



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Nuklearmedizin des Klinikums rechts der Isar

Technische Universität München

Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Weber

**Validierung eines Vorhersagemodells für eine positive
⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT Untersuchung bei Patienten
mit einem frühbiochemischen Rezidiv nach primärer
radikaler Prostatektomie**

Pia Viktoria Kraft

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Lars Maegdefessel

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Matthias Eiber
2. Priv. - Doz. Dr. Matthias Heck

Die Dissertation wurde am 30.10.2020 bei der Technischen Universität eingereicht und
durch die Fakultät für Medizin am 16.02.2021 angenommen

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-----------|--|----------|
| 1. | Einleitung..... | 5 |
| 1.1. | Prostatakarzinom | 5 |
| 1.1.1. | Epidemiologie..... | 5 |
| 1.1.2. | Anatomie und Physiologie | 6 |
| 1.1.3. | Klinische Präsentation | 6 |
| 1.2. | Früherkennung | 7 |
| 1.3. | Primärdiagnostik..... | 8 |
| 1.3.1. | Digital rektale Untersuchung..... | 8 |
| 1.3.2. | Prostata-spezifisches Antigen..... | 8 |
| 1.3.3. | Stanzbiopsie..... | 9 |
| 1.4. | Klassifikationen | 11 |
| 1.4.1. | Gleason Score | 11 |
| 1.4.2. | ISUP Gradierungsgruppe..... | 12 |
| 1.4.3. | Risikogruppenklassifikation nach D'Amico..... | 13 |
| 1.4.4. | TNM-Klassifikation | 14 |
| 1.4.5. | Einteilung nach UICC - Stadien | 15 |
| 1.5. | Konventionelle Therapieformen | 16 |
| 1.5.1. | Das abwartende Verhalten | 16 |
| 1.5.2. | Operative Therapie | 17 |
| 1.5.3. | Strahlentherapie..... | 18 |
| 1.5.4. | Hormontherapie | 19 |
| 1.5.5. | Chemotherapie..... | 19 |
| 1.6. | Rezidiv..... | 20 |
| 1.6.1. | Therapieoptionen bei Rezidiv eines Prostatakarzinoms | 20 |
| 1.6.1.1. | Salvage-Strahlentherapie..... | 21 |
| 1.6.1.2. | Radikale Salvage-Prostatektomie | 21 |
| 1.6.1.3. | ADT-Therapie | 22 |
| 1.7. | Bildgebung in der Diagnostik | 22 |
| 1.7.1. | Ultraschall..... | 22 |
| 1.7.2. | Multiparametrische Magnetresonanztomographie | 23 |
| 1.7.3. | Computertomographie und Magnetresonanztomographie | 24 |
| 1.7.4. | Knochenszintigraphie..... | 24 |
| 1.7.5. | Positronen-Emissions-Tomographie | 24 |
| 1.7.5.1. | Tracer..... | 25 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 1.8. | PSMA-Liganden PET/CT | 26 |
| 1.8.1. | Prostataspezifisches Membranantigen..... | 27 |
| 1.8.2. | ⁶⁸ Ga-PSMA-Ligand | 27 |
| 1.8.3. | Patientenvorbereitung..... | 28 |
| 1.9. | Prädiktionsmodell zur Vorhersage einer suspekten Läsion in der ⁶⁸ Ga-PSMA-Liganden PET/CT | 29 |
| 2. | Hypothese..... | 32 |
| 3. | Material und Methoden | 33 |
| 3.1. | Patientenpopulation..... | 33 |
| 3.2. | ⁶⁸ Ga-PSMA-Liganden PET/CT | 33 |
| 3.3. | Datenanalyse..... | 34 |
| 3.4. | Statistische Analyse | 34 |
| 4. | Ergebnisse..... | 36 |
| 4.1. | Vortestwahrscheinlichkeiten..... | 38 |
| 4.2. | Detektion und Lokalisation der Läsionen..... | 39 |
| 4.3. | Genauigkeit der Prädiktionsmodelle | 41 |
| 4.4. | Validierung der positiven Läsionen..... | 43 |
| 4.5. | Ergebnisse ohne ADT | 44 |
| 5. | Diskussion..... | 45 |
| 6. | Limitationen..... | 51 |
| 7. | Schlussfolgerung | 52 |
| 8. | Zusammenfassung..... | 52 |
| 9. | Tabellenverzeichnis | 54 |
| 10. | Abbildungsverzeichnis | 55 |
| 11. | Formelverzeichnis | 55 |
| 12. | Quellen | 56 |
| 13. | Danksagung | 65 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|--|
| ADT | Androgendeprivationstherapie |
| al | Andere |
| AUC | Area under the curve (Fläche unter der Kurve) |
| CI | Konfidenzintervall |
| cm | Zentimeter |
| CT | Computertomographie |
| CRPC | Kastrationsresistentes Prostatakarzinom |
| DGU | Deutsche Gesellschaft für Urologie |
| DRU | Digital rektale Untersuchung |
| EAU | European Association of Urology |
| et | und |
| F | Fluor |
| FDG | Fluorodeoxyglucose |
| Ga | Gallium |
| Gy | Gray |
| i.e. | id est |
| ISUP | International society of urological pathology (Internationale Gesellschaft der urologischen Pathologie) |
| kD | Kilodalton |
| keV | Kiloelektronenvolt |
| kg | Kilogramm |
| KI | Konfidenzintervall |
| LN | Lymphknoten |
| MBq | Megabecquerel |
| ml | Milliliter |
| mpMRT | Multiparametrische Magnetresonanztomographie |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| n | Anzahl |
| ng | Nanogramm |
| p | p-Wert, Signifikanzwert |
| PC | Prostatakarzinom |
| PET | Positronen Emissions Tomographie |
| p. i. | post injectionem |
| PI-RADS | Prostate Imaging-Reporting and Data System |
| PSA | Prostata-spezifisches Antigen |
| PSMA | Prostata-spezifisches Membranantigen |
| ROC | Receiver operating characteristic (Grenzwertoptimierungskurve) |
| RPE | Radikale Prostatektomie |
| s | Sekunde |
| SNMMI | Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging |
| T | Tesla |

| | |
|------|--|
| TI | time interval, Zeitintervall |
| TRUS | Transrektaler Ultraschall |
| UICC | Union for International Cancer Control (Union für internationale Karzinomkontrolle) |
| V | Version |
| z.B. | zum Beispiel |

1. Einleitung

1.1. Prostatakarzinom

1.1.1. Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist mit 22,7% das häufigste Karzinom bei Männern. Die Prognose für Neuerkrankungen im Jahr 2020 liegt bei 61200 in Deutschland. Trotz steigender Erkrankungsrate zeigt die standardisierte Sterberate seit 2007 einen annähernd stabilen Verlauf. Die Mortalität des Prostatakarzinoms liegt bei 11,6% und somit weit hinter der Mortalität des Lungenkarzinoms, welche bei 23,5% liegt (Robert-Koch-Institut 2019).

Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2016 (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs)

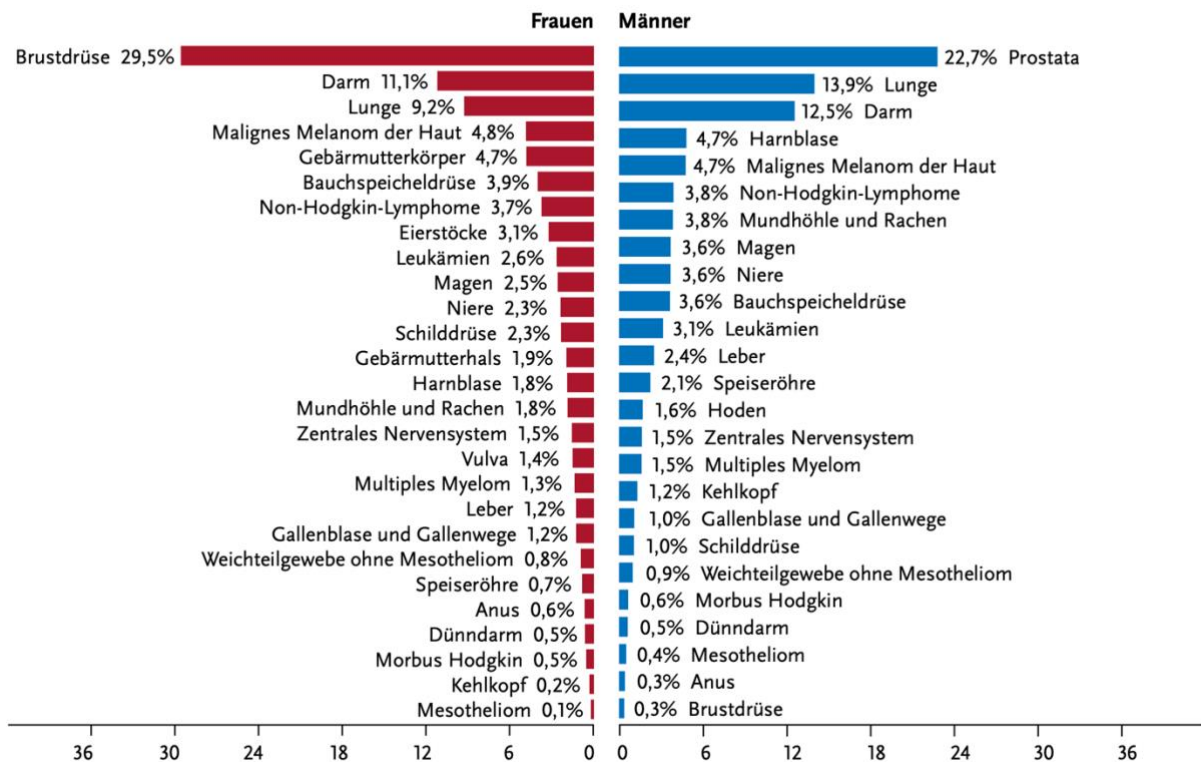


Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen aller Krebserkrankungen in Deutschland 2016 (Robert-Koch-Institut 2019)

Der Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms ist das Alter. Das Risiko einer Neuerkrankung steigt mit jeder Dekade kontinuierlich an. Die Prävalenz beträgt im Alter von unter 30 Jahren 5% und steigt auf 59% im Alter von über 79 Jahren an (Bell et al. 2015).

Die Häufigkeit der Diagnose ist geographisch sehr unterschiedlich. Die höchsten Raten an Neuerkrankungen betreffen Australien, Nordamerika, Nord- und Westeuropa. Die Hauptgründe hierfür sind einerseits höhere Detektionsraten bei weitverbreiteter Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) und andererseits die alternde Bevölkerung (Ferlay et al. 2015).

1.1.2. Anatomie und Physiologie

Die Prostata zählt zu den inneren Geschlechtsorganen des Mannes. Sie liegt im Becken, kaudal der Harnblase und umschließt ringförmig den proximalen Anteil der Urethra. Zu den physiologischen Aufgaben der Prostata zählen die Drüsentätigkeit mit der Produktion von Spermin, Prostaglandinen, Zink, Zitronensäure, Immunglobulinen, Phosphatasen und Proteasen. Diese Substanzen verflüssigen das Sperma, beeinflussen die Motilität der Spermien, führen zu einer Stimulation des Uterus und wirken zusätzlich als Puffersubstanz.

Außerdem fungiert die Prostata als Schaltstelle zwischen den Harn- und Samenwegen und verhindert die retrograde Ejakulation.

Die Prostata kann nach histopathologischen Merkmalen in verschiedene Zonen untergliedert werden, welche von klinischer Relevanz sind. Die Einteilung erfolgt nach McNeal in 5 Zonen: in die Periurethralzone, die anteriore, drüsenfreie Zone, die Transitionszone, die zentrale Zone sowie die periphere Zone (McNeal 1988). Die Transitionszone ist der Hauptursprungsort für die benigne Prostatahyperplasie. Die zentrale Zone macht insgesamt 20% des Drüsengewebes aus und ist kaum anfällig für Karzinome oder andere Pathologien. Die periphere Zone, welche 70% des Organvolumens ausmacht, ist der Hauptursprungsort maligner Tumore der Prostata (Manski 2019).

1.1.3. Klinische Präsentation

Im Frühstadium des Prostatakarzinoms sind die meisten Patienten asymptomatisch. Das Karzinom entsteht am häufigsten in der peripheren Zone der Prostata und führt in der Regel erst in fortgeschrittenen Stadien zu Symptomen. Miktionsbeschwerden können durch die Progredienz der Erkrankung entstehen. Dieses Symptom ist allerdings nicht spezifisch für das Prostatakarzinom und wird häufiger durch

anderweitige Erkrankungen der Prostata bedingt, wie zum Beispiel durch eine benigne Prostatahyperplasie.

Im Stadium des fortgeschrittenen oder metastasierten Prostatakarzinoms können weitere Symptome wie ungewollte Gewichtsabnahme, Anämie, Hämaturie oder Knochenschmerzen hinzukommen. Besondere Aufmerksamkeit sollte Knochenschmerzen gelten, welche durch Knochenmetastasen ausgelöst werden können und häufig als erste Beschwerden auftreten. Außerdem bergen Knochenmetastasen das Risiko pathologischer Frakturen, die im Falle einer Wirbelkörperfraktur mit Verlegung der Hinterkante zu einer Kompression des Rückenmarks führen können. Aus diesem Grund sind zuverlässige Screening-Methoden von großer Bedeutung (Mottet et al. 2019).

1.2. Früherkennung

Ziel der Früherkennung ist das Prostatakarzinom im organbegrenzten Stadium zu diagnostizieren, in dem eine kurative Behandlung möglich ist. Da das Prostatakarzinom in der Regel eine langsame Progression aufweist, profitieren insbesondere Patienten mit einer Lebenserwartung von über 10 Jahren von einer kurativen Therapie (Deutsche-Gesellschaft-für-Urologie 2019). Die aktive Suche nach einem Prostatakarzinom bei asymptomatischen Patienten kann allerdings zu einer Überdiagnose und konsekutiv auch zu einer Übertherapie mit allen hiermit verbundenen Nebenwirkungen führen.

Als Früherkennungsmethoden können die digital rektale Tastuntersuchung und die laborchemische PSA-Bestimmung eingesetzt werden.

Die aktuelle S3-Leitlinie der DGU empfiehlt ab einem Alter von 45 Jahren neben einer ausführlichen Anamnese, die Durchführung einer digital rektalen Tastuntersuchung einmal jährlich. Die PSA-Wert Bestimmung im Blut ist kein Bestandteil der Früherkennung, welche von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen wird. Auf Wunsch des Patienten kann eine Bestimmung dieses laborchemischen Parameters nach ausführlicher Aufklärung des Nutzens und des Risikos durchgeführt werden (Deutsche-Gesellschaft-für-Urologie 2019).

1.3. Primärdiagnostik

Die Bestandteile der Primärdiagnostik für das Prostatakarzinom sind die digital rektale Untersuchung (DRU), die laborchemische PSA-Bestimmung sowie die Stanzbiopsie. Wird die Verdachtsdiagnose eines Prostatakarzinoms bei klinischen oder laborchemischen Auffälligkeiten gestellt, sollte in einem nächsten Schritt die Diagnose mittels Stanzbiopsie verifiziert werden. Anschließend erfolgt die Bestimmung des Tumorausmaßes und die Evaluation der Therapieoptionen.

1.3.1. Digital rektale Untersuchung

Die Prostata steht über die Denonvilliers'sche Faszie in direkter Verbindung mit dem Rektum und ist somit von rektal gut tastbar. Aufgrund der Tatsache, dass maligne Tumore der Prostata häufig von der peripheren Zone ausgehen ist die DRU als Untersuchungsmaßnahme gut geeignet. So können Prostatakarzinome ab einem Volumen über 0,2 ml palpiert werden. In etwa 18% der Fälle wird ein Prostatakarzinom, unabhängig vom PSA-Wert, durch eine DRU nachgewiesen (Richie et al. 1993). Ein auffälliger Tastbefund bei der DRU ist häufig mit einem Tumor einer höheren ISUP-Gradierungsgruppe assoziiert und gilt als Indikation zur Biopsie (Okotie et al. 2007, Gosselaar et al. 2008).

1.3.2. Prostataspezifisches Antigen

Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist eine organspezifische Serinprotease, die physiologisch der Verflüssigung des Ejakulats dient. Die Hauptmenge des prostataspezifischen Antigens befindet sich in der Samenflüssigkeit und wird hier proteolytisch von aktivem PSA in inaktives PSA gespalten. In der Blutbahn werden drei Formen des prostataspezifischen Antigens unterschieden. Das totale PSA (tPSA) setzt sich aus dem freien PSA (fPSA) und dem komplexierten PSA (cPSA) zusammen. Das freie PSA (fPSA) ist ein inaktives PSA und bei dem komplexierten PSA (cPSA) handelt es sich um ein aktives PSA, welches durch Komplexbindung inaktiviert werden kann.

Das totale PSA wird als Screening-Parameter für Tumore verwendet. Dieser Einsatz ist allerdings kontrovers diskutiert, da die Menge an in der Blutbahn vorhandenem PSA interindividuell variiert. Ein Anstieg des Parameters kann nicht nur durch ein

Prostatakarzinom entstehen, sondern auch durch Adenome, Entzündungen oder Manipulation hervorgerufen werden.

Um die Vorhersagegenauigkeit einer möglichen Tumorerkrankung zu erhöhen sollten neben dem allgemeinen PSA-Grenzwert von 4 ng/ml auch die altersabhängigen Grenzwerte, die PSA-Verdopplungszeit, die PSA-Dichte, der Anteil von fPSA an tPSA sowie die PSA-Velocity Beachtung finden (Mottet et al. 2019).

Besonders gut eignet sich dieser Tumormarker zur Erkennung eines Prostatakarzinomrezidivs. Anhand dieses Parameters ist es möglich ein Rezidiv in einem frühen und noch symptomlosen Stadium zu entdecken.

1.3.3. Stanzbiopsie

Die Stanzbiopsie dient der Diagnostik des Prostatakarzinoms. Die Indikation zur Durchführung einer Stanzbiopsie wird gestellt, wenn eine oder mehrere Auffälligkeiten bei der Bestimmung des PSA-Werts, bei der DRU oder in der Bildgebung vorliegen.

Bei der Durchführung einer Prostatastanzbiopsie finden unterschiedliche Verfahren Anwendung. Die Biopsieentnahme kann entweder transrektal oder transperineal erfolgen. Zur genauen Kontrolle und Identifikation der Entnahmestellen wird die Stanzbiopsie bildgebend mittels transrektalen Ultraschalles unterstützt. So werden bei der transrektalen Prostatastanzbiopsie unter ständiger Ultraschallkontrolle mit Hilfe einer Nadel mehrere Proben gewonnen. Nach einem festgelegten, standardisierten Schema werden zehn bis zwölf Gewebezyylinder ausgestanzt. Zusätzlich können Proben aus Bereichen, die im Vorfeld als auffällig identifiziert wurden, entnommen werden. Eine antibiotische Prophylaxe erfolgt vor der Intervention um eine Verschleppung von Darmkeimen während des Eingriffes zu vermeiden (Manski 2019).

