

Aus der Klinik für Nuklearmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

In vitro Validierung der in vivo PSMA-Expression in der
⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT beim primären Prostatakarzinom durch die
Immunohistochemie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nadine Woythal

aus Bad Pyrmont

Datum der Promotion: 01.03.2019

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt Deutsch	2
Abstrakt Englisch.....	4
Manteltext.....	6
Abbildungsverzeichnis.....	18
Literaturverzeichnis	20
Eidesstattliche Versicherung	25
Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation	25
Auszug aus der Journal Summary List.....	27
Druckexemplar der ausgewählten Publikation	28
Lebenslauf.....	35
Komplette Publikationsliste	36
Danksagung	37

Abstrakt Deutsch

Eine korrekte Diagnose und ein exaktes Staging sind die Voraussetzungen für das Management und das angemessene Therapiekonzept für Prostatakarzinom-Patienten. Die aktuellen Leitlinien empfehlen zur Sicherung der finalen Diagnose die transrektal ultraschallgesteuerte Prostatastanzbiopsie. Da sich bei diesem Vorgehen jedoch in gewissen Fällen Nachteile gezeigt haben, hat die MRT rasch an unterstützender diagnostischer Bedeutung gewonnen.

Aktuelle Forschungsergebnisse zeigen, dass das mit ^{68}Ga markierte prostataspezifische Membranantigen (PSMA) eine signifikante Rolle im Staging des primären Prostatakarzinoms spielt, insbesondere bei der Detektion von Lymphknoten- und Knochenmetastasen. Vorherige immunohistochemische Studien haben gezeigt, dass das PSMA im Prostatakarzinom im Gegensatz zum normalen Prostatagewebe überexprimiert wird.

Ziel: Vor diesem Hintergrund ergab sich die Hypothese, dass die semiquantitative Auswertung der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT intraprostatische Karzinome von Normalgewebe der Prostata unterscheiden kann. Um diese Annahme zu überprüfen, führten wir eine retrospektive Analyse der Prostata-Gewebeproben von 31 Patienten durch, welche vor einer radikalen Prostatektomie eine ^{68}Ga -PSMA-PET/CT Untersuchung erhielten. Ein weiteres Ziel der Studie war es, einen Cut-off-Wert für die ^{68}Ga -PSMA-PET/CT zur Diagnosestellung des Prostatakarzinoms zu generieren.

Methodik: Zur Evaluierung der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT-Bilder wurde eine visuell erhöhte ^{68}Ga -PSMA-11-Aufnahme im Vergleich zum umliegenden Gewebe als pathologisch angenommen. Eine Region of Interest wurde mithilfe einer Bildsoftware für die Kalkulation des standardized maximum uptake value (SUV_{max}) semiautomatisch auf dem suspekten Areal sowie auf dem visuellen Normalgewebe platziert. Die Position der Areale wurde anhand eines Sektorschemas der Prostata dokumentiert, um die entsprechenden histopathologischen Präparate identifizieren zu können. Die zugehörigen jeweils 31 Tumor- sowie Normalgewebeproben wurden mit einem anti-PSMA-Antikörper immunohistochemisch angefärbt und dann histopathologisch als tumorpositiv oder –negativ anhand des Immunoreactive Scores klassifiziert.

Ergebnisse: Zur Unterscheidung zwischen intraprostatischem Tumor und Normalgewebe ergab die Receiver Operating Characteristic (ROC) Analyse einen besten SUV_{max} -Cut-off-Wert von 3.15 (Sensitivität von 97%, Spezifität von 90%; AUC 0.987). Angewandt auf multifokale Karzinome ergab dieser Cut-off-Wert eine Sensitivität von 87% und eine Spezifität von 97%. Der SUV_{max} zeigte sich als nicht nur abhängig von der Intensität der PSMA-Expression des Prostatagewebes, sondern auch von dem Prozentanteil der Tumorzellen; Präparate mit über 50% immunohistochemisch angefärbten Zellen wiesen einen höheren SUV_{max} auf als Präparate mit unter 50% angefärbten Zellen (SUV_{max} 13.34 ± 15.55 vs. 2.81 ± 2.35 ; $p < 0.001$).

Fazit: Unsere Ergebnisse zeigen, dass die in der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT gesehene PSMA-Expression zur nicht-invasiven Diagnostik des primären Prostatakarzinoms verwendet werden kann. In der Ära des PET/MRT ist von weiterem Forschungsinteresse, ob die Diagnoseleistung für das primäre Prostatakarzinom durch die kombinierten PET und MRT Kriterien noch weiter verbessert werden kann.

Abstrakt Englisch

Correct diagnosis and staging is prerequisite for management of prostate cancer patients. The current guidelines recommend use of transrectal ultrasound guided biopsy of prostate gland for final diagnosis. Biopsy sampling has its own disadvantages in some cases, which is one reason MRI has seen an upsurge in assisting biopsy of prostate cancer patients.

Recent research shows that prostate specific membrane antigen (PSMA) labelled with ^{68}Ga Gallium (^{68}Ga) plays a significant role in the staging of prostate cancer, primarily in detecting lymph node and bone metastases. Prior immunohistochemical studies have shown that PSMA is overexpressed in tumor as compared to normal prostate tissue.

Aim: With this background we hypothesized that semiquantitative evaluation of ^{68}Ga -PSMA-PET/CT should be able to differentiate intraprostatic tumor from normal prostate tissue. For proving this hypothesis, we retrospectively analyzed prostate specimens of 31 patients investigated with ^{68}Ga -PSMA-PET/CT before radical prostatectomy. Another aim was to generate a cut-off-value for ^{68}Ga -PSMA-PET/CT to allow the diagnosis of prostate cancer.

Methods: To evaluate the ^{68}Ga -PSMA-PET/CT-images a visually increased tracer uptake more than the surrounding tissue was taken as pathological. A Region of Interest was placed semiautomatically using dedicated imaging software for the calculation of maximum standardized uptake value (SUV_{max}) on the suspicious area and the visually normal prostate tissue. The location of each region was documented with a sector scheme of the prostate, to find the corresponding histopathological specimen. The matched 31 histological slices of tumor lesions and normal prostate tissues were stained with an anti-PSMA-antigen and histopathologically classified as positive or negative for tumor based on the Immunoreactive Score.

Results: A Receiver Operating Characteristic analysis showed the best SUV_{max} cut-off-value of 3.15 (sensitivity of 97%, specificity of 90%; AUC 0.987) for differentiating between intraprostatic primary and normal prostate tissue. Applied to multifocal prostate cancer this cut-off-value resulted in a sensitivity of 87% and specificity of 97%. The SUV_{max} was not only dependent on the intensity of PSMA-expression but also on

the percent of tumor cells; specimens having more than 50% of cells stained with PSMA-antibody had higher SUV_{max} as compared to those with less than 50% (SUV_{max} 13.34 ± 15.55 vs 2.81 ± 2.35 ; $p < 0.001$).

Conclusion: Our results show that PSMA-expression as seen on ^{68}Ga -PSMA-PET/CT can be used to non-invasively diagnose the primary prostate cancer. In the era of PET/MRI it would be interesting to see if combined PET and MRI criteria can increase the overall diagnostic performance for detection of primary prostate cancer.

Manteltext

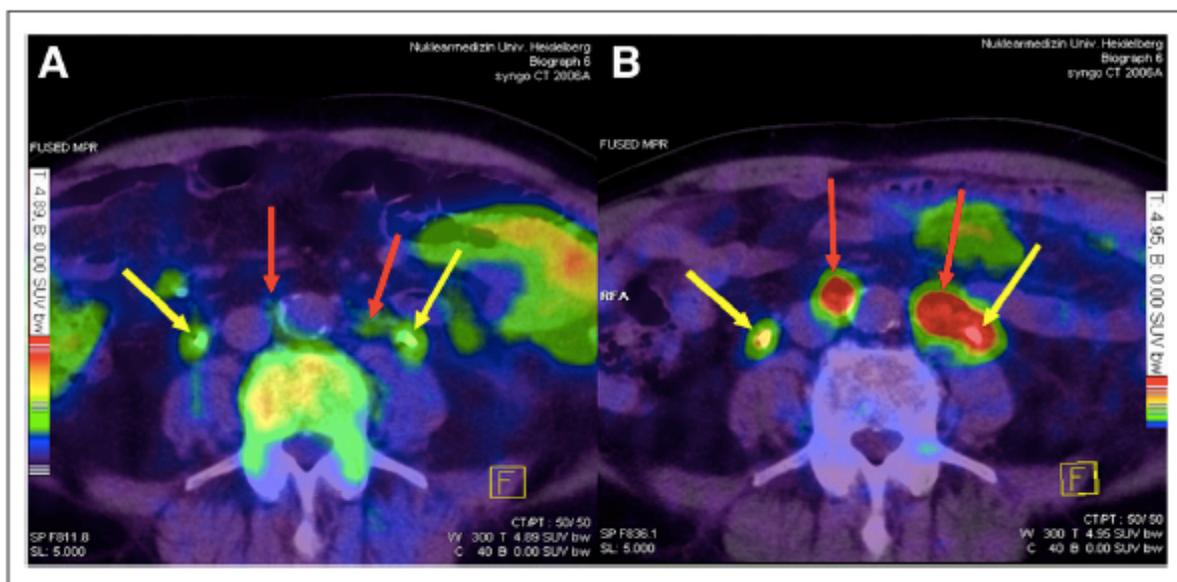
Das Prostatakarzinom zählt mit 25% aller Krebserkrankungen zur häufigsten diagnostizierten Krebserkrankung des Mannes in Deutschland und ist die zweithäufigste Mortalitätsursache durch maligne Erkrankungen bei Männern der westlichen Welt [1, 2]. Aufgrund des demographischen Wandels und der zunehmenden Lebenserwartung ist von einer weiteren Zunahme der Prävalenz und Inzidenz auszugehen. Es gibt bis auf generelle krankheitsvorsorgende Maßnahmen wie gesunde Ernährung und körperliche Aktivität keine evidenzbasierten Empfehlungen zur konkreten Prävention des Prostatakarzinoms, sodass eine systematische Vorsorge und korrekte Diagnostik von essentieller Bedeutung sind [3]. In Studien zum Screening mittels PSA-Bestimmung zeigte sich jedoch, dass es zu einer Überdiagnostik und Übertherapie von Prostatakarzinomen kommt, welche nie symptomatisch oder lebenslimitierend geworden wären, da das Prostatakarzinom meist einen langsamen Krankheitsverlauf aufweist [4-6].

Beim klinischen Verdacht eines Prostatakarzinoms inklusive der digital-rektalen Untersuchung (DRU) ist die derzeitige Empfehlung eine transrektal-sonographisch-gesteuerte (TRUS) systematische Stanzbiopsie mit zusätzlicher gezielter Biopsie palpatorisch oder bildmorphologisch auffälliger Befunde [7-11]. In aktuellen Studien zeigte sich, dass die multiparametrische MRT (mpMRT)- gestützte Biopsie ca. 10% mehr signifikante Karzinome entdeckt als die systematische Stanzbiopsie [12]. Jedoch werden auch in der mpMRT-gestützten Biopsie einige Karzinome nicht detektiert, sodass eine Kombination beider Methoden die höchste Sensitivität und Spezifität aufweist, vornehmlich da sich gezeigt hat, dass beide Verfahren allein jeweils unterschiedliche Karzinome übersehen [13-16]. Die MRT und ihre Bewertung anhand der PI-RADS Kriterien, welche unter anderem das Risiko eines Prostatakarzinoms, dessen Aggressivität und Lokalisation beschreiben, ist nicht fester Bestandteil der Routinediagnostik des Prostatakarzinoms, wird jedoch bei anhaltendem klinischen Verdacht nach negativer systematischer Biopsie empfohlen. [12, 17-19].

Die Stadieneinteilung in lokal begrenztes, lokal fortgeschrittenes und metastasiertes Prostatakarzinom erfolgt nach den UICC-Kriterien. Das lokal begrenzte Karzinom wird hinsichtlich der Abwägung einer Therapie vs. Active-Surveillance risikostratifiziert und anhand des PSA-Wertes, des Gleason-Scores (GS) und des Tumorstadiums in ein niedriges (PSA \leq 10 ng/ml und GS 6 und cT-Kategorie 1c, 2a) , intermediäres (PSA > 10 ng/ml - 20 ng/ml oder GS 7 oder cT-Kategorie 2b) oder hohes (PSA > 20 ng/ml oder

GS ≥ 8 oder cT-Kategorie 2c) Risiko unterteilt [20]. Für Patienten mit einem niedrigen Risiko wird für das Staging keine weitere Bildgebung empfohlen [21, 22]. Für ein intermediäres Risiko gibt es aufgrund einer mangelnden Datenlage keine evidenzbasierten Empfehlungen. Patienten mit einem hohen Risiko sollten eine MRT- oder CT-Untersuchung der Beckenorgane erhalten [23]. Für die PET/CT- bzw. PET/MRT-Bildgebung im Rahmen der Primärdiagnostik gibt es derzeit keine klare Empfehlung [24].

Nachdem zunächst die PET/CT mit Cholerinderivaten als Diagnostik der Wahl beim biochemisch Rezidiv des Prostatakarzinoms gesehen wurde, zeigte sich in folgenden Studien eine eingeschränkte Sensitivität und Spezifität dieser Methode vor allem bei einem hohen GS und niedrigen PSA-Leveln [25]. Als eine neue Option rückte die PET/CT basierend auf dem prostataspezifischen Membranantigen (PSMA) in den Fokus aktueller Forschung (s. Abb. 1).

