

**Wertigkeit der hybriden Positronen-Emissions-
Tomographie/Computertomographie mit ^{68}Ga -PSMA-
Liganden zur Metastasenlokalisierung beim
Prostatakarzinom**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Nikolaos Liakos

aus Kavala, Griechenland

2020

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Markus Essler
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Manuel Ritter

Tag der Mündlichen Prüfung: 16.10.2020

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. Markus Essler

„Ὅκόσα φάρμακα οὐκ ἰῆται, σίδηρος ἰῆται, ὅσσα σίδηρος οὐκ ἰῆται, πῦρ ἰῆται, ὅσσα δὲ πῦρ οὐκ ἰῆται ταῦτα χρὴ νομίζειν ἀνίητα.“

„Quae medicamenta non sanant, ferrum sanat; quae ferrum non sanat, ignis sanat; quae vero ignis non sanat, insanabilia reputari oportet.“

„Was Medikamente nicht heilen, heilt das Eisen; was das Eisen nicht heilt, heilt das Feuer; was aber das Feuer nicht heilt, muss als unheilbar angesehen werden.“

Hippokrates von Kos

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	7
1. Einleitung.....	8
1.1 Anatomie und Histologie der Prostata.....	8
1.2 Prostatakarzinom.....	9
1.3 Histopathologie und Klassifikation des Prostatakarzinoms.....	10
1.4 Diagnostik.....	14
1.5 Staging.....	15
1.6 Behandlungsoptionen.....	15
1.7 Nachsorge.....	17
1.8 Prostataspezifisches Membranantigen (PSMA).....	18
1.9 Positronen-Emissions-Tomographie.....	19
1.9.1 Prinzipien.....	19
1.9.2 Entwicklung von Hybridgeräten zur simultanen bildgebenden Diagnostik.....	21
1.9.3 Bisherige Radioliganden zur PET-Diagnostik des Prostatakarzinoms....	21
1.9.4 PET-Diagnostik des Prostatakarzinoms mit radiomarkierten PSMA-Liganden.....	22
1.10 Zielsetzung.....	25
2. Material und Methoden.....	27
2.1 Retrospektive Datenerhebung.....	27
2.2 Durchführung der Bildgebung.....	28
2.3 Statistik.....	28
3. Ergebnisse.....	29
3.1 Patientencharakteristika.....	29
3.2 Lokalrezidive.....	31
3.3 Lymphogene Metastasierung.....	32
3.3.1 Regionale lymphogene Metastasierung (N1).....	32
3.3.2 Systemische lymphogene Metastasierung (M1a).....	33
3.3.3 Allgemeine lymphogene Metastasierung (N1 und / oder M1a).....	35
3.4 Ossäre Metastasierung (M1b).....	36

3.5	Viszerale Metastasierung (M1c).....	38
3.6	⁶⁸ Ga-PSMA-PET-CT positive Läsionen.....	39
3.7	Detektionsrate bei androgendeprivierten Patienten.....	40
4.	Diskussion.....	43
4.1	⁶⁸ Ga-PSMA-PET-CT positive Läsionen.....	43
4.2	Lymphogene Metastasierung.....	43
4.3	Ossäre Metastasierung.....	45
4.4	Viszerale Metastasierung.....	45
4.5	Lokalrezidive.....	46
4.6	Patienten unter laufender Androgendeprivationstherapie.....	46
4.7	Limitationen.....	48
4.8	Schlussfolgerung und Ausblick.....	49
5.	Zusammenfassung.....	52
6.	Tabellenverzeichnis.....	54
7.	Literaturverzeichnis.....	56
8.	Danksagung.....	69

Abkürzungsverzeichnis

AD	Androgendeprivationstherapie
AS	active surveillance; aktives Überwachen
BPH	benign prostate hyperplasia; benigne Prostatahyperplasie
CT	Computertomographie
CTx	Chemotherapie
CZ-P	central zone of the prostate; zentrale Zone der Prostata
DRU	digitalrektale Untersuchung
EAU	european association of urology; europäische Gesellschaft für Urologie
FZ-P	fibromuscular zone of the prostate; fibromuskuläres Stroma der Prostata
⁶⁸ Ga	⁶⁸ Gallium
GS	Gleason-Score
ISUP	International Society of Urological Pathologists; internationale Gesellschaft der Urologen
Mbq	Megabecquerel
ml	Milliliter
mpMRT	multiparametrische Magnetresonanztomographie
ng	Nanogramm
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PGR-P	periurethral gland region of the prostate; periurethrale Drüsenregion der Prostata
PSA	prostate specific antigen; prostataspezifisches Antigen
PSMA	prostate membrane specific antigen; prostataspezifisches Membranantigen
PZ-P	peripheral zone of the prostate; periphere Zone der Prostata
RPx	radikale Prostatektomie
RTx	Radiatio
tPSA	total prostate specific antigen; totales prostataspezifisches Antigen
TRUS	transrektaler Ultraschall
TUR-P	transurethrale Resektion der Prostata
TZ-P	transitional zone of the prostate; Transitionalzone der Prostata
WW	watchful waiting

1. Einleitung

1.1 Anatomie und Histologie der Prostata

Die Prostata ist eine exokrine Drüse zwischen der Harnblase und dem Diaphragma urogenitale, präsentiert ein Volumen von ca. 20 ml bei jüngeren Männern und hat die Form einer Esskastanie; sie ist ein extraperitoneales Organ und sie teilt sich in drei Regionen. Der basale Teil befindet sich unterhalb des Harnblasenhalses, der prostatiscche Anteil der Harnröhre lässt sich von diesem basalen Teil kreisförmig umfassen. Der mittlere Teil liegt anterior der vorderen Rektumwand und posterior der knöchernen Symphyse. Der anteriokaudal liegende, apikale Anteil liegt auf den jeweiligen Schenkel des Muskulus levator ani.

Morphologisch besteht die Prostata aus 2 Seitenlappen (rechts und links), welche im anterioren Bereich durch den prostatiscchen Isthmus verbunden sind. Jeder Lappen enthält zahlreiche tubuloalveoläre Drüsen (zwischen 25 und 50), die im bindegewebigem Stroma eingebettet sind und von einer derben fibromuskulären Schicht (anatomische Kapsel) umgeben sind. Bei Patienten mit einer benignen Prostatahyperplasie ist eher häufig eine Vorwölbung des benignen Gewebes im kraniodorsalen Bereich des Organs zu finden, der sogenannte Prostatamittellappen. Dieser Lappen hat oft eine intravesikale Wachstumsneigung (Lippert et al., 2007; Schumacher und Aumüller, 2004; Verze et al., 2016).

Histologisch wird die Prostata in fünf verschiedene Zonen unterteilt:

- die periphere Zone (PZ-P)
- die zentrale Zone (CZ-P)
- die Transitionalzone (TZ-P)
- das (anteriore) fibromuskuläre Stroma (FZ-P) und
- die periurethrale Drüsenregion (PGR-P)

Embryologisch geht die Prostata aus dem mittleren Harnröhrenanteil hervor, diese ist primär ein embryologisches Produkt des Sinus urogenitalis.

Durch den jeweiligen Verbindungskanal wird die Prostata auf jeder Seite mit der begleitenden Samenblase verbunden. Sie liegt im posterioren Bereich des Harnblasengrundes, seitlich der Ampulla recti (Schumacher et al., 2004).

Mittels des Ductus deferens werden Spermatozoen vom Hodenparenchym zur Prostata transportiert. Die anatomische Fusion zwischen Ductus deferens und Ductus exkretorius (von der Samenblase herkommend) bildet den Duktus ejakulatorius, welcher im Verlauf in die Harnröhre im kaudalen Bereich der Prostata mündet und dort als Colliculus seminalis bezeichnet wird.

Die Funktion der Prostata Drüse ist die Produktion eines Anteiles der Samenflüssigkeit (ca. 30 %, die restlichen 70 % werden von der Samenblase produziert). Während der Ejakulation wird die Flüssigkeit (mit den Spermatozoen) durch Kontraktionen glatter Muskulatur durch die Harnröhre extrakorporal ausgestoßen (Verze et al, 2016).

1.2 Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist aktuell die am häufigsten neudiagnostizierte Tumorentität bei Männern in Europa (Siegel et al., 2019). Durch die in mehreren Ländern durchgeführte Vorsorge im Sinne der Präventionsmedizin hat die Inzidenz der neuerkrankten Patienten zugenommen (Mottet et al., 2017). In Deutschland wurden Anfang der 2010er-Jahre ca. 66.000 Neuerkrankungen pro Jahr diagnostiziert, fast ein Viertel der Krebsneuerkrankungen bei Männern in diesem Jahr (Hellwig et al., 2014). Weltweit werden für das Jahr 2019 ca. 174.650 Neuerkrankungen geschätzt, ca. 20% aller neudiagnostizierten Krebspatienten (Siegel et al., 2019). Das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland beträgt 70,9 Jahre (Robert-Koch-Institut, 2016). Aufgrund des bereits bemerkbaren demographischen Wandels wird in den nächsten Jahren die Behandlung des Prostatakarzinoms eine enorme sozioökonomische Angelenheit sein, primär durch die Kosten der tumorspezifischen Behandlung und sekundär durch den anschließenden

Pflegebedarf der Patienten mit fortgeschrittener Tumorerkrankung (Luengo-Fernandez et al, 2013).

1.3 Histopathologie und Klassifikation des Prostatakarzinoms

In der Mehrheit der Fälle (mehr als 90 %) handelt sich um ein Adenokarzinom, von den Drüsenzellen der Prostata ausgehend. Die Inzidenz anderer Tumorarten (z.B. Sarkom, Lymphom, intraduktales Karzinom oder Plattenepithelkarzinom) der Prostata betrifft weniger als 10 % (Humphrey, 2012). Bei der Diagnostik wird nicht nur die lokale Ausdehnung des Tumors (intra- oder extraprostatisch, ggf. nachbarorganinfiltrierend), sondern auch die Koexistenz von lymphogenen, ossären oder Fernmetastasen beurteilt. Zur Vereinfachung der Einteilung in Stadien wird die offizielle TNM-Klassifikation nach der *Union Internationale Contre le Cancer* (UICC, Tabelle 1-4) verwendet. Es ist eine anatomisch-basierte Klassifikation der Tumorausbreitung, sowohl lokal als auch primariusfern (Sobin et al., 2009).

Tab. 1: Klassifikation betreffs der Tumorausbreitung

T – Primärer Tumor		
Tx	Tumor nicht beurteilbar	
T0	Keine Tumorevidenz	
T1	Tumor organbegrenzt und während der Untersuchung nicht palpabel oder bildgebendsmäßig nicht darstellbar	
	T1a	Inzidentelles Prostatakarzinom, < 5 % des Resektates während einer TUR-P
	T1b	Inzidentelles Prostatakarzinom, > 5 % des Resektates während einer TUR-P
	T1c	Tumor bioptisch gesichert
T2	Tumor organbegrenzt	
	T2a	Tumor in 50 % (oder weniger) eines Lappens
	T2b	Tumor in mehr als 50 % eines Lappens, aber nicht in beiden Lappen
	T2c	Tumor in beiden Lappen
T3	Extrakapsuläre Tumorausbreitung	
	T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung inkl. mikroskopischer Blasenhalinfiltration
	T3b	Infiltration der Samenblase/n
T4	Fixierter Tumor oder Infiltration anderer Organe (Sphinkter externus, Rektum, Levator ani, Beckenwand)	

TUR-P: transurethrale Resektion der Prostata

Notizen: Tumor in einem oder beiden Lappen bioptisch nachgewiesen wird als T1c klassifiziert. Infiltration des Apex oder der Kapsel aber ohne kapsulären Durchbruch wird als T2c klassifiziert.

Tab. 2: Klassifikation betreffs des lymphogenen Befalls

N – Regionale Lymphknoten	
Nx	Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionale lymphogene Metastasierung
N1	Regionale lymphogene Metastasierung (einseitig oder beidseitig)

Notiz: Regionale Lymphknoten sind alle pelvinen Lymphknoten unterhalb der Aortenbifurkation.

Tab. 3: Klassifikation betreffs der Fernmetastasierung

M – Fernmetastasierung		
Mx	Fernmetastasierung nicht beurteilbar	
M0	Keine Fernmetastasierung	
M1	Fernmetastasierung	
	M1a	Systemische Lymphknotenmetastasierung
	M1b	Ossäre Metastasierung
	M1c	Viszerale Metastasierung

Notiz: Wenn mehrere Metastasen vorhanden sind, wird das nächsthöhere Stadium angegeben.

Tab. 4: Klassifikation betreffs des Residualtumors

R - Residualtumor	
Rx	Tumorreste nicht identifizierbar
R0	Keine Tumorreste identifizierbar nach Operation
R1	Mikroskopisch identifizierbare Tumorreste nach Operation
R2	Makroskopisch identifizierbare Tumorreste nach Operation

Weiterhin wird das Prostatakarzinom während der histologischen Begutachtung mit Hilfe des Gleason-Score (GS) charakterisiert. Dieser Score beurteilt die alterierte Morphologie der Prostatadrüsenzellen und dient als einer der wichtigsten Prognosefaktoren (neben dem PSA-Wert und der TNM-Klassifikation) des Karzinoms. Den vorhandenen Drüsenzellen wird ein Grad (zwischen 1 und 5) gegeben, je höher der Grad desto weiter entartet sind die Zellen. Der endgültige Score ist das Ergebnis der Addition zweier Gleason Grade – von den Zellen mit der aggressivsten Entartung (z.B. 3+3=6, 4+5=9 etc.). Seit dem Jahr 2014 wird das Prostatakarzinom betreffs des Gleason Score in weitere Kategorien unterteilt (Epstein et al., 2016), diese Klassifizierung wurde während des damaligen ISUP Kongresses erstellt. Ziel dafür ist die genauere Klassifizierung und bestmögliche Beschreibung des Tumorstadiums (Tabelle 5).

Tab. 5: International Gesellschaft der Urologen, 2014 Klassifikation (Epstein et al., 2016)

Gleason Score	Gruppe
2 - 6	1
7 (3 + 4)	2
7 (4 + 3)	3
8 [(4 + 4) oder (3+ 5) oder (5 + 3)]	4
9 -10	5

Im Sinne der Risikostratifizierung der Patienten kann die Einteilung in Risiko-Gruppen erfolgen. Die am häufigsten verwendete Klassifikation ist die Kategorisierung nach D' Amico (D' Amico et al., 1998), welche den PSA-Wert, den Gleason Score und den klinischen Befund beinhaltet (Tabelle 6).

Tab. 6: Risikostratifizierung nach D' Amico (D' Amico et al., 1998)

Klassifikation	Niedriges Risiko	Intermediäres Risiko	Hohes Risiko
Definition	PSA < 10 ng / ml und Gleason <7 und klinisch T1c- T2a	PSA 10-20 ng / ml oder Gleason =7 oder klinisch T2b	PSA >20 ng / ml oder Gleason >7 oder klinisch T2c

PSA: prostataspezifisches Antigen

1.4 Diagnostik

Patienten, die älter als 45 Jahre alt sind und über die möglichen Konsequenzen der Diagnose eines Prostatakarzinoms ausführlich informiert sind, sollen in regelmäßigen Abständen eine urologisch-orientierte klinische Untersuchung (inkl. DRU) und eine Bestimmung des PSA-Wertes im Serum bekommen. Bei auffälligem Tastbefund oder auffälligem PSA-Wert soll eine Biopsie durchgeführt werden (transrektal oder perineal). Die Diagnose gilt als gesichert, wenn der histopathologische Nachweis einer Prostatamalignität erbracht wird. Anschließend soll dem Patienten eine Beratung betreffs des weiteren Vorgehens angeboten werden (Loeb et al., 2006; Roobol et al., 2010). Ebenso soll eine ähnliche Beratung erfolgen, wenn ein Prostatakarzinom im Rahmen einer transurethralen Desobstruktion der Prostata entdeckt worden ist, das sogenannte inzidentelle Prostatakarzinom (Paul et al., 2005).