Die perineale Biopsie bietet den Vorteil, dass hierbei keine Einschwemmung von Darmbakterien stattfindet. Die Probenentnahme wird über den Damm mit Hilfe eines Templates durchgeführt. Nachteil dieser Methode ist die Notwendigkeit der Narkose aufgrund der ausgeprägten Schmerzhaftigkeit. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit einer Fusionsbiopsie. Hierbei werden die Befunde aus der multiparametrischen Magnetresonanztomographie mit den periinterventionellen Ultraschallbildern korreliert und im Vorfeld auffällige Areale gezielt biopsiert. Gerade Tumore, die sich an unüblichen Stellen entwickeln und der konventionellen Stanzbiopsie entgehen würden,

können so auffindig gemacht werden. Die Leitlinien der EAU empfehlen die gezielte Prostatastanzbiopsie erst im Rahmen einer Rebiopsie (Mottet et al. 2019). Die gewonnenen Gewebeproben werden anschließend histologisch untersucht und nach Gleason beziehungsweise ISUP Gradierungsgruppe klassifiziert.

1.4. Klassifikationen

1.4.1. Gleason Score

Die Einteilung nach Gleason wurde zwischen 1966 und 1974 von Donald Gleason und der Veterans Research Group zur Einschätzung des Malignitätsgrades des Prostatakarzinoms entwickelt (Gleason et al. 1974). Das System bewertet fünf histologische Muster aus denen je nach Häufigkeit des Vorliegens ein Punktwert errechnet wird. Liegt ein Prostatapräparat vor, gehen das häufigste und das zweithäufigste Wachstumsmuster in die Berechnung ein. Im Falle einer Stanzbiopsie werden das häufigste Wachstumsmuster und die Region mit der höchsten Entdifferenzierung berücksichtigt. Ein hoher Gleason Score beschreibt eine hohe Entdifferenzierung der Zellen und deutet auf eine schlechtere Prognose hin. Über die Jahre fand eine stetige Veränderung der Diagnostik und der Therapie des Prostatakarzinoms statt, wodurch auch Anpassungen des Gleason Scores notwendig wurden. Aktuell handelt es sich um die dritte Version aus dem Jahr 2014 (Epstein et al. 2005, Epstein et al. 2016).

| Punkte | Histologische Entdifferenzierung |
|--------|--|
| 1 | Gut umschriebene, mikroskopisch gleich aussehende Drüsenformationen ohne Stromainvasion |
| 2 | |
| 3 | Variable Drüsenformationen mit Stromainvasion der Drüsenzellen, einzelne Drüsen noch identifizierbar |
| 4 | Drüsen nicht mehr einzeln identifizierbar, Drüsenherkunft anhand des kribriformen Wachstumsmusters noch erkennbar |
| 5 | Drüsenherkunft nicht mehr erkennbar, strang- oder haufenartiges Zellwachstum und Tumorzellnester mit zentraler Nekrose |

Tabelle 1: Gleason Score, V3, 2014



Abbildung 2: Gleason Score Pattern nach Epstein et al. 2016

1.4.2. ISUP Gradierungsgruppe

Das Bewertungssystem für das Prostatakarzinom nach Gradierungsgruppe wurde 2013 anhand von Daten des John Hopkins Hospitals entwickelt (Pierorazio et al. 2013). Diese Einteilung bringt im Vergleich zum Gleason Score einige Vorteile: Die Stratifizierung in fünf Abstufungen erlaubt eine genauere Gradschichtung mit der Möglichkeit einer Vorhersage des rezidivfreien Überlebens. Insbesondere bei einem Gleason Score von 7 Punkten besteht prognostisch ein Unterschied ob es sich um einen Tumor mit der Differenzierung 3+4=7a oder 4+3=7b handelt (Schlomm 2016). Ein weiterer Vorteil der Einteilung nach ISUP Gradierungsgruppe im Vergleich zum Gleason Score ist der Einteilungsbeginn mit der Stufe 1. Eine präzise Einschätzung des Schweregrads des Prostatakarzinoms vereinfacht die Patientenkommunikation und reduziert womöglich die Überbehandlung eines trägen Prostatakarzinoms (Epstein et al. 2016). Das neue Gradierungssystem wurde 2016 von der World Health Organisation akzeptiert und die Anwendung wird seitdem empfohlen. Aktuell soll zusätzlich zum Gleason Score auch immer die ISUP Gradierungsgruppe angegeben werden (Gordetsky et al. 2016).

| ISUP Grading Group | Gleason Score |
|--------------------|---------------|
| 1 | ≤ 6 |
| 2 | 3 + 4 |
| 3 | 4 + 3 |
| 4 | 8 |
| 5 | 9 - 10 |

Tabelle 2: ISUP Grading Group, 2014

1.4.3. Risikogruppenklassifikation nach D'Amico

Für die Therapieentscheidung ist die Einschätzung des Tumorstadiums sowie der biologischen Aggressivität des Tumors von Wichtigkeit. Anhand der Klassifikation nach D'Amico wird das klinische Risiko einer Rezidiventstehung eingeschätzt. Die Hauptkriterien, welche zur Einschätzung herangezogen werden, sind der PSA-Wert der Gleason Score und das TNM-Stadium (D'Amico et al. 1998, Mottet et al. 2019).

| Niedriges Risiko | Intermediäres Risiko | Hohes Risiko | |
|--|---|--|--|
| PSA <10 ng/ml | PSA 10-20 ng/ml | PSA >20 ng/ml | jeglicher PSA-Level |
| Und Gleason Score < 7 ISUP grade 1 | Oder Gleason Score 7 ISUP grade 2-3 | Oder Gleason Score >7 ISUP grade 4/5 | jeglicher Gleason Score jegliche ISUP grade |
| Und cT1-2a | Oder cT2b | Oder cT2c | cT3-4 oder cN+ |
| Lokal | | | Lokal fortgeschritten |

Tabelle 3: D'Amicos EAU Risikogruppenklassifikation

1.4.4. TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation ist eine Einteilung, die zum Staging von Tumoren angewandt wird. Die drei Hauptkomponenten sind die Ausdehnung des Primärtumors (T) sowie das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen (N) und Fernmetastasen (M). Zusätzlich können noch weitere Details zu der verbliebenen Tumormasse am Resektionsrand nach der Operation (R), einer möglichen Venen- (V) oder Lymphgefäßinvasion (L) erläutert werden. Darüber hinaus können mithilfe von Präfixen Informationen zur Art der Diagnosesicherung oder einer vorangegangenen Therapie hinzugefügt werden. Exemplarisch stehen das Präfix „c“ für eine klinische Diagnose und das Präfix „p“ für einen pathologisch gesicherten Befund. Folgende Tabelle führt die TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms auf (Mottet et al. 2019).

| TNM-Stadien | |
|-------------|--|
| T1 | klinisch nicht erkennbar a < 5% des untersuchten Präparats b > 5% des untersuchten Präparats c in Stanzbiopsie nachgewiesen |
| T2 | auf die Prostata beschränkt (Kapsel intakt) a < 50 % eines Seitenlappens b > 50% eines Seitenlappens c beide Seitenlappen |
| T3 | extraprostatitisches Wachstum (Kapsel durchbrochen) a extrakapsuläre Ausbreitung b Samenblaseninfiltration |
| T4 | Infiltration von Nachbarorganen |
| N1 | regionärer Lymphknotenbefall |
| M1 | Fernmetastasen a extraregionäre Lymphknotenmetastasen b Knochenmetastasen c weitere Fernmetastasen |

Tabelle 4: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms UICC 2017, 8. Auflage

1.4.5. Einteilung nach UICC - Stadien

Die TNM-Klassifikation kann nach der Union for International Cancer Control (UICC) weiter in vier klinische Stadien unterteilt werden und dient der einfachen Handhabung. Das lokal begrenzte Prostatakarzinom wird in den Stadien I und II zusammengefasst und weist eine gute Prognose auf. Das Stadium III und das nicht metastasierte Stadium IV beschreiben ein lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom. Ein Krankheitsstadium mit Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen entspricht einem fortgeschrittenen oder metastasierten Prostatakarzinom Stadium IV.

| UICC-Stadium | TNM-Stadien |
|--------------|-------------------------------------|
| Stadium I | T1a-T1c, T2a |
| Stadium II | T2b, T2c |
| Stadium III | T3 |
| Stadium IV | T4 oder jedes T+ N1, jedes T +M1 |

Tabelle 5: UICC-Stadien, 2016, 8. Auflage

1.5. Konventionelle Therapieformen

Für die Therapie des Prostatakarzinoms stehen je nach Ausmaß und Stadium der Erkrankung verschiedene Behandlungsmethoden zur Verfügung.

1.5.1. Das abwartende Verhalten

Nicht jeder Patient mit einem lokalen Prostatakarzinom profitiert von einer sofortigen, definitiven Behandlung (Albertsen 2015). Abwartende Verfahren wie „Active Surveillance“ und „Watchful Waiting“ sind konservative Therapiestrategien die als Zielsetzung die Reduzierung der Übertherapie und Vermeidung des Verlusts an Lebensqualität haben (Godtman et al. 2013).

Das Konzept der „Active Surveillance“, der aktiven Überwachung, ist ein kurativer Therapieansatz mit dem Ziel unnötige Behandlungen zu vermeiden. Diese Therapieoption kann Patienten mit einem lokalisierten Tumor, im Stadium T1c bis cT2a, angeboten werden. Außerdem müssen Kriterien wie ein Gleason Score von 6 Punkten sowie ein laborchemischer PSA-Wert gleich oder kleiner 10 ng/ml erfüllt sein. Zusätzlich dürfen maximal zwei Stanzbiopsiekerne Krebszellen aufweisen und die Tumorlast darf in keiner positiven Biopsiestanze über 50% betragen (Klotz 2005). Strukturierte Überwachungsprogramme mit engmaschigen Kontrollen sollen einen Tumorprogress rechtzeitig erkennen und den noch behandelbaren Tumor einer kurativen Therapie zuführen (Bruinsma et al. 2017). Das Konzept der „Active surveillance“ sieht in den ersten zwei Jahren digital rektale Untersuchungen und PSA-Wert Messungen in dreimonatigen Intervallen vor. Ist in diesen zwei Jahren keine Progression erkennbar, wird das Intervall der PSA-Kontrollen auf sechs Monate erhöht. Eine Wiederholung der Prostatabiopsie wird alle 12 bis 18 Monate empfohlen. Der Abbruch der aktiven Überwachungstherapie und die Einleitung einer aktiven Therapie erfolgt bei Zutreffen folgender Kriterien: Verdoppelung des PSA-Werts in weniger als 3 Jahren, Anstieg des PSA-Werts über 10 ng/ml, Gleason Score über 6 oder der Wunsch des Patienten nach einem aktiven Vorgehen. Außerdem spielt die voraussichtliche Lebenserwartung bei der Auswahl der Therapie eine große Rolle (Mottet et al. 2019).

Bei der Behandlungsstrategie „Watchful Waiting“ handelt es sich hingegen um eine palliative Behandlungsoption. Diese eignet sich für Patienten mit einer unter zehn Jahren begrenzten Lebenserwartung und einem wenig aggressiven Tumor sowie für Patienten, denen kein kuratives Verfahren angeboten werden kann. Das Ziel dieses Konzeptes ist dem Patienten die bestmögliche Lebensqualität mit Hilfe von symptomorientierten Behandlungen zu ermöglichen (Carter et al. 2007). Treten beim Fortschreiten der Erkrankung den Patienten in seiner Lebensqualität beeinträchtigende Symptome auf, können diese aktiv therapiert werden. Beispielsweise können Knochenschmerzen aufgrund von Metastasen durch eine Strahlentherapie gelindert werden oder obstruktive Harnbeschwerden durch eine transurethrale Resektion der Prostata erleichtert werden (Mottet et al. 2019).

1.5.2. Operative Therapie

Die radikale Prostatektomie ist eine primäre Therapieoption bei lokalisiertem Prostatakarzinom mit kurativem Ansatz. Ziel dieser Operation ist die vollständige Resektion des Malignoms unter Erhaltung der Kontinenz und Potenz (Bianco et al. 2005). Voraussetzung dafür ist eine Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren. Bei diesem Verfahren wird die Prostata mit intakter Kapsel inklusive der Samenblasen entfernt. Weiter folgt eine vesiko-urethrale Anastomose sowie eine Staging-Lymphadenektomie. Auf eine Lymphadenektomie kann bei Patienten mit einem niedrigen Risiko, definiert als ein Tumorstadium T1c, ein PSA-Wert unter 10 ng/ml und ein Gleason Score von unter oder gleich 6 Punkten verzichtet werden. Im Falle einer Lymphknotenbeteiligung wird hingegen die Operation mit ausgedehnter, bilateraler Lymphadenektomie durchgeführt (Manski 2019, Mottet et al. 2019).

Es bestehen verschiedene Operationstechniken zur Durchführung einer radikalen Prostatektomie: offen-chirurgisch mit perinealem oder retropubischen Zugang, laparoskopisch oder roboter-assistiert. Bisher konnte für keine Operationstechnik eine eindeutige Überlegenheit hinsichtlich Komplikationsraten und Tumorkontrolle nachgewiesen werden. Die Datenlage zum Vergleich der verschiedenen operativen Verfahren ist allerdings weiterhin nicht optimal (Tooher et al. 2006). Die Komplikationsraten der unterschiedlichen Verfahren variieren je nach Erfahrung des Operateurs (Nuttall et al. 2004, Barocas et al. 2010).

Postoperativ sollte der PSA-Wert innerhalb von wenigen Tagen bis Wochen bei einer Halbwertszeit von 48 bis 72 Stunden unter die Nachweisgrenzen fallen. Ein persistierender PSA-Wert nach radikaler Prostatektomie stellt einen wichtigen Prognosefaktor dar, da eine Korrelation mit einer höheren Rate an Fernmetastasen und einem schlechteren Gesamtüberleben besteht (Wiegel et al. 2015). Eine Persistenz der initialen PSA-Werte beziehungsweise ein kontinuierlicher PSA-Nachweis über 0,1 ng/ml nach einer radikalen Prostatektomie tritt bei 5-20% der Patienten auf (Mottet et al. 2019). Ursächlich hierfür können eine persistierende lokale Erkrankung nach unvollständiger Karzinomresektion oder Metastasen sein.

1.5.3. Strahlentherapie

Die Strahlentherapie stellt eine weitere, kurative Therapiemethode bei lokalisiertem Prostatakarzinom dar. Die Therapie kann in Form einer externen, perkutanen Strahlentherapie oder einer lokal applizierten Brachytherapie durchgeführt werden.

Für die perkutane Strahlentherapie wird in der S3 - Leitlinie der DGU eine Gesamtdosis von 74 bis 80 Gy empfohlen. Die ProtecT-Studie konnte keine Unterlegenheit der Strahlentherapie im Vergleich zum operativen Verfahren nachweisen. Somit kann die Radiotherapie als äquivalentes Therapieverfahren angesehen werden (Hamdy et al. 2016).

Neben der perkutanen Strahlentherapie besteht auch die Option einer Brachytherapie. Hier wird zwischen einer „low dose“ und „high dose“ Brachytherapie unterschieden. Bei der „low dose“ Brachytherapie erfolgt eine permanente Implantation von kleinen Seeds in das Prostatagewebe. Diese enthalten Niedrig-Energie-Gamma-Strahler Iod¹²⁵ oder Palladium¹⁰³. Aufgrund der geringen Reichweite der Strahlen können hohe lokale Dosiswerte bei geringer Belastung der Nachbarorgane und daraus folgend auch weniger Nebenwirkungen erreicht werden. Dieses Therapieverfahren wird allerdings nur für lokal begrenzte Tumorstadien mit einem niedrigen Risikoprofil empfohlen. Bei der „high dose“ Brachytherapie wird Iridium¹⁹² temporär in das Prostatagewebe eingebracht und mit einer perkutanen Strahlentherapie kombiniert (Mottet et al. 2019).

1.5.4. Hormontherapie

Das Prostatakarzinom ist ein testosteronabhängiger Tumor. Diese Tatsache bildet die Grundlage für eine Behandlung mittels Hormontherapie. Die testosteronsenkende Therapie kann durch eine chirurgische Kastration, eine bilaterale Orchiektomie oder durch eine pharmakologische Kastration erreicht werden. Das Ziel der Androgendeprivationstherapie (ADT) ist die Wirkung von Androgenen auf die Prostata zu verringern (Pagliarulo et al. 2012). Anti-Androgene sind Wirkstoffe, welche die Produktion von Androgenen im Hoden hemmen oder die prostatistischen Androgenrezeptoren durch konkurrierende Verbindungen blockieren und somit eine Androgenwirkung im Körper verhindern. Mit einer Kombination dieser beiden Methoden kann eine vollständige Androgenblockade erreicht werden.

Die Indikation für den Beginn einer Hormontherapie besteht bei einem metastasierten Tumorstadium pN1 oder M1.

Bisher konnte keine Studie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens durch eine ADT nachweisen, lediglich der Zeitpunkt bis zur Progression konnte verzögert werden (Messing et al. 2006).

1.5.5. Chemotherapie

Die Chemotherapie wird als palliative Therapieoption bei kastrationsresistentem Prostatakarzinom eingesetzt. Die Indikationsstellung sollte interdisziplinär getroffen werden. Aufgrund der hohen Toxizität und der vielfachen Nebenwirkungen sollte die Therapie nur angewendet werden, wenn hierdurch ein Vorteil für den Patienten entsteht (Deutsche-Gesellschaft-für-Urologie 2019).

1.6. Rezidiv

Rezidiv bedeutet das Wiederauftreten eines Tumors nach einer primär erfolgreichen Krebsbehandlung. Zur Erkennung eines Rezidivs ist eine regelmäßige Nachsorge von großer Wichtigkeit. Hierzu eignen sich besonders die Bestimmung und die Beachtung der Dynamik des PSA-Werts. Nach erfolgreicher Karzinomresektion beträgt das empfohlene Kontrollintervall initial vier Monate, nach zwei Jahren erfolgen halbjährliche Kontrollen. Bei unauffälligen Werten in den ersten fünf Jahren sind schließlich jährliche Kontrollen ausreichend. Bildgebende Verfahren oder eine DRU sollten nur bei konkretem Verdacht auf ein Rezidiv eingesetzt werden (Deutsche-Gesellschaft-für-Urologie 2019).

Obwohl eine radikale Prostatektomie eine kurative Behandlung darstellt, liegt die Rezidivrate fünf Jahre nach der Operation zwischen 7 und 50% (Leyh-Bannurah et al. 2017, Pompe et al. 2017). Ein erster Hinweis auf ein mögliches Rezidiv ist ein Anstieg des PSA-Werts.

Ein biochemisches Rezidiv nach radikaler Prostatektomie ist definiert als ein klinisch relevanter PSA-Wert Anstieg von über 0,2 ng/ml in zwei aufeinanderfolgenden Messungen. Bei Patienten mit einer Strahlentherapie als primäre Therapieform wird die zweimalige Messung eines PSA-Werts von mindestens 2 ng/ml oberhalb des niedrigsten PSA-Werts, dem sogenannten Nadir, als ein biochemisches Rezidiv gewertet. Wurde die Diagnose eines biochemischen Rezidivs gestellt, ist die Detektion und Lokalisation des Rezidivs für das weitere Therapiemanagement von großer Bedeutung (Bott 2004, Mottet et al. 2011). Grundsätzlich werden die Tumorrezidive in Lokalrezidive, lokal fortgeschrittene Rezidive und systemische Rezidive eingeteilt.

1.6.1. Therapieoptionen bei Rezidiv eines Prostatakarzinoms

Beim Auftreten eines Prostatakarzinomrezidivs stehen verschiedene Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Die Wahl des jeweiligen Therapieverfahrens ist abhängig von der durchlaufenen Primärtherapie, der Lokalisation und der Ausdehnung des Rezidivs sowie der Lebenserwartung der Patienten. Neben diesen Faktoren ist der Behandlungswunsch des Patienten ausschlaggebend.

1.6.1.1. Salvage-Strahlentherapie

Patienten mit einem biochemischen Rezidiv nach radikaler Prostatektomie (RPE) wird gemäß der aktuellen S3-Leitlinie der DGU eine Salvage-Strahlentherapie empfohlen (Deutsche-Gesellschaft-für-Urologie 2019). Die Strahlentherapie wird in frühen Stadien der Erkrankung eingesetzt, wenn möglich bei PSA-Werten unter 0,5 ng/ml. Die Mehrheit dieser Patienten erhält eine Salvage-Strahlentherapie ohne vorhergehende lokale Bildgebung. Folgende Faktoren sind in der Literatur mit dem Auftreten eines lokal begrenzten Rezidivs assoziiert: ein PSA-Rezidiv mehr als zwei Jahre nach einer RPE, ein initialer Gleason Score von unter 8, ein PSA-Abfall unter 1 ng/ml nach der RPE, keine Samenblasen- oder Lymphknotenbeteiligung sowie ein positiver Resektionsrand (R1-Resektion). Beim Vorliegen dieser Faktoren zeigt sich eine gute Regression des PSA-Werts auf die Salvage-Strahlentherapie. Ein Absinken des PSA-Werts unter die Nachweisgrenze kann bei 60% der Patienten durch einen frühzeitigen Therapiestart erzielt werden (Wiegel et al. 2009). Allerdings ist die Strahlentherapie auch mit Nebenwirkungen verbunden und sollte erst nach sorgfältiger Überprüfung der Indikation, der Lebenserwartung sowie der Komorbiditäten des Patienten eingesetzt werden (Deutsche-Gesellschaft-für-Urologie 2019).

1.6.1.2. Radikale Salvage-Prostatektomie

Tritt ein Lokalrezidiv bei Patienten nach primärer Strahlentherapie auf stellt die radikale Salvage-Prostatektomie eine Therapieoption dar. Allerdings kommt es in diesem Patientenkollektiv aufgrund der postradiogenen, fibrotischen Veränderungen im Operationsgebiet häufiger zu Komplikationen als bei Patienten, die eine primär chirurgische Versorgung erhielten. Grundsätzlich sollte diese Therapieoption nur Patienten mit geringen Komorbiditäten und einer Lebenserwartung über zehn Jahren angeboten werden. Außerdem sollten folgende Kriterien erfüllt sein: ein PSA-Wert unter 10 ng/ml, eine ISUP Gradierungsgruppe kleiner als 2 oder 3 sowie keine Metastasierung des Karzinoms (Chade et al. 2012).

1.6.1.3. ADT-Therapie

Die Hormontherapie kann auch als palliative Therapieoption bei metastasiertem Prostatakarzinom eingesetzt werden. Die Anwendung weist keine Unterschiede zur primären Therapie auf. Das individuelle Risiko-Nutzen-Profil muss für einen frühzeitigen Einsatz bei asymptomatischen Patienten abgewogen werden. Dahingegen gilt die Empfehlung bei symptomatischen Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom sofort mit einer Androgendeprivationstherapie zu beginnen, da der frühzeitige Einsatz das progressionsfreie Überleben verlängern kann (Kunath et al. 2019).

1.7. Bildgebung in der Diagnostik

1.7.1. Ultraschall

Der transrektale Ultraschall (TRUS) eignet sich vornehmlich zur Bestimmung des Prostatavolumens. Anhand der Befunde der Sonographie kann der PSA-Wert besser interpretiert und eingeschätzt werden. Zudem erfüllt der transrektale Ultraschall eine unabdingbare, unterstützende Funktion während der Prostatastanzbiopsie. Im Rahmen der Tumordiagnostik spielt diese Modalität aufgrund ihrer geringen Sensitivität und Spezifität nur eine untergeordnete Rolle (Flanigan et al. 1994).

1.7.2. Multiparametrische Magnetresonanztomographie

Bei der magnetresonanztomographischen Darstellung der Prostata findet die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) Anwendung. Das Ziel der mpMRT ist die Erstellung eines idealen dreidimensionalen Prostatabildes, welches hochauflösende, morphologische Sequenzen mit funktionellen Methoden kombiniert. Zur optimalen Detektion von Läsionen sollten hochauflösende T2-gewichtete Sequenzen kombiniert mit diffusionsgewichteten (DW-MRT) und dynamischen, kontrastmittelgestützten Sequenzen (DCE-MRT) oder alternativ mit einer Protonen-MR-Spektroskopie (1H-MRS) eingesetzt werden (Franiel 2011). Die Bilder werden anschließend anhand des einheitlichen Befundsystems „Prostate Imaging-Reporting and Data System“ (PI-RADS) interpretiert. Diese standardisierte Befundung wurde erstmalig 2012 von der „European Society of Urogenital Radiology“ herausgegeben und seitdem mehrfach überarbeitet (Turkbey et al. 2019). Bei der Klassifikation wird jeder suspekten Läsion im Prostataparenchym ein Punktwert zwischen eins und fünf zugeteilt. Die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines klinisch signifikanten Karzinoms steigt mit der Höhe des Werts (Vargas et al. 2016). Die mpMRT Untersuchung sollte vor einer Re-Biopsie, bei steigenden beziehungsweise auffälligen PSA-Werten oder eines suspekten DRU-Tastbefundes durchgeführt werden (Mottet et al. 2019, Richenberg et al. 2019).

| PI – RADS Scoring Schema | Klinisches Vorliegen eines signifikanten Karzinoms |
|---------------------------------|---|
| PI – RADS 1 | sehr unwahrscheinlich |
| PI – RADS 2 | unwahrscheinlich |
| PI – RADS 3 | fragwürdig |
| PI – RADS 4 | wahrscheinlich |
| PI – RADS 5 | sehr wahrscheinlich |

Tabelle 6: PI-RADS, V2.1, 2014

1.7.3. Computertomographie und Magnetresonanztomographie

Die EAU empfiehlt in ihrer Leitlinie die Durchführung einer abdomino-pelvinen Schnittbildgebung zur Komplettierung des Stagings bei Patienten der intermediären oder hohen Risikogruppe nach D'Amico. In diesen Fällen wird eine Computertomographie oder eine Magnetresonanztomographie durchgeführt (Mottet N. 2019).

Die Beurteilung der potentiellen Lymphknotenmetastasen erfolgt ausschließlich anhand morphologischer Aspekte. Hierbei gilt das Hauptaugenmerk der Größe der Lymphknoten. Pelvine Lymphknoten werden ab einer Größe von 8 bis 10mm als suspekt gewertet (Hovels et al. 2008). Allerdings ist die Sensitivität dieser Methode relativ beschränkt, da knapp 80% der Lymphknotenmetastasen kleiner als 8 mm sind und der rein morphologischen Auswertung somit entgehen (Heesakkers et al. 2008).

1.7.4. Knochenszintigraphie

Die Fernmetastasierung des Prostatakarzinom erfolgt am häufigsten ossär. Zur Beurteilung von Knochenmetastasen ist die Knochenszintigraphie die Methode der Wahl. Hierzu wird dem Patienten der metastabile Tracer Technetium^{99m} intravenös verabreicht, welcher sich in Knochenanteilen mit erhöhtem Stoffwechsel anreichert. So können Knochenmetastasen der Bildgebung zugänglich gemacht werden. Faktoren wie der PSA-Wert, das klinische Stadium und die ISUP Gradierungsgruppe des Karzinoms beeinflussen signifikant die Detektionswahrscheinlichkeit von Läsionen in der Szintigraphie (Briganti et al. 2010). Die Sensitivität des Verfahrens beträgt 79% bei einer Spezifität von 82% (Shen et al. 2014).

1.7.5. Positronen-Emissions-Tomographie

Die Positronen-Emissions-Tomographie ist eine Bildgebungsmodalität, die funktionelle Prozesse des Organismus mit Hilfe radioaktiv markierter Substanzen visualisiert. Das Radiopharmakon besteht aus einer biologischen Substanz gekoppelt an einen Positronen-Strahler. Während der Untersuchung wird ein ausgewähltes Radiopharmakon intravenös appliziert. Das instabile Radionuklid zerfällt kontinuierlich und emittiert dabei Positronen. Die Vernichtungsstrahlung wird bei der Untersuchung zur Detektion genutzt. Diese Strahlung besteht aus zwei Photonen, die bei der

Vernichtung eines Positrons nach der Kollision mit einem Elektron entstehen. Die Photonen werden hochenergetisch mit einer charakteristischen Energie von 511 keV im Winkel von 180° zueinander freigesetzt. Mit einem Detektorring kann durch eine koinzidente Registrierung der beiden γ -Quanten das Zerfallsereignis nachgewiesen werden. Eine Koinzidenz wird detektiert, wenn ein paarweises Signal von zwei einander gegenüberliegenden Szintillationskristallen innerhalb von 5 bis 12 Nanosekunden registriert wird. Die Erstellung eines dreidimensionalen PET-Bildes erfolgt anschließend über die Rückrechnung der zeitlichen und räumlichen Verteilung der Zerfallsereignisse. Innerhalb eines Koinzidenzzeitfensters können auch zufällige Ereignisse detektiert werden, weshalb neben der Berechnung der tatsächlichen Ereignisse eine Korrektur der Störanteile erfolgen muss (Reiser et al. 2017).

Mit der Einführung der PET/CT wurde eine hybride Bildgebung geschaffen, die in der Lage ist Morphologie und Stoffwechselprozesse in einem Bild darzustellen. Der große Vorteil dieser Bildgebungsmodalität liegt in der Kombination der hochauflösenden anatomischen Information der CT und der zusätzlichen funktionellen Information der PET.

Bezogen auf das Prostatakarzinom besitzt die PET/CT einen besonderen Stellenwert in der Rezidivsuche und der Lokalisation von Metastasen. Die Fusion der morphologischen Standardbildgebung mit der funktionellen Bildgebung der PET ermöglichte eine verbesserte Genauigkeit sowie eine höhere Sensitivität und Spezifität bei der Bildauswertung (Maurer et al. 2016).

1.7.5.1. Tracer

Die weitverbreitete, funktionelle Bildgebung von Krebserkrankungen mit ^{18}F -FDG PET/CT spielt in der Primär- und Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms eine untergeordnete Rolle (Jadvar 2016). Ein weiterer Tracer, welcher in der PET-Bildgebung des Prostatakarzinoms angewendet wird, ist das ^{18}F -Cholin. Dieser Tracer wird aufgrund einer Hochregulation der Schlüsselenzyme des Cholinstoffwechsels vermehrt in Prostatakarzinomzellen aufgenommen (Ramirez de Molina et al. 2002). In der Literatur werden Sensitivitätsraten zwischen 64% und 100% sowie Spezifitätsraten zwischen 47% und 90% zur lokalen Tumordetektion beschrieben (Vali et al. 2015). Allerdings wird die ^{18}F -Cholin PET/CT weder für die Primärdiagnostik noch für das Staging des Prostatakarzinoms empfohlen (Mottet et al.

2019). Diese Untersuchung wird primär in der Rezidivdiagnostik eingesetzt. Die Detektionsraten eines Rezidivs mittels ^{18}F -Cholin PET/CT liegen bei Patienten mit PSA Werten unter 1 ng/ml unter 20% (Pelosi et al. 2008). Aus diesem Grund wird diese Untersuchung bei Patienten mit niedrigen PSA-Werten nicht empfohlen. (Picchio et al. 2011).

1.8. PSMA-Liganden PET/CT

Der Durchbruch der PET Bildgebung im Bereich des Prostatakarzinoms gelang mit der Einführung radioaktiv markierter PSMA-Liganden und der hybriden Bildgebung. Der ^{68}Ga -markierte PSMA-Ligand stellt einen hochspezifischen Tracer dar, welcher eine präzise Diagnostik auf nicht invasivem Weg ermöglicht (Eiber et al. 2015). Markierte PSMA-Liganden besitzen insbesondere bei Patienten mit einem frühen biochemischen Rezidiv eine deutliche Überlegenheit gegenüber der Bildgebung mit ^{18}F -Cholin (Afshar-Oromieh et al. 2014, Morigi et al. 2015). In der PET/CT mit dem Tracer ^{68}Ga -PSMA-11 konnte bei Patienten mit PSA-Werten unter 0,5 ng/ml eine Nachweisrate von 50% zur Detektion karzinomverdächtiger Läsionen erreicht werden. Die PET/CT mit ^{18}F -Cholin als Tracer erreichte im Vergleich dazu eine Detektionsrate von 12,5%. Die Überlegenheit der ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET/CT konnte auch bei höheren PSA-Werten zwischen 0,5 ng/ml und 2 ng/ml gezeigt werden mit einer Nachweisrate von 69% gegenüber einer Nachweisrate von 31% in der Bildgebung mit dem Tracer ^{18}F -Cholin (Morigi et al. 2015).

Die Wertigkeit der ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET/CT zur Identifizierung von Metastasen beim frühen biochemischen Rezidiv wurde durch rezente Studienergebnisse weiter bestärkt (Farolfi et al. 2019). Im Jahr 2019 wurde die Empfehlung zur Durchführung einer PSMA-Liganden PET/CT bei Patienten mit einem PSA-Rezidiv nach radikaler Prostatektomie erstmalig in den EAU-Guidelines verankert (Mottet et al. 2019). Die Empfehlung besteht für Patienten mit PSA-Werten größer als 0,2 ng/ml und der Voraussetzung, dass die Untersuchung das Therapieprozedere beeinflusst. Die durch die Hybridbildgebung zusätzlich gewonnenen Informationen über die Lokalisation und die Ausbreitung des Karzinoms beeinflussen insbesondere die Therapie von Patienten mit niedrigen PSA-Werten (Grubmuller et al. 2018, Farolfi et al. 2019).

Das positive Outcome der individualisierten Therapie muss allerdings in weiteren Studien überprüft werden.

1.8.1. Prostataspezifisches Membranantigen

Das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) ist ein Membranglykoprotein mit helikaler Transmembranstruktur. Dieses konnte 1987 durch Horoszewicz et al. mit Hilfe des monoklonalen Antikörpers 7E11 nachgewiesen werden (Horoszewicz et al. 1987). Anschließend waren es Israeli et al., die 1994 das 100kD schwere PSMA-Glykoprotein präsentierten (Israeli et al. 1993, Israeli et al. 1994).

Die PSMA-Expression in benignem Prostatagewebe erfolgt vor allem zytoplasmatisch. Hierbei handelt es sich um eine verkürzte Form des PSMA, das sogenannte PSM', dessen genaue Funktion noch nicht bekannt ist (Chang et al. 2000). Physiologisch können auch außerhalb von Prostatagewebe niedrige Expressionen an PSMA nachgewiesen werden, zum Beispiel in den proximalen Nierentubuli, in den Astrozyten und den Schwann-Zellen des zentralen Nervensystems und im jejunalen Bürstensaum des Dünndarms (Kinoshita et al. 2006).

Im Vergleich zu einer sonst geringen Expression im gesunden menschlichen Gewebe wird dieses Antigen an der Zelloberfläche von Prostatakarzinomzellen vermehrt exprimiert (Bostwick et al. 1998, Sweat et al. 1998). In Studien konnte gezeigt werden, dass das PSMA-Expressionsniveau nach Stadium und Grad des Tumors steigen kann (Silver et al. 1997, Chang 2004, Perner et al. 2007). Dadurch ist das PSMA ein ideales Zielobjekt einerseits für eine genaue Diagnostik, andererseits für zielgerichtete Therapieverfahren.

1.8.2. ⁶⁸Ga-PSMA-Ligand

Der ⁶⁸Ga-markierte PSMA-Ligand wurde erstmalig an der John-Hopkins-Universität in Baltimore synthetisiert und in präklinischen Modellen validiert (Banerjee et al. 2010). In weiterer Folge entwickelte 2011 die deutsche Arbeitsgruppe Eder et. al. im deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg ⁶⁸Ga-PSMA-11 für die klinische Bildgebung. Beim ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden handelt es sich um einen synthetisch hergestellten niedermolekularen PSMA-Inhibitor der an extrazellulären Substratbindungsstellen des PSMA bindet. Durch die Koppelung der niedermolekularen Verbindungen an Radioisotope, wie ⁶⁸Gallium, können Läsionen der Bildgebung zugänglich gemacht werden (Afshar-Oromieh et al. 2013). Dieser Tracer weist eine besonders hohe Affinität zu menschlichem PSMA auf (Eder et al. 2012).

1.8.3. Patientenvorbereitung

Die richtige Indikationsstellung sowie die Aufklärung der Patienten sind der Grundstein jeder Untersuchung. Die PET/CT Untersuchung mit einem PSMA-Liganden muss nicht in nüchternem Zustand erfolgen und die Patienten dürfen vor der Untersuchung ihre Dauermedikation einnehmen. Auf eine gute Hydrierung und eine Entleerung der Harnblase direkt vor der Bildakquisition sollte geachtet werden, da die Ausscheidung des ^{68}Ga -PSMA-Liganden renal erfolgt. Trotz dieser Maßnahmen kann es zu sogenannten „Halo Artefakten“ im PET kommen. Diese entstehen durch eine hohe Tracer-Restaktivität im Harnsystem und können folglich zu falsch positiven Bildbefunden führen (Fendler et al. 2017).

Die Injektion von ^{68}Ga -PSMA-11 erfolgt intravenös in einer Menge von etwa 1,8-2,2 MBq pro Kilogramm Körpergewicht. Das Zeitintervall zwischen Applikation des Tracers und Bildakquisition sollte im optimalen Fall 60 Minuten betragen, der empfohlene Zeitraum liegt zwischen 50 bis 100 Minuten. Führt die Aufnahme nach einer Stunde zu einem inkonklusiven Befund kann eine weitere Aufnahme circa drei Stunden post injectionem angeschlossen werden. Diese Spätaufnahme kann helfen Läsionen in nächster Nähe zu den ableitenden Harnwegen oder Läsionen mit langsamer Anreicherung des Tracers zu detektieren (Afshar-Oromieh et al. 2013).

1.9. Prädiktionsmodell zur Vorhersage einer suspekten Läsion in der ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT

Als Entscheidungshilfe für die Durchführung einer ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT können der Ärztin oder dem Arzt Nomogramme dienen. Bei einem Nomogramm handelt es sich um eine graphische Darstellung mathematischer Formeln und es ermöglicht das approximative Ablesen einer bestimmten Zielgröße. Die Darstellung und die Erklärung dieser können im Gespräch mit Patienten sehr hilfreich sein.

Das erste Vorhersagemodell zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit einer positiven ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT Untersuchung bei Patienten mit einem biochemischen Rezidiv wurde 2018 von Rauscher et al. publiziert (Rauscher et al. 2018).

Ziel dieser retrospektiven Studie war es anhand multipler, klinischer Parameter die Wahrscheinlichkeit einer Bildpositivität in der ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT abschätzen zu können, um so eine optimale Patientenauswahl zu erreichen. Hierzu wurden ausschließlich Patienten mit einem frühbiochemischen Rezidiv, i.e. PSA-Werten zwischen 0,2 und 1 ng/ml und einer radikalen Prostatektomie als primäre Therapie selektiert. Anhand univariater und multivariater Regressionsanalysen wurden verschiedene klinische Variablen als positive Prädiktionsfaktoren identifiziert. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung der Publikation handelte es sich um das umfangreichste und homogenste Patientenkollektiv zu dieser Fragestellung.

Die univariate Analyse ergab folgende klinische Parameter als signifikante Prädiktionsvariablen: der PSA-Wert, das T- und N-Stadium, das initiale Stadium nach ISUP Gradierungsgruppe sowie eine vorangegangene Strahlentherapie oder ADT. In der multivariaten Analyse konnten lediglich die Höhe des PSA-Werts sowie die Information, ob eine antiandrogene Therapie innerhalb der letzten sechs Monate vor der Bildgebung erfolgte als statistisch signifikante Vorhersagevariablen identifiziert werden.

Rauscher et al. entwickelten ein Prädiktionsmodell mit einer kompakten Formel („Compact model“) und einer ausführlichen Formel („Comprehensive model“). Das „Compact model“ enthält die drei wichtigsten Prädiktoren zur Vorhersage einer positiven ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT Untersuchung. Zu diesen zählen der PSA-Wert vor der PET/CT, eine ADT sowie das Stadium des Primärtumors nach ISUP Gradierungsgruppe. Das „Comprehensive model“ berücksichtigt folgende klinische

Variablen: den aktuellen PSA-Wert, das TNM-Stadium, die ISUP Gradierungsgruppe des Primärtumors, die Information ob eine vorangegangene Strahlentherapie erfolgt ist und das Zeitintervall bis zum Auftreten eines biochemischen Rezidivs.

In die Berechnung der Vortest-Wahrscheinlichkeit gehen der PSA-Wert und das Zeitintervall in Jahren als absolute Zahlenwerte ein. Alle anderen Variablen werden binär codiert. Das Vorhandensein beziehungsweise die Abwesenheit eines Merkmals wird mit dem Wert 1 oder 0 angegeben. Hat zum Beispiel eine Strahlentherapie stattgefunden oder betrug die ISUP Gradierungsgruppe mehr als 4 gehen diese Informationen mit dem Wert „1“ in die Formel ein. Fehlen diese Merkmale erhalten sie den Wert „0“.

$$P(\text{lesion}) = \frac{\exp(-0.57 + 1.58 \cdot \text{last PSA} + 0.65 \cdot (\text{grade group} \geq 4 + 2.42 \cdot \text{ADT})}{1 + \exp(-0.57 + 1.58 \cdot \text{last PSA} + 0.65 \cdot (\text{grade group} \geq 4) + 2.42 \cdot \text{ADT})}$$

Formel 1: Compact model nach Rauscher et al. 2018

$$P(\text{lesion}) = \frac{\exp(-0.82 + 1.44 \cdot \text{last PSA} + 0.23 \cdot (pT \geq 3a) + 0.18 \cdot pN1 + 0.60 \cdot \text{grade group} \geq 4 + 0.31 \cdot \text{RTX} + 2.23 \cdot \text{ADT} + 0.003 \cdot \text{TI}}{1 + \exp(-0.82 + 1.44 \cdot \text{last PSA} + 0.23 \cdot (pT \geq 3a) + 0.18 \cdot pN1 + 0.60 \cdot \text{grade group} \geq 4 + 0.31 \cdot \text{RTX} + 2.23 \cdot \text{ADT} + 0.003 \cdot \text{TI})}$$

Formel 2: Comprehensive model nach Rauscher et al. 2018

ADT = Antiandrogene Therapie; CT = Computertomographie
 PET = Positronen-Emissions-Tomographie; PSA = Prostataspezifisches Antigen;
 PSMA = Prostataspezifisches Membranantigen; RPE = radikale Prostatektomie;
 TI = Zeitintervall zwischen der RPE und der ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT in Jahren

In Abbildung 3 kann die Vortest-Wahrscheinlichkeit nach Rauscher et al. evaluiert werden (Rauscher et al. 2018). Ausgewählten klinischen Variablen werden im Nomogramm definierte Punktwerte zugeordnet. Die Punktebestimmung jeder Variable erfolgt, indem der Variablen-Wert auf der entsprechenden Skala lokalisiert und anschließend eine gerade Linie senkrecht nach oben zur Punktachse gezogen wird. Im nächsten Schritt werden die so bestimmten Punkte zu einem Gesamtscore summiert und auf der Gesamtpunkteachse lokalisiert. Die prozentuale Wahrscheinlichkeit einer positiven Läsion in der ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT kann durch das Ziehen einer senkrechten Linie von der Gesamtpunkteachse auf die Skala mit den Vorhersagewahrscheinlichkeiten abgelesen werden.

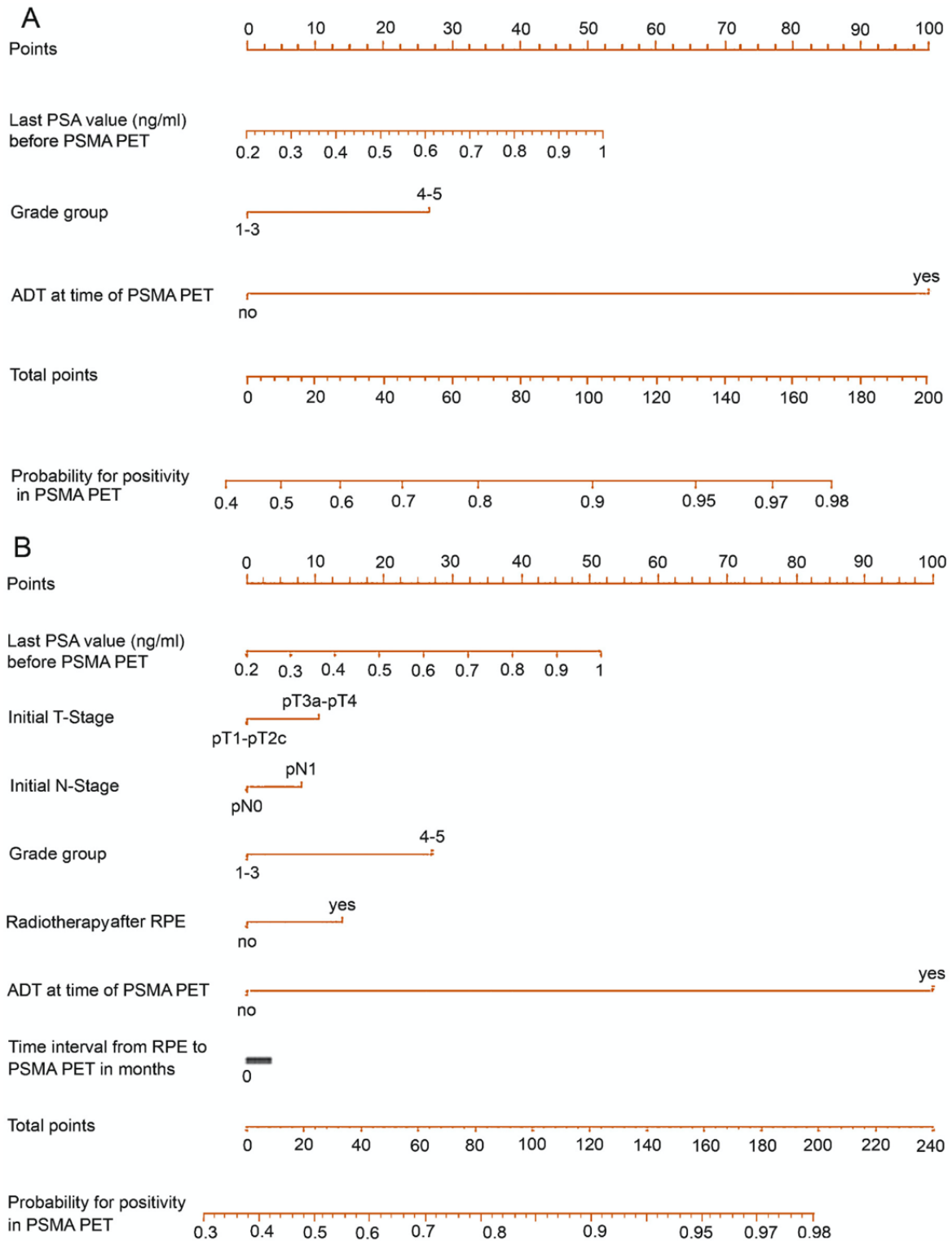


Abbildung 3: Nomogramm zur Prädiktion einer positiven Läsion in der ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET/CT von Rauscher et al. 2018

2. Hypothese

Die hybride Bildgebung mittels der PET/CT entwickelte sich in den letzten Jahrzehnten zu einer gefragten Methode in der onkologischen Bildgebung. In Bezug auf das frühbiochemische Rezidiv eines Prostatakarzinoms sind traditionelle Bildgebungsansätze wie zum Beispiel die Computertomographie oder die Magnetresonanztomographie oft nicht in der Lage die Pathologie zu lokalisieren. Mit der Einführung des neuen prostataspezifischen Membranantigen Tracers fand in der Bildgebung des Prostatakarzinoms ein Paradigmenwechsel statt. Die ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET/CT bietet nicht nur die Möglichkeit Malignomrezidive genau zu lokalisieren, sondern kann auch einen ausschlaggebenden Einfluss auf die weitere Therapie haben. Die EAU verankerte 2019 erstmalig die Durchführung einer PSMA-Liganden PET/CT bei Patienten mit einem biochemischen Rezidiv in den Leitlinien (Mottet et al. 2019).

Das kürzlich von Rauscher et al. entwickelte Prädiktionsmodell hat zum Ziel Kliniker bei der Indikationsstellung einer ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET/CT zu unterstützen. Patienten deren Therapie durch den ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET/CT Befund verändert wird, sollen im Vorfeld gezielt identifiziert und der Untersuchung zugeführt werden.

Ziel dieser Studie war die Validierung und Prüfung der Anwendbarkeit des publizierten Prädiktionsmodells anhand einer neuen Patientenkohorte.

3. Material und Methoden

3.1. Patientenpopulation

Zur Generierung der Patientenkohorte wurden alle PET-Untersuchungen berücksichtigt, die im Zeitraum von Januar 2016 bis Juni 2017 am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München durchgeführt wurden. In die Studie wurden ausschließlich Patienten eingeschlossen, welche eine ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET/CT Untersuchung erhalten hatten, primär mit einer radikalen Prostatektomie therapiert wurden und ein biochemisches Rezidiv zum Zeitpunkt der Untersuchung aufwiesen. Waren mehrere ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET/CT Untersuchungen bei einem Patienten in diesem Zeitraum verfügbar wurde die erste Untersuchung berücksichtigt. Von allen Patienten lag eine schriftliche Einverständniserklärung zur anonymisierten Auswertung und Veröffentlichung ihrer Daten vor. Die Studie wurde durch das Ethikkomitee der Technischen Universität München (Erlaubnis 5665/13) genehmigt.

3.2. ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET/CT

Die Bilder wurden mit ^{68}Ga -markiertem-HBED-CC generiert. Das Molekül wurde nach standardisierter Methode synthetisiert (Martin et al. 2014). Der Tracer wurde den Patienten intravenös als Bolus injiziert. Alle Patienten durchliefen eine ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET/CT an einen Biograph mCT Scanner, Siemens Medical Solutions, heute Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland. Zu Beginn wurde eine diagnostische, kontrastmittelverstärkte CT in der portal-venösen Phase durchgeführt. Der Scan wurde 80 Sekunden nach der intravenösen Injektion des Kontrastmittels Iomeprol (Imeron 300) gestartet. Im Anschluss erfolgte die Akquisition der PET Daten. Die PET-Scans wurden im 3D-Modus mit einer standardmäßigen Scanzzeit von 3-4 Minuten pro Bettposition erstellt. Die PET-Datensätze wurden hinsichtlich der Streustrahlung, Dämpfung und Totzeit korrigiert. Die Rekonstruktion erfolgte iterativ mithilfe eines Erwartungsmaximierungsalgorithmus. Dieser Algorithmus beinhaltete als Referenz zur Berechnung jeweils vier Iterationen und acht Subsets. Anschließend erfolgte nach der Rekonstruktion die Glättung mittels Gaußfilter von 5 mm Breite bei halbem Maximum.

3.3. Datenanalyse

Zunächst wurde für jeden Patienten eine Vortestwahrscheinlichkeit für einen positiven Bildbefund anhand des von Rauscher et al. publizierten Vorhersagemodelles berechnet. Dazu wurde einerseits das „Compact model“ und andererseits das „Comprehensive model“ verwendet (Rauscher et al. 2018). Anschließend erfolgte die Bildauswertung aller ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT durch mindestens einen erfahrenen Nuklearmediziner. Die Auswertung erfolgte weder in Kenntnis der berechneten Vorhersagewahrscheinlichkeiten noch der klinischen Angaben des Patienten. Die ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT Befunde wurden nach dem aktuellen Standard ausgewertet und beurteilt (Rauscher et al. 2016, Eiber et al. 2018). Läsionen mit einer erhöhten Aktivität in der ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT wurden als Prostatakarzinomrezidiv gewertet und in der Auswertung berücksichtigt. Alle suspekten Läsionen wurden anschließend hinsichtlich ihrer Lokalisation in mehrere Gruppen aufgeteilt. Die Einteilung der positiven Läsionen erfolgte in Lokalrezidiv, pelvine und retroperitoneale Lymphknotenmetastasen, supradiaphragmale Lymphknotenmetastasen, Knochenmetastasen und viszerale Metastasen.

3.4. Statistische Analyse

Die statistischen Analysen wurden mit SPSS, IBM Statistics 25, 2017, und R - 4.0.1. opensource initiative durchgeführt.

Die Patienten wurden anhand ihrer PSA-Werte in unterschiedliche Subgruppen unterteilt und separat analysiert. Die erste Subgruppe umfasste Patienten mit sehr niedrigen PSA-Werten zwischen 0,2 und 0,5 ng/ml. Die zweite Subgruppe umschloss alle Patienten mit niedrigen PSA-Werten zwischen 0,5 und 1 ng/ml (Rauscher et al. 2018). Die Vortestwahrscheinlichkeiten wurden wie oben beschrieben berechnet und anschließend mit den Ergebnissen der ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT Bildanalyse korreliert. Die Odds Ratios für relevante Variablen wurden mit Hilfe von logistischen Regressionsmodellen abgeschätzt. Receiver-operating-characteristics (ROC) Analysen dienten dazu die Assoziation binärer Variablen mit der Bild-Positivität in der ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT als auch mit der Diskriminierungsfähigkeit des Vorhersagemodells zu vergleichen.

Außerdem erfolgte die Berechnung von Kalibrierungsdiagrammen zur Validierung der vorhergesagten und der tatsächlichen Wahrscheinlichkeiten.

Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt mit der Verwendung eines Signifikanzniveaus von $\alpha < 5\%$.

4. Ergebnisse

Im Zeitraum von Januar 2016 bis Juni 2017 wurden am Klinikum rechts der Isar 2051 PET - Untersuchungen mit dem Tracer ^{68}Ga -PSMA-11 durchgeführt. Insgesamt erfüllten 292 Patienten die Einschlusskriterien. Abbildung 4 zeigt eine Flow-chart der Patientenselektion.

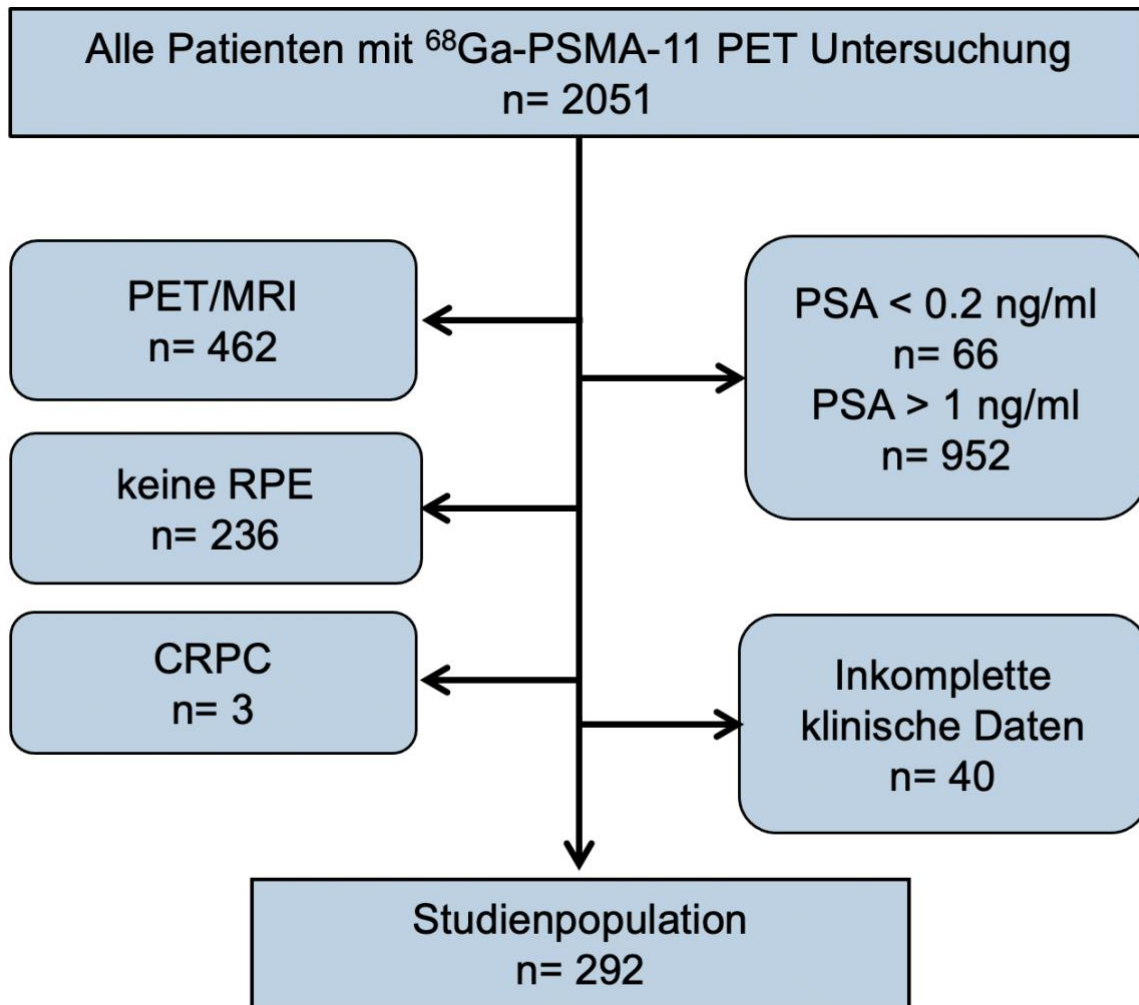


Abbildung 4: Patientenselektion

RPE = Radikale Prostatektomie, CRPC = Kastration resistentestes Prostatakarzinom

Die Patientenkohorte wurde anhand des PSA-Werts zum Zeitpunkt der Untersuchung in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe umfasste Patienten mit sehr niedrigen PSA-Werten zwischen 0,2 ng/ml bis einschließlich 0,5 ng/ml und umschloss 151 Patienten. Die zweite Gruppe beinhaltete 141 Patienten mit niedrigen PSA-Werten zwischen > 0,5 ng/ml und 1 ng/ml. Tabelle 7 präsentiert die Patienten-Charakteristika beider Gruppen.

| Charakteristika | n = 292 | |
|---|---------|-----------------------|
| Alter zum Zeitpunkt der PET/CT, Median (Jahre) | | 70 (IQR 65-74) |
| Initialer Gleason Score bei RPE | ≤ 7 | 204 (69,9%) |
| | ≥ 8 | 88 (30,1%) |
| Pathologisches primäres Tumorstadium (pT) | ≤ pT2c | 140 (47,9%) |
| | ≥ pT3a | 152 (52,1%) |
| Weiterführende Therapie nach RPE ¹ | | 142 (48,6%) |
| Strahlentherapie | | 107 (36,6%) |
| Hormontherapie (innerhalb der letzten 6 Monate) | | 35 (12 %) |
| PSA Wert vor der PET/CT, Median (ng/ml) | | 0,50 (IQR 0,35-0,70) |
| 0,2-0,5 ng/ml (sehr niedrig) | n = 151 | 0,35 (IQR 0,27-0,43) |
| > 0,5-1,0 ng/ml (niedrig) | n = 141 | 0,71 (IQR 0,60- 0,90) |

Tabelle 7: Klinische und pathologische Patientencharakteristika

RPE = Radikale Prostatektomie

¹Mehrfache sekundäre Therapien bei einem Patienten möglich

Die verabreichte Dosis des Tracers betrug im Mittel 1,56 MBq pro Kilogramm Körpergewicht. Die Bildakquisition wurde nach durchschnittlich 54,1 Minuten post injectionem gestartet. Das Zeitintervall zwischen der Tracerapplikation und dem Startpunkt des Scans schwankte zwischen einer minimalen Zeit von 40 Minuten und einer maximalen Zeit von 182 Minuten. Nahezu alle PET-Scans konnten mit einer regelrechten Zeit von 3-4 Minuten pro Bettposition akquiriert werden, lediglich bei zwei Patienten konnte diese nicht eingehalten werden. In diesen beiden Fällen wurde aufgrund der verspäteten Bildakquisition kompensatorisch eine verlängerte Zeit pro Bettposition angewandt.

| Patienten Subgruppe | Dosis MBq/kg Körpergewicht | Gesamtdosis Mbq | Zeitintervall p.i. |
|---|-------------------------------|-------------------------------|---------------------|
| Gesamte Kohorte | 1,56 (IQR 1,18-1,94) | 131,48 (IQR 102,35-160,06) | 54,1 min (±11,3) |
| Sehr niedrige PSA-Werte (0,2-0,5 ng/ml) | 1,55 (IQR 1,16-2,71) | 132,48 (IQR 101,26-163,69) | 55,1 min (±14,1) |
| Niedrige PSA-Werte (> 0,5-1 ng/ml) | 1,57 (IQR 1,21-1,97) | 130,42 (IQR 103,73-157,10) | 53 min (±7,2) |

Tabelle 8: Variablen der ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT

4.1. Vortestwahrscheinlichkeiten

Die mittlere Vortestwahrscheinlichkeit für einen positiven ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT Befund wurde für beide Untergruppen berechnet. In der Subgruppe mit sehr niedrigen PSA-Werten (0,2-0,5 ng/ml) lag die berechnete Wahrscheinlichkeit bei 57% (95% KI: 55%-60%) für das „Compact model“ und bei 59% (95% KI: 56%-61%) für das „Comprehensive model“. Die berechneten Vortestwahrscheinlichkeiten lagen in der Gruppe mit niedrigen PSA-Werten (> 0,5-1 ng/ml) für das „Compact model“ bei 72% (95% KI: 70%-74%) und für das „Comprehensive model“ bei 74% (95% KI: 72%-76%).

| Patienten Subgruppe | „Compact model“ Vortest- wahrscheinlichkeit | „Comprehensive model“ Vortest- wahrscheinlichkeit | Positiver Bildbefund |
|---|---|---|-------------------------|
| Gesamte Kohorte | 67% (95% CI 65-68%) | 69% (95% CI 66-71%) | 69% (201/292) |
| Sehr niedrige PSA-Werte (0,2-0,5 ng/ml) | 57% (95% CI 55-60%) | 59% (95% CI 56-61%) | 59% (89/151) |
| Niedrige PSA-Werte (> 0,5-1 ng/ml) | 72% (95% CI 70-74%) | 74% (95% CI 72-76%) | 79% (112/141) |

Tabelle 9: Subgruppenanalyse der Vortestwahrscheinlichkeiten und positive Läsionen in der ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT

4.2. Detektion und Lokalisation der Läsionen

Im gesamten Studienkollektiv konnten bei 68,8% (201/292) der Patienten positive Läsionen in der ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT detektiert werden. Die anschließende Analyse ergab, dass 59% (89/151) der Patienten in der Subgruppe mit sehr niedrigen PSA-Werten und 79% (112/141) der Patienten in der Untergruppe mit niedrigen PSA-Werten positive Bildbefunde in der ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT aufwiesen. Insgesamt konnten 121 Läsionen in der Subgruppe mit sehr niedrigen PSA-Werten und 150 Läsionen in der Subgruppe mit niedrigen PSA-Werten in der ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT Untersuchung identifiziert werden. Nach der Detektion der ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT positiven Läsionen wurden diese anhand ihrer Lokalisation klassifiziert. Die Unterteilung erfolgte gemäß der Originalpublikation von Rauscher et al. (Rauscher et al. 2018) in Lokalrezidiv, pelvine, retroperitoneale oder supradiaphragmale Lymphknotenmetastasen, Knochenmetastasen sowie viszerale Metastasen zum Beispiel in Leber, Milz oder Lunge. Am häufigsten wurden Läsionen im Bereich der pelvinen und retroperitonealen Lymphknoten detektiert, gefolgt von Knochenmetastasen und Lokalrezidiven. Eine detaillierte Auflistung der Lokalisationen der ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT positiven Läsionen ist in Tabelle 10 aufgeführt.

| PSA-Wert | 0,2-0,5 ng/ml (sehr niedrig) | | >0,5-1,0 ng/ml (niedrig) | | p-Wert |
|--|---------------------------------|------|--------------------------|------|---------|
| | No. | % | No. | % | |
| Gesamtanzahl an Patienten mit positiven Läsionen | 89/151 | 58,9 | 112/141 | 79,4 | 0,0003* |
| Lokalisation der positiven Befunde der ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT | | | | | |
| Lokal | 24/151 | 15,9 | 38/141 | 27,0 | 0,0297* |
| LN pelvin/retroperitoneal | 58/151 | 38,4 | 73/141 | 51,8 | 0,0290* |
| LN supradiaphragmal | 7/151 | 4,6 | 7/141 | 5,0 | 0,9091 |
| Knochen | 30/151 | 19,9 | 28/141 | 19,9 | 0,8834 |
| Viszeral | 2/151 | 1,3 | 4/141 | 2,8 | 0,6215 |

Tabelle 10: Lokalisation positiver Läsionen in der ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT nach PSA-Wert

* Signifikanter Unterschied $p < 0,05$

Abbildung 5 zeigt Bildbeispiele von Patienten mit unterschiedlichen PSA-Werten und Lokalisationen eines Prostatakarzinomrezidivs. In der oberen Reihe sind die CT Bilder und in der unteren Reihe die dazugehörigen, fusionierten ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET/CT Bilder dargestellt.

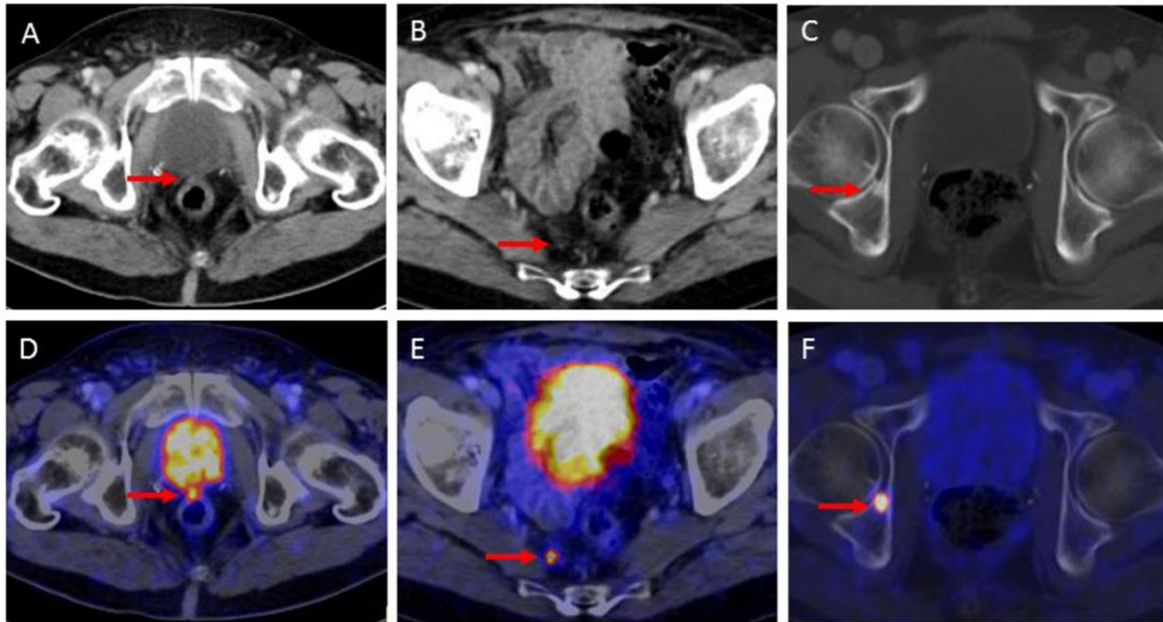


Abbildung 5: Beispiele von ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET/CT Untersuchungen bei Patienten mit frühem rezidivierendem Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie

- A, D:** 58-jähriger Mann mit biochemischem Rezidiv (PSA 0,92 ng/ml) 8 Jahre nach RPE (pT2c, pN0, R0, GS 6). In der zentralen Prostatagrube zeigte sich eine intensive, fokale ^{68}Ga -PSMA-Ligandenaufnahme. Dies deutete stark auf ein lokales Rezidiv hin. Histopathologisch konnte das Rezidiv nach der Salvage-Operation nachgewiesen werden (positiv bei HE-Färbung und PSMA-Immunhistochemie-Färbung).
- B, E:** 70-jähriger Mann mit biochemischem Rezidiv (PSA 0,21 ng/ml) 2 Jahre nach RPE (pT3a, pN0, R0, GS 7b). In einem morphologisch unauffälligen, präsakralen Lymphknoten zeigte sich eine intensive ^{68}Ga -PSMA-Ligandenaufnahme. Diese Anreicherung war stark hinweisend auf eine einzelne Lymphknotenmetastase. Eine metastatische Beteiligung dieses Lymphknotens konnte nach Salvage-Lymphadenektomie histologisch nachgewiesen werden (positiv bei HE-Färbung und PSMA-Immunhistochemie-Färbung).
- C, F:** 67-jähriger Mann mit biochemischem Rezidiv (PSA 0,35 ng/ml) 5 Jahre nach RPE (pT3b, pN1, R0, GS 7). Im rechten posterioren Acetabulum zeigte sich eine intensive Akkumulation von ^{68}Ga -PSMA-Tracer, welche stark hinweisend auf eine Knochenmetastase war. Die PET/CT Follow-Up-Untersuchung nach der Salvage-Bestrahlungstherapie zeigte keine Anreicherung des ^{68}Ga -PSMA-Liganden mehr und laborchemisch kam es zu einem entsprechenden Rückgang des PSA-Werts.

4.3. Genauigkeit der Prädiktionsmodelle

In dieser externen Validierung des Vorhersagemodells ergab die ROC-Analyse eine AUC von 0,71 (95% KI: 0,65-0,78) im „Compact model“ und eine AUC von 0,74 (95% KI: 0,68-0,80) im „Comprehensive model“. In Abbildung 6 werden die ROC-Kurven dargestellt. Die Ergebnisse deuten auf eine mäßige bis gute Trennschärfe hin.

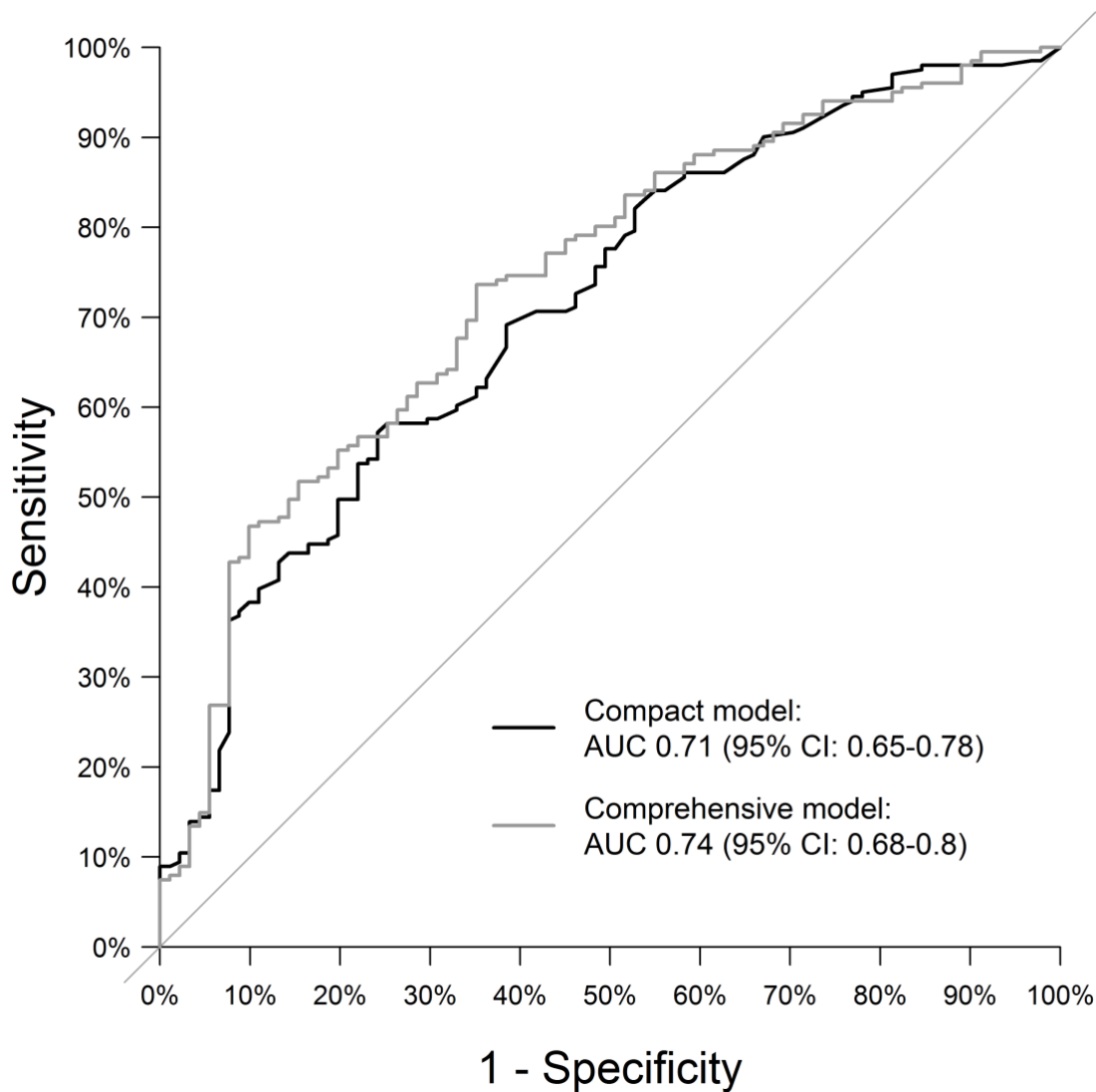


Abbildung 6: ROC-Analyse für beide Vorhersagemodelle

Die schwarze Kurve ist dem „Compact model“, die graue Kurve dem „Comprehensive model“ zugehörig.

AUC = Area under the curve, Fläche unter der Kurve, CI = Konfidenzintervall

Zusätzlich wurde eine Kalibrierungskurve anhand der Daten vorliegender Studienpopulation berechnet. Ziel war die Korrelation der vorhergesagten Wahrscheinlichkeiten mit den tatsächlich in der Bildgebung detektierten Läsionen. Eine perfekte Vorhersage entspricht der grauen 45°-Geraden, diese bedeutet eine exakte Übereinstimmung des berechneten Ergebnisses mit der tatsächlichen Prozentzahl. Die berechneten Wahrscheinlichkeiten des Vorhersagemodells werden auf der x-Achse dargestellt. Auf der y-Achse wird der tatsächliche Anteil der ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT-Positivität angegeben. Sowohl im „Compact model“ als auch im „Comprehensive model“ wurde eine Tendenz zur Überschätzung der tatsächlichen Positivitätsrate beobachtet. Diese Überschätzung ist daran zu erkennen, dass die gestrichelte Linie über der 45°-Geraden liegt. Ausgenommen sind Fälle mit sehr hohen oder sehr niedrigen Vorhersagewahrscheinlichkeiten, in solchen Fällen unterschätzt das Model die tatsächliche PET-Bildpositivität. Abbildung 7 und Abbildung 8 stellen die Kalibrierungskurven der einzelnen Nomogramme mit den Daten vorliegender Population dar.

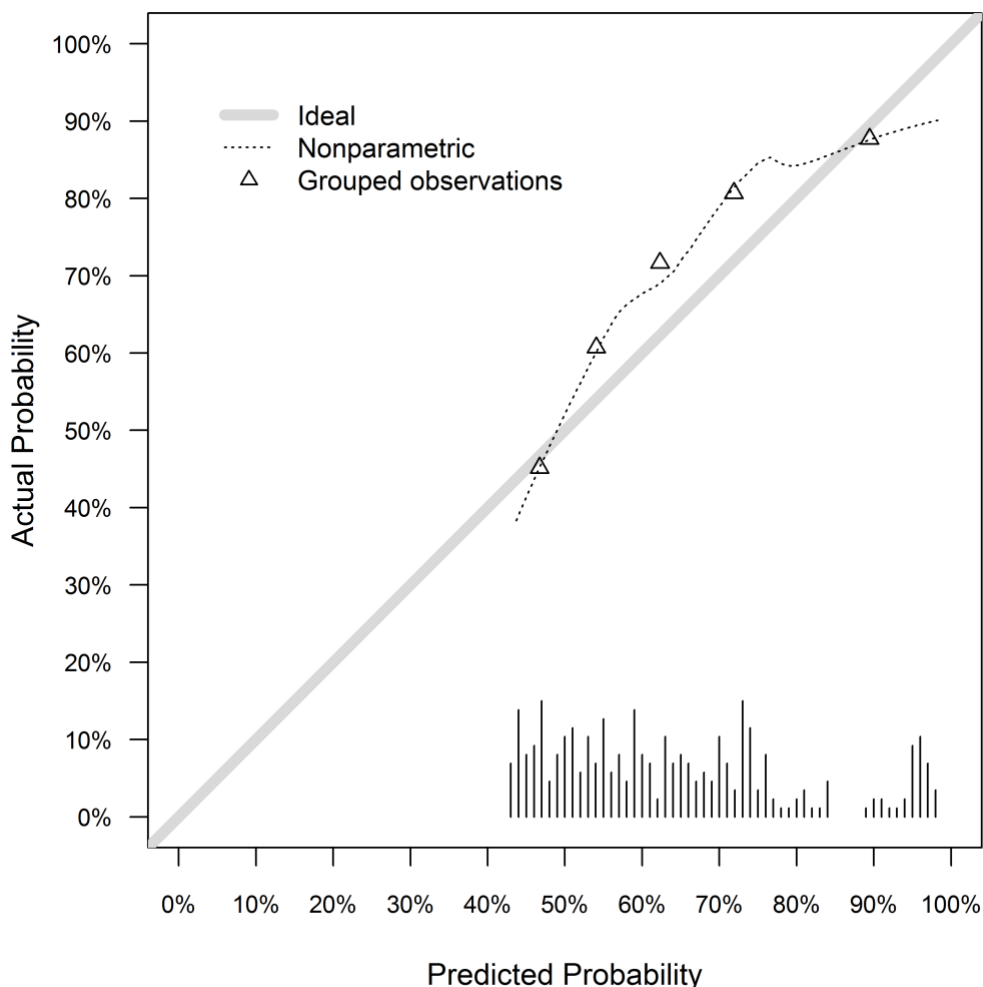


Abbildung 7: Nomogramm-Kalibrierung für das „Compact model“

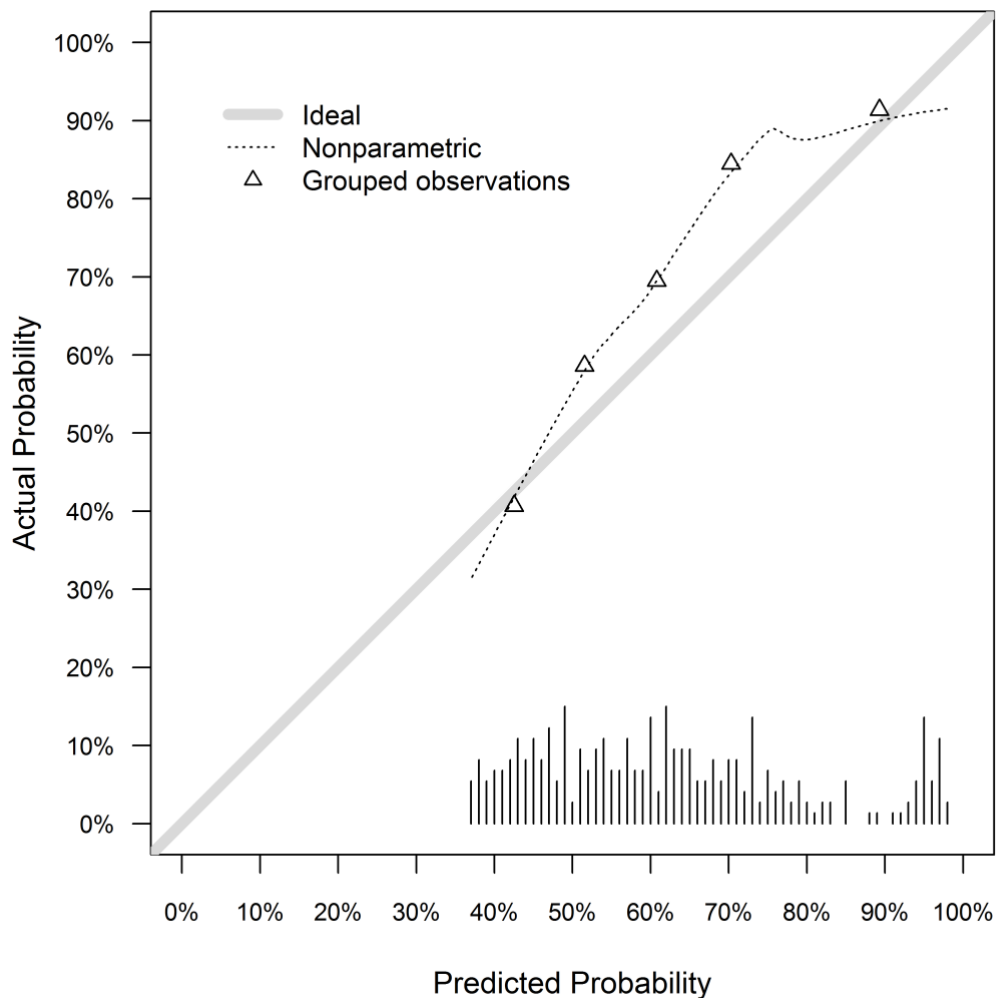


Abbildung 8: Nomogramm-Kalibrierung für das „Comprehensive model“

4.4. Validierung der positiven Läsionen

Eine Validierung der positiven ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET/CT Befunde war bei 137 von 201 Patienten verfügbar, das entspricht einer Rate von 68,2%. Zur Validierung musste mindestens eines der folgenden Kriterien zutreffen: Eine zielgerichtete Strahlentherapie mit einer konsekutiven Reduktion des PSA-Werts auf $\leq 0,2$ ng/ml (n=56), ein positiver histopathologischer Befund nach einer Salvage Lymphknotenentfernung (n=27), eine lokale oder systemische Therapie gefolgt von einem Verschwinden oder eine Größenregredienz der initial suspekten Läsion in der ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET/CT Nachuntersuchung zusammen mit einem Abfall des PSA-Werts (n=17).

4.5. Ergebnisse ohne ADT

Zum Zeitpunkt der ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT waren 257 Patienten ADT naiv. Es erfolgte eine gesonderte Berechnung der Vortestwahrscheinlichkeiten in dieser Subgruppe. Dabei wurden mittlere Vortestwahrscheinlichkeiten von 60% (95% KI: 59%-62%) im „Compact model“ und von 62% (95% KI: 60-63%) im „Comprehensive model“ für positive Bildbefunde in der ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT ermittelt. In der ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT konnten positive Bildbefunde in 67% (171/257) der Fälle detektiert werden.

In der Subgruppe mit sehr niedrigen PSA-Werten zeigten sich Vortestwahrscheinlichkeiten von 53% (95% KI: 52%-55%) im „Compact model“ und von 55% (95% KI: 55%-56%) im „Comprehensive model“. Im Vergleich dazu wurden bei Patienten mit niedrigen PSA-Werten Vortestwahrscheinlichkeiten von 68% (95% KI: 67%-70%) anhand des „Compact model“ und Vortestwahrscheinlichkeiten von 70% (95% KI: 68-72%) anhand des „Comprehensive model“ ermittelt. Die Bildanalyse ergab positive Läsionen in 57% (76/134) der Fälle bei Patienten mit sehr niedrigen PSA-Werten und in 76% (94/123) der Fälle in der Subgruppe mit niedrigen PSA-Werten.

| Patienten Subgruppe | „Compact model“ Vortestwahrscheinlichkeit | „Comprehensive model“ Vortestwahrscheinlichkeit | Positive Bildbefunde |
|------------------------------|---|---|----------------------|
| Ohne ADT (gesamt) | 60% (95% KI: 59%-62%) | 62% (95% KI: 60-63%) | 67% (171/257) |
| Ohne ADT (PSA 0,2-0,5 ng/ml) | 53% (95% KI: 52%-55%) | 55% (95% KI: 55-56%) | 57% (76/134) |
| Ohne ADT (PSA > 0,5-1 ng/ml) | 68% (95% KI: 67%-70%) | 70% (95% KI:68-72%) | 76% (94/123) |

Tabelle 11: Subgruppenanalyse der Vortestwahrscheinlichkeit und positive Läsionen in der ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT bei Patienten ohne ADT

5. Diskussion

Die ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET/CT ist eine Bildgebungsmodalität, welche sich zur Detektion von Metastasen bei Patienten mit einem frühbiochemischen Rezidiv eignet (Perera et al. 2016, Mottet et al. 2019).

Rezente Forschungsergebnisse zeigten, dass Patienten mit einem biochemischen Rezidiv ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Fernmetastasen haben (Van den Broeck et al. 2019). Insbesondere Patienten mit niedrigen PSA-Werten können von einer genauen Metastasenlokalisierung mittels ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET/CT profitieren. Die Befunde dieser Untersuchung können nicht nur eine Modifizierung einer potentiell erfolglosen lokalen Therapie herbeiführen, sondern ermöglichen auch die Anwendung gezielter chirurgischer Verfahren, wie die „PSMA radioguided surgery“ (Horn et al. 2019, Maurer et al. 2020).

Eine präzise Patientenselektion ist von großer Bedeutung um jenen Patienten eine ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET/CT zugänglich zu machen, die hiervon am meisten profitieren. Ein erster Schritt hierzu ist das im Jahre 2018 vorgestellte Prädiktionsmodell von Rauscher et al. (Rauscher et al. 2018).

Das Vorhersagemodell zur Abschätzung der a priori Wahrscheinlichkeit einer ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET/CT Bild-Positivität bei Patienten mit einem biochemischen Rezidiv (PSA-Wert 0,2-1,0 ng/ml) nach radikaler Prostatektomie wurde auf der Grundlage einer Vielzahl verschiedener klinischer Variablen erstellt. Die Ergebnisse der hier präsentierten Validierungsstudie zeigten eine hohe Übereinstimmung der berechneten Vortestwahrscheinlichkeiten mit den tatsächlichen Bildbefunden im untersuchten Patientenkollektiv. Vorliegende Studie konnte somit die Fähigkeit des Vorhersagemodells, die Wahrscheinlichkeit des Vorhandenseins einer positiven Läsion in der ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET/CT zu bestimmen, bestätigen.

In dieser Validierungsstudie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen dem „Compact model“ und dem „Comprehensive model“ gezeigt werden. Darüber hinaus zeigten mehrere Variablen des „Comprehensive models“, wie das T- und das N-Stadium oder die Tatsache ob eine Strahlentherapie nach der primären Operation erfolgte, in der multivariaten Analyse keine statistische Signifikanz. Aus diesem Grund sollte der Fokus auf das „Compact model“ gelegt werden. Darüber hinaus ist die

Berechnung des „Compact models“ durch die geringere Anzahl an klinischen Variablen im Alltag einfacher anwendbar.

Verglichen mit den Ergebnissen von Rauscher et al. waren die beobachteten Detektionsraten positiver Läsionen in dieser Studie gering höher. Insgesamt konnten bei 69% der Patienten (201 von 292 Patienten) positive Bildbefunde detektiert werden im Vergleich zu 65% der Patienten (176 von 227 Patienten) in der Studie von Rauscher et al. (Rauscher et al. 2018). Die Ergebnisse der ROC-Analysen waren in beiden Studien konkordant und wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf. Der Vergleich der AUCs ergab für das „Compact model“ einen p-Wert von 0,376 und für das „Comprehensive model“ einen p-Wert von 0,242. Auf eine weitere Anpassung des Prädiktionsmodells wurde bei ähnlichen Ergebnissen verzichtet (Rauscher et al. 2018).

Afshar-Oromieh et al. ermittelten in einer Studie Detektionsraten von 60% (137/227) bei Patienten mit PSA-Werten zwischen 0,2 und 1 ng/ml (Afshar-Oromieh et al. 2017, Rauscher et al. 2018). Die Detektionsrate an positiven Läsionen in der ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT ist in vorliegender Arbeit relativ hoch, liegt aber in der Varianz der in der Literatur angegebenen Werte (Perera et al. 2016). Die unterschiedlichen Detektionsraten sind auf mehrere Gründe zurückzuführen. Ursächlich hierfür kann die Verwendung verschiedener Typen von PET/CT-Kameras, unterschiedlicher Erfassungsparameter und diverser Rekonstruktionsalgorithmen sein. Durch die Optimierung der Bildakquisitionstechnik werden diese Faktoren heutzutage weitestgehend geringgehalten. Ein weiterer Einflussfaktor ist die Erfahrung und die Sensitivität der befundenden Ärztin oder des befundenden Arztes. Die Genauigkeit, Präzision und Reproduzierbarkeit der ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT Befunde sind für eine hohe Qualität essentiell. Daher wurden mehrere Arbeiten mit dem Ziel der Standardisierung der Bilderfassung und Auswertung durchgeführt. Hierbei sind vor allem die „EANM/SNMMI procedure guidelines on ⁶⁸Ga-PSMA-ligand PET/CT“ hervorzuheben, welche Standards für die Interpretation und Befundung empfehlen (Rauscher et al. 2016, Fanti et al. 2017, Fendler et al. 2017, Eiber et al. 2018). Die Umsetzung standardisierter Schemata zur Bildbefundung in der klinischen Routine bedarf allerdings noch weiterer Bemühungen.

Mit der ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET/CT lässt sich nicht nur das Ausmaß des Krankheitsrezidivs erkennen, sondern auch genau lokalisieren. In dieser Studie waren die häufigsten Lokalisationen metastatischer Läsionen pelvine und retroperitoneale Lymphknoten gefolgt von Knochenmetastasen und dem Lokalrezidiv. Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen früherer Studien überein (Eiber et al. 2015, Rauscher et al. 2018). Bezüglich des Auftretens von Fernmetastasen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen mit sehr niedrigen PSA-Werten und niedrigen PSA-Werten. Patienten beider Gruppen wiesen eine beträchtliche Zahl an supradiaphragmalen Lymphknotenmetastasen, Knochenmetastasen als auch viszerale Metastasen auf. In Bezug auf das Auftreten eines Lokalrezidivs und pelviner oder retroperitonealer Lymphknotenmetastasen konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Subgruppen nachgewiesen werden. So konnten in der Subgruppe mit niedrigen PSA-Werten signifikant mehr lokale Läsionen detektiert werden. Eine genaue Auflistung der positiven Läsionen in der ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET/CT ist in Tabelle 10 dargestellt.

Das Vorhersagemodell ist nicht in der Lage Vortestwahrscheinlichkeiten kleiner als 30% mit dem „Comprehensive model“ sowie Vortestwahrscheinlichkeiten kleiner als 40% anhand des „Compact model“ zu spezifizieren. Aus diesem Grund kann kein Cut-Off Wert definiert werden ab dem eine ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET/CT Untersuchung nicht gerechtfertigt ist. Das Prädiktionsmodell sollte vorzugsweise bei der positiven Entscheidungsfindung für eine ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET/CT Anwendung finden. Das Vorhersagemodell ist durchaus in der Lage Patienten mit einem Rezidiv zu identifizieren, welche mit einer hohen Wahrscheinlichkeit positive Läsionen in der ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET/CT aufweisen werden. Die höchste, erreichbare Punktezahl im Vorhersagemodell entspricht einer maximalen Vorhersagewahrscheinlichkeit von 98%.

Zum Zeitpunkt der Erstellung des Prädiktionsmodells im Jahr 2017 durch Rauscher et al. wurde die Bildgebung mittels ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET/CT noch nicht in den Leitlinien empfohlen. Aus diesem Grund war ein wichtiger Aspekt der Studie von Rauscher et al. die Fähigkeit der ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET/CT hervorzuheben Läsionen auch bei niedrigen PSA-Werten zwischen 0,2 und 1 ng/ml detektieren zu können. Weiter sollte die Erstellung eines Vorhersagemodells als Unterstützung bei der Indikationsstellung einer ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET/CT dienen. Im Jahr 2019 wurde die PSMA-PET Bildgebung erstmalig in die urologischen Leitlinien aufgenommen

(Mottet et al. 2019). Seitdem hat die präzise Patientenselektion zur optimalen Ressourcennutzung zunehmend an Bedeutung gewonnen. Für diese Selektion ist das Vorhersagemodel allerdings nicht optimal geeignet.

Insbesondere Patienten mit einem biochemischen Rezidiv und ohne ADT profitieren von einer ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET/CT. Die Bestimmung des Ausmaßes und der Lokalisation der rezidivierenden Erkrankung kann in diesem frühen Stadium eine gezielte Behandlung unter Vermeidung einer systemischen Therapie ermöglichen.

Gegenstand aktueller Forschung ist welchen Einfluss die ADT auf die Bildpositivität hat (Vaz et al. 2020). Im Vorhersagemodell von Rauscher et al. wurde die ADT als ein prädiktiver Faktor für die PSMA-Liganden PET-Positivität identifiziert (Rauscher et al. 2018). Mehrere Publikationen beschreiben, dass eine kurzfristige Einnahme von ADT eine Erhöhung der PSMA-Expression verursachen kann (Evans et al. 2011, Meller et al. 2015, Leitsmann et al. 2019). Afshar-Oromieh et al. zeigten allerdings, dass eine Langzeit-ADT die Detektion der Läsionen mittels PSMA-Bildgebung signifikant reduziert (Afshar-Oromieh et al. 2018). Ein ausschlaggebender Faktor der PSMA-Expression könnte somit die Dauer der ADT sein.

Die Identifikation der ADT als positiv prädiktiver Faktor im Vorhersagemodell könnte, wie oben beschrieben, auf einer vermehrten PSMA-Expression auf der Zelloberfläche bei kurzfristiger ADT beruhen. Die ADT wurde positiv in die Prädiktionsformel einbezogen, wenn der Patient innerhalb von sechs Monaten vor der ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET/CT Untersuchung eine solche Therapie erhielt. Die Gesamtdauer der ADT wurde in dieser Studie allerdings nicht berücksichtigt. Andererseits könnte der Identifikation der ADT als positiv prädiktiver Faktor im Vorhersagemodell ein Selektionsbias zugrunde liegen. Patienten, die bereits mit einer ADT eingestellt sind, leiden öfter an weiter fortgeschrittenen Tumorstadien bei welchen die Rate an ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET/CT nachweisbaren Läsionen höher ist.

Eine externe Validierung des Vorhersagemodells von Rauscher et al. wurde von Bianchi und seiner Arbeitsgruppe im Januar 2020 veröffentlicht. Die Studie wurde retrospektiv mit einem Studienkollektiv von 413 Patienten durchgeführt. Die Einschlusskriterien wurden entsprechend der Originalarbeit gewählt (Rauscher et al. 2018). Die Validierung erfolgte ausschließlich für das „Compact model“. Die berechneten Vortestwahrscheinlichkeiten lagen bei 64% und waren somit ähnlich der Ergebnisse der vorliegenden Studie (Vortestwahrscheinlichkeiten von 67% im

„Compact model“ und 69% für das „Comprehensive model“). Bezüglich der Detektionsraten von ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET/CT positiven Läsionen zeigten sich große Unterschiede zwischen den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit und der Studie von Bianchi et al. Die Detektionsraten betragen in der Studie von Bianchi et al. 48.3% verglichen mit 69% in dieser Studie und 65% in der Publikation von Rauscher et al. Weiter erfolgte in der Studie von Bianchi et al. die Bestimmung eines Cut-Off Werts unter dem keine Bildgebung mittels ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET/CT empfohlen wird. Dieser Wert lag bei 35%, welcher bei der Berechnung mit Hilfe des „Compact model“ allerdings nicht anwendbar ist, da die niedrigste Vortestwahrscheinlichkeit anhand des „Compact models“ 40% beträgt. In Übereinstimmung mit der Originalarbeit konnten der PSA-Wert und eine ADT als prädiktive Faktoren identifiziert werden (Rauscher et al. 2018, Bianchi et al. 2020).

Die Relevanz und das große Interesse an Nomogrammen zur Vorhersage der PSMA-Liganden PET-Positivität spiegeln sich auch im kürzlich publizierten Prädiktionsnomogramm von Ceci et al. wider (Ceci et al. 2020). Hierbei handelt es sich um eine prospektive Single-Center-Studie mit einem Patientenkollektiv von insgesamt 703 Patienten. Das primäre Endziel der Studie war die Entwicklung eines klinischen Nomogramms zur Vorhersage einer positiven Läsion in der ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET/CT bei Patienten mit einem PSA-Wert Anstieg. Der Hauptunterschied zur Studie von Rauscher et al. bestand darin, dass verschiedene klinische Situationen und primäre Therapieverfahren in das Modell einbezogen wurden. Das Patientenkollektiv wurde in vier Subgruppen aufgeteilt: erstmaliges biochemisches Rezidiv nach radikaler Prostatektomie, biochemisches Rezidiv nach Salvage-Therapie, biochemische Persistenz nach radikaler Prostatektomie und fortgeschrittenes Tumorstadium vor systemischer Zweitlinientherapie. Die Patienten wiesen einen durchschnittlichen PSA-Wert von $1,3 \pm 3$ ng/ml auf. Bei einem breiten und inhomogenen Studienkollektiv besteht allerdings die Gefahr der Beeinflussung der Ergebnisse durch eine große Zahl an Störfaktoren, welche die Allgemeingültigkeit einschränken können.

