalc, Ostende, Belgien).

Alle durchgeführten Tests waren zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von  $\alpha = 5\%$ . Das heißt Abweichungen von der Nullhypothese wurden von der Alternativhypothese nach beiden Seiten eingeschlossen und das zufällige Zustandekommen eines signifikanten Ergebnisses betrug weniger als 5%.



Zunächst wurde die sogenannte Detektionsrate von  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-PET für das PCa-Rezidiv ermittelt, das bedeutet die Anzahl der Patienten, die mindestens einen positiven Befund aufwiesen. Um eine Korrelation zwischen der Höhe des PSA-Werts und der Detektionswahrscheinlichkeit zu untersuchen, wurden die Patienten anhand ihres PSA-Werts zum Zeitpunkt der Bildgebung in folgende PSA-Subgruppen unterteilt:  $0,2 - < 0,5$  ng/ml;  $0,5 - < 1$  ng/ml;  $1 - < 2$  ng/ml und  $\geq 2$  ng/ml. Im nächsten Schritt wurden die Detektionsraten der einzelnen Regionen (Lokalrezidiv, pelvine/extrapelvine Lymphknotenmetastasen, Knochenmetastasen und viszerale Metastasen) bestimmt und anschließend alle Werte gegen das jeweilige PSA-Level aufgetragen.

Zur Bewertung etwaiger Unterschiede des PSA-Werts zwischen Patienten mit und ohne pathologischer Tracer-Aufnahme wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Dieser Test eignet sich für die Untersuchung von Unterschieden zwischen 2 Patientengruppen hinsichtlich ordinaler Variablen, die nicht normalverteilt sind.

Um mögliche Auswirkungen von klinischen Parametern, wie Gleason Score, T-, N-, M- oder R-Status auf die Detektionswahrscheinlichkeit von  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-PET zu ermitteln, wurden Subgruppen mit wenig und stark fortgeschrittenen Karzinomstadien gebildet und die jeweiligen Detektionsraten berechnet. Anschließend konnte mithilfe des zweiseitigen Chi-Quadrat-Tests auf Zusammenhänge bzw. Unterschiede untersucht werden.

Die Latenzzeit, jene Zeit zwischen der primären Therapie und dem Rezidivnachweis in der Bildgebung wurde für alle Studienteilnehmer berechnet. Anschließend wurden Subgruppen gebildet und die Patienten den jeweiligen Zeitintervallen zugeordnet. Mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests wurde auf signifikante Unterschiede geprüft.

Um den potentiellen Einfluss von  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-PET auf das Patientenmanagement zu beurteilen, wurden zunächst die Anteile der unterschiedlichen Therapieänderungen (Minor, Major, keine Veränderung) bestimmt. Ein Sankey Diagramm wurde erstellt, das das ausgewählte therapeutische Verfahren nach der PET in Bezug zur ursprünglich geplanten Therapie vor der PET übersichtlich darstellt. Es ist eine besondere Form des Flussdiagramms, in dem die Anteile proportionsmäßig durch die Breiten der Linien wiedergespiegelt wird.

## 6 Ergebnisse

### 6.1 Diagnostischer Wert von $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3-PET/CT

#### 6.1.1 Detektionsrate

In der  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3-PET/CT zeigten 176 Patienten (72,3%) von den insgesamt 242 Studienteilnehmern eine oder mehrere PCa-suspekte Läsionen. In Tabelle 3 wird die Detektionsrate der jeweiligen PSA-Gruppe übersichtlich dargestellt. Die Daten der Tabelle wurde für die Erstellung von Abbildung 4 verwendet, die den Zusammenhang von Detektionsrate und PSA-Wert veranschaulichen soll.

Es ließ sich feststellen, dass der Median des PSA-Werts bei Patienten mit negativer  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7,3-PET/CT signifikant ( $p < 0,0001$ ) niedriger war als bei Patienten mit einer positiven  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7,3-PET/CT. So lag dieser bei  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7,3-negativen Patienten bei  $0,61 \pm 0,68$  ng/ml und stieg auf  $2,77 \pm 6,88$  ng/ml bei  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3-positiven Patienten.

PSA-Wert (ng/ml)	Detektion von PCa-Läsionen	Keine Detektion von PCa-Läsionen
0,2 - < 0,5	63 (61,8%)	39 (38,2%)
0,5 - < 1	38 (67,9%)	18 (32,1%)
1 - < 2	30 (81,1%)	7 (18,9%)
$\geq 2$	45 (95,7%)	2 (4,3%)
Gesamt	176 (72,3%)	66 (27,7%)

Tabelle 3: Detektionsraten von  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7. 3-PET/CT für die jeweilige PSA-Gruppe (n=242) (eigene Darstellung)

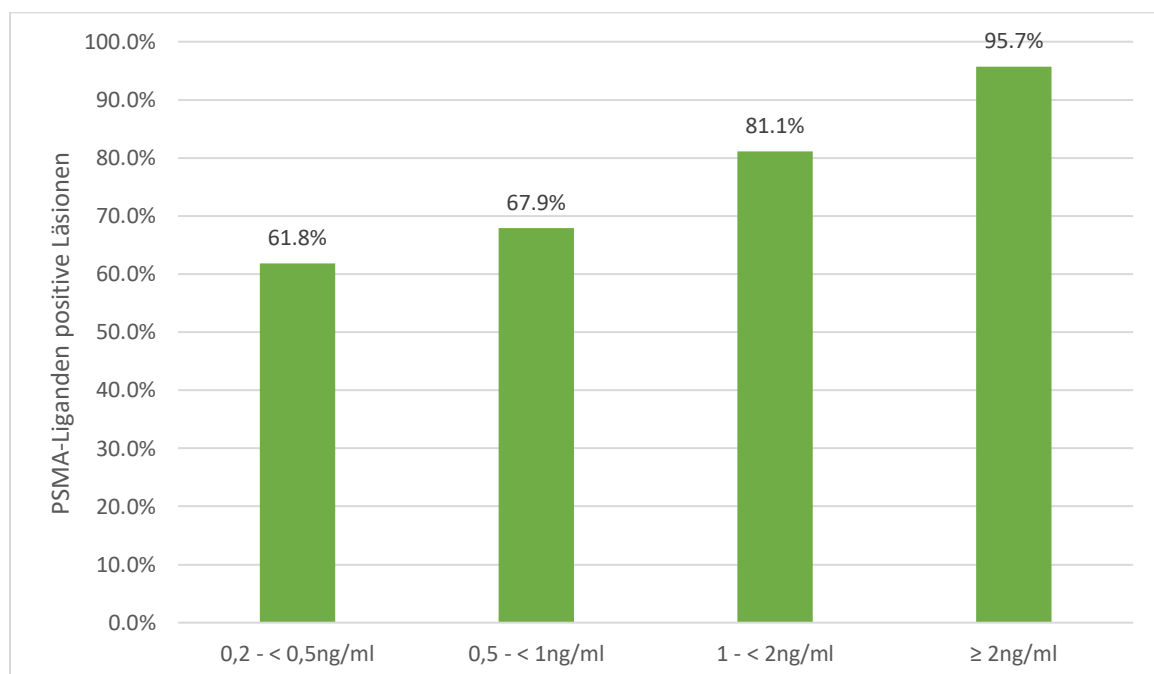


Abbildung 4: Darstellung des Zusammenhangs der Detektionsraten von  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3-PET und der jeweiligen PSA-Gruppe (eigene Darstellung)

### 6.1.2 Verteilung der positiven Läsionen

Mit zunehmendem PSA-Wert nahm die Anzahl der Regionen mit suspekten Läsionen in der <sup>18</sup>F-rhPSMA-7.3-PET/CT zu. Bei PSA-Werten zwischen 0,2 - < 0,5 ng/ml stellten sich bei 16% der Patienten mehr als 2 Regionen auffällig dar, während dies bei einem PSA-Wert von  $\geq 2$  ng/ml bei fast der Hälfte der Patienten (44,4%) zutraf.

In Tabelle 4 ist die Häufigkeit der Rezidivläsionen in den unterschiedlichen Lokalisationen für PSA-Werte zwischen 0,2 - < 0,5 ng/ml sowie  $\geq 2$  ng/ml aufgeführt.

Bei Metastasierung des PCa in extrapelvine Lymphknoten waren vor allem retroperitoneale und/oder supradiaphragmatische Lymphknoten betroffen.

In Abbildung 5 wird die Verteilung der Läsionslokalisationen für die jeweiligen PSA-Werte basierend auf der miTNM-Klassifikation in Form eines Balkendiagramms dargestellt.

	PSA-Wert: 0,2 - < 0,5 ng/ml	PSA-Wert: $\geq 2$ ng/ml
Lokalrezidiv	39,2%	61,7%
Pelvine Lymphknotenmetastasen	20,6%	53,2%
Extrapelvine Lymphknotenmetastasen	< 5%	19,1%
Knochenmetastasen	8,8%	31,9%
Viszerale Metastasen	/	4,3%

Tabelle 4: Lokalisation der Rezidivläsionen in Abhängigkeit des PSA-Werts (eigene Darstellung)

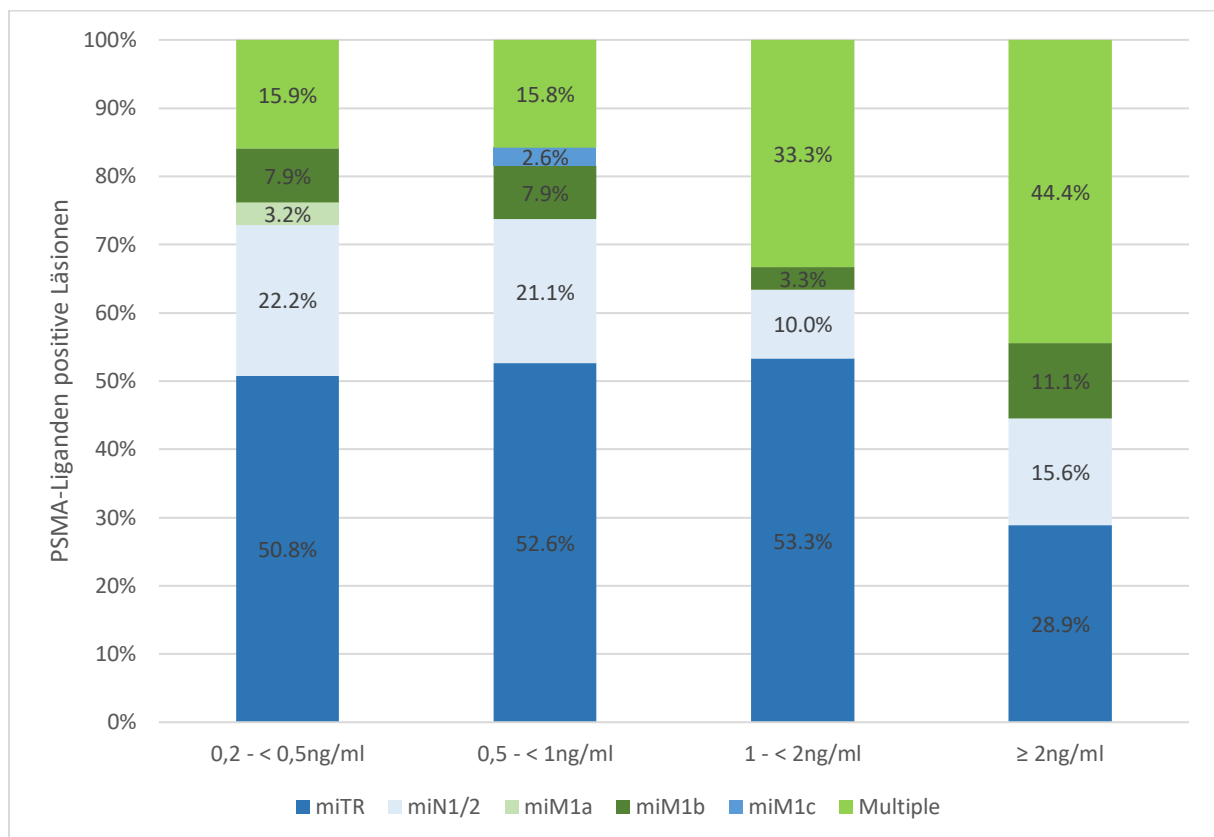


Abbildung 5: Läsionsverteilung nach Einteilung der miTNM-Klassifikation (eigene Darstellung)

### 6.1.3 Einfluss des Gleason Score auf die Detektionsrate

Um den Einfluss des Gleason Score auf die allgemeine Detektionsrate von <sup>18</sup>F-rhPSMA-7.3-PET/CT zu untersuchen, konnten 199 Patienten der insgesamt 242 Studienteilnehmern eingeschlossen werden. Nur 1 Patient wies den Gleason Score 5 auf, der deshalb nicht bei der Auswertung berücksichtigt wurde. Die Spannweite des Gleason Score reichte von 6 bis 10 und der Modus betrug 7. Es wurden 2 Untergruppen  $GSC \leq 7$  und  $GSC \geq 8$  gebildet, um die Detektionswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit der GSC-Höhe zu ermitteln. Die Ergebnisse sind hierzu in Tabelle 5 und Abbildung 6 anschaulich dargestellt. In Tabelle 6 ist die Verteilung des GSC sowie die Anzahl der positiven Scans für den jeweiligen Gleason Score zu sehen.

Bei Patienten mit einem  $GSC \leq 7$  war die PET/CT in 71,1% der Fälle (96/135) positiv, für Patienten mit einem  $GSC \geq 8$  betrug die Detektionsrate 76,9% (50/65). Im Chi-Quadrat-Test konnte in den 2 Untergruppen kein signifikanter Unterschied der Detektionsrate festgestellt werden.

Gleason Score	6	7	7a(3+4)	7b(4+3)	8	9	10
Detektion von PCa-Läsionen	9 (69,2%)	26 (74,3%)	27 (64,3%)	33 (75%)	13 (59,1%)	35 (87,5%)	2 (66,7%)
Keine Detektion von PCa-Läsionen	4 (30,8%)	9 (25,7%)	15 (35,7%)	11 (25%)	9 (40,9%)	5 (12,5%)	1 (33,3%)
Gesamt	13	35	42	44	22	40	3

Tabelle 5: Übersicht über die GSC-Verteilung und die jeweiligen Detektionswahrscheinlichkeiten (eigene Darstellung)

Gleason Score	Detektion von PCa-Läsionen	Keine Detektion von PCa-Läsionen
$\leq 7$	95 (70,9%)	39 (29,1%)
$\geq 8$	50 (76,9%)	15 (23,1%)
Gesamt	145 (72,9%)	54 (27,1%)

Tabelle 6: Detektionsrate der <sup>18</sup>F-rhPSMA-7.3-PET/CT in Abhängigkeit des GSC (eigene Darstellung)

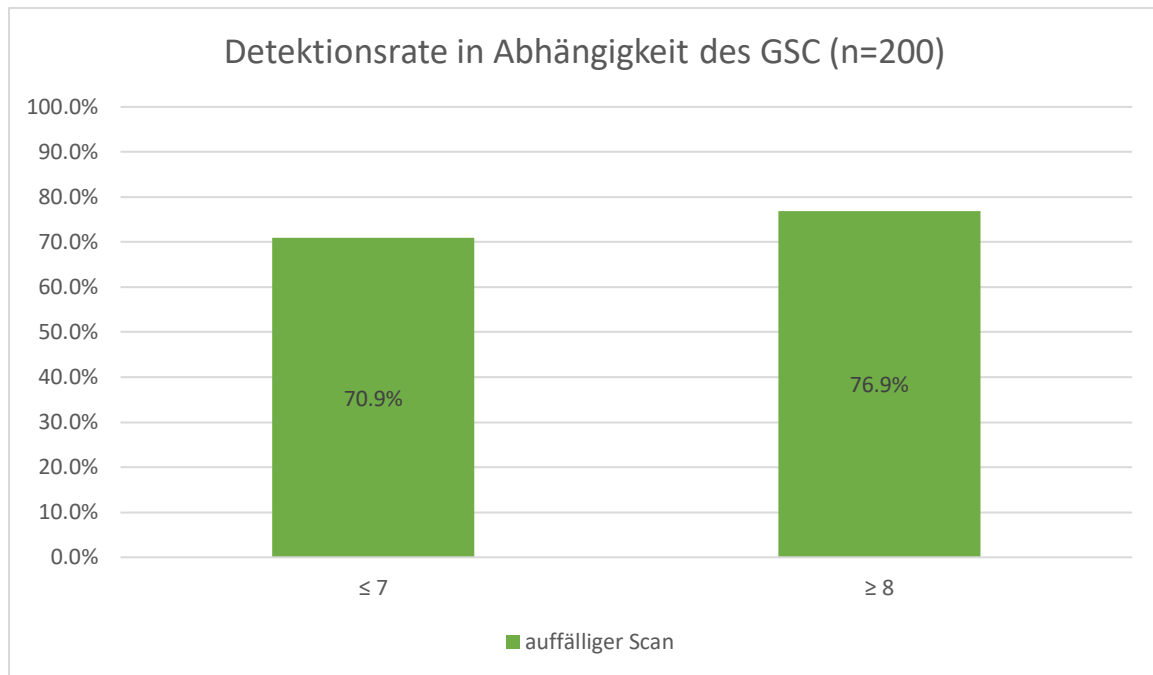


Abbildung 6: Detektionsrate in Korrelation zum GSC (eigene Darstellung)

#### 6.1.4 Einfluss weiterer Variablen auf die Detektionsrate

##### Latenzzeit

Bei 5 der 242 Studienteilnehmer konnte die Latenzzeit nicht ermittelt werden, da der Durchführungszeitpunkt der RP nicht bekannt war. Die Zeitspanne der 237 Patienten betrug durchschnittlich  $64,9 \pm 64$  Monate (1-297 Monate, Median 49 Monate). Um die Verteilung der Latenzzeit zu bewerten, wurden 7 Gruppen mit entsprechendem Zeitintervall gebildet:  $\leq 12$ , 13-36, 37-60, 61-84, 85-108, 109-132 und  $\geq 133$  Monate, die in Abbildung 7 dargestellt wird. Zur Beurteilung eines möglichen Einflusses der Latenzzeit auf die Detektionswahrscheinlichkeit der  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3-PET/CT wurde der Mann-Whitney U-Test angewendet, bei dem kein signifikanter Zusammenhang zwischen Latenzzeit und der Detektionsrate hergestellt werden konnte.

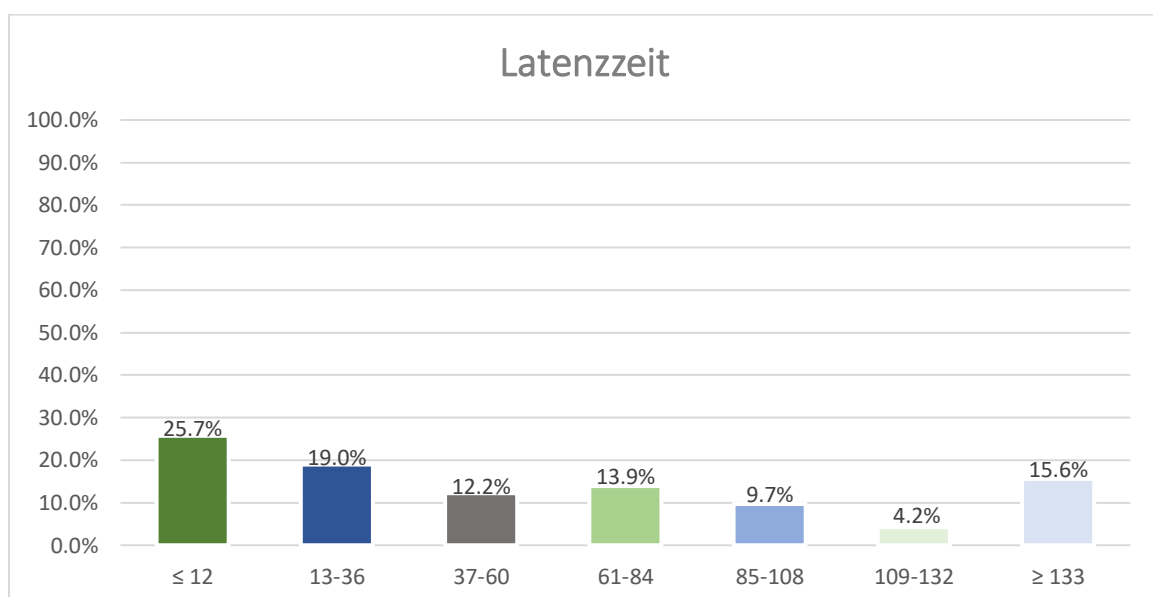


Abbildung 7: Darstellung der Latenzzeit-Verteilung (eigene Darstellung)

### T-Status

Um eine potentielle Auswirkung des T-Status auf die Detektionswahrscheinlichkeit zu ermitteln, konnten insgesamt 85,9% (208/242) der Studienteilnehmer eingeschlossen werden. Es wurden 2 Gruppen gebildet. 1 Kollektiv enthielt jene Patienten mit T1 bzw. T2-Status, im Sinne eines lokal begrenzten Stadiums. Das andere Kollektiv repräsentierte alle Patienten, die ein T3 bzw. T4-Status aufwiesen, dass für ein fortgeschrittenes Stadium spricht. 45,6% (95/208) der Patienten konnten der T1-T2-Gruppe zugeordnet werden. Hier betrug die Detektionsrate 70,5% (67/95). Die restlichen 54,4% (113/208) wiesen bereits ein fortgeschrittenes Stadium mit einer Detektionsrate von 72,5% auf. Es ließ sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem T-Status und der Detektionswahrscheinlichkeit von <sup>18</sup>F-rhPSMA-7.3-PET/CT feststellen ( $p=0,745$ ).

### N-Status

Der pathologische Lymphknotenstatus wurde im Zuge der RP erhoben. Patienten mit unbekanntem Lymphknotenstatus oder nicht möglicher Beurteilung wurden aus dieser Auswertung ausgeschlossen. Bei insgesamt 77,3% (187/242) der Patienten war der N-Status bekannt und es wurde in die 2 Gruppen N0 und N1 differenziert. Während bei den Patienten der N0-Gruppe keine auffälligen Lymphknoten existent waren, wurden Patienten mit vorhandenen Lymphknotenmetastasen der N1-Gruppe zugeordnet. Die Detektionsrate für das Kollektiv ohne Lymphknotenmetastasen betrug 71,5% (108/151). Alle 36 Patienten mit N1-Status wurden von der PSMA-PET/CT detektiert. Mithilfe des Chi-Quadrat-Tests konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Lymphknotenstatus der Patienten und der Detektionsrate festgestellt werden ( $p=0,014$ ).

### M-Status

Von den insgesamt 242 Patienten wiesen lediglich 2 Personen Fernmetastasen auf, die beide durch die PSMA-PET/CT positiv erkannt wurden. Die Detektionsrate der restlichen 240 Patienten betrug 72,5% (174/240). Statistisch konnte hier kein signifikanter Zusammenhang hergestellt werden ( $p=0,385$ ).

### R-Status

Der Resektionsstatus war bei insgesamt 179 (74%) Patienten bekannt. Während mithilfe der OP bei 75,9% (136/179) eine R0-Situation erzielt werden konnte, betrug die Rate einer R1-Situation 24,1% (43/179). Die jeweilige Detektionsrate der <sup>18</sup>F-rhPSMA-7.3-PET/CT belief sich auf 74,2% (101/136) bzw. 67,4% (29/43), so dass der Unterschied der Detektionswahrscheinlichkeit bei R0- und R1-Patienten nicht signifikant war ( $p=0,381$ ).

## 6.2 Auswirkung von <sup>18</sup>F-rhPSMA-7.3-PET/CT auf das Patientenmanagement

Im Rahmen des simulierten, interdisziplinären Tumorboards hat man sich nach dem Vorlegen der Ergebnisse der <sup>18</sup>F-rhPSMA-7.3-PET/CT bei 153 Patienten von insgesamt 242 (63,2%) für eine Änderung des therapeutischen Managements entschieden.

Dabei betrug die Rate, bei der die Therapieänderung einer Major Änderung entsprach 28,5% ( $n = 69$ ) und der Anteil einer Minor Änderung 34,7% ( $n = 84$ ).

Bei 26,9% der Patienten ( $n = 65$ ) hätten die Mitglieder des Tumorboards nach Präsentation des Bildmaterials der PET/CT keine Änderung des therapeutischen Managements veranlasst. 24 Studienteilnehmern hatten zum Zeitpunkt der <sup>18</sup>F-rhPSMA-7.3-PET/CT einen PSA-Wert von  $\geq 3$  ng/ml (9,9%). Das Tumorboard konnte sich bei diesen Patienten für keinen

Basismanagementplan entscheiden und hätte die Durchführung einer zusätzlichen Bildgebung vor der Behandlungsplanung empfohlen.

In Abbildung 8 wird die potenzielle Änderung des therapeutischen Managements nach Darstellung der <sup>18</sup>F-rhPSMA-7.3-PET/CT entsprechend dem jeweiligen PSA-Wert wiedergegeben. Abbildung 9 zeigt ein Sankey Diagramm, in dem das ausgewählte Therieverfahren nach der PET in Bezug zur ursprünglich geplanten Therapie dargestellt wird.

Bei Patienten mit PSA-Werten zwischen 0,2 - < 0,5 ng/ml betrug die Änderungsrate bereits 60,7% und nahm mit steigendem PSA-Wert zu. In der Patientengruppe mit einem PSA-Wert zwischen 0,5 - < 1 ng/ml hätten die Mitglieder des Tumorboards sich bei 67,9% der Patienten für eine andere Therapie entschieden, bei Studienteilnehmern mit PSA-Werten  $\geq$  2 ng/ml hätten sie sogar in 95,8% der Fälle eine Änderung veranlasst.

Tabelle 7 stellt die Änderung des Managements in Abhängigkeit der Lokalisation der Läsion dar. Das Vorhandensein eines Lokalrezidivs rief bei 67,8% der Patienten (80/118) eine Minor Änderung hervor, während das Vorliegen von pelvinen Lymphknotenmetastasen bei 67,1% (47/70) der Patienten eine Major Änderung des Managements bewirkte. Hatten Studienteilnehmer zusätzlich zu den pelvinen Lymphknotenmetastasen entweder extrapelvine Lymphknotenmetastasen, Knochen- oder viszerale Metastasen führte dies in 66,7% (36/54) der Fälle auch zu einer Major Änderung des therapeutischen Managements.

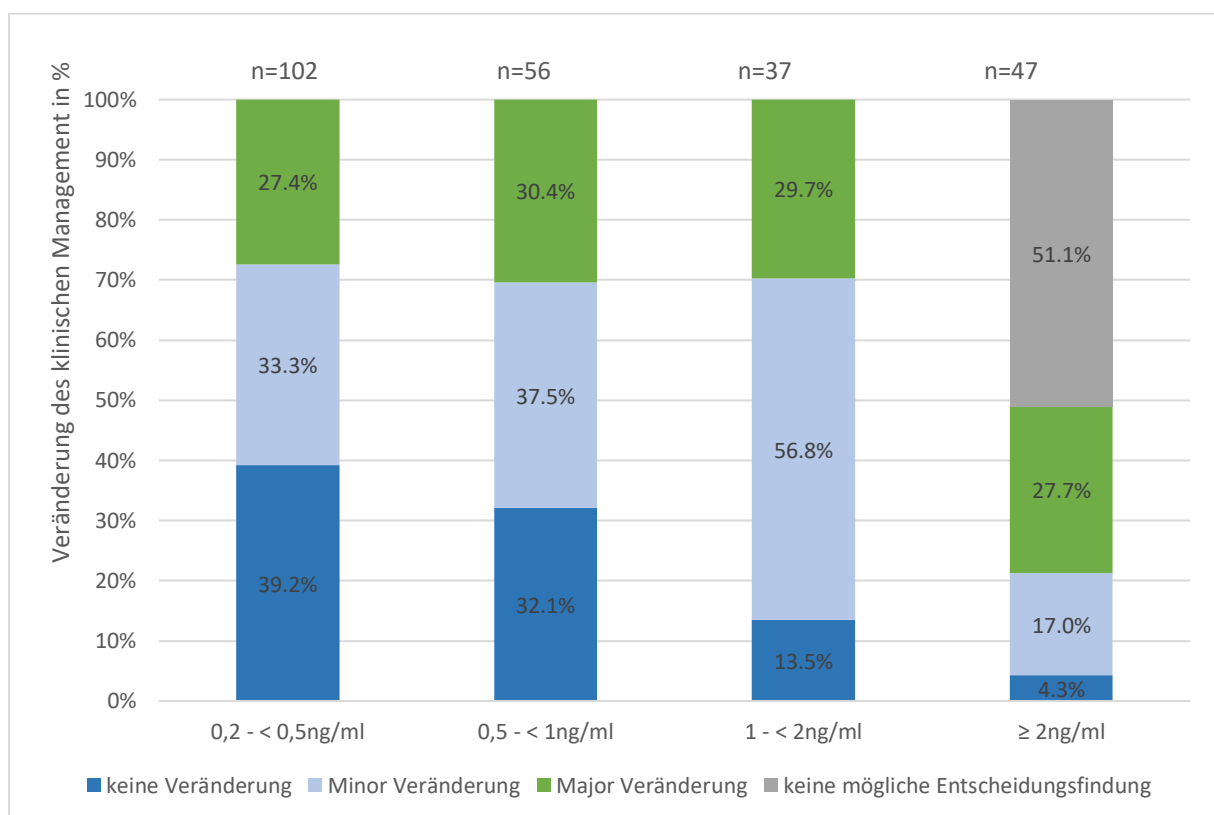


Abbildung 8: Potenzielle Änderung des therapeutischen Managements nach Vorlage der <sup>18</sup>F-rhPSMA-PET/CT untergliedert in die jeweiligen PSA-Werte (eigene Darstellung)

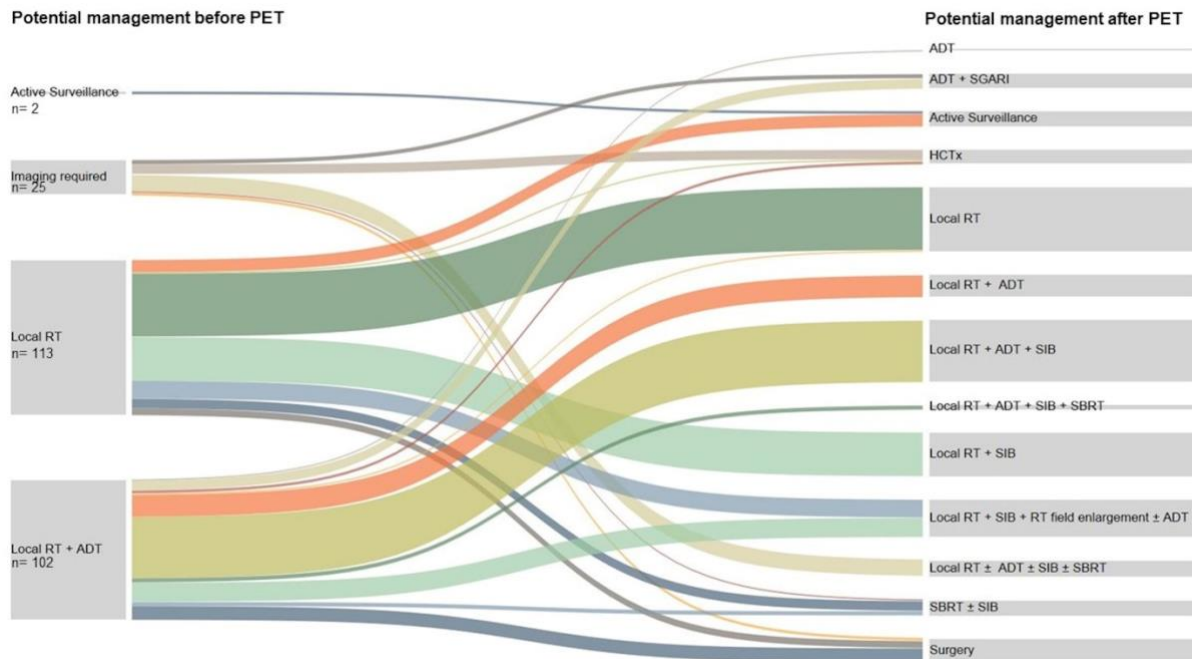


Abbildung 9: Sankey-Diagramm zur Darstellung der potentiellen therapeutischen Managementänderung (n=242) (eigene Darstellung)

Anzahl und Lokalisation der auffälligen Läsionen	notwendiges Restaging	Major Änderung	Minor Änderung	keine Änderung
Lokalrezidiv (n=118)	15	22	80	1
Pelvine LK-M (n=70)	12	47	10	1
Retroperitoneal LK-M (n=16)	5	11	-	-
Supradiaphragmatische LK-M (n=3)	1	1	-	1
Knochenmetastasen (n=32)	8	23	-	1
Viszerale Metastasen (n=3)	2	1	-	-

Tabelle 7: Änderung des therapeutischen Managements in Abhängigkeit der Läsionslokalisierung (eigene Darstellung)

### 6.3 Patientenbeispiele

Abbildung 10 zeigt Beispiele von Patienten mit biochemischem Rezidiv nach radikaler Prostatektomie, bei denen die Darstellung der <sup>18</sup>F-rhPSMA-7.3-PET/CT-Untersuchung zu einer Minor Änderung und Major Änderung des therapeutischen Managements geführt hat.

#### Bilder A und B:

Patient: Alter: 70 Jahre

PSA-Wert zum Zeitpunkt der PET: 0,49 ng/ml

Bild A: CT: kein eindeutiges morphologisches Korrelat

Hier erfolgte eine Umstellung des therapeutischen Managements im Sinne einer Minor Änderung.

Statt einer Strahlentherapie des Prostatabettes wurde nach Vorlegen der <sup>18</sup>F-rhPSMA-7.3-PET/CT eine Strahlentherapie des Prostatabettes mit simultan, integrierten Boost veranlasst.

Bild B: <sup>18</sup>F-rhPSMA-7.3-PET/CT: Ligandenaufnahme im rechten Prostatabett (roter Pfeil)

#### Bilder C und D:

Patient: Alter: 57 Jahre



BCR: 7 Jahre nach radikaler Prostatektomie: iPSA: 4,5 ng/ml, T2c, N0, GS 8  
PSA-Wert: 1,0 ng/ml

Bild C: CT: nicht verdächtiger Lymphknoten mit axialem Durchmesser: 5mm

Bei diesem Patienten wurde von einer Strahlentherapie des Prostatabettes mit zusätzlicher kurzzeitigen Androgenentzugstherapie auf eine Salvage-Lymphadenektomie umgestellt. In diesem Falle entspricht das therapeutische Änderungsvorgehen einer Major Veränderung.

Bild D:  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3-PET/CT: fokale PSMA-Ligandenaufnahme in einem nicht verdächtigen Lymphknoten neben der linken äußeren Iliakalarterie verdächtig für eine singuläre Lymphknotenmetastasierung

Bilder E und F:

Patient: Alter: 62 Jahre

BCR: 1,5 Jahre nach radikaler Prostatektomie: iPSA: 7 ng/ml, T3a, N0, GS 9  
PSA-Wert: 0,3 ng/ml

Bild E: CT: kein eindeutiges morphologische Korrelat

Es erfolgte ein Wechsel von einer Androgenentzugstherapie zu einer stereotaktischen Körperbestrahlungstherapie der singulären Knochenmetastasen, was einer Major Therapieänderung entspricht.

Bild F:  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3-PET/CT: fokale PSMA-Ligandenaufnahme im linken Beckenknochen

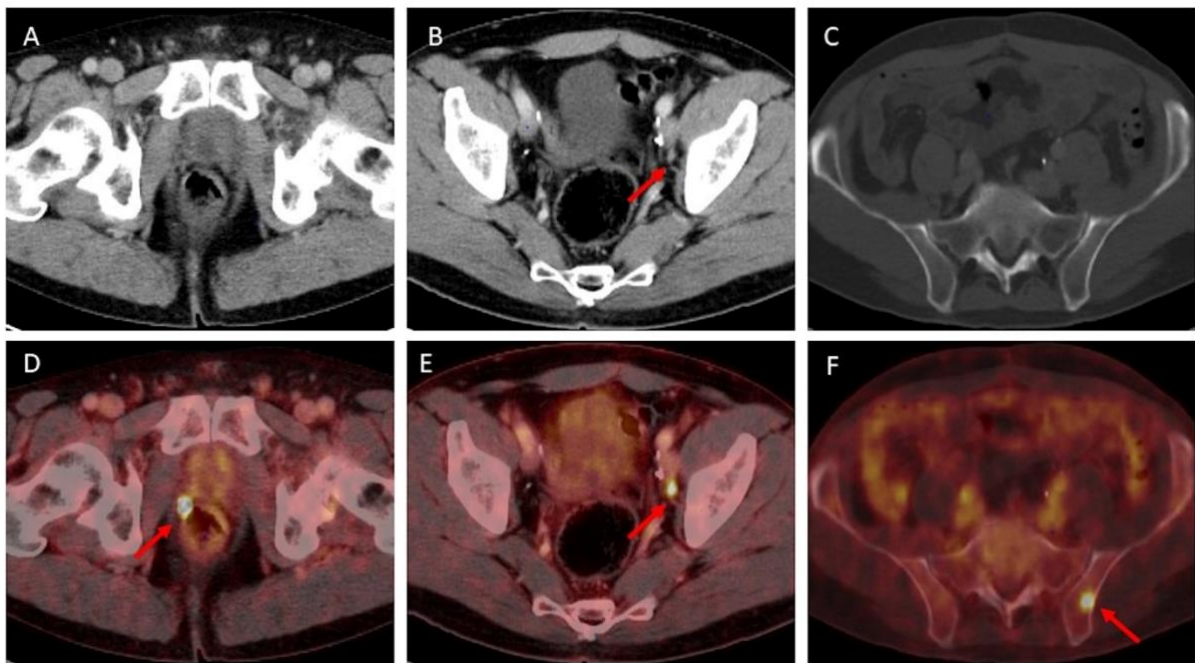


Abbildung 10: Patientenbeispiele mit jeweils einer CT und einer  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3-PET/CT (eigene Darstellung)

## 7 Diskussion

Der demografische Wandel hat große Auswirkung auf die Inzidenzrate maligner Erkrankungen. Für Deutschland wird prognostiziert, dass bis 2030 das Prostatakarzinom die häufigste bösartige Erkrankung sein wird. (Quante, Ming et al. 2016)

Bei Auftreten eines Rezidivs des Prostatakarzinoms ist eine frühzeitige Behandlung für den Therapieerfolg von entscheidender Bedeutung. Wenn eine Salvage-Strahlentherapie durchgeführt wird, bevor der PSA-Wert des Patienten auf 0,5 ng/ml ansteigt, erreichen mehr als 60% der Patienten nach der Behandlung einen nicht nachweisbaren PSA-Wert und die Wahrscheinlichkeit eines 5-Jahres progressionsfreien Überlebens liegt bei circa 80%. (Wiegel, Lohm et al. 2009, Stish, Pisansky et al. 2016, Pfister, Bolla et al. 2014, Siegmann, Bottke et al. 2012, Ohri, Dicker et al. 2012)

Die Entwicklung einer Diagnosetechnik, die ein Erkennen eines Rezidivs schon bei niedrigen PSA-Werten ermöglicht, wird daher eine wichtige Rolle zuteil. (Sciarra, Panebianco et al. 2008)

Hierfür sind präzise bildgebende Verfahren erforderlich, um die betroffenen Bereiche zu identifizieren und die Bereitstellung einer optimierten Therapie zu erleichtern. Die Leistung herkömmlicher bildgebender Verfahren wie  $^{11}\text{C}$ -Cholin-PET ist bei niedrigen PSA-Werten begrenzt, und die Verwendung wird für Patienten mit einem PSA-Wert unter 1 ng/ml nicht empfohlen. (Mottet, Bellmunt et al. 2017, Krause, Souvatzoglou et al. 2008, Castellucci, Fuccio et al. 2011)

Die Entdeckung des prostataspezifischen Membranantigens als Zielstruktur für radiopharmazeutische Liganden macht das Ziel eines frühen Rezidiv-Erkennens erreichbarer und führt zu einer wesentlichen Verbesserung der Bildgebung. Bisher wurde vor allem das Radionuklid  $^{68}\text{Ga}$  zur Markierung von PSMA verwendet, da geeignete Verbindungstechniken mit  $^{18}\text{F}$  fehlten. (Chodyla, Eiber et al. 2020)

Mit der Entwicklung von Radiohybrid-PSMA-Liganden konnte dieses Hindernis überwunden werden, denn sie machen eine Markierung mit  $^{18}\text{F}$  oder mit Radiometallen (z.B.  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{177}\text{Lu}$ ,  $^{225}\text{Ac}$ ) möglich. (Wurzer, Di Carlo et al. 2020)

Ziel dieser Dissertationsarbeit war es, die Wertigkeit von  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3, einer neuen Leitverbindung von rh-PSMA-Liganden anhand einer großen homologen Kohorte von Patienten mit BCR nach RP vor einer möglichen Salvage-Therapie zu untersuchen. Dabei wurde die Wirkung des PSA-Wertes zum Zeitpunkt der PET auf die Ergebnisse der Bildgebung und die Ausbreitung der Erkrankung evaluiert, ein Vergleich mit der bisher verwendeten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-Bildgebung durchgeführt sowie der mögliche Einfluss von  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3 auf das klinische Management bestimmt. Es gibt mehrere Studien, die bereits das Beeinflussungspotential, das  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 auf das therapeutische Management hat, belegen konnten. Daher empfehlen die aktualisierten EAU-Richtlinien den Einsatz der PSMA-PET bei Patienten mit radikaler Prostatektomie, wenn die Ergebnisse Einfluss auf Behandlungsentscheidungen nehmen. (Cornford, Bellmunt et al. 2017, Han, Woo et al. 2018, Hope, Aggarwal et al. 2017, Sonni, Eiber et al. 2020)

### 7.1 Detektionsrate

Die Ergebnisse dieser Arbeit weisen auf eine hohe Effektivität von  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3 hin, die bereits bei dem diastereomeren Gemisch von  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7-PET/CT nachgewiesen werden konnte. Die Vorteile von Fluor gegenüber Gallium und das Erzielen ähnlich guter Ergebnisse lässt darauf schließen, dass die neuen PSMA-Bildgebungsmöglichkeiten mit Fluor überlegen sind. Jüngste Studien stützen diese Schlussfolgerung, da in diesen Arbeiten  $^{18}\text{F}$ -markierte PSMA-Liganden (z.B.  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007,  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3) mit geringer Urinausscheidung höhere

Detektionsraten als  $^{68}\text{Ga}$ -markiertes PSMA erzielen konnten. Auch unsere Daten liefern weitere Belege für diese Hypothese. Während die Detektionsrate für das Lokalrezidiv bei  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3 39% betrug, erreichte  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 in einer kürzlich veröffentlichten Studie mit 272 Patienten nur 20%. (Rauscher, Duwel et al. 2018)

Die unterschiedlichen Energieprofile von  $^{18}\text{F}$  und  $^{68}\text{Ga}$  könnten bei der verbesserten Detektion von  $^{18}\text{F}$ -markierten PSMA-Liganden eine Rolle spielen sowie die höhere erreichbare Auflösung von  $^{18}\text{F}$ . (Giesel, Knorr et al. 2019, Sanchez-Crespo 2013)

Auch eine geringe Harnausscheidung bei der  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-Bildgebung 1 Stunde nach Injektion könnte einen Einfluss auf die bessere Detektionsrate haben. Man weiß, dass eine hohe Anreicherung von  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 in der Blase während der Bildgebung die Erkennung eines Lokalrezidivs beeinträchtigt, insbesondere wenn sich dieses in unmittelbarer Nähe der Blase befindet. (Freitag, Radtke et al. 2017)

Insgesamt konnte in unserer Studie  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3-PET/CT bei 72,3% der Patienten mindestens eine PCa-suspekte Läsion hochwirksam erkennen und lokalisieren. Wie bei anderen PET-Tracern steigt die Detektionsrate von  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3 mit zunehmendem PSA-Wert. Während die Detektionsrate bei PSA-Werten zwischen 0,2 - <0,5 ng/ml 61,8% betrug, stieg sie auf 95,7% bei Patienten mit einem PSA-Wert von  $\geq 2$  ng/ml. (Eiber, Kroenke et al. 2020, Rauscher, Kroenke et al. 2020, Eiber, Herrmann et al. 2018)

Zu bemerken ist, dass die Detektionsrate in dieser Studie im Vergleich zu den zuvor veröffentlichten Daten von  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7 bei biochemisch wiederkehrendem Prostatakrebs nach radikaler Prostatektomie niedriger ist. Während  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7 bei PSA-Werten zwischen 0,2 - < 0,5 ng/ml, 0,5 - < 1 ng/ml, 1 - < 2 ng/ml und  $\geq 2$  ng/ml eine Detektionsrate von 71%, 86%, 86% und 95% erzielte, betrug die Detektionsrate bei  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3 62%, 68%, 81% und 96%. Die Ursache hierfür ist höchstwahrscheinlich der Einschluss von Patienten mit externer Bestrahlung (26%) oder durchgeführter Androgenentzugstherapie 6 Monate vor der Bildgebung (40%) in der Studie mit  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7, während bei  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3 Patienten mit durchgeführter Salvage-Therapie oder Androgenentzugstherapie nach Auftreten des Rezidivs ausgeschlossen wurden.

Die Kohorte von  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7 befand sich daher in einem fortgeschritteneren Stadium des BCR, das möglicherweise die höheren Detektionsraten verursachte. Ein direkter Vergleich zwischen den Daten ist aus diesem Grund nicht möglich, jedoch konnten insgesamt sehr ähnlich hervorragende Nachweisraten in beiden Studien erzielt werden.

## 7.2 Verteilung der positiven Läsionen

Eine genaue Lokalisierung des PCa-Rezidivs ist für die Behandlung von entscheidender Bedeutung. Während fokale Salvage-Therapien eine genaue Zielabgrenzung erfordern, kann bei Vorhandensein von Fernmetastasen eine zusätzliche oder alternative systemische Therapie notwendig sein. (Cornford, Bellmunt et al. 2017)

In unserer Studie konnten wir feststellen, dass mit steigendem PSA-Wert die Anzahl der Regionen mit suspekten Läsionen zunimmt. Während bei PSA-Werten zwischen 0,2 - < 0,5 ng/ml sich nur bei 16% der Studienteilnehmer mehr als 2 Regionen auffällig darstellten, traf dies bei einem PSA-Wert von  $\geq 2$  ng/ml bei fast der Hälfte der Patienten (44,4%) zu. Aus dieser Beobachtung lässt sich folgern, dass ein späteres Erkennen des PCa-Rezidivs mit einer zunehmenden Ausbreitung der Krankheit assoziiert ist.

Bei Untersuchung der Häufigkeitsverteilung der Rezidivläsionen wird diese Analyse bestätigt.

Bei einem geringen PSA-Anstieg auf  $0,2 - < 0,5$  ng/ml nach einer RP ist bei 40% der Patienten ein Lokalrezidiv vorhanden, bei 20% treten bereits pelvine Lymphknotenmetastasen auf und bei 9% hat sich das PCa auf die Knochen ausgebreitet. Patienten, bei denen sich der PSA-Wert auf  $\geq 2$  ng/ml erhöht hat, weisen schon 53% der Studienteilnehmer pelvine Lymphknotenmetastasen auf, 32% haben Knochenmetastasen und bei 20% können Metastasen in retroperitonealen und supradiaphragmatischen Lymphknoten nachgewiesen werden.

Diese Ergebnisse unterstreichen erneut die Wichtigkeit einer frühzeitigen Detektion und angepassten Therapie des PCa-Rezidivs.

### 7.3 Einfluss des Gleason Score auf die Detektionsrate

Marchal et al. stellten fest, dass mit zunehmenden Gleason Score die PSMA-Expression auf den Zellen zunimmt. (Marchal, Redondo et al. 2004)

Das suggeriert einen Anstieg der Detektionsrate der PSMA-PET/CT mit steigendem GSC.

Diese Annahme kann bisher in der Literatur jedoch nicht einstimmig bestätigt werden.

Während Eiber et al. und Yilmaz et al. in ihrer Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen Gleason Score und Detektionswahrscheinlichkeit herstellen konnten, ließ sich in dem Patientenkollektiv bei Afshar-Oromieh et al. keine Korrelation nachweisen. Die Ergebnisse beschränken sich dabei auf die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT. (Yilmaz, Komek et al. 2019)

In unserer Untersuchung mit der  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3-PET/CT beobachteten wir nach Einteilung der Patienten in  $\text{GSC} \leq 7$  und  $\geq 8$  in dem Kollektiv mit höherem GSC eine höhere Detektionsrate der PET/CT. Der absolute Unterschied betrug dabei jedoch lediglich 5,8%.

Dies lässt zwar ebenfalls die Schlussfolgerung zu, dass ein höherer GSC mit einer gesteigerten PSMA-PET/CT-Positivität korreliert, jedoch war ähnlich wie bei Afshar et al. nur eine nicht signifikante Assoziation zwischen GSC-Höhe und pathologischem PSMA-PET/CT zu beobachten. Bei Betrachten der Detektionsrate der jeweiligen GSC war diese Tendenz nicht auszumachen. So war die Detektionsrate zum Beispiel bei Patienten mit einem GSC von 6 höher als bei Studienteilnehmer mit einem GSC von 8, jedoch wiederum niedriger als bei Patienten mit einem GSC von 9. Ob der Gleason Score Auswirkung auf die Detektionswahrscheinlichkeit der PSMA-PET/CT sowie auf das weitere klinische Vorgehen hat, muss in Zukunft noch in anschließenden Studien evaluiert werden.

### 7.4 Einfluss weiterer Variablen auf die Detektionsrate

Zum Thema Einfluss der Latenzzeit auf Vorhersagen bezüglich Schweregrad und Verlauf des PCa herrschen in der Literatur kontroverse Meinungen. Während in den Studien von Freedland et al. und Pompe et al. vor allem bei den Studienteilnehmern mit schlechteren pathologischen Merkmalen im Sinne einer aggressiveren Krankheit ein BCR kurz nach der RP auftrat, konnten Boorjian et al. sowie Zhou et al. keinen Zusammenhang zwischen der Latenzzeit und einer systemischen Progression oder der Prostatakrebs-Mortalität nachweisen. (Pompe, Gild et al. 2018)

Laut Freedland et al. und Pompe et al. wäre folglich eine höhere Detektionsrate der PSMA-PET/CT bei kürzeren Latenzzeiten zu erwarten.

In unserer Studie war es jedoch nicht möglich, eine Korrelation zwischen Latenzzeit und der Detektionswahrscheinlichkeit der PSMA-PET/CT herzustellen. Im vorliegenden Patientenkollektiv war es nicht einmal möglich, eine erkennbare Richtung der PSMA-PET/CT Positivität hinsichtlich der Zeit zwischen RP und Auftreten eines BCR auszumachen.

Patienten, die bei der Primärerkrankung höhere Tumorstadien, Lymphknoten- oder Fernmetastasen aufweisen, haben ein höheres Risiko an einem Rezidiv zu erkranken. Besonders das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen stellt einen wichtigen Prognosefaktor dar, dass das Risiko für Progression, Fernmetastasen und Tod beträchtlich erhöht. (Slevin, Beasley et al. 2020, Huang, Yin et al. 2018)

Im vorliegenden Kollektiv hatte der Primärtumor bei geringfügig (8,8%) mehr Patienten ein lokal fortgeschrittenes Stadium erreicht, so dass diese mit einem höheren Risiko für ein Auftreten eines Rezidivs konfrontiert waren. Nur die Minderheit wies bereits Lymphknoten- bzw. Fernmetastasen auf.

Gegen die Erwartung konnte jedoch nur ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem N-Status und der Detektionsrate der <sup>18</sup>F-rhPSMA-7.3-PET/CT nachgewiesen werden. Dies unterstützt allerdings die Meinung von Huang et al., dass besonders das PET/CT bei der Erkennung von Lymphknotenbeteiligung im Vergleich zur MRT nützlich sein kann. (Huang, Yin et al. 2018)

Auch die Studie von Ceci et al. konnte keine Korrelation zwischen TNM-Status und einer positiven PSMA-PET/CT herstellen. Anders fiel das Ergebnis bei der Untersuchung von Rauscher et al. aus. Hier wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen T- bzw. N-Status und der Detektionsrate beobachtet. Bei Durchführung einer multivariaten Analyse korrelierte jedoch in der gleichen Studie keine der beiden Variablen signifikant mit einer positiven Bildgebung. (Ceci, Uprimny et al. 2015, Rauscher, Düwel et al. 2018)

Da in unserer Analyse nur Patienten ohne Salvage Therapie oder ADH nach der Primärtherapie eingeschlossen wurden, ist keine Änderung des TNM-Status, der bei der RP ermittelt wurde, zu erwarten. Deshalb ist es schwer zu erklären, weshalb nur der Lymphknotenstatus einen signifikanten Einfluss auf die Detektionsrate der <sup>18</sup>F-rhPSMA-7.3-PET/CT hat.

In der Untersuchung von Karakiewicz et al. konnte beobachtet werden, dass nach einer durchgeführten Radikalen Prostatektomie ein negativer Resektionsrand besonders dann wichtig ist, wenn andere nachteilige pathologische Merkmale vorhanden sind. Chalfin et al. stellten in ihrer Studie fest, dass ein positiver Resektionsrand zwar mit einer erhöhten BCR- sowie prostataspezifischen Mortalitätsrate verbunden ist, aber dass Gleason Score und das pathologische Tumorstadium viel stärkere Prädiktoren sind. (Karakiewicz, Eastham et al. 2005, Chalfin, Dinizo et al. 2012)

In unserer Studie ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem R-Status und der Detektionsrate der <sup>18</sup>F-rhPSMA-7.3-PET/CT beobachten. In der Literaturrecherche ließ sich keine Analyse finden, die den Einfluss positiver Operationsränder auf die Detektionsrate untersucht hat, so dass sich kein Vergleich diesbezüglich herstellen ließ. Interessant ist das Untersuchungsergebnis von Ferraro et al.. Diese konnten beobachten, dass Patienten eine geringere Rate an positiven Resektionsrändern aufwiesen, wenn die OP-Planung mittels PSMA-PET-Bildgebung durchgeführt wurde. (Ferraro, Lehner et al. 2020)

Da die aktuelle Datenlage hinsichtlich des Einflusses der untersuchten Faktoren auf die PSMA-Diagnostik noch sehr widersprüchlich ist, sollten weitere Forschungen durchgeführt werden, um potentielle Variablen zu bestimmen, die mit einer positiven Bildgebung assoziiert sind. Dies würde eine bessere Ressourcenverteilung zulassen, von der vor allem jene Untergruppe profitiert, bei denen mithilfe der PSMA-PET/CT das weitere Therapiemanagement angepasst werden kann.

## 7.5 Auswirkung von <sup>18</sup>F-rhPSMA-7.3-PET/CT auf das Patientenmanagement

Durch die Durchführung eines simulierten, interdisziplinären Tumorboards konnte der Einfluss von <sup>18</sup>F-rhPSMA-7.3-PET/CT auf die Behandlungsstrategie beobachtet werden. Bei 153 Patienten von insgesamt 242 wurde von den Mitgliedern des Tumorboards durch das zusätzliche Bildgebungsmaterial eine andere Therapie empfohlen. Das sind 63,2% der Studienteilnehmer, die von der weiteren Diagnostik profitiert hätten.

Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit einer kürzlich veröffentlichten prospektiven Studie von Fendler et al., bei der mehr als 2/3 der Patienten im Anschluss an die <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET eine Änderung des zuvor beabsichtigten Managements erfuhren. (Fendler, Ferdinandus et al. 2020) In mehreren anderen Studien, die die Auswirkung von <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET untersuchten, konnte gezeigt werden, dass das therapeutische Management eines Patienten vor allem durch den Nachweis von Lymphknoten- und Fernmetastasen beeinflusst wird. (Han, Woo et al. 2018, Hope, Aggarwal et al. 2017, Sonni, Eiber et al. 2020)

Auch in unserem Institut für Nuklearmedizin am Klinikum rechts der Isar wurde bei der Untersuchung des Einflusses von <sup>18</sup>F-rhPSMA-7.3 auf das Patientenmanagement festgestellt, dass bei 2/3 der Patienten ein Nachweis von pelvinen Lymphknoten-, extrapelvinen Lymphknoten-, Knochen- oder viszerale Metastasen in einer Änderung der Therapie resultierte, die einer Major Änderung entspricht. Eine Therapieänderung im Sinne einer Minor Änderung wurde hauptsächlich Patienten mit einem Lokalrezidiv aber auch einer limitierten Patientenanzahl mit pelvinen Lymphknotenmetastasen angeraten. Ebenfalls ließ sich ein Zusammenhang zwischen der Änderungsrate und dem PSA-Wert zum Zeitpunkt der Bildgebung ausmachen. Bei PSA-Werten zwischen 0,2 - < 0,5 ng/ml hätten die Mitglieder des Tumorboards bei 60,7% eine Änderung veranlasst, während PSA-Werte  $\geq$  2 ng/ml bei 95,8% zu einer Therapieänderung geführt hätte.

Die hohe Anzahl potenzieller Managementänderungen, die sich aus unserem simulierten Tumorboard ergeben, liefern weitere Daten, die den hohen diagnostischen Wert der PSMA-Liganden-PET bereits in der frühen Phase des BCR belegen.

Abschließend muss betont werden, dass <sup>18</sup>F-markiertes PSMA einen erheblichen logistischen Vorteil gegenüber <sup>68</sup>Ga-markiertem PSMA bietet. <sup>18</sup>F lässt sich mithilfe automatisierter Radiosynthesizer bei Raumtemperatur innerhalb kurzer Zeit (<1000 Sekunden) mit hoher Ausbeute (50–70%) herstellen. Die einfache Radiosynthese kann leicht GMP-konform durchgeführt werden, so dass Chargen mit Aktivitäten produziert werden können, die für die Verwendung in externen PET-Zentren geeignet ist. (Wurzer, Parzinger et al. 2020)

Da sich die neuartigen theranostischen rhPSMA-Liganden neben <sup>18</sup>F auch mit Radiometallen, wie z.B. mit <sup>68</sup>Ga, <sup>177</sup>Lu oder <sup>225</sup>Ac markieren lassen, ist möglicherweise eine Verwendung auch außerhalb des frühen BCR anzudenken. (Eiber, Kroenke et al. 2020)

## 7.6 Limitation der Studie

In unserer Arbeit muss auf mehrere Einschränkungen hingewiesen werden.

Zunächst wurde das therapeutische Vorgehen vor und nach Durchführung der <sup>18</sup>F-rhPSMA-7.3-PET/CT rein hypothetisch in Form eines simulierten Tumorboards bewertet. Weiters erfolgte keine (immun-) histopathologische Validierung PSMA-Liganden-positiver Läsionen. Wie aus mehreren Untersuchungen bekannt ist, sind viele Läsionen des PCa-Rezidivs klein und daher schwer zu biopsieren. In Arbeiten, in denen eine histopathologische Validierung erfolgte, konnten jedoch die hohen positiven Vorhersagewerte der PSMA-Liganden PET bestätigt werden. (Rauscher, Maurer et al. 2016)

Klinische Informationen zu PSA-Nadir und Anzahl der resezierten Lymphknoten bei Durchführung einer primären Lymphadenektomie war zusätzlich nur bei einer Minderheit der Patienten bekannt. Daher bleibt ungeklärt, ob alle Patienten nach einer radikalen Prostatektomie einen nicht nachweisbaren PSA-Nadir erreicht haben, was möglicherweise das ursprünglich geplante Management vor der  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3-PET beeinflusst hätte. Weiters muss bedacht werden, dass sich die Tumorboardmitglieder eventuell bei der Erstellung des ursprünglichen Therapieplans anders entschieden hätten, wenn anstelle einer verlängerten Beckenlymphknotendisektion eine primäre OP mit einer begrenzten Anzahl resezierter Lymphknoten stattgefunden hätte (z. B. hin zu einer ausgedehnteren Strahlentherapie der Lymphdrainage).

Auch Ergebnisse herkömmlicher Bildgebungsmodalitäten (z.B. Computertomographie, Knochenscan), die vor der  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3-PET gemacht wurden, flossen nicht in die Beurteilung des Patientenmanagements ein, da die Verfügbarkeit eingeschränkt und inhomogen war. Da die konventionelle Bildgebung (ohne PSMA-PET) jedoch nicht das Potential aufweist, frühe biochemische Rezidive zu detektieren, ist die Durchführung eines simulierten Tumorboards anhand klinischer Informationen der Patienten gerechtfertigt.

(Vargas, Martin-Malburet et al. 2016)

Aufgrund des retrospektiven Charakters unserer Studie waren keine Informationen zu implementierten Therapieänderungen vorhanden. Um den Gesamtnutzen von  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3 auf das Management bei Patienten beurteilen zu können, sind deshalb noch weitere prospektive Bewertungen erforderlich.

## 8 Zusammenfassung und Ausblick

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung beim Mann, dessen Inzidenzrate und medizinische Bedeutung weltweit zunimmt. Circa 1/3 der Patienten entwickeln nach der Primärtherapie ein biochemisches Rezidiv. Zur Behandlung der Rezidiverkrankung stehen einige unterschiedliche Verfahren zur Verfügung, die von abwartendem Verhalten über systemische Behandlungen bis hin zur Salvage-Therapie reichen. Um jeden Patienten eine optimale, individuell angepasste Therapie anbieten zu können, ist ein akkurates Restaging Voraussetzung. Die konventionellen Bildgebungsmöglichkeiten, wie Computertomographie, Skelettszintigraphie oder Magnetresonanztomographie stellen in dieser Situation jedoch nur unzufriedene Mittel dar. Es wird eine Bildgebungsmodalität benötigt, die mit hoher Sensitivität und Spezifität das PCa-Rezidiv bereits bei niedrigen PSA-Werten detektieren kann, da hier die besten Ergebnisse von kurativ intendierten Therapien erzielt werden können.

Die Entwicklung der PSMA-Liganden-PET sowie die Möglichkeit unterschiedliche Bildgebungsmodalitäten miteinander zu fusionieren und dabei deren jeweilige Vorteile nutzen zu können, haben in der Diagnostik des Prostatakarzinoms zu maßgeblichen Verbesserungen geführt.

Die Herstellung der neuartigen rhPSMA-Liganden macht nun auch eine Markierung von PSMA mit Fluor oder Radiometallen möglich. Der Vorteil von Fluor in der Bildgebung ist eine kostengünstige Produktion in großen Mengen, eine lange Halbwertszeit und eine geringe Positronenreichweite.  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3 stellt dabei die neueste Verbindung dar, dessen diagnostische Wertigkeit sowie mögliche Auswirkung auf das Management von Patienten in dieser Arbeit thematisiert wird.

Für die Durchführung dieser retrospektiven Studie wurden nur Patienten mit biochemischem Rezidiv eingeschlossen, die nach primärer radikaler Prostatektomie keine Salvage-Therapie oder Androgenentzugstherapie erhielten. Insgesamt trafen diese Kriterien auf 242 Patienten zu. Mithilfe elektronischer Dokumentationssysteme (SAP, PACS) wurden klinische Informationen der Studienteilnehmer erhoben, analysiert und statistisch ausgewertet. Zur Erstellung der PET/CT-Bilder erhielten die Patienten intravenös das Radiopharmakon  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3 mit einer mittleren Aktivität von 332 MBq. Die darauffolgende Auswertung erfolgte durch eine erfahrene Nuklearmedizinerin sowie Radiologen. Läsionen, die malignitätsverdächtig erschienen, wurden notiert und mithilfe der PROMISE-Kriterien und miTNM-Klassifikation entsprechend eingeteilt. Anschließend erfolgte ein simuliertes, interdisziplinäres Tumorboard, das aus einem Urologen, einem Strahlentherapeuten und einer Nuklearmedizinerin bestand, um die potentielle Auswirkung von  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3-PET/CT auf das klinische Management zu beurteilen.

In der  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3-PET/CT wurde bei 72,3% der Patienten (176/242) mindestens eine PCa-suspekte Läsion detektiert. Die Detektionsrate war signifikant von der Höhe des PSA-Werts abhängig und nahm mit steigendem Spiegel zu. In dem PSA-Bereich zwischen 0,2 - < 0,5 ng/ml; 0,5 - < 1 ng/ml; 1 - < 2 ng/ml und  $\geq$  2 ng/ml betrug sie 61,8%, 67,9%, 81,1% und 95,7%. Der mediane PSA-Wert war bei Patienten mit negativer  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3-PET/CT signifikant niedriger als bei Patienten mit Auffälligkeiten in der Bildgebung und betrug  $0,61 \pm 0,68$  ng/ml gegenüber  $2,77 \pm 6,88$  ng/ml.



Bei Patienten mit PSA-Werten  $\geq 2$  ng/ml traten signifikant häufiger pelvine, extrapelvine Lymphknoten-, Knochen- oder viszerale Metastasen auf. Während die Auftretsraten bei PSA-Werten zwischen 0,2 - < 0,5 ng/ml jeweils bei 21%, < 5%, 9%, 0% lagen, stiegen sie bei PSA-Werten  $\geq 2$  ng/ml auf 53%, 19%, 32% und 4% an.

Im simulierten, interdisziplinären Tumorboard hätten die Mitglieder bei 63,2% der Patienten (153/242) die Therapie aufgrund der  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3-PET/CT-Ergebnisse geändert. Bei der Anpassung des Managements wurde zwischen einer Minor, Major und keiner Veränderung differenziert. Für diese Unterscheidung spielten Intra-, Intermodalitätsänderungen, Umstellung systemischer Behandlungen sowie zusätzliche Bestrahlungen oder Gaben von 2. Generation Androgenrezeptor-Inhibitoren eine Rolle. Der Anteil der Minor Änderungen betrug 34,7%, der Major Änderungen 28,5% und bei 26,9% hätten die Mitglieder keine Veränderung der Therapie veranlasst. Auch hier konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen PSA-Bereich und Änderungsrate beobachtet werden. Sie betrug bei PSA-Werten zwischen 0,2 - < 0,5 ng/ml; 0,5 - < 1 ng/ml und  $\geq 2$  ng/ml 60,7%, 67,9% und 95,8%. Während das Vorhandensein eines Lokalrezidivs in 67,8% der Fälle eine Minor Änderung zur Folge hatte, führten pelvine Lymphknotenmetastasen in 67,1% der Fälle und das Vorhandensein von entweder extrapelvine Lymphknotenmetastasen, Knochen- oder viszerale Metastasen zusätzlich zu pelvinen Lymphknotenmetastasen in 66,7% zu einer Major Änderung.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3-PET/CT das Potential hat, insbesondere bei niedrigen PSA-Werten hohe Detektionsraten bei Patienten mit rezidivierenden Prostatakarzinom zu erzielen, die mindestens den für  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 gemeldeten Daten entsprechen. Zusätzlich weisen PSMA-Liganden, die mit Fluor markiert werden gegenüber Gallium erhebliche logistische Vorteile auf, was die Bildgebung mit  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3 attraktiv macht.

Zahlreiche Studien konnten bereits die Auswirkung von  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET auf das Patientenmanagement nachweisen. Bei mehr als 2/3 der Patienten wurde sich nach Vorlegen der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-Ergebnisse für eine andere Therapie entschieden. Auch in unserer Arbeit konnten ähnlich hohe Änderungsraten festgestellt werden, diesmal für den  $^{18}\text{F}$ -markierten PSMA-Liganden. Diese Resultate bestätigen erneut das Beeinflussungspotential der PSMA-Liganden-PET auf das therapeutische Management und ebnen einen Weg zu einer personalisierten Medizin.

Aufgrund gewisser Limitationen unserer Arbeit sind noch weitere prospektive Bewertungen erforderlich, um den Gesamtnutzen von  $^{18}\text{F}$ -rhPSMA-7.3 beurteilen zu können.

## Quellenverzeichnis

- Adamietz, I.A., Czeloth, K., Ganswindt, U., Miller, K., Perner, S., Reske, S.N., Walz, J. & Wierecky, J. (2008). „Prostatakarzinom.“ Der Onkologe **14**(10): 1087-1102.
- Afshar-Oromieh, A., Haberkorn, U., Schlemmer, H.P., Fenchel, M., Eder, M., Eisenhut, M., Hadaschik, B.A., Kopp-Schneider, A. & Röthke, M. (2013). „Comparison of PET/CT and PET/MRI hybrid systems using a <sup>68</sup>Ga-labelled PSMA ligand for the diagnosis of recurrent prostate cancer: initial experience.“ Eur J Nucl Med Mol Imaging **41**(5): 887-897.
- Afshar-Oromieh, A., Zechmann, C.M., Malcher, A., Eder, M., Eisenhut, M., Linhart, H.G., Holland-Letz, T., Hadaschik, B.A., Giesel, F.L., Debus, J. & Haberkorn, U. (2014). „Comparison of PET imaging with a <sup>68</sup>Ga-labelled PSMA ligand and <sup>18</sup>F-choline-based PET/CT for the detection of recurrent prostate cancer.“ Eur J Nucl Med Mol Imaging **41**(1): 11-20.
- Artibani, W., Porcaro, A.B., De Marco, V., Verruto, M.A. & Siracusano, S. (2018). “Management of Biochemical Recurrence after Primary Curative Treatment for Prostate Cancer: A Review.” Urol Int **100**(3): 251-262.
- Beresford, M.J., Gillatt, D., Benson, R.J. & Ajithkumar, T. (2009). „A Systematic Review of the Role of Imaging before Salvage Radiotherapy for Post-prostatectomy Biochemical Recurrence.“ Clinical Oncology **22**(1): 46-55.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A. & Jemal, A. (2018). „Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.“ CA Cancer J Clin. **68**(6): 394-424.
- Campos, C., Sotomayor, P., Jerez, D., Gonzalez, J., Schmidt, C.B., Schmidt, K., Banzer, W. & Godoy, A.S. (2018). “Exercise and prostate cancer: From basic science to clinical applications.” Prostate **78**(9): 639-645.
- Castellucci, P., Fuccio, C., Rubello, D., Schiavina, R., Santi, I., Nanni, C., Allegri, V., Montini, G.C., Ambrosini, V., Boschi, S., Martorana, G., Marzola, M.C. & Fanti, S. (2011). “Is there a role for <sup>11</sup>C-choline PET/CT in the early detection of metastatic disease in surgically treated prostate cancer patients with a mild PSA increase <1.5 ng/ml?” Eur J Nucl Med Mol Imaging. **38**(1): 55-63.
- Ceci, F., Uprimny, C., Nilica, B., Geraldo, L., Kendler, D., Kroiss, A., Bektic, J., Horninger, W., Lukas, P., Decristoforo, C., Castellucci, P., Fanti, S. & Virgolini, I.J. (2015). “(<sup>68</sup>Ga)-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate?” Eur J Nucl Med Mol Imaging. **42**(8): 1284-1294.
- Chalfin, H.J., Dinizo, M., Trock, B.J., Feng, Z., Partin, A.W., Walsh, P.C., Humphreys, E. & Han, M. (2012). “Impact of surgical margin status on prostate-cancer-specific mortality.” BJU Int. **110**(11): 1684-1689.
- Chodyla, M.-K., Eiber, M., Wetter, A. & Rauscher, I. (2020). „Hybridbildgebung beim Prostatakarzinom.“ Der Radiologe **60**(5): 386-393.

“Cleveland Health-Team”. (2016). „Prostate Cancer Gleason Score.” abgerufen am: 12.03.2021 von: <http://www.clevelandhealth.info/prostate-cancer-gleason-score/>

Cornford, P., Bellmunt, J., Bolla, M., Briers, E., De Santis, M., Gross, T., Henry, A.M., Joniau, S., Lam, T.B., Mason, M.D., van der Poel, H.G., van der Kwast, T.H., Rouvière, O., Wiegel, T. & Mottet, N. (2017). “EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer.” *Eur Urol.* **71**(4): 630-642.

Delso, G., Fürst, S., Jakoby, B., Ladebeck, R., Ganter, C., Nekolla, S.G., Schwaiger, M. & Ziegler, S.I. (2011). „Performance Measurements of the Siemens mMR Integrated Whole-Body PET/MR Scanner.” *J Nucl Med.* **52**(12): 1914-1922.

Dietlein, M., Kobe, C., Kuhnert, G., Stockter, S., Fischer, T., Schomacker, K., Schmidt, M., Dietlein, F., Zlatopolskiy, B.D., Krapf, P., Richarz, R., Neubauer, S., Drzezga, A. & Neumaier, B. (2015). „Comparison of [(18)F]DCFPyL and [(68)Ga]Ga-PSMA-HBED-CC for PSMA-PET Imaging in Patients with Relapsed Prostate Cancer.” *Mol Imaging Biol.* **17**(4): 575-584.

Dr. Pabst, C. (2013). “Magnetresonanz-Tomographie.” (2.Aufl.). UKGM.  
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., Kroenke, M., Wurzer, A., Ulbrich, L., Jooß, L., Maurer, T., Horn, T., Schiller, K., Langbein, T., Buschner, G., Wester, H. & Weber, W. (2020). „<sup>18</sup>F-rhPSMA-7 positron emission tomography for the detection of biochemical recurrence of prostate cancer following radical prostatectomy.” *J Nucl Med* **61**(5): 696-701.

Eiber, M., Rauscher, I., Souvatzoglou, M., Maurer, T., Schwaiger, M., Holzapfel, K. & Beer, A.J. (2017). „Prospective head-to-head comparison of <sup>11</sup>C-choline-PET/MR and <sup>11</sup>C-choline-PET/CT for restaging of biochemical recurrent prostate cancer.” *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **44**(13): 2179-2188.

Epstein, J.I., Egevad, L., Amin, M.B., Delahunt, B., Srigley, J.R. & Humphrey, P.A. (2016). “The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading Patterns an Proposal for a New Grading System.” *Am J Surg Pathol.* **40**(2): 244-252.

Fanti, S., Minozzi, S., Antoch, G., Banks, I., Briganti, A., Carrio, I., Chiti, A., Clarke, N., Eiber, M., De Bono, J., Fizazi, K., Gillessen, S., Gledhill, S., Haberkorn, U., Herrmann, K., Hicks, R.J., Lecouvet, F., Montironi, R., Ost, P., O’Sullivan, J.M., Padhani, A.R., Schalken, J.A., Scher, H.I., Tombal, B., van Moorselaar, R.J.A., van Poppel, H., Vargas, H.A., Walz, J., Weber, W.A., Wester, H.-J. & Oyen, W.J.G. (2018). “Consensus on molecular imaging and theranostics in prostate cancer.” *Lancet Oncol.* **19**(12): e696-e708.

Fendler, W.P., Ferdinandus, J., Czernin, J., Eiber, M., Flavell, R.R., Behr, S.C., Wu, I.K., Lawhn-Heath, C., Pampaloni, M.H., Reiter, R.E., Rettig, M.B., Gartmann, J., Murthy, V., Slavik, R., Carroll, P.R., Herrmann, K., Calais, J. & Hope, T.A. (2020). “Impact of (68)Ga-PSMA-11 PET on

the Management of recurrent Prostate Cancer in a Prospective Single-Arm Clinical Trial." J Nucl Med. **61**(12): 1793-1799.

Ferraro, D.A., Lehner, F., Becker, A.S., Kranzbühler, B., Kudura, K., Mebert, I., Messerli, M., Hermanns, T., Eberli, D. & Burger, I.A. (2020). „Improved oncological outcome after radical prostatectomy in patients staged with <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET: a single-center retrospective cohort comparison." Eur J Nucl Med Mol Imaging.

Fichtner, J. (2006). "PSA recurrence following radical prostatectomy and radiotherapy." Urologe A. **45**(10): 1255-1256, 1258-1259.

Freitag, M.T., Radtke, J.P., Afshar-Oromieh, A., Roethke, M.C., Hadaschik, B.A., Gleave, M., Bonekamp, D., Kopka, K., Eder, M., Heusser, T., Kachelriess, M., Wiczorek, K., Sachpekidis, C., Flechsig, P., Giesel, P., Hohenfellner, M., Haberkorn, U., Schlemmer, H.-P. & Dimitrakopoulou-Strauss, A. (2017). "Local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy is at risk to be missed in <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET of PET/CT and PET/MRI: comparison with mpMRI integrated in simultaneous PET/MRI. Eur J Nucl Med Mol Imaging. **44**(5): 776-787.

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.

Giesel, F.L., Knorr, K., Spohn, F., Will, L., Maurer, T., Flechsig, P., Neels, O., Schiller, K., Amaral, H., Weber, W.A., Haberkorn, U., Schwaiger, M., Kratochwil, C., Choyke, P., Kramer, V., Kopka, K. & Eiber, M. (2019). „Detection Efficacy of <sup>18</sup>F-PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy." J Nucl Med. **60**(3): 362- 368.

Giovacchini, G., Picchio, M., Coradeschi, E., Bettinardi, V., Gianolli, L., Scattoni, V., Cozzarini, C., Di Muzio, N., Rigatti, P., Fazio, F. & Messa, C. (2010). "Predictive factors of [<sup>11</sup>C]choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy." Eur J Nucl Med Mol Imaging **37**(2): 301-309.

Glattig, G., Wängler, C. & Wängler, B. (2017). „Physikalisch-technische Grundlagen und Tracerentwicklung in der Positronenemissionstomographie." in: Attenberger, U., Ritter, M. & Wenz, F. (Hrsg.), „MR- und PET-Bildgebung der Prostata." 1. Aufl., Springer-Verlag Berlin Heidelberg: 19-56.

Haberkorn, U., Eder, M., Kopka, K., Babich, J.W. & Eisenhut, M. (2016). „New Strategies in Prostate Cancer: Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Ligands for Diagnosis and Therapy." Clin Cancer Res. **22**(1): 9-15.

Han, S., Woo, S., Kim, Y.J. & Suh, C.H. (2018). "Impact of <sup>68</sup>Ga-PSMA PET on the Management of Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review an Meta-analysis." Eur Urol. **74**(2): 179-190.

Heesakkers, R.A.M., Hövels, A.M., Jager, G.J., van den Bosch, H.C.M., Witjes, J.A., Raat, H.P.J., Severens, J.L., Adang, E.M.M., Hulsbergen van der Kaa, C., 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.

Helpap, B. & Sinicina, I. (2002). “Diagnostische Maßnahmen zur Therapieplanung des Prostatakarzinoms.” Der Urologe B **42**(2): 121-127.

Hentschel, M., Paul, D., Moser, E. & Brink, I. (2007). “Möglichkeiten und Grenzen der modernen Schnittbildverfahren (CT, MRT, PET) in der molekularen Bildgebung.” Nuklearmediziner **30**(1): 31-41.

Herden, J., Heidenreich, A. & Weißbach, L. (2016). „TNM – Classification of localized prostate cancer: The clinical T – category does not correspond to the required demands.” Urologe A. **55**(12): 1564-1572.

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., Lee, S.T., Hsiao, E., Roach, P., Nottage, M., Kirkwood, I., Hayne, D., Link, E., Marusic, P., Matera, A., Herschtal, A., Irvani, A., Hicks, R.J., Williams, S. & Murphy, D.G. (2020). “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.

Hope, T.A., Aggarwal, R., Chee, B., Tao, D., Greene, K.L., Cooperberg, M.R., Feng, F., Chang, A., Ryan, C.J., Small, E.J. & Carroll, P.R. (2017). “Impact of <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET on Management in Patients with Biochemically Recurrent Prostate Cancer.” J Nucl Med. **58**(12): 1956-1961.

Huang, S.-M., Yin, L., Yue, J.-L., Li, Y.-F., Yang, Y. & Lin, Z.-C. (2018). “Direct comparison of choline PET/CT and MRI in the diagnosis of lymph node metastases in patients with prostate cancer.” Medicine (Baltimore). **97**(50): e13344-e13344.

“InfoTip-Kompendium-Team“. (2017). “Bildsensoren - InfoTip Kompendium.“ abgerufen am: 12.03.2021 von: <https://kompendium.infotip.de/bildsensoren.html>

Karakiewicz, P.I., Eastham, J.A., Graefen, M., Cagiannos, I., Stricker, P.D., Klein, E., Cangiano, T., Schröder, F.H., Scardino, P.T. & Kattan, M.W. (2005). “Prognostic impact of positive surgical margins in surgically treated prostate cancer: multi-institutional assessment of 5831 patients.” Urology. **66**(6): 1245-1250.

Kinoshita, Y., Kuratsukuri, K., Landas, S., Imaida, K., Rovito, P.M., Wang, C.Y. & Haas, G.P. (2006). “Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen in Normal and Malignant Human Tissues.” World Journal of Surgery **30**(4): 628-636.

Kitajima, K., Hartman, R.P., Froemming, A.T., Hagen, C.E., Takahashi, N. & Kawashima, A. (2015). “Detection of Local Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy Using Endorectal Coil MRI at 3 T: Addition of DWI and Dynamic Contrast Enhancement to T2-Weighted MRI.” AJR **205**(4): 807-816.

- Kitajima, K., Murphy, R.C., Nathan, M.A., Froemming, A.T., Hagen, C.E., Takahashi, N. & Kawashima, A. (2014). "Detection of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: comparison of <sup>11</sup>C-Choline PET/CT with pelvic multiparametric MR Imaging with endorectal coil." J Nucl Med. **55**(2): 223-232.
- Kranzbühler, B., Salemi, S., Umbricht, C.A., Müller, C., Burger, I.A., Sulser, T. & Eberli, D. (2018). „Pharmacological upregulation of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate cancer cells." The Prostate. **78**(10): 758-765.
- Krause, B.J., Souvatzoglou, M., Tuncel, M., Herrmann, K., Buck, A.K., Praus, C., Schuster, T., Geinitz, H., Treiber, U. & Schwaiger, M. (2008) „The detection rate of [11C]choline-PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer." Eur J Nucl Med Mol Imaging. **35**(1): 18-23.
- Lameka, K., Farwell, M.D. & Ichise, M. (2016). „Positron Emission Tomography." Handb Clin Neurol. **135**: 209-227.
- Lecouvet, F.E., Mouedden, J.E., Collette, L., Coche, E., Danse, E., Jamar, F., Machiels, J.-P., Berg, B.V., Omoumi, P. & Tombal, B. (2012). „Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer?" Eur Urol. **62**(1): 68-75.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.) (2019). „Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Langversion 5.1." abgerufen am: 26.05.2020 von: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata\\_5\\_0/LL\\_Prostatakarzinom\\_Langversion\\_5.1.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Langversion_5.1.pdf)
- Lin, X., Kapoor, A., Gu, Y., Jing Chow, M., Xu, H., Major, P. & Tang, D. (2019). "Assessment of biochemical recurrence of prostate cancer (Review)." International Journal of Oncology **55**(6): 1194-1212.
- Lindenberg, L., Choyke, P. & Dahut, W. (2016). "Prostate Cancer Imaging with Novel PET Tracers." Curr Urol Rep. **17**(3): 18.
- Mankoff, D.A. & Katz, S.I. (2018). „PET imaging for assessing tumor response to therapy." J Surg Oncol. **118**(2): 362-373.
- Marchal, C., Redondo, M., Padilla, M., Caballero, J., Rodrigo, I., García, J., Quian, J. & Boswick, D.G. (2004). "Expression of prostate specific membrane antigen (PSMA) in prostatic adenocarcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia." Histol Histopathol. **19**(3): 715-718.
- Maurer, T. & Eiber, M. (2019). "Practice changing for prostate cancer: a vision of the future." Nat Rev Urol. **16**(2): 71-72.

Maurer, T., Eiber, M., Schwaiger, M. & Gschwend, J.E. (2016). „Current use of PSMA-PET in prostate cancer management.” Nat Rev Urol. **13**(4): 226-235.

McCammack, K.C., Raman, S.S. & JA Margolis, D. (2016). „Imaging of local recurrence in prostate cancer.” Future Oncol. **12**(21): 2401-2415.

Mottet, N., Bellmunt, J., Bolla, M., Briers, E., Cumberbatch, M.G., De Santis, M., Fossati, N., Gross, T., Henry, A.M., Joniau, S., Lam, T.B., Mason, M.D., Matveev, V.B., Moldovan, P.C., van den Bergh, R.C.N., Van den Broeck, T., van der Poel, H.G., van der Kwast, T.H., Rouvière, O., Schoots, I.G., Wiegel, T. & Cornford, P. (2017). „EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent.” Eur Urol. **71**(4): 618-629.

Ohri, N., Dicker, A.P., Trabulsi, E.J. & Showalter, T.N. (2012). “Can early implementation of salvage radiotherapy for prostate cancer improve the therapeutic ratio? A systematic review and regression meta-analysis with radiobiological modelling.” Eur J Cancer. **48**(6): 837-844.

Pernar, C.H., Ebot, E.M., Wilson, K.M. & Mucci, L.A. (2018). “The Epidemiology of Prostate Cancer.” Cold Spring Harb Perspect Med. **8**(12)

Pfister, D., Bolla, M., Briganti, A., Carroll, P., Cozzarini, C., Joniau, S., van Poppel, H., Roach, M., Stephenson, A., Wiegel, T. & Zelefsky, M.J. (2014). “Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy.” Eur Urol. **65**(6): 1034-1043.

Pichler, B.J., Judenhofer, M.S. & Wehrl, H.F. (2008). „PET/MRI hybrid imaging: devices and initial results.” Eur Radiol **18**(6): 1077-1086.

Pompe, R.S., Gild, P., Karakiewicz, P.I., Bock, L.-P., Schlomm, T., Steuber, T., Graefen, M., Huland, H., Tian, Z. & Tilki, D. (2018). „Long-term cancer control outcomes in patients with biochemical recurrence and the impact of time from radical prostatectomy to biochemical recurrence.” The Prostate. **78**(9): 676-681.

Pound, C.R., Partin, A.W., Eisenberger, M.A., Chan, D.W., Pearson, J.D. & Walsh, P.C. (1999). “Natural History of Progression After PSA Elevation Following Radical Prostatectomy.” JAMA **281**(17): 1591-1597.

Quante, A.S., Ming, C., Rottmann, M., Engel, J., Boeck, S., Heinemann, V., Westphalen, C.B. & Strauch, K. (2016). „Projections of cancer incidence and cancer-related deaths in Germany by 2020 and 2030.” Cancer Med. **5**(9): 2649-2656.

Rahbar, K., Weckesser, M., Ahmadzadehfar, H., Schäfers, M., Stegger, L. & Bögemann, M. (2018). “Advantage of <sup>18</sup>F-PSMA-1007 over <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET imaging for differentiation of local recurrence vs. urinary tracer excretion.” Eur J Nucl Med Mol Imaging. **45**(6): 1076-1077.

Rauscher, I., Düwel, C., Haller, B., Rischpler, C., Heck, M.M., Gschwend, J.E., Schwaiger, M., Maurer, T. & Eiber, M. (2018). „Efficacy, Predictive Factors, and Prediction Nomograms for <sup>68</sup>Ga-labeled Prostate-specific Membrane Antigen-ligand Positron-emission

Tomography/Computed Tomography in Early Biochemical Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy." Eur Urol. **73**(5): 656-661.

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 <sup>18</sup>F-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., Kroenke, M., Koenig, M., Gafita, A., Maurer, T., Horn, T., Schiller, K., Weber, W. & Eiber, M. „Matched-Pair Comparison of <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT and <sup>18</sup>F-PSMA-1007 PET/CT: Frequency of Pitfalls and Detection Efficacy in Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy." J Nucl Med. **61**(1): 51-57.

Rauscher, I., Maurer, T., Beer, A.J., Graner, F.-P., Haller, B., Weirich, G., Doherty, A., Gschwend, J.E., Schwaiger, M. & Eiber, M. (2016). „Value of <sup>68</sup>Ga-PSMA HBED-CC PET for the assessment of lymph node metastases in prostate cancer patients with biochemical recurrence: Comparison with histopathology after salvage lymphadenectomy." J Nucl Med. **57**(11): 1713- 1719.

Roehl, K.A., Han, M., Ramos, C.G., Antenor, J.A.V. & Catalona, W.J. (2004). "Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results." J Urol. **172**(3): 910-914.

Rouvière, O. (2012). "Imaging techniques for local recurrence of prostate cancer: for whom, why and how?" Diagn Interv Imaging. **93**(4): 279-290.

Sanchez-Crespo, A. (2013). "Comparison of Gallium-68 and Fluorine-18 imaging characteristics in positron emission tomography." Appl Radiat Isot. **76**(): 55-62.

Sathianathan, N.J., Butaney, M. & Konety, B.R. (2019). "The utility of PET-based imaging for prostate cancer biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis." World J Urol. **37**(7): 1239-1249.

Schaefer, N. (2018). "Von Diagnostik zur Therapie zur Theranostik am Beispiel der Lutetium-177-PSMA-Therapie." Swiss Medical Forum **19**(1-2): 32-34.

Sciarra, A., Panebianco, V., Salciccia, S., Osimani, D.L., Ciccariello, M., Passariello, R., Di Silverio, F. & Gentile V. (2008). "Role of Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance (MR) Imaging and Proton MR Spectroscopic Imaging in the Detection of Local Recurrence after Radical Prostatectomy for Prostate Cancer." European Urology **54**(3): 589-600.

Siegmann, A., Bottke, D., Faehndrich, J., Brachert, M., Lohm, G., Miller, K., Bartkowiak, D., Hinkelbein, W. & Wiegel, T. (2012). „Salvage radiotherapy after prostatectomy - what is the best time to treat?" Radiother Oncol. **103**(2): 239-243.



- Simmons, M.N., Stephenson, A.J. & Klein, E.A. (2007). „Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy.” Eur Urol. **51**(5): 1175-1184.
- Slevin, F., Beasley, M., Cross, W., Scarsbrook, A., Murray, L. & Henry, A. (2020). “Patterns of Lymph Node Failure in Patients With Recurrent Prostate Cancer Postradical Prostatectomy an Implications for Salvage Therapies.” Adv Radiat Oncol. **5**(6): 1126-1140.
- Sonni, I., Eiber, M., Fendler, W.P., Alano, R.M., Vangala, S.S., Kishan, A.U., Nickols, N., Rettig, M.B., Reiter, R.E., Czernin, J. & Calais, J. (2020). “Impact of <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT on Staging and Management of Prostate Cancer Patients in Various Clinical Settings: A prospective Single-Center Study.” J Nucl Med. **61**(8): 1153-1160.
- Stephenson, A.J., Scardino, P.T., Kattan, M.W., Pisansky, T.M., Slawin, K.M., Klein, E.A., Anscher, M.S., Michalski, J.M., Sandler, H.M., Lin, D.W., Forman, J.D., Zelefsky, M.J., Kestin, L.L., Roehrborn, C.G., Catton, C.N., DeWeese, T.L., Liauw, S.L., Valicenti, R.K., Kuban, D.A. & Pollack, A. (2007). “Predicting the Outcome of Salvage Radiation Therapy for Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy.” J Clin Oncol. **25**(15): 2035-2041.
- Stish, B.J., Pisansky, T.M., Harmsen, W.S., Davis, B.J., Tzou, K.S., Choo, R. & Buskirk, S.J. (2016). “Improved Metastasis-Free and Survival Outcomes With Early Salvage Radiotherapy in Men With Detectable Prostate-Specific Antigen After Prostatectomy for Prostate Cancer.” J Clin Oncol. **34**(32): 3864-3871.
- Tateishi, U. (2020). “Prostate-specific membrane antigen (PSMA)-ligand positron emission tomography and radioligand therapy (RLT) of prostate cancer.” Jpn J Clin Oncol. **50**(4): 349-356.
- Trock, B.J., Han, M., Freedland, S.J., Humphreys, E.B., DeWeese, T.L., Partin, A.W. & Walsh, P.C. (2008). “Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy.” JAMA **299**(23): 2760-2769.
- Umbehre, M.H., Müntener, M., Hany, T., Sulser, T. & Bachmann L.M. (2013). „The Role of 11C-Choline and 18F-Fluorocholine Positron Emission Tomography (PET) and PET/CT in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis.” Eur Urol. **64**(1): 106-117.
- Van den Broeck, T., van den Bergh, R.C.N., Briers, E., Cornford, P., Cumberbatch, M., Tilki, D., De Santis, M., Fanti, S., Fossati, N., Gillissen, S., Grummet, J.P., Henry, A.M., Lardas, M., Liew, M., Mason, M., Moris, L., Schoots, I.G., van der Kwast, T., van der Poel, H., Wiegel, T., Willemsse, P.M., Rouvière, O., Lam, T.B. & Mottet, N. (2019). “Biochemical recurrence in prostate cancer: The EAU Prostate Cancer Guidelines Panel’s recommendations.” European Urology Focus **6**(2): 231-234.
- Vargas, H.A., Martin-Malburet, A.G., Takeda, T., Corradi, R.B., Eastham, J., Wibmer, A., Sala, E., Zelefsky, M.J., Weber, W.A. & Hricak, H. (2016). “Localizing sites of disease in patients with rising serum prostate-specific antigen up to 1ng/ml following prostatectomy: How much information can conventional imaging provide?” Urol Oncol. **34**(11): 482.e5-482.e10.

Vargas, H.A., Wassberg, C., Akin, O. & Hricak, H. (2012). "MR Imaging of Treated Prostate Cancer." RSNA **262**(1): 26-42.

Vermeulen, K., Vandamme, M., Bormans, G. & Cleeren, F. (2019). „Design and Challenges of Radiopharmaceuticals.“ Semin Nucl Med. **49**(5): 339-356.

Weber, W.A. (2014). „PET/MR Imaging: A Critical Appraisal.“ J Nucl Med. **55**(2): 56-58.

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.

Wiegel, T., Lohm, G., Bottke, D. Höcht, S., Miller, K., Siegmann, A., Schostak, M., Neumann, K. & Hinkelbein, W. (2009). „Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome--results of a retrospective study.“ Int J Radiat Oncol Biol Phys. **73**(4): 1009-1016.

Wurzer, A., Di Carlo, D., Schmidt, A., Beck, R., Eiber, M., Schwaiger, M. & Wester, H.-J. (2020). „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. (2020). „Preclinical comparison of four [<sup>18</sup>F, <sup>nat</sup>Ga]rhPSMA-7 isomers: influence of the stereoconfiguration on pharmacokinetics.“ EJNMMI Research **10**(1): 149.

Yilmaz, U., Komek, H., Can, C. & Altindag, S. (2019). "The role of (<sup>68</sup>Ga)PSMA I&T in biochemical recurrence after radical prostatectomy: detection rate and the correlation between the level of PSA, Gleason Score, and the SUV<sub>max</sub>." Ann Nucl Med. **33**(8): 545-553.

ZfKD – Zentrum für Krebsregisterdaten & die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2019). „Krebs in Deutschland für 2015/2016.“ Robert Koch Institut (Hrsg.), Berlin, 12. Ausgabe: 98-101.

## Danksagung

Die vorliegende Arbeit wurde in der Abteilung für Nuklearmedizin unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Matthias Eiber am Institut für Nuklearmedizin am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München angefertigt.

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

Besonders danken, möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Matthias Eiber, Oberarzt der nuklearmedizinischen Abteilung des Klinikum rechts der Isar, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen. Mit seiner Geduld, wertvollen Hilfestellungen, ständigen Ansprechbarkeit und konstruktiver Kritik stand er mir immer mit Rat und Tat zur Seite.

Weiters möchte ich mich bei meinem Mentor, Herrn Priv. Doz. Dr. med. Thomas Horn, Oberarzt der urologischen Abteilung des Klinikum rechts der Isar bedanken, der mich bei der Anfertigung der Doktorarbeit unterstützt hat.

Außerdem gilt mein Dank Frau PD Dr. med. Isabel Rauscher, Oberärztin der nuklearmedizinischen Abteilung des Klinikum rechts der Isar, an die ich mich über den gesamten Zeitraum der Dissertation wenden konnte und die mir mit aufbauenden Worten sowie hilfreichen Ratschlägen beigestanden hat.

Bei dieser Gelegenheit möchte ich mich zudem bei meiner Mitdoktorandin, Hannah Wörther bedanken. Durch ihre liebevolle Art und fortdauernde Hilfsbereitschaft war es stets eine Freude mit ihr zusammen zu arbeiten, so dass sich eine Freundschaft auch über die Doktorarbeit hinaus entwickeln konnte.

Ganz besonders bedanken, möchte ich mich außerdem bei meinen Eltern Dres. Sigrun und Christian Franz, bei meinen Geschwistern Johanna und Richard sowie bei meiner Oma Dr. Christel Franz-Stannigel. Nur mithilfe ihrer unaufhörlichen, liebevollen Unterstützung, Geduld und aufbauenden Worten war es mir möglich, mein Studium in dieser Form zu meistern. Ihr Beistand hat mir immer sehr viel bedeutet, vor allem auch im Verlauf dieser Doktorarbeit.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Tante, Dr. med. Kerstin Pawelka, Fachärztin für Nuklearmedizin meinen Dank äußern. Durch interessante Gespräche über ihren beruflichen Werdegang und ihrer Tätigkeit an sich, bin ich auf das Fachgebiet Nuklearmedizin aufmerksam geworden und wollte im Zuge dessen mithilfe einer Doktorarbeit einen tiefgreifenden Einblick in diesen Fachbereich erlangen.