

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin

**Korrelation der präoperativen <sup>68</sup>Gallium-PSMA-PET/mpMRT  
und des Prostatektomiepräparates zur Lokalisation des Prostatakarzinoms**

Noemi Adelindis Maria An Nguyen

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

Vorsitz: Prof. Dr. Wolfgang Weber

Prüfer der Dissertation:

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

Die Dissertation wurde am 02.03.2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät der Medizin am 13.07.2021 angenommen.

## Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>S. 4</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>S. 5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>S. 6</b>
<b>1. Einleitung und Problemstellung</b>	
1.1. Das Prostatakarzinom	S. 7
1.2. Diagnostik des Prostatakarzinoms	S. 8
1.3. Digital-rektale Untersuchung	S. 9
1.4. Laborchemische Biomarker	S. 10-12
1.5. Bildgebende Verfahren	
1.5.1. Sonographische Verfahren	S. 13-14
1.5.2. Magnetresonanztomographie	S. 15
1.5.2.1. Multiparametrische Magnetresonanztomographie	S. 16-17
1.5.3. Prostate Imaging Reporting and Data System	S. 18-19
1.5.4. Positronen-Emissions-Tomographie	S. 20
1.5.4.1. Liganden in der Positronen-Emissions-Tomographie	S. 21
1.5.4.2. Prostata-spezifisches Membranantigen	S. 22-23
1.6. Biopsie	S. 24
1.7. Ziel der Doktorarbeit	S. 25
<b>2. Material und Methodik</b>	
2.1. Studienablauf	S. 26
2.2. Patientencharakterisierung	S. 26-27
2.2.1. Histologische Ergebnisse des Prostatektomiepräparates	S. 27-28
2.2.2. Risikoklassifikation	S. 28-29
2.3. Ablauf der PSMA-PET	S. 30
2.4. Ablauf der multiparametrischen MRT	S. 31
2.5. Auswertung der Bildgebung	S. 32
2.6. Histologische Aufarbeitung	S. 33
2.7. Statistik	S. 34
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>S. 35-45</b>
<b>4. Diskussion</b>	
4.1. Aktueller Stellenwert der mpMRT	S. 46-47

4.2.	Zusatznutzen PSMA-PET gegenüber der mpMRT	S. 48-50
4.3.	Einschränkungen der Studie	S. 51-53
4.4.	Ausblick	S. 54-55
5.	<b>Zusammenfassung/Abstract</b>	<b>S. 56-57</b>
6.	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>S. 58-70</b>
7.	<b>Anhang</b>	<b>S. 71</b>
8.	<b>Danksagungen</b>	<b>S. 72</b>

## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: SI-t-Kurvenverlauf bei der DCE (angelehnt an (Röthke et al. 2013a, S. 257) S. 19
- Abbildung 2: Diagramm der Patientenauswahl (Vorpublikation (Eiber et al. 2016a)) S. 27
- Abbildung 3: Abbildung der Tumordetektion auf Patientenbasis (Vorpublikation (Eiber et al. 2016a)) S. 36
- Abbildung 4: mpMRT-Bilder (T2-Wichtung, DWI, DCE), die PET-Bilder und die Großflächenschnitte in der Histopathologie eines 65-jährigen Patienten mit einem biopsiegesicherten PCA vom Gleason-Score 6 und einem PSA von 24,5 ng/ml (Vorpublikation (Eiber et al. 2016b, S. 832), ausgenommen Bild C) S. 37
- Abbildung 5: mpMRT-, PET-Bilder und Histopathologie-Ergebnisse eines 67-jährigen Patienten mit einem biopsiegesicherten PCA vom Gleason-Score 7a und einem iPSA von 5,4 ng/ml (Vorpublikation (Eiber et al. 2016b, S. 832)) S. 38
- Abbildung 6: Receiver-operating-characteristic-Kurven für mpMRT-, PET- und kombinierter PET/mpMRT-Bildgebung bei der auf Sextanten-basierten Analyse für ein richtig positives PCA. Area under the curve (AUC): 0,8046 (Vorpublikation (Eiber et al. 2016b, S. 833)) S. 41
- Abbildung 7: Punktdiagramm des SUV<sub>max</sub> vs. dem PSA-Wert und des Gleason-Scores: es zeigt keine Korrelation zwischen den Parametern auf Patientenbasis. PSA-Wert (Spearman r = 0,071) oder Gleason-Score (Spearman r = 0,096) (Vorpublikation (Eiber et al. 2016a)) S. 45
- Abbildung 8: Punktdiagramm des SUV<sub>max</sub> vs. der Größe und des Gleason-Scores: es zeigt keine Korrelation zwischen den Parametern auf Sextantenbasis. Größe (Spearman r = 0,226) oder Gleason-Score (Spearman r = 0,116) (Vorpublikation (Eiber et al. 2016a)) S. 45

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: PI-RADS-Score nach Version 1: Definition Gesamtscore und Summenscores bei den verwendeten Einzelmodalitäten (Röthke et al. 2013a, S. 260)	S. 18
Tabelle 2: TNM-Klassifikation des PCAs (Heidenreich 2013) (siehe Anhang)	S. 71
Tabelle 3: Patientencharakterisierung (Vorpublikation (Eiber et al. 2016b, S. 831))	S. 28
Tabelle 4: Bildgebende Parameter für die mpMRT-Untersuchung mit dem 3-Tesla-Siemens Biograph mMR	S. 31
Tabelle 5: Ergebnisse auf Sextantenniveau	S. 39
Tabelle 6: Ergebnisse der Tumordetektion basierend auf der Sextanten-Analyse (Vorpublikation (Eiber et al. 2016b, S. 833))	S. 40
Tabelle 7: Sextantenbasierte PCA-Detektion nach Gleason-Score und Größe; die Schwellenwerte dieser Subgruppenanalyse basieren auf einem Youden-basierten Schwellenwert der Gesamtgruppe	S. 42
Tabelle 8: Diagnostische Genauigkeiten für die mpMRT-, die PET- und die simultane multimodale PET/mpMRT für Youden-Index-Schwellenwerte: negative versus positive Sextanten. Die Werte in Klammern repräsentieren einen 95 %-CI	S. 42
Tabelle 9: Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der Detektion von Foci bei der PET und der mpMRT	S. 44
Tabelle 10: SUV <sub>max</sub> der PCA-befallenen Sextanten versus SUV <sub>max</sub> der nicht-karzinombefallenen Sextanten	S. 45

## Verzeichnis von Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
ADC	Apparent-Diffusion-Coefficient
AS	active surveillance
BPH	benigne Prostatahyperplasie
CI	Konfidenzintervall
DCE	dynamic contrast enhanced, dynamische kontrastmittelverstärkte Perfusionsbildung
DRU	digital-rektale Untersuchung
DWI	diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie-Bildgebung
EPE	extraprostatistische Extension
F	Fluor
FOV	Field-of-View
fPSA	Freies Prostata-spezifisches Antigen
Ga	Gallium
IQR	interquartile range
keV	Kiloelektronenvolt
MBq	Megabecquerel
ml	Milliliter
mpMRT	multiparametrische Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
NNT	number needed to treat
PCA	Prostatakarzinom
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PI-RADS	Prostate Imaging-Reporting and Data System
PSA	prostataspezifisches Antigen
ROC-Kurve	Receiver operating characteristic-Kurve
RP	Radikale Prostatektomie
SI-t-Kurven	Signalintensitäts-Zeit-Kurven
SUV	Standardized uptake value
TPM	template-prostate-mapping biopsy

# 1 Einleitung und Problemstellung

## 1.1 Das Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom (PCA) verzeichnet 2016 eine Inzidenz von etwa 58.800 Männern (Robert-Koch-Institut 2020) (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie)). Im Jahr liegt die Mortalität aufgrund des PCAs in Deutschland bei etwa 12.000 Männern (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie)).

Drei Risikofaktoren, die über das Risiko eines klinisch manifesten PCA entscheiden, sind:

- Steigendes Alter – im Mittel ist das Alter, in dem Männer an einem PCA erkranken von 67 auf 69 Jahre angestiegen (Robert-Koch-Institut 2013)
- Erblichkeit – ist ein Familienangehöriger 1. Grades vom PCA betroffen, steigt das PCA-Risiko mindestens um das Doppelte verglichen mit anderen Männern (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie))
- Ethnische Zugehörigkeit

In Europa nimmt von Nord nach Süd die Erkrankungshäufigkeit ab (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie)). Am häufigsten vom PCA betroffen sind Männer afroafrikanischen Ursprungs, am seltensten betroffen sind Männer asiatischen Ursprungs (Robert-Koch-Institut 2020) (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie)).

Die relative 5-Jahres-Überlebensrate für das PCA beträgt in Deutschland 89 % (Robert-Koch-Institut 2020), weil etwa zwei Drittel der Tumoren bereits in den frühen Stadien detektiert werden (Robert-Koch-Institut 2020).

## 1.2 Diagnostik des Prostatakarzinoms

Das Eintrittsalter für die angebotene jährliche Früherkennung für Männer beträgt 45 Jahre und die Männer sollten eine mutmaßliche Lebenserwartung von >10 Jahren haben (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie)). Bei Zugehörigkeit zu einer PCA-Risikogruppe kann die Früherkennung bereits 5 Jahre vorgezogen werden (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie)). Die Früherkennung hat zum Ziel, Patienten mit organbegrenztem PCA zu finden und diesen möglichst hohe Heilungschancen ermöglichen zu können (Börgermann et al. 2009).

Folgende Verfahren werden derzeit zur PCA-Früherkennung eingesetzt:

- Die Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigen-Wertes (PSA-Wertes)
- Die digital-rektale Untersuchung (DRU) (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie)).

Die PSA-basierte Früherkennung reduziert die PCA-bedingten Todesfälle um 20 % (Schroder et al. 2009). Sie ist aber auch verbunden mit dem Risiko der Überdiagnostik (Schroder et al. 2009). Trotz dieses hohen Risikos ist die number needed to treat (NNT) dennoch niedriger als beim Brustkrebscreening (Hugosson et al. 2010). Verglichen mit anderen Krebsfrüherkennungsuntersuchungen erweisen sich PCA-Vorsorgeuntersuchungen also als vorteilhaft (Hugosson et al. 2010). Bei einer Nachbeobachtungszeit von einem Zeitraum von 14 Jahren kann die Mortalität bei PCAs durch Früherkennung um fast die Hälfte reduziert werden (Hugosson et al. 2010).

Als primäre Früherkennungsuntersuchung für PCAs wird gegenwärtig ein bildgebendes Verfahren in der Routine noch nicht empfohlen (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie)).

### 1.3 Digital-rektale Untersuchung

Als Früherkennungsmaßnahme des PCAs sollte eine DRU durchgeführt werden (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie)). Bei der DRU der Prostata befindet sich der Patient optimalerweise in Knie-Ellenbogen-Lage oder in Seitenlage. Der Untersucher kann so Größe, Form, Konsistenz, Symmetrie, Abgrenzbarkeit zu umliegenden Strukturen, Verschiebbarkeit der Rektumschleimhaut und Druckschmerzhaftigkeit der Prostata erfassen. In der Metaanalyse von Hoogendam et al. weist die DRU eine hohe Spezifität (94 %; 95 %-CI: 91-96 %) und einen hohen negativen prädiktiven Wert (99 %; 95 %-CI: 98-99 %) auf, erreicht aber aber nur eine niedrige Sensitivität (59 %; 95 %-CI: 51-67 %) und einen niedrigen positiven prädiktiven Wert (28 %; 95 %-CI: 20-36 %) (Hoogendam et al. 1999). Allerdings ist weder ein positives noch ein negatives Testergebnis ausreichend, um eine ausreichende Beurteilung der Prostata ohne weiterführende Untersuchungen abgeben zu können (Hoogendam et al. 1999). Dennoch ist die DRU als klinische Basisuntersuchung kostengünstig, einfach durchführbar und bietet zusätzlich die Möglichkeit andere Pathologien mit abzuklären. Fallen die Untersuchungsergebnisse bei der PSA-Wert-Bestimmung und der DRU pathologisch aus, besteht eine Karzinomwahrscheinlichkeit von 20-25 % (Mistry und Cable 2003). Bei normwertigen Untersuchungsergebnissen bei der PSA-Wert-Bestimmung und der DRU, besteht ein 10 %-iges Risiko ein PCA zu übersehen (Mistry und Cable 2003). Zur Entscheidung, ob eine Prostatabiopsie veranlasst wird, sind sowohl der PSA-Wert als auch die DRU-Ergebnisse ausschlaggebend (Greene et al. 2009, S. 2232). Wenn das Ergebnis der DRU karzinomverdächtig ist, sollte eine weitere Diagnostik in Form einer Prostatabiopsie unabhängig vom PSA-Wert veranlasst werden (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie)), da PCAs auch PSA-negativ sein können.

## 1.4 Laborchemische Biomarker

Als Biomarker können verschiedene, messbare Parameter verwendet werden, die Hinweis auf ein PCA geben.

### *PSA-Wert*

Die Früherkennung sieht im klinischen Alltag die Bestimmung des PSA-Wertes als Screeningparameter vor (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie)). Eine Prostatabiopsie soll empfohlen werden, wenn ein kontrollierter PSA-Wert von  $\geq 4$  ng/ml bei der ersten Früherkennungsuntersuchung unter Beachtung von Einflussfaktoren oder ein auffälliger PSA-Anstieg bei identischen Bestimmungsverfahren vorliegt (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie)). Sofern keine Biopsieindikation besteht, sollte man sich bei Folgeuntersuchungen bezüglich des Intervalls am aktuellen PSA-Wert und am Alter des Patienten orientieren.

Für Männer ab 45 Jahren und einer Lebenserwartung  $>10$  Jahren gelten folgende Intervalle:

- PSA  $<1$  ng/ml: Intervall alle 4 Jahre
- PSA 1-2 ng/ml: Intervall alle 2 Jahre
- PSA  $>2$  ng/ml: Intervall jedes Jahr (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie))

Bei über 70-Jährigen mit einem PSA-Wert  $<1$  ng/ml wird eine weitere PSA-gestützte Früherkennung nicht empfohlen (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie)), um Überdiagnostik bei Männern gehobenen Alters vorzubeugen (Heijnsdijk et al. 2018). In einer randomisierten Studie von Heijnsdijk et al. 2018 sind ebenfalls nur Männer im Alter zwischen 55 und 59 Jahren in die Früherkennung eingeschlossen (Heijnsdijk et al. 2018).

Es gelten folgende Richtlinien in der Früherkennung mittels des PSA-Wertes bei  $\geq 60$ -Jährigen:

- PSA  $<1$  ng/ml – kein weiteres Screening empfohlen
- PSA-Wert 1-2 ng/ml – individuell mittels Arzt-Patienten-Entscheidung
- PSA  $>2$  ng/ml – weiteres Screening empfohlen (Carlsson et al. 2014)

Allerdings können in der Biopsie auch hochmaligne PCAs bei PSA-Werten von  $\leq 4,0$  ng/ml gefunden werden, bei denen eigentlich kein pathologischer Befund zu erwarten gewesen wäre (Thompson et al. 2004).

#### *Freies PSA*

Ein weiterer Standardmarker neben dem PSA ist das freie PSA (fPSA). Die Ratio von fPSA zu Gesamt-PSA kann zwischen einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) und einem PCA differenzieren (Huang et al. 2018b). Somit ist das fPSA bei dieser Differentialdiagnose sinnvoll, da es den diagnostischen Nutzen des PSA erhöht (Filella et al. 1995). Die Sensitivität der fPSA/PSA-Ratio ist umgekehrt proportional zum Erkrankungsstadium, das heißt, je niedriger die fPSA/PSA-Ratio, desto höher ist das Erkrankungsstadium (Filella et al. 1995). Die fPSA/PSA-Ratio zeigt dabei eine Sensitivität von 44 % und eine Spezifität von 95 % (Filella et al. 1995).

Weitere Biomarker, die die präbiopsische PCA-Detektion verbessern sollen, sind der Biomarker Prostatacarcinom Antigen 3, der Beckman Coulter Prostate Health Index (Ferro et al. 2012) und der 4Kscore Test, wobei diese aktuell noch nicht in der klinischen Routine verwendet werden.

#### *Prostatacarcinom Antigen 3*

Der Biomarker Prostatacarcinom Antigen 3 ist in PCAs überexprimiert (Cao et al. 2018) (Groskopf et al. 2006) und ist eine vielversprechende neue diagnostische Möglichkeit in der PCA-Detektion (Groskopf et al. 2006). Prostatacarcinom Antigen 3 wird von PCA-Patienten im Urin ausgeschieden (Cao et al. 2018) und deshalb werden als Grundlage im Nachweistest Vollurinproben, die nach einer DRU genommen werden, verwendet (Groskopf et al. 2006). In Urinproben von Männern nach radikaler Prostatektomie (RP) und ohne PCA-Rezidiv können mRNAs von Prostatacarcinom Antigen 3 und PSA nicht mehr nachgewiesen werden (Groskopf et al. 2006).

#### *Beckman Coulter Prostate Health Index*

Der Beckman Coulter Prostate Health Index soll helfen, PCAs besser vorhersagen zu können (Lughezzani et al. 2012). Er ist ein Bluttest, der Gesamt-PSA, fPSA und [-2]-Pro-Prostata spezifisches Antigen beinhaltet und nach folgender Formel berechnet wird:

$([-2]\text{-Pro-Prostata spezifisches Antigen}/\text{fPSA}) \times \sqrt{\text{Gesamt-PSA}}$  (Lughezzani et al. 2012)

Das [-2]-Pro-Prostata spezifische Antigen ist ein weiterer Biomarker und ein Vorläufer des PSA, der in öfter in PCAs als in BPHs vorkommt (Catalona et al. 2003). Die PCA-Detektionsrate des [-2]-Pro-Prostata spezifischen Antigens übersteigt diejenige des fPSAs und des komplexierten PSAs, sofern die PSA-Werte zwischen 2 und 10 ng/ml liegen (Catalona et al. 2003). Dann können durch die Verwendung des [-2]-Pro-Prostata spezifischen Antigens auch unnötige Biopsien vermieden werden (Catalona et al. 2003). Der Beckman Coulter Prostate Health Index übertrifft seine Einzelkomponenten bei der Detektion von klinisch signifikanten PCAs (Loeb et al. 2015). Verglichen mit der MR-geführten Prostatabiopsie mit einer PCA-Detektionsrate von 55 % bei PI-RADS 3-5-Läsionen, kann der Beckman Coulter Prostate Health Index 82 % der unnötigen Biopsien vermeiden (Friedl et al. 2017). Er soll auch die Biopsieentscheidung erleichtern und eine individuelle PCA-Risikoeinschätzung bieten (Lughezzani et al. 2012).

#### *4Kscore Test*

Der 4Kscore Test ist ein Bluttest, der vier Kallikrein-Testergebnisse und klinische Informationen verwendet (Konety et al. 2015). Mittels eines Algorithmus' ermittelt er das persönliche prozentuale Risiko von <1 % bis >95 %, ob ein aggressives PCA mit Gleason-Score  $\geq 7$  bei der Biopsie zu erwarten ist (Konety et al. 2015). Die vier Kallikreinformen im Blut sind das Gesamt-PSA, das fPSA, das intakte PSA und die Kallikrein-related peptidase 2 (Vickers et al. 2010). Als potentieller Biomarker-Test kann der 4Kscore Test bei PSA-Werten zwischen 2 und 10 ng/ml in Anspruch genommen werden, um damit das PCA-Risiko besser beurteilen zu können (Kretschmer und Tilki 2017). Als Follow-up-Test kann er nach pathologischen PSA- und/oder DRU-Testergebnissen die Spezifität für die Risikovorhersage eines aggressiven PCAs verbessern und unnötige Prostatabiopsien reduzieren (Konety et al. 2015).

Der Beckman Coulter Prostate Health Index und der 4Kscore Test haben ähnliche Aussagekraft, was Prognose und Detektion von PCAs bis hin zu high-grade PCAs angeht (Nordström et al. 2015).

## 1.5 Bildgebende Verfahren

Es gibt eine Vielzahl an bildgebende Verfahren, die Verwendung finden, um ein PCA möglichst frühzeitig zu erkennen.

### 1.5.1 Sonographische Verfahren

Als bildgebende Maßnahme wird der transrektale Ultraschall (TRUS) eingesetzt. Die transrektale Sonographie bietet die Möglichkeit, palpierbare Knoten ultraschallgeführt zu biopsieren. Denn fast die Hälfte der Läsionen, die man in der MRT sieht, können auch mittels TRUS gesehen werden und 43 % der in der MRT sichtbaren Tumoren und sogar 62 % der PIRADS 5-Läsionen werden erkannt (van de Ven et al. 2016a). Läsionen, die im TRUS sichtbar sind, gelten sie als aggressiver als Läsionen, die im TRUS nicht sichtbar sind (van de Ven et al. 2016a). In diesem Zusammenhang spielt in der Diagnostik des PCAs mittels Bildgebung hauptsächlich die durch transrektalen Ultraschall geführte Biopsie eine Rolle. Als weiterführende auf der Sonographie basierende Untersuchungsmethoden zur PCA-Detektion werden der kontrastmittelverstärkte Ultraschall (contrast-enhanced ultrasound, CEUS), die Elastographie und das Histoscanning angeboten.

Beim CEUS wird i.v. Ultraschall-Kontrastmittel eingespritzt, das hyperperfundierte Areale zeigen soll und er findet Verwendung bei Biopsien, interventionellen und abdominalen Eingriffen (Huang et al. 2018a). Der CEUS weist eine Sensitivität von 70 % und eine Spezifität von 74 % auf (Li et al. 2013, S. 156). Er hilft bei gezielten Biopsien zur PCA-Detektion und PCA-Lokalisation (Postema et al. 2015) und er kann zudem unnötige Stanzbiopsien bei Patienten mit außerordentlich hohen Serum-PSA-Werten verringern und die Detektionsrate von klinisch signifikanten PCAs erhöhen (Yang et al. 2008).

Die mittels transrektalem Ultraschall durchgeführte Elastographie kann die Gewebeelastizität und -steifigkeit beurteilen (Franiel et al. 2015, S. 752). Dabei gibt es die konventionelle Ultraschall Strainelastographie und die Ultraschall Scherwellenelastographie (Franiel et al. 2015, S. 752). Die gängigere Methode zur Messung der Gewebesteifigkeit ist die Strainelastographie (Junker et al. 2014) und sie funktioniert durch Gewebekompression und den anschließenden Vergleich der Ultraschallbilder vor und nach der Kompression und dadurch Beurteilung des Verformungsgrades und der Steifigkeit des Gewebes (Franiel et al. 2015, S. 752). Bei der Scherwellenelastographie werden Scherwellen tief in das zu untersuchende Gewebe gesendet, die jedoch relativ schnell abgeschwächt werden, was die Reichweite der Wellen begrenzt (Wells und Liang 2011) (Franiel et al. 2015, S. 752). Die Geschwindigkeit der

Ausdehnung der Scherwellen im Gewebe bietet den Ausgangswert für die Steifigkeit des Gewebes (Franiel et al. 2015, S. 752). Laut Pelzer et al. ist die Elastographie im Vergleich zur multiparametrischen Magnetresonanztomographie (mpMRT) sensitiver in den apikalen und mittleren Prostataanteilen, während die mpMRT in den basalen Prostataanteilen und der Transitionalzone sensitiver als die Elastographie ist (Pelzer et al. 2013). Sowohl die mpMRT als auch die Elastographie stoßen an ihre Grenzen bezüglich der Detektion von kleinen PCAs und PCAs mit niedrigem Gleason-Score und bei der PCA-Detektion von Läsionen in den ventralen und basalen Prostataanteilen (Pelzer et al. 2013).

Das Histoscanning nutzt die Rohdaten des TRUS und verarbeitet diese computergestützt in ein dreidimensionales Bild der Prostata, sodass Gewebeanomalien beziehungsweise maligne Prozesse entlarvt werden können (Franiel et al. 2015, S. 754) (Braeckman et al. 2008). Das Histoscanning kann Tumorfoci von  $\geq 0,5$  ml vorhersagen (Schiffmann et al. 2015), aber keine Aussagen über das Tumorstadium, die extraprostatistische Extension (EPE) oder die Samenblaseninvasion vor RP treffen (Schiffmann et al. 2015) (Schiffmann et al. 2014). Allerdings ist die mpMRT mit einer Detektionsquote von 83 % dem Histoscanning mit einer Detektionsquote von 65 % überlegen, wenn man die Bildgebungen mit den Histologieergebnissen des Prostatapräparates nach RP korreliert (Orczyk et al. 2016). Insgesamt gelingt die Detektion des PCAs mittels Histoscanning nicht zuverlässig und wird nicht in der klinischen Routine verwendet (Javed et al. 2014). So zeigt sich die Detektionsrate der mpMRT bezüglich größerer Tumorfoci ab  $>1$  cm nicht nur höher als diejenige des Histoscannings, sondern auch beständiger in der Analyse der anterioren und der posterioren Prostataanteile (Orczyk et al. 2016).

### 1.5.2 Magnetresonanztomographie

In der Primärdiagnostik wird die Magnetresonanztomographie (MRT) in der Routine nicht empfohlen, aber sie kann als ergänzende bildgebende Diagnostik bei der PCA-Detektion nach negativer Biopsie eingesetzt werden (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie)). Besteht der Verdacht auf ein pathologisches Geschehen bei Männern mit vorheriger Negativbiopsie und erhöhten PSA-Werten, folgt die MRT-Diagnostik mit anschließender TRUS- oder MRT-geführter Biopsie des verdächtigen Herdes (Heidenreich et al. 2014) (Sonn et al. 2014).

Die MRT bedient sich starker magnetischer Felder und den elektromagnetischen Eigenschaften von Wasserstoff zur Signalgenerierung und dadurch Bilderzeugung (Cabarrus und Westphalen 2017, S. 376–377). In der PCA-Diagnostik verwendet man mindestens ein 1,5 Tesla-Gerät und eine Endorektalspule (Sciarra et al. 2011). Der Vorteil eines 3 Tesla-Gerätes ist das erhöhte Signal-zu-Rausch-Verhältnis (Cabarrus und Westphalen 2017, S. 376–377), was eine höhere Bildauflösung und höhere zeitliche Auflösung ermöglicht (Cornfeld und Weinreb 2007). Die Sensitivität der PCA-Detektion mittels der MRT variiert studienabhängig, ist aber verglichen mit dem TRUS eindeutig höher (Labanaris et al. 2010). Abhängig von der Analyseverfahren und davon, ab wann ein Karzinom als signifikant gilt, zeigen die T2-gewichteten Sequenzen inklusive Endorektalspulen eine Sensitivität von etwa 60-96 % (Kirkham et al. 2006).

### 1.5.2.1 *Multiparametrische Magnetresonanztomographie*

Die mpMRT beinhaltet folgende morphologische, hochauflösende Bildmodalitäten:

- T2-gewichtete Sequenzen
- T1-gewichtete Sequenzen
- diffusionsgewichtete Sequenzen (DWI) und ihr abgeleiteter Diffusionskoeffizient (Apparent-diffusion coefficient [ADC] map)
- die dynamische kontrastmittelverstärkte Perfusionsbildgebung (DCE)
- weitere Techniken wie die MR-Spektroskopie (Weinreb et al. 2016) (Röthke et al. 2013a, S. 254) (Schlemmer 2017) (Sciarra et al. 2011) (Franiel 2011)

Die mpMRT bietet mittlerweile Informationen über die Gewebsanatomie, die Gewebecharakteristika wie das Volumen der Prostata, die Zellbeschaffenheit und die Vaskularisierung, obwohl sie anfänglich nur zur morphologischen Beurteilung und bei Patienten mit gesicherten PCA nach Biopsie zum lokoregionalen Staging vorgesehen war (Weinreb et al. 2016) (Ahmed et al. 2017b). Sie bietet durch die Kombination der T1- und der T2-Sequenzen und der DCE eine bessere PCA-Detektions- und -Lokalisationsgenauigkeit (Röthke et al. 2013a, S. 257) (Franiel et al. 2011b) und durch die Kombination der T2-Sequenz und der DCE kann die extrakapsuläre Ausdehnung und das Staging besser erfolgen (Bloch et al. 2007). Jedoch ist die mpMRT nicht beweisend, sodass Biopsien unerlässlich sind, um eine Auffälligkeit als benigne oder maligne einzustufen und ihr einen Gleason-Score zuordnen zu können (Turkbey und Choyke 2012). Befundet wird die mpMRT standardisiert nach dem Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) (Barentsz et al. 2012) (Schlemmer 2017).

#### *T2- und T1-gewichtete Sequenzen*

Am besten geeignet für die Darstellung der Morphologie ist die T2-Wichtung (Röthke et al. 2013a, S. 254), in der Drüsengewebe T2-hyperintens und Stromagewebe T2-hypointens erscheint (Weinreb et al. 2016). Die T2-Wichtung ist gut geeignet zur Abbildung der zonalen Prostataanatomie, der Prostataabnormalitäten und zur Darstellung der Samenblaseninfiltration und EPE (Weinreb et al. 2016). Die T1-Wichtung eignet sich nicht zur anatomischen Darstellung, da deren Kontrast in der Prostata zu gering ist, um die anatomischen Zonen zu differenzieren (Hoeks et al. 2011, S. 47). Etwa 75 % der PCAs befinden sich in der peripheren Zone (Röthke et al. 2013a, S. 254) (Weinreb et al. 2016) und etwa 20-30 % in der Transitionalzone (Weinreb et al. 2016). PCAs der peripheren Zone zeigen sich in der T2-

Wichtung umschrieben, rund und überwiegend hypointens verglichen mit dem hyperintensen umliegenden glandulären Gewebe (Weinreb et al. 2016) (Röthke et al. 2013a, S. 254). Das ist jedoch nicht spezifisch, da sich auch Prostatitis, Blutung, Drüsenatrophie, stromale Hyperplasien, atypische adenomatöse Hyperplasien, BPH, Narbengewebe nach Biopsie oder Therapie in der T2-Wichtung hypointens darstellen (Oto et al. 2010) (Weinreb et al. 2016). Sicheres Malignitätskriterium ist eine in der T1- oder T2-Wichtung sichtbare raumfordernde Komponente oder Kapselüberschreitung (Röthke et al. 2013a, S. 254). PCAs der zentralen Zone tendieren mit ansteigendem Gleason-Score ( $\geq 7$ ) zu einem T2-hypointenseren Signal, wodurch die mpMRT die Aggressivität eines PCAs abschätzen kann (Röthke et al. 2013a, S. 254) (Wang et al. 2008).

#### *Diffusionsgewichtete Sequenzen*

Die DWI misst die Brown'sche Molekularbewegung von Wassermolekülen (Franiel et al. 2015, S. 754) und so hängt die Signalintensität von der Wasserstoffmolekülbewegung im Gewebe ab (Dietrich et al. 2010). Der ADC misst also deren Diffusionsrate (Fornasa 2011) und ist ein Prädiktor für die PCA-Rezidivwahrscheinlichkeit (Park et al. 2011). Der ADC-Wert wird zur Beseitigung des T2-shine-through-Effekts aus den Signalintensitäten von mindestens zwei Diffusionswichtungen berechnet (Franiel et al. 2015, S. 754).

#### *Dynamische kontrastmittelverstärkte Perfusionsbildgebung*

Die DCE kann die Vaskularisation der Prostata, die Neoangiogenese von PCAs und Kapillarpermeabilität darstellen (Franiel et al. 2011a) (Weinreb et al. 2016) (Röthke et al. 2013a, S. 257). Die DCE akquiriert schnelle T1-gewichtete Gradientenecho-Scans und nutzt die unterschiedliche Anreicherung des Kontrastmittels Gadopentetatdimeglumin in PCA- und Normalgewebe (Sciarra et al. 2011).

Die mpMRT kann verbunden mit einer Ultraschall-Fusionsbiopsie die Detektionsrate des klinisch signifikanten PCAs steigern (Hoffmann et al. 2017). Signifikante PCAs werden durch die mpMRT mit einer Sensitivität von 96 % und einer Spezifität von 36 %, einem negativ prädiktiven Wert von 92 % und einem positiven prädiktiven Wert von 52 % gefunden (Thompson et al. 2016). Wegen der geringen Spezifität und des geringen positiv prädiktiven Wertes der mpMRT ist dennoch eine Biopsie erforderlich, wenn sich die mpMRT verdächtig zeigt (Ahmed et al. 2017b).

### 1.5.2.2 Prostate Imaging-Reporting and Data System

Das PI-RADS stellt eine Standardisierung der Befundung bei PCAs dar und hat die Bereitschaft, die Prostata-MRT zur PCA-Detektion zu verwenden, deutlich verbessert (Asbach et al. 2015). Die erste Leitlinie zur Befundung der mpMRT bezüglich der PCA-Detektion wurde 2012 von der European Society of Urogenital Radiology erstellt (Barentsz et al. 2012). Die vorliegende Arbeit basiert auf dieser Version. Mittlerweile gibt es eine aktualisierte Version, die jedoch zum Zeitpunkt meiner Auswertung noch nicht publiziert worden war, die PI-RADS Version 2 (PI-RADS V2) (Rook 2015) (Turkbey et al. 2019). In der PI-RADS V1 werden die periphere und die transitionale Zone in der T2-Wichtung, der DWI und der DCE und optional der MR-Spektroskopie mit einem Likert-Skala-Punktwert von 1 bis 5 bewertet (Barentsz et al. 2012) (Röthke et al. 2013a, S. 254). Der daraus resultierende PI-RADS-Score zeigt auf, wie wahrscheinlich es sich um ein klinisch signifikantes PCA handelt beziehungsweise wie maligne es ist (Barentsz et al. 2012).

Tabelle 1: PI-RADS-Score nach Version 1: Definition Gesamtscore und Summenscores bei den verwendeten Einzelmodalitäten (Röthke et al. 2013a, S. 260)

PI-RADS-SCORE	DEFINITION	SUMMENSCORE BEI T2, DWI, DCE	SUMMENSCORE BEI T2, DWI, DCE, MRS
1	höchstwahrscheinlich benigne	3,4	4,5
2	wahrscheinlich benigne	5,6	6-8
3	Unklarer Befund	7-9	9-12
4	wahrscheinlich maligne	10-12	13-16
5	höchstwahrscheinlich maligne	13-15	17-20

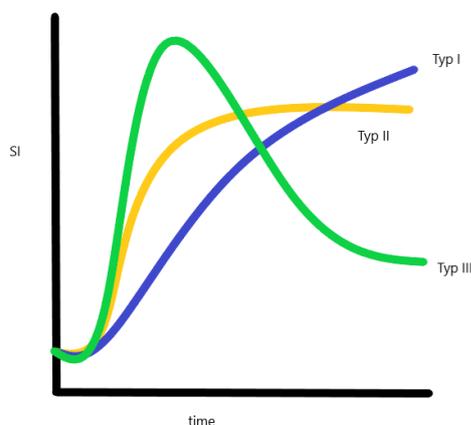
Die Standardisierung der Befundung der Prostata mittels des PI-RADS ist angelehnt an das BI-RADS der Mamma (Barentsz et al. 2012) (Röthke et al. 2013a, S. 254). Auf einem graphischen Prostataschema wird die Prostata durch mindestens 16, besser durch 27 geteilt (Barentsz et al. 2012) (Röthke et al. 2013a, S. 254). Neben der T2-Wichtung und der DWI beruht das PI-RADS auf in der DCE gemessenen SI-t-Kurven, deren Kurvenverlauf nach dem initialen Anstieg für das PI-RADS wichtig ist (Barentsz et al. 2012):

- Typ-I-Kurve: langsamer Anstieg der Signalintensität im zeitlichen Verlauf (Punktwert 1)
- Typ-II-Kurve: Stabilisierung der Signalintensität im weiteren zeitlichen Verlauf oder geringer und späterer Abfall der Signalintensität (Punktwert 2)

- Typ-III-Kurve: Abfall der SI-t-Kurve sofort nach Erreichen des Maximums (Punktwert 3) (Röthke et al. 2013a, S. 257–258)

Liegt eine fokale Läsion mit einem Kurventyp II oder III vor, wird im Scoring-System ein Punkt addiert; liegt eine asymmetrische Läsion oder eine Läsion an einem ungewöhnlichen Platz mit einem Kurventyp II oder III vor, wird ein weiterer Punkt addiert (Röthke et al. 2013a, S. 257–258) (Barentsz et al. 2012);

Abbildung 1: SI-t-Kurvenverlauf bei der DCE (angelehnt an (Röthke et al. 2013a, S. 257))



PCAs zeigen im SI-t-Kurvenverlauf bei der DCE typischerweise einen steileren Anstieg, ein größeres maximales Enhancement und einen steileren Abfall im Vergleich zu gesundem Prostatagewebe (Röthke et al. 2013a, S. 257). In der T2-Wichtung wird die periphere und zentrale Drüsenregion getrennt bewertet (Barentsz et al. 2012) (Röthke et al. 2013a, S. 255). Der klinische Verdacht auf ein PCA wird ab einem PI-RADS-Score von 4 ( $\geq 10$  Punkte bei Vorliegen von 3 Sequenzen und  $\geq 13$  Punkte bei Vorliegen von 4 Sequenzen) gestellt, bei niedrigerem Gesamtscore sollten diese Patienten klinisch verlaufskontrolliert werden (Röthke et al. 2013a, S. 260). Der PI-RADS-Score beurteilt die jeweiligen Läsionen als:

- Score 1: ein klinisch signifikantes PCA ist sehr unwahrscheinlich
- Score 2: ein klinisch signifikantes PCA ist unwahrscheinlich
- Score 3: der Befund ist nicht beurteilbar
- Score 4: ein klinisch signifikantes PCA ist wahrscheinlich
- Score 5: ein klinisch signifikantes PCA ist sehr wahrscheinlich (Barentsz et al. 2012)

### 1.5.3 Positronen-Emissions-Tomographie

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist eine funktionelle Bildgebung, die radioaktiv-markierte Moleküle nutzt, die gegen molekulare Ziele gerichtet werden, wie beispielsweise gegen die Dichte von Prostata-spezifischen Membran-Antigen-Rezeptoren (Schuster et al. 2016). Als minimal-invasive Bildgebungstechnik ermöglicht sie nach vorher applizierten Positronen-ausstrahlenden Radiopharmazeutika wie beispielsweise Fluorodeoxyglukose zur Abbildung des Glucosestoffwechsels ein dreidimensionales Bild (Lameka et al. 2016). Dieses kommt folgendermaßen zustande: Durch Radionuklide emittierte Positronen ( $\beta^+$ -Strahlung) treffen auf ein Elektron ( $e^-$ ) (Kapoor et al. 2004, S. 524). Bei dieser Wechselwirkung werden zwei Photonen mit einer Energie von jeweils 511 keV in entgegengesetzte Richtungen ausgestrahlt, im Sinne einer Vernichtungsstrahlung (Jarritt und Acton 1996) (Kapoor et al. 2004, S. 524). Diese Koinzidenzen werden von zwei gegenüberliegenden Szintillationskristallen detektiert (Kapoor et al. 2004, S. 524). Am Computer wird dann mit Hilfe eines Algorithmus' ein Bild erzeugt, das eine Aussage über die Aktivität des Radionuklids liefert (Ter-Pogossian et al. 1975). Durch diese funktionelle Bildgebung gewinnt die Tumordetektion an Sensitivität und Spezifität (Beadsmoore et al. 2015). Auch bei urologischen Tumorentitäten findet die PET Verwendung und es werden verschiedene Tracersubstanzen, die metabolische Informationen erbringen oder molekulare Zielstrukturen direkt nachweisen, benutzt (Maurer et al. 2015).

#### *Hybridtechniken*

Die PET gibt die Funktionalität von Geweben wieder (Lameka et al. 2016). Die anatomische Genauigkeit bei PET-Bildern ist jedoch begrenzt, weshalb eine zusätzliche strukturelle Bildgebung unerlässlich ist (Goerres et al. 2002). Die Kombination einer kontrastmittelverstärkten CT mit einer PET wird von vielen Tumorzentren genutzt und durch die Hintereinanderschaltung von CT und PET ist nur eine Bildgebung erforderlich (Beadsmoore et al. 2015). Dies ermöglicht eine zeitgleiche anatomische und funktionelle Abbildung (Beyer et al. 2000). Als Hybride PET/CT dient sie vor allem dem Staging, der Detektion von Fernmetastasen und der Rezidivdiagnostik (Röthke et al. 2013b). Neuer in der Kombination der Schnittbildmodalitäten ist die Fusion der PET und der MRT als simultane Hybridbildgebung PET/MRT (Röthke et al. 2013b). Diese könnte die PCA-Detektion maßgeblich verbessern (Eiber et al. 2015b, S. 1769). Die Synthese von neuen Tracern wie <sup>18</sup>F-FACBC und <sup>68</sup>Ga-prostata-spezifisches Antigen (PSMA) ermöglichen dabei eine spezifischere Detektion des PCAs (Röthke et al. 2013b).

### 1.5.3.1 Liganden bei der PET

Das vor der Untersuchung eingespritzte radioaktive Molekül bestimmt bei der PET die Biokinetik und misst die Funktion des Organs. Folgende Tracer werden derzeit bei der PCA-Detektion eingesetzt:

#### *Fluordesoxyglucose*

Die <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT ist für das lokale Staging des PCAs nicht sensitiv genug, da bei primär diagnostizierten PCAs die FDG-Aufnahme oft gering ist und der Tracer sowohl in gesundem als auch in pathologischem Prostatagewebe akkumuliert, sodass die FDG-PET indolente PCAs und PCAs mit kleineren Gleason-Scores nicht erkennt (Schuster et al. 2016) (Oyama et al. 1999) (Wibmer et al. 2016). Allerdings kann FDG bei Verdacht auf ein hochmalignes PCA hilfreich sein (Jana und Blaufox 2006), da mit zunehmender Aggressivität auch der Glucosemetabolismus bei PCAs steigt (Oyama et al. 1999).

#### *Cholin*

<sup>18</sup>F-Cholin wird für die Zellmembransynthese gebraucht und ist somit in PCAs gesteigert (Schuster et al. 2016). Die <sup>11</sup>C-Cholin-PET/CT zur Detektion von PCA-Foci hat allerdings eine relativ hohe Rate an falsch-negativen Ergebnissen, da Cholin nicht nur in PCAs, sondern auch in nicht-neoplastischen prostatistischen Veränderungen akkumuliert (Farsad et al. 2005). Bei höchstwahrscheinlich kapselüberschreitenden PCAs und zum Ausschluss von Fernmetastasen könnte die <sup>18</sup>F-Cholin-PET/CT möglicherweise hilfreich sein (Beheshti et al. 2010).

#### *Acetat*

Acetat ist der häufigste Baustein in der Biosynthese von Fettsäuren (Wibmer et al. 2016) (Schuster et al. 2016). Es ist in PCAs hochreguliert (Schuster et al. 2016). In der PET-Bildgebung werden als Liganden das <sup>11</sup>C-Acetat und das <sup>18</sup>F-Acetat verwendet (Wibmer et al. 2016), wobei die <sup>11</sup>C-Acetat-PET bezüglich der PCA-Detektion sensitiver ist als die <sup>18</sup>F-FDG-PET (Oyama et al. 2003).

#### *FACBC*

FACBC wird vor allem in der PCA-Rezidivdiagnostik verwendet (Schuster et al. 2016). Die Aufnahme von FACBC ist nicht spezifisch für das PCA, sondern akkumuliert auch in der BPH und in unspezifischem Prostatagewebe (Turkbey et al. 2014).

### 1.5.3.2 *Prostata-spezifisches Membranantigen*

PSMA ist eine molekulare Zielstruktur gegen die kleine Moleküle synthetisiert worden sind (Eiber et al. 2015b, S. 1769). Das aktuell am häufigsten verwendete Molekül ist <sup>68</sup>Gallium-HBED-CC-PSMA (<sup>68</sup>Ga-PSMA-11) (Eiber et al. 2015b, S. 1769). Aufgrund dessen, dass die Prostata PSMA überexprimiert, vor allem in tumorösem Gewebe, scheint PSMA hervorragend zur PCA-Detektion geeignet zu sein und zudem zeigt <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 eine sehr gute Läsions-zu-Hintergrund-Diskrimination (Afshar-Oromieh et al. 2013, S. 486) (Eiber et al. 2015b, S. 1769). PSMA kommt nicht nur in prostatichem, sondern auch in extraprostatichem Gewebe vor (Lapidus et al. 2000) (Silver et al. 1997), wie beispielsweise in der Duodenalmukosa, in den proximalen renalen Tubuli oder im Gehirn (Silver et al. 1997). PSMA kann verschiedene Funktionen übernehmen: Als Rezeptor agierend, kann es einen Liganden internalisieren, als Peptidase kann es bei der Signaltransduktion bei epithelialen Prostatazellen eine Rolle spielen (Rajasekaran et al. 2005). PSMA wird auf PCAs exprimiert und korreliert mit der zunehmenden Aggressivität des PCAs (Samplaski et al. 2011) und wird deshalb als PCA-Biomarker für bildgebende und therapeutische Zwecke genutzt (Rajasekaran et al. 2005). PSMA ist ein Indikator der Tumorprogression und -vaskularisierung und steuert die Angiogenese (Conway et al. 2016). Denn aufgrund der Neoexpression von PSMA in endothelialen Zellen von Kapillaren ist ein Zusammenhang mit der Tumorneoangiogenese wahrscheinlich (Silver et al. 1997). Nach Ross et al. korrelieren PCAs mit erhöhter PSMA-Expression mit dem Tumorgrading ( $p=0,030$ ), dem pathologischen Staging ( $p=0,029$ ), der Aneuploidie ( $p=0,010$ ) und der biochemischen Rezidivwahrscheinlichkeit ( $p=0,001$ ) (Ross et al. 2003). Die Überexpression von PSMA in primären PCAs wird durch die Immunohistochemie sowie im Western Blot und in Immunofluoreszenz-Analysen bestätigt und deckt sich mit den PSMA-sensitiven Läsionen in den <sup>68</sup>Gallium-PSMA-11-Bildern (Zang et al. 2017). Die Überexpression von PSMA im primären PCA kann ohne weitere Parameter das klinische Ergebnis des PCAs vorhersagen und korreliert mit anderen als ungünstig betrachteten prognostischen Faktoren (Ross et al. 2003). PSMA als Zielstruktur neuer Tracer findet Verwendung in der <sup>68</sup>Gallium-PSMA-PET, die als zukünftige Standarddiagnostik in der PCA-Detektion Fuß fasst (Maurer et al. 2015) und sie könnte zusammen mit der mpMRT zusätzliche Information auf molekularer Ebene bieten, was die PCA-Lokalisation angeht (Maurer et al. 2016a). Die <sup>68</sup>Gallium-PSMA-PET bietet die Möglichkeit metastasierende PCA-Zellen selektiv zu identifizieren und zu lokalisieren und so das Vorgehen in der PCA-Detektion zu verändern (Perera et al. 2016). Besonders bedeutend für das klinische

Vorgehen sind dabei die hohen Detektionsraten von PCAs bei niedrigen PSA-Werten (0,5 ng/ml) (Eiber et al. 2015a, S. 1). Verglichen mit der CT oder der mpMRT kann die PSMA-basierte Bildgebung einen Zugewinn bei der Detektion von metastasiertem PCA bei Patienten mit intermediärem oder hochmalignem primärem PCA verzeichnen (Maurer et al. 2016a). Im präoperativen Lymphknoten-Staging von Patienten mit intermediären bis hochmalignen primären PCA scheint die <sup>68</sup>Gallium-PSMA-PET den Standard-Bildgebungsmodalitäten überlegen zu sein, was jedoch noch in prospektiven Studien erwiesen werden muss (Maurer et al. 2016b).

## 1.6 Biopsie

Eine Biopsie dient zur PCA-Diagnosesicherung, zur Bestimmung des Tumorgrades und des Gleason-Scores, wonach dann das klinische Vorgehen bestimmt wird: niedrigmaligne Tumoren können mittels AS überwacht werden, höhermaligne Tumoren sollten gleich behandelt werden (Schwartz und Basch 2015). Das histologische Grading mittels Gleason-Score umfasst die ganze Bandbreite von niedrig- zu hochmalignen Tumoren und bewertet die Aggressivität des PCAs (Gleason 1992) (Tagai et al. 2018). Das Grading schätzt ein, wie groß der morphologische Unterschied zwischen dem Tumorgewebe und dem Ausgangsgewebe ist (Schlomm 2016). Der Gleason-Score korreliert mit der Karzinomprognose (Hoeks et al. 2011, S. 46). Jedes Prostataareal wird einzeln beurteilt, dann werden die prozentualen Anteile mit Gleason 3, 4 und 5 zur Gesamtbefundung des PCAs zusammengeführt, woraufhin der Gleason-Score gebildet wird (Schlomm 2016). Es gibt ein primäres und sekundäres Gleason-Muster (Schlomm 2016): Das primäre Muster ist das in einem Tumor am häufigsten vorkommende Gleason-Muster (Schlomm 2016). Das sekundäre Muster ist bei der Stanzbiopsie das schlechteste Gleason-Muster (Schlomm 2016). Es gibt noch einen tertiären Gleason-Grad, wenn noch kleinere Anteile mit drittem und noch pathologischerem Gleason-Muster vorliegen (Schlomm 2016).

Tabelle 2: TNM-Klassifikation des PCAs (Heidenreich 2013) (siehe Anhang)

Bei einer Stanzbiopsie werden in der Regel 10 bis 12 Gewebezyylinder entnommen, was unter Antibiotikaschutz erfolgen soll (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie)). Bestehen in der Bildgebung suspektere Areale sollten daraus zusätzliche Biopsien entnommen werden (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie)). Vor allem für Läsionen mit einem maximalen Durchmesser von mindestens 10 mm in der MRT oder PIRADS 5-Läsionen ist die gezielte MR-TRUS-Fusionsbiopsie möglich (van de Ven et al. 2016b), um PCAs zu erkennen, zu lokalisieren und zu größenquantifizieren (Schimmoller et al. 2016). Ein aufwändiges Alternativverfahren ist die in-bore MR-gesteuerte Biopsie (van de Ven et al. 2016b). Bei ausgedehnter High-Grade prostaticher intraepithelialer Neoplasie, atypischer mikroazinärer Proliferation, isoliertem intraduktalen PCA oder suspektem PSA-Wert beziehungsweise PSA-Verlauf, sollte eine erneute Biopsie im Abstand von sechs Monaten veranlasst werden, weil hier ein hohes Risiko für ein invasives PCA in der Wiederholungsbiopsie besteht (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie)).

## 1.7 Ziel der Doktorarbeit: Korrelation der PSMA-PET und multiparametrischen MRT mit dem Prostatektomiepräparat – wie gut kann die Bildgebung die Lokalisation vorhersagen?

Bei der Prostata kann mittels laborchemischen Biomarkern, bildgebenden Verfahren und Biopsie abgeklärt werden, ob ein Karzinom besteht. Jedoch ist diese Primärdiagnostik nicht vollkommen zuverlässig und es kann beispielsweise ein Karzinom übersehen oder auch falsch klassifiziert werden. Besonders in der Re-Biopsie sollen daher bildgebende Maßnahmen eingesetzt werden, vor allem die MRT. Dabei stellt sich die Frage, ob die PCA-Detektion durch eine Kombination der MRT und der PSMA-PET verbessert werden kann. Dies soll meine Doktorarbeit im Folgenden klären, da dies bisher noch nicht untersucht wurde. Deshalb wurden in der Studie bildgebende Untersuchungen an Männern mit gesichertem PCA vorgenommen und diese bildgebenden Untersuchungen mit Großflächenschnitten der Prostata korreliert. Somit ist das Ziel meiner Doktorarbeit die Korrelation der <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC-PET/mpMRT mit dem Prostatektomiepräparat zu überprüfen und die Frage zu beantworten, wie gut die PSMA-basierte PET, die mpMRT und die Kombination beider Bildgebungen, also die <sup>68</sup>Gallium(Ga)-PSMA-HBED-CC-PET/mpMRT die Lokalisation eines PCAs vorhersagen können.

## 2 Material und Methodik

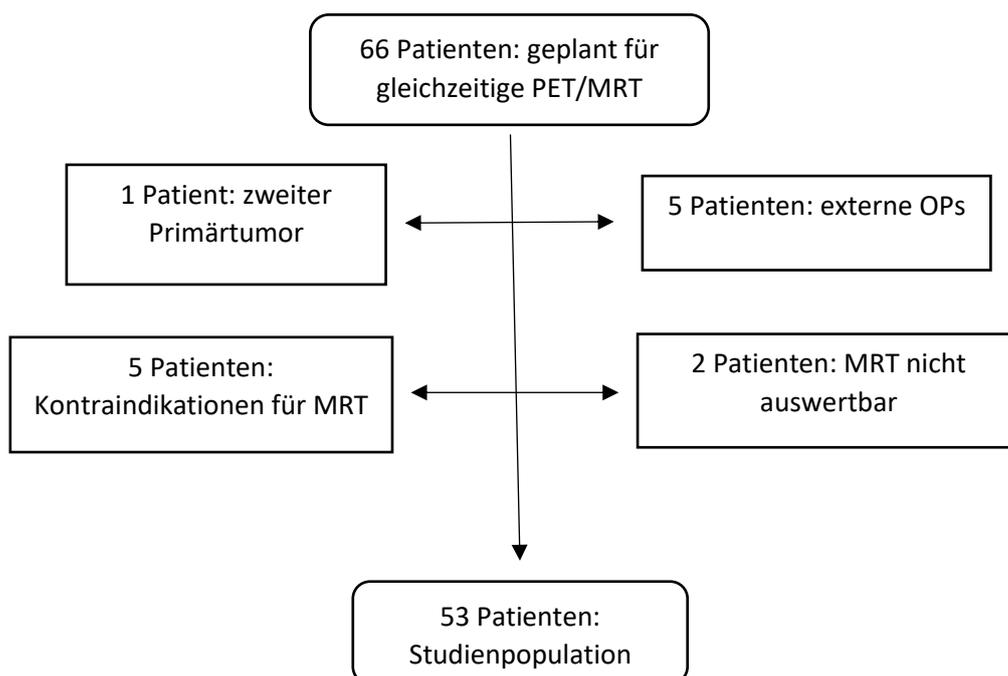
### 2.1 Studienablauf

Es wurden für die Studie Männer ausgewählt, bei denen ein PCA gesichert diagnostiziert worden war. Diese Männer erhielten zum Primärstaging präoperativ eine <sup>68</sup>Ga-HBED-CC-PSMA-PET/MRT. Daraufhin wurde bei ihnen im Abstand von median 17 Tagen (interquartile range (IQR): 13-29 Tage) eine RP durchgeführt. Nachfolgend wurde das Prostatektomiepräparat einer histologischen Auswertung unterzogen. Dies passierte analog der klinischen Routine inklusive Lokalisation des Karzinoms auf Sextantenbasis.

### 2.2 Patientencharakterisierung

Das Studienkollektiv zur Datenerhebung wurde am Klinikum rechts der Isar erfasst. Insgesamt 66 Patienten waren geeignet für die Studie und sollten einer simultanen PET/mpMRT unterzogen werden. Aus den folgenden Gründen mussten 13 Patienten aus der Studie ausgeschlossen werden: Ein Patient musste ausgeschlossen werden, da bei ihm ein zweiter Primärtumor diagnostiziert wurde, fünf Patienten mussten sich zu dieser Zeit einer externen Operation unterziehen, fünf weitere Patienten zeigten Kontraindikationen für die MRT, bei zwei Patienten war die MRT nicht auswertbar. Die 53 Patienten zeigten im Primärstaging ein gesichertes mittel- bis hochgradiges PCA. Die Einteilung der Risikoklassifikation geschah mittels der d'Amico-Klassifikation (D'Amico et al. 1998). 25 Patienten hatten eine mittelgradige Risikoklassifikation (47 %) und 28 Patienten hatten eine hochgradige Risikoklassifikation (53 %). Die Erstdiagnose der PCAs wurde zwischen 2012 und 2014 gestellt. Die Patienten wurden präoperativ mittels <sup>68</sup>Ga-HBED-CC-PSMA-PET kombiniert mit einer mpMRT untersucht. Die Einschlusskriterien in die Studie waren, dass die Männer als Primärtherapie nach der Bildgebung eine RP erhalten hatten, sich aber keiner neoadjuvanten Hormontherapie unterzogen hatten. Zwischen der Bildgebung und der RP vergingen im Median etwa 17 Tage (IQR 13-29). Das Prostatektomiepräparat lag aufgrund der stattgehabten RP vor, die sie nach bioptisch gesichertem PCA erhielten.

Abbildung 2: Diagramm der Patientenauswahl (Vorpublikation (Eiber et al. 2016a))



Im ausgewählten Patientenkollektiv der Männer, die in die Studie eingeschlossen wurden, betrug die Altersverteilung 47-79 Jahre, im Mittel 66,2 Jahre.

Bei den Männern wurde durch Blutentnahme der initiale PSA-Wert bestimmt. Die erfassten PSA-Werte befanden sich zwischen 0,81 und 127,0 ng/ml, IQR: 6,9-18,8. Im Median wurde ein PSA-Wert 12,0 ng/ml gemessen. Daraufhin wurde noch der letzte PSA-Wert vor der PSMA-PET/MRT erfasst, dessen Werte zwischen 0,96 und 127 ng/ml lagen.

### 2.2.1 Histologische Ergebnisse des Prostatektomiepräparats

Die histologischen Ergebnisse nach Komplettentfernung der Prostata wurden auf Sextantenbasis ausgewertet. Dabei wurden Karzinomfoci und deren Größe, der Gleason-Score, die Präsenz und Größe einer hochgradigen prostatichen intraepithelialen Neoplasie und inflammatorische Foci berücksichtigt. Beim vorliegenden Studienkollektiv ergab sich bei über der Hälfte der 53 Studienpatienten ein initialer Gleason-Score von 7.

Die Ergebnisse der Histologie zeigten, dass etwas mehr als 2/3 der Studienpatienten ein lokales Tumorstadium pT2c und pT3a aufwiesen. Somit war bei den meisten der Studienpatienten der Tumor in beiden Seitenlappen der Prostata, jedoch innerhalb der Prostata kapsel lokalisiert (pT2c) oder das PCA wuchs ein- oder beidseitig über die Prostata kapsel hinaus inklusive mikroskopischem Einbezug des Blasen halses (pT3a).

Tabelle 3: Patientencharakterisierung (Vorpublikation (Eiber et al. 2016b, S. 831))

Patientenanzahl	53
Intermediäres PCA	25
Hochrisiko PCA	28
neoadjuvante Hormontherapie	Keine
<b><i>Klinische Daten</i></b>	
Medianer PSA-Wert (ng/ml)	12,0 (IQR: 1,0-127,0)
Alter im Median (y)	66,2 (IQR: 47-79)
<b><i>Pathologische Daten</i></b>	
Gleason Score	
6	3
7	35
8	10
9	4
10	1
Pathologisches Staging	
pT2a	4
pT2b	1
pT2c	18
pT3a	18
pT3b	11
pT4	1

### 2.2.2 Risikoklassifikation

Zur Abschätzung des Rezidivrisikos wurde die D'Amico-Klassifikation mit PSA-Wert, klinischem T-Stadium und Gleason-Score zu Rate gezogen (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie)) (D'Amico et al. 1998). Diese Klassifikation schätzt die Aggressivität eines lokal begrenzten PCAs ein und beurteilt das Rezidivrisiko nach RP. Dadurch ergaben sich folgende Risikogruppen:

- geringes Risiko: PSA Wert  $\leq 10$  ng/ml, klinisches T-Stadium cT1, cT2a und Gleason-Score  $\leq 6$
- mittleres Risiko: PSA-Wert  $> 10$  und  $\leq 20$  ng/ml, klinisches T-Stadium cT2b oder Gleason-Score 7
- hohes Risiko: PSA-Wert  $> 20$  ng/ml, klinisches T-Stadium cT2c oder Gleason-Score  $\geq 8$  (D'Amico et al. 1998)

In unserer Studie hatte kein Patient eine niedrige Risikoklassifikation. Von den insgesamt 53 Patienten, die an der Studie teilnahmen, hatten 25 Patienten (43,4 %) ein mittleres Risiko nach RP ein Rezidiv zu bekommen und 28 Patienten (56,6 %) hatten ein hohes Rezidivrisiko.

### 2.3 Ablauf der PSMA-PET

Die PET-Bilder wurden nach einer intravenösen Gabe von median 141 MBq <sup>68</sup>Gallium-PSMA-HBED-CC (IQR: 113-157) akquiriert. Die Tracerherstellung erfolgte dabei analog zu derjenigen, die von Martin et al. beschrieben wurde (Martin et al. 2014).

Die Bildgebung erfolgte etwa 40 Tage nach der Biopsieentnahme (IQR: 21-102 Tage).

Bevor die Patienten mittels der PSMA-PET untersucht wurden, wurden sie gebeten, ihre Blase zu entleeren, sodass kein Blasenkatheter gelegt werden musste. Zur Bildgebung wurde ein Ganzkörper-PET/MRT-System, der Siemens Biograph mMR, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland, verwendet. Die etwa 15-minütige PET-Bildgebung fand simultan zur mpMRT-Bildgebung statt. Die Bildakquirierung wurde mit der Ganzkörper-PET/MRT im Median 60 min. (IQR: 51-71 min.) nach der Tracerapplikation vorgenommen.

## 2.4 Ablauf der multiparametrischen MRT

Die Patienten wurden mittels einer multiparametrischen MRT mit den Sequenzen T1- und T2-Wichtung, DWI und DCE untersucht, die durch die Ganzkörper-PET/MRT, den Siemens Biograph mMR, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland, zeitgleich zur etwa 15-minütigen PET-Bildgebung stattfand. Das MRT-Gerät verfügte über eine Magnetfeldstärke von 3 Tesla.

Tabelle 4: Bildgebende Parameter für die mpMRT-Untersuchung mit dem 3-Tesla-Siemens Biograph mMR

Sequenz	Technik	Repetitions zeit/ Echozeit (msec)	Anregungs winkel (Grad)	Schicht Dicke (mm)	Field of view (mm)	Matrix	Parallel Imaging factor	Anzahl generierte Signale	Zeit (min:s)
<b>T2 gewichtet</b>	3D Turbo Spin Echo	1700/101	135	1	230	320x290	2	1,5	8:01
<b>DWI<sup>1</sup></b>	axial single- shot echo- planar	5200/93	-	3,6	260	160x120	2	8	6:32
<b>DCE</b>	Axial 3D spoiled gradient echo	6,06/2,01	12	3,6	180	128x88	2	-	4:59

<sup>1</sup> Durchgeführt mit b-Werten von 0, 400 und 800 s/mm<sup>2</sup>.

<sup>2</sup> Durchgeführt mit einer Auflösungszeit von 5,5 s und 55 Akquisitionen nach der Kontrastmittelgabe während einer Gesamt-Aufnahmezeit von 5 min. und 5 s. Vom Start der ersten Akquisition korrespondierend mit dem Start der Kontrastmittelgabe.

## 2.5 Auswertung der Bildgebung

Die Auswertung erfolgte durch eine Aufteilung der Prostata in Sextanten:

- Basis: oberes Drittel der Prostata, unterteilt in rechte und linke Seite
- Mitte: mittleres Drittel der Prostata, unterteilt in rechte und linke Seite
- Apex: unteres Drittel der Prostata, unterteilt in rechte und linke Seite

Hierbei wurden in den bildmorphologischen Entitäten mpMRT, PET und PET/MRT die aufgeteilten Areale separat beurteilt. Die Beurteilung der PSMA-PET-Bilder geschah durch einen Nuklearmediziner mit 15 Jahren Berufserfahrung mit Hilfe der Bildbeurteilungssoftware Syngo TrueD, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland. Der Befunder bewertete in der PET/MRT-Analyse die jeweiligen bildmorphologischen Informationen der Patienten, um anschließend eine (Gesamt-)Bewertung abzugeben. Die PET-Bilder analysierte er gemeinsam mit den T1-gewichteten VIBE Dixon Bildern, die zur Schwächungskorrektur aufgenommen wurden. Der Bildkontrast der PET wurde folgendermaßen festgelegt: höchster maximaler standardized uptake value in einem karzinombefallenen Sextanten geteilt durch den mittleren maximalen standardized uptake value in allen nicht-karzinombefallenen Sextanten. Dabei wurde ein Signifikanzniveau von 5 % verwendet.

Die Intensität der Traceraufnahme bei der <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC-PET/MRT und der PET wird standardized uptake value (SUV) genannt (Scarpa et al. 2017, S. 790). Der maximum standardized uptake value ( $SUV_{max}$ ) beschreibt dabei die maximalen Radioaktivitätskonzentrationen (Scarpa et al. 2017, S. 790). Die Beurteilung der mpMRT-Bilder fand durch einen Radiologen mit 10 Jahren Berufserfahrung mithilfe der Bildbeurteilungssoftware Easy Vision Philips, Best, Holland statt. Die Kliniker wurden bei jeder Auswertung verblindet, das heißt, sie erhielten weder klinische Informationen noch pathologische Daten. Das einzige bekannte Detail war, dass es sich um eine Bildgebung eines biopsiegesicherten PCAs handelt. Bei der Beurteilung der Bilder stellte sich die Frage, ob die jeweiligen Areale tumorverdächtig sind oder nicht. Die Methode der Befundung war die PI-RADS V1.

## 2.6 Histologische Aufarbeitung

Die histologische Aufarbeitung des Prostatektomiepräparats erfolgte hinsichtlich der Tumorausdehnung und des Differenzierungsgrades. Dafür wurde die Prostata eingegefärbt, um eine bessere Lokalisationsorientierung zu erhalten, dann in 10 %-iger gepufferter Formalinlösung über Nacht bei 50°C gelagert. Danach wurde sie von der Basis zum Apex entlang der longitudinalen Achse in 5 mm dicke Schichten geschnitten. Die Schnitte wurden dann in Plastikkassetten gegeben und über Nacht paraffiniert. Die Auswertung geschah durch einen erfahrenen Pathologen. Dieser erhielt keinerlei Informationen über die bildmorphologischen Ergebnisse. Für die histologische Beurteilung wurde ebenfalls die Einteilung der Prostata in Sextanten genutzt.

Die Karzinomfoci wurden wie folgt beurteilt:

- nach in ihrer Größe
- nach ihrem T-Stadium
- nach ihrem Gleason-Score
- nach dem Vorhandensein einer hochgradigen prostatichen intraepithelialen Neoplasie
- nach dem Vorhandensein inflammatorischer Foci.

Daraufhin wurde auf Sextantenebene untersucht, inwieweit die tumorverdächtigen Areale aus den bildmorphologischen Entitäten mpMRT, PET und PET/MRT mit denjenigen aus der Pathologie korrelieren.

## 2.7 Statistik

Nach der Auswertung der Bildgebung (5-Punkt-Likert-Skala für die PET und PI-RADS V1 für die mpMRT) und Histologie wurden zunächst deren Ergebnisse korreliert. Nach dem Vergleich der bildmorphologischen Daten mit den histologischen Daten wurde mittels des Youden-Index<sup>1</sup> ermittelt (YOU DEN 1950), welcher Cut-off bei der jeweiligen bildgebenden Bewertung am besten abschneidet. Als dichotomes Merkmal im McNemar-Test wurden die Sensitivitäten der einzelnen bildgebenden Modalitäten verwendet (Tango 1998). Außerdem wurde das Konfidenzintervall (CI) für die Sensitivitätsunterschiede nach der Methode von Tango abgeleitet (Tango 1998). Der Spearman's Rangkorrelationskoeffizient wurde verwendet, um die Korrelation zwischen dem Gleason-Score, den PSA-Werten und den SUVs zu zeigen. Zur Untersuchung des Tumorbefalls auf Sextantenbasis wurde die Methode von Obuchowski verwendet (Obuchowski 1997). Um eine möglichst zuverlässige Einschätzung von Sensitivität und Spezifität und deren CIs zu bekommen, wurden die Ergebnisse binär korreliert (Smith und Hadgu 1992).

Die Ethikkommission der Technischen Universität München erhob keine Einwände gegen diese retrospektive Auswertung der im Rahmen der klinischen Routine erhobenen Befunde (Votum: permit 5665/13).

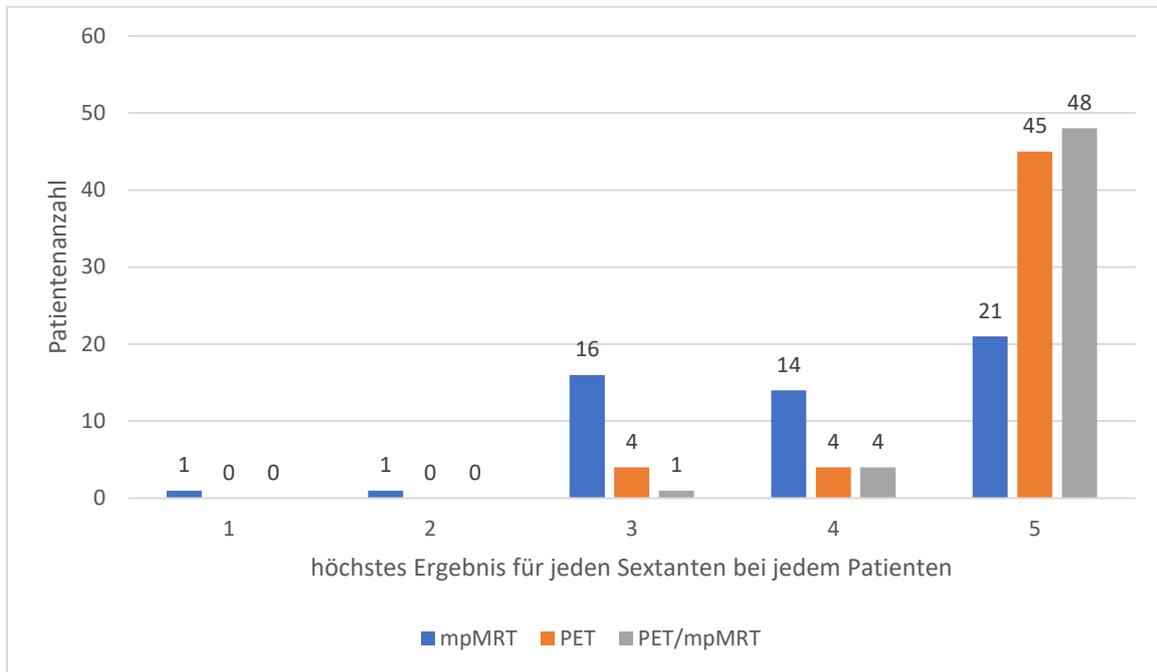
### 3 Ergebnisse

#### *Ergebnisse auf Patientenbasis*

Die Histologie, die mit den bildgebenden Entitäten mpMRT, PET und PET/mpMRT korreliert wurde, wurde dichotomisiert in PCA positiv und PCA negativ. Der Cut-off im Youden-Index wurde für die mpMRT, die PET und die PET/mpMRT unterschiedlich gewählt. Dabei ergab für die PET beziehungsweise die PET/mpMRT der höchste Wert für den Youden-Index, wenn bei 1-3 negativ gewertet wurde für das Vorliegen eines PCAs und bei 4-5 positiv gewertet wurde für das Vorliegen eines PCAs. Bei der mpMRT ergab der Youden-Index die höchsten Werte, wenn bei 1-2 PCA negativ und bei 3-5 PCA positiv gewertet wurde. Bei der mpMRT war die Spezifität am Schwellenwert im 95 %-CI deutlich höher als die Sensitivität am Schwellenwert im 95 %-CI. Für die PET beziehungsweise die PET/mpMRT mit derselben Wertung war die Spezifität ebenfalls höher und die Sensitivität deutlich niedriger.

Von den Patienten, welche histologisch als PCA positiv ermittelt wurden, wurde keiner in der PET oder PET/mpMRT mit Cut-off-Wert im Youden-Index 1-2 eingeordnet, das heißt es wurde keiner als PCA negativ eingestuft. In der mpMRT wurden 2 von 53 Patienten (4 %) mit einem Cut-off-Wert im Youden-Index 1-2 bewertet, also PCA negativ, welche in der Histologie durch die Biopsie als PCA positiv ermittelt wurden. 16 von 53 Patienten, also 30 % der Fälle, wurden in der mpMRT als unklare Befunde, in denen ein klinisch signifikantes PCA nicht sicher nachgewiesen werden konnte (PI-RADS-Score 3), deklariert.

Abbildung 3: Abbildung der Tumordetektion auf Patientenbasis (Vorphilung (Eiber et al. 2016a))



Auf der nachfolgenden Abbildung sind die mpMRT-Bilder (T2-Wichtung, DWI, DCE), die PET-Bilder und die Großflächenschnitte in der Histopathologie eines 65-jährigen Patienten mit einem biopsiegesicherten PCA vom Gleason-Score 6 und einem PSA von 24,5 ng/ml abgebildet (Vorphilung (Eiber et al. 2016b, S. 832), ausgenommen Bild C).

Auf Bild (A) zeigen transversale T2-gewichtete Sequenzen eine BPH in der zentralen Zone mit einem großen Knoten und mehreren umliegenden kleinen Knoten.

Auf Bild (B) sieht man die diffusionsgewichtete Sequenz (Apparent Diffusion Coefficient-Map, ADC) mit leichter Signalabsenkung in der ADC-Map.

Bild (C) zeigt die DCE in arterieller Phase mit Typ 2-Enhancement-Kurve, wo sich die Signalintensität nach anfänglicher Steigerung dann stabilisiert. Dies entsprechend PI-RADS-Score 2 für den rechten und den linken Mittellappensextanten.

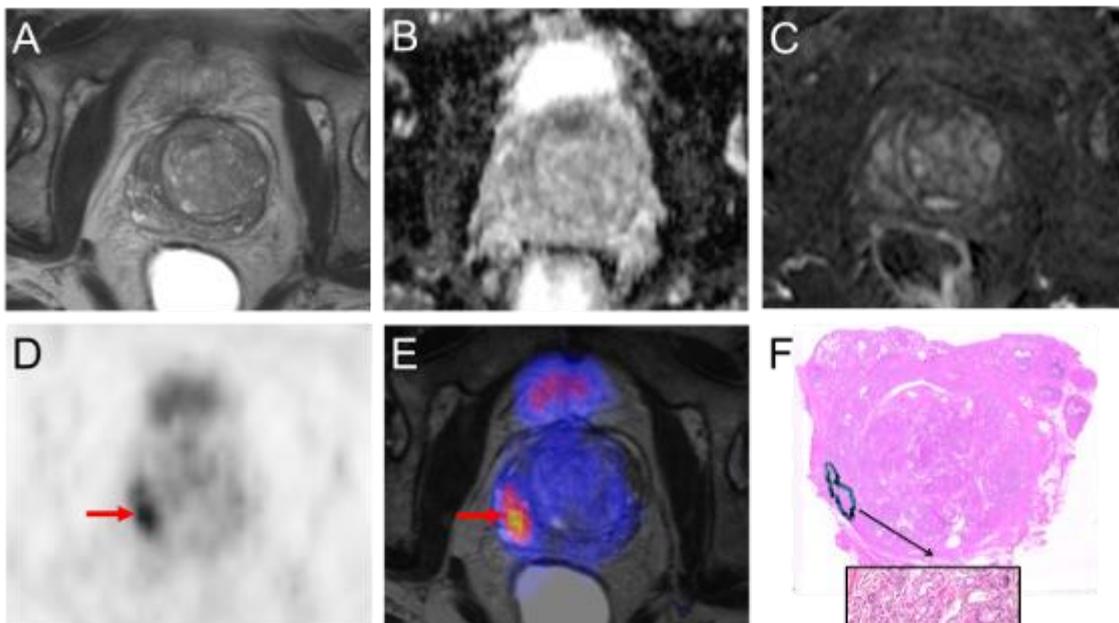
Auf Bild (D) zeigt die PET-Bildgebung in der rechten peripheren Zone eine intensive fokale Traceranreicherung und es wird hier ein Score von 5 vergeben.

Auf Bild (E) sind die T2-gewichteten Bilder und die PET-Bilder zusammengesetzt und zeigen in der rechten peripheren Zone eine intensive fokale Traceraufnahme. In der zentralen Zone, wo auf Bild (A) in der T2-Wichtung die BPH sichtbar ist, wird der Tracer nur wenig und diffus

aufgenommen. In der kombinierten PET/mpMRT wird ein Score von 4 für den rechten Mittellappensextanten gegeben, da es keine eindeutig karzinomverdächtigen Ergebnisse in der mpMRT (T2-Wichtung) gibt. In der kombinierten PET/mpMRT wird ein Score von 1 für den linken Mittellappensextanten gegeben.

Das Bild (F) zeigt die Hämatoxylin-Eosin-Färbung in der Histopathologie mit einem ovalen Tumorfokus vom Gleason-Score 6 in der rechten peripheren Zone.

Zu sehen ist hier auch, dass der unterschiedliche anterior-posterior positive Focus des Tumorknotens in der Bildgebung und der Histopathologie in unterschiedlichen Ebenen ist.



Auf der nachfolgenden Abbildung 5 sieht man die mpMRT-, PET- und Histopathologie-Ergebnisse eines 67-jährigen Patienten mit einem biopsiegesicherten PCA vom Gleason-Score 7a und einem iPSA von 5,4 ng/ml (Vorphilung (Eiber et al. 2016b, S. 832), ausgenommen Bild C).

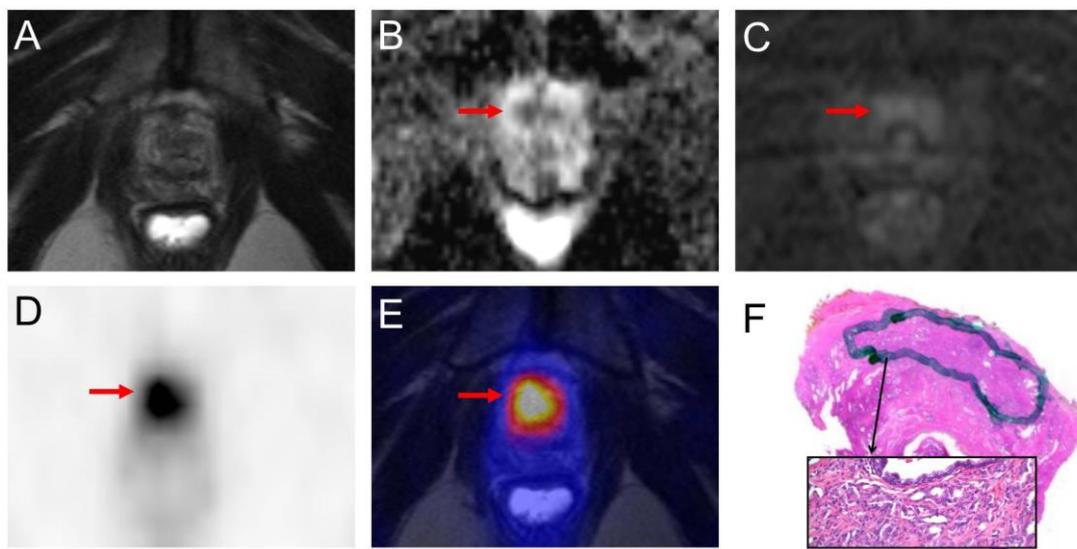
Auf Bild (A) zeigen transversale T2-gewichtete Sequenzen der apikalen Sextanten ein geringes hypointenses Signal.

Auf Bild (B) zeigt die ADC-Map eine Diffusionsrestriktion in der Transitionalzone bei einem b-Wert von 800 s/mm<sup>2</sup>.

Auf Bild (C) zeigt die DCE (arterielle Phase) eine ausgeprägte Signalanreicherung, aber keine verdächtige Kurve (Typ 2-Enhancement-Kurve, siehe Abbildung 1) mit einem PI-RADS-Score 3.

Das PET-Bild (D) und das zusammengeführte T2-diffusionsgewichtete/PET-Bild (E) zeigen eine intensive fokale Traceraufnahme ventral der Urethra. Aufgrund der hohen Intensität der <sup>68</sup>Ga-PSMA-Traceraufnahme wird sowohl in der PET- als auch in der PET/mpMRT-Bildgebung ein Score von 5 vergeben.

Das Bild (F) zeigt die Hämatoxylin-Eosin-Färbung in der Histopathologie mit einem korrespondierenden Tumorfokus.



Die Ergebnisse für die Detektion des PCAs in den verschiedenen bildgebenden Modalitäten ergaben sich wie folgt: Die Detektionsraten wurden aus den als PCA positiv erkannten Patienten errechnet. Als PCA positiv gewertet wurden diejenigen Patienten, welche einen Cut-off-Wert im Youden-Index 4-5 in der PET beziehungsweise in der PET/mpMRT oder einen Cut-off-Wert im Youden-Index 3-5 in der mpMRT erreichten.

- Sensitivität der mpMRT: 66 % → 35 von 53 Patienten als PCA positiv erkannt (95 %-CI: 52-78)
- Sensitivität der PET: 92 % → 49 von 53 Patienten als PCA positiv erkannt (95 %-CI: 82-98)

- Sensitivität der <sup>68</sup>Ga-PSMA HBED-CC PET/mpMRT: 98 % → 52 von 53 Patienten als PCA positiv erkannt (95 %-CI: 89-100)

### *Ergebnisse auf Sextantenbasis*

Von den insgesamt 318 Sextanten, die untersucht wurden, enthielten 202 (64 %) ein PCA. Der größte Tumorfokus, der aus der Sextanten-Analyse hervorging, betrug im Median 9 mm im Durchmesser (IQR: 5-15). In 63 Sextanten wurden Läsionen von bis zu 5 mm gefunden. In 51 Sextanten wurden Läsionen vom Gleason-Score 6 gefunden. In 9 Sextanten wurde eine chronische Prostatitis gefunden und in 3 Sextanten eine high-grade PIN.

Tabelle 5: Ergebnisse auf Sextantenniveau

Sextanten gesamt	PCA-befallene Sextanten		Sextanten mit chronischer Prostatitis	Sextanten mit high-grade PIN
318	202 (64 %)		9 (3 %)	3 (1 %)
	Läsionen ≤ 5 mm	Gleason-score 6		
	63 (20 %)	51 (16 %)		

Die Histologie, die mit den jeweiligen bildgebenden Modalitäten mpMRT, PET und PET/mpMRT korreliert wurde, wurde dichotomisiert in PCA positiv und PCA negativ. Die Auswertungen basierten auf dem Youden-Index und der ROC-Analyse. Dabei wurden in der mpMRT Cut-off-Werte im Youden-Index von 1-2 als PCA negativ und von 3-5 als PCA positiv und in der PET beziehungsweise PET/mpMRT Cut-off-Werte im Youden-Index von 1-3 als PCA negativ und 4-5 als PCA positiv bewertet.

Daraus ergibt sich, dass die PET (95 %-CI: 12-41; p=0,001) und die <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC-PET/mpMRT (95 %-CI: 21-45; p<0,001) der mpMRT bezüglich der Sensitivität überlegen sind. Im Vergleich der Sensitivität der PET und der <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC-PET/mpMRT (64 % versus 76 %) stellten wir fest, dass sich beide Techniken nicht signifikant unterscheiden (95 %-CI: -1-15; p=0,250), was die Tumordetektion angeht. Jedoch zeigte sich eine Überlegenheit der <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC-PET/MRT bezüglich der Sensitivität verglichen mit beiden Methoden alleine genommen (<sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC-PET/mpMRT: 76 % versus mpMRT: 58 % versus PET: 64 %, p<0,001). Bezüglich der Spezifität der mpMRT und der <sup>68</sup>Ga-PSMA HBED-CC PET (82 % versus 94 %, p=0,003) zeigte sich die PET überlegen. Sie lag knapp hinter der PET/mpMRT, welche eine

Spezifität von 97 % aufwies. Die PET und die <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC-PET/mpMRT zeigten somit vergleichbar zuverlässige Ergebnisse, was die Detektion des PCAs angeht. Bei der Detektion von Hochrisiko-PCAs war die Detektionsleistung der mpMRT und der <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/mpMRT höher (Sensitivität von 66 % und 76 %) als bei den PCAs vom mittleren Risikoprofil (Sensitivität von 46 % und 67 %). Die Ergebnisse der Subanalyse der Tumordetektion zeigen basierend auf Sextanten-Analyse, dass die <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC-PET/mpMRT verglichen mit der mpMRT bessere Ergebnisse, sowohl bei intermediären als auch bei Hochrisiko-PCAs, liefert.

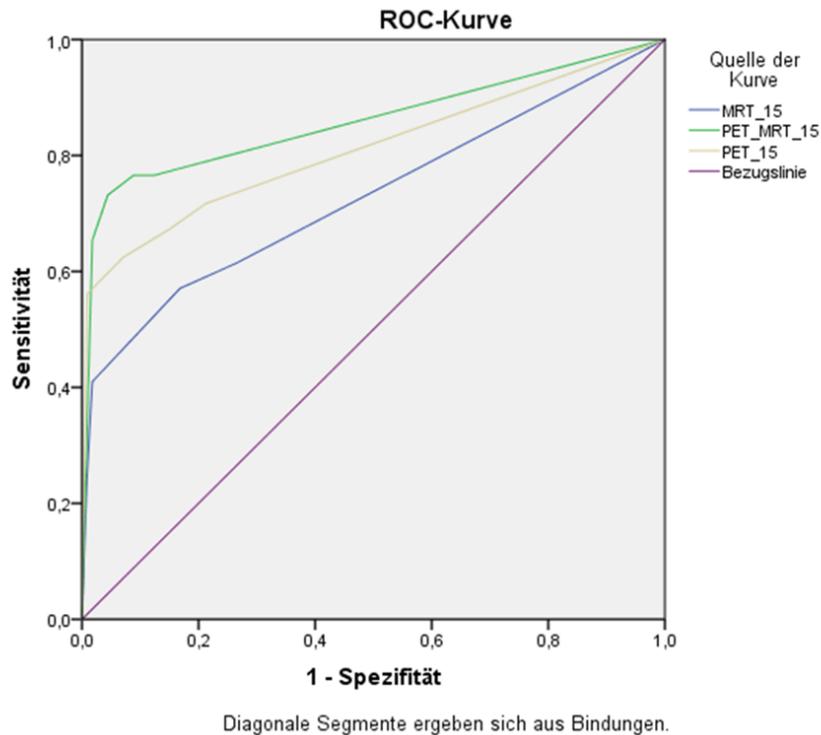
Tabelle 6: Ergebnisse der Tumordetektion basierend auf der Sextanten-Analyse (Vorpublikation (Eiber et al. 2016b, S. 833)).

Die histologischen Ergebnisse nach RP wurden dichotomisiert basierend auf dem Youden-Index und den ROC-Kurven. Die blau unterlegten Felder entsprechen den richtig positiv eingeschätzten Sextanten (Sensitivität) und die grün unterlegten Felder entsprechen den richtig negativ eingeschätzten Sextanten (Spezifität).

Score	mpMRT		PET		Kombinierte PET/mpMRT	
	Histologie: PCA		Histologie: PCA		Histologie: PCA	
	Positiv	Negativ	Positiv	Negativ	Positiv	Negativ
1	76	84	53	93	42	103
2	9	11	9	7	0	5
3	31	19	10	9	7	5
4	35	1	13	7	16	2
5	51	1	117	0	137	1
Gesamt	202	116	202	116	202	116

Die ROC-Kurven für mpMRT-, PET- und kombinierter PET/mpMRT-Bildgebung bei einer auf Sextanten-basierter Analyse zeigten, dass die Hybridbildgebung den einzelnen bildgebenden Modalitäten deutlich überlegen ist.

Abbildung 6: Receiver-operating-characteristic-Kurven für mpMRT-, PET- und kombinierter PET/mpMRT-Bildgebung bei der auf Sextanten-basierenden Analyse für ein richtig positives PCA. Area under the curve (AUC): 0,8046 (Vorphilung (Eiber et al. 2016b, S. 833)).



In der Tumordetektion der zu korrelierenden bildgebenden Entitäten inklusive deren Odds Ratios und deren p-Werten, ist bei der mpMRT die Spezifität am Schwellenwert im 95 %-CI deutlich höher als die Sensitivität am Schwellenwert im 95 %-CI. Für PET beziehungsweise die PET/mpMRT mit derselben Wertung ist die Spezifität ebenfalls höher und die Sensitivität deutlich niedriger. Die PET/mpMRT zeigt sich sowohl bezüglich der Sensitivität als auch der Spezifität der mpMRT und der PET überlegen. Die AUC war signifikant größer bei der PET/mpMRT als bei der PET und der mpMRT ( $\Delta$  0,050; 95 %-CI 0,018-0,082;  $p=0,002$  und  $\Delta$  0,147; 95 %-CI 0,081-0,213;  $p<0,001$ ). Die AUC bei der PET übertraf diejenige der mpMRT bei Patienten, die ein intermediäres und Hochrisiko-PCA aufwiesen ( $\Delta$  0,097; 95 %-CI 0,032-0,162;  $p=0,003$ ). Insgesamt konnten alle drei Entitäten PCAs der Größe  $>5$  mm signifikant besser detektieren als PCAs der Größe  $\leq 5$  mm. Ähnlich verhielt es sich mit dem Gleason-Score, wo PCAs eines Gleason-Scores  $\geq 7$  signifikant besser detektiert wurden als PCAs eines Gleason-Scores  $\leq 6$ .

Tabelle 7: Sextantenbasierte PCA-Detektion nach Gleason-Score und Größe; die Schwellenwerte dieser Subgruppenanalyse basieren auf einem Youden-basierten Schwellenwert der Gesamtgruppe

	mpMRT	PET	PET/MRT
Gleason-Score ≤ 6	53 % (27/51)	57 % (29/51)	67 % (34/51)
Gleason-Score ≥ 7	60 % (90/151)	67 % (101/151)	79 % (119/151)
<i>Odds ratio (95 %-CI)</i>	1,31 (0,69-2,51)	1,53 (0,85-2,77)	1,86 (1,02-3,38)
<i>p-Wert</i>	0,413	0,159	0,041
Größe ≤ 5 mm	33 % (21/63)	44 % (28/63)	56 % (35/63)
Größe > 5 mm	70 % (96/139)	73 % (102/139)	85 % (118/139)
<i>Odds ratio (95 %-CI)</i>	4,47 (2,10-9,52)	3,45 (1,56-7,61)	4,50 (1,98-10,20)
<i>p-Wert</i>	< 0,001	0,002	< 0,001

Tabelle 8: Diagnostische Genauigkeiten für die mpMRT-, die PET- und die simultane multimodale PET/mpMRT für Youden-Index-Schwellenwerte: negative versus positive Sextanten. Die Werte in Klammern repräsentieren einen 95 %-CI

	AUC (95 %-CI)	Youden-Index-Schwellenwert	Sensitivität am Schwellenwert in % (95 %-CI)	Spezifität am Schwellenwert in % (95 %-CI)
mpMRT	0,73 (0,66-0,80) <small>mpMRT vs. PET p=0,003 mpMRT vs. PET/mpMRT p&lt;0,001</small>	3	58 (48,9-66,4)	82 (69,2-90,1)
PET	0,83 (0,78-0,87) <small>mpMRT vs. PET p=0,003 PET vs. PET/mpMRT p=0,002</small>	4	64 (55,8-72,1)	94 (85,9-97,6)

Simultane multimodale PET/mpMRT	0,88 (0,84-0,92) PET vs. PET/mpMRT p=0,002 mpMRT vs. PET/mpMRT p<0,001	4	76 (68,1-82,0)	97 (89,5-99,4)
---------------------------------	---	---	-------------------	-------------------

Für die mpMRT werden die Schwellenwerte des Youden-Index 1-2 negativ und 3-5 positiv gewertet. Für PET beziehungsweise PET/mpMRT werden 1-3 negativ und 4-5 positiv gewertet. Bei der mpMRT ist die Spezifität am Schwellenwert im 95 %-CI deutlich höher als die Sensitivität am Schwellenwert im 95 %-CI. Für PET beziehungsweise PET/mpMRT mit derselben Wertung ist die Spezifität ebenfalls höher und die Sensitivität deutlich niedriger.

Die PET und die mpMRT stimmten in der Detektion eines Tumorfokusses in 91 von 202 Sextanten, also in 45 % der Sextanten, überein. In 39 von 202 Sextanten, also in 19 % der Sextanten, konnte die PET Tumorbefall nachweisen, was der mpMRT nicht gelang. In 26 von 202 Sextanten, also in 13 % der Sextanten, konnte die mpMRT Tumorbefall detektieren, wo die PET ein negatives Ergebnis zeigte.

Tabelle 9: Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der Detektion von Foci bei der PET und der mpMRT

Sextanten insgesamt	in der Detektion von PET und mpMRT übereinstimmende Sextanten	in der Detektion von PET und mpMRT nicht übereinstimmende Sextanten	
		PET konnte Tumorbefall nachweisen, mpMRT nicht	mpMRT konnte Tumorbefall nachweisen, PET nicht
202	91 (45 %)	39 (19 %)	26 (13 %)

### Quantitative Messungen

Bei 52 von insgesamt 53 Patienten wurde der maximale SUV in einem der tumorbefallenen Sextanten gemessen. Der SUV konnte bei 15 Patienten nicht ausgewertet werden, da alle Sextanten Tracer aufgenommen hatten. Bei zwei Patienten war der SUV in den basalen Prostatasegmenten nicht messbar aufgrund übergreifender Tracer-Aktivität aus der Blase, welche das Gebiet überlagerte. Wegen der kleinen Größe der apikalen Segmente und eines hochgradig in der PET-Bildgebung positiven, auf einer Seite liegenden PCAs, war der SUV in sieben negativen apikalen Segmenten nicht messbar. Sextantenbasierte ROC-Kurven-Analysen zur PCA-Lokalisation zeigten, dass der optimale Cut-off-Wert ein SUV<sub>max</sub> von 4,3 war und daraus

eine Sensitivität von 64 % und eine Spezifität von 96 % hervorging. Die mediane Tracer-Aufnahmerate der Sextanten (SUV) des <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC bei tumorbefallenen gegenüber tumorfreien Sextanten lag im Median bei 4,48 (IQR: 1,97-6,02). Der maximale SUV bei den tumorbefallenen Sextanten lag im Median bei 7,41 und bei den tumorfreien im Median bei 2,69.

Tabelle 10: SUV<sub>max</sub> der PCA-befallenen Sextanten versus SUV<sub>max</sub> der nicht-karzinombefallenen Sextanten

	Oben links	Oben Rechts	Mitte links	Mitte rechts	Unten links	Unten rechts	Ges.
SUV <sub>max</sub> der PCA-befallenen Sextanten	232,4/24 =9,68	181,38/22 =8,25	338,66/40 =8,47	321,34/37 =8,69	309,34/36 =8,59	27,79/36 =0,77	44,44/6 =7,41
SUV <sub>max</sub> des Normalgewebes	72,97/25 =2,92	71,45/26 =2,75	21,6/11 =1,96	63,38/13 =4,88	33,79/12 =2,82	13,15/16 =0,82	16,15/6 =2,69

Abbildung 6 (Vorphilung (Eiber et al. 2016b, S. 833)) zeigt ROC-Kurve für mpMRT-, PET- und kombinierter PET/MRT-Bildgebung, die den maximalen SUV zur Detektion des Tumorbefalls nutzt und die diagnostische Vorhersagekraft des maximalen SUV mit unterschiedlichen Schwellenwerten beschreibt. Eine Korrelation zwischen dem maximalen SUV und den PSA-Werten ( $r=0,071$ ) konnte nicht nachgewiesen werden. Ebenso konnte keine Korrelation zwischen dem Gleason-Score ( $r=0,096$ ) anhand der Prostatektomiepräparate und dem maximalen SUV in tumorbefallenen Regionen nachgewiesen werden, was ebenso auf die Korrelation zwischen dem Gleason-Score ( $r=0,116$ ) und der TumorgroÙe ( $r=0,226$ ) basierend auf den Sextanten zutrifft.

Abbildung 7: Punktdiagramm des SUV<sub>max</sub> vs. dem PSA-Wert und des Gleason-Scores: es zeigt keine Korrelation zwischen den Parametern auf Patientenbasis. PSA-Wert (Spearman  $r = 0,071$ ) oder Gleason-Score (Spearman  $r = 0,096$ ) (Vorphilung (Eiber et al. 2016a)).

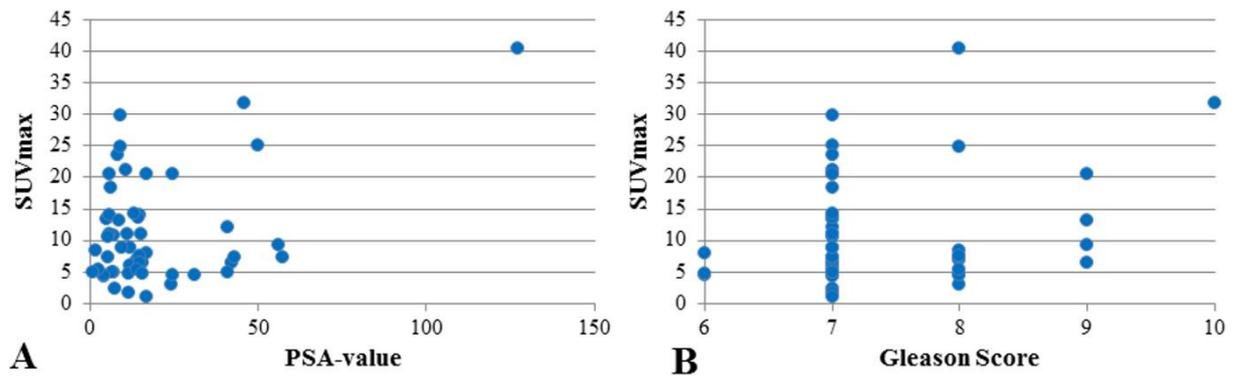
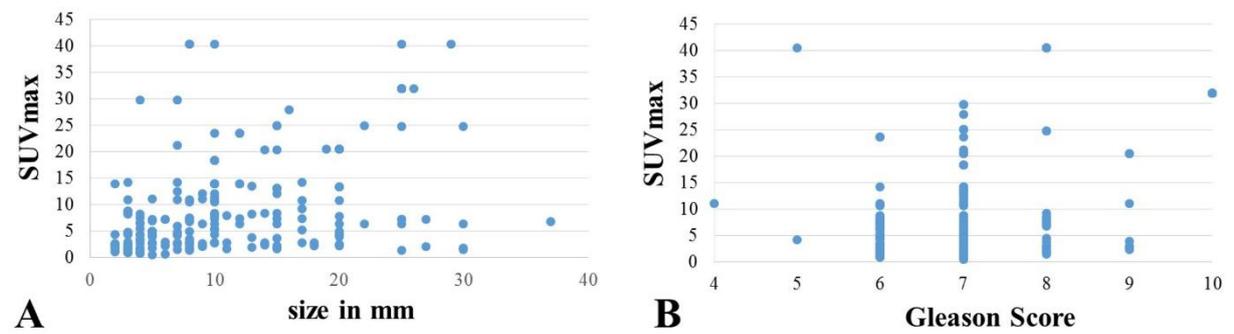


Abbildung 8: Punktdiagramm des SUV<sub>max</sub> vs. der Größe in mm und des Gleason-Scores: es zeigt keine Korrelation zwischen den Parametern auf Sextantenbasis. Größe (Spearman  $r = 0,226$ ) oder Gleason-Score (Spearman  $r = 0,116$ ) (Vorpublikation (Eiber et al. 2016a)).



## 4 Diskussion

### 4.1 Aktueller Stellenwert der mpMRT

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Frage, ob die PCA-Detektion durch eine Kombination der mpMRT und der PSMA-PET verbessert werden kann. Die mpMRT kann zunehmend in der Primärdiagnostik zur Standardbildgebung für die lokale PCA-Diagnostik verwendet werden, ist jedoch in der Routinediagnostik (noch) nicht integriert (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie)). Sie wird erst eingesetzt, wenn nach negativer systematischer Biopsie weiterhin der Verdacht auf ein PCA besteht (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie)). Dadurch kann die Biopsie in denjenigen Fällen gezielt eingesetzt werden, in denen in der Bildgebung ein PCA-Verdacht besteht, wobei zugleich mit der MRT-gezielten Biopsie eine systematische Biopsie erfolgen sollte (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie)). Würde die mpMRT im Sinne einer Triage vor der Primärbioptie eingesetzt werden, könnte so eine unnötige Biopsie vermieden werden (Ahmed et al. 2017a) (Ahmed et al. 2017b). Die mpMRT erweist sich als ein verlässlicher Prädiktor für das histologische Ergebnis einer TRUS-Biopsie oder RP (Gaunay et al. 2017). Die PCA-Detektionsgenauigkeit der mpMRT wird durch eine Metaanalyse aus 14 vorangegangenen Studien bestätigt, die alle mittels PI-RADS die mpMRT bewerteten (Hamoen et al. 2015). Ergebnis dessen ist eine Sensivität von 78 % in einem 95 %-CI von 0,70-0,84 und eine Spezifität von 79 % in einem 95 %-CI von 0,68-0,86 (Hamoen et al. 2015). Diese Ergebnisse bestätigen diejenigen der hier vorliegenden Studie, in der eine Sensitivität von 76 % in einem 95 %-CI von 68,1-82,0 (PET/mpMRT) und eine Spezifität von 97 % in einem 95 %-CI von 89,5-99,4 (PET/mpMRT) erreicht wurde, trotz etwas eingeschränkter Vergleichbarkeit, da es sich einmal um eine Läsions- und einmal um eine Sextanten-basierte Analyse handelte. Die Prostata MRI Imaging Studie (PROMIS) zeigt, dass die mpMRT der TRUS-geführten Prostatabiopsie zur Detektion von klinisch signifikanten PCAs überlegen ist, da die Detektion der PCAs mittels der mpMRT bis zu 18 % mehr klinisch signifikante PCAs entlarvt als die alleinige TRUS-geführte Biopsie (Ahmed et al. 2017b). Die mpMRT kann also die Überdiagnostik von klinisch nicht signifikanten PCAs vermindern und die Detektion von klinisch signifikanten PCAs erhöhen (Ahmed et al. 2017b). Selbst bei 1,5 Tesla MRT-Geräten, derer man sich wegen der breiten Verfügbarkeit bediente, konnten gute Ergebnisse erzielt werden (Ahmed et al. 2017b). Somit könnte bei höheren Magnetfeldstärken gegebenenfalls mit noch besserem Ergebnis gerechnet werden, da hier ein größeres Signal-zu-Rausch-Verhältnis

erreicht werden kann (Ahmed et al. 2017b). Eine weitere Studie, die die diagnostische Genauigkeit der mpMRT beurteilte, ist die Prostate Imaging Compared to Transperineal Ultrasound-guided biopsy for significant prostate cancer Risk Evaluation (PICTURE-Studie), in der Männer, die eine Re-Biopsie erhalten sollten, einer mpMRT unterzogen wurden (Simmons et al. 2017). Untersucht wurde mittels eines 3 Tesla MRT-Gerätes und transperinealer Sättigungsbiopsie und ein klinisch signifikantes PCA wurde ab einem Cut-off-Wert von Gleason-Score 4+3 und/oder einer Tumurlänge  $\geq 6$  mm im Biopsiezylinder definiert (Simmons et al. 2017). Analog zu PROMIS bestätigt sich auch hier, dass die Nutzung der mpMRT eine Re-Biopsie vermeiden kann (Simmons et al. 2017). Einschränkung dabei ist jedoch, dass klinisch signifikante PCAs auch übersehen und je nach Schwellenwert des mpMRT-Punktwertes klinisch nicht signifikante PCAs überdiagnostiziert werden, was die randomisierte Biopsie nicht nutzlos macht, weil ein kontralateraler Tumor nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann (Simmons et al. 2017). Zudem gibt es noch eine Studie von Jambor et al., in der eine kontrastmittelverstärkte 1,5 Tesla MRT- und <sup>11</sup>Cholin-Acetat-PET/CT-Bildgebung fusioniert wurden und deren Ergebnisse mit den Biopsieproben korreliert wurden (Jambor et al. 2012). Deren Ergebnis ist eine erhöhte Spezifität der kombinierten Bildgebung verglichen mit den Einzelmodalitäten (MRT 37 % versus PET/CT 41 % versus PET/MRT 72 %) (Jambor et al. 2012). Bezüglich der Sensitivität gibt es jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Entitäten (MRT 85 % versus PET/CT 88 % versus PET/MRT 90 %) (Jambor et al. 2012).

#### 4.2 Zusatznutzen der PSMA-PET gegenüber der mpMRT

Durch die Vereinigung der PET mit einer zweiten bildgebenden Entität als Hybridbildgebung wie bei der PET/CT und der PET/mpMRT eröffnen sich neue Möglichkeiten in der Detektion malignitätssuspekter Läsionen (Drzezga et al. 2012). Im Vergleich zu einer PET/CT dauert die Ganzkörper-PET/mpMRT untersuchungsbedingt etwas länger, ist jedoch, was die Detektion hypermetabolischer, malignitätssuspekter Läsionen angeht, vergleichbar zuverlässig wie die PET/CT (Drzezga et al. 2012). Als Nächstes soll noch auf die Rolle der mpMRT als Unterstützung bei der Lokaldetektion und Einfluss auf die Strahlentherapie eingegangen werden. Hier machten sich Zamboglou et al. die mpMRT und die PSMA-PET für die Errechnung der zusätzlichen Aufsättigung des Tumorbettes zunutze (Zamboglou et al. 2018b). Daraus wurde dann der makroskopische Tumor und das zentrale Zielvolumen errechnet (Zamboglou et al. 2018b). Zwei Gruppen wurden mit intensitätsmodulierter Radiotherapie der gesamten Prostata behandelt, jedoch erhielten sie unterschiedliche Energiedosen in unterschiedlich vielen Fraktionen und mit unterschiedlichem Boost (Zamboglou et al. 2018b). Die intensitätsmodulierte Radiotherapie und Dosisanpassung an den makroskopischen Tumor und das zentrale Zielvolumen unter Einbezug der mpMRT, der PSMA-PET und der Hybridbildgebung zeigt eine höhere Tumorkontrollwahrscheinlichkeit mit keinen bis wenigen Beeinträchtigungen des Normalgewebes (Zamboglou et al. 2018b). Zudem hilft die mpMRT und/oder die PSMA-PET die extra- und intraprostatiche Tumoralast genauer zu detektieren und somit die Bestrahlungsplanung maßgeblich zu beeinflussen (Zamboglou et al. 2018a). Jedoch ist zur Korrelation der PET und MRT weiterhin die Histopathologie nötig (Zamboglou et al. 2016). Der Einfluss der mpMRT auf die Strahlentherapie zeigt sich nicht nur in der Primärtherapie, sondern auch bei Rezidiven, denn auch hier konnte die PSMA-PET bei PCA-Patienten eingesetzt werden und soll auch künftig dank ihrer hohen Sensitivität und Spezifität und ihrem guten Läsions-zu-Hintergrund-Kontrast vermehrt zur Radiotherapieplanung verwendet werden (Zschaeck et al. 2017). Die Patienten erhielten eine PSMA-PET, bevor sie sich einer Salvage-Radiotherapie unterziehen sollten (Zschaeck et al. 2017). Die Bestrahlungsplanung basierte auf Daten aus der PET und richtete die Boost-Bestrahlung auf makroskopische Tumoren oder Metastasen (Zschaeck et al. 2017). Die Ergebnisse der PSMA-PET führten zu Therapieregimeänderungen bei 77 % dieser Patienten verglichen mit dem Therapieregime basierend auf der Planung mittels der CT-Untersuchung (Zschaeck et al. 2017). Auch die Abwägung des Therapieerfolges gegenüber der Toxizität zeigte sich zugunsten des Therapieerfolges (Zschaeck et al. 2017).

Ebenfalls erweist sich die PSMA-PET als nützliches Instrument, wenn es um die biochemische Rezidivwahrscheinlichkeit und die Zeit bis zur adjuvanten oder Salvage-Therapie nach kurativer RP geht. In einer retrospektiven Studie wurden dazu im Zeitraum von 2013 bis 2017 230 Patienten, davon 64 Patienten mit intermediärem und 166 Patienten mit hohem Risikoprofil, einer <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET unterzogen, bevor sie eine RP und eine Beckenlymphknotendisektion erhielten (Amiel et al. 2020). Bezüglich des Rezidiv- und Therapie-freien Überlebens nach RP zeigte sich das schlechteste Ergebnis bei Patienten mit PSMA-PET positiven und histologisch gesicherten Lymphknotenmetastasen gefolgt von den Patienten ohne PSMA-PET positive Lymphknoten und nur histologischem Nachweis von Lymphknotenmetastasen wiederum gefolgt von Patienten ohne PSMA-PET positive Lymphknoten und ohne histologischen Nachweis von Lymphknotenmetastasen (Amiel et al. 2020). Somit birgt ein positiver Lymphknotenstatus in der PSMA-PET vor der RP eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein frühes biochemisches Rezidiv und eine Salvage-Therapie trotz ausgedehnter Beckenlymphknotendisektion (Amiel et al. 2020).

Die vorliegenden Daten unserer Arbeit legen nahe, dass es einen zusätzlichen diagnostischen Wert bei der gleichzeitigen Nutzung der <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC-PET und der mpMRT zur Lokalisation von primärem PCA bringen könnte, wenn man die PET/mpMRT mit der alleinigen mpMRT vergleicht, die mit der Histopathologie abgeglichen wurde. Trotz begrenzter Vergleichbarkeit (Sextanten- versus Läsionsbasierter Analyse) zeigen unsere Daten eine signifikant höhere Spezifität (97 %) bei einer ähnlichen Sensitivität (76 %) für die <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC-PET/mpMRT. Insgesamt kommen die Unterschiede dadurch zustande, dass verschiedene Bildgebungen, also die mpMRT, die PET und die Hybridbildgebungen ausgewertet wurden. Mit der Einschränkung durch die kleine Fallzahl von 53 Patienten sieht es danach aus, dass die mpMRT verglichen mit den beiden anderen Entitäten etwas schlechter abschneidet. Allerdings ist von Vorteil, dass sich die Bildgebungen gegenseitig ergänzen. Die Hybridbildgebung kann die PCA-Diagnostik bereichern, da sie einen sehr guten Gewebekontrast bietet und Gewebecharakterisierung auf hohem Niveau ermöglicht. Mit Hilfe der multimodalen PET/mpMRT könnte das diagnostische Vorgehen bezüglich der Bildgebung bei der Beurteilung von Gewebeeränderungen deutlich verbessert werden, was beispielsweise der PCA-Detektion zu Gute kommen könnte (Souvatzoglou et al. 2013). Aufgrund der erhöhten Spezifität und Sensitivität der PSMA-Ligandenbildgebung in der PET ergaben sich in unserer Studie hohe diagnostische Werte in der <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC-

PET/mpMRT. Der SUV des <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC bei tumorbefallenen gegenüber tumorfreien Sextanten lag im Median bei 4,48 und macht es einfach reproduzierbare Ergebnisse der PCA-Detektion bei mpMRT und PET bei anderen Patienten zu erhalten. Der mittlere SUV in allen Sextanten lag im Median bei 3,7. Der maximale SUV in allen Sextanten lag im Median bei 12,6. Der maximale SUV bei den tumorbefallenen Sextanten lag im Median bei 7,41 und bei den tumorfreien im Median bei 2,69. Bei der PET zeigte ein AUC von 0,83 (0,78-0,87) eine genaue Tumordetektion auf Sextantenbasis. Bei 7,5 % der Patienten (4 von 53) war keine <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC-Tracer-Aufnahme zu verzeichnen. Somit ermöglicht die simultane PET/mpMRT, Schwächen der jeweiligen Modalität auszugleichen und sowohl funktionelle als auch biologische Signale in die Bildgebung einfließen zu lassen.

### 4.3 Einschränkungen der Studie

#### *Änderungen der PI-RADS V2 gegenüber der PI-RADS V1*

Die vorliegenden Auswertungen basieren auf der PI-RADS V1 und verwenden einen oberen b-Wert von 800 s/mm<sup>2</sup> für die DWI. Zum Zeitpunkt meiner Auswertung war die PI-PADS V2 noch nicht publiziert. Inzwischen wurde die PI-RADS Version 1 vom American College of Radiology (ACR), der European Society of Uroradiology (ESUR) und der AdMetech Foundation überarbeitet und die PI-RADS V2 publiziert (Rook 2015) (Purysko et al. 2016b) (Weinreb et al. 2016). Die im Dezember 2014 vorgestellte Klassifikation PI-RADS V2 soll einige Unzulänglichkeiten der ersten Version verbessern und bedient sich dabei möglichst weniger technischer Parameter (Cabarrus und Westphalen 2017, S. 376) (Franiel et al. 2015, S. 757), so ist in der PI-RADS V2 auch die MR-Spektroskopie kein Bestandteil mehr (Purysko et al. 2016b). Die PI-RADS V2 soll zur Diskrimination eines klinisch signifikanten PCAs von gutartigen Veränderungen beziehungsweise klinisch nicht signifikanten Erkrankungen dienen und damit zur Vermeidung unnötiger Biopsien und Behandlungen beitragen (Rook 2015). Zudem soll die PI-RADS V2 zur Befundstandardisierung und Radiologenschulung beitragen, die Patientenauswahl für eine Biopsie treffen und die Forschung und Qualitätssicherung fördern (Rook 2015) (Weinreb et al. 2016) (Purysko et al. 2016b) (Rook 2019). Mittlerweile ist eine weitere Neuauflage veröffentlicht worden, die PI-RADS V 2.1 im Jahr 2019 (Rook 2019) (Turkbey et al. 2019).

Durch die Standardisierung mittels eines graphischen Befundungsschemas wird auch schon in der PI-RADS V1 die interdisziplinäre Zusammenarbeit erleichtert, jedoch ist hier der Nachteil, dass alle Methoden gleichwertig gewichtet werden (Röthke et al. 2013a, S. 260) (Barentsz et al. 2012). Weiterhin gleichbleibend im Vergleich zur PI-RADS V1 ist die Bewertung jeder Läsion und jeder verwendeten multiparametrischen Methode mit einem Punktwert von 1–5, was eine strukturierte Befundung ermöglicht (Franiel et al. 2015, S. 757) (Barentsz et al. 2012). Dies gilt allerdings nicht für die DCE, die in der PI-RADS V2 entweder positiv (1) oder negativ (2) gewertet wird (Weinreb et al. 2016). Diese 5-Punkte-Skala soll analog wie in der PI-RADS V1 auch in der V2 die Wahrscheinlichkeit wiedergeben, mit der eine Läsion in der Prostata einem klinisch signifikanten PCA entspricht (Barentsz et al. 2012) (Weinreb et al. 2016). An der PI-RADS V1 wurde die Anzahl der Prostataregionen von 16 beziehungsweise 27 Regionen (Barentsz et al. 2012) auf 39 Regionen in der PI-RADS V2 geändert, von denen 36 Regionen in der Prostata,

zwei in den Samenblasen und eine im externen Sphinkter der Urethra lokalisiert sind (Rook 2015) (Franiel et al. 2015, S. 758) (Weinreb et al. 2016). Laut PI-RADS V2 ist die Definition eines klinisch signifikanten PCAs in der mpMRT ein Karzinom mit einer Histopathologie mit Gleason-Score  $\geq 7$  mit nicht prädominanter Gleason-Score 4-Komponente und/oder einem Volumen  $\geq 0,5$  ml und/oder einer bestehenden EPE (Rook 2015) (Weinreb et al. 2016) (Purysko et al. 2016b). Zur Beurteilung der peripheren Zone sind die diffusionsgewichteten Aufnahmen entscheidend, da sie für die weiterführende Klassifizierung von PI-RADS 3-Läsionen in der peripheren Zone benötigt werden (Franiel et al. 2015, S. 757). Die b-Werte in der ADC-Map betragen hier  $\geq 1400$  s/mm<sup>2</sup> (Rook 2015) (Purysko et al. 2016b). Die DCE ist in der PI-RADS V2 weniger wichtig (Rook 2015), denn sie wird nur noch als zusätzliche Sequenz zur Gesamtbeurteilung der Läsionen der peripheren Zone hinzugezogen (Purysko et al. 2016b), um hier den PI-RADS-Score von 3 auf 4 zu heben (Rook 2015). Die T2-gewichteten Aufnahmen sind entscheidend für die Beurteilung der Transitionalzone (Rook 2015) (Purysko et al. 2016a). In der Transitionalzone kann ein PI-RADS-Score von 3 in der T2-Wichtung auf 4 angehoben werden, wenn in der DWI ein Score von 5 resultiert (Purysko et al. 2016b). Im Vergleich zur PI-RADS V1 wird in der PI-RADS V2 kein Summenscore mehr gebildet und es werden nicht mehr wie in der PI-PADS V1 alle Sequenzen gleich gewichtet, da die dominante Sequenz die Wertung bestimmt, also T2-Sequenz in der transitionalen Zone und die diffusionsgewichteten Sequenzen in der peripheren Zone (Rook 2015) (Franiel et al. 2015, S. 757). Laut PI-RADS V2 ist ein PI-RADS-Score 4 oder 5 eine Indikation eine Biopsie zu erwägen, ein PI-RADS-Score 1 oder 2 wird in den Empfehlungen der PI-RADS V2 nicht erwähnt; hier müssen neben den mpMRT-Befunden auch die Histologie, die Lokalisation und Erfahrungswerte mit einbezogen werden (Weinreb et al. 2016). Die Anwendung der mpMRT mit computergestützter Technik gemeinsam mit der PI-RADS soll die diagnostische Genauigkeit verbessern und das Tumorgrading ermöglichen (Litjens et al. 2015). Daraus ergeben sich zwar ein paar Veränderungen der PI-RADS V1 bezüglich der Prostataregionen und der Bedeutsamkeit der DCE, allerdings ist deren Auswirkung auf die vorliegenden Studienergebnisse wohl eher gering, was jedoch gegebenenfalls noch Untersuchungsgegenstand weiterer Studien sein könnte.

Eine weitere Einschränkung der vorliegenden Studie ist, dass nur Patienten mit biopsiegesichertem PCA Teilnehmer der Studie werden konnten, da nur diese sich für eine RP qualifizierten. Zugleich ist dies aber auch eine Stärke der Studie, da so eine komplette Korrelation mit der Histologie möglich war. Ansonsten können ja nur Biopsien mit der

Bildgebung verglichen werden. Zudem handelte es sich um eine retrospektive Studie mit kleiner Patientenzahl. Auch die Sextanten-basierte Histopathologie bei der Analyse der PCA-Lokalisation zeigt nur eine praktische Annäherung an eine komplette Korrelation von Bildgebung und Histologie. Durch die Aufteilung in Sextanten könnten falsche Annahmen von Tumorfoci entstehen bezüglich der Grenzen der Sextanten und der Vergleichbarkeit zwischen den Läsionen. Auch die PET betrifft eine Einschränkung: Das Halo-Phänomen. Dies sind Bildartefakte, durch die kein klares anatomisches Bild, sondern ein etwas unscharfes Bild produziert wird. Dabei sind Halo-Artefakte bei der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET/mpMRT auf große Organ-zu-Hintergrund Unterschiede von Blase und Nieren zurückzuführen (Heußner et al. 2017). Dadurch könnten <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 markierte Läsionen durch Halo-Artefakte verfälscht werden, was zu falsch-negativen Diagnosen führen würde (Heußner et al. 2017). Durch diese Halo-Artefakte war die Abgrenzung zwischen peripherer Zone der Prostata und der Transitionalzone nicht gut möglich, weshalb wir in der vorliegenden Studie die Sextantenauswertung gewählt haben. Auch die Kosten der Hybridbildgebung und die in der Breite mögliche Durchführbarkeit der PET/mpMRT sind Herausforderungen im klinischen Alltag. Zudem sollte nochmal überdacht werden, ob die Bildgebung mittels <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET/mpMRT vor (Primär-)Biopsie sinnvoll wäre. Hier muss bedacht werden, dass nicht unerhebliche Kosten durch ein Primärscreening inklusive einer Bildgebung entstehen, zumal eine flächendeckende Versorgung durch Hybridbildgebung erforderlich wäre.

#### 4.4 Ausblick

Betrachtet man den Stellenwert der mpMRT/PET Hybridbildgebung, ist zu sagen, dass die diagnostische Aussagekraft der <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET/mpMRT in dieser Studie derjenigen der mpMRT und der PET alleine genommen, überlegen scheint. Eine signifikant höhere Tumordetektionsrate besteht für größere Läsionen (>5 mm), während kleinere Läsionen (<5 mm) der Detektion öfter entgehen. Derzeit wird die mpMRT nach negativer systematischer Biopsie bei Patienten, bei denen dennoch ein hohes PCA-Risiko besteht, empfohlen (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie)). Die PSMA-PET ist eine Modalität der Rezidivdiagnostik bei therapeutischer Konsequenz (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie)) oder auch zunehmend des Primärstaging bei Mittel- bis Hochrisikopatienten. Deshalb untersuchten wir zudem ein Patientenkollektiv, bei dem ein hohes PCA-Risiko besteht und die bereits eine negative Vorbiopsie erhalten hatten mittels einer mpMRT, einer PET und deren Hybridbildgebung. Die Ergebnisse der erfolgten systemischen randomisierten Biopsie und der gezielten transrektalen Biopsie der Läsionen, die in der Bildgebung auffällig waren, wurden mit den einzelnen Modalitäten auf Patientenebene korreliert. Hier hatten 61,4 % (35/57) der Patienten PCA-Foci, von denen 60 % (21/35) in der MRT einen PI-PADS-Score von 4 oder 5 hatten und von denen 80 % (28/35) in der PET einen Likert-Score von 4 oder 5 hatten. Die Hybride übersah nur einen Patienten mit signifikantem PCA mit Gleason-Score 7a (Score 1 oder 2 in der mpMRT oder PET). Demnach können unsere hier vorliegenden Ergebnisse unsere Ergebnisse aus der lokalen Primärdetektion des PCAs bestätigen. Somit bestärkt dies den Zugewinn für die PSMA-basierte-Diagnostik durch die Hybride der PSMA-PET/MRT. Die Hybridbildgebung <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/mpMRT könnte künftig noch ausgebaut werden bei der Lokalisation des PCAs für die Therapieplanung, wie beispielsweise schon beim vorher erwähnten Boost in der Strahlentherapie. Gegebenenfalls kann die Nutzung auch hinsichtlich lokaler aktuell (noch) experimenteller Therapien diskutiert werden. Ein anderes Einsatzgebiet der <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC-PET/mpMRT könnte sich in der Detektion des Lymphknotenbefalls finden. Hier gibt es eine Referenzstudie, in der die <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT genutzt wurde, um beim PCA die Lymphknotenmetastasierung zu detektieren, was in 71 % der Fälle gelang (Hijazi et al. 2016). Das Augenmerk wurde hier insbesondere auf die Lymphknotendetektion in den mesorektalen Lymphknoten gerichtet, bei denen die Detektion in 15,8 % der Fälle gelang (Hijazi et al. 2016). Ausserdem vergleicht eine weitere Studie die diagnostische Detektionsgenauigkeit

bezüglich der Lymphknotenmetastasierung der <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT bei hochmalignem PCA vor der RP mit dem Ergebnis, das die Detektionsraten maßgeblich von der Größe der Lymphknotenmetastase abhängt (Budaus et al. 2016). Zudem könnten die Ergebnisse dieser Studie die <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC-PET/mpMRT als wertvolle Bildgebung zur Biopsieplanung darstellen. Momentan zeigt eine „blind template needle biopsy“ falsch-negative Ergebnisse von bis zu 20–25 % (Terris 2002). Die postbiopische Blutung könnte die Detektion von klinisch signifikanten PCAs im der mpMRT beeinträchtigen, wohingegen die PSMA-PET dadurch eher weniger beeinflusst wird. Auch bei der AS bei Patienten, die keine Indikation zur RP zeigen, könnte die Hybridbildgebung zusätzliche Informationen bieten und gegebenenfalls Wiederholungsbiopsien vermeiden helfen. Zukünftig wird der bildgebenden Detektion von PCAs vermutlich eine zunehmende Bedeutung zukommen, besonders was die mpMRT angeht. Die PSMA-PET/mpMRT könnte als zusätzliches Diagnostikum bei zweifelhaften Befunden mit zu Rate gezogen werden. Ob sie als Standarddiagnostik einen zu aufwendigen und kostenintensiven Faktor darstellt, wird in zukünftigen Studien und Kosten-Nutzen-Analysen zu erörtern sein.

## 5 Zusammenfassung/Abstract

Die PSMA-gestützte PET zeigt neue Möglichkeiten auf, um die PCA-Primärdiagnostik genauer zu gestalten. Eine Biopsie ist dennoch unumgänglich. Auch die wohl künftig immer mehr zur Diagnostik eines primären PCAs herangezogene mpMRT zeigt auf, dass diese Bildgebung zur Vermeidung unnötiger Biopsien beitragen könnte. Die <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC-PET/mpMRT soll die funktionelle Abbildung der PET und die morphologische Abbildung der mpMRT vereinen und so die diagnostische Genauigkeit zur Lokalisation eines PCAs erhöhen. In der vorliegenden Analyse wurden 53 Männer mit biopsiegesichertem PCA eingeschlossen, welche sich einer kombinierten <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC-PET/mpMRT unterzogen. Die Zeitspanne zwischen der Bildgebung und der RP betrug im Median etwa 17 Tage (IQR 13-29). Die Befundung der Bildgebung geschah mittels der PI-RADS V1 bei der mpMRT und der 5-Punkt-Likert-Skala bei der PET. Die histologische Auswertung geschah auf Sextantenbasis und wurde anschließend mit der Bildgebung korreliert. Die Auswertungen wurden mittels des Youden Index' und der ROC-Analyse gemacht. Von den 53 Studienteilnehmern hatten 25 Patienten ein intermediäres PCA-Risikoprofil (47 %) und 28 Patienten hatten ein hochgradiges PCA-Risikoprofil (53 %). Der Gleason-Score bewegte sich zwischen 6 und 10, wobei die Mehrheit der Patienten einen Gleason-Score von 7 (35 Patienten) und 8 (10 Patienten) aufwiesen. Die mpMRT konnte bei 66 %, also bei 35 von 53 Patienten (95 %-CI: 52-78), ein PCA detektieren. Die PET erkannte bei 92 %, also bei 49 von 53 Patienten (95 %-CI: 82-98), ein PCA. Die <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC-PET/mpMRT erkannte bei 98 %, also bei 52 von 53 Patienten (95 %-CI: 89-100) das PCA. Bei der Auswertung auf Sextantenbasis konnten von 318 Sextanten 202 als tumorbefallen detektiert werden. Dabei gab es bei der Detektion eines Tumorfocuses bei der PET und der mpMRT bei 91 von 202 Sextanten (45 %) Übereinstimmungen. Bei der PCA-Detektion zeigte die <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC-PET/mpMRT ihre Überlegenheit gegenüber der mpMRT (AUC: 0,88 versus 0,73; p<0,001) und der PET (AUC: 0,88 versus 0,83; p=0,002). Auch in ihrem Sensitivitätswert von 76 % (mpMRT 58 % und PET 64 %) und ihrem Spezifitätswert von 97 % (mpMRT 82 % und PET 94 %) erwies sie sich überlegen. Im Vergleich der PET mit der mpMRT schnitt die PET besser ab (AUC: 0,83 versus 0,73; p=0,003). Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die Hybridbildgebung der <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC-PET/mpMRT die diagnostische Genauigkeit zur Lokalisation eines PCAs bei Patienten mit geplanter RP erhöht. Die Möglichkeit, die Hybridbildgebung zur Biopsiesteuerung, Operationsplanung oder ausgedehnter in der Radiotherapie zu verwenden, muss in zukünftigen Studien untersucht werden.

Using ligands of the PSMA for PET-imaging shows new possibilities to specify the screening of primary PCA. A biopsy is still unavoidable. The mpMRI, which will be increasingly used for primary detection of PCA, shows that this imaging could be able to avoid unnecessary biopsies. The hybrid imaging of the <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC-PET/MRI is meant to combine the functional imaging of the PET and the morphologic imaging of the mpMRI and should also increase the diagnostic accuracy to localize a PCA. 53 men with biopsy-proven PCA were chosen to participate in this analysis and got simultaneous <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC-PET/MRI. The period of time between imaging and RP was a median interval of about 17 days (IQR 13-29). The evaluation of the imaging happened via PI-RADS V1 for mpMRI and 5-point-Likert-scale for PET. The histological examination was sextant-based and it was subsequently correlated with the imaging. The examinations were made using the Youden-Index and the ROC-analysis. 25 of the 53 participants had a intermediate risk profile for PCA (47 %) and 28 participants had a high risk profile for PCA (53 %). The Gleason-Score ranged from 6 to 10 and the majority of the patients got a Gleason-Score 7 (35 patients) and 8 (10 patients). The mpMRI detected the PCA in 66 % of the patients, meaning 35 out of 53 patients (95 %-CI: 52-78). The PET detected cancer in 92 % of the patients, meaning 49 out of 53 patients (95 %-CI: 82-98). The <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC-PET/MRI detected cancer in 98 %, meaning 52 out of 53 patients (95 %-CI: 89-100). The examination of each of the 318 sextants assessed the presence of cancer foci in 202 sextants. In the evaluation of the correlation between the detection of cancer foci using PET and mpMRI was assessed in 91 out of 202 sextants (45 %). Concerning PCA-detection the <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC-PET/MRI outperformed the mpMRI- (AUC: 0,88 versus 0,73; p<0,001) and the PET-imaging (AUC: 0,88 versus 0,83; p=0,002). The <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC-PET/mpMRI outperformed the other two modalities concerning the sensitivity of 76 % (mpMRI 58 % and PET 64 %) and concerning the specificity of 97 % (mpMRI 82 % and PET 94 %). In comparison with PET and mpMRI, the PET got better results (AUC: 0,83 versus 0,73; p=0,003). This study shows that the modality of <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC-PET/MRI increases the diagnostic accuracy of the localization of a PCA in patients with planned RP. The possibility of using the hybrid imaging to pilot biopsies, to plan operations or to use it even more in radiotherapy, has to be examined in future studies.

## 6 Literaturverzeichnis

- Afshar-Oromieh, A.; Malcher, A.; Eder, M.; Eisenhut, M.; Linhart, H. G.; Hadaschik, B. A. et al. (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. In: *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40 (4), S. 486–495. DOI: 10.1007/s00259-012-2298-2.
- Ahmed, Hashim U.; Brown, Louise C.; Kaplan, Richard; Parker, Chris; Emberton, Mark (2017a): Diagnostic accuracy of the PROMIS study - Authors' reply. In: *Lancet (London, England)* 390 (10092), S. 362. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31595-7.
- Ahmed, Hashim U.; El-Shater Bosaily, Ahmed; Brown, Louise C.; Gabe, Rhian; Kaplan, Richard; Parmar, Mahesh K. et al. (2017b): Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS). A paired validating confirmatory study. In: *Lancet (London, England)* 389 (10071), S. 815–822. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32401-1.
- Amiel, Thomas; Würnschimmel, Christoph; Heck, Matthias; Horn, Thomas; Nguyen, Noemi; Budäus, Lars et al. (2020): Regional lymph node metastasis on PSMA PET correlates with decreased BCR-free and therapy-free survival after radical prostatectomy: a retrospective single-center single-arm observational study. In: *The Journal of urology* 2020.
- Asbach, P.; Haas, M.; Hamm, B. (2015): MRT der Prostata. In: *Der Radiologe* 55 (12), S. 1088–1096. DOI: 10.1007/s00117-015-0035-0.
- Barentsz, Jelle O.; Richenberg, Jonathan; Clements, Richard; Choyke, Peter; Verma, Sadhna; Villeirs, Geert et al. (2012): ESUR prostate MR guidelines 2012. In: *European radiology* 22 (4), S. 746–757. DOI: 10.1007/s00330-011-2377-y.
- Beadsmoore, Clare; Newman, David; MacIver, Duncan; Pawaroo, Davina (2015): Positron Emission Tomography Computed Tomography. A Guide for the General Radiologist. In: *Canadian Association of Radiologists journal = Journal l'Association canadienne des radiologistes* 66 (4), S. 332–347. DOI: 10.1016/j.carj.2015.02.003.
- Beheshti, Mohsen; Imamovic, Larisa; Broinger, Gabriele; Vali, Reza; Waldenberger, Peter; Stoiber, Franz et al. (2010): 18F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease. A prospective study of 130 patients. In: *Radiology* 254 (3), S. 925–933. DOI: 10.1148/radiol.09090413.
- Beyer, T.; Townsend, D. W.; Brun, T.; Kinahan, P. E.; Charron, M.; Roddy, R. et al. (2000): A combined PET/CT scanner for clinical oncology. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 41 (8), S. 1369–1379.
- Bloch, B. Nicolas; Furman-Haran, Edna; Helbich, Thomas H.; Lenkinski, Robert E.; Degani, Hadassa; Kratzik, Christian et al. (2007): Prostate cancer. Accurate determination of extracapsular extension with high-spatial-resolution dynamic contrast-enhanced and T2-weighted MR imaging--initial results. In: *Radiology* 245 (1), S. 176–185. DOI: 10.1148/radiol.2451061502.
- Börgermann, C.; Loertzer, H.; Luboldt, H.-J.; Hammerer, P.; Fornara, P.; Graefen, M.; Rübber, H. (2009): PSA - Quo vadis? In: *Der Urologe / A* 48 (9), S. 1008–1017. DOI: 10.1007/s00120-009-2076-3.

Braeckman, Johan; Autier, Philippe; Garbar, Christian; Marichal, Miriam Pipeleers; Soviany, Cristina; Nir, Rina et al. (2008): Computer-aided ultrasonography (HistoScanning). A novel technology for locating and characterizing prostate cancer. In: *BJU international* 101 (3), S. 293–298. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.07232.x.

Budaus, Lars; Leyh-Bannurah, Sami-Ramzi; Salomon, Georg; Michl, Uwe; Heinzer, Hans; Huland, Hartwig et al. (2016): Initial Experience of (68)Ga-PSMA PET/CT Imaging in High-risk Prostate Cancer Patients Prior to Radical Prostatectomy. In: *European urology* 69 (3), S. 393–396. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.06.010.

Cabarrus, Miguel C.; Westphalen, Antonio C. (2017): Multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate—a basic tutorial. In: *Translational andrology and urology* 6 (3), S. 376–386. DOI: 10.21037/tau.2017.01.06.

Cao, Liyun; Lee, Chi Hyun; Ning, Jing; Handy, Beverly C.; Wagar, Elizabeth A.; Meng, Qing H. (2018): Combination of Prostate Cancer Antigen 3 and Prostate-Specific Antigen Improves Diagnostic Accuracy in Men at Risk of Prostate Cancer. In: *Archives of pathology & laboratory medicine*. DOI: 10.5858/arpa.2017-0185-OA.

Carlsson, Sigrid; Assel, Melissa; Sjoberg, Daniel; Ulmert, David; Hugosson, Jonas; Lilja, Hans; Vickers, Andrew (2014): Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening. Population based cohort study. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 348, g2296. DOI: 10.1136/bmj.g2296.

Catalona, William J.; Bartsch, Georg; Rittenhouse, Harry G.; Evans, Cindy L.; Linton, Harry J.; Amirkhan, Anna et al. (2003): Serum pro prostate specific antigen improves cancer detection compared to free and complexed prostate specific antigen in men with prostate specific antigen 2 to 4 ng/ml. In: *The Journal of urology* 170 (6 Pt 1), S. 2181–2185. DOI: 10.1097/01.ju.0000095460.12999.43.

Conway, Rebecca E.; Rojas, Camilo; Alt, Jesse; Novakova, Zora; Richardson, Spencer M.; Rodrick, Tori C. et al. (2016): Prostate-specific membrane antigen (PSMA)-mediated laminin proteolysis generates a pro-angiogenic peptide. In: *Angiogenesis* 19 (4), S. 487–500. DOI: 10.1007/s10456-016-9521-x.

Cornfeld, Daniel M.; Weinreb, Jeffrey C. (2007): MR imaging of the prostate. 1.5T versus 3T. In: *Magnetic resonance imaging clinics of North America* 15 (3), 433-48, viii. DOI: 10.1016/j.mric.2007.06.004.

D'Amico, A. V.; Whittington, R.; Malkowicz, S. B.; Schultz, D.; Blank, K.; Broderick, G. A. et al. (1998): Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. In: *JAMA* 280 (11), S. 969–974.

Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (Leitlinienprogramm Onkologie): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Kurzversion 5.1, 2019 AWMF-Registrier-Nummer 043/022OL.

Dietrich, Olaf; Biffar, Andreas; Baur-Melnyk, Andrea; Reiser, Maximilian F. (2010): Technical aspects of MR diffusion imaging of the body. In: *European journal of radiology* 76 (3), S. 314–322. DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.02.018.

Drzezga, Alexander; Souvatzoglou, Michael; Eiber, Matthias; Beer, Ambros J.; Fürst, Sebastian; Martinez-Möller, Axel et al. (2012): First clinical experience with integrated whole-body PET/MR. Comparison to PET/CT in patients with oncologic diagnoses. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 53 (6), S. 845–855. DOI: 10.2967/jnumed.111.098608.

Eiber, Matthias; Maurer, Tobias; Souvatzoglou, Michael; Beer, Ambros J.; Ruffani, Alexander; Haller, Bernhard et al. (2015a): Evaluation of Hybrid (6)(8)Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 56 (5), S. 668–674. DOI: 10.2967/jnumed.115.154153.

Eiber, Matthias; Nekolla, Stephan G.; Maurer, Tobias; Weirich, Gregor; Wester, Hans-Jurgen; Schwaiger, Markus (2015b): (68)Ga-PSMA PET/MR with multimodality image analysis for primary prostate cancer. In: *Abdominal imaging* 40 (6), S. 1769–1771. DOI: 10.1007/s00261-014-0301-z.

Eiber, Matthias; Weirich, Gregor; Holzapfel, Konstantin; Souvatzoglou, Michael; Haller, Bernhard; Rauscher, Isabel et al. (2016a): Simultaneous 68Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI Improves the Localization of Primary Prostate Cancer. In: *European urology* 70 (5), S. 829–836. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.12.053.

Eiber, Matthias; Weirich, Gregor; Holzapfel, Konstantin; Souvatzoglou, Michael; Haller, Bernhard; Rauscher, Isabel et al. (2016b): Simultaneous 68Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI Improves the Localization of Primary Prostate Cancer. In: *European urology* 70 (5), S. 829–836. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.12.053.

Farsad, Mohsen; Schiavina, Riccardo; Castellucci, Paolo; Nanni, Cristina; Corti, Barbara; Martorana, Giuseppe et al. (2005): Detection and localization of prostate cancer. Correlation of (11)C-choline PET/CT with histopathologic step-section analysis. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 46 (10), S. 1642–1649.

Ferro, Matteo; Bruzzese, Dario; Perdonà, Sisto; Mazzeola, Claudia; Marino, Ada; Sorrentino, Alessandra et al. (2012): Predicting prostate biopsy outcome. Prostate health index (phi) and prostate cancer antigen 3 (PCA3) are useful biomarkers. In: *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 413 (15-16), S. 1274–1278. DOI: 10.1016/j.cca.2012.04.017.

Filella, X.; Alcover, J.; Molina, R.; Gimenez, N.; Rodriguez, A.; Jo, J. et al. (1995): Clinical usefulness of free PSA fraction as an indicator of prostate cancer. In: *International journal of cancer* 63 (6), S. 780–784.

Fornasa, Francesca (2011): Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging. What Makes Water Run Fast or Slow? In: *Journal of clinical imaging science* 1, S. 27. DOI: 10.4103/2156-7514.81294.

Franiel, T. (2011): Multiparametric magnetic resonance imaging of the prostate - technique and clinical applications. In: *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 183 (7), S. 607–617. DOI: 10.1055/s-0029-1246055.

Franiel, T.; Asbach, P.; Teichgräber, U.; Hamm, B.; Foller, S. (2015): Prostate Imaging--An Update. In: *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Rontgenstrahlen und der Nuklearmedizin* 187 (9), S. 751–759. DOI: 10.1055/s-0035-1553162.

Franiel, Tobias; Hamm, Bernd; Hricak, Hedvig (2011a): Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging and pharmacokinetic models in prostate cancer. In: *European radiology* 21 (3), S. 616–626. DOI: 10.1007/s00330-010-2037-7.

Franiel, Tobias; Stephan, Carsten; Erbersdobler, Andreas; Dietz, Ekkehart; Maxeiner, Andreas; Hell, Nina et al. (2011b): Areas suspicious for prostate cancer. MR-guided biopsy in patients with at least one transrectal US-guided biopsy with a negative finding--multiparametric MR imaging for detection and biopsy planning. In: *Radiology* 259 (1), S. 162–172. DOI: 10.1148/radiol.10101251.

Friedl, Alexander; Stangl, Kathrin; Bauer, Wilhelm; Kivaranovic, Danijel; Schneeweiss, Jenifer; Susani, Martin et al. (2017): Prostate-specific Antigen Parameters and Prostate Health Index Enhance Prostate Cancer Prediction With the In-bore 3-T Magnetic Resonance Imaging-guided Transrectal Targeted Prostate Biopsy After Negative 12-Core Biopsy. In: *Urology* 110, S. 148–153. DOI: 10.1016/j.urology.2017.08.019.

Gaunay, Geoffrey; Patel, Vinay; Shah, Paras; Moreira, Daniel; Hall, Simon J.; Vira, Manish A. et al. (2017): Role of multi-parametric MRI of the prostate for screening and staging. Experience with over 1500 cases. In: *Asian journal of urology* 4 (1), S. 68–74. DOI: 10.1016/j.ajur.2016.09.011.

Gleason, D. F. (1992): Histologic grading of prostate cancer. A perspective. In: *Human pathology* 23 (3), S. 273–279.

Goerres, Gerhard W.; Kamel, Ehab; Heidelberg, Thai-Nia H.; Schwitter, Michael R.; Burger, Cyrill; Schulthess, Gustav K. von (2002): PET-CT image co-registration in the thorax. Influence of respiration. In: *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29 (3), S. 351–360.

Greene, Kirsten L.; Albertsen, Peter C.; Babaian, Richard J.; Carter, H. Ballentine; Gann, Peter H.; Han, Misop et al. (2009): Prostate specific antigen best practice statement. 2009 update. In: *The Journal of urology* 182 (5), S. 2232–2241. DOI: 10.1016/j.juro.2009.07.093.

Groskopf, Jack; Aubin, Sheila M. J.; Deras, Ina Lim; Blase, Amy; Bodrug, Sharon; Clark, Craig et al. (2006): APTIMA PCA3 molecular urine test. Development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. In: *Clinical chemistry* 52 (6), S. 1089–1095. DOI: 10.1373/clinchem.2005.063289.

Hamoen, Esther H. J.; Rooij, Maarten de; Witjes, J. Alfred; Barentsz, Jelle O.; Rovers, Maroeska M. (2015): Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. A Diagnostic Meta-analysis. In: *European urology* 67 (6), S. 1112–1121. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.10.033.

Heidenreich, Axel (2013): Guidelines on Prostate Cancer. In: *European Association of Urology 2013*.

Heidenreich, Axel; Bastian, Patrick J.; Bellmunt, Joaquim; Bolla, Michel; Joniau, Steven; van der Kwast, Theodor et al. (2014): EAU guidelines on prostate cancer. part 1. Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. In: *European urology* 65 (1), S. 124–137. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.09.046.

Heijnsdijk, Eveline A. M.; Bangma, Chris H.; Borras, Josep M.; Carvalho, Tiago M. de; Castells, Xavier; Eklund, Martin et al. (2018): Summary statement on screening for prostate cancer in Europe. In: *International journal of cancer* 142 (4), S. 741–746. DOI: 10.1002/ijc.31102.

Heußner, Thorsten; Mann, Philipp; Rank, Christopher M.; Schäfer, Martin; Dimitrakopoulou-Strauss, Antonia; Schlemmer, Heinz-Peter et al. (2017): Investigation of the halo-artifact in <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET/MRI. In: *PloS one* 12 (8), e0183329. DOI: 10.1371/journal.pone.0183329.

Hijazi, Sameh; Meller, Birgit; Leitsmann, Conrad; Strauss, Arne; Ritter, Christian; Lotz, Joachim et al. (2016): See the unseen: Mesorectal lymph node metastases in prostate cancer. In: *The Prostate* 76 (8), S. 776–780. DOI: 10.1002/pros.23168.

Hoeks, Caroline M. A.; Barentsz, Jelle O.; Hambrock, Thomas; Yakar, Derya; Somford, Diederik M.; Heijmink, Stijn W. T. P. J. et al. (2011): Prostate cancer. Multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. In: *Radiology* 261 (1), S. 46–66. DOI: 10.1148/radiol.11091822.

Hoffmann, Manuela; Hoffmann, Manuela A.; Wieler, Helmut J.; Jakobs, Frank M.; Taymoorian, Kasra; Gerhards, Arnd et al. (2017): Diagnostischer Stellenwert der multiparametrischen MRT mit gezielter Fusionsbiopsie der Prostata bei Patienten mit PSA-Anstieg und negativer Stanzbiopsie zur Detektion klinisch signifikanter Prostatakarzinome. Korrelation mit dem Gleason Score. In: *Nuklearmedizin. Nuclear medicine* 56 (4). DOI: 10.3413/Nukmed-0871-16-12.

Hoogendam, A.; Buntinx, F.; Vet, H. C. de (1999): The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer. A meta-analysis. In: *Family practice* 16 (6), S. 621–626.

Huang, Dean Y.; Yusuf, Gibran T.; Daneshi, Mohammad; Ramnarine, Raymond; Deganello, Annamaria; Sellars, Maria E.; Sidhu, Paul S. (2018a): Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in abdominal intervention. In: *Abdominal radiology (New York)*. DOI: 10.1007/s00261-018-1473-8.

Huang, Hui-Qing; Zhang, Yan; Xu, Hua-Guo (2018b): Different free prostate-specific antigen to total prostate-specific antigen ratios using three detecting systems. In: *Journal of clinical laboratory analysis* 32 (2). DOI: 10.1002/jcla.22231.

Hugosson, Jonas; Carlsson, Sigrid; Aus, Gunnar; Bergdahl, Svante; Khatami, Ali; Lodding, Par et al. (2010): Mortality results from the Goteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. In: *The Lancet. Oncology* 11 (8), S. 725–732. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70146-7.

Jambor, Ivan; Borra, Ronald; Kemppainen, Jukka; Lepomäki, Virva; Parkkola, Riitta; Dean, Kirsti et al. (2012): Improved detection of localized prostate cancer using co-registered MRI and 11C-acetate PET/CT. In: *European journal of radiology* 81 (11), S. 2966–2972. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.12.043.

Jana, Suman; Blaufox, M. Donald (2006): Nuclear medicine studies of the prostate, testes, and bladder. In: *Seminars in nuclear medicine* 36 (1), S. 51–72. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2005.09.001.

Jarritt, P. H.; Acton, P. D. (1996): PET imaging using gamma camera systems. A review. In: *Nuclear medicine communications* 17 (9), S. 758–766.

Javed, Saqib; Chadwick, Eliot; Edwards, Albert A.; Beveridge, Sabeena; Laing, Robert; Bott, Simon et al. (2014): Does prostate HistoScanning™ play a role in detecting prostate cancer in routine clinical practice? Results from three independent studies. In: *BJU international* 114 (4), S. 541–548. DOI: 10.1111/bju.12568.

Junker, D.; Zordo, T. de; Quentin, M.; Ladurner, M.; Bektic, J.; Horniger, W. et al. (2014): Real-time elastography of the prostate. In: *BioMed research international* 2014, S. 180804. DOI: 10.1155/2014/180804.

Kapoor, Vibhu; McCook, Barry M.; Torok, Frank S. (2004): An introduction to PET-CT imaging. In: *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 24 (2), S. 523–543. DOI: 10.1148/rg.242025724.

Kirkham, Alexander P. S.; Emberton, Mark; Allen, Clare (2006): How good is MRI at detecting and characterising cancer within the prostate? In: *European urology* 50 (6), 1163-74; discussion 1175. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.06.025.

Konety, Badrinath; Zappala, Stephen M.; Parekh, Dipen J.; Osterhout, Danielle; Schock, Jeffrey; Chudler, Randy M. et al. (2015): The 4Kscore(R) Test Reduces Prostate Biopsy Rates in Community and Academic Urology Practices. In: *Reviews in urology* 17 (4), S. 231–240.

Kretschmer, Alexander; Tilki, Derya (2017): Biomarkers in prostate cancer - Current clinical utility and future perspectives. In: *Critical reviews in oncology/hematology* 120, S. 180–193. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.11.007.

Labanaris, A. P.; Engelhard, K.; Zugor, V.; Nützel, R.; Kühn, R. (2010): Prostate cancer detection using an extended prostate biopsy schema in combination with additional targeted cores from suspicious images in conventional and functional endorectal magnetic resonance imaging of the prostate. In: *Prostate cancer and prostatic diseases* 13 (1), S. 65–70. DOI: 10.1038/pcan.2009.41.

Lameka, Katherine; Farwell, Michael D.; Ichise, Masanori (2016): Positron Emission Tomography. In: *Handbook of clinical neurology* 135, S. 209–227. DOI: 10.1016/B978-0-444-53485-9.00011-8.

Lapidus, R. G.; Tiffany, C. W.; Isaacs, J. T.; Slusher, B. S. (2000): Prostate-specific membrane antigen (PSMA) enzyme activity is elevated in prostate cancer cells. In: *The Prostate* 45 (4), S. 350–354.

- Li, Yanmi; Tang, Jie; Fei, Xiang; Gao, Yi (2013): Diagnostic performance of contrast enhanced ultrasound in patients with prostate cancer. A meta-analysis. In: *Academic radiology* 20 (2), S. 156–164. DOI: 10.1016/j.acra.2012.09.018.
- Litjens, Geert J. S.; Barentsz, Jelle O.; Karssemeijer, Nico; Huisman, Henkjan J. (2015): Clinical evaluation of a computer-aided diagnosis system for determining cancer aggressiveness in prostate MRI. In: *European radiology* 25 (11), S. 3187–3199. DOI: 10.1007/s00330-015-3743-y.
- Loeb, Stacy; Sanda, Martin G.; Broyles, Dennis L.; Shin, Sanghyuk S.; Bangma, Chris H.; Wei, John T. et al. (2015): The prostate health index selectively identifies clinically significant prostate cancer. In: *The Journal of urology* 193 (4), S. 1163–1169. DOI: 10.1016/j.juro.2014.10.121.
- Lughezzani, Giovanni; Lazzeri, Massimo; Larcher, Alessandro; Lista, Giuliana; Scattoni, Vincenzo; Cestari, Andrea et al. (2012): Development and internal validation of a Prostate Health Index based nomogram for predicting prostate cancer at extended biopsy. In: *The Journal of urology* 188 (4), S. 1144–1150. DOI: 10.1016/j.juro.2012.06.025.
- Martin, René; Jüttler, Steffen; Müller, Marco; Wester, Hans-Jürgen (2014): Cationic eluate pretreatment for automated synthesis of <sup>68</sup>GaCPCr4.2. In: *Nuclear medicine and biology* 41 (1), S. 84–89. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2013.09.002.
- Maurer, T.; Kubler, H.; Gschwend, J. E.; Eiber, M. (2015): Positronenemissionstomographie bei urologischen Tumorerkrankungen. In: *Der Urologe. Ausg. A* 54 (7), S. 983–991. DOI: 10.1007/s00120-015-3868-2.
- Maurer, Tobias; Eiber, Matthias; Schwaiger, Markus; Gschwend, Jürgen E. (2016a): Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. In: *Nature reviews. Urology* 13 (4), S. 226–235. DOI: 10.1038/nrurol.2016.26.
- Maurer, Tobias; Gschwend, Jürgen E.; Rauscher, Isabel; Souvatzoglou, Michael; Haller, Bernhard; Weirich, Gregor et al. (2016b): 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. In: *The Journal of urology* 195 (5), S. 1436–1443. DOI: 10.1016/j.juro.2015.12.025.
- Mistry, Kishor; Cable, Greg (2003): Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. In: *The Journal of the American Board of Family Practice* 16 (2), S. 95–101.
- Nordström, Tobias; Vickers, Andrew; Assel, Melissa; Lilja, Hans; Grönberg, Henrik; Eklund, Martin (2015): Comparison Between the Four-kallikrein Panel and Prostate Health Index for Predicting Prostate Cancer. In: *European urology* 68 (1), S. 139–146. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.08.010.
- Obuchowski, N. A. (1997): Nonparametric analysis of clustered ROC curve data. In: *Biometrics* 53 (2), S. 567–578.
- Orczyk, Clement; Rosenkrantz, Andrew B.; Deng, Fang-Ming; Melamed, Jonathan; Babb, James; Wysock, James et al. (2016): A prospective comparative analysis of the accuracy of

HistoScanning and multiparametric magnetic resonance imaging in the localization of prostate cancer among men undergoing radical prostatectomy. In: *Urologic oncology* 34 (1), 3.e1-8. DOI: 10.1016/j.urolonc.2015.07.004.

Oto, Aytekin; Kayhan, Arda; Jiang, Yulei; Tretiakova, Maria; Yang, Cheng; Antic, Tatjana et al. (2010): Prostate cancer. Differentiation of central gland cancer from benign prostatic hyperplasia by using diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. In: *Radiology* 257 (3), S. 715–723. DOI: 10.1148/radiol.10100021.

Oyama, N.; Akino, H.; Suzuki, Y.; Kanamaru, H.; Sadato, N.; Yonekura, Y.; Okada, K. (1999): The increased accumulation of 18Ffluorodeoxyglucose in untreated prostate cancer. In: *Japanese journal of clinical oncology* 29 (12), S. 623–629.

Oyama, Nobuyuki; Miller, Tom R.; Dehdashti, Farrokh; Siegel, Barry A.; Fischer, Keith C.; Michalski, Jeff M. et al. (2003): 11C-acetate PET imaging of prostate cancer. Detection of recurrent disease at PSA relapse. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 44 (4), S. 549–555.

Park, Sung Yoon; Kim, Chan Kyo; Park, Byung Kwan; Lee, Hyun Moo; Lee, Kyung Soo (2011): Prediction of biochemical recurrence following radical prostatectomy in men with prostate cancer by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Initial results. In: *European radiology* 21 (5), S. 1111–1118. DOI: 10.1007/s00330-010-1999-9.

Pelzer, Alexandre E.; Heinzelbecker, Julia; Weiß, Christel; Frühbauer, Dominik; Weidner, Anja M.; Kirchner, Matthias et al. (2013): Real-time sonoelastography compared to magnetic resonance imaging using four different modalities at 3.0 T in the detection of prostate cancer. Strength and weaknesses. In: *European journal of radiology* 82 (5), S. 814–821. DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.11.035.

Perera, Marlon; Papa, Nathan; Christidis, Daniel; Wetherell, David; Hofman, Michael S.; Murphy, Declan G. et al. (2016): Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. In: *European urology* 70 (6), S. 926–937. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.06.021.

Postema, Arnoud; Idzenga, Tim; Mischi, Massimo; Frinking, Peter; La Rosette, Jean de; Wijkstra, Hessel (2015): Ultrasound modalities and quantification. Developments of multiparametric ultrasonography, a new modality to detect, localize and target prostatic tumors. In: *Current opinion in urology* 25 (3), S. 191–197. DOI: 10.1097/MOU.000000000000162.

Purysko, Andrei S.; Rosenkrantz, Andrew B.; Barentsz, Jelle O.; Weinreb, Jeffrey C.; Macura, Katarzyna J. (2016a): PI-RADS Version 2. A Pictorial Update. In: *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 36 (5), S. 1354–1372. DOI: 10.1148/rg.2016150234.

Purysko, Andrei S.; Rosenkrantz, Andrew B.; Barentsz, Jelle O.; Weinreb, Jeffrey C.; Macura, Katarzyna J. (2016b): PI-RADS Version 2. A Pictorial Update. In: *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 36 (5), S. 1354–1372. DOI: 10.1148/rg.2016150234.

Rajasekaran, Ayyappan K.; Anilkumar, Gopalakrishnapillai; Christiansen, Jason J. (2005): Is prostate-specific membrane antigen a multifunctional protein? In: *American journal of physiology. Cell physiology* 288 (5), C975-81. DOI: 10.1152/ajpcell.00506.2004.

Robert-Koch-Institut (2013): Krebs in Deutschland 2009/2010. Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (9. Ausgabe).

Robert-Koch-Institut (2020): Prostatakrebs (Prostatakarzinom). Zentrum für Krebsregisterdaten. Online verfügbar unter <https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs.html>, zuletzt aktualisiert am 19.04.2020, zuletzt geprüft am 19.04.2020.

Rook, Michele (2015): PIRADS-V2. Prostate Imaging - Reporting and Data System. American college of radiology.

Rook, Michele (2019): PIRADS V2-1. Prostate Imaging - Reporting and Data System. American college of radiology.

Ross, Jeffrey S.; Sheehan, Christine E.; Fisher, Hugh A. G.; Kaufman, Ronald P.; Kaur, Prabhjot; Gray, Karen et al. (2003): Correlation of primary tumor prostate-specific membrane antigen expression with disease recurrence in prostate cancer. In: *Clinical Cancer Research* 9 (17), S. 6357–6362.

Röthke, M.; Blondin, D.; Schlemmer, H.-P.; Franiel, T. (2013a): PI-RADS-Klassifikation. Strukturiertes Befundungsschema für die MRT der Prostata. In: *Fortschr Röntgenstr* 185 (03), S. 253–261. DOI: 10.1055/s-0032-1330270.

Röthke, M. C.; Afshar-Oromieh, A.; Schlemmer, H-P (2013b): Potenziale der PET/MRT in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. In: *Der Radiologe* 53 (8), S. 676–681. DOI: 10.1007/s00117-013-2499-0.

Samplaski, Mary K.; Heston, Warren; Elson, Paul; Magi-Galluzzi, Cristina; Hansel, Donna E. (2011): Folate hydrolase (prostate-specific membrane corrected antigen) 1 expression in bladder cancer subtypes and associated tumor neovasculature. In: *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 24 (11), S. 1521–1529. DOI: 10.1038/modpathol.2011.112.

Scarpa, Lorenza; Buxbaum, Sabine; Kandler, Dorota; Fink, Katharina; Bektic, Jasmin; Gruber, Leonhard et al. (2017): The <sup>68</sup>Ga/<sup>177</sup>Lu theragnostic concept in PSMA targeting of castration-resistant prostate cancer: correlation of SUVmax values and absorbed dose estimates. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 44 (5), S. 788–800. DOI: 10.1007/s00259-016-3609-9.

Schiffmann, Jonas; Beyer, Burkhard; Fischer, Johannes; Tennstedt, Pierre; Boehm, Katharina; Michl, Uwe et al. (2014): Histoscanning has low sensitivity and specificity for seminal vesicle invasion. In: *Urology* 84 (5), S. 1168–1171. DOI: 10.1016/j.urology.2014.06.050.

Schiffmann, Jonas; Manka, Lukas; Boehm, Katharina; Leyh-Bannurah, Sami-Ramzi; Karakiewicz, Pierre I.; Graefen, Markus et al. (2015): Controversial evidence for the use of

HistoScanning™ in the detection of prostate cancer. In: *World journal of urology* 33 (12), S. 1993–1999. DOI: 10.1007/s00345-015-1555-y.

Schimmoller, Lars; Blondin, Dirk; Arsov, Christian; Rabenalt, Robert; Albers, Peter; Antoch, Gerald; Quentin, Michael (2016): MRI-Guided In-Bore Biopsy. Differences Between Prostate Cancer Detection and Localization in Primary and Secondary Biopsy Settings. In: *AJR. American journal of roentgenology* 206 (1), S. 92–99. DOI: 10.2214/AJR.15.14579.

Schlemmer, Heinz-Peter (2017): Multiparametrische MRT der Prostata. Wichtige radiologische Befunde für den Urologen. In: *Der Radiologe*. DOI: 10.1007/s00117-017-0277-0.

Schlomm, Thorsten (2016): Beurteilung des Prostatakarzinoms; Gleason-Score: Status 2016. Ein neues quantitatives Gradierungssystem macht Pathologen untereinander vergleichbarer und erlaubt eine genauere prognostische Aussage als die herkömmliche fünfstufige Einteilung. In: *Deutsches Ärzteblatt, Perspektiven der Urologie und Nephrologie 2016, Ausgabe A*, S. 14–18, zuletzt geprüft am 11.02.2018.

Schroder, Fritz H.; Hugosson, Jonas; Roobol, Monique J.; Tammela, Teuvo L. J.; Ciatto, Stefano; Nelen, Vera et al. (2009): Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. In: *The New England journal of medicine* 360 (13), S. 1320–1328. DOI: 10.1056/NEJMoa0810084.

Schuster, David M.; Nanni, Cristina; Fanti, Stefano (2016): PET Tracers Beyond FDG in Prostate Cancer. In: *Seminars in nuclear medicine* 46 (6), S. 507–521. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2016.07.005.

Schwartz, Lawrence H.; Basch, Ethan (2015): MR/ultrasound fusion-guided biopsy in prostate cancer. What is the evidentiary standard? In: *JAMA* 313 (4), S. 367–368. DOI: 10.1001/jama.2014.17943.

Sciarra, Alessandro; Barentsz, Jelle; Bjartell, Anders; Eastham, James; Hricak, Hedvig; Panebianco, Valeria; Witjes, J. Alfred (2011): Advances in magnetic resonance imaging. How they are changing the management of prostate cancer. In: *European urology* 59 (6), S. 962–977. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.02.034.

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

Simmons, Lucy A. M.; Kanthabalan, Abi; Arya, Mani; Briggs, Tim; Barratt, Dean; Charman, Susan C. et al. (2017): The PICTURE study. Diagnostic accuracy of multiparametric MRI in men requiring a repeat prostate biopsy. In: *British journal of cancer* 116 (9), S. 1159–1165. DOI: 10.1038/bjc.2017.57.

Smith, P. J.; Hadgu, A. (1992): Sensitivity and specificity for correlated observations. In: *Statistics in medicine* 11 (11), S. 1503–1509.

Sonn, Geoffrey A.; Chang, Edward; Natarajan, Shyam; Margolis, Daniel J.; Macairan, Malu; Lieu, Patricia et al. (2014): Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. In: *European urology* 65 (4), S. 809–815. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.03.025.

Souvatzoglu, Michael; Eiber, Matthias; Martinez-Moeller, Axel; Furst, Sebastian; Holzapfel, Konstantin; Maurer, Tobias et al. (2013): PET/MR in prostate cancer: technical aspects and potential diagnostic value. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 40 Suppl 1, S79-88. DOI: 10.1007/s00259-013-2445-4.

Tagai, Erin K.; Miller, Suzanne M.; Kutikov, Alexander; Diefenbach, Michael A.; Gor, Ronak A.; Al-Saleem, Tahseen et al. (2018): Prostate Cancer Patients' Understanding of the Gleason Scoring System. Implications for Shared Decision-Making. In: *Journal of cancer education : the official journal of the American Association for Cancer Education*. DOI: 10.1007/s13187-018-1320-1.

Tango, T. (1998): Equivalence test and confidence interval for the difference in proportions for the paired-sample design. In: *Statistics in medicine* 17 (8), S. 891–908.

Ter-Pogossian, M. M.; Phelps, M. E.; Hoffman, E. J.; Mullani, N. A. (1975): A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT). In: *Radiology* 114 (1), S. 89–98. DOI: 10.1148/114.1.89.

Terris, Martha K. (2002): Prostate biopsy strategies. Past, present, and future. In: *The Urologic clinics of North America* 29 (1), 205-12, xi.

Thompson, Ian M.; Pauler, Donna K.; Goodman, Phyllis J.; Tangen, Catherine M.; Lucia, M. Scott; Parnes, Howard L. et al. (2004): Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. In: *The New England journal of medicine* 350 (22), S. 2239–2246. DOI: 10.1056/NEJMoa031918.

Thompson, J. E.; van Leeuwen, P. J.; Moses, D.; Shnier, R.; Brenner, P.; Delprado, W. et al. (2016): The Diagnostic Performance of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging to Detect Significant Prostate Cancer. In: *The Journal of urology* 195 (5), S. 1428–1435. DOI: 10.1016/j.juro.2015.10.140.

Turkbey, Baris; Choyke, Peter L. (2012): Multiparametric MRI and prostate cancer diagnosis and risk stratification. In: *Current opinion in urology* 22 (4), S. 310–315. DOI: 10.1097/MOU.0b013e32835481c2.

Turkbey, Baris; Mena, Esther; Shih, Joanna; Pinto, Peter A.; Merino, Maria J.; Lindenberg, Maria L. et al. (2014): Localized prostate cancer detection with <sup>18</sup>F FACBC PET/CT. Comparison with MR imaging and histopathologic analysis. In: *Radiology* 270 (3), S. 849–856. DOI: 10.1148/radiol.13130240.

Turkbey, Baris; Rosenkrantz, Andrew B.; Haider, Masoom A.; Padhani, Anwar R.; Villeirs, Geert; Macura, Katarzyna J. et al. (2019): Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1. 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. In: *European urology*. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.033.

van de Ven, Wendy J. M.; Sedelaar, J. P. Michiel; van der Leest, Marloes M. G.; Hulsbergen-van de Kaa, Christina A.; Barentsz, Jelle O.; Fütterer, Jurgen J.; Huisman, Henkjan J. (2016a): Visibility of prostate cancer on transrectal ultrasound during fusion with multiparametric magnetic resonance imaging for biopsy. In: *Clinical imaging* 40 (4), S. 745–750. DOI: 10.1016/j.clinimag.2016.02.005.

van de Ven, Wendy J. M.; Venderink, Wulphert; Sedelaar, J. P. Michiel; Veltman, Jeroen; Barentsz, Jelle O.; Fütterer, Jurgen J. et al. (2016b): MR-targeted TRUS prostate biopsy using local reference augmentation. Initial experience. In: *International urology and nephrology* 48 (7), S. 1037–1045. DOI: 10.1007/s11255-016-1283-2.

Vickers, Andrew; Cronin, Angel; Roobol, Monique; Savage, Caroline; Peltola, Mari; Pettersson, Kim et al. (2010): Reducing unnecessary biopsy during prostate cancer screening using a four-kallikrein panel. An independent replication. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (15), S. 2493–2498. DOI: 10.1200/JCO.2009.24.1968.

Wang, Liang; Mazaheri, Yousef; Zhang, Jingbo; Ishill, Nicole M.; Kuroiwa, Kentaro; Hricak, Hedvig (2008): Assessment of biologic aggressiveness of prostate cancer. Correlation of MR signal intensity with Gleason grade after radical prostatectomy. In: *Radiology* 246 (1), S. 168–176. DOI: 10.1148/radiol.2461070057.

Weinreb, Jeffrey C.; Barentsz, Jelle O.; Choyke, Peter L.; Cornud, Francois; Haider, Masoom A.; Macura, Katarzyna J. et al. (2016): PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System. 2015, Version 2. In: *European urology* 69 (1), S. 16–40. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.08.052.

Wells, Peter N. T.; Liang, Hai-Dong (2011): Medical ultrasound. Imaging of soft tissue strain and elasticity. In: *Journal of the Royal Society, Interface* 8 (64), S. 1521–1549. DOI: 10.1098/rsif.2011.0054.

Wibmer, Andreas G.; Burger, Irene A.; Sala, Evis; Hricak, Hedvig; Weber, Wolfgang A.; Vargas, Hebert Alberto (2016): Molecular Imaging of Prostate Cancer. In: *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc* 36 (1), S. 142–159. DOI: 10.1148/rg.2016150059.

Yang, Jing Chun; Tang, Jie; Li, Junlai; Luo, Yukun; Li, Yanmi; Shi, Huaiyin (2008): Contrast-enhanced gray-scale transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in men with elevated serum prostate-specific antigen levels. In: *Academic radiology* 15 (10), S. 1291–1297. DOI: 10.1016/j.acra.2008.03.022.

YODEN, W. J. (1950): Index for rating diagnostic tests. In: *Cancer* 3 (1), S. 32–35.

Zamboglou, Constantinos; Eiber, Matthias; Fassbender, Thomas R.; Eder, Matthias; Kirste, Simon; Bock, Michael et al. (2018a): Multimodal imaging for radiation therapy planning in patients with primary prostate cancer. In: *Physics and Imaging in Radiation Oncology* 8, S. 8–16. DOI: 10.1016/j.phro.2018.10.001.

Zamboglou, Constantinos; Thomann, Benedikt; Koubar, Khodor; Bronsert, Peter; Krauss, Tobias; Rischke, Hans C. et al. (2018b): Focal dose escalation for prostate cancer using <sup>68</sup>Ga-HBED-CC PSMA PET/CT and MRI. A planning study based on histology reference. In: *Radiation oncology (London, England)* 13 (1), S. 81. DOI: 10.1186/s13014-018-1036-8.

Zamboglou, Constantinos; Wieser, Gesche; Hennies, Steffen; Rempel, Irene; Kirste, Simon; Soschynski, Martin et al. (2016): MRI versus (6)(8)Ga-PSMA PET/CT for gross tumour volume delineation in radiation treatment planning of primary prostate cancer. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 43 (5), S. 889–897. DOI: 10.1007/s00259-015-3257-5.

Zang, Shiming; Shao, Guoqiang; Cui, Can; Li, Tian-Nv; Huang, Yue; Yao, Xiaochen et al. (2017): <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT for prostate cancer staging and risk stratification in Chinese patients. In: *Oncotarget* 8 (7), S. 12247–12258. DOI: 10.18632/oncotarget.14691.

Zschaeck, Sebastian; Wust, Peter; Beck, Marcus; Wlodarczyk, Waldemar; Kaul, David; Rogasch, Julian et al. (2017): Intermediate-term outcome after PSMA-PET guided high-dose radiotherapy of recurrent high-risk prostate cancer patients. In: *Radiation oncology (London, England)* 12 (1), S. 140. DOI: 10.1186/s13014-017-0877-x.

## 7 Anhang

Tabelle 2: TNM-Klassifikation des PCAs (Heidenreich 2013):

<i>T – Primärtumor</i>	
	<i>TX</i> Primärtumor kann nicht beurteilt werden
	<i>T0</i> Kein Hinweis auf Primärtumor
	<i>T1</i> Klinisch inapparenter Tumor, weder tastbar, noch mittels Bildgebung sichtbar
<i>T1a</i>	Tumor in ≤ 5% des Biopsie-Gewebes
<i>T1b</i>	Tumor in > 5% des Biopsie-Gewebes
	Tumor wurde durch eine Nadelbiopsie diagnostiziert (bspw.: durch erhöhten PSA-Wert)
	<i>T2</i> Tumor auf Prostata begrenzt
<i>T2a</i>	Tumor in ≤ 50% eines Seitenlappens
<i>T2b</i>	Tumor in > 50% eines Seitenlappens, aber nicht in beiden Lappen
<i>T2c</i>	Tumor in beiden Seitenlappen
	<i>T3</i> Tumor wächst über die Prostatakapsel hinaus
<i>T3a</i>	Tumorausbreitung ein- oder beidseitig über Prostatakapsel hinaus inklusive mikroskopischer Einbezug des Blasenhalses
<i>T3b</i>	Tumorausbreitung in die Samenblase(n)
	<i>T4</i> Tumorausbreitung in andere Nachbarstrukturen als Samenblasen: den externen Sphinkter, Rektum, Levatormuskeln und oder/Beckenboden
<i>N – Regionale Lymphknoten</i>	
	<i>NX</i> Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
	<i>N0</i> Keine Metastasen in regionären Lymphknoten
	<i>N1</i> Metastasen in regionären Lymphknoten
<i>M - Fernmetastasen</i>	
	<i>MX</i> Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
	<i>M0</i> Keine Fernmetastasen
	<i>M1</i> Fernmetastasen
<i>M1a</i>	Metastasen nicht in benachbarten Lymphknoten
<i>M1b</i>	Knochenmetastasen
<i>M1c</i>	Metastasen in anderen Organen oder Strukturen

## 8 Danksagungen

Besonders bedanken möchte ich mich bei:

Herrn Universitäts-Professor Dr. med. Jürgen E. Gschwend, Direktor der Urologischen Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München für die Möglichkeit meine Dissertation anfertigen zu dürfen.

Herrn Prof. Dr. med. Tobias Maurer für die stetige und ausführliche Betreuung meines Dissertationsvorhabens und die Möglichkeit bei Fragen immer einen kompetenten Ansprechpartner zu haben.

Herrn apl. Prof. Dr. med. Eiber für die Begleitung meines Dissertationsvorhabens und die Supervision der bildgebenden Modalitäten.

allen an der statistischen Auswertung Mitwirkenden.

allen unterstützenden Mitarbeitern des Instituts für den kollegialen und fachlichen Austausch.

allen Mitwirkenden an der Studie – besonders den Studienteilnehmern, ohne die dieses Projekt nicht möglich gewesen wäre.