Die Subpopulation der Studie von Ceci et al. mit einem erstmaligen biochemischen Rezidiv nach radikaler Prostatektomie, welche am ehesten der Studienpopulation der vorliegenden Arbeit entspricht umschloss 325 Patienten. Der PSA-Mittelwert dieser Untergruppe betrug 0,9 ng/ml im Vergleich zu einem Mittelwert von 0,54 ng/ml in dieser Studie. Die Detektionsraten lagen in der gesamten Studie bei 51,2% und in der

Subgruppe mit niedrigen PSA-Werten nach radikaler Prostatektomie bei 40,3% (Ceci et al. 2020).

Zudem wiesen in der Studie von Ceci et al. 20,9% der Patienten mit einem frühbiochemischen Rezidiv nach radikaler Prostatektomie ein Rezidiv in Form einer Fernmetastase und in 35,7% ein Rezidiv in Form eines oligometastatischen Stadiums auf (Ceci et al. 2020). Mit Hilfe der genauen Lokalisation des Rezidivs kann dem Patienten eine zielgerichtete Therapie angeboten werden und eine systemische Therapie mit allen toxischen Nebenwirkungen vermieden oder verzögert werden (Schiavina et al. 2017).

Als weiteren Faktor zu den bereits von Rauscher et al. identifizierten Variablen implementierten Ceci et al. die PSA-Verdoppelungszeit.

Anhand der hohen Zahl an Patienten war es Ceci et al. möglich einen Cut-Off Wert für das Prädiktionsmodell zu bestimmen. Dieser wurde bei einer Wahrscheinlichkeitsschwelle von 40% definiert (Ceci et al. 2020).

Eine multizentrische externe Validierung des Nomogramms ist noch ausstehend. Aus diesem Grund kann derzeit keine routinemäßige Anwendung des Prädiktionsmodells empfohlen werden.

Die Etablierung von Prädiktionsmodellen ist für die Patientenselektion von großem Interesse. Angesichts der beschränkten Gesundheitsressourcen und der hohen Kosten dieser diagnostischen Verfahren, könnten genaue Vorhersagemodelle ein einfaches und kostengünstiges Mittel sein die Inzidenz falsch-negativer Bildgebung zu reduzieren und die Verfügbarkeit der ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT zu gewährleisten.

6. Limitationen

Die vorliegende Arbeit beinhaltet mehrere Limitationen. Die untersuchte Kohorte zur Validierung des Vorhersagemodells entstammt dem gleichen Institut und die Untersuchungen wurden auf dem gleichen PET/CT Gerät durchgeführt. Um eine optimale, externe Validierung zu erzielen, bedarf es Patientengruppen weiterer Institute und die Untersuchungen sollten an unterschiedlichen PET/CT Scannern durchgeführt werden, da die Variation der Systemleistung ein bekanntes Problem ist (Rausch et al. 2014). Daher ist die Allgemeingültigkeit dieser Arbeit erschwert und eine multizentrische Validierung erforderlich. Dennoch sollte das Prädiktionsmodell auch auf externe Patientenpopulationen anwendbar sein, da diese Studie eine sehr homogene und gut definierte Patientenkohorte analysiert.

Weiter wurde in dieser Studie der Ligand ^{68}Ga -PSMA-11 verwendet, obwohl aktuell zunehmend der Ligand ^{18}F -PSMA-1007 aufgrund verschiedener Vorteile eingesetzt wird (Giesel et al. 2019). Der neuartige Ligand ^{18}F -PSMA-1007 bietet logistische Vorteile, wie zum Beispiel eine Halbwertszeit von 110 Minuten. Im Vergleich hierzu besitzt ^{68}Ga -PSMA-11 lediglich eine Halbwertszeit von 68 Minuten. Außerdem erfolgt nur eine geringe bis gar keine Ausscheidung des Tracers über die Harnwege wodurch die Detektion von Läsionen in unmittelbarer Nachbarschaft zur Harnblase verbessert werden könnten (Rauscher et al. 2020). Dieser Vorteil muss aber erst anhand multivariater Regressionsanalysen bestätigt werden. In Zukunft müssen neue Prädiktionsnomogramme für die ^{18}F -PSMA-Liganden PET/CT oder ^{18}F -PSMA-Liganden PET/MRT erstellt und deren Praktikabilität evaluiert werden.

Die Validierung des positiven Bildbefundes war nicht bei allen Patienten verfügbar. Allerdings wurde die hohe Spezifität der ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET inzwischen in mehreren Studien nachgewiesen (Eiber et al. 2015, Rauscher et al. 2016).

Über all diesen Limitationen steht, dass die Datenlage bezüglich der Verbesserung des krankheitsfreien Intervalls und des Gesamtüberlebens durch die PSMA gesteuerte Therapie im Vergleich zur konventionellen Therapie noch nicht ausreichend ist. In Zukunft sind Studien, die sich mit dieser Fragestellung beschäftigen unbedingt erforderlich.

7. Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie konnte eine hohe Konkordanz der berechneten Vortestwahrscheinlichkeiten mit den tatsächlichen ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT Befunden belegen. Die Fähigkeit der Prädiktionsmodelle das Vorhandensein einer positiven Läsion in der ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT zu bestimmen konnte bestätigt werden. Die Vorhersagegenauigkeit des Prädiktionsmodells selbst ist jedoch suboptimal und sollte nur mit Vorsicht angewendet werden. Dennoch könnten angesichts der begrenzten Ressourcen im Gesundheitswesen und der hohen Kosten für hybride Bildgebungsverfahren Prädiktionsmodelle zur Patientenselektion von großem Vorteil sein.

8. Zusammenfassung

Die hohe Relevanz der hybriden Bildgebung mit radioaktiv markierten PSMA-Liganden spiegelt sich in den zahlreichen Forschungsprojekten und den schnellen Entwicklungen auf diesem Gebiet wider. Neben der Optimierung der Bildakquisition und der Bildauswertung ist eine optimale Patientenselektion von großer Bedeutung. 2018 entwickelten Rauscher et al. ein Prädiktionsmodell zur Vorhersage der ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT Bild-Positivität bei Patienten mit einem frühbiochemischen Rezidiv nach radikaler Prostatektomie (Rauscher et al. 2018).

Ziel dieser Studie war die Validierung dieses Prädiktionsmodells mit einem unabhängigen Patientenkollektiv.

In einer retrospektiven Single-Center-Studie wurden insgesamt 292 Patienten untersucht. Ausgewählt wurden Patienten, welche im Zeitraum von Januar 2016 bis Juni 2017 eine ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT Untersuchung am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München erhielten. Als Einschlusskriterien mussten die Patienten nach einer primären, radikalen Prostatektomie ein biochemisches Rezidiv mit PSA-Werten zwischen 0,2 und 1 ng/ml zum Zeitpunkt der ⁶⁸Ga-PSMA-Liganden PET/CT aufweisen.

Die Studienkohorte wurde in zwei Gruppen aufgeteilt. Eine Subgruppe mit sehr niedrigen PSA-Werten (0,2-0,5 ng/ml, n = 151) und eine Subgruppe mit niedrigen PSA-Werten (> 0,5-1 ng/ml, n = 141). Zunächst wurde die Wahrscheinlichkeit positiver Läsionen für jeden Patienten anhand der klinischen Variablen nach dem

Prädiktionsmodell von Rauscher et al. berechnet (Rauscher et al. 2018). Im nächsten Schritt erfolgte die Auswertung der ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET/CT durch einen erfahrenen Nuklearmediziner. Die Ergebnisse der Bildbefunde wurden mit den zuvor berechneten Wahrscheinlichkeiten korreliert. Die mittlere Vortestwahrscheinlichkeit berechnet anhand des „Compact models“ betrug in der Subgruppe mit sehr niedrigen PSA-Werten 57% (95% CI 55-60%) und 72% (95% CI 70-74%) in der Subgruppe mit niedrigen PSA-Werten. Die Berechnungen für das „Comprehensive model“ ergaben eine mittlere Wahrscheinlichkeit von 59% (95% CI 56-61%) in der Subgruppe mit sehr niedrigen PSA-Werten und 74% (95% CI 72-76%) in der Subgruppe mit niedrigen PSA-Werten. In der Bildanalyse konnte bei 59% (89/151) der Patienten in der Subgruppe mit sehr niedrigen PSA-Werten ein positiver Bildbefund identifiziert werden. In der Subgruppe mit niedrigen PSA-Werten wiesen 79% (112/141) der Patienten eine positive Läsion in der ^{68}Ga -PSMA-Liganden PET/CT auf. Die ROC-Analysen der Vorhersagemodelle ergaben eine AUC von 0,71 (95% CI 0,65-0,78) für das „Compact model“ und eine AUC von 0,74 (95% CI 0,68-0,80) für das „Comprehensive model“.

Die Anwendbarkeit sowie die Vorhersagefähigkeit der Prädiktionsmodelle konnten in dieser externen Validierung bestätigt werden.

9. Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Gleason Score, V3, 2014 | 11 |
| Tabelle 2: ISUP Grading Group, 2014 | 12 |
| Tabelle 3: D'Amicos EAU Risikogruppenklassifikation | 13 |
| Tabelle 4: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms UICC 2017, 8. Auflage | 14 |
| Tabelle 5: UICC-Stadien, 2016, 8. Auflage | 15 |
| Tabelle 6: PI-RADS, V2.1, 2014..... | 23 |
| Tabelle 7: Klinische und pathologische Patientencharakteristika | 37 |
| Tabelle 8: Variablen der ⁶⁸ Ga-PSMA-Liganden PET/CT..... | 38 |
| Tabelle 9: Subgruppenanalyse der Vortestwahrscheinlichkeiten und positive Läsionen in der ⁶⁸ Ga-PSMA-Liganden PET/CT | 38 |
| Tabelle 10: Lokalisation positiver Läsionen in der ⁶⁸ Ga-PSMA-Liganden PET/CT nach PSA-Wert..... | 39 |
| Tabelle 11: Subgruppenanalyse der Vortestwahrscheinlichkeit und positive Läsionen in der ⁶⁸ Ga-PSMA-Liganden PET/CT bei Patienten ohne ADT | 44 |

10. Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen aller Krebserkrankungen in Deutschland 2016 | 5 |
| Abbildung 2: Gleason Score Pattern nach Epstein et al. 2016 | 11 |
| Abbildung 3: Nomogramm zur Prädiktion einer positiven Läsion in der ⁶⁸ Ga-PSMA- Liganden PET/CT von Rauscher et al. 2018 | 31 |
| Abbildung 4: Patientenselektion | 36 |
| Abbildung 5: Beispiele von ⁶⁸ Ga-PSMA-Liganden PET/CT Untersuchungen bei Patienten mit frühem rezidivierenden Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie..... | 40 |
| Abbildung 6: ROC-Analyse für beide Vorhersagemodelle | 41 |
| Abbildung 7: Nomogramm-Kalibrierung für das „Compact model“ | 42 |
| Abbildung 8: Nomogramm-Kalibrierung für das „Comprehensive model“ | 43 |

11. Formelverzeichnis

| | |
|---|----|
| Formel 1: Compact model nach Rauscher et al. 2018 | 30 |
| Formel 2: Comprehensive model nach Rauscher et al. 2018 | 30 |

12. Quellen

Afshar-Oromieh, A., N. Debus, M. Uhrig, T. A. Hope, M. J. Evans, T. Holland-Letz, F. L. Giesel, K. Kopka, B. Hadaschik, C. Kratochwil and U. Haberkorn (2018). "Impact of long-term androgen deprivation therapy on PSMA ligand PET/CT in patients with castration-sensitive prostate cancer." Eur J Nucl Med Mol Imaging **45**(12): 2045-2054.

Afshar-Oromieh, A., T. Holland-Letz, F. L. Giesel, C. Kratochwil, W. Mier, S. Haufe, N. Debus, M. Eder, M. Eisenhut, M. Schafer, O. Neels, M. Hohenfellner, K. Kopka, H. U. Kauczor, J. Debus and U. Haberkorn (2017). "Diagnostic performance of (68)Ga-PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: evaluation in 1007 patients." Eur J Nucl Med Mol Imaging **44**(8): 1258-1268.

Afshar-Oromieh, A., A. Malcher, M. Eder, M. Eisenhut, H. G. Linhart, B. A. Hadaschik, T. Holland-Letz, F. L. Giesel, C. Kratochwil, S. Haufe, U. Haberkorn and C. M. Zechmann (2013). "PET imaging with a [68Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions." Eur J Nucl Med Mol Imaging **40**(4): 486-495.

Afshar-Oromieh, A., C. M. Zechmann, A. Malcher, M. Eder, M. Eisenhut, H. G. Linhart, T. Holland-Letz, B. A. Hadaschik, F. L. Giesel, J. Debus and U. Haberkorn (2014). "Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer." Eur J Nucl Med Mol Imaging **41**(1): 11-20.

Albertsen, P. C. (2015). "Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer." Curr Opin Urol **25**(3): 232-237.

Banerjee, S. R., M. Pullambhatla, Y. Byun, S. Nimmagadda, G. Green, J. J. Fox, A. Horti, R. C. Mease and M. G. Pomper (2010). "68Ga-labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer." J Med Chem **53**(14): 5333-5341.

Barocas, D. A., R. Mitchell, S. S. Chang and M. S. Cookson (2010). "Impact of surgeon and hospital volume on outcomes of radical prostatectomy." Urol Oncol **28**(3): 243-250.

Bell, K. J., C. Del Mar, G. Wright, J. Dickinson and P. Glasziou (2015). "Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies." Int J Cancer **137**(7): 1749-1757.

Bianchi, L., M. Borghesi, R. Schiavina, P. Castellucci, A. Ercolino, F. M. Bianchi, U. Barbaresi, G. Polverari, E. Brunocilla, S. Fanti and F. Ceci (2020). "Predictive accuracy and clinical benefit of a nomogram aimed to predict (68)Ga-PSMA PET/CT positivity in patients with prostate cancer recurrence and PSA < 1 ng/ml external validation on a single institution database." Eur J Nucl Med Mol Imaging.

Bianco, F. J., Jr., P. T. Scardino and J. A. Eastham (2005). "Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta")." Urology **66**(5 Suppl): 83-94.

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

Bott, S. R. (2004). "Management of recurrent disease after radical prostatectomy." Prostate Cancer Prostatic Dis **7**(3): 211-216.

- Briganti, A., N. Passoni, M. Ferrari, U. Capitanio, N. Suardi, A. Gallina, L. F. Da Pozzo, M. Picchio, V. Di Girolamo, A. Salonia, L. Gianolli, C. Messa, P. Rigatti and F. Montorsi (2010). "When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool." Eur Urol **57**(4): 551-558.
- Bruinsma, S. M., M. J. Roobol, P. R. Carroll, L. Klotz, T. Pickles, C. M. Moore, V. J. Gnanapragasam, A. Villers, A. Rannikko, R. Valdagni, M. Frydenberg, Y. Kakehi, C. P. Filson, C. H. Bangma and Movember Foundation's Global Action Plan Prostate Cancer Active Surveillance consortium (2017). "Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer - results of a modified Delphi consensus procedure." Nat Rev Urol **14**(5): 312-322.
- Carter, H. B., A. Kettermann, C. Warlick, E. J. Metter, P. Landis, P. C. Walsh and J. I. Epstein (2007). "Expectant management of prostate cancer with curative intent: an update of the Johns Hopkins experience." J Urol **178**(6): 2359-2364; discussion 2364-2355.
- Ceci, F., L. Bianchi, M. Borghesi, G. Polverari, A. Farolfi, A. Briganti, R. Schiavina, E. Brunocilla, P. Castellucci and S. Fanti (2020). "Prediction nomogram for (68)Ga-PSMA-11 PET/CT in different clinical settings of PSA failure after radical treatment for prostate cancer." Eur J Nucl Med Mol Imaging **47**(1): 136-146.
- Chade, D. C., J. Eastham, M. Graefen, J. C. Hu, R. J. Karnes, L. Klotz, F. Montorsi, H. van Poppel, P. T. Scardino and S. F. Shariat (2012). "Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature." Eur Urol **61**(5): 961-971.
- Chang, S. S. (2004). "Overview of prostate-specific membrane antigen." Rev Urol **6 Suppl 10**: S13-18.
- Chang, S. S., P. B. Gaudin, V. E. Reuter and W. D. Heston (2000). "Prostate-specific membrane antigen: present and future applications." Urology **55**(5): 622-629.
- D'Amico, A. V., R. Whittington, S. B. Malkowicz, D. Schultz, K. Blank, G. A. Broderick, J. E. Tomaszewski, A. A. Renshaw, I. Kaplan, C. J. Beard and A. Wein (1998). "Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer." JAMA **280**(11): 969-974.
- Deutsche-Gesellschaft-für-Urologie (2019). "Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 07.06.2020)."
- Eder, M., M. Schafer, U. Bauder-Wust, W. E. Hull, C. Wangler, W. Mier, U. Haberkorn and M. Eisenhut (2012). "68Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging." Bioconjug Chem **23**(4): 688-697.
- Eiber, M., K. Herrmann, J. Calais, B. Hadaschik, F. L. Giesel, M. Hartenbach, T. Hope, R. Reiter, T. Maurer, W. A. Weber and W. P. Fendler (2018). "Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed miTNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT." J Nucl Med **59**(3): 469-478.

Eiber, M., T. Maurer, M. Souvatzoglou, A. J. Beer, A. Ruffani, B. Haller, F. P. Graner, H. Kubler, U. Haberkorn, M. Eisenhut, H. J. Wester, J. E. Gschwend and M. Schwaiger (2015). "Evaluation of Hybrid (6)(8)Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy." J Nucl Med **56**(5): 668-674.

Epstein, J. I., W. C. Allsbrook, Jr., M. B. Amin, L. L. Egevad and I. G. Committee (2005). "The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma." Am J Surg Pathol **29**(9): 1228-1242.

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

Epstein, J. I., M. J. Zelefsky, D. D. Sjoberg, J. B. Nelson, L. Egevad, C. Magi-Galluzzi, A. J. Vickers, A. V. Parwani, V. E. Reuter, S. W. Fine, J. A. Eastham, P. Wiklund, M. Han, C. A. Reddy, J. P. Ciezki, T. Nyberg and E. A. Klein (2016). "A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score." Eur Urol **69**(3): 428-435.

Evans, M. J., P. M. Smith-Jones, J. Wongvipat, V. Navarro, S. Kim, N. H. Bander, S. M. Larson and C. L. Sawyers (2011). "Noninvasive measurement of androgen receptor signaling with a positron-emitting radiopharmaceutical that targets prostate-specific membrane antigen." Proc Natl Acad Sci U S A **108**(23): 9578-9582.

Fanti, S., S. Minozzi, J. J. Morigi, F. Giesel, F. Ceci, C. Uprimny, M. S. Hofman, M. Eiber, S. Schwarzenbock, P. Castellucci, C. Bellisario, S. Chauvie, F. Bergesio, L. Emmett, U. Haberkorn, I. Virgolini, M. Schwaiger, R. J. Hicks, B. J. Krause and A. Chiti (2017). "Development of standardized image interpretation for 68Ga-PSMA PET/CT to detect prostate cancer recurrent lesions." Eur J Nucl Med Mol Imaging **44**(10): 1622-1635.

Farolfi, A., F. Ceci, P. Castellucci, T. Graziani, G. Siepe, A. Lambertini, R. Schiavina, F. Lodi, A. G. Morganti and S. Fanti (2019). "(68)Ga-PSMA-11 PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy and PSA <0.5 ng/ml. Efficacy and impact on treatment strategy." Eur J Nucl Med Mol Imaging **46**(1): 11-19.

Fendler, W. P., M. Eiber, M. Beheshti, J. Bomanji, F. Ceci, S. Cho, F. Giesel, U. Haberkorn, T. A. Hope, K. Kopka, B. J. Krause, F. M. Mottaghy, H. Schoder, J. Sunderland, S. Wan, H. J. Wester, S. Fanti and K. Herrmann (2017). "(68)Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0." Eur J Nucl Med Mol Imaging **44**(6): 1014-1024.

Ferlay, J., I. Soerjomataram, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, D. M. Parkin, D. Forman and F. Bray (2015). "Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012." Int J Cancer **136**(5): E359-386.

Flanigan, R. C., W. J. Catalona, J. P. Richie, F. R. Ahmann, M. A. Hudson, P. T. Scardino, J. B. DeKernion, T. L. Ratliff, L. R. Kavoussi, B. L. Dalkin, W. B. Waters, M. T. MacFarlane and P. C. Southwick (1994). "Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer." J Urol **152**(5 Pt 1): 1506-1509.

- Franiel, T. (2011). "[Multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate - technique and clinical applications]." Rofo **183**(7): 607-617.
- Giesel, F. L., K. Knorr, F. Spohn, L. Will, T. Maurer, P. Flechsig, O. Neels, K. Schiller, H. Amaral, W. A. Weber, U. Haberkorn, M. Schwaiger, C. Kratochwil, P. Choyke, V. Kramer, K. Kopka and M. Eiber (2019). "Detection Efficacy of (18)F-PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy." J Nucl Med **60**(3): 362-368.
- Gleason, D. F. and G. T. Mellinger (1974). "Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging." J Urol **111**(1): 58-64.
- Godtman, R. A., E. Holmberg, A. Khatami, J. Stranne and J. Hugosson (2013). "Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Goteborg randomised population-based prostate cancer screening trial." Eur Urol **63**(1): 101-107.
- Gordetsky, J. and J. Epstein (2016). "Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications." Diagn Pathol **11**: 25.
- Gosselaar, C., M. J. Roobol, S. Roemeling and F. H. Schroder (2008). "The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam." Eur Urol **54**(3): 581-588.
- Grubmuller, B., P. Baltzer, D. D'Andrea, S. Korn, A. R. Haug, M. Hacker, K. H. Grubmuller, G. M. Goldner, W. Wadsak, S. Pfaff, J. Babich, C. Seitz, H. Fajkovic, M. Susani, P. Mazal, G. Kramer, S. F. Shariat and M. Hartenbach (2018). "(68)Ga-PSMA 11 ligand PET imaging in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy - diagnostic performance and impact on therapeutic decision-making." Eur J Nucl Med Mol Imaging **45**(2): 235-242.
- Hamdy, F. C., J. L. Donovan, J. A. Lane, M. Mason, C. Metcalfe, P. Holding, M. Davis, T. J. Peters, E. L. Turner, R. M. Martin, J. Oxley, M. Robinson, J. Staffurth, E. Walsh, P. Bollina, J. Catto, A. Doble, A. Doherty, D. Gillatt, R. Kockelbergh, H. Kynaston, A. Paul, P. Powell, S. Prescott, D. J. Rosario, E. Rowe, D. E. Neal and T. S. G. Protec (2016). "10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer." N Engl J Med **375**(15): 1415-1424.
- Heesakkers, R. A., A. M. Hovels, G. J. Jager, H. C. van den Bosch, J. A. Witjes, H. P. Raat, J. L. Severens, E. M. Adang, C. H. van der Kaa, J. J. Futterer and J. Barentsz (2008). "MRI with a lymph-node-specific contrast agent as an alternative to CT scan and lymph-node dissection in patients with prostate cancer: a prospective multicohort study." Lancet Oncol **9**(9): 850-856.
- Horn, T., M. Kronke, I. Rauscher, B. Haller, S. Robu, H. J. Wester, M. Schottelius, F. W. B. van Leeuwen, H. G. van der Poel, M. Heck, J. E. Gschwend, W. Weber, M. Eiber and T. Maurer (2019). "Single Lesion on Prostate-specific Membrane Antigen-ligand Positron Emission Tomography and Low Prostate-specific Antigen Are Prognostic Factors for a Favorable Biochemical Response to Prostate-specific Membrane Antigen-targeted Radioguided Surgery in Recurrent Prostate Cancer." Eur Urol **76**(4): 517-523.
- Horoszewicz, J. S., E. Kawinski and G. P. Murphy (1987). "Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients." Anticancer Res **7**(5B): 927-935.

- Hovels, A. M., R. A. Heesakkers, E. M. Adang, G. J. Jager, S. Strum, Y. L. Hoogeveen, J. L. Severens and J. O. Barentsz (2008). "The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis." Clin Radiol **63**(4): 387-395.
- Israeli, R. S., C. T. Powell, J. G. Corr, W. R. Fair and W. D. Heston (1994). "Expression of the prostate-specific membrane antigen." Cancer Res **54**(7): 1807-1811.
- Israeli, R. S., C. T. Powell, W. R. Fair and W. D. Heston (1993). "Molecular cloning of a complementary DNA encoding a prostate-specific membrane antigen." Cancer Res **53**(2): 227-230.
- Jadvar, H. (2016). "Is There Use for FDG-PET in Prostate Cancer?" Semin Nucl Med **46**(6): 502-506.
- Kinoshita, Y., K. Kuratsukuri, S. Landas, K. Imaida, P. M. Rovito, Jr., C. Y. Wang and G. P. Haas (2006). "Expression of prostate-specific membrane antigen in normal and malignant human tissues." World J Surg **30**(4): 628-636.
- Klotz, L. (2005). "Active surveillance for prostate cancer: for whom?" J Clin Oncol **23**(32): 8165-8169.
- Kunath, F., K. Jensen, M. Pinart, A. Kahlmeyer, S. Schmidt, C. L. Price, V. Lieb and P. Dahm (2019). "Early versus deferred standard androgen suppression therapy for advanced hormone-sensitive prostate cancer." Cochrane Database Syst Rev **6**: CD003506.
- Leitsmann, C., P. Thelen, M. Schmid, J. Meller, C. O. Sahlmann, B. Meller, L. Trojan and A. Strauss (2019). "Enhancing PSMA-uptake with androgen deprivation therapy - a new way to detect prostate cancer metastases?" Int Braz J Urol **45**.
- Leyh-Bannurah, S. R., P. Dell'Oglio, E. Zaffuto, A. Briganti, J. Schiffmann, R. S. Pompe, D. Tilki, H. Heinzer, M. Graefen, P. I. Karakiewicz and L. Budaus (2017). "Assessment of Oncological Outcomes After Radical Prostatectomy According to Preoperative and Postoperative Cancer of the Prostate Risk Assessment Scores: Results from a Large, Two-center Experience." Eur Urol Focus.
- Manski, D. (2019). Urologielehrbuch.de. Manski Dirk (Verlag), Stadtbergen ISBN 9783946441021
- Martin, R., S. Juttler, M. Muller and H. J. Wester (2014). "Cationic eluate pretreatment for automated synthesis of [(6)(8)Ga]CPCR4.2." Nucl Med Biol **41**(1): 84-89.
- Maurer, T., M. Graefen, H. van der Poel, F. Hamdy, A. Briganti, M. Eiber, H. J. Wester and F. W. B. van Leeuwen (2020). "Prostate-Specific Membrane Antigen-Guided Surgery." J Nucl Med **61**(1): 6-12.
- Maurer, T., J. E. Gschwend, I. Rauscher, M. Souvatzoglou, B. Haller, G. Weirich, H. J. Wester, M. Heck, H. Kubler, A. J. Beer, M. Schwaiger and M. Eiber (2016). "Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer." J Urol **195**(5): 1436-1443.
- McNeal, J. E. (1988). "Normal histology of the prostate." Am J Surg Pathol **12**(8): 619-633.
- Meller, B., F. Bremmer, C. O. Sahlmann, S. Hijazi, C. Bouter, L. Trojan, J. Meller and P. Thelen (2015). "Alterations in androgen deprivation enhanced prostate-specific

membrane antigen (PSMA) expression in prostate cancer cells as a target for diagnostics and therapy." EJNMMI Res **5**(1): 66.

Messing, E. M., J. Manola, J. Yao, M. Kiernan, D. Crawford, G. Wilding, P. A. di'SantAgnese, D. Trump and Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886 (2006). "Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy." Lancet Oncol **7**(6): 472-479.

Morigi, J. J., P. D. Stricker, P. J. van Leeuwen, R. Tang, B. Ho, Q. Nguyen, G. Hruby, G. Fogarty, R. Jagavkar, A. Kneebone, A. Hickey, S. Fanti, L. Tarlinton and L. Emmett (2015). "Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy." J Nucl Med **56**(8): 1185-1190.

Mottet, N., J. Bellmunt, M. Bolla, S. Joniau, M. Mason, V. Matveev, H. P. Schmid, T. Van der Kwast, T. Wiegel, F. Zattoni and A. Heidenreich (2011). "EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer." Eur Urol **59**(4): 572-583.

Mottet, N., R. C. N. Van den Bergh, E. Briers, P. Cornford, M. De Santis, S. Fanti, S. Gillissen, J. Grummet, A. M. Henry, T. B. Lam, M. D. Mason, T. H. Van der Kwast, H. G. Van der Poel, O. Rouvière, D. Tilki and T. Wiegel (2019). "EAU - EANM - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer."

Nuttall, M., J. van der Meulen, N. Phillips, C. Sharpin, D. Gillatt, G. McIntosh and M. Emberton (2004). "A systematic review and critique of the literature relating hospital or surgeon volume to health outcomes for 3 urological cancer procedures." J Urol **172**(6 Pt 1): 2145-2152.

Okotie, O. T., K. A. Roehl, M. Han, S. Loeb, S. N. Gashti and W. J. Catalona (2007). "Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only." Urology **70**(6): 1117-1120.

Pagliarulo, V., S. Bracarda, M. A. Eisenberger, N. Mottet, F. H. Schroder, C. N. Sternberg and U. E. Studer (2012). "Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer." Eur Urol **61**(1): 11-25.

Pelosi, E., V. Arena, A. Skanjeti, V. Pirro, A. Douroukas, A. Pupi and M. Mancini (2008). "Role of whole-body 18F-choline PET/CT in disease detection in patients with biochemical relapse after radical treatment for prostate cancer." Radiol Med **113**(6): 895-904.

Perera, M., N. Papa, D. Christidis, D. Wetherell, M. S. Hofman, D. G. Murphy, D. Bolton and N. Lawrentschuk (2016). "Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive (68)Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis." Eur Urol **70**(6): 926-937.

Perner, S., M. D. Hofer, R. Kim, R. B. Shah, H. Li, P. Moller, R. E. Hautmann, J. E. Gschwend, R. Kuefer and M. A. Rubin (2007). "Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression." Hum Pathol **38**(5): 696-701.

Picchio, M., A. Briganti, S. Fanti, A. Heidenreich, B. J. Krause, C. Messa, F. Montorsi, S. N. Reske and G. N. Thalmann (2011). "The role of choline positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with prostate-

specific antigen progression after radical treatment of prostate cancer." Eur Urol **59**(1): 51-60.

Pierorazio, P. M., P. C. Walsh, A. W. Partin and J. I. Epstein (2013). "Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system." BJU Int **111**(5): 753-760.

Pompe, R. S., P. I. Karakiewicz, Z. Tian, P. Mandel, T. Steuber, T. Schlomm, G. Salomon, M. Graefen, H. Huland and D. Tilki (2017). "Oncologic and Functional Outcomes after Radical Prostatectomy for High or Very High Risk Prostate Cancer: European Validation of the Current NCCN(R) Guideline." J Urol **198**(2): 354-361.

Ramirez de Molina, A., A. Rodriguez-Gonzalez, R. Gutierrez, L. Martinez-Pineiro, J. Sanchez, F. Bonilla, R. Rosell and J. Lacal (2002). "Overexpression of choline kinase is a frequent feature in human tumor-derived cell lines and in lung, prostate, and colorectal human cancers." Biochem Biophys Res Commun **296**(3): 580-583.

Rausch, I., H. Bergmann, B. Geist, M. Schaffarich, A. Hirtl, M. Hacker and T. Beyer (2014). "Variation of system performance, quality control standards and adherence to international FDG-PET/CT imaging guidelines. A national survey of PET/CT operations in Austria." Nuklearmedizin **53**(6): 242-248.

Rauscher, I., C. Duwel, B. Haller, C. Rischpler, M. M. Heck, J. E. Gschwend, M. Schwaiger, T. Maurer and M. Eiber (2018). "Efficacy, Predictive Factors, and Prediction Nomograms for (68)Ga-labeled Prostate-specific Membrane Antigen-ligand Positron-emission Tomography/Computed Tomography in Early Biochemical Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy." Eur Urol **73**(5): 656-661.

Rauscher, I., M. Kronke, M. Konig, A. Gafita, T. Maurer, T. Horn, K. Schiller, W. Weber and M. Eiber (2020). "Matched-Pair Comparison of (68)Ga-PSMA-11 PET/CT and (18)F-PSMA-1007 PET/CT: Frequency of Pitfalls and Detection Efficacy in Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy." J Nucl Med **61**(1): 51-57.

Rauscher, I., T. Maurer, A. J. Beer, F. P. Graner, B. Haller, G. Weirich, A. Doherty, J. E. Gschwend, M. Schwaiger and M. Eiber (2016). "Value of 68Ga-PSMA HBED-CC PET for the Assessment of Lymph Node Metastases in Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence: Comparison with Histopathology After Salvage Lymphadenectomy." J Nucl Med **57**(11): 1713-1719.

Rauscher, I., T. Maurer, W. P. Fendler, W. H. Sommer, M. Schwaiger and M. Eiber (2016). "(68)Ga-PSMA ligand PET/CT in patients with prostate cancer: How we review and report." Cancer Imaging **16**(1): 14.

Reiser, M., F.-P. Kuhn, J. Debus and P. Bartenstein (2017). *Duale Reihe Radiologie. Duale Reihe*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart. ISBN 9783131253248

Richenberg, J., V. Logager, V. Panebianco, O. Rouviere, G. Villeirs and I. G. Schoots (2019). "The primacy of multiparametric MRI in men with suspected prostate cancer." Eur Radiol **29**(12): 6940-6952.

Richie, J. P., W. J. Catalona, F. R. Ahmann, M. A. Hudson, P. T. Scardino, R. C. Flanigan, J. B. deKernion, T. L. Ratliff, L. R. Kavoussi, B. L. Dalkin, W. B. Waters, M. T. MacFarlane and P. C. Southwick (1993). "Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination." Urology **42**(4): 365-374.

Robert-Koch-Institut (2019). "Krebs in Deutschland für 2015/2016." Robert Koch Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Berlin 12. Ausgabe.

Schiavina, R., L. Bianchi, M. Borghesi, R. Sabbatini and E. Brunocilla (2017). "Toward the future of the functional imaging of advanced prostate cancer." Eur Urol Focus **3**(2-3): 240-242.

Schlomm, T. (2016). Gleason-Score: Status 2016. Deutsches Ärzteblatt.

Shen, G., H. Deng, S. Hu and Z. Jia (2014). "Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis." Skeletal Radiol **43**(11): 1503-1513.

Silver, D. A., I. Pellicer, W. R. Fair, W. D. Heston and C. Cordon-Cardo (1997). "Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues." Clin Cancer Res **3**(1): 81-85.

Sweat, S. D., A. Pacelli, G. P. Murphy and D. G. Bostwick (1998). "Prostate-specific membrane antigen expression is greatest in prostate adenocarcinoma and lymph node metastases." Urology **52**(4): 637-640.

Tooher, R., P. Swindle, H. Woo, J. Miller and G. Maddern (2006). "Laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review of comparative studies." J Urol **175**(6): 2011-2017.

Turkbey, B., A. B. Rosenkrantz, M. A. Haider, A. R. Padhani, G. Villeirs, K. J. Macura, C. M. Tempany, P. L. Choyke, F. Cornud, D. J. Margolis, H. C. Thoeny, S. Verma, J. Barentsz and J. C. Weinreb (2019). "Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2." Eur Urol **76**(3): 340-351.

Vali, R., W. Loidl, C. Pirich, W. Langesteger and M. Beheshti (2015). "Imaging of prostate cancer with PET/CT using (18)F-Fluorocholine." Am J Nucl Med Mol Imaging **5**(2): 96-108.

Van den Broeck, T., R. C. N. van den Bergh, N. Arfi, T. Gross, L. Moris, E. Briers, M. Cumberbatch, M. De Santis, D. Tilki, S. Fantì, N. Fossati, S. Gillissen, J. P. Grummet, A. M. Henry, M. Laldas, M. Liew, O. Rouviere, J. Pecanka, M. D. Mason, I. G. Schoots, T. H. van Der Kwast, H. G. van Der Poel, T. Wiegel, P. M. Willemse, Y. Yuan, T. B. Lam, P. Cornford and N. Mottet (2019). "Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review." Eur Urol **75**(6): 967-987.

Vargas, H. A., A. M. Hotker, D. A. Goldman, C. S. Moskowitz, T. Gondo, K. Matsumoto, B. Ehdaie, S. Woo, S. W. Fine, V. E. Reuter, E. Sala and H. Hricak (2016). "Updated prostate imaging reporting and data system (PIRADS v2) recommendations for the detection of clinically significant prostate cancer using multiparametric MRI: critical evaluation using whole-mount pathology as standard of reference." Eur Radiol **26**(6): 1606-1612.

Vaz, S., B. Hadaschik, M. Gabriel, K. Herrmann, M. Eiber and D. Costa (2020). "Influence of androgen deprivation therapy on PSMA expression and PSMA-ligand PET imaging of prostate cancer patients." Eur J Nucl Med Mol Imaging **47**(1): 9-15.

Wiegel, T., D. Bartkowiak, D. Bottke, R. Thamm, A. Hinke, M. Stockle, C. Rube, A. Semjonow, M. Wirth, S. Storkel, R. Golz, R. Engenhardt-Cabillic, R. Hofmann, H. J. Feldmann, T. Kalble, A. Siegmann, W. Hinkelbein, U. Steiner and K. Miller (2015).

"Prostate-specific antigen persistence after radical prostatectomy as a predictive factor of clinical relapse-free survival and overall survival: 10-year data of the ARO 96-02 trial." Int J Radiat Oncol Biol Phys **91**(2): 288-294.

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

13. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei der Technischen Universität München und dem Klinikum rechts der Isar für das gute Medizinstudium und das strukturierte Promotionsprogramm der TUM Graduate School bedanken.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Weber, Chefarzt des Instituts für Nuklearmedizin am Klinikum rechts der Isar, für die Möglichkeit an der von ihm geleiteten Klinik promovieren zu dürfen.

Herzliches Dankeschön an meinen Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Matthias Eiber für die Ermöglichung dieser Dissertation, die stets konstruktive Kritik und das kompetente Fachwissen.

Hier möchte ich besonders Frau PD. Dr. med. Isabel Rauscher erwähnen. Vielen Dank für deine hervorragende Betreuung, Begleitung und Motivation bei dem gesamten Projekt. Ich hatte immer viel Freude mit dir zu arbeiten und du bist ein großes Vorbild für mich.

Meinen Eltern, Rita und Gerhard, und meiner Familie danke ich für den Rückhalt, die liebevolle Unterstützung und Zuversicht. Danke, dass ihr immer für mich da seid.

Einen riesengroßen Dank an Victor, der seit Jahren an meiner Seite ist, mich bei all meinen Vorhaben mit größtem Elan unterstützt und mir die Möglichkeit gibt über mich hinauszuwachsen.