1.5 Staging

Bei histologisch nachgewiesenem Prostatakarzinom und nach der Risikostratifizierung des Patienten soll die entsprechende Ausbreitungsdiagnostik erfolgen (Staging). Bei niedrigem Risiko ist die Durchführung eines Stagings obsolet. Bei Intermediärrisikopatienten sollte eine Ausbreitungsdiagnostik nur im Falle eines bioptisch dominanten Gleason Grades 4 vorgenommen werden, im Sinne einer Computertomographie des Abdomens und Beckens, einer Skelettszintigraphie (zum Ausschluss einer Fernmetastasierung) und eines mpMRT der Prostata zur genaueren Beurteilung der lokoregionalen Tumorsituation. Bei Hochrisikopatienten ist die Durchführung eines Stagings mittels Abdominal-CT/MRT und Skelettszintigraphie leitlinienmäßig indiziert (Mottet et al., 2017).

Als neues diagnostisches Verfahren für das Staging wurde in den letzten Jahren die Durchführung der PET/CT mit verschiedenen Tracern implementiert, hierauf wird in Kapitel 1.9 näher eingegangen.

1.6 Behandlungsoptionen

Bei Patienten mit einem organbegrenzten Karzinom gibt es eine Vielfalt möglicher Behandlungsoptionen. Besonders bei Niedrigrisikopatienten mit geringer Tumorlast (maximal 2 Biopsate, jeweils mit < 50 % Tumorinfiltration) kann ein aktives Überwachen mit regelmäßigen Untersuchungen in klar definierten Zeitabständen erfolgen (Albertsen et al., 2015). Diese Strategie orientiert sich nach dem korrekten Zeitpunkt der Behandlung des Karzinoms und nicht nach der Vermeidung des Erkrankungsprogresses.

Ein symptomorientiertes Vorgehen kann bei Patienten mit eingeschränkter Lebensprognose und multiplen Komorbiditäten erfolgen, da bei dieser Patientenkategorie das Prostatakarzinom die Lebensprognose nicht beeinflusst (Adolfsson, 2008). Ziel dieser Strategie ist der Erhalt der bestehenden Lebensqualität. Bei lokalen oder systemischen Komplikationen sollte eine Änderung des

Behandlungsregimes durch Umstellung der medikamentösen Tumorthherapie oder durch Einleitung eines palliativen Behandlungskonzeptes erfolgen.

Eine definitive Behandlung mit kurativer Intention kann bei Patienten mit einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren und fehlendem Nachweis einer lymphogenen, ossären oder viszeralen Metastasierung angestrebt werden. Dieses Konzept beinhaltet die Optionen einer externen Radiatio der Prostata, einer Brachytherapie oder einer radikalen Prostatektomie (offen-chirurgisch, laparoskopisch oder roboter-assistiert). Konzepte im Sinne einer lokalen Therapie wie HIFU-Therapie, photodynamische Therapie, Elektroporation oder Kryoablation haben derzeit keinen messbaren Benefit (aufgrund der fehlenden Langzeitergebnisse) präsentieren können (Mottet et al, 2017).

Bei jüngeren Patienten in gutem Allgemeinzustand und mit mehr als 10 Jahren Lebensprognose gilt die radikale Prostatektomie als Standardoption zur Prostatakarzinombehandlung. Diese entspricht der Entfernung der Prostata, der Samenblasen und definierter Lymphknotengebiete bei Intermediär- und Hochrisikopatienten (Fossa obturatoria, externe und interne Iliakalgefäße bds.). Wenn onkologisch vertretbar, kann ein nervenschonendes Vorgehen mit dem Ziel des Erhalts der erektilen Funktion erfolgen (Walsh et al., 1997).

Als leitlinienkonforme, gleichwertige Behandlungsalternative für diese Patienten kann die radiotherapeutische Behandlung erwogen werden. Diese kann die Form einer externen Radiatio der Prostata [mit ggf. simultaner Androgendeprivationstherapie (AD) bei Intermediär und Hochrisikopatienten] oder einer Brachytherapie haben. Im Falle der Existenz multipler Komorbiditäten kann die Einleitung einer alleinigen AD als Behandlungsalternative erwogen werden, diese gilt aber als nicht kurative Maßnahme, sondern als Behandlung zur Vermeidung lokaler und systemischer Komplikationen (Albertsen et al., 2011).

Im Falle einer radiologisch nachgewiesenen systemischen Metastasierung wird eine AD eingeleitet, primär mit der kurzfristigen Gabe eines Androgenrezeptorhemmers und anschließend sollte die Verabreichung eines LHRH-Analogons (Agonist oder Antagonist) erfolgen. Bei ossärer Filiarisierung ist eine radioonkologische Vorstellung zur lokalen Radiatio indiziert (Mottet et al., 2017).

Diese Modalitäten (externe Radiatio der Prostataloge, AD) können auch nach histologisch gesichertem Lymphknotenbefall bzw. bei Präsenz von Residualtumor im Bereich der Resektionsränder im postoperativen Verlauf erfolgen.

1.7 Nachsorge

Die Nachsorge des Prostatakarzinoms wird im Falle eines Adenokarzinoms PSA-gesteuert durchgeführt. In regelmäßigen Abständen wird, unabhängig von der primären Behandlung, eine laborchemische Kontrolle mit zusätzlicher digitorektaler Untersuchung durchgeführt. Ein Anstieg des PSA-Wertes über 0,2 ng / ml in zwei konsekutiven laborchemischen Messungen (nach operativer Behandlung) oder > 2 ng / ml vom PSA-Nadir (nach radiotherapeutischer Behandlung, das sogenannte Phoenix-Kriterium) ist ein Indikator eines biochemischen Rezidivs (Fizazi et al., 2011; Mottet et al., 2017). Beim schnellen PSA-Anstieg und kurzer PSA-Verdopplungszeit ist meistens eine lymphogene Metastasierung vorhanden, im Vergleich zu einem langsamen Anstieg des PSA-Wertes, welcher ein relativer Indikator eines lokalen Rezidives ist (Pound et al., 1999). Die Einleitung einer AD ist bei lymphogenem Befall indiziert, ein Lokalrezidiv kann entweder mit der Gabe von AD oder mit einer Salvage - Radiatio der Prostataloge behandelt werden. Insbesondere bei einem mittelgradigen PSA-Anstieg kann jedoch die Lage des Rezidivs bzw. die Existenz von Metastasen nicht genau identifiziert werden.

Bei Versagen einer primär verabreichten AD (das bedeutet einen weiteren PSA-Anstieg) kann eine komplette AD erfolgen (periphere und zentrale Kastration). Im Falle einer laborchemisch nachgewiesenen Kastration (Serum-Testosteron-Wert < 50 ng / ml) und bei weiterem nachgewiesenem PSA-Anstieg in nacheinander stattgefundenen Laborkontrollen ist diese Situation ein Zeichen der Entwicklung einer Kastrationsresistenz des Tumors und es sollte eine weiterführende onkologische Betreuung mit Umstellung der medikamentösen Behandlung auf Chemotherapeutika erfolgen.

1.8 Prostataspezifisches Membranantigen (PSMA)

Das PSMA, auch als Glutamatkarboxypeptidase II oder N-Acetyl-L-Aspartyl-Glutamat-Peptidase bekannt, ist ein ein Klasse-II-transmembranöses Glykoprotein, welches in verschiedenen Organzellen exprimiert wird (z.B. in Leber, Niere, Darmmukosa, Milz). Das Gen (Folathydrolase-1 Gen) befindet sich im Chromosom 11 und hat eine Länge von 60 Kilobasen. Der extrazelluläre Anteil des Proteins, ein aminosäurehaltiges extrazelluläres Segment, hat die Rolle eines Liganden als Bestandteil des Endozytose-Mechanismus von Nahrungsstoffen. In der Prostata wird dieses Protein hauptsächlich an der apikalen Fläche der Prostatazellen exprimiert, welche die intraprostatischen Tubuli umgeben. Im Falle einer malignen Entartung wird dieses Protein auch an der luminalen Seite der Zellen exprimiert (Eapen et al., 2018). Die Expressionsdifferenz zwischen Prostatadrüsenzellen und Prostatakarzinomzellen (das Protein wird in mehr als 90% dieser Fälle hochreguliert) ist die Basis der PSMA-PET/CT-Diagnostik. An der Membran der Prostatakarzinomzellen wird dieses Protein vermehrt exprimiert, diese Hochregulation ist mit dem hohen Gleason-Score, dem hohen PSA-Wert, dem infiltrativen Wachstum, dem Metastasen Vorhandensein und der Kastrationsresistenz direkt assoziiert (Eapen et al., 2018; Evans et al., 2016; Perner et al., 2007). Seine Funktion bei dem Progress des Tumors ist noch nicht geklärt, es wird aber vermutet, dass es ein Mediator zur Neovaskularisation und Karzinogenese ist (Perico et al., 2016). Es existiert die Hypothese, dass diese hochregulierte Expression des Proteins die Ursache der niedrigen Membraninvasivität von Chemotherapeutika beim niedrigdifferenzierten (bzw. hochmalignen) Prostatakarzinom sein könnte (Ghosh et al., 2005).

Zudem ist bereits in der internationalen Literatur beschrieben, dass die PSMA-Expression in Prostatakarzinomzellen bei eingeleiteter Androgendeprivationstherapie zunimmt, obwohl serologisch ein Abfall der PSA-Konzentration nachweisbar ist (Wright et al., 1996).

1.9 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

1.9.1 Prinzipien

Die PET Untersuchung ist ein bildgebendes Verfahren der Nuklearmedizin und basiert auf den Hauptprinzipien des szintigraphischen Verfahrens. Es handelt sich um ein funktionelles Bildgebungsverfahren, mit dem Proteinexpression und metabolische Vorgänge auf molekularer Ebene in vivo abgebildet werden können. Im Vergleich zu den radiologischen morphologisch-bildgebenden Untersuchungsmethoden (CT, MRT, Röntgen) werden bei der PET-Untersuchung nicht die Zielorgane strukturell abgebildet, sondern diese durch die Applikation von Radiopharmaka und deren Verstoffwechslung (d.h. die weiteren metabolischen Prozesse) in den Organen indirekt dargestellt. Ein PET-Tracer wird durch die radiochemische Konjugation eines Radionuklids mit einem metabolisch aktiven Molekül synthetisiert. Die hierzu verwendeten Radionuklide können mittels eines Generators oder eines Zyklotrons erstellt werden. Nach der radiochemischen Synthese wird der Tracer dem Patienten in der Regel per intravenöser Applikation verabreicht (Evans et al, 2018). Nach einer bestimmten Inkubationszeit (vom Radiopharmakon abhängig) wird Radiopharmakon-Verteilung im Körper des Patienten in einem PET-Scanner gemessen. Die Inkubationszeit bei PET-Untersuchungen ist relativ kurz und liegt bei den meisten Tracern zwischen ca. 30 und 90 Minuten.

Beim Zerfall des Positronenemitters im Körper des Patienten wandelt sich im Atomkern ein Proton in ein Neutron um und es werden ein Positron und ein Neutrino (welches ein nahezu masseloses Partikel ist und keine Interaktion mit Materie präsentiert) emittiert. Nach kurzer Wegstrecke im Gewebe (in der Größenordnung von ca. einem Millimeter) fusioniert das emittierte Positron mit einem Elektron in einem Selbstvernichtungsprozess (Annihilation). Als Produkte dieses Prozesses ergibt sich ein Paar von Photonen (Gammastrahlen), welche dieselbe Energie tragen (511 Kiloelektronenvolt, entsprechend der Masse der beiden annihilierten Partikel) und eine voneinander entgegengesetzte Richtung von nahezu exakt 180° aufweisen (Lameka et al, 2016).

Das PET-Gerät besteht aus einer ringförmigen Struktur mit multiplen Detektoren rundumlaufend um den Patienten. Die zahlreichen gegenüberliegenden Detektoren im PET-Gerät können die wahren Koinzidenzen aufzeichnen (d.h. das gleichzeitige

Ansprechen zweier gegenüberliegender Detektoren auf die beiden Photonen, die beim Annihilationsprozess entstanden sind) und anschließend kann durch die mathematische Aufarbeitung dieser Daten durch Rekonstruktionsalgorithmen die Raumverteilung des Radiopharmakons dargestellt werden. Zufällige Zählereignisse im Detektorring, die nicht mit einer koinzidenten Auslösung eines gegenüberliegenden Detektorpaares einhergehen (zufällige Ereignisse) stammen nicht aus einem Positronenzerfall im Patienten und gehen dementsprechend nicht in die Bildrekonstruktion mit ein.

Jedes Paar gegenüberliegender Detektoren repräsentiert bei der Detektion einer wahren Koinzidenz eine Koinzidenzlinie, die räumlich und zeitlich unikale Charakteristika aufweist. Um eine qualitativ hochwertige Bildgebung zu erreichen, bzw. eine auswertbare Rekonstruktion der Verteilung des Radiopharmakons zu erstellen, muss eine ausreichende Anzahl Koinzidenzlinien detektiert werden. Um eine fehlerhafte Bildgebung zu vermeiden, muss die Detektion der in die Gegenrichtung emittierten Photonen innerhalb eines Zeitfensters von 4 bis maximal 12 Nanosekunden erfolgen. Neue PET-Geräte können eine zeitliche Auflösung von 500 Picosekunden erreichen (Spanoudaki & Levin, 2010). Dies dient der Vermeidung des Phänomens einer falschen Registrierung zweier nicht-assoziiierter Photonen (zufällige Koinzidenzen). Es muss berichtet werden, dass ca. 40% der detektierten Koinzidenzen zu der Kategorie der Streukoinzidenzen gehören („scatter“, ein Effekt der Compton-Interaktion, bei der die Photonen durch die Interaktion mit anderen Partikeln ihre Energie zwar weitgehend behalten haben, aber ihre Richtung verändert wurde). Das heißt, dass die detektierten Photonen möglicherweise vom selben Molekül des Radiopharmakons emittiert wurden, der Zerfall jedoch nicht auf der projizierten Koinzidenzlinie stattgefunden hat. Diese Ereignisse werden mathematisch von den Rekonstruktionsalgorithmen korrigiert (Streukorrektur) (Mawlawi et al, 2016; Shukla et al., 2006).

Da zur Bildgebung radioaktive Substanzen eingesetzt werden, muss die Durchführung dieser Bildgebung gemäß den lokalen Strahlenschutzregelungen stattfinden.

1.9.2 Entwicklung von Hybridgeräten zur simultanen bildgebenden Diagnostik

Bereits seit dem Jahr 2001 gibt es die Möglichkeit einer simultanen PET- und CT-Untersuchung in Hybridgeräten. Durch die kombinierte Durchführung der CT und der PET in einer einzigen Untersuchung können die beiden Modalitäten sehr exakt fusioniert werden. Dadurch wird die anatomische Lokalisierung der Radionuklid-Absorption deutlich verbessert, was die diagnostische Genauigkeit der PET/CT gegenüber der alleinigen PET deutlich erhöht. Die PET/CT hat sich mittlerweile als Standardverfahren durchgesetzt, alleinige PET-Scanner ohne CT-Komponente sind derzeit kaum noch im Einsatz. Seit 2009 ist auch die Anwendung von Hybridgeräten zur simultanen MRT- und PET- Aufnahme möglich, dieses Verfahren ist derzeit jedoch klinisch nicht weit verbreitet, da die Kosten und der Zeitaufwand im Vergleich zur PET/CT noch relativ hoch sind.

1.9.3 Bisherige Radioliganden zur PET-Diagnostik der Prostatakarzinoms

Die primär angewandten Tracer für PET-Untersuchungen des Prostatakarzinoms waren initial ^{11}C -Acetat, ^{11}C -Cholin, ^{18}F -Cholin und FDG. Acetat wird rasch von den Zellen absorbiert und intrazellulär zu dem Molekül Acetyl-CoA metabolisiert. Dieses Molekül wird bei anabolen Zellmechanismen als Rohstoff zur Bildung von Cholesterol und Fettsäuren benötigt und dient bei katabolen Mechanismen in den Mitochondrien als Rohstoff zur Energieproduktion. In Tumorzellen wird das Acetat primär in neu gebildete Zellmembranen eingebaut. Dadurch ist die Aufnahme des Acetat bei einer PET-Untersuchung ein Indikator anaboler Stoffwechselforgänge und kann somit das Vorhandensein maligne entarteten Gewebes darstellen (Grassi et al, 2012).

Ähnlich zu dem Molekül Acetat wird das Molekül Cholin von den Zellen aufgenommen und durch die anabolen Mechanismen zuerst zu Phosphatidylcholin transformiert und dann als Hauptelement zur Zellmembransynthese verwendet (Calabria et al, 2018).

Die Anwendung des FDG basiert auf der erhöhten Aufnahme von Glukose der Tumorzellen durch die Überexpression von Glukosetransportern in der Zellmembran und des Enzyms Hexokinase. Die erhöhte Aufnahme von FDG führt zu einer hohen

intrazellulären Konzentration des Tracers in Tumorgewebe und konsekutiv zu einem hohen Signal bei der PET-Untersuchung (Schwarzenböck et al, 2012).

Laut der deutschen S3-Leitlinie zur Behandlung des Prostatakarzinoms ist zur Komplettierung der Ausbreitungsdiagnostik beim Prostatakarzinom die Anwendung der Skelettszintigraphie und der Computertomographie / Magnetresonanztomographie empfohlen. Laut derselben Leitlinie ist eine Cholin-PET/CT-Diagnostik nur bei einem PSA-Wert $>1,0$ ng / ml empfohlen (Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms). Diese Empfehlung basiert auf den Ergebnissen einer Studie (Afshar-Oromieh et al., 2014), in der die Detektionsrate einer lymphogenen-ossären-primariusfernen Metastasierung eines vorhandenen Prostatakarzinoms sehr gering war.

Betreffs der Darstellung möglicher ossärer Filiae zeigte sich die PET/CT mit ^{18}F -Cholin der ^{18}F -Fluorid-PET leicht überlegen (Langsteger et al., 2011). Im Vergleich zur Skelettszintigraphie wurde für die Cholin PET/CT eine höhere Spezifität, jedoch etwas niedrigere Sensitivität beschrieben (Picchio et al. 2012). Trotz der hochgradigen Tracer-Akkumulation bei ossären Läsionen von über 90% präsentiert die PET-Modalität mittels ^{11}C -Acetat, ^{11}C -Cholin- und ^{18}F -Cholin-Tracern eine niedrige Sensitivität zur Lokalisierung der lymphogenen Metastasierung (Brogsitter et al., 2013). Beispielweise ergab sich im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik bei einer prospektiven Studie von 210 Patienten eine Sensitivität der ^{18}F -Cholin-PET/CT von 73,2 % für die Detektion von Lymphknoten-Metastasen (Poulsen et al, 2012).

1.9.4 PET-Diagnostik des Prostatakarzinoms mit radiomarkierten PSMA-Liganden

Im Jahre 2012 wurde der erste niedermolekulare ^{68}Ga -PSMA-Ligand entwickelt und dadurch gelang der Durchbruch im Fachbereich der Urologie. Mithilfe dieses Liganden kann eine genauere Ausbreitungsdiagnostik stattfinden und somit die geeignete Behandlung für den Patienten gewählt werden.

Nach dieser Tracer-Entwicklung (^{68}Ga -PSMA-HBED-CC) am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg, wurden weitere Radioliganden in verschiedenen Zentren entwickelt:

- ^{68}Ga -PSMA I&T
- ^{18}F -PSMA-1007
- ^{18}F -rhPSMA7

Grund für diese weitere Entwicklung war die vorwiegende renale Eliminierung des ersten Radioganden, welche die Interpretation des bildgebenden Verfahrens im Bereich des kleinen Beckens (insbesondere im retrovesikalen / infravesikalen Bereich) erschweren kann. Die zwei letzten Liganden zeigen sowohl eine hohe Affinität für die Regionen der stattgefundenen Metastasierung als auch eine geringere Eliminierung über den Harntrakt (Afshar-Oromieh et al., 2012; Weineisen et al., 2015; Giesel et al., 2016; Maurer et al., 2019).

Bereits im Gebiet der Primärdiagnostik existieren multiple Nachweise, dass das PSMA-PET-assoziierte Verfahren einen höheren Stellenwert hat als die alleinige Computertomographie. Durch eine Metanalyse ist gezeigt worden, dass die alleinige Computertomographie eine Sensitivität von 42 % und eine Spezifität von 82 % hat (Hövels et al., 2008). Trotz der unterschiedlichen Resultate betreffs der Sensitivität des PET-Verfahrens mit ^{68}Ga -PSMA-Tracern - von 33 % bis 99 % (Corfield et al., 2018) - haben die vielversprechenden Ergebnisse der bereits durchgeführten retrospektiven Studien zu der Implementation des PSMA-PET-Tools als ein Verfahren der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms geführt (Eapen et al., 2018). Betreffs der Detektion möglicher ossärer Metastasen ist die PSMA PET/CT der Knochenszintigraphie überlegen (Pyka et al., 2016; Schwenk et al., 2017), sowohl bezüglich der Sensitivität als auch der Spezifität.

Es muss bemerkt werden, dass die Mehrheit der Studien bezüglich der Implementation der PSMA-PET-Diagnostik mit an einem biochemischen Rezidiv leidenden Patienten assoziiert ist. Die Durchführung einer PET/CT mit einem PSMA-Tracer zur Metastasenslokalisierung beim biochemischen Rezidiv besitzt laut aktuellen EAU-

Leitlinien einen Evidenzgrad von 2b, insbesondere nach stattgehabter primärer Radiatio der Prostata (EAU Guidelines on prostate cancer, 2018). Die deutsche S3-Leitlinie betreffs der Behandlung des Prostatakarzinoms beinhaltet eine Empfehlung zur Durchführung einer PSMA-PET-Diagnostik nur im Falle eines biochemischen Rezidives mit dem Ziel der genaueren Beurteilung der Ausdehnung des Tumorrezidivs, jedoch wird bezüglich der primären Diagnostik keine Empfehlung abgegeben (Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms; Maurer et al., 2019).

Die bereits bekannte und seit Jahren angewandte Modalität der Cholin-PET/CT ist der PSMA-PET-Modalität unterlegen. Es ist bereits nachgewiesen, dass bei 44 % der Patienten mit einem biochemischen Rezidiv, die einen unauffälligen Cholin-PET/CT Befund aufweisen, durch die Durchführung einer PSMA-PET/CT die genauere Lokalisation des Rezidivs bestimmt werden kann (Bluemel et al., 2016).

Weiterhin zeigt das PSMA-PET-Verfahren Vorteile bei der Bestrahlungsplanung. Es ist bereits bei Patienten nachgewiesen, dass die Durchführung einer PSMA-PET/CT vor der Planung einer Salvage-Radiatio zu einer Änderung des bereits festgelegten Behandlungskonzeptes in fast 29% der Patienten führen kann (van Leeuwen et al. 2016).

Bezüglich der Weiterentwicklung der bildgebenden Optionen ist die Anwendung der PET/MRT-Variante erwähnenswert. In einer im Jahre 2016 publizierten Studie wurde gezeigt, dass die kombinierte PSMA-PET/MRT Diagnostik der alleinigen Magnetresonanztomographie und der alleinigen PET-Untersuchung statistisch überlegen war ($p=0,002$; Eiber et al., 2016).

In weiteren Studien wurde bereits gezeigt, dass das PSMA-PET/MRT Verfahren der PSMA-PET/CT Variante überlegen ist. Die Anwendung einer Kernspintomographie im Rahmen der hybriden PSMA-PET Diagnostik zeigte statistisch signifikant höhere Detektionsraten für Lokalrezidive und lymphogene Metastasen. Bezüglich der Detektionsrate einer ossären Metastasierung zeigten sich ähnliche Ergebnisse, jedoch ohne statistische Signifikanz (Afshar-Oromieh et al, 2014; Freitag et al, 2016; Guberina et al, 2019).

1.10 Zielsetzung

Die Ausbreitungsdiagnostik dient der Festlegung des bestmöglichen Behandlungskonzeptes. Das Vorhandensein einer lokal begrenzten Erkrankung erlaubt die Durchführung verschiedener konservativer Behandlungskonzepte bis zur Radiatio der Prostata oder das Vornehmen weiterer Modalitäten in kurativer Intention wie die radikale Prostatektomie. Beim Vorhandensein einer Metastasierung, besonders bei ossären Filiae, wird eine radikale Prostatektomie oder eine lokale Radiatio meistens nur im Rahmen eines multimodalen individuellen Konzeptes außerhalb der aktuellen Leitlinien oder im Rahmen von klinischen Studien durchgeführt (Sooriakumaran et al., 2016). Da dieses Konzept vom Ausschluss einer Fernmetastasierung abhängig ist, muss die Ausbreitungsdiagnostik eine möglichst hohe Aussagekraft besitzen, das heißt hohe Sensitivität und Spezifität. Die vorhandenen konventionellen Verfahren zum Staging des Prostatakarzinoms haben eine eingeschränkte Sensitivität und Spezifität, so dass die Entwicklung der PSMA-PET mit höherer Sensitivität und Spezifität dem Patienten nur zugute kommen kann.

In dieser Arbeit wird die Effizienz der hybriden PET/CT-Untersuchung mithilfe eines ^{68}Ga -PSMA-Tracers (^{68}Ga -PSMA-HBED-CC) als diagnostisches Verfahren zur Metastasenlokalisierung des Prostatakarzinoms untersucht. Dieses neue Verfahren wird seit Oktober 2014 an der Universitätsklinik Bonn durchgeführt. Die Ergebnisse der PSMA-PET/CT der ersten 101 Patienten (von Oktober 2014 bis April 2015), die im Rahmen der onkologischen Nachsorge bei PSA-Anstieg (biochemisches Rezidiv, Entwicklung einer Kastrationsresistenz oder beim PSA-Anstieg trotz Chemotherapie) vorstellig waren, wurden gesammelt und retrospektiv ausgewertet. Das Staging aller 101 Patienten mittels PSMA-PET/CT diente hierbei als ein sekundäres Staging zur Beurteilung des onkologischen Status nach jeglicher Einleitung einer Behandlungsmodalität (secondary or mixed staging).

Auf Grundlage des PSMA-PET/CT-Befundes sollen die folgenden Fragen beantwortet werden:

1. Wie hoch ist die Detektionsrate der PSMA-PET/CT zur Lokalisierung einer lymphogenen Metastasierung und ist der Zusammenhang zwischen Metastasenvorhandensein und PSA-Niveau statistisch signifikant?
2. Wie hoch ist die Detektionsrate der PSMA-PET/CT für die Lokalisierung ossärer Filiae und ist der Zusammenhang zwischen Metastasenvorhandensein und PSA-Niveau statistisch signifikant?
3. Wie hoch ist die Detektionsrate der PSMA-PET/CT für die Lokalisierung einer viszeralen Metastasierung und ist der Zusammenhang zwischen Metastasenvorhandensein und PSA-Niveau statistisch signifikant?
4. Wie hoch ist die Detektionsrate der PSMA-PET/CT für die Lokalisierung eines Lokalrezidivs nach lokaler Therapie (d.h. radikale Prostatektomie oder radiotherapeutisches Verfahren) und ist der Zusammenhang zwischen Vorhandensein eines Lokalrezidivs und PSA-Niveau statistisch signifikant?
5. Wie verhält sich die Detektionsrate der PSMA-PET/CT bei Patientin unter Hormonmanipulation, d.h. unter der Wirkung einer Androgendeprivationstherapie, im Vergleich zu den Patienten, die sich aktuell nicht unter einer Hormonentzugstherapie befinden?

Zur Auswertung der Punkte 1. bis 4. werden die Patienten anhand des PSA-Wertes (zum Zeitpunkt der Untersuchung) in Subgruppen klassifiziert und die jeweilige Detektionsrate überprüft. Zur Auswertung des Punktes 5. werden die Patienten in je eine Subgruppe mit und ohne Androgendeprivationstherapie klassifiziert.

2. Material und Methoden

2.1 Retrospektive Datenerhebung

Im Rahmen der klinischen Tätigkeiten der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin am Universitätsklinikum Bonn waren vom November 2014 bis April 2015 insgesamt 101 Patienten mit unterschiedlichen Krankheitsverläufen zur Durchführung einer ^{68}Ga -PSMA-PET/CT-Diagnostik vorstellig. Bei allen Patienten wurde in der Vergangenheit ein Adenokarzinom der Prostata bioptisch gesichert. Das Ziel der Durchführung der PSMA-PET/CT war die Lokalisation von lymphogenen, ossären oder Organmetastasen mittels dieser vielversprechenden Technik. Hierbei wurde eine ausführliche Anamnese inkl. der laufenden Hausmedikation, der Behandlungshistorie, der histologischen Resultate vorgenommener Interventionen, bereits angewandter systemischer Therapien und epidemiologischer Daten wie das Alter des Patienten erhoben. Zusätzlich wurde der PSA-Wert im klinikumsinternen Labor bestimmt, falls ein extern bestimmter PSA-Wert bei Durchführung der PSMA-PET/CT nicht vorlag. Die genaue Vorgehensweise der PET/CT-Untersuchung bezüglich der Vorbereitung des Tracers, des Erwerbs der Bilder und deren Befundung wird im folgenden Kapitel 2.2 näher erläutert.

Im Rahmen der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit wurden die Befunde der PET/CT-Untersuchung und die anamnestisch erhobenen Patientendaten retrospektiv ausgewertet. Zur statistischen Aufarbeitung der erhobenen Patientendaten erfolgte die Einteilung der Patienten in vier Subgruppen gemäß des PSA-Wertes zum Zeitpunkt der Untersuchung (PSA < 1 ng / ml, zwischen 1 ng / ml und 5 ng / ml, zwischen 5 ng / ml und 10 ng / ml, sowie PSA > 10 ng / ml).

Die erhobenen Daten der 101 Patienten wurden mittels des Microsoft®-Office-Excel (Version 2018, Seattle, USA) Tabellenkalkulationsprogramms dargestellt und ausgewertet. Grafische Darstellungen und tabellarische Abbildungen wurden mit demselben Programm erstellt. Die statistische Analyse erfolgte mittels des Programms SPSS Statistics 21.0. Die Erstellung des Textes wurde mittels des Microsoft®-Office-Word (Version 2018, Seattle, USA) Texterstellungsprogramms fertiggestellt.

2.2 Durchführung der Bildgebung

Vor der geplanten bildgebenden Untersuchung wurde jeder Patient aufgeklärt, hat schriftlich eingewilligt und die möglichen Risiken und Komplikationen wurden ihm ausführlich erläutert.

Die Erhebung der Bilder erfolgte durch einen Biograph 2 PET/CT Scanner (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland). Nach intravenöser Gabe von 20 mg Furosemid und des Radiopharmakons (^{68}Ga -PSMA-HBED-CC, durchschnittliche Aktivität: 158,14 MBq, Aktivitätsvariation: 52 – 261 MBq) und entsprechender Inkubationszeit (durchschnittliche Inkubationszeit: 73 Minuten, Zeitintervalle: 45 – 145 Minuten), erfolgte die Positionierung des Patienten auf dem Scanner. Je nach klinischen Erfordernissen wurde entweder eine diagnostische computertomographische Bildgebung (80 mAs, 130 kV, DoseCare4D, mithilfe Kontrastmittel-Applikation) oder eine low-dose CT vom Schädel bis zur Mitte des Oberschenkels aufgezeichnet, anschließend erfolgte eine iterative Rekonstruktion der PET-Daten (schwächungsgewichtetes OSEM, 4 Iterationen, 8 Subsets), inklusive CT-basierter Schwächungs- und Streuungskorrektur. Die PET-Daten wurden mit einem 5 mm Gauß-Filter geglättet.

Nach Rekonstruktion der PET und CT-Bilddaten wurden diese an einer Befundungsworkstation (Syngo VersionVE 32B, Syngo MI VA60C, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) automatisch fusioniert. Die anschließende Bildanalyse erfolgte im Rahmen der klinischen Routine durch eine gemeinsame Befundung durch einen Facharzt für Nuklearmedizin und einen Facharzt für diagnostische Radiologie.

2.3. Statistik

Sowohl die Befunde der Untersuchungen als auch die Sammelbefunde der ortsspezifischen suspekten Läsionen werden tabellarisch präsentiert, der Zusammenhang der Detektionsrate mit dem PSA-Wert und einer Androgendeprivationstherapie wird mittels des Pearson's Chi-Quadrat-Tests geprüft und die Präsentation der Detektionsraten bei den jeweiligen Subgruppen (nach PSA-Wert) wird anschließend graphisch / tabellarisch erfolgen.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

In der folgenden Tabelle (Tabelle 7) werden die Charakteristika der Patienten betreffs deren epidemiologischer Daten dargestellt:

Tab. 7: Patientencharakteristika

Charakteristika	Akquirierte Daten
Durchschnittliches Alter	72,4 Jahre (Spannweite: 43 – 95 Jahre)
Prostata-spezifisches Antigen zum Zeitpunkt der Bildgebung	312,84 ng / ml (0,02 – 2860 ng / ml)
Zeitpunkt der Erstdiagnose	1991 - 2015
Bereits verabreichte Therapiemodalitäten (Mehrfachauswahl möglich)	
Active Surveillance	1 (1 %)
Watchful Waiting / Best supportive care	1 (1 %)
Radikale Prostatektomie	66 (65,4 %)
Radiatio der Prostata	54 (53,5 %)
Androgendeprivationstherapie	71 (70,3 %)
Chemotherapie	45 (44,6 %)
Osteoprotektion (Biphosphonate)	29 (28,7 %)

ng / ml: Nanogramm pro Milliliter

Notiz: mehrere Therapiemodalitäten können bei einem Patienten eingeleitet worden sein. 81,2% (82/101) der Patienten erhielten eine lokale Therapie im Sinne einer radiotherapeutischen Behandlung der Prostata und / oder einer radikalen Prostatektomie. 66 dieser Patienten hatten eine radikale Prostatektomie als primäre Behandlung erhalten und mehr als die Hälfte der Gesamtgruppe der Patienten (54/101, 53,5 %) erhielten ein radiotherapeutisches Verfahren (entweder eine primäre Radiatio

der Prostata oder eine ``salvage`` Radiatio der Prostataloge nach der Feststellung eines Lokalrezidivs). Des weiteren, ca. 2 % der Patienten haben die Einleitung eines konservativen Vorgehens als primäre Behandlungsmodalität favorisiert, wie die aktive Überwachung (active surveillance) oder das ``watchful waiting``. Mehr als zwei Drittel der Patienten (70,3 %) haben im Laufe der Krankheitsentwicklung eine Art einer Androgendeprivationstherapie erhalten, wobei die Mehrheit dieser Patientengruppe (88,7 %, 63/71) eine lokale Behandlungsoption (Prostatektomie oder Radiatio) als primäre Behandlungsmodalität favorisiert hatte und die Verabreichung dieser medikamentöser Therapie die Folge der Feststellung eines Rezidivs und / oder einer weiterer Metastasierung war. Eine chemotherapeutische Behandlung erhielten 44,6 % der Patienten. Bei der Vorstellung zur Radioliganden-Diagnostik, 28,7 % der Patienten wurden bereits mit Biphosphonaten als osteoprotektive Medikation behandelt.

Es erfolgt in tabellarischer Form (Tabelle 8) die Vorgehensweise der Einteilung der Patienten in Gruppen:

Tab. 8: Einteilung der Patienten gemäß dem PSA-Wert

PSA-Wert	Anzahl der Patienten
< 1 ng / ml	14 (13,9 %)
$1 \leq \text{Wert} < 5 \text{ ng / ml}$	17 (16,8 %)
$5 \leq \text{Wert} < 10 \text{ ng / ml}$	20 (19,8 %)
$\geq 10 \text{ ng / ml}$	50 (49,5 %)

PSA: prostataspezifisches Antigen, ng / ml: Nanogramm pro Milliliter

3.2 Lokalrezidive

Demnächst werden tabellarisch (Tab. 9-10) die Ergebnisse der Untersuchung in Bezug auf die Detektionsrate eines Lokalrezidives nach lokaler Therapie beim PSA-Anstieg (insgesamt 82 Individuen) präsentiert, wie bereits bei der Zielsetzung dieser Arbeit beschrieben wurde. Anschließend erfolgt die Subgruppenanalyse anhand der bereits beschriebenen Patienteneingruppierung.

Tab. 9: Nachweis eines Lokalrezidives – Gesamtkollektiv

Lokalrezidiv	Anzahl	Prozentual
Nein	58	57,1 %
Ja – Nx Mx	43	42,6 %
Ja – N0 M0	13	12,9 %
Ja – N1 M0	7	6,9 %
Ja – Nx M1	23	22,8 %

Nx: Lymphknoten nicht beurteilbar, N0: keine regionale lymphogene Metastasierung, N1: regionale lymphogene Metastasierung, Mx: Fernmetastasierung nicht beurteilbar, M0: keine Fernmetastasierung, M1: Fernmetastasierung.

Tab. 10: Nachweis eines Lokalrezidives (Nx Mx) – Subgruppenanalyse

PSA-Wert	Rezidiv	Kein Rezidiv
< 1 ng / ml	4 (28,6 %)	10 (71,4 %)
1 - 5 ng /ml	7 (41,2 %)	10 (58,8 %)
5 - 10 ng /ml	6 (30 %)	14 (70 %)
> 10 ng / ml	26 (52 %)	24 (48 %)
p= 0,236019		

Nx: Lymphknoten nicht beurteilbar, Mx: Fernmetastasierung nicht beurteilbar, ng / ml: Nanogramm pro Milliliter

Bei 43 Patienten konnte eine PSMA-Ligand-Anreicherung im infravesikalen Bereich (Prostataloge) nach Lokalthherapie nachgewiesen werden (42,6 %). In dieser Gruppe

wiesen 13 Patienten eine solitäre Traceranreicherung in Prostataloge auf, ohne das Vorhandensein einer weiteren Metastasierung (cN0 cM0). Man erkennt, dass die Detektionsrate eines Lokalrezidivs unter den Subgruppen leicht variiert (28,6 % - 52 %), mit dem Spitzwert von über 50% in der Subgruppe der Patienten mit einem PSA-Wert von > 10 ng / ml. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des PSA-Werts und der Häufigkeit eines Lokalrezidivs konnte jedoch nicht nachgewiesen werden (Pearson`s Chi-Quadrat-Test, $x^2 = 4,2468$, $p = 0,236019$)

3.3 Lymphogene Metastasierung

3.3.1 Regionale lymphogene Metastasierung (N1)

In den folgenden Tabellen (Tab. 11-12) werden die Ergebnisse der Untersuchungen betreffs der Tracer-Anreicherungen präsentiert, welche mit einer regional-lymphogenen Metastasierung assoziiert sind. Zuerst im gesamten Patientenkollektiv (Tabelle 11) und anschließend mit der zuvor beschriebenen Subgruppierung nach dem PSA-Wert (Tabelle 12). Als bildgebungsmäßige Positivität wurde eine Tracer-Anreicherung nur in Lymphknoten bis zur Bifurkation der Aorta (klinisches Stadium cN1) gewertet. Kranial hiervon gelegene PSMA-Tracer-aufnehmende Lymphknoten im paraaortalen oder interartokavalen Bereich gehören zur systemischen Metastasierung (klinischer Status cM1a) und wurden als anderweitige Metastasierung gewertet.

Tab. 11: Nachweis einer regionalen lymphogenen Metastasierung – Gesamtkollektiv

Metastasierung	Anzahl	Prozentual
N1 M0	7	6,9 %
N1 M1	37	36,6 %
N1 Mx	44	43,6 %

N1: regionale lymphogene Metastasierung, Mx: Fernmetastasierung nicht beurteilbar, M0: keine Fernmetastasierung, M1: Fernmetastasierung.

Tab. 12: Nachweis einer isolierten regionalen lymphogenen Metastasierung – Subgruppenanalyse (N1M0)

PSA-Wert	regional-lymphogen metastasiert	Nicht regional-lymphogen metastasiert
< 1 ng / ml	2 (14,3 %)	12 (85,7 %)
1 - 5 ng /ml	4 (23,5 %)	13 (76,5 %)
5 - 10 ng /ml	0 (0 %)	20 (100 %)
> 10 ng / ml	1 (2 %)	49 (98 %)
p= 0,017155		

N1: regionale lymphogene Metastasierung, M0: keine Fernmetastasierung, PSA: prostataspezifisches Antigen, ng / ml: Nanogramm pro Milliliter

Im gesamten Patientenkollektiv zeigte sich bei der ⁶⁸Ga-PSMA-PET-Diagnostik eine bildgebungsmäßige positive, isolierte, regional-lymphogene Metastasierung bei 7 Patienten (d.h. 6,9 %).

Hinsichtlich der Eingruppierung der Patienten (Tab. 10) fällt auf, dass die Wahrscheinlichkeit einer isolierten regional-lymphogenen Metastasierung bei niedrigen PSA-Werten höher ist im Vergleich zu den Gruppen mit einem PSA-Wert > 5 ng /ml. Es beginnt mit einer Detektiosrate von 14,3 % bei Patienten mit einem PSA-Wert < 1 ng / ml und erreicht ein 23,5 % bei Patienten mit einem Wert von 1 bis 5 ng /ml.

Statistisch betrachtet zeigt sich eine Signifikanz zwischen einem niedrigen PSA-Wert und der Präsenz einer isolierten, regional-lymphogenen Metastasierung (Pearson`s Chi-Quadrat-Test, $\chi^2 = 8,131$, $p = 0,017155$).

3.3.2 Systemische lymphogene Metastasierung (M1a)

In den folgenden Tabellen (Tab. 13-14) werden die Ergebnisse der Untersuchungen betreffs der Tracer-Anreicherungen präsentiert, welche mit einer kranial der Aortenbifurkation vorhandenen lymphogenen Metastasierung assoziiert sind. Zuerst im

gesamten Patientenkollektiv (Tabelle 13) und anschließend mit der zuvor beschriebenen Eingruppierung nach dem PSA-Wert (Tabelle 14).

Als bildgebungsmäßige Positivität wurde der Nachweis Tracer-aufnehmender Lymphknoten oberhalb der Aortenbifurkation (paraaortal / interartokaval / thorakal / zervikal) gewertet, die zur systemischen Metastasierung (klinischer Status cM1a) gehören.

Tab. 13: Nachweis einer systemischen lymphogenen Metastasierung – Gesamtkollektiv

Metastasierung	Anzahl	Prozentual
M1a+ (±M1b/c)	46	45,5 %
M1a+ M1b- M1c-	8	7,9 %
M1a-	55	54,5 %

M1a: systemische Lymphknotenmetastasierung, M1b: ossäre Metastasierung, M1c: viszerale Metastasierung, M1b/c: ossäre und/oder viszerale Metastasierung, ``+``: anwesend, ``-``: abwesend, ``±``: mit...oder ohne...

Tab. 14: Nachweis einer systemischen lymphogenen Metastasierung (±M1b/c) – Subgruppenanalyse

PSA-Wert	systemisch lymphogen metastasiert	nicht systemisch lymphogen metastasiert
< 1 ng / ml	3 (21,4 %)	11 (78,6 %)
1 - 5 ng /ml	3 (17,6 %)	14 (82,4 %)
5 - 10 ng /ml	6 (30 %)	14 (70 %)
> 10 ng / ml	34 (68 %)	16 (32 %)
p=0,00012		

M1b/c: ossäre und/oder viszerale Metastasierung, ``±``: mit...oder ohne..., PSA: prostataspezifisches Antigen, ng / ml: Nanogramm pro Milliliter

Im gesamten Patientenkollektiv zeigte sich bei der ⁶⁸Ga-PSMA-PET-Diagnostik eine bildgebungsmäßige positive systemische lymphogene Metastasierung von 46 Patienten (d.h. 45,5 %). In dieser Gruppe weisen nur 8 Patienten eine lymphogene Metastasierung

oberhalb der Bifurkation der Aorta mit fehlender weiterer ossärer und / oder Organmetastasierung (7,9 %) auf, d.h. eine systemische lymphogene Metastasierung geht in der Mehrzahl der Fälle (38 von 46 = 83 %) mit einer ossären oder viszeralen Metastasierung einher.

Laut der Eingruppierung der Patienten (Tab. 14) ist bei höheren PSA-Werten die Wahrscheinlichkeit einer systemischen lymphogenen Metastasierung deutlich erhöht. Bei PSA-Werten < 5 ng / ml ist in etwa jeder fünfte Patient cM1a-positiv. Bei weiterem PSA-Progress steigt die Detektionsrate auf 30 % bei PSA-Werten zwischen 5 und 10 ng / ml und erreicht 68 % bei PSA-Werten über 10 ng / ml. Somit zeigt sich eine deutliche positive Assoziation zwischen dem PSA-Wert und dem Vorhandensein einer systemischen lymphogenen Metastasierung, die statistisch hoch signifikant ist (Pearson`s Chi-Quadrat-Test: $x^2 = 20,7317$, $p = 0,00012$).

3.3.3 Allgemeine lymphogene Metastasierung (N1 und / oder M1a)

In den folgenden Tabellen werden die Ergebnisse der Untersuchungen betreffs der Tracer-Anreicherungen präsentiert, welche mit einer allgemeinen lymphogenen Metastasierung assoziiert sind. Zuerst im gesamten Patientenkollektiv (Tabelle 15) und anschließend mit der zuvor beschriebenen Eingruppierung (Tabelle 16).

Als bildgebungsmäßige Positivität wurde der Nachweis Tracer-aufnehmender Lymphknoten im loko-regionalen / paraaortalen / interartokavalen Bereich und oberhalb der Aortenbifurkation gewertet (cN1 und/oder cM1a).

Tab. 15: Nachweis einer allgemeinen lymphogenen Metastasierung (N1 und/oder M1a)
– Gesamtkollektiv

Metastasierung	Anzahl	Prozentual
N1 / M1a+ (±M1b/c)	59	58,4 %
N1 / M1a+ (M1b- M1c-)	14	13,9 %
N0 M1a-	42	41,6 %

N0: keine regionale lymphogene Metastasierung, N1: regionale lymphogene Metastasierung, M1a: systemische Lymphknotenmetastasierung, M1b: ossäre

Metastasierung, M1c: viszerale Metastasierung, M1b/c: ossäre und/oder viszerale Metastasierung, ``+``: anwesend, ``-``: abwesend, ``±``: mit...oder ohne...

Tab. 16: Nachweis einer allgemeinen lymphogenen Metastasierung [N1 und/oder M1a+ (±M1b/c)] – Subgruppenanalyse

PSA-Wert	Lymphogen metastasiert	Nicht lymphogen metastasiert
< 1 ng / ml	5 (35,7 %)	9 (64,3 %)
1 - 5 ng /ml	8 (47,1 %)	9 (52,9 %)
5 - 10 ng /ml	7 (35 %)	13 (65 %)
> 10 ng / ml	39 (78 %)	11 (22 %)
p=0,000126		

N1: regionale lymphogene Metastasierung, M1a: systemische Lymphknotenmetastasierung, M1b: ossäre Metastasierung, M1c: viszerale Metastasierung, M1b/c: ossäre und/oder viszerale Metastasierung, ``+``: anwesend, ``-``: abwesend, ``±``: mit...oder ohne..., PSA: prostataspezifisches Antigen, ng / ml: Nanogramm pro Milliliter

Im gesamten Patientenkollektiv zeigte sich eine bildgebungsmäßige positive lymphogene Metastasierung, unabhängig von der Eingruppierung, von 59 Patienten (d.h. 58,4 %). 14 (13,9 %) dieser Patienten weisen eine im Lymphsystem befindende Metastasierung ohne weitere, extralymphatische Traceranreicherungen auf.

Laut der Eingruppierung der Patienten (Tab. 16) ist bei höheren PSA-Werten die Detektionsrate des Vorhandenseins einer lymphogenen Metastasierung deutlich erhöht. Bei PSA-Werten < 10 ng / ml schwankt die Detektionsrate zwischen 35 % und 47 %. Bei weiterem PSA-Progress (> 10 ng / ml) steigt die Detektionsrate auf nahezu 80 % an, ein prägnantes Zeichen des Zusammenhangs zwischen einem hohem PSA-Wert und der Detektionsrate befallener Lymphknoten.

Auch die statistische Auswertung zeigt eine deutliche Signifikanz zwischen der Höhe des PSA-Werts und der Präsenz einer allgemeinen lymphogenen Metastasierung (Pearson`s Chi-Quadrat-Test: $x^2 = 20,6296$, $p = 0,000126$).

3.4 Ossäre Metastasierung (M1b)

Es folgt eine tabellarische Darstellung der Untersuchungsergebnisse betreffs einer möglichen ossären Metastasierung (Tab. 17-18).

Als bildgebungsmäßige Positivität wurde die Tracer-Anreicherung in den knöchernen Strukturen des Körpers gewertet (klinisches Stadium cM1b).

Tab. 17: Nachweis einer ossären Metastasierung – Gesamtkollektiv

Metastasierung	Anzahl	Prozentual
M1b+ (±M1c)	67	66,3 %
M1b+ M1c-	52	51,5 %
M1b-	34	33,7 %

M1b: ossäre Metastasierung, M1c: viszerale Metastasierung, M1b/c: ossäre und/oder viszerale Metastasierung, ``+``: anwesend, ``-``: abwesend, ``±``: mit...oder ohne...

Tab. 18: Nachweis einer ossären Metastasierung [M1b+ (±M1c)] – Subgruppenanalyse

PSA-Wert	Ossär metastasiert	Nicht ossär metastasiert
< 1 ng / ml	6 (42,9 %)	8 (57,1 %)
1 - 5 ng /ml	8 (47,1 %)	9 (52,9 %)
5 - 10 ng /ml	10 (50 %)	10 (50 %)
> 10 ng / ml	43 (86 %)	7 (14 %)
p=0,000604		

M1b: ossäre Metastasierung, M1c: viszerale Metastasierung, ``+``: anwesend, ``-``: abwesend, ``±``: mit...oder ohne..., PSA: prostataspezifisches Antigen, ng / ml: Nanogramm pro Milliliter

Bei der Darstellung der Ergebnisse des Gesamtkollektivs (Tab. 17) erkennt man eine ossäre Metastasierung bei 67 Patienten (d.h. 66,3 %), ein Wert tatsächlich höher als die Detektionsrate einer möglichen lymphogenen Metastasierung, welche Resultate bereits in den Abschnitten 3.3.1 – 3.3.3 beschrieben wurden. Bei 51,5 % der untersuchten Individuen wurden ossäre Läsionen im Sinne einer Traceranreicherung detektiert, ohne das Vorhandensein einer weiteren Organmetastasierung.

In den ersten zwei Patientensubgruppen (siehe Tab. 18, Subgruppen mit PSA < 1 ng / ml und PSA zwischen 1 ng / ml und 5 ng / ml) zeigt sich, dass weniger als die Hälfte der Patienten einen ossären Befall aufweisen (jeweils 42,9 % und 47,1 %), mit einem geringen Anstieg der Detektionsrate mit steigendem PSA. Bei einem PSA-Wert zwischen 5 und 10 ng / ml (Patientensubgruppe 3) zeigt sich ein weiterer leichter Anstieg der Detektiosrate auf 50 %. Wenn der PSA-Wert über 10 ng / ml steigt (Patientensubgruppe 4), zeigt die Detektionsrate einer ossären Metastasierung einen deutlichen Anstieg auf mehr als 4/5 der Subgruppe (86 %).

Es zeigt sich eine deutliche statistische Signifikanz zwischen der Höhe des PSA-Werts und der Häufigkeit einer ossären Metastasierung (Pearson`s Chi-Quadrat-Test, $\chi^2 = 17,3327$, $p = 0,000604$)

3.5 Viszerale Metastasierung (M1c)

In den folgenden Tabellen (Tab. 19-20) werden die Ergebnisse der Untersuchung im Bezug auf eine Organmetastasierung präsentiert, zuerst im Gesamtkollektiv und anschließend bei der bereits zuvor beschriebenen Patienteneingruppierung.

Als Organmetastasierung wird das Vorhandensein einer PSMA-Ligand-Anreicherung in den Weichteilen des Körpers gewertet (klinisches Stadium cM1c).

Tab. 19: Nachweis einer viszeralen Metastasierung – Gesamtkollektiv

Metastasierung	Anzahl	Prozentual
M1c+	16	15,8 %
M1c-	85	85,2 %

M1c: viszerale Metastasierung, ``+``: anwesend, ``-``: abwesend

Tab. 20: Nachweis einer viszeralen Metastasierung – Subgruppenanalyse

PSA-Wert	Viszeral metastasiert	Nicht viszeral metastasiert
< 1 ng / ml	0 (0 %)	14 (100 %)
1 - 5 ng /ml	0 (0 %)	17 (100 %)
5 - 10 ng /ml	1 (5 %)	19 (95 %)
> 10 ng / ml	15 (30 %)	35 (70 %)
p=0, 000336 (bei PSA-Wert > 10 ng / ml)		

PSA: prostataspezifisches Antigen, ng / ml: Nanogramm pro Milliliter

Im Gesamtkollektiv wurde bei 15,84 % der Patienten (d.h. 16 Individuen) eine viszerale Metastasierung nachgewiesen. In der Subgruppenanalyse erkennt man, dass bei einem PSA-Wert < 5 ng / ml die Detektionsrate einer solchen Metastasierung gleich Null ist. Der Nachweis einer viszeralen Absiedlung des Prostatakarzinoms wird erstmals bei einem Patienten in der Subgruppe mit einem PSA-Wert von 5 bis 10 ng / ml beobachtet (5 % in dieser Patientensubgruppe). In der Subgruppe mit einem PSA-Wert > 10 ng / ml steigt die Detektionsrate einer Organmetastasierung deutlich an und liegt hier bei 30 %. Es zeigt sich eine statistische Signifikanz zwischen der Höhe des PSA-Wertes und der Häufigkeit einer viszeralen Metastasierung (Pearson`s Chi-Quadrat-Test, $\chi^2 = 12,8597$, $p = 0,000336$).

Betreffs der Organmetastasierung wurde am häufigsten eine Traceranreicherung im Bereich der Leber nachgewiesen (6/16, 37,5 % der M1c+ Patienten), an zweiter Stelle handelte es sich um eine pulmonale Metastasierung (5/16, 31,25 %), an dritter Stelle konnten eine adrenale Läsion oder eine Peritonealkarzinose nachgewiesen werden (jeweils 2/16, 12,5 %), sowie in Einzelfällen eine intracranielle Läsion, eine Thoraxwand-Läsion und eine Pleuraläsion (jeweils 1/16, 6,25 %).

3.6 ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT positive Läsionen

Im Gesamtkollektiv präsentierten 95 / 101 Patienten eine Traceranreicherung in der PSMA-PET/CT (94,1 %). In den folgenden Tabellen (Tab. 21-22) werden die Patienten mit positiver ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT-Bildgebung präsentiert, zuerst im Gesamtkollektiv und anschließend bei der zuvor beschriebenen Patienteneingruppierung nach PSA-Wert.

Tab. 21: Positives ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT – Gesamtkollektiv

Traceranreicherung	Anzahl	Prozentual
nein	6	5,9 %
ja	95	94,1 %

⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT: hybride Positronenemissionstomographie / Computertomographie mit Gallium-68-Liganden

Tab. 22: Positives ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT – Subgruppenanalyse

PSA-Wert	Traceranreicherung detektiert	Traceranreicherung nicht detektiert
< 1 ng / ml	10 (71,4 %)	4 (28,6 %)
1 – 5 ng / ml	15 (88,2 %)	2 (11,8 %)
5 – 10 ng / ml	20 (100 %)	0 (0 %)
> 10 ng / ml	50 (100 %)	0 (0 %)

⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT: hybride Positronenemissionstomographie / Computertomographie mit Gallium-68-Liganden, PSA: prostataspezifisches Antigen, ng / ml: Nanogramm pro Milliliter

Im Gesamtkollektiv wurde nur bei 6 Patienten keine Traceranreicherung (⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT negatives Ergebnis) detektiert (5,9 %). In der ersten Subgruppe (PSA < 1 ng / ml) besteht bei 28,6 % der Patienten kein Nachweis einer Traceranreicherung. In der zweiten Subgruppe (PSA-Wert zwischen 1 und 5 ng / ml) ist dieser Anteil deutlich niedriger (11,8 %). In den Subgruppen mit einem PSA-Wert größer als 5 ng / ml zeigt sich bei 100 % der Patienten mindestens eine PSMA-Tracer-anreichernde Läsion in der durchgeführten Bildgebung.

3.7 Detektionsrate bei androgendeprivierten Patienten

In der folgenden Tabelle (Tab. 23) werden die Resultate der Untersuchung nach dem Kriterium der Verabreichung einer peripher- oder zentral-wirkenden Androgendeprivationstherapie klassifiziert. Insgesamt wurde sie bei 70 Patienten verabreicht. Als lymphogen metastasiert werden Patienten mit entweder loko-regionaler (N1) und/oder systemischer lymphogener Metastasierung (M1a) gewertet.

Tab. 23: Nachweis einer Metastasierung unter Androgendeprivation

AD	Lymphogen metastasiert (±M1b/c)	Lymphogen metastasiert (M1b- M1c-)	Nicht lymphogen metastasiert	Statistische Signifikanz
Nein	15 (48,4 %)	6 (19,4 %)	16 (51,6 %)	p=0,2672
Ja	44 (62,7 %)	8 (11,4 %)	26 (37,1 %)	77
AD	Ossär metastasiert (±M1c)	Ossär metastasiert (M1c-)	Nicht ossär metastasiert	Statistische Signifikanz
Nein	12 (38,7 %)	10 (32,3 %)	19 (61,3 %)	p=0,0000
Ja	55 (78,6 %)	42 (60 %)	15 (21,4 %)	92
AD	Viszeral metastasiert		Nicht viszeral metastasiert	Statistische Signifikanz
Nein	3 (9,7 %)		28 (90,3 %)	p=0,3781
Ja	13 (18,6 %)		57 (81,4 %)	
AD	PSMA-PET/CT positiv		PSMA-PET/CT negativ	Statistische Signifikanz
Nein	26 (83,9 %)		5 (16,1 %)	p=0,0039
Ja	69 (98,6 %)		1 (1,4 %)	44

AD: Androgendeprivationstherapie, M1b: ossäre Metastasierung, M1c: viszerale Metastasierung, M1b/c: ossäre und/oder viszerale Metastasierung, ``+``: anwesend, ``-``: abwesend, ``±``: mit...oder ohne..., PSMA: prostataspezifisches Membranantigen, PSMA-PET/CT: hybride Positronenemissionstomographie/Computertomographie mit PSMA-Liganden

Im Gesamtkollektiv zeigt sich bei 98,6 % der mit AD vorbehandelnden Patientengruppe eine Traceranreicherung im Sinne eines positiven PSMA-PET/CT Befundes. Verglichen mit der Patientengruppe ohne vorige AD-Behandlung, ist diese Detektionsrate deutlich erhöht (98,6 % vs. 83,9 %).

Bei der Analyse unseres Patientenkollektivs zeigte sich, dass fast zwei Drittel der Patienten unter AD (62,7 %) PSMA-positive Lymphknoten (loko-regional und/oder systemisch) aufwiesen. Jedoch präsentierten nur 11,4 % eine isolierte lymphogene Metastasierung ohne weitere ossäre oder viszerale Metastasen. In der Subgruppe der nicht AD-behandelten Patienten waren 48,4 % bildgebungsmäßig lymphogen filiarisiert, jedoch wiesen nur 19,4 % eine auf das Lymphsystem begrenzte Metastasierung auf.

Bei 78,6 % der Patienten unter einer laufenden AD zeigte sich eine ossäre Filiarisierung, im Vergleich zu 38,7 % der Patienten ohne AD. Die Anzahl der Patienten, die nur ossäre Läsionen ohne weitere viszerale Filiae aufweisen beträgt 60 % in der Subgruppe mit AD. Die entsprechende Anzahl der Patienten mit einem M1b+ M1c- Stadium ohne AD beträgt 32,3 %.

Schlussendlich, fast ein Fünftel der Patienten unter AD zeigt eine Organmetastasierung (18,6 %). In der Subgruppe der Patienten ohne AD wies nur fast ein Zehntel der Patienten eine Organmetastasierung auf.

Eine statistische Signifikanz zwischen der Verabreichung einer AD und des Nachweises einer Metastasierung besteht bei ossären Filiae ($p=0,000092$) und bei der Allgemeinrate eines positiven Befundes in der PSMA-PET/CT ($p=0,003944$). Im Gegensatz hierzu konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der AD-Verabreichung und einer lymphogenen oder viszeralen Metastasierung nachgewiesen werden.

4. Diskussion

Eine präzise Diagnostik des Prostatakarzinoms, sowohl im Rahmen des primären Stagings als auch im Rahmen der Metastasenlokalisierung ist essentiell für die Therapieplanung und die weitere onkologische Behandlung des Patienten. Zeigt sich das Vorhandensein einer lymphogenen und / oder ossären Metastasierung bei dem primären Staging, dann ist die Änderung des Therapieplanes notwendig. Weiterhin kann bei Patienten mit einem kastrationsresistenten, progredienten Prostatakarzinom nach dem Ausschöpfen aller empfohlenen Therapieoptionen ein Therapieversuch mit ¹⁷⁷Lutetium-PSMA-Liganden angeboten werden. Voraussetzung sind hierfür traceranreichende Läsionen. Das ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT zeigte in den ersten Serien deutliche bessere Detektionsraten als die cholin-basierte Bildgebung (Afshar-Oromieh et al, 2014). Nichtsdestotrotz blieb es noch unklar, ob der Metastasierungstyp und die verabreichte Androgendeprivationstherapie mit einer Zunahme oder Reduktion der Traceranreicherung im Bereich der Läsion assoziiert ist. Die bis dato publizierten Studien sind betreffs der angewandten Liganden und der veröffentlichten Ergebnisse sehr heterogen.

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden die Resultate der ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT-Diagnostik von 101 Prostatakarzinompatienten ausgewertet, die bereits eine lokale oder systemische Therapie ihres Prostatakarzinoms durchlaufen haben. Die PSMA-PET/CT-Diagnostik fand in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Bonn zwischen November 2014 und April 2015 statt. Die entsprechenden Detektionsraten wurden je nach Metastasenlokalisation [Lokalrezidiv nach lokaler Therapie, lymphogen pelvin - N1, lymphogen systemisch - M1a, ossär - M1b, viszeral - M1c (zum Beispiel Leber oder Hirn), jegliche Metastasierung] und nach Androgendeprivationsstatus analysiert. Hierbei wurde auch der Einfluss des PSA-Wertes (≤ 1 ng / ml, zwischen 1 und 5 ng / ml, zwischen 5 und 10 ng /ml und > 10 ng / ml) pro Gruppe analysiert. Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser Studie diskutiert und zu anderen, bereits publizierten Studien entgegengesetzt.

4.1 ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT positive Läsionen

Im Gesamtkollektiv zeigten sich 95 / 101 Patienten mit mindestens einer PSMA-Traceranreichenden Läsion (unabhängig von der Lokalisation – 94,1 %). Verglichen mit der Meta-Analyse von Pereira Mestre (Pereira-Mestre et al, 2018) stehen unsere Resultate in Einklang mit den Resultaten anderer internationaler Zentren mit hoher Detektionsrate der PSMA-PET/CT (Gesamtdetektionsrate: 72 %, Spannweite: 44 - 90 %). Übereinstimmend zu der internationalen Literatur ist das Vorhandensein eines höheren PSA-Wertes mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einer pathologischen PSMA-Traceranreicherung, bzw. der Detektion von Metastasen verbunden (Afshar-Oromieh et al., 2015; Demirkol et al., 2015; Eiber et al., 2015, Kabasakal et al., 2015; Sachpekidis et al., 2016), und es besteht eine positive Korrelation zwischen der Detektiosrate und dem PSA-Wert (Afaq et al., 2018; Ceci et al., 2018; Verburg et al., 2016).

4.2 Lymphogene Metastasierung

In unserem Patientenkollektiv ergab sich ein positiver Befund bezüglich einer lymphogenen Metastasierung bei 58,4 % der untersuchten Individuen. Wie bereits in einer im Jahre 2018 publizierten Meta-Analyse beschrieben (Pereira Mestre et al., 2018) besteht eine große Streuweite der Gesamtdetektionsrate der PSMA-PET/CT in der internationalen Literatur (Detektionsrate von 44 % bis 90 %). Die Gesamtdetektionsrate einer Läsion (unabhängig der Lokalisation) in dieser Meta-Analyse liegt bei 72 %. Nach unserem Kenntnisstand ist bis dato nur in einer Studie der nuklearmedizinischen Abteilung des Universitätsklinikums in Graz (Österreich) die Detektionsrate einer lymphogenen Metastasierung beschrieben (pelvin – cN1: 46,6 %, extrapelvin – cM1a: 51,7 %, Pernthaler et al, 2019). Im Vergleich hierzu wiesen die Patienten in unserem Kollektiv eine geringere Rate einer regionalen (pelvinen) lymphogenen Metastasierung auf (13 %). Die Rate einer systemischen (extrapelvinen) lymphogenen Metastasierung war mit 46% vergleichbar mit den Ergebnissen von Pernthaler et al. Bei unseren Patienten erfolgte eine weitere Eingruppierung anhand des gemessenen PSA-Wertes. In der Meta-Analyse von Pereira Mestre wurde ein Vergleich anhand der PSA-Verdopplungszeit und der PSA-Geschwindigkeit vorgenommen, in der Studie von Pernthaler wird nur das Gesamtkollektiv untersucht. Aufgrund dessen kann ein direkter

Vergleich der Subgruppen unserer Studie mit den jeweiligen bereits publizierten Studien nicht erfolgen, sondern nur mit den Ergebnissen der gesamten Detektionsrate jeder Studie. Beginnend mit einer Rate von 35,7 % von PSMA-Tracer-aufnehmender Lymphknoten bei Patienten mit einem PSA-Wert < 1 ng / ml, zeigte diese Rate in unserem Patientenkollektiv bei steigendem PSA-Wert einen ähnlichen, ansteigenden Charakter. Mehr als eine Verdoppelung der Detektionsrate auf 78 % zeigte sich bei Patienten mit einem PSA > 10 ng / ml.

Ein weiteres Charakteristikum unseres Patientenkollektivs ist, dass bei Patienten mit regionalen Lymphknotenmetastasen bei einem PSA-Wert > 5 ng / ml ein weiteres Metastasenvorhandensein (im Sinne einer systemischen Metastasierung) kranial der Aortenbifurkation häufiger vorkommt. Aufgrund dessen zeigt sich in der Subgruppenanalyse ein abnehmender Anteil der Patienten mit isolierter regionaler lymphogener Metastasierung bei PSA-Werten > 5 ng / ml (siehe Tabelle 12).

4.3 Ossäre Metastasierung

Die Detektionsrate betreffs einer ossären Filiarisierung lag in unserer Studie mit 66,3 % leicht höher als die Detektionsrate einer lymphogenen Filiarisierung, wie zuvor beschrieben. Bei mehr als 40 % der Patienten, die einen PSA-Wert < 1 ng / ml hatten, konnte eine ossäre Metastasierung nachgewiesen werden. Diese Detektionsrate hat bei den anderen Subgruppen unseres Patientenkollektivs einen zunehmenden Charakter, bis zu einer Rate von 86 % (43 / 50 Patienten) in der Subgruppe der Patienten mit einem PSA-Wert > 10 ng / ml. In einer systematischen Literaturrecherche betreffs der Detektionsrate ossärer Filiae (Zacho et al., 2017) wurde berichtet, dass unabhängig vom PSA-Wert die Detektionsrate von Knochenmetastasen bei 59,5 % liegt (Pyka et al., 2016), wobei in anderen Studien eine deutlich niedrigere Rate berichtet wurde (45,2 % - Sterzing et al., 2016; 36,2 % - Pernthaler et al., 2019). In unserem Patientenkollektiv beobachteten wir mit 66,3 % eine hohe Gesamtdetektionsrate ossärer Filiae – noch etwas höher als in der Studie von Pyka et al. beschrieben.

In unserer Analyse zeigte sich bei höheren PSA-Werten ein deutlicher Anstieg der Detektionsrate ossärer Metastasen, dieser Zusammenhang war statistisch hoch signifikant ($p = 0,000604$). Diese Resultate stehen in Einklang mit den Ergebnissen

einer Studie von 2019 aus UCLA (USA) von Pomykala et al., die ebenfalls einen Anstieg der Detektionsrate ossärer Filiae bei höheren PSA-Werten beobachten konnten (p-value <0.001; Pomykala et al, 2019).

4.4 Viszerale Metastasierung

Insgesamt konnte bei 15,8 % unserer Patienten eine Organmetastasierung mittels einer PSMA-Tracer-Anreicherung nachgewiesen werden. Die Mehrheit dieser Patienten wiesen eine hepatische Metastasierung nach. Andere Lokalisationen waren im Bereich der Lungen, der Nebennieren oder der Thoraxwand. Eine Peritonealkarzinose wurde nur bei einem Achtel der M1c-positiven Patienten nachgewiesen.

Hauptsächlich wurden viszerale Metastasen bei Patienten mit einem PSA-Wert > 10 ng / ml (15 / 40 Patienten in dieser Subgruppe, entsprechend 30 %) nachgewiesen. In der Subgruppe mit einem PSA zwischen 5 und 10 ng / ml wies lediglich einer von 20 Patienten (5 %) eine viszerale Metastasierung auf, bei PSA-Werten unter 5 ng / ml konnte in keinem Fall (0 / 31 Patienten) eine Organmetastasierung nachgewiesen werden.

In der statistischen Analyse erwies sich der Anstieg der Rate an viszeral metastasierten Patienten in der Subgruppe mit einem PSA > 10 ng / ml als hoch signifikant (p=0,000336). Bis dato ist, nach unserem Wissen, keine Publikation vorhanden, in welcher die Detektionsrate einer Organmetastasierung mittels ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT separat untersucht wurde.

4.5 Lokalrezidive

In unserem Gesamtkollektiv liegt die Detektionsrate eines Lokalrezidives bei 32,9 %. Nach der Analyse der Resultate der Subgruppen zeigte sich keine statistische Signifikanz zwischen der Höhe des PSA-Werts und der Existenz eines Lokalrezidives (p=0,671489). Dieses Resultat entspricht der klinischen Erfahrung, dass die Höhe des PSA-Werts mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines metastasierten Tumorgeschehens einhergeht, ein Lokalrezidiv jedoch auch häufig bereits bei einem niedrigen PSA-Wert vorliegt.

Es ist diskussionsbedürftig, dass in unserem Kollektiv bei jedem dritten Patienten eine PSMA-Tracer-Anreicherung im Bereich des Prostatabetts (nach lokaler Therapie) nachgewiesen wurde. In bereits publizierten internationalen Studien wurde bisher eine Lokalrezidiv-Detektionsrate von 12,1 % bis 27,6 % beschrieben (Calais et al., 2018; Kranzbühler et al, 2019; Pernthaler et al, 2019). In unserer Serie besteht eine höhere Anzahl von Patienten mit nachweisbarer Tracer-Aktivität im Bereich der Prostataloge. Mögliche Gründe dafür sind die Diversität unserer Kohorte (Patienten in unterschiedlichen Stadien der Nachsorge) und die geringe Anzahl vergleichbarer entsprechender Studien.

4.6 Patienten unter laufender Androgendeprivationstherapie

Nach Einleitung einer AD wurde bereits eine Überexpression des PSMA an der Membran der Prostatakarzinomzellen nachgewiesen (Meller et al., 2015). Bereits in der Meta-Analyse vom Pereira-Mestre (2018) wurden mehrere Studien untersucht, in der die Patienten eine Hormonenzugstherapie verabreicht bekamen. In dieser Meta-Analyse wurde bei 5 % - 40 % der Patienten eine Hormontherapie verabreicht, es sind jedoch lediglich bei einer einzigen der eingeschlossenen Studien die Resultate der AD-Patienten-Subkategorie explizit aufgeführt. In dieser Studie von Einspieler et al. zeigte sich bei allen Patienten eine Gesamt-Detektionsrate von 90,7 %, wobei in deren Subgruppe unter AD hierbei die Detektionsrate deutlich höher lag (97,7 %) als bei den Patienten ohne AD (86,3 %) (Einspieler et al, 2017).

In unserer eigenen Patientenserie wurde bei 69,3 % der Patienten eine AD verabreicht. Betreffs einer ossären Metastasierung zeigte sich bei 78,6 % der Patienten unter AD das Vorhandensein von Knochenläsionen, im Vergleich zu 38,7 % der Patienten ohne AD. Es zeigt sich in unserem Kollektiv eine hoch signifikante Korrelation zwischen laufender AD und der Detektionsrate ossärer Filiae ($p = 0,000092$). In der Studie von Afshar-Oromieh wurde nur bei 33,3 % der untersuchten Patienten eine PSMA-Tracer-Anreicherung in knöchernen Strukturen detektiert.

Im Unterschied zu der Detektionsrate von Knochenläsionen zeige sich in unserem Patientenkollektiv jedoch keine statistische Korrelation der Detektionsrate einer lymphogenen Metastasierung mit der Gabe einer AD ($p = 0,173562$). Zwar war ein

Trend zu einer höheren Detektionsrate einer lymphogenen Metastasierung bei Patienten unter AD zu beobachten (48 % vs 63 %), der jedoch keine statistische Signifikanz zeigte. Bezüglich der Detektionsrate einer rein lymphogenen Metastasierung (M1a) ohne Vorhandensein einer weiteren ossären (M1b) oder viszeralen (M1c) Metastasierung zeigte sich sogar eine Abnahme der Detektionsrate bei Patienten unter AD, dies ist auf eine höhere Rate an ossären Metastasen in der Gruppe mit AD zurückzuführen.

Zwar war in unserem Patientenkollektiv die Detektionsrate einer Organmetastasierung (M1c) nicht mit der Gabe einer AD statistisch signifikant korreliert ($p=0,3781$), jedoch zeigte sich auch hier ein Trend: bei ca. 19 % der Patienten unter AD konnte eine Organmetastasierung nachgewiesen werden, im Vergleich zu lediglich ca. 10 % bei Patienten ohne eine AD-Behandlung.

Soweit vergleichbar stehen unsere Resultate in Einklang mit der Detektionsrate metastasensuspекter PSMA-Tracer-Anreicherungen in bereits publizierten Studien (Abschnitte 4.1 – 4.2), jedoch können unsere Resultate bezüglich der PSA-Subgruppen nicht 1:1 mit der internationalen Literatur verglichen werden, aufgrund einer häufig fehlenden PSA-Subkategorisierung der bereits publizierten Studien. Soweit vergleichbar kann jedoch eine Übereinstimmung unserer Analyse (insbesondere der ossären Metastasen) mit bereits publizierten Studien gefunden werden, in denen eine erhöhte Detektionsrate, unabhängig der Lokalisation der Traceranreicherung, mit einer laufenden AD-Behandlung korreliert war (Einspieler et al., 2017; Farolfi et al., 2019).

In der publizierten Patientenserie von Einspieler in 2017 zeigte sich eine Detektionsrate von 97,7 % bei den Patienten unter AD und 86,3 % ohne AD. In unserem Kollektiv beobachteten wir eine Detektionsrate von 98,6 % bei Patienten unter AD und 83,9 % bei Patienten ohne AD. Diese Ergebnisse stimmen mit den Beobachtungen von Einspieler et al. gut überein.

Die ursächlichen Gründe für die erhöhte Detektionsrate von Tumorkläsionen bei Patienten unter laufender AD in unserem Patientenkollektiv lassen sich letztendlich nicht sicher klären. Zwar ist in der Literatur eine erhöhte PSMA-Expression der Prostatakarzinomzellen unter laufender AD beschrieben, was die Erhöhung der Detektionsrate (im Sinne einer erhöhten Sensitivität der PSMA-PET/CT) erklären könnte. Jedoch muss betont werden, dass unsere Analyse einen retrospektiven

Charakter hat, wodurch ein selection bias entsteht: Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren (mit vorhandenen lymphogenen Metastasen und / oder ossären Filiae) haben von vornherein eine höhere Wahrscheinlichkeit, unter laufender AD zur PET-Diagnostik überwiesen zu werden. Patienten mit niedriger Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung des Prostatkarzinoms hingegen erhalten seltener eine AD. Dies ist die wahrscheinlichere Ursache für die in unserer Analyse (und auch in anderen publizierten retrospektiven Analysen) beobachteten höheren Detektionsraten metastatischer Läsionen bei Patienten unter laufender AD.

4.7 Limitationen

Eine bedeutende Limitation unserer Studie ist der retrospektive / deskriptive Charakter. Die Daten wurden im Rahmen einer retrospektiven Recherche der Patientendatenbank gesammelt. Insbesondere kann hierdurch ein Bias entstehen, was die erhöhten Detektionsraten (insbesondere ossärer Filiae) unter Hormonmanipulation bedingen kann. Um dies tatsächlich ausschließen zu können, wäre ein prospektives Studiendesign mit der Durchführung von zwei PSMA PET/CT-Untersuchungen ohne AD und nach Einleitung einer AD notwendig.

Eine weitere Limitation ist die fehlende histopathologische Bestätigung der Tracer-Anreicherungen im Körper. Als positiver Befund wurde die Traceranreicherung im bildgebenden Verfahren angenommen. Falsch-positive Befunde im Sinne von Traceranreicherungen ohne parallele Existenz vom Tumorgewebe können nicht ausgeschlossen werden.

Weiterhin zeigte unsere Patientenserie keine Homogenität betreffs des onkologischen Status und der onkologischen Vorbehandlung, da ca. 70 % der untersuchten Individuen (70 / 101) eine Art einer Hormonmanipulation (AD oder sekundäre Hormonmanipulation) bekamen. Nur 31 Patienten erhielten während der Diagnostik keine Hormonmanipulation. Erwähnungsbedürftig ist der Fakt, dass mehrere Patienten unseres Kollektivs eine Sequenz multipler onkologischer Behandlungen (z. B. operiert und adjuvant bestrahlt) erhielten, dies impliziert eine weitere Inhomogenität der untersuchten Patientengruppe.

4.8 Schlussfolgerung und Ausblick

In der vorliegenden Promotionsarbeit wurde die Detektionsrate der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT bezüglich einer Metastasierung eines vorbehandelten Prostatakarzinoms untersucht. Hierbei zeigte sich eine hohe Detektionsrate bei Patienten mit biochemischem Rezidiv, insgesamt konnte bei 94 % ein Korrelat für den PSA-Anstieg ermittelt werden, davon in 27 % der Fälle Lokalrezidive, in 13 % regionale Lymphknotenmetastasen, in 46 % systemische Lymphknotenmetastasen, in 66 % ossäre Metastasen und weitere viszerale Metastasen konnten in 16 % der Fälle detektiert werden. Besonders bei hohen PSA-Werten zeigte sich eine deutliche Erhöhung der Detektionsrate der PSMA-PET/CT für regionale und nicht-regionale lymphogene und ossäre Metastasen. So kommt die ^{68}Ga -PSMA-PET/CT als ein Tool zur weiteren Abklärung unklarer Knochenläsionen (z.B. in der Skelettszintigraphie, CT oder MRT) in Frage.

Die zukünftige Etablierung der PSMA-PET/CT als neue diagnostische Modalität im Rahmen des üblichen Stagings bei Patienten mit Prostatakarzinom könnte tiefgreifende Effekte auf die weitere uro-onkologische Behandlung der Patienten haben. Die potenzielle Detektion neuauftretender Läsionen in der Ausbreitungsdiagnostik kann bei bis zu 63,4 % der untersuchten Patienten eine Änderung der Therapie erbringen (Mattioli et al., 2018; Müller et al., 2018), laut einer neuen systematischen Literaturrecherche kann dieses Verfahren eine Änderung bis zu fast 90 % der Patienten erbringen (28,6 – 87,1 % - Eissa et al., 2018; Rousseau et al., 2019). Dadurch können die angebotenen therapeutischen Optionen sowohl bei der primären Therapie als auch nach der Feststellung eines biochemischen Rezidivs / einer Kastrationsresistenz individualisiert werden und eine mehr patientenorientierte und weniger laborchemisch-gesteuerte Behandlung erfolgen.

Die laufenden prospektiven Studien, wie die ProPSMA Studie (Hofman et al., 2018), werden möglicherweise eine neue Ära im Gebiet der uroonkologischen Diagnostik initiieren. Diese Phase III multizentrische randomisierte Studie untersucht die Detektiosrate lymphogener und hämatogener Metastasen des konventionellen Stagings (CT & Knochenszintigraphie) im Vergleich zu dem ^{68}Ga -PSMA-PET/CT Verfahren bei der Primärevaluation von 300 Patienten mit neudiagnostiziertem Hoch-Risiko-Prostatakarzinom. Untersucht wird nicht nur die Detektionsrate, sondern auch finanzielle

und logistische Aspekte wie die Auswirkung der Verfahren betreffs des Behandlungskonzeptes, die Strahlenbelastung und die Interobserver-Variabilität.

Des Weiteren kann diese nuklearmedizinische Untersuchungsmodalität als ein Tool zur Verlaufskontrolle der Effektivität einer chemotherapeutischen / hormonmanipulativen / radioliganden-assoziierten Behandlung angewandt werden (Afshar-Oromieh et al., 2018, Barber et al 2019, Giovacchini et al, 2018; Heinzel et al, 2019).

Ferner wird es potenziell möglich sein, im Rahmen des primären Stagings eine Untersuchung anwenden zu können, die während einer ambulanten Vorstellung in der nuklearmedizinischen Einrichtung eine präzise Aussage betreffs einer möglichen Metastasierung eines neu diagnostizierten Prostatakarzinoms anbieten kann. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die PSMA-PET/CT ein multifunktionelles Tool sein kann. Mit diesem Verfahren kann die das Staging bei Prostatakarzinomen wahrscheinlich auf eine singuläre Untersuchung eingegrenzt werden und das Vorhandensein möglicher metastatischer Herde früher, sicherer und spezifischer bestätigt werden.

Insbesondere in Hinblick auf die Einführung der Lutetium-177-PSMA-Radioliganden-Therapie kann dieses Verfahren nicht nur als diagnostisches Tool im Setting des Primärstagings angewandt werden, sondern auch als ein Tool für die Verlaufskontrolle und die Nachsorge der Patienten eingesetzt werden. Die Ära der molekularzielgerichteten Radioliganden-Diagnostik mit PSMA-PET/CT beim Prostatakarzinom ist in der klinischen Routine bereits initiiert und entwickelt sich zugute des Patienten.

5. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist bereits die vierthäufigste Tumorerkrankung bei Männern und die präzise Diagnostik und die bestmögliche Therapie des Prostatakarzinoms stellt eine medizinische, wirtschaftliche und wissenschaftliche Herausforderung dar. Die Anwendung von Radioliganden im Rahmen des Stagings des Prostatakarzinoms kann die Treffsicherheit in der Detektion von Filiae deutlich erhöhen. Dies kann auch häufig zu einer Modifizierung des Behandlungsvorgehen führen, da bei präziserer Diagnostik eine individualisierte und patientenorientierte Therapie erfolgen kann. In der vorliegenden Serie von 101 Patienten mit vordiagnostizierten Prostatakarzinomen nach unterschiedlichen Vorbehandlungen wurde die Detektionsrate von lymphogenen, ossären und viszeralen Metastasen sowie von Lokalrezidiven mittels ^{68}Ga -PSMA-PET/CT evaluiert. Zudem wurde die Korrelation zwischen der Detektionsrate einer Filiarisierung und der Verabreichung einer Androgendeprivationstherapie ausgewertet.

Die Gesamtpatientenserie umfasste an Prostatakarzinom erkrankte Männer mit einem Durchschnittsalter von 72,4 Jahren (zwischen 43 und 95 Jahren) mit einem mittleren PSA-Wert von 313 ng / ml (zwischen 0,02 und 2860 ng / ml). Aufgrund der Anzahl der Patienten erfolgte anhand des PSA-Wertes eine Eingruppierung in vier Gruppen: ≤ 1 ng / ml, 1 – 5 ng / ml, 5 – 10 ng / ml und > 10 ng / ml.

Es bestand bei 58,4 % der Patienten eine lymphogene Metastasierung. Diese Detektionsrate hing vom PSA-Wert ab. Je höher der PSA-Wert, desto höher die Detektionsrate einer lymphogenen Filiarisierung. Die Detektionsrate betrug für die jeweiligen Subgruppen 35,7 %, 47,1 %, 35,0 % und 78,0 %. Es existiert eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Höhe des PSA-Wertes und der Detektionshäufigkeit einer PSMA-positiven lymphogenen Absiedlung ($p = 0,000126$).

Betreffs einer ossären Metastasierung stellten sich folgende Detektionsraten dar: 42,9 %, 47,1 %, 50,0 % und 86,0 %. Bei steigendem PSA-Wert war die Detektionsrate einer Knochenfiliarisierung ebenfalls zunehmend. Auch hier wurde eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Höhe des PSA-Wertes und der Detektionshäufigkeit einer ossären Metastasierung beobachtet ($p = 0,000604$).

Bei der Evaluation der Detektionsrate einer Organmetastasierung war eine Korrelation mit der Höhe des PSA-Werts bei Patienten mit einem PSA-Wert > 10 ng / ml nachweisbar ($p=0,000336$).

Bei der Evaluation der Resultate betreffs eines Lokalrezidives wurde keine Korrelation der Detektionsrate mit der Höhe des PSA-Werts nachgewiesen ($p=0,671489$).

Parallel zu den oben genannten Evaluationen wurde die Detektionsrate von Metastasen in Abhängigkeit der Gabe einer Hormonmanipulation ausgewertet. Es wurde gezeigt, dass sich in der Gruppe der Patienten unter Hormonmanipulation eine höhere Detektionsrate PSMA-exprimierender Läsionen nachweisen lässt. Insbesondere zeigte sich eine statistisch signifikant erhöhte Detektionsrate metastasensusppekter Läsion in den ossären Strukturen mittels ^{68}Ga -PSMA-PET/CT (jeweils $p = 0,000092$). Bezüglich einer lymphogenen oder viszeralen Metastasierung zeigte sich ebenfalls ein Trend zu einer erhöhten Detektionsrate in der Gruppe der Patienten unter Androgendeprivation, dieser war jedoch nicht statistisch signifikant ($p = 0,267277$ bzw. $p=0,3781$).

Im Anbetracht unserer evaluierten Patientendaten kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass die Durchführung einer ^{68}Ga -PSMA-PET/CT-Diagnostik beim sekundären Staging des Prostatakarzinoms als ein sensitives Tool zur Metastasenlokalisierung implementiert werden kann. Unsere Resultate sind mit den Resultaten bereits publizierter Patientenserien vergleichbar. Die Daten aus aktuell laufenden prospektiven Studien betreffs der Anwendung der PSMA-PET/CT-Diagnostik (ProPSMA) werden zukünftig voraussichtlich dazu führen, die Anwendung dieses Verfahrens in der Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms in der klinischen Routine weiter zu festigen und die PSMA-PET/CT möglicherweise auch als eine weitere Option im Rahmen des primären Stagings bei Prostatakarzinompatienten zu etablieren.

6. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation betreffs der Tumorausbreitung.....	11
Tabelle 2: Klassifikation betreffs des lymphogenen Befalls.....	12
Tabelle 3: Klassifikation betreffs der Fernmetastasierung.....	12
Tabelle 4: Klassifikation betreffs des Residualtumors.....	13
Tabelle 5: Internationale Gesellschaft der Urologen, 2014 Klassifikation.....	13
Tabelle 6: Risikostratifizierung nach D' Amico.....	14
Tabelle 7: Patientencharakteristika.....	29
Tabelle 8: Einteilung der Patienten gemäß dem PSA-Wert	30
Tabelle 9: Nachweis eines Lokalrezidives – Gesamtkollektiv.....	31
Tabelle 10: Nachweis eines Lokalrezidives (Nx Mx) – Subgruppenanalyse.....	31
Tabelle 11: Nachweis einer regionalen lymphogenen Metastasierung – Gesamtkollektiv.....	32
Tabelle 12: Nachweis einer isolierten regionalen lymphogenen Metastasierung – Subgruppenanalyse (N1M0).....	33
Tabelle 13: Nachweis einer systemischen lymphogenen Metastasierung – Gesamtkollektiv.....	34
Tabelle 14: Nachweis einer systemischen lymphogenen Metastasierung M1a+ (±M1b/c)] - Subgruppenanalyse.....	34
Tabelle 15: Nachweis einer allgemeinen lymphogenen Metastasierung (N1 und / oder M1a) – Gesamtkollektiv.....	35
Tabelle 16: Nachweis einer allgemeinen lymphogenen Metastasierung [N1 und / oder M1a+ (±M1b/c)] – Subgruppenanalyse.....	36
Tabelle 17: Nachweis einer ossären Metastasierung – Gesamtkollektiv.....	37
Tabelle 18: Nachweis einer ossären Metastasierung [M1b+ (±M1c)] – Subgruppenanalyse.....	37
Tabelle 19: Nachweis einer viszeralen Metastasierung – Gesamtkollektiv.....	38
Tabelle 20: Nachweis einer viszeralen Metastasierung – Subgruppenanalyse...	38
Tabelle 21: Positives ⁶⁸ Ga-PSMA-PET/CT – Gesamtkollektiv	39

Tabelle 22: Positives ^{68}Ga -PSMA-PET/CT – Subgruppenanalyse.....	40
Tabelle 23: Nachweis einer Metastasierung unter Androgendeprivation.....	41

7. Literaturverzeichnis

Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU Int.* 2008 Jul; 102: 10-14

Afaq A, Batura D, Bomanji J. New frontiers in prostate cancer imaging: clinical utility of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography. *Int Urol Nephrol.* 2017 May; 49: 803-810

Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Eder M, Eisenhut M, Zechmann CM. ⁶⁸Gallium-labelled PSMA ligand as superior PET tracer for the diagnosis of prostate cancer: Comparison with ¹⁸F-FECH. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012 Jun; 39: 1085-1086

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

Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Schlemmer HP, Fenchel M, Eder M, Eisenhut M, Hadaschik BA, Kopp-Schneider A, Röthke M. Comparison of PET/CT and PET/MRI hybrid systems using a ⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand for the diagnosis of recurrent prostate cancer: initial experience. *Eur J Nucl Mol Imaging.* 2014 May; 41: 887-897

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

Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M, Eisenhut M, Boxler S, Hadaschik BA, Kratochwil C, Weichert W, Kopka K, Debus J, Haberkorn U. The diagnostic value of PET/CT imaging with the ⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC

in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Feb; 42: 197-209

Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, Li H, Lu-Yao GL. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 1; 29: 1335-1341

Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2015 May; 25: 232-237

Ayyathurai R, Mahapatra R, Rajasundaram R, Srinivasan V, Archard NP, Toussi H. A study on staging bone scans in newly diagnosed prostate cancer. *Urol Int*. 2006; 76: 209-212

Barber TW, Singh A, Kulkarni HR, Niepsch K, Billah B, Baum RP. Clinical outcomes of ¹⁷⁷Lu-PSMA radioligand therapy in taxane chemotherapy pretreated and taxane chemotherapy naïve patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *J Nucl Med*. 2019 Jul; 60: 955-962

Bařinka C, Rojas C, Slusher B, Pomper M. Glutamate carboxypeptidase II in diagnosis and treatment of neurologic disorders and prostate cancer. *Curr Med Chem*. 2012; 19: 856-870

Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg). Berlin, 2016

Bluemel C, Krebs M, Polat B, Linke F, Eiber M, Samnick S, Lapa C, Lassmann M, Riedmiller H, Czernin J, Rubello D, Bley T, Kropf S, Wester HJ, Buck AK, Herrmann K. ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT in Patients with Biochemical Prostate Cancer Recurrence and Negative ¹⁸F-Choline-PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2016 Jul; 41: 515-521

Brogsitter C, Zöphel K, Kotzerke J. 18F-Choline, 11C-choline and 11C-acetate PET/CT: comparative analysis for imaging prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Jul; 40 Suppl 1: S18-27

Calabria F, Chiaravalloti A, Ciccio C, Gangemi V, Gullà D, Rocca F, Gallo G, Cascini GL, Schillaci O. PET/CT with 18F-choline: Physiological whole bio-distribution in male and female subjects and diagnostic pitfalls on 1000 prostate cancer patients: 18F-choline PET/CT bio-distribution and pitfalls. A southern Italian experience. *Nucl Med Biol*. 2017 Aug; 51: 40-54

Calais J, Czernin J, Cao M, Kishan AU, Hegde JV, Shaverdian N, Sandler K, Chu FI, King CR, Steinberg ML, Rauscher I, Schmidt-Hegemann NS, Poeppel T, Hetkamp P, Ceci F, Herrmann K, Fendler WP, Eiber M, Nickols NG. 68Ga-PSMA-11 PET/CT Mapping of Prostate Cancer Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy in 270 Patients with a PSA Level of Less Than 1.0 ng / mL: Impact on Salvage Radiotherapy Planning. *J Nucl Med*. 2018; 59: 230–237

Ceci F, Castellucci P, Fanti S. Current application and future perspectives of PSMA PET imaging in prostate cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Mar; 63: 7-18

Corfield J, Perera M, Bolton D, Lawrentschuk N. 68Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. *World J Urol*. 2018 Apr; 36: 519-527

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Fondurulia J, Chen MH, Tomaszewski JE, Wein A. The combination of preoperative prostate specific antigen and postoperative pathological findings to predict prostate specific antigen outcome in clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 1998 Dec; 160: 2096-2101

Demirkol MO, Acar Ö, Uçar B, Ramazanoğlu SR, Sağlıcan Y, Esen T. Prostate-specific membrane antigen-based imaging in prostate cancer: impact on clinical decision making process. *Prostate*. 2015 May; 75: 748-757

Eapen RS, Nzenza TC, Murphy DG, Hofman MS, Cooperberg M, Lawrentschuk N. PSMA PET applications in the prostate cancer journey: from diagnosis to theranostics. *World J Urol.* 2019 Jul; 37: 1255-1261

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. ISBN 978-94-92671-01-1. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines>

Eiber M, Weirich G, Holzapfel K, Souvatzoglou M, Haller B, Rauscher I, Beer AJ, Wester HJ, Gschwend J, Schwaiger M, Maurer T. Simultaneous 68Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI Improves the Localization of Primary Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2016 Nov; 70: 829-836

Einspieler I, Rauscher I, Düwel C, Krönke M, Rischpler C, Habl G, Dewes S, Ott A, Wester HJ, Schwaiger M, Maurer T, Eiber M. Detection Efficacy of Hybrid 68Ga-PSMA Ligand PET/CT in Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence After Primary Radiation Therapy Defined by Phoenix Criteria. *J Nucl Med.* 2017 Jul; 58: 1081-1087

Eissa A, Elsherbiny A, Coelho RF, Rassweiler J, Davis JW, Porpiglia F, Patel VR, Prandini N, Micali S, Sighinolfi MC, Puliatti S, Rocco B, Bianchi G. The role of 68Ga-PSMA PET/CT scan in biochemical recurrence after primary treatment for prostate cancer: a systematic review of the literature. *Minerva Urol Nefrol.* 2018 Oct; 70: 462-478

Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA; Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016 Feb; 40: 244-252

Evans JC, Malhotra M, Cryan JF, O'Driscoll CM. The therapeutic and diagnostic potential of the prostate specific membrane antigen/glutamate carboxypeptidase II (PSMA/GCPII) in cancer and neurological disease. *Br J Pharmacol.* 2016 Nov; 173: 3041-3079

Evans JD, Jethwa KR, Ost P, Williams S, Kwon ED, Lowe VJ, Davis BJ. Prostate cancer-specific PET radiotracers: A review on the clinical utility in recurrent disease. *Pract Radiat Oncol*. 2018 Jan - Feb; 8: 28-39

Farolfi A, Gafita A, Calais J, Eiber M, Afshar-Oromieh A, Spohn F, Barbato F, Weber M, Ilhan H, Cervati V, Wetter A, Hadaschik B, Briganti A, Walz J, Pianori D, Fanti S, Haberkorn U, Herrmann K, Fendler WP. ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET Detects Residual Prostate Cancer after Prostatectomy in a Multicenter Retrospective Study. *J Urol*. 2019 Dec; 202: 1174-1181

Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011 Mar 5; 377: 813-822

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

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

Giovacchini G, Giovannini E, Riondato M, Ciarmiello A. PET/CT With ⁶⁸Ga-PSMA in Prostate Cancer: Radiopharmaceutical Background and Clinical Implications. *Curr Radiopharm*. 2018; 11: 4-13

Ghosh A, Wang X, Klein E, Heston WD. Novel role of prostate-specific membrane antigen in suppressing prostate cancer invasiveness. *Cancer Res.* 2005 Feb 1; 65: 727-731

Grassi I, Nanni C, Allegri V, Morigi JJ, Montini GC, Castellucci P, Fanti S. The clinical use of PET with (11)C-acetate. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2012; 2: 33-47

Guberina N, Hetkamp P, Ruebben H, Fendler W, Grueneisen J, Suntharalingam S, Kirchner J, Puellen L, Harke N, Radtke JP, Umutlu L, Hadaschik BA, Hermann K, Forsting M, Wetter A. Whole-Body Intergrated (68Ga)PSMA-11-PET/MR Imaging in Patients with Recurrent Prostate Cancer: Comparison with Whole-Body PET/CT as the Standard of Reference. *Mol Imaging Biol.* 2019 Sep.3. doi: 10.1007/s11307-019-01424-4

Heinzel A, Boghos D, Mottaghy FM, Gaertner F, Essler M, von Mallek D, Ahmadzadehfar H. 68Ga-PSMA PET/CT for monitoring response to 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019 May; 46: 1054-1062

Hellwig D, Moosbauer J, Eilles C, Ga-68-PSMA PET/CT bei Prostatakarzinom, *Akt Urol* 2014; 45: 457-463

Hofman MS, Murphy DG, Williams SG, Nzenza T, Herschtal A, Lourenco RA, Bailey DL, Budd R, Hicks RJ, Francis RJ, Lawrentschuk N. A prospective randomized multicentre study of the impact of gallium-68 prostate-specific membrane antigen (PSMA) PET/CT imaging for staging high-risk prostate cancer prior to curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA study): clinical trial protocol. *BJU Int.* 2018 Nov; 122: 783-793

Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, Severens JL, Barentsz JO. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol.* 2008 Apr; 63: 387-395

Humphrey PA. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. *Histopathology*. 2012 Jan; 60: 59-74

Kabasakal L, Demirci E, Ocak M, Akyel R, Nematyazar J, Aygun A, Halac M, Talat Z, Araman A. Evaluation of PSMA PET/CT imaging using a 68Ga-HBED-CC ligand in patients with prostate cancer and the value of early pelvic imaging. *Nucl Med Commun*. 2015 Jun; 36: 582-587

Kabasakal L, Demirci E, Nematyazar J, Akyel R, Razavi B, Ocak M, Aygun A, Obek C, Kural AR. The role of PSMA PET/CT imaging in restaging of prostate cancer patients with low prostate-specific antigen levels. *Nucl Med Commun*. 2017 Feb; 38: 149-155

Kranzbühler B, Müller J, Becker AS, Garcia Schüler HI, Muehlematter UJ, Fankhauser CD, Kedzia S, Guckenberger M, Kaufmann PA, Eberli D, Burger IA. Detection rate and localization of prostate cancer recurrence using 68Ga-PSMA-11 PET/MRI in patients with low PSA values ≤ 0.5 ng / ml. *J Nucl Med*. 2019 Aug 2. pii: jnumed.118.225276. doi: 10.2967/jnumed.118.225276. [Epub ahead of print]

Lameka K, Farwell MD, Ichise M. Positron Emission Tomography. *Handb Clin Neurol*. 2016; 135: 209-227

Langsteger W, Balogova S, Huchet V, Beheshti M, Paycha F, Egrot C, Janetschek G, Loidl W, Nataf V, Kerrou K, Pascal O, Cussenot O, Talbot JN. Fluorocholine (18F) and sodium fluoride (18F) PET/CT in the detection of prostate cancer: prospective comparison of diagnostic performance determined by masked reading. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Aug; 55: 448-457

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0, 2018,

AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 17.02.2019)

Lippert H, Herbold D, Lippert-Burmester W. Anatomie kurz gefasst. München – Jena: Urban & Fischer, 2007

Loeb S, Gonzalez CM, Roehl KA, Han M, Antenor JA, Yap RL, Catalona WJ. Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen-based screening. *J Urol.* 2006 Mar; 175: 902-906

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

Mattioli AB, Santos A, Vicente A, Queiroz M, Bastos D, Herchenhorn D, Srougi M, Peixoto FA, Morikawa L, da Silva JLF, Etchebere E. Impact of 68GA-PSMA PET / CT on treatment of patients with recurrent / metastatic high-risk prostate cancer - a multicenter study. *Int Braz J Urol.* 2018 Sep-Oct; 44: 892-899

Maurer T, Hadaschik B, Budäus L, Steuber T, Salomon G, Horn T, Herrmann K, Weber M, Giesel FL, Berliner C, Eiber M. PSA increase after definitive therapy. *Urologe A.* 2019 May; 58: 569-582

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

Mawlawi O, Pan T, Macapinlac HA. PET/CT imaging techniques, considerations, and artifacts. *J Thorac Imaging.* 2006 May; 21: 99-110

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

Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, Fossati N, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB, Mason MD, Matveev VB, Moldovan PC, van den Bergh RCN, Van den Broeck T, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Schoots IG, Wiegel T, Cornford P. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent, *Eur Urol.* 2017 Apr; 71: 618-629

Müller J, Ferraro DA, Muehlematter UJ, Garcia Schüler HI, Kedzia S, Eberli D, Guckenberger M, Kroeze SGC, Sulser T, Schmid DM, Omlin A, Müller A, Zilli T, John H, Kranzbuehler H, Kaufmann PA, von Schulthess GK, Burger IA. Clinical impact of 68Ga-PSMA-11 PET on patient management and outcome, including all patients referred for an increase in PSA level during the first year after its clinical introduction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019 Apr; 46: 889-900

Paul R, Knebel C, van Randenborgh H, Kübler H, Alschibaja M, Günther M, Hartung R. Inzidentelles Prostatakarzinom: Kann und soll die radikale Prostatektomie danach empfohlen werden?. *Urologe A.* 2005 Sep; 44: 1052, 1054-1058.

Pereira Mestre R, Treglia G, Ferrari M, Pascale M, Mazzara C, Azinwi NC, Llado' A, Stathis A, Giovanella L, Roggero E. Correlation between PSA kinetics and PSMA-PET in prostate cancer restaging: A meta-analysis. *Eur J Clin Invest.* 2018; Dec 23: e13063

Perico ME, Grasso S, Brunelli M, Martignoni G, Munari E, Moiso E, Fracasso G, Cestari T, Naim HY, Bronte V, Colombatti M, Ramarli D. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) assembles a macromolecular complex regulating growth and survival of prostate cancer cells "in vitro" and correlating with progression "in vivo". *Oncotarget.* 2016 Nov 8; 7: 74189-74202

Perner S, Hofer MD, Kim R, Shah RB, Li H, Möller P, Hautmann RE, Gschwend JE, Kuefer R, Rubin MA. Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression. *Hum Pathol*. 2007 May; 38: 696-701.

Pernthaler B, Kulnik R, Gstettner C, Salamon S, Aigner RM, Kvaternik H. A Prospective Head-to-Head Comparison of ¹⁸F-Fluciclovine With ⁶⁸Ga-PSMA-11 in Biochemical Recurrence of Prostate Cancer in PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2019 Oct; 44: e566-e573

Picchio M, Spinapolice EG, Fallanca F, Crivellaro C, Giovacchini G, Gianolli L, Messa C. [¹¹C]Choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012 Jan; 39: 13-26

Pomykala KL, Czernin J, Grogan TR, Armstrong WR, Williams J, Calais J. Total-body ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT for bone metastasis detection in prostate cancer patients: Potential impact on bone scan guidelines. *J Nucl Med*. 2019 Sep 20. pii: jnumed.119.230318. doi: 10.2967/jnumed.119.230318. [Epub ahead of print]

Poulsen MH, Bouchelouche K, Høilund-Carlsen PF, Petersen H, Gerke O, Steffansen SI, Marcussen N, Svolgaard N, Vach W, Geertsen U, Walter S. [¹⁸F] fluoromethylcholine (FCH) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for lymph node staging of prostate cancer: a prospective study of 210 patients. *BJU Int*. 2012 Dec; 110: 1666-1671

Pound CR, PArtin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 1999 May 5; 281: 1591-1597

Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, Tauber R, Retz M, Heck M, Tamaki N, Schwaiger M, Maurer T, Eiber M. Comparison of bone scintigraphy and ⁶⁸Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Nov; 43: 2114-2121

Roobol MJ, Steyerberg EW, Kranse R, Wolters T, van den Bergh RC, Bangma CH, Schröder FH. A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *Eur Urol.* 2010 Jan; 57: 79-85

Rousseau C, Le Thiec M, Ferrer L, Rusu D, Rauscher A, Maucherat B, Frindel M, Baumgartner P, Fleury V, Denis A, Morel A, Varmenot N, Debeaupuis E, Campion L, Kraeber-Bodéré F. Preliminary results of a ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT prospective study in prostate cancer patients with occult recurrence: Diagnostic performance and impact on therapeutic decision-making. *Prostate.* 2019 Sep; 79: 1514-1522

Sachpekidis C, Kopka K, Eder M, Hadaschik BA, Freitag MT, Pan L, Haberkorn U, Dimitrakopoulou-Strauss A. ⁶⁸Ga-PSMA-11 Dynamic PET/CT Imaging in Primary Prostate Cancer. *Clin Nucl Med.* 2016 Nov; 41: e473-e479

Schumacher G-H, Aumüller G. *Topographische Anatomie des Menschen.* München – Jena: Urban & Fischer, 2004

Schwarzenböck S, Souvatzoglou M, Krause BJ. Choline PET and PET/CT in Primary Diagnosis and Staging of Prostate Cancer. *Theranostics.* 2012; 2: 318-330

Schwenck J, Rempp H, Reischl G, Kruck S, Stenzl A, Nikolaou K, Pfannenbergl C, la Fougère C. Comparison of ⁶⁸Ga-labelled PSMA-11 and ¹¹C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Jan; 44: 92-101

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2019. *Ca Cancer J Clin.* 2019 Jan; 69: 7-34

Sobin L, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumours.* New Jersey: Wiley & Sons, 2009

Sooriakumaran P, Karnes J, Stief C, Copsey B, Montorsi F, Hammerer P, Beyer B, Moschini M, Gratzke C, Steuber T, Suardi N, Briganti A, Manka L, Nyberg T, Dutton SJ, Wiklund P, Graefen M. A Multi-institutional Analysis of Perioperative Outcomes in 106 Men Who Underwent Radical Prostatectomy for Distant Metastatic Prostate Cancer at Presentation. *Eur Urol.* 2016 May; 69: 788-794

Spanoudaki VC, Levin SC (2010). Photo-detectors for time of flight positron emission tomography (ToF-PET). *Sensors (Basel)* 10: 10484–10505.

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

Shukla AK, Kumar U. Positron emission tomography: an overview. *J Med Phys.* 2006 Jan; 31: 13-21

Tateishi U, Morita S, Taguri M, Shizukuishi K, Minamimoto R, Kawaguchi M, Murano T, Terauchi T, Inoue T, Kim EE. A meta-analysis of (18)F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor. *Ann Nucl Med.* 2010 Aug; 24: 523-531

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

Verburg FA, Pfister D, Drude NI, Mottaghy FM, Behrendt FF. PSA levels, PSA doubling time, Gleason score and prior therapy cannot predict measured uptake of [68Ga] PSMA-HBED-CC lesion uptake in recurrent/metastatic prostate cancer. *Nuklearmedizin.* 2017; 56: 225-232

Verze P, Kai T und Lorenzetti S, The role of the prostate in male fertility, health and disease, *Nature Reviews Urology* 13, 379–386

Walsh PC. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *J Urol.* 1997 Oct; 158: 1623-1624

Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, Baum RP, Yildiz A, Beykan S, Kulkarni HR, Lassmann M, Klette I, Eiber M, Schwaiger M, Wester HJ. ⁶⁸Ga- and ¹⁷⁷Lu-labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-targeted theranostic concept and first proof-of-concept human studies. *J Nucl Med.* 2015 Aug; 56: 1169-1176

Wright GL Jr, Grob BM, Haley C, Grossman K, Newhall K, Petrylak D, Troyer J, Konchuba A, Schellhammer PF, Moriarty R. Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen-deprivation therapy. *Urology.* 1996 Aug; 48: 326-334

Zacho HD, Nielsen JB, Haberkorn U, Stenholt L, Petersen LJ. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT for the detection of bone metastases in prostate cancer: a systematic review of the published literature. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2017 Oct 29. [Epub ahead of print]

8. Danksagung

An der allerersten Stelle möchte ich mich beim Professor Dr. med. M. Essler für die Vergabe des Promotionsthemas herzlichst bedanken. Die Beschäftigung mit der Diagnostik des metastasierten Prostatakarzinoms durch die allerneuesten Verfahren hat mich als Mediziner weiter entwickeln lassen. Ich bedanke mich bei ihm für seine Geduld und seine hochpositive Aura. Als die Fertigstellung der Promotion aus beruflichen Gründen längere Zeit gedauert hat, hat er Verständnis gezeigt und meine Moral gestärkt. Ein sehr wertvoller Mitreisender in meiner Weiterbildungsodyssee.

Demnächst möchte ich mich herzlichst beim geschäftsführenden Oberarzt Dr. med. F. Gärtner bedanken; seine bedeutsame Hilfestellung in mehreren Phasen der Dissertation war ein Eckstein dieses Projektes. Des Weiteren, möchte ich den Mitarbeitern der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Bonn ein großes ``Dankeschön`` für ihre Zusammenarbeit sagen.

Wie Telemachos in Homers Odyssee, hatte ich das Glück gehabt, einen Mentor als wohlwollenden Begleiter / Berater während meiner Weiterbildungszeit haben zu dürfen. Mein Mentor hat durch unendliche Diskussionen mich mental gestärkt, damit ich meine Ziele erreichen konnte. Brillianter Arzt, brillianter Mensch, homo universalis.

Dank geht auch an Maria, meine liebevolle beste Hälfte, meine "l' amour de ma vie", welche mich mit unerschöpflicher Geduld während der Studiums- und der Weiterbildungszeit begleitet hat.

Danke an allen. Aus tiefstem Herzen.