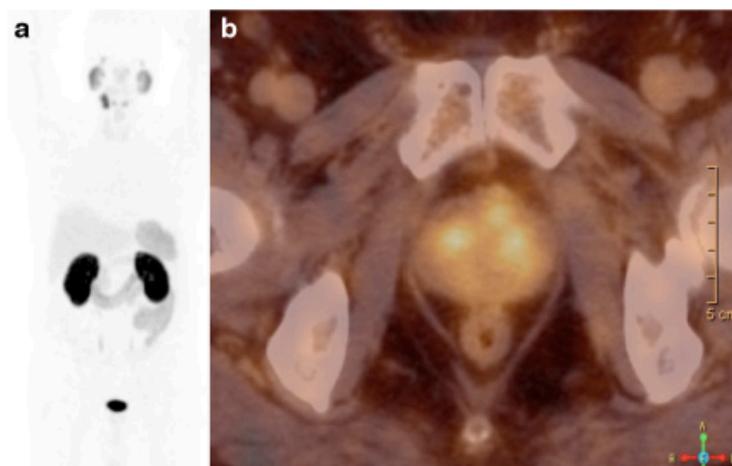


Comparison of ^{18}F -fluoromethyl-choline (A) and ^{68}Ga -PSMA-11 (B) in same patient. Red arrows indicate small lymph nodes that showed clearly pathologic tracer uptake on ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT (B) only. Yellow arrows indicate both catheterized ureters. (A) Fusion of ^{18}F -fluoromethyl-choline PET and CT. (B) Fusion of ^{68}Ga -PSMA-11 PET and CT. Color scales were automatically produced by PET/CT machine. (Reprinted with permission of (56).)

Abbildung 1: Vergleich ^{18}F -fluoromethyl-cholin-PET/CT und ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT [25].

Das PSMA ist ein Glykoprotein, welches im Prostatakarzinom im Vergleich zum normalen Prostatagewebe 100-1000-fach überexprimiert wird [24, 26]. Die PSMA-Expression steigt mit höherem Tumorstadium und –grad sowie erhöhten Serum-PSA-Leveln [24, 27, 28].

Physiologisch wird PSMA zudem in deutlich geringerem Maße in Tränen- und Speicheldrüsen, Leber, Milz, Nieren und einigen Teilen des Gastrointestinaltraktes exprimiert [29] (s. Abb.2). Im normalen Prostatagewebe ist das PSMA im Zytosol lokalisiert und transloziert im Rahmen der Entartung der Zellen beim Prostatakarzinom als membrangebundenes Protein an die Zelloberfläche [24, 25, 27]. Aufgrund der hohen und spezifischen Expression in allen Tumorstadien eignet es sich somit als Ziel-Antigen der Tumorzelloberfläche für die Diagnostik sowie die Endoradiotherapie des Prostatakarzinoms [25].



Normal organ distribution and multifocal prostate cancer depicted by Ga-68 PSMA PET/CT. **a** A maximum-intensity-projection image showing normal biodistribution of Ga-68 HBED PSMA; **b** a fused Ga-68 PSMA PET/CT image showing multifocal tracer uptake in the prostate gland.

Abbildung 2: ^{68}Ga -PSMA-PET/CT – Normale Organverteilung und multifokales Prostatakarzinom [30].

Im Gegensatz zu der Cholin-PET/CT hat die ^{68}Ga -PSMA-PET/CT den Vorteil einer deutlich geringeren Hintergrund-Tracer-Aufnahme, sodass auch Karzinome mit einem geringen Tracersignal detektiert werden können [25]. Die exzellente Spezifität der PSMA-Liganden erlaubt es jede fokal erhöhte Traceraufnahme im Gegensatz zum umliegenden Gewebe als pathologisch einzuschätzen [28, 31, 32].

Der genutzte PSMA-Ligand $\text{Glu-NH-CO-NH-Lys-(Ahx)-}^{68}\text{Ga}-(\text{HBED-CC})$ (^{68}Ga -PSMA-11) ist ein niedermolekularer Inhibitor des PSMA und zeichnet sich durch eine enorm hohe Affinität, sowie eine exzellente Gewebepenetration und -diffusion aus. Das ^{68}Ga -PSMA-11 bindet an den extrazellulären Anteil des PSMA-Rezeptors und wird so in die Prostatakarzinomzelle aufgenommen [25].

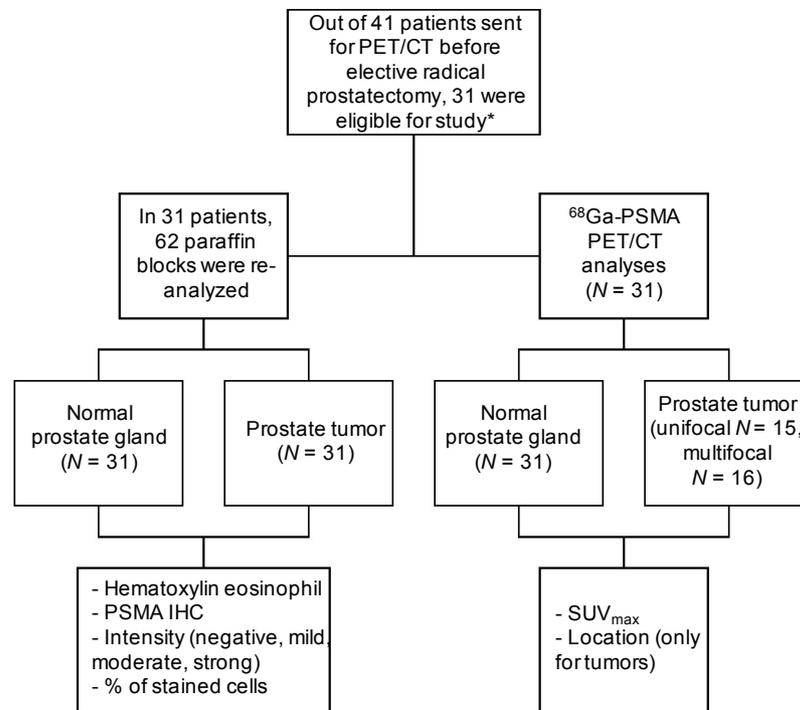
Der durchschnittliche SUV_{max} der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT zeigte sich beim primären Prostatakarzinom als 4-fach erhöht im Vergleich zu normalem Prostatagewebe [30].

Zurzeit ist die ^{68}Ga -PSMA-PET/CT vornehmlich zur Diagnostik des biochemischen Prostatakarzinomrezidivs validiert [27]. Hohe Detektionsraten konnten auch für Patienten bei Rezidiven nach Prostatektomie und niedrigen PSA-Leveln gezeigt werden [28]. In einer aktuellen Studie zum Staging hinsichtlich von Lymphknoten- und Knochenmetastasen sowie intraprostatatischen Läsionen ergab sich eine Sensitivität, Spezifität, negativ prädiktiver und positiv prädiktiver Wert von 76,6%, 100%, 91,4% und 100% [25]. Zunehmend zeichnet sich jedoch auch die Rolle der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT für die Diagnostik der lokalen Ausbreitung des primären Prostatakarzinoms ab, insbesondere zur weiteren Therapieplanung bei Hochrisikopatienten (z.B. standard vs. erweiterte Lymphknotendissektion, Änderung des Bestrahlungsfeldes) [27]. Derzeitige Untersuchungen über histopathologisch korrelierte intraprostatatische Läsionen in der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT zeigten eine signifikant höhere Traceraufnahme im karzinomatösen als im Normalgewebe (SUV_{max} 11.8 vs. 4.9 und 11.0 vs. 2.7, $p < 0,001$ jeweils) [33, 34]. Eine weitere sich in der aktuellen Forschung abzeichnende Anwendung der ^{68}Ga -PSMA PET/CT ist die radiologisch gesteuerte Salvage Lymphadenektomie durch präoperativ mit γ -strahlenden PSMA-Liganden (z.B. ^{111}In -PSMA I&T) markierte Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit biochemischem Rezidiv [35, 36]. Es zeigte sich, dass selbst sehr kleine Metastasen detektiert werden können, sodass Patienten mit frühem biochemischen Rezidiv eine nebenwirkungsreiche ADT-Therapie erspart oder verzögert werden könnte [27, 35, 36].

Ziel unserer Studie war die immunohistochemische Validierung der PSMA-Expression in der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT beim Primären Prostatakarzinom und die Generierung eines Cut-off-Wertes des SUV_{max} zur Differenzierung zwischen normalem Prostatagewebe und Prostatakarzinomen.

Eingeschlossen wurden alle Patienten unserer Klinik für Nuklearmedizin im Zeitraum von Mai 2014 bis Oktober 2016 mit histopathologisch, klinisch oder biochemisch gesichertem Prostatakarzinom, die innerhalb von 3 Monaten nach der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT-Diagnostik eine radikale Prostatektomie bekommen haben und deren Prostatapräparate für die Re-Evaluierung zugänglich waren. 31 Patienten erfüllten die Einschlusskriterien, sodass insgesamt 62 histopathologische Präparate (Normales Prostatagewebe $n=31$, Prostatakarzinom $n=31$) untersucht und mit den entsprechenden ^{68}Ga -PSMA-PET/CT-Bildern korreliert werden konnten (s. Abb. 3). Zusätzlich

korrelierten wir falls vorhanden die präoperativen mpMRT- Bilder mit den ^{68}Ga -PSMA-PET/CT-Bildern.



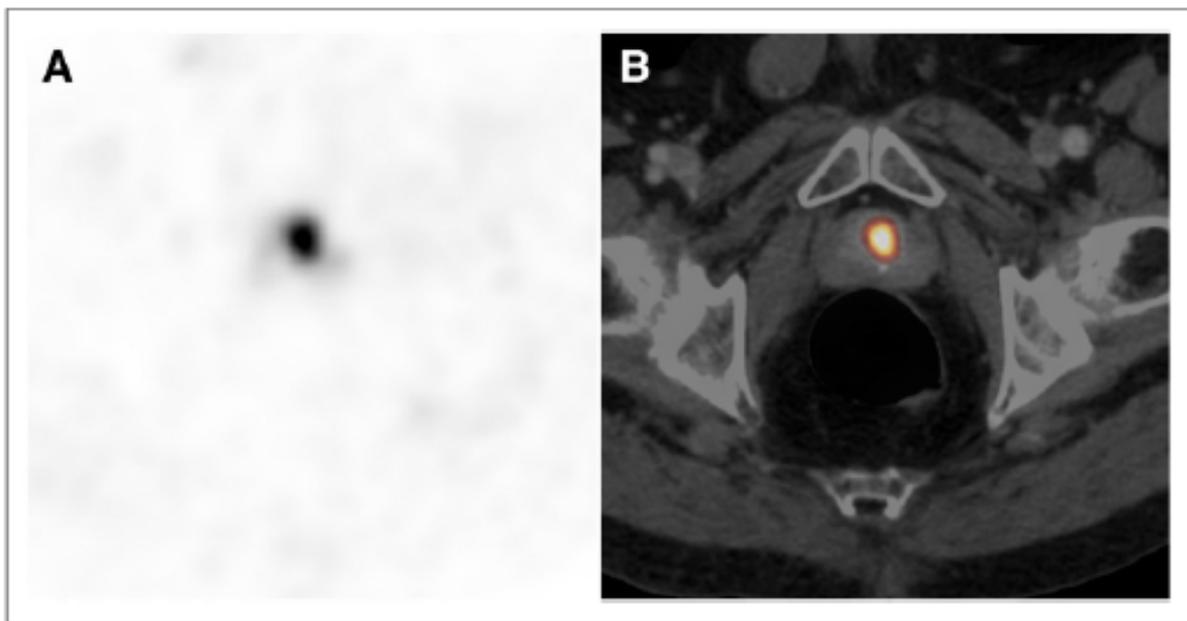
* Eligibility criteria a) histopathological, clinical or biochemical confirmation of prostate cancer, b) elective radical prostatectomy within 3 ± 1 months (Median: 19 days) after the PET/CT examination, c) available tumor specimens for re-analyses

Abbildung 3: Studiendesign [37].

Die Elution des ^{68}Ga für die Markierung des PSMA-Liganden PSMA-HBED-CC (ABX GmbH) zur Herstellung des Radiotracers ^{68}Ga -PSMA-11 erfolgte mit dem $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Generator (Ecker und Ziegler Radiopharma GmbH). Die PET/CT wird routinemäßig eine Stunde nach der ^{68}Ga -PSMA-11-Injektion durchgeführt, da sich in Studien zeigte, dass sich bereits zu diesem Zeitpunkt alle Tumorerläsionen inklusive sehr kleiner Prostatakarzinome demarkieren [25]. In unserer Studie wurde die PET/CT Untersuchung 60.9 ± 26.13 min nach der intravenösen Injektion von 117.23 ± 19.86 MBq ^{68}Ga -PSMA-11 mit einem Gemini TF 16 PET/CT Scanner (Phillips) durchgeführt und die Rekonstruktion der Bilder erfolgte nach einem automatischen standardisierten Algorithmus.

Die Bilder wurden von zwei unabhängigen Untersuchern befundet. Jegliche visuell erhöhte intraprostatiche Traceraufnahme im Vergleich zum umliegenden Gewebe

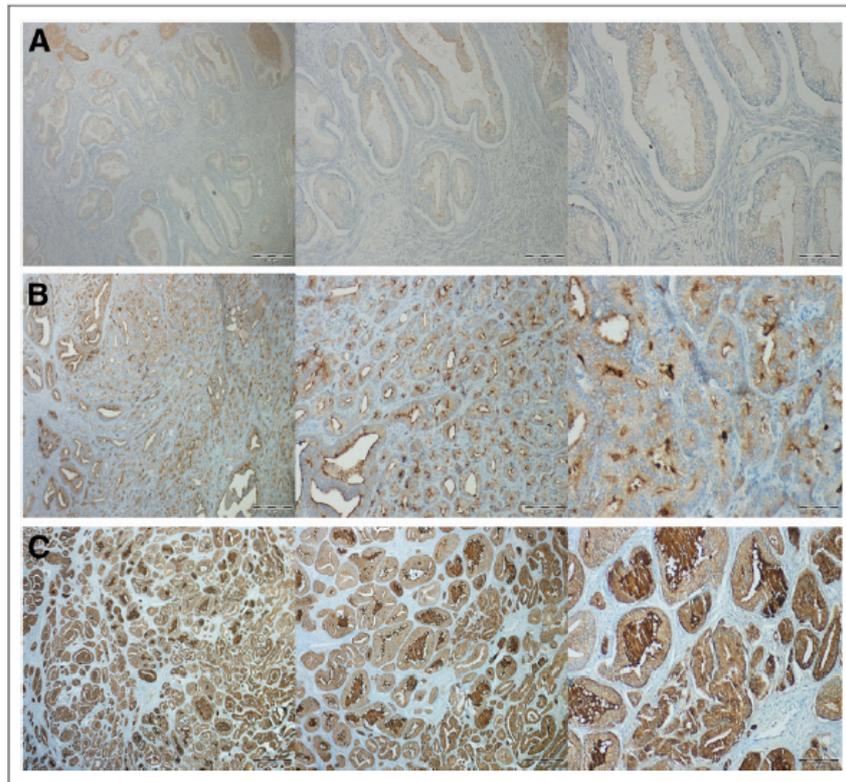
wurde aufgrund der bekannten sehr hohen Spezifität der PSMA-Liganden als pathologisch gewertet und der SUV_{max} der visuell suspekten und gesunden Prostataareale bestimmt (s. Abb. 4). Diese Areale wurden anhand des 39-Sektor-Schemas der Prostata dokumentiert, um die Befunde der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT mit den zugehörigen histopathologischen Präparaten vergleichen zu können (s. Abb. 7) [38]. Bei multifokalen Prostatakarzinomen wurden alle Läsionen bestimmt und das Areal mit der höchsten SUV_{max} für die immunohistochemische Korrelation genutzt.



^{68}Ga -PSMA PET/CT images showing unifocal PCA with GS of $3 + 4 = 7$. (A) Axial PET image. (B) Fused PET/CT image. SUV_{max} of tumor was 13.9, IRS was 2, and 80% of cells were stained.

Abbildung 4: Unifokales Prostatakarzinom im ^{68}Ga -PSMA PET/CT mit GS $3+4=7$ [37].

Die immunohistochemische Anfärbung der entsprechenden Prostatapräparate erfolgte nach standardisierter Formalin-Fixierung, Paraffin-Einbettung und routinierter Hematoxylin-Eosin-Färbung mit einem monoklonalen anti-PSMA-Antikörper (Klon E36, 1:100, M3620 [Dako]) (s. Abb. 5).



Examples of immunohistochemical staining of PNs and PCAs with IRSs of 2 and 3. Immunohistochemical staining was performed with monoclonal anti-PSMA (clone 3E6, 1:100, M3620). (A) PN (4 × 10, 10 × 10, 30 × 10). (B) IRS of 2 (4 × 10, 10 × 10, 30 × 10). (C) IRS of 3 (2 × 10, 4 × 10, 10 × 10).

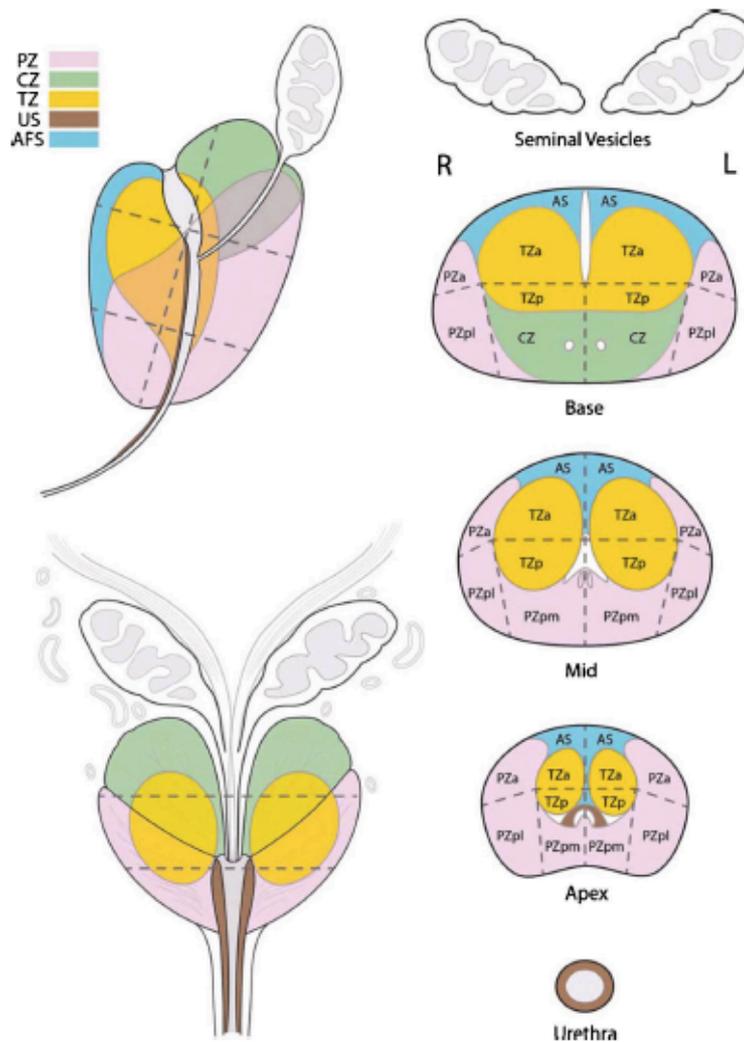
Abbildung 5: Beispiele für die Immunohistochemische Anfärbung von normalem Prostatagewebe und Prostatakarzinomen mit einem IRS von 2 und 3 [37].

Die Lokalisationsbestimmung der histopathologisch zugehörigen zu evaluierenden Areale wurde mithilfe des dokumentierten Schemas der ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT durchgeführt. Die Befundung durch zwei unabhängige Untersucher erfolgte anhand eines modifizierten Immunoreactive Scores (IRS), welcher den Prozentteil der angefärbten Zellen und die Farbintensität bewertet und so die Kategorisierung in einen negativen (0), milden (1), moderaten (2) oder hohen (3) Immunoreactive Score erlaubt (s. Abb. 6).

Four-Point IRS Classification

IRS	Percentage of positive cells	Intensity of staining	= IRS (0-12)
0 = negative	0 = no positive cells	0 = no color reaction	0-1 = negative
1 = mild	1 = <10% positive cells	1 = mild reaction	2-3 = mild
2 = moderate	2 = 10%–50% positive cells	2 = moderate reaction	4-8 = moderate
3 = strong	3 = 51%–80% positive cells	3 = intense reaction	9-12 = strongly positive
	4 = >80% positive cells		

Abbildung 6: Modifizierter Immunoreactive Score (IRS) [37].



Sector Map

The segmentation model used in PI-RADS™ v2 employs thirty-nine sectors/regions: thirty-six for the prostate, two for the seminal vesicles and one for the external urethral sphincter.

The prostate is divided into right/left on axial sections by a vertical line drawn through the center (indicated by the prostatic urethra), and into anterior/posterior by a horizontal line through the middle of the gland.

The right and left peripheral zones (PZ) at prostate base, midgland, and apex are each subdivided into three sections: anterior (a), medial posterior (mp), and lateral posterior (lp).

The right and left transition zones (TZ) at prostate base, midgland, and apex are each subdivided into two sections: anterior (a) and posterior (p).

The central zone (CZ) is included in the prostate base around the ejaculatory ducts.

The anterior fibromuscular stroma (AS) is divided into right/left at the prostate base, midgland, and apex.

The seminal vesicles (SV) are divided into right/left.

The urethral sphincter (US) is marked in the prostate apex and along the membranous segment of the urethra.

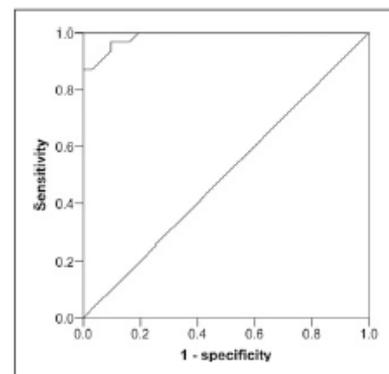
The sector map illustrates an idealized "normal prostate". In patients and their corresponding MRI images, many prostates have components that are enlarged or atrophied, and the PZ may be obscured by an enlarged TZ. In such instances, in addition to the written report, a sector map which clearly indicates the location of the findings will be especially useful for localization.

Abbildung 7: 39-Sektorschema der Prostata [38].

Die statistische Analyse wurde mittels IBM SPSS Statistics 24 für Microsoft Windows durchgeführt. P-Werte <0.05 wurden als statistisch signifikant angenommen (zweiseitig). Zunächst führten wir eine explorative Datenanalyse zur Bestimmung des mittleren SUV_{max} vom normalen sowie karzinomatösen Prostatagewebes durch. Mit

der Receiver-Operating-Characteristic (ROC) Analyse errechneten wir den Cut-off-Wert für die ^{68}Ga -PSMA-PET/CT sowie die entsprechende Sensitivität und Spezifität. Die Normalverteilung wurde mithilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests geprüft. Mittels Spearman-Rho-Test analysierten wir die Korrelation zwischen SUV_{max} und IRS, dem Prozentteil der angefärbten Zellen sowie des GS. Mithilfe des Mann-Whitney U Tests verglichen wir die mittlere SUV_{max} von Normalgewebe und Prostatakarzinom bei einem IRS von ≥ 2 vs. < 2 sowie bei $\geq 50\%$ vs. $< 50\%$ angefärbten Zellen.

Alle in der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT als Prostatakarzinom gewerteten Areale konnten immunohistochemisch bestätigt werden. Die ROC-Analyse der entsprechenden validierten SUV_{max} ergab eine Sensitivität von 97%, eine Spezifität von 90% (AUC 0.987) und einen besten Cut-off-Wert von 3.15 (s. Abb. 8). Angewandt auf die initial in der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT gesehene nicht histologisch validierten multifokalen Prostatakarzinome ergab dieser Cut-off-Wert eine Sensitivität von 87% und Spezifität von 97%.



Receiver-operating-curve analysis. Cutoff of 3.15 for SUV_{max} yielded sensitivity of 97% and specificity of 90% (area under curve, 0.987).

Abbildung 8: ROC-Analyse [37].

Der mittlere SUV_{max} von Prostatakarzinom und Normalgewebe bei einem IRS < 2 vs. ≥ 2 lag bei 2.52 ± 0.64 (n=26) vs. 12.38 ± 15.02 (n=36). Es bestand ein signifikanter Unterschied des SUV_{max} zwischen IRS < 2 vs. ≥ 2 ($p < 0.001$). Ein ebenfalls signifikanter Unterschied ($p < 0.001$) zeigte sich in dem SUV_{max} von Gewebe mit $\geq 50\%$ (n=30, 2.81 ± 2.35) vs. $< 50\%$ (n=32, 13.34 ± 15.55) immunohistochemisch PSMA angefärbter

SUV _{max} vs. Immunohistochemistry		
Parameter	Mean ± SD	P
IRS < 2	2.52 ± 0.64	<0.001
IRS > 2	12.38 ± 15.02	
<50% stained cells	2.81 ± 2.35	<0.001
>50% stained cells	13.34 ± 15.55	

Zellen. Es ergab sich eine signifikante Korrelation von SUV_{max} und IRS ($p < 0.001$) sowie SUV_{max} und Prozent der angefärbten Zellen ($p < 0.001$) (s. Abb.9).

Abbildung 9: SUV_{max} vs. Immunohistochemie [37].

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem SUV_{max} und dem GS gezeigt werden ($p = 0.54$). Die mittlere SUV_{max} bei niedrigerem GS (≤ 8) war jedoch geringer als

bei einem höheren GS (>8).

Es konnten zwanzig präoperative mpMRT-Untersuchungen zum Vergleich mit der ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT identifiziert werden. In zwölf Fällen resultierten übereinstimmende Ergebnisse. Von den übrigen acht Fällen zeigte die PET/CT in sieben Fällen ein multifokales und die MRT ein unifokales Prostatakarzinom, in einem der Fälle war es invers. Zusätzlich detektierte die PET/CT in sechs Fällen Lymphknotenmetastasen, welche die MRT nicht identifizierte.

In Studien bei Patienten mit mehrfach negativen TRUS-Biopsien und folgender MRT-gesteuerter Biopsie erzielte diese Detektionsraten von 41-59% [39-42]. Für die Diagnostik des Prostatakarzinoms bei Patienten mit mehrfach negativer TRUS-Biopsie und folgender mpMRT-Diagnostik und PI-RADS Anwendung ergab sich eine Spezifität von 62-68% und Sensitivität von 85-90%, wobei vorwiegend kleine Karzinome und Karzinome mit niedrigem GS (<7) nicht detektiert wurden [33, 43].

Die ⁶⁸Ga-PSMA-PET/MRT bietet eine hervorragende Kombination aus morphologischen, funktionellen und molekularen Informationen, welche möglicherweise zu einer signifikanten Verbesserung der Detektionsrate des primären Prostatakarzinoms führen wird und so über die bereits etablierten PI-RADS-Kriterien hinaus weitere Informationen liefern kann. Eiber et al. zeigten eine signifikante Überlegenheit der ⁶⁸Ga-PSMA-PET/MRT in der Sensitivität und Spezifität für die Diagnostik intraprostatischer Tumore gegenüber der ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT und der mpMRT (76% und 97% vs. 64% und 94% vs. 58 und 82%) [44]. Afshar-Oromieh et al. konnten ebenfalls einen Vorteil der PET/MRT gegenüber der PET/CT bezüglich der Detektionsrate und geringeren Strahlenbelastung zeigen [45]. In Untersuchungen zur Diagnostik des primären Prostatakarzinoms zeigte sich hinsichtlich der Lokalisation und Abgrenzung zum Normalgewebe eine hervorragende diagnostische Leistung der PSMA-PET/CT sowie der mpMRT (Sensitivität 75% vs. 70%), welche sich durch die fusionierte multimodale Bildgebung des PSMA-PET mit den mpMRT-Informationen noch weiter verbesserte (Sensitivität 82%) [26].

Systematische Biopsien übersehen vor allem anteriore Prostatakarzinome, führen zu einer Unterschätzung der Aggressivität durch ledigliche Probenentnahme aus

Bereichen mit einem niedrigen GS oder zu einer Überdiagnostik von Karzinomen ohne klinische Signifikanz, was wiederum trotzdem eine Nachsorge mit eventuellen Rebiopsien erfordert [14, 46]. Bildfusionierte Biopsien führen zu einer erhöhten Detektion klinisch signifikanter Karzinome und erniedrigten Detektionsrate klinisch nicht signifikanter Karzinome [46]. Siddiqui et al. konnten in einer großen prospektiven Studie zeigen, dass 30% mehr high-risk-Karzinome und 17% weniger low-risk Karzinome durch gezielte MRT/US-Fusionsbiopsien im Vergleich zu der TRUS-Biopsie diagnostiziert werden konnten [15]. Eine andere Studie jedoch hat gezeigt, dass 28% der Prostatakarzinome mit einem $GS \geq 7$ durch die mpMRT-gestützte Biopsie übersehen wurden [14].

Die PET/MRT bzw. PET/CT könnte zur optimierten Detektionsrate und Überwachung der Tumoraggressivität im Rahmen der Active Surveillance sowie zur gezielten Radiatio dominanter intraprostatischer Läsionen beitragen. Es zeichnet sich zunehmend ab, dass obwohl das Prostatakarzinom häufig multifokal auftritt, es dominante intraprostatische Läsionen gibt, die zu Metastasierung und Rezidiven führen. Die Diagnostik und fokale Therapie dieser dominanten intraprostatischen Läsionen gewinnt derzeit stetig an Bedeutung [26].

Aktuelle Studien haben gezeigt, dass eine prätherapeutische PET/CT zu einer Aufschiebung der systemischen Therapie führt, wodurch sich vor allem die Lebensqualität durch den Entfall systemischer Nebenwirkungen deutlich verbessert [47, 48].

Hinsichtlich der Endoradiotherapie wurde vor allem ^{131}I -MIP-1095 als PSMA-Ligand genutzt und ein PSA-Abfall von 50% bei 61% der untersuchten Patienten nach 3 Monaten beschrieben. Vorübergehende Nebenwirkungen waren Xerostomie und Mukositis. Ergebnisse zu langfristigen unerwünschte Wirkungen liegen bisher nicht vor. Übereinstimmende Ergebnisse wurden für ^{177}Lu -PSMA-617 beschrieben, welches den ^{131}I -MIP-1095-Ligand seit 2013 weitestgehend ersetzt, da es bessere Radionuklideigenschaften hat und durch seine Hydrophilie weniger knochenmarkstoxisch ist [49, 50]. Der Vorteil des Lutetium-177 gegenüber Jod-131 besteht des Weiteren in der geringeren γ -Strahlung und kürzeren Krankenhausaufenthaltsdauer [50]. ^{68}Ga llium und ^{177}Lu tetium sind theranostische Radioisotope, sodass durch den Austausch des diagnostischen ^{68}Ga llium am PSMA-

Inhibitor gegen ^{177}Lu Lutetium ein sofortiger Wechsel von Diagnostik zu Therapie erfolgen kann [46].

Besonders die PET/MRT-Hybrid-Bildgebung deutet auf eine vielversprechende Verbesserung und Simplifikation der gezielten Biopsie, der Prognose und der Überwachung der Tumoraggressivität sowie der Therapieplanung des primären Prostatakarzinoms hin. Es muss jedoch beachtet werden, dass nicht alle Prostatakarzinome PSMA exprimieren und eine negative PET-Hybrid-Bildgebung somit nicht alle Karzinome ausschließen kann [25]. Die Zahl der PSMA-negativen Prostatakarzinome wird jedoch als lediglich 5-10% beschrieben [27]. Des Weiteren haben einige Studien gezeigt, dass eine vorangegangene Androgendepressionstherapie (ADT) zu einer erhöhten PSMA-Expression führen kann, weshalb die PSMA-PET-Diagnostik vor allem bei der Nutzung zur Rezidivdiagnostik und Target-Therapie mit PSMA-Liganden kritisch gesehen werden muss [51, 52]. Andere Studien hingegen konnten keine signifikante Korrelation zwischen einer ADT und pathologischen PET/CT Befunden zeigen [28] und nach der derzeitigen Studienlage gibt es keine Empfehlung dafür, die ADT vor der PET-Untersuchung zu pausieren [25].

Im Rahmen unserer Studie generierten wir einen immunohistochemisch validierten Cut-off-Wert (3.15) für die SUV_{max} , der mit einer hohen Sensitivität (97%) und Spezifität (90%) eine Unterscheidung vom primären Prostatakarzinom und normalen Prostatagewebe in der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT ermöglicht. Bisherige nicht-immunohistochemisch validierte Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen mit ebenfalls hoher Sensitivität (94.3%) und Spezifität (100%) und einem signifikanten Unterschied der SUV_{max} beim Prostatakarzinom vs. normaler Prostata [30, 33].

Die PSMA-PET/Hybridbildgebung ist ein vielversprechender Teil des fortschreitenden Konzeptes der Theranostik. Es bedarf weiterer prospektiver multizentrischer Studien, um standardisierte Kriterien für die Bildinterpretation zur Erleichterung der Anwendung der PET-Hybridbildgebung im klinischen Alltag zu etablieren. Von großem Interesse sind folgende prospektive Studien hinsichtlich der Evaluation von rezidiv- bzw. progressionsfreiem Langzeitüberleben bei Patienten mit einer gezielten PSMA-Radionuklid-Therapie.

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Vergleich ^{18}F -fluoromethyl-cholin-PET/CT und ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT [25] 7
Diese Forschungsarbeit wurde ursprünglich im Journal of Nuclear Medicine publiziert. Afshar-Oromieh, A., J.W. Babich, C. Kratochwil, F.L. Giesel, M. Eisenhut, K. Kopka, and U. Haberkorn, *The Rise of PSMA Ligands for Diagnosis and Therapy of Prostate Cancer*. J Nucl Med, 2016. **57**(Suppl 3): p. 79S-89S. © SNMMI.
- Abbildung 2: ^{68}Ga -PSMA-PET/CT – Normale Organverteilung und multifokales Prostatakarzinom [30] 8
Adaptiert/übersetzt mit der Genehmigung von Springer Nature: Molecular Imaging and Biology. Prasad, V., I.G. Steffen, G. Diederichs, M.R. Makowski, P. Wust, and W. Brenner, *Biodistribution of [(68)Ga]PSMA-HBED-CC in Patients with Prostate Cancer: Characterization of Uptake in Normal Organs and Tumour Lesions*. 2016. **18**(3): p. 428-36.
- Abbildung 3: Studiendesign [37] 10
Diese Forschungsarbeit wurde ursprünglich im Journal of Nuclear Medicine publiziert. Woythal, N., R. Arsenic, C. Kempkensteffen, K. Miller, J.C. Janssen, K. Huang, M.R. Makowski, W. Brenner, and V. Prasad, *Immunohistochemical Validation of PSMA Expression Measured by (68)Ga-PSMA PET/CT in Primary Prostate Cancer*. J Nucl Med, 2018. **59**(2): p. 238- 243. © SNMMI.
- Abbildung 4: Unifokales Prostatakarzinom im ^{68}Ga -PSMA PET/CT mit GS 3+4=7 [37] 11
Diese Forschungsarbeit wurde ursprünglich im Journal of Nuclear Medicine publiziert. Woythal, N., R. Arsenic, C. Kempkensteffen, K. Miller, J.C. Janssen, K. Huang, M.R. Makowski, W. Brenner, and V. Prasad, *Immunohistochemical Validation of PSMA Expression Measured by (68)Ga-PSMA PET/CT in Primary Prostate Cancer*. J Nucl Med, 2018. **59**(2): p. 238- 243. © SNMMI.
- Abbildung 5: Beispiele für die Immunohistochemische Anfärbung von normalem Prostatagewebe und Prostatakarzinomen mit einem IRS von 2 und 3 [37] 12
Diese Forschungsarbeit wurde ursprünglich im Journal of Nuclear Medicine publiziert. Woythal, N., R. Arsenic, C. Kempkensteffen, K. Miller, J.C. Janssen, K. Huang, M.R. Makowski, W. Brenner, and V. Prasad, *Immunohistochemical Validation of PSMA Expression Measured by (68)Ga-PSMA PET/CT in Primary Prostate Cancer*. J Nucl Med, 2018. **59**(2): p. 238- 243. © SNMMI.
- Abbildung 6: Modifizierter Immunoreactive Score (IRS) [37] 12
Diese Forschungsarbeit wurde ursprünglich im Journal of Nuclear Medicine publiziert. Woythal, N., R. Arsenic, C. Kempkensteffen, K. Miller, J.C. Janssen, K. Huang, M.R. Makowski, W. Brenner, and V. Prasad, *Immunohistochemical Validation of PSMA Expression Measured by (68)Ga-PSMA PET/CT in Primary Prostate Cancer*. J Nucl Med, 2018. **59**(2): p. 238- 243. © SNMMI.
- Abbildung 7: 39-Sektorschema der Prostata [38] 13
Adaptiert/übersetzt mit der Genehmigung von Elsevier: European Urology. Weinreb, J.C., J.O. Barentsz, P.L. Choyke, F. Cornud, M.A. Haider, K.J. Macura, D. Margolis, M.D. Schnall, F. Shtern, C.M. Tempany, H.C. Thoeny, and S. Verma, *PI-RADS*

Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2. 2016. **69**(1): p. 16-40.

Abbildung 8: ROC-Analyse [37] 14
Diese Forschungsarbeit wurde ursprünglich im Journal of Nuclear Medicine publiziert. Woythal, N., R. Arsenic, C. Kempkensteffen, K. Miller, J.C. Janssen, K. Huang, M.R. Makowski, W. Brenner, and V. Prasad, *Immunohistochemical Validation of PSMA Expression Measured by (68)Ga-PSMA PET/CT in Primary Prostate Cancer*. J Nucl Med, 2018. **59**(2): p. 238- 243. © SNMMI.

Abbildung 9: SUV_{max} vs. Immunohistochemie [37] 14
Diese Forschungsarbeit wurde ursprünglich im Journal of Nuclear Medicine publiziert. Woythal, N., R. Arsenic, C. Kempkensteffen, K. Miller, J.C. Janssen, K. Huang, M.R. Makowski, W. Brenner, and V. Prasad, *Immunohistochemical Validation of PSMA Expression Measured by (68)Ga-PSMA PET/CT in Primary Prostate Cancer*. J Nucl Med, 2018. **59**(2): p. 238- 243. © SNMMI.

Literaturverzeichnis

1. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2016*. CA Cancer J Clin, 2016. **66**(1): p. 7-30.
2. Robert Koch Institut (RKI), G.d.e.K.i.D.G., *Krebs in Deutschland für 2013/2014*. Berlin: RKI; 2017, 2017. **11th ed.**
3. Kushi, L.H., C. Doyle, M. McCullough, C.L. Rock, W. Demark-Wahnefried, E.V. Bandera, S. Gapstur, A.V. Patel, K. Andrews, T. Gansler, N. American Cancer Society, and C. Physical Activity Guidelines Advisory, *American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity*. CA Cancer J Clin, 2012. **62**(1): p. 30-67.
4. Ilic, D., M.M. Neuberger, M. Djulbegovic, and P. Dahm, *Screening for prostate cancer*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(1): p. CD004720.
5. Schroder, F.H., J. Hugosson, M.J. Roobol, T.L. Tammela, M. Zappa, V. Nelen, M. Kwiatkowski, M. Lujan, L. Maattanen, H. Lilja, L.J. Denis, F. Recker, A. Paez, C.H. Bangma, S. Carlsson, D. Puliti, A. Villers, X. Rebillard, M. Hakama, U.H. Stenman, P. Kujala, K. Taari, G. Aus, A. Huber, T.H. van der Kwast, R.H. van Schaik, H.J. de Koning, S.M. Moss, A. Auvinen, and E. Investigators, *Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up*. Lancet, 2014. **384**(9959): p. 2027-35.
6. Bill-Axelsson, A., L. Holmberg, M. Ruutu, H. Garmo, J.R. Stark, C. Busch, S. Nordling, M. Haggman, S.O. Andersson, S. Bratell, A. Spangberg, J. Palmgren, G. Steineck, H.O. Adami, J.E. Johansson, and S.-. Investigators, *Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer*. N Engl J Med, 2011. **364**(18): p. 1708-17.
7. Hoogendam, A., F. Buntinx, and H.C. de Vet, *The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis*. Fam Pract, 1999. **16**(6): p. 621-6.
8. Lee, H.Y., H.J. Lee, S.S. Byun, S.E. Lee, S.K. Hong, and S.H. Kim, *Classification of focal prostatic lesions on transrectal ultrasound (TRUS) and the accuracy of TRUS to diagnose prostate cancer*. Korean J Radiol, 2009. **10**(3): p. 244-51.
9. Tamsel, S., R. Killi, M. Hekimgil, B. Altay, S. Soydan, and G. Demirpolat, *Transrectal ultrasound in detecting prostate cancer compared with serum total prostate-specific antigen levels*. J Med Imaging Radiat Oncol, 2008. **52**(1): p. 24-8.
10. Delongchamps, N.B., D. Portalez, E. Bruguiera, O. Rouviere, B. Malavaud, P. Mozer, G. Fiard, F. Cornud, and M.S. Group, *Are Magnetic Resonance Imaging-Transrectal Ultrasound Guided Targeted Biopsies Noninferior to Transrectal Ultrasound Guided Systematic Biopsies for the Detection of Prostate Cancer?* J Urol, 2016. **196**(4): p. 1069-75.
11. Mariotti, G.C., D.N. Costa, I. Pedrosa, P.M. Falsarella, T. Martins, C.G. Roehrborn, N.M. Rofsky, Y. Xi, M.A. TC, M.R. Queiroz, Y. Lotan, R.G. Garcia, G.C. Lemos, and R.H. Baroni, *Magnetic resonance/transrectal ultrasound fusion biopsy of the prostate compared to systematic 12-core biopsy for the diagnosis and characterization of prostate cancer: multi-institutional retrospective analysis of 389 patients*. Urol Oncol, 2016. **34**(9): p. 416 e9-416 e14.

12. Wegelin, O., H.H.E. van Melick, L. Hooft, J. Bosch, H.B. Reitsma, J.O. Barentsz, and D.M. Somford, *Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique?* Eur Urol, 2017. **71**(4): p. 517-531.
13. Ahmed, H.U., A. El-Shater Bosaily, L.C. Brown, R. Gabe, R. Kaplan, M.K. Parmar, Y. Collaco-Moraes, K. Ward, R.G. Hindley, A. Freeman, A.P. Kirkham, R. Oldroyd, C. Parker, M. Emberton, and P.s. group, *Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study.* Lancet, 2017. **389**(10071): p. 815-822.
14. Filson, C.P., S. Natarajan, D.J. Margolis, J. Huang, P. Lieu, F.J. Dorey, R.E. Reiter, and L.S. Marks, *Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: The role of systematic and targeted biopsies.* Cancer, 2016. **122**(6): p. 884-92.
15. Siddiqui, M.M., S. Rais-Bahrami, B. Turkbey, A.K. George, J. Rothwax, N. Shakir, C. Okoro, D. Raskolnikov, H.L. Parnes, W.M. Linehan, M.J. Merino, R.M. Simon, P.L. Choyke, B.J. Wood, and P.A. Pinto, *Comparison of MR/ultrasound fusion-guided biopsy with ultrasound-guided biopsy for the diagnosis of prostate cancer.* JAMA, 2015. **313**(4): p. 390-7.
16. de Gorski, A., M. Roupret, B. Peyronnet, C. Le Cossec, B. Granger, E. Comperat, O. Cussenot, R. Renard-Penna, and P. Mozer, *Accuracy of Magnetic Resonance Imaging/Ultrasound Fusion Targeted Biopsies to Diagnose Clinically Significant Prostate Cancer in Enlarged Compared to Smaller Prostates.* J Urol, 2015. **194**(3): p. 669-73.
17. *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms.* Leitlinienprogramm Onkologie, 2018. **5.0**.
18. Barentsz, J.O., J. Richenberg, R. Clements, P. Choyke, S. Verma, G. Villeirs, O. Rouviere, V. Logager, J.J. Futterer, and R. European Society of Urogenital, *ESUR prostate MR guidelines 2012.* Eur Radiol, 2012. **22**(4): p. 746-57.
19. Schoots, I.G., M.J. Roobol, D. Nieboer, C.H. Bangma, E.W. Steyerberg, and M.G. Hunink, *Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: a systematic review and meta-analysis.* Eur Urol, 2015. **68**(3): p. 438-50.
20. D'Amico, A.V., R. Whittington, S.B. Malkowicz, D. Schultz, K. Blank, G.A. Broderick, J.E. Tomaszewski, A.A. Renshaw, I. Kaplan, C.J. Beard, and A. Wein, *Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer.* JAMA, 1998. **280**(11): p. 969-74.
21. Nogueira, L., L. Wang, S.W. Fine, R. Pinochet, J.M. Kurta, D. Katz, C.J. Savage, A.M. Cronin, H. Hricak, P.T. Scardino, O. Akin, and J.A. Coleman, *Focal treatment or observation of prostate cancer: pretreatment accuracy of transrectal ultrasound biopsy and T2-weighted MRI.* Urology, 2010. **75**(2): p. 472-7.
22. Weinreb, J.C., J.D. Blume, F.V. Coakley, T.M. Wheeler, J.B. Cormack, C.K. Sotito, H. Cho, A. Kawashima, C.M. Tempany-Afdhal, K.J. Macura, M. Rosen, S.R. Gerst, and J. Kurhanewicz, *Prostate cancer: sextant localization at MR imaging and MR spectroscopic imaging before prostatectomy--results of ACRIN*

- prospective multi-institutional clinicopathologic study*. Radiology, 2009. **251**(1): p. 122-33.
23. Abuzallouf, S., I. Dayes, and H. Lukka, *Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature*. J Urol, 2004. **171**(6 Pt 1): p. 2122-7.
 24. Perera, M., N. Papa, D. Christidis, D. Wetherell, M.S. Hofman, D.G. Murphy, D. Bolton, and N. Lawrentschuk, *Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive (68)Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis*. Eur Urol, 2016. **70**(6): p. 926-937.
 25. Afshar-Oromieh, A., J.W. Babich, C. Kratochwil, F.L. Giesel, M. Eisenhut, K. Kopka, and U. Haberkorn, *The Rise of PSMA Ligands for Diagnosis and Therapy of Prostate Cancer*. J Nucl Med, 2016. **57**(Suppl 3): p. 79S-89S.
 26. Zamboglou, C., V. Drendel, C.A. Jilg, H.C. Rischke, T.I. Beck, W. Schultze-Seemann, T. Krauss, M. Mix, F. Schiller, U. Wetterauer, M. Werner, M. Langer, M. Bock, P.T. Meyer, and A.L. Grosu, *Comparison of (68)Ga-HBED-CC PSMA-PET/CT and multiparametric MRI for gross tumour volume detection in patients with primary prostate cancer based on slice by slice comparison with histopathology*. Theranostics, 2017. **7**(1): p. 228-237.
 27. Schwarzenboeck, S.M., I. Rauscher, C. Bluemel, W.P. Fendler, S.P. Rowe, M.G. Pomper, A. Afshar-Oromieh, K. Herrmann, and M. Eiber, *PSMA Ligands for PET Imaging of Prostate Cancer*. J Nucl Med, 2017. **58**(10): p. 1545-1552.
 28. Eiber, M., T. Maurer, M. Souvatzoglou, A.J. Beer, A. Ruffani, B. Haller, F.P. Graner, H. Kubler, U. Haberkorn, M. Eisenhut, H.J. Wester, J.E. Gschwend, and M. Schwaiger, *Evaluation of Hybrid (6)(8)Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy*. J Nucl Med, 2015. **56**(5): p. 668-74.
 29. Silver, D.A., I. Pellicer, W.R. Fair, W.D. Heston, and C. Cordon-Cardo, *Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues*. Clin Cancer Res, 1997. **3**(1): p. 81-5.
 30. Prasad, V., I.G. Steffen, G. Diederichs, M.R. Makowski, P. Wust, and W. Brenner, *Biodistribution of [(68)Ga]PSMA-HBED-CC in Patients with Prostate Cancer: Characterization of Uptake in Normal Organs and Tumour Lesions*. Mol Imaging Biol, 2016. **18**(3): p. 428-36.
 31. Herlemann, A., V. Wenter, A. Kretschmer, K.M. Thierfelder, P. Bartenstein, C. Faber, F.J. Gildehaus, C.G. Stief, C. Gratzke, and W.P. Fendler, *(68)Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer*. Eur Urol, 2016. **70**(4): p. 553-557.
 32. Afshar-Oromieh, A., H. Hetzheim, C. Kratochwil, M. Benesova, M. Eder, O.C. Neels, M. Eisenhut, W. Kubler, T. Holland-Letz, F.L. Giesel, W. Mier, K. Kopka, and U. Haberkorn, *The Theranostic PSMA Ligand PSMA-617 in the Diagnosis of Prostate Cancer by PET/CT: Biodistribution in Humans, Radiation Dosimetry, and First Evaluation of Tumor Lesions*. J Nucl Med, 2015. **56**(11): p. 1697-705.
 33. Rahbar, K., M. Weckesser, S. Huss, A. Semjonow, H.J. Breyholz, A.J. Schrader, M. Schafers, and M. Bogemann, *Correlation of Intraprostatic Tumor Extent with (6)(8)Ga-PSMA Distribution in Patients with Prostate Cancer*. J Nucl Med, 2016. **57**(4): p. 563-7.
 34. Fendler, W.P., D.F. Schmidt, V. Wenter, K.M. Thierfelder, C. Zach, C. Stief, P. Bartenstein, T. Kirchner, F.J. Gildehaus, C. Gratzke, and C. Faber, *68Ga-PSMA*

- PET/CT Detects the Location and Extent of Primary Prostate Cancer.* J Nucl Med, 2016. **57**(11): p. 1720-1725.
35. Maurer, T., G. Weirich, M. Schottelius, M. Weineisen, B. Frisch, A. Okur, H. Kubler, M. Thalgott, N. Navab, M. Schwaiger, H.J. Wester, J.E. Gschwend, and M. Eiber, *Prostate-specific membrane antigen-radioguided surgery for metastatic lymph nodes in prostate cancer.* Eur Urol, 2015. **68**(3): p. 530-4.
 36. Rauscher, I., C. Duwel, M. Wirtz, M. Schottelius, H.J. Wester, K. Schwamborn, B. Haller, M. Schwaiger, J.E. Gschwend, M. Eiber, and T. Maurer, *Value of (111) In-prostate-specific membrane antigen (PSMA)-radioguided surgery for salvage lymphadenectomy in recurrent prostate cancer: correlation with histopathology and clinical follow-up.* BJU Int, 2017. **120**(1): p. 40-47.
 37. Woythal, N., R. Arsenic, C. Kempkensteffen, K. Miller, J.C. Janssen, K. Huang, M.R. Makowski, W. Brenner, and V. Prasad, *Immunohistochemical Validation of PSMA Expression Measured by (68)Ga-PSMA PET/CT in Primary Prostate Cancer.* J Nucl Med, 2018. **59**(2): p. 238-243.
 38. Weinreb, J.C., J.O. Barentsz, P.L. Choyke, F. Cornud, M.A. Haider, K.J. Macura, D. Margolis, M.D. Schnall, F. Shtern, C.M. Tempany, H.C. Thoeny, and S. Verma, *PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2.* Eur Urol, 2016. **69**(1): p. 16-40.
 39. Durmus, T., U. Reichelt, A. Huppertz, B. Hamm, D. Beyersdorff, and T. Franiel, *MRI-guided biopsy of the prostate: correlation between the cancer detection rate and the number of previous negative TRUS biopsies.* Diagn Interv Radiol, 2013. **19**(5): p. 411-7.
 40. Hambrock, T., D.M. Somford, C. Hoeks, S.A. Bouwense, H. Huisman, D. Yakar, I.M. van Oort, J.A. Witjes, J.J. Futterer, and J.O. Barentsz, *Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen.* J Urol, 2010. **183**(2): p. 520-7.
 41. Hoeks, C.M., M.G. Schouten, J.G. Bomers, S.P. Hoogendoorn, C.A. Hulsbergen-van de Kaa, T. Hambrock, H. Vergunst, J.P. Sedelaar, J.J. Futterer, and J.O. Barentsz, *Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers.* Eur Urol, 2012. **62**(5): p. 902-9.
 42. Roethke, M., A.G. Anastasiadis, M. Lichy, M. Werner, P. Wagner, S. Kruck, C.D. Claussen, A. Stenzl, H.P. Schlemmer, and D. Schilling, *MRI-guided prostate biopsy detects clinically significant cancer: analysis of a cohort of 100 patients after previous negative TRUS biopsy.* World J Urol, 2012. **30**(2): p. 213-8.
 43. Junker, D., G. Schafer, M. Edlinger, C. Kremser, J. Bektic, W. Horninger, W. Jaschke, and F. Aigner, *Evaluation of the PI-RADS scoring system for classifying mpMRI findings in men with suspicion of prostate cancer.* Biomed Res Int, 2013. **2013**: p. 252939.
 44. Eiber, M., G. Weirich, K. Holzapfel, M. Souvatzoglou, B. Haller, I. Rauscher, A.J. Beer, H.J. Wester, J. Gschwend, M. Schwaiger, and T. Maurer, *Simultaneous (68)Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI Improves the Localization of Primary Prostate Cancer.* Eur Urol, 2016. **70**(5): p. 829-836.
 45. Afshar-Oromieh, A., U. Haberkorn, H.P. Schlemmer, M. Fenchel, M. Eder, M. Eisenhut, B.A. Hadaschik, A. Kopp-Schneider, and M. Rothke, *Comparison of PET/CT and PET/MRI hybrid systems using a 68Ga-labelled PSMA ligand for the diagnosis of recurrent prostate cancer: initial experience.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. **41**(5): p. 887-97.

46. Koo, P.J., J.J. Kwak, S. Pokharel, and P.L. Choyke, *Novel Imaging of Prostate Cancer with MRI, MRI/US, and PET*. *Curr Oncol Rep*, 2015. **17**(12): p. 56.
47. Sterzing, F., C. Kratochwil, H. Fiedler, S. Katayama, G. Habl, K. Kopka, A. Afshar-Oromieh, J. Debus, U. Haberkorn, and F.L. Giesel, *(68)Ga-PSMA-11 PET/CT: a new technique with high potential for the radiotherapeutic management of prostate cancer patients*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016. **43**(1): p. 34-41.
48. Afshar-Oromieh, A., E. Avtzi, F.L. Giesel, T. Holland-Letz, H.G. Linhart, M. Eder, M. Eisenhut, S. Boxler, B.A. Hadaschik, C. Kratochwil, W. Weichert, K. Kopka, J. Debus, and U. Haberkorn, *The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015. **42**(2): p. 197-209.
49. Rahbar, K., H. Ahmadzadehfar, C. Kratochwil, U. Haberkorn, M. Schafers, M. Essler, R.P. Baum, H.R. Kulkarni, M. Schmidt, A. Drzezga, P. Bartenstein, A. Pfestroff, M. Luster, U. Lutzen, M. Marx, V. Prasad, W. Brenner, A. Heinzl, F.M. Mottaghy, J. Ruf, P.T. Meyer, M. Heuschkel, M. Eveslage, M. Bogemann, W.P. Fendler, and B.J. Krause, *German Multicenter Study Investigating 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients*. *J Nucl Med*, 2017. **58**(1): p. 85-90.
50. Heck, M.M., M. Retz, R. Tauber, K. Knorr, C. Kratochwil, and M. Eiber, *[PSMA-targeted radioligand therapy in prostate cancer]*. *Urologe A*, 2017. **56**(1): p. 32-39.
51. Liu, T., L.Y. Wu, M.D. Fulton, J.M. Johnson, and C.E. Berkman, *Prolonged androgen deprivation leads to downregulation of androgen receptor and prostate-specific membrane antigen in prostate cancer cells*. *Int J Oncol*, 2012. **41**(6): p. 2087-92.
52. Evans, M.J., P.M. Smith-Jones, J. Wongvipat, V. Navarro, S. Kim, N.H. Bander, S.M. Larson, and C.L. Sawyers, *Noninvasive measurement of androgen receptor signaling with a positron-emitting radiopharmaceutical that targets prostate-specific membrane antigen*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011. **108**(23): p. 9578-82.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Nadine Woythal, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „In vitro Validierung der in vivo PSMA-Expression in der ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT beim primären Prostatakarzinom durch die Immunohistochemie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation : Nadine Woythal, PD Dr. med. Ruza Arsenic, PD Dr.med. Carsten Kempkensteffen, Prof. Dr. med. Kurt Miller, Jan-Carlo Janssen, Kai Huang, Prof. Dr. med. Marcus Makowski, Prof. Dr. med. Winfried Brenner, PD Dr. med. Vikas Prasad „Immunohistochemical Validation of PSMA Expression Measured by ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT in Primary Prostate Cancer“, Journal of Nuclear Medicine, 2017 **IF: 7.439**.

Beitrag im Einzelnen:

Ich habe in Zusammenarbeit mit meinem Doktorvater PD Dr. med. Vikas Prasad das Thema der Promotion erarbeitet.

Nach umfangreicher Literaturrecherche erstellte ich die Problemstellung vor dem Hintergrund der aktuellen Literatur und die Einschlusskriterien der Studie.

Ich habe eigenständig die Patientenkohorte aus der klinikinternen Datenbank zusammengestellt und alle notwendigen Informationen herausgesucht und in einer Excel-Tabelle zusammengeführt.

Ich habe eigenständig die PET/CT-Bilder ausgewertet, welche zur besseren Validierung zusätzlich von meinem Doktorvater analysiert wurden. Anschließend begutachtete ich eigenständig die zugehörigen histologischen Schnitte des

Primärtumors sowie des Normalgewebes und suchte die der Lokalisation des PET-Befundes entsprechenden Schnitte anhand eines bekannten 39-Sektoren Schemas der Prostata aus. Dies wurde von der mitarbeitenden Pathologin PD Dr. med. Ruza Arsenic kontrolliert und verifiziert. Die entsprechenden Schnitte wurden im Labor immunohistochemisch angefärbt und dann von mir eigenständig klassifiziert und bewertet. Diese Arbeit wurde ebenfalls von der Pathologin kontrolliert und verifiziert. Ich habe eigenständig die Ergebnisse, Statistiken und Grafiken erstellt und analysiert und diese in der Diskussion in den aktuellen Forschungskontext gestellt und zukünftige Forschungsfragen herausgearbeitet. Die Limitationen der Publikation habe ich ebenfalls eigenständig herausgearbeitet. Die Verfassung des Textes erfolgte eigenständig durch mich, die Nebenaufgaben halfen mir bei der Korrektur des finalen Textes. Die Veröffentlichung und die Revision der Publikation habe ich eigenständig durchgeführt. Mein Doktorvater PD Dr. med. Vikas Prasad hat mich in allen Belangen meiner Arbeit unterstützt.

Unterschrift der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"RADIOLOGY, NUCLEAR MEDICINE and MEDICAL IMAGING"** Selected Category Scheme: WoS
Gesamtanzahl: 128 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	JACC-Cardiovascular Imaging	8,104	10.247	0.026360
2	European Heart Journal- Cardiovascular Imaging	4,630	8.336	0.020640
3	EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING	14,983	7.704	0.024870
4	RADIOLOGY	54,109	7.469	0.063710
5	JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE	27,101	7.439	0.037560
6	CLINICAL NUCLEAR MEDICINE	4,756	6.281	0.006950
7	INVESTIGATIVE RADIOLOGY	6,486	6.224	0.012410
8	Circulation-Cardiovascular Imaging	5,438	6.221	0.020160
9	IEEE TRANSACTIONS ON MEDICAL IMAGING	17,837	6.131	0.024200
10	ULTRASOUND IN OBSTETRICS & GYNECOLOGY	12,420	5.654	0.018820
11	INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS	46,595	5.554	0.055060
12	JOURNAL OF CARDIOVASCULAR MAGNETIC RESONANCE	4,918	5.457	0.013530
13	NEUROIMAGE	92,719	5.426	0.152610
14	MEDICAL IMAGE ANALYSIS	6,383	5.356	0.011900
15	RADIOTHERAPY AND ONCOLOGY	17,184	4.942	0.027840
16	HUMAN BRAIN MAPPING	20,334	4.927	0.042810
17	SEMINARS IN NUCLEAR MEDICINE	2,285	4.558	0.002990
18	ULTRASCHALL IN DER MEDIZIN	2,201	4.389	0.004310
19	MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE	31,440	4.082	0.034130
20	EUROPEAN RADIOLOGY	18,615	4.027	0.034120
20	SEMINARS IN RADIATION ONCOLOGY	2,480	4.027	0.003620
22	JOURNAL OF NUCLEAR CARDIOLOGY	3,508	3.847	0.004120
23	AMERICAN JOURNAL OF NEURORADIOLOGY	22,667	3.653	0.029840
24	JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING	16,398	3.612	0.027440
25	MOLECULAR IMAGING AND BIOLOGY	2,415	3.608	0.005480

Druckexemplar der ausgewählten Publikation

Immunohistochemical Validation of PSMA Expression Measured by ^{68}Ga -PSMA PET/CT in Primary Prostate Cancer

Nadine Woythal¹, Ruza Arsenic², Carsten Kempkensteffen³, Kurt Miller⁴, Jan-Carlo Janssen⁵, Kai Huang¹, Marcus R. Makowski⁵, Winfried Brenner¹, and Vikas Prasad¹

¹Department of Nuclear Medicine, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; ²Institute of Pathology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; ³Department of Urology, Franziskus-Krankenhaus Berlin, Berlin, Germany; ⁴Department of Urology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; and ⁵Department of Radiology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

^{68}Ga -labeled prostate-specific membrane antigen (^{68}Ga -PSMA) PET/CT has a proven role in staging and restaging of prostate cancer (PCA). The aims of this study were to evaluate the association of intraprostatic ^{68}Ga -PSMA PET/CT findings and PSMA expression in immunohistochemical staining and generate a cutoff value for differentiation between normal prostate (PN) and PCA. **Methods:** The data of 31 patients (mean age, 67.2 y) who underwent prostatectomy and preoperative PET were retrospectively analyzed. On PET, focally increased uptake in the prostate was suggestive of tumor. A region of interest was placed on the suggestive area to generate an SUV_{max} ; a similar region of interest was placed on adjacent visually PN. Both PCA and PN were stained with monoclonal anti-PSMA antibody (clone 3E6, 1:100, M3620). **Results:** All intraprostatic PCA lesions on PET could be confirmed histopathologically. In PN sections ($n = 31$), median staining intensity was mild, median percentage of stained cells was $20\% \pm 14.24\%$, and median immunoreactive score (IRS) was 1. In PCA sections ($n = 31$), median IRS was 3, median staining intensity was strong, and median percentage of stained cells was $80\% \pm 16.46\%$. The mean SUV_{max} ($\pm\text{SD}$) of PCA (14.06 ± 15.56) was significantly higher than that of PN (2.43 ± 0.63 ; $P < 0.001$). Receiver-operating-characteristic curve analyses of the SUV_{max} of PCA, validated by immunohistochemical staining in 62 tissue samples, showed the best cutoff to be 3.15 (sensitivity, 97%; specificity, 90%; area under curve, 0.987). Applied to multifocal PCA, it resulted in sensitivity and specificity of 87% and 97% respectively. The mean SUV_{max} of PCA and PN for an IRS of less than 2 ($n = 26$; 2.52 ± 0.64) was significantly lower than the mean SUV_{max} for an IRS of 2 or more ($n = 36$; 12.38 ± 15.02 ; $P < 0.001$). The mean SUV_{max} was significantly lower in PCA samples with fewer than 50% stained cells ($n = 30$; 2.81 ± 2.35) than in samples with 50% or more ($n = 32$; 13.34 ± 15.55 ; $P < 0.001$). There was no correlation between the SUV_{max} of PCA and Gleason score ($P = 0.54$). **Conclusion:** This study showed that SUV_{max} on ^{68}Ga -PSMA PET/CT correlates significantly with PSMA expression in primary PCA, enabling the detection of PCA with a high sensitivity and specificity.

Key Words: prostate cancer; prostate specific membrane antigen; ^{68}Ga -PSMA PET/CT; immunohistochemistry; SUV_{max} cutoff

J Nucl Med 2018; 59:238–243
DOI: 10.2967/jnumed.117.195172

Prostate cancer (PCA) is the most commonly diagnosed cancer and the second leading cause of cancer death among men in the western world. The lifetime probability of being diagnosed with PCA is 14% (1). The usual diagnostic tools for PCA include prostate-specific antigen testing, digital rectal palpation, transrectal ultrasound, prostate biopsy, and histopathologic examination (2–4). Additionally, further imaging techniques such as MRI, bone scintigraphy, CT, and PET/CT are used for staging primary PCA and restaging biochemical recurrences (2,5). Currently, multiparametric MRI is the imaging tool recommended for detection of primary PCA and subsequent biopsy. The MRI results are evaluated on the basis of the Prostate Imaging Reporting and Data System, which grades parameters such as T2-weighted imaging, diffusion-weighted imaging, dynamic contrast-enhanced imaging, and MR spectroscopy on a 5-point scale and describes the risk of PCA, its aggressiveness, its localization, and relevant incidental findings (6). Diagnostic reliability appeared to be highest for tumors in the peripheral and central zones but is limited for tumors in the transitional zone (5). Therefore, there is a need for a more reliable imaging modality that dependably discloses all parts of the prostate gland and can be used even in patients with contraindications to MRI.

Recent studies reported that ^{68}Ga -labeled prostate-specific membrane antigen (^{68}Ga -PSMA) PET/CT has excellent detection rates for lymph node metastases, skeletal metastases, local relapses, and soft-tissue metastases compared with other PET tracers such as ^{18}F - and ^{11}C -labeled choline derivatives (7–11). The sensitivity and specificity for detecting local PCA using ^{11}C - and ^{18}F -choline have been reported to be 73% and 91%, respectively (2).

PSMA is a transmembrane protein with significantly increased expression in the cells and metastases of PCA compared with normal prostate (PN) and other physiologically PSMA-expressing tissues such as the brain, the lacrimal and salivary glands, and the proximal tubules of the kidneys (9,10,12,13). PSMA expression correlates with higher serum levels of prostate-specific antigen

Received Apr. 24, 2017; revision accepted Jul. 6, 2017.

For correspondence or reprints contact: Vikas Prasad, Department of Nuclear Medicine, Charité Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1 10117 Berlin, Germany.

E-mail: vikas.prasad@charite.de

Published online Aug. 3, 2017.

COPYRIGHT © 2018 by the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.

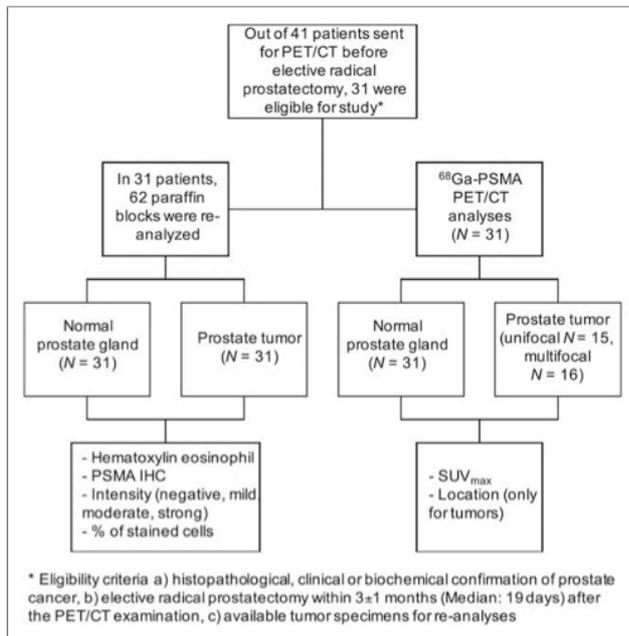


FIGURE 1. Study design.

and higher Gleason scores (GS) (8,14). The mean SUV_{max} of ^{68}Ga -PSMA in PN is therefore usually 4 times lower than that in PCA (4).

However, to our knowledge, no study has specifically evaluated whether SUV_{max} on ^{68}Ga -PSMA PET/CT correlates with PSMA expression rates and percentage of PSMA-positive cells on immunohistochemical staining. The aims of this monocentric study were to perform such an evaluation and to generate a cutoff SUV_{max} for differentiation between PN and PCA.

MATERIALS AND METHODS

Ethics, Data Search, and Patient Selection

This retrospective study was approved by the institutional ethics review board (EA4/039/17), and all subjects signed an informed consent form. To be included, the patients had to have received histopathologic, clinical, or biochemical confirmation of PCA; undergone elective radical prostatectomy within 3 mo after the PET/CT examination; and have tumor specimens available for reanalyses so that we could correlate the histopathologic findings with the imaging results. All patients who had been examined in the Department of Nuclear Medicine from May 2014 until October 2016 were selected

from the ^{68}Ga -PSMA PET/CT database. Forty-one of them had undergone PET/CT because there was a high degree of suspicion of, or histopathologically confirmed, PCA. Thirty-one of these 41 patients met the inclusion criteria (Fig. 1). At first, we looked at the PET/CT images to localize the intraprostatic PCA; later, we correlated this location with the corresponding tumor specimen slides. We also compared the preoperative MRI reports with PET/CT findings.

Immunohistochemistry

Formalin-fixed, paraffin-embedded tissue sections 4 μ m thick from the Institute of Pathology were reevaluated and used for subsequent immunostaining. In 31 patients, a sufficient archival tissue specimen was available for immunohistochemical staining. Routine hematoxylin and eosin-stained sections were used for diagnosis and reevaluation. After being mounted on Superfrost Plus slides (Fisher Scientific), the paraffin sections were dewaxed and rehydrated to water by a series of graduated ethanol washes. For antigen staining, the sections were incubated for 20 min in a microwave oven (800 W) using ethylenediaminetetraacetic acid buffer (10 mmol/L; pH 8.0). Monoclonal anti-PSMA (clone 3E6, 1:100, M3620 [Dako]) was used, and the tumor sections were incubated with the antibody at room temperature for 1 h. Then, the sections were counterstained with hematoxylin and finally analyzed. The immunohistochemical results were reported as staining intensity and percentage of positively staining cells following the immunoreactive score (IRS) and modified with a 4-point IRS classification (Table 1) (15). The immunohistochemical analysis was performed by 2 independent investigators.

Imaging Protocol

^{68}Ga was eluted from a $^{68}Ge/^{68}Ga$ generator (Eckert and Ziegler Radiopharma GmbH). PSMA-HBED-CC (ABX GmbH) was labeled with ^{68}Ga . PET/CT imaging was performed 60.9 \pm 26.13 min after intravenous injection of 117.23 \pm 19.86 MBq (Table 2). A Gemini TF 16 PET/CT scanner (Philips) was used. The 3-dimensional acquisition mode was used for all PET scans. Axial, sagittal, and coronal slices were reconstructed (144 isotropic voxels 4 mm³ each) using the standard reconstruction algorithm. Before the PET scan, a low-dose CT scan was obtained for anatomic mapping and attenuation correction (30 mAs, 120 kVp). Each bed position was acquired for 1.5 min, with a 50% overlap.

Image Analysis

The images were analyzed on an Extended Brilliance Workspace workstation (Philips). The scans were reread by 2 nuclear medicine clinicians with more than 10 y of experience in reporting on PET studies. Any focal prostatic uptake higher than uptake in the circumferential tissues was considered pathologic. In addition, SUV_{max} was measured in the nearest visually defined PN tissue adjacent to the primary tumor. For patients with a multifocal primary tumor, PN SUV_{max} was measured

TABLE 1
Four-Point IRS Classification

IRS	Percentage of positive cells	Intensity of staining	= IRS (0–12)
0 = negative	0 = no positive cells	0 = no color reaction	0–1 = negative
1 = mild	1 = <10% positive cells	1 = mild reaction	2–3 = mild
2 = moderate	2 = 10%–50% positive cells	2 = moderate reaction	4–8 = moderate
3 = strong	3 = 51%–80% positive cells	3 = intense reaction	9–12 = strongly positive
	4 = >80% positive cells		

Modified from Kaemmerer et al. (15)

TABLE 2
⁶⁸Ga-PSMA PET/CT Acquisition Characteristics and Findings

Characteristic	Frequency	Mean ± SD
Activity (MBq)		117.23 ± 19.86
Acquisition time (min after injection)		60.9 ± 26.13
Primary tumor		
Unifocal	15/31 (58.4%)	
Multifocal	16/31 (51.6%)	
Lymph node metastases		
Retroperitoneal	1/31 (3.2%)	
Pelvic	4/31 (12.9%)	
Bone metastases	1/31 (3.2%)	

adjacent to the pathologic sample used for immunohistochemistry. Multifocal tumors detected on ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT were validated using pathology reports. Intraprostatic lesions were documented using the 39-sector scheme and later were correlated with the corresponding pathology findings (16).

Statistical Analysis

Data were analyzed using IBM SPSS Statistics 24 for Microsoft Windows. An explorative data analysis was used to calculate the mean SUV_{max} of PCA and PN and with respect to IRS (<2 and ≥2) and percentage of stained cells (<50% and ≥50%). The cutoff, sensitivity, and specificity of SUV_{max} were calculated by analyzing the receiver-operating-characteristic curve. After testing for normal distributions according to the Kolmogorov–Smirnov test, the Spearman ρ-test was used to analyze the correlation between SUV_{max} and IRS, percentage of stained cells, and GS. The Mann–Whitney *U* test was used to compare the mean SUV_{max} of PN versus PCA, of IRS < 2 versus IRS ≥ 2, and of <50% stained cells versus ≥50% stained cells. All statistical analyses were 2-sided, and *P* values of less than 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

Patients' Data

From the 31 patients, 31 PCA samples and 31 PN samples were investigated. A PET-corresponding tumor was found for all 31 PCA samples (Fig. 1). The mean age of the patients at the time of the PET scan was 66.57 ± 8.77 y. The indication for PET was staging in 28 patients and restaging in 3 patients. Of the 3 restaged patients, one each underwent external-beam radiation therapy, brachytherapy, and androgen deprivation therapy. In all 3 patients, ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT was performed at least 3 mo after the treatments. All patients underwent radical prostatectomy after PET. None of the patients developed adverse events or clinically detectable pharmacologic side effects after injection of the ⁶⁸Ga-PSMA.

The mean prostate-specific antigen level was 17.49 ± 20.81 ng/mL. The GS was 7 in 29% of the patients, 8 in 35.5%, and 9 in 25.8%. Detailed information about the patients' characteristics is in Table 3. Fifteen patients had a unifocal tumor, and 16 patients had a multifocal tumor. Examples of unifocal and multifocal PCAs are shown in Figures 2 and 3, respectively. One patient (3.2%) had retroperitoneal lymph node metastases, 4

(12.9%) had pelvic lymph node metastases, and one (3.2%) had bone metastases (Table 2).

Immunohistochemistry

The mean tumor size documented in the pathology report was 29.4 ± 13.7 mm (range, 9–60 mm). In PN sections (*n* = 31), the median staining intensity was mild and the median percentage of stained cells was 20% ± 14.24%; the median IRS was 1 (range, 0–2). In PCA sections, the median IRS was 3 (range, 1–3), the median staining intensity was strong, and the median percentage of stained cells was 80% ± 16.46% (Fig. 4).

SUV

SUV_{max} and uptake time, that is, the time between injection of ⁶⁸Ga-PSMA and acquisition of PET images, did not correlate significantly (Spearman ρ; *P* = 0.963). The mean SUV_{max} (*n* = 31; 14.06 ± 15.56) was significantly higher in PCA than in PN (*n* = 31; 2.43 ± 0.63; *P* < 0.001) (Fig. 5).

Receiver-operating-characteristic curve analyses of the SUV_{max} of PCA, validated by immunohistochemical staining in 62 tissue samples, showed the best cutoff to be 3.15, resulting in a sensitivity of 97% and a specificity of 90% (area under the curve, 0.987) (Fig. 6). When this cutoff was applied to non-immunohistochemically validated foci in multifocal PCA, it resulted in a sensitivity of 87% and a specificity of 97% for ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT.

SUV_{max} and Immunohistochemical Staining

There was no correlation between mean tumor size and SUV_{max} (Spearman ρ; *P* = 0.651). The mean SUV_{max} of PCA and PN was 2.52 ± 0.64 for IRS < 2 (*n* = 26) and 12.38 ± 15.02 for IRS ≥ 2 (*n* = 36) in (Fig. 5). There was a significant difference in SUV_{max} between IRS ≥ 2 and IRS < 2 (Mann–Whitney *U* test; *P* < 0.001). The mean SUV_{max} for fewer than 50% immunohistochemically stained cells (*n* = 30) was 2.81 ± 2.35, compared

TABLE 3
 Patient Characteristics

Characteristic	Frequency (%)	Mean ± SD
Age (y)		66.57 ± 8.77
Radical prostatectomy	31/31 (100)	
GS	31/31 (100)	
6	2/31 (6.5)	
7	9/31 (29.0)	
8	11/31 (35.5)	
9	8/31 (25.8)	
10	1/31 (3.2)	
Prostate-specific antigen (ng/mL)	30/31 (96.8)	17.49 ± 20.81
<2	0/30 (0)	
2–20	23/30 (76.7)	
>20	7/30 (23.3)	
Hormone therapy	1/31 (3.2)	
Indications		
Staging	28/31 (90.3)	
Restaging	3/31 (9.7)	

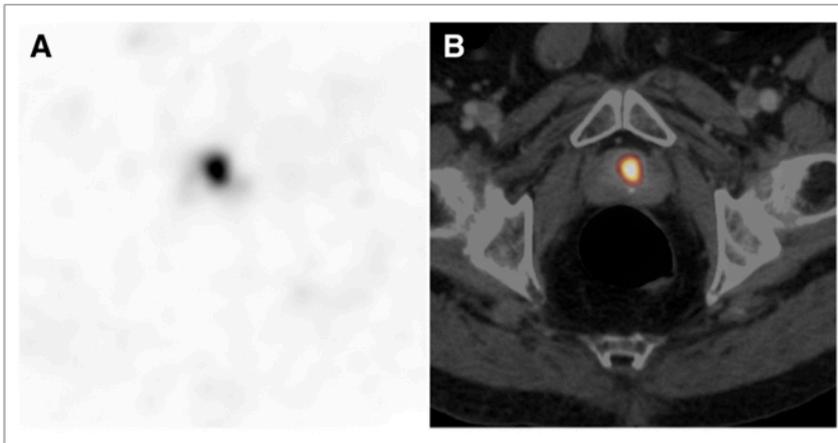


FIGURE 2. ^{68}Ga -PSMA PET/CT images showing unifocal PCA with GS of $3 + 4 = 7$. (A) Axial PET image. (B) Fused PET/CT image. SUV_{max} of tumor was 13.9, IRS was 2, and 80% of cells were stained.

with 13.34 ± 15.55 for 50% or more ($n = 32$; $P < 0.001$) (Fig. 5). There was a significant difference in mean SUV_{max} between tumor specimens with more than 50% stained cells and fewer than 50% (Mann-Whitney U test; $P < 0.001$). The Spearman ρ test revealed a significant correlation between SUV_{max} and IRS ($P < 0.001$), as well as between SUV_{max} and percentage of stained cells ($P < 0.001$). The data are summarized in Table 4. The mean SUV_{max} was lower in patients with a GS of less than or equal to 8 (5.81 ± 4.7) than in patients with a GS of more than 8 (9.59 ± 14.9); however, there was no statistical correlation between SUV_{max} and GS ($P = 0.54$).

PET/CT and MRI

Of the 31 patients, 20 had preoperative MRI reports that could be retrieved from the hospital's database. The median interval

between PET/CT and MRI was 2 mo. Twenty primary PCAs were seen on both PET/CT and MRI. PET/CT and MRI showed concordant results for 12 (60%) of the 20 and discordant results in the other 8 (40%). Of the 8 patients in the discordant group, PET/CT showed multifocal PCA in 7 (87.5%) whereas MRI showed unifocal disease. In the 8th patient, MRI showed multifocal intraprostatic lesions whereas PET/CT showed unifocal disease. Furthermore, PET/CT showed 6 lymph node metastases and MRI showed none.

DISCUSSION

To the best of our knowledge, this was the first study to generate a cutoff SUV_{max} , validated by immunohistochemistry, for separating PCA from PN by ^{68}Ga -PSMA PET/CT images acquired on a Gemini TF 16 scanner. This validated cutoff of 3.15 for SUV_{max} enables the diagnosis of PCA with a high sensitivity and specificity in both unifocal and multifocal disease. In a previous study by our group, an SUV_{max} of 3.2 based purely on imaging, without histopathologic confirmation, resulted in a sensitivity of 94.3% and a specificity of 100% for differentiation between PCA and PN (4). Retrospectively, these findings are completely in line with our new and immunohistochemically validated SUV_{max} cutoff.

Furthermore, Rahbar et al. documented a significant difference ($P < 0.001$) in median SUV_{max} between PCA (11.0 ± 7.8) and PN (2.7 ± 0.9). This result is similar to our result of 14.06 ± 15.56 and 2.43 ± 0.63 in PCA and PN, respectively (17). This high and specific tumor uptake occurs because PSMA, a folate hydrolase 1 or glutamate carboxypeptidase 2, is highly expressed in primary PCA and metastatic lesions (13,18,19). In our study, immunohistochemical

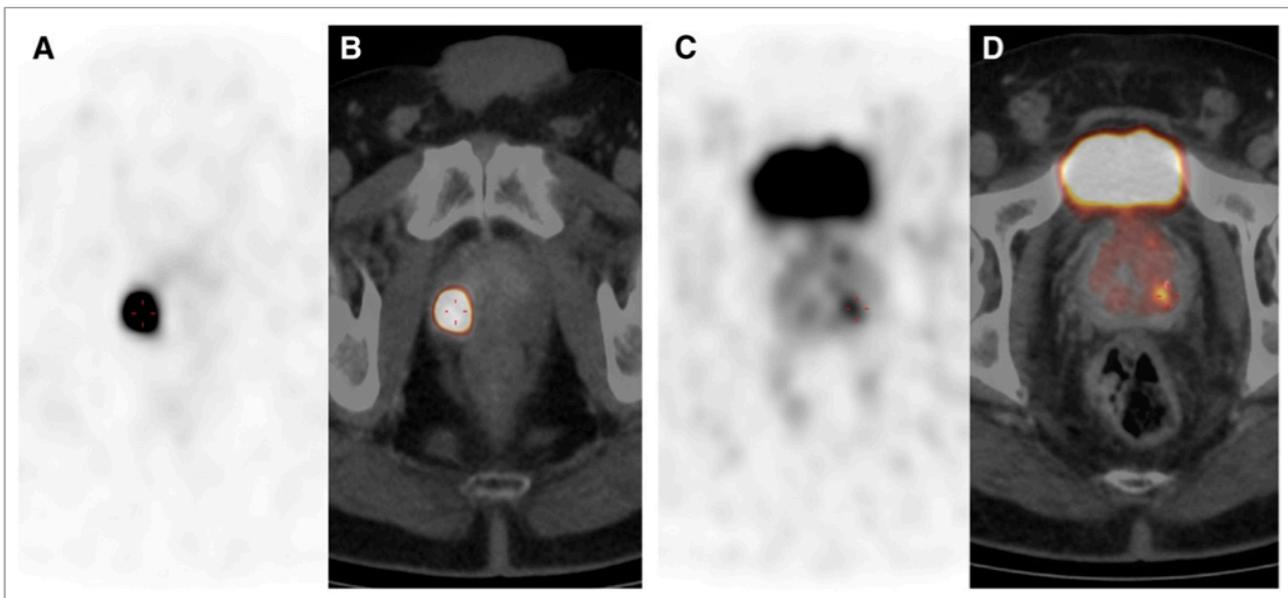


FIGURE 3. ^{68}Ga -PSMA PET/CT images showing multifocal PCA in peripheral zone with GS of $5 + 5 = 10$. (A and C) Axial PET images. (B and D) Fused PET/CT images. SUV_{max} of lesion in B was 84.3 and that of lesion in D was 5.7. IRS was 3, and 80% of cells were stained.

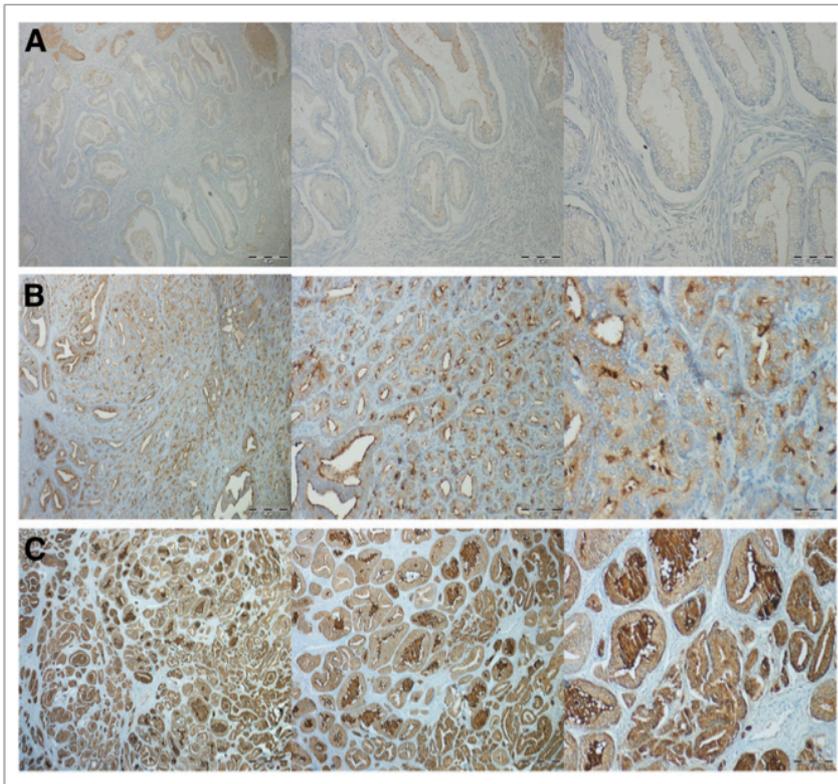


FIGURE 4. Examples of immunohistochemical staining of PNs and PCAs with IRSs of 2 and 3. Immunohistochemical staining was performed with monoclonal anti-PSMA (clone 3E6, 1:100, M3620). (A) PN (4×10 , 10×10 , 30×10). (B) IRS of 2 (4×10 , 10×10 , 30×10). (C) IRS of 3 (2×10 , 4×10 , 10×10).

PSMA staining was also more intense in PCA than in PN, confirming recent studies showing either weak or even absent immunoreactive staining in PN and hyperplastic prostate glands (7,12,20). Consequently, PSMA is a good target, and ^{68}Ga -PSMA PET/CT thus yields images with a high target-to-nontarget ratio. This result is of special interest in the fast-emerging field of multimodal image-guided biopsy.

Transrectal ultrasound-guided biopsy, one of the standard clinical procedures, misses a significant number of PCAs in the ventral segment of the prostate gland and in extreme lateral positions in the peripheral zone and apex. Recent studies showed that transrectal ultrasound biopsy misses around 30%–45% of

PCAs in these areas (21–23). In patients who have undergone multiple transrectal ultrasound-guided biopsies with negative results, MRI-guided biopsy achieved detection rates of 41%–59% (24–27). To circumvent the problem with transrectal ultrasound, multiparametric MRI has been proposed as an adjunct alternative. Primarily performed on patients with a precedent negative biopsy result, multiparametric MRI is used to localize the primary tumor, stage the disease, plan nerve-preserving radical prostatectomy, and monitor active surveillance. In experienced centers, multiparametric MRI-generated Prostate Imaging Reporting and Data System results reach sensitivities of 85%–90% and specificities of 62%–68% (28). Recent reviews on the performance of Prostate Imaging Reporting and Data System versions 1 and 2 have found a high discriminative ability for tumor detection (area under the curve, 0.96 in version 1 vs. 0.90 in version 2). In comparison, the area under the curve for PET in our study was 0.987 (29,30). This result could have been caused by some of the limitations of multiparametric MRI mentioned previously (28). Among them, one clinically relevant limitation is the low detection rate in small tumors and those with a GS of less than 7 (17).

In our current PET study, the SUV_{max} of PCA lesions was higher when the GS was over 8 than when it was lower or equal to; however, GS did not correlate

with SUV_{max} ($P = 0.54$), as was recently also shown by Ceci et al. (9). In a recent paper by our group, GS tended to correlate with SUV_{max} in 60 tumor lesions ($P = 0.071$) (4). These findings are supported by histopathologic studies in which PSMA expression was usually shown to be higher in lesions with a higher GS (14). Future multicenter studies with larger patient populations will finally help define the exact correlation between GS and SUV_{max} in PCA.

Irrespective of a potential correlation between SUV_{max} and GS, the uniquely high target-to-nontarget ratio as represented by a high SUV_{max} and the specific binding of the PET tracer to PSMA, in combination with the 3-dimensional PET images, should bolster the

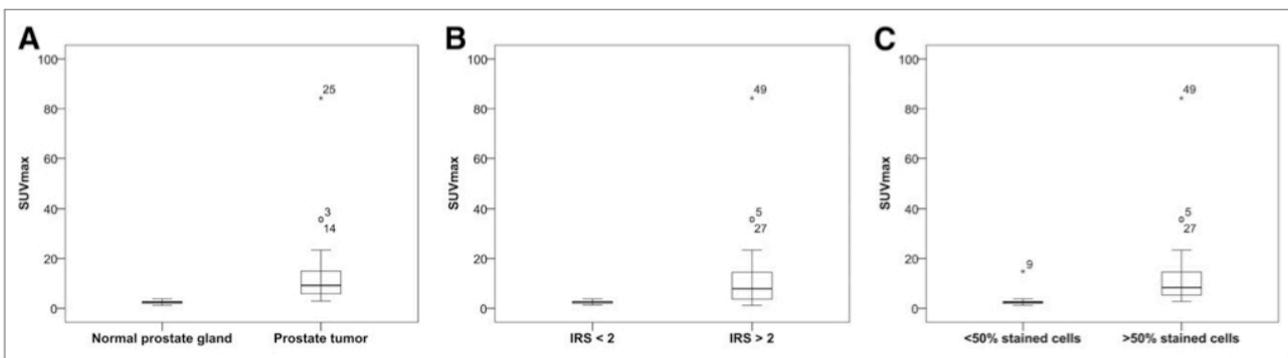


FIGURE 5. Box plots of PNs in comparison to PCAs. (A) Mean SUV_{max} was 2.43 ± 0.63 in PNs ($n = 31$) and 14.06 ± 15.56 in PCAs ($n = 31$; $P < 0.001$). (B) Mean SUV_{max} was 2.52 ± 0.64 for IRS < 2 ($n = 26$) and 12.38 ± 15.02 for IRS ≥ 2 ($n = 36$; $P < 0.001$). (C) Mean SUV_{max} was 2.81 ± 2.35 for $< 50\%$ stained cells ($n = 30$) and 13.34 ± 15.55 for $\geq 50\%$ stained cells ($n = 32$; $P < 0.001$).

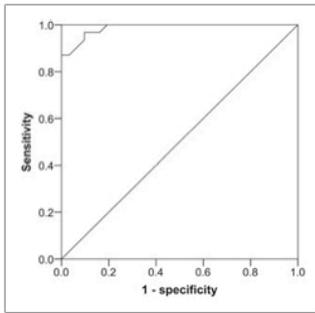


FIGURE 6. Receiver-operating curve analysis. Cutoff of 3.15 for SUV_{max} yielded sensitivity of 97% and specificity of 90% (area under curve, 0.987).

concept of multimodal imaging and image-guided biopsy and stereotactic therapy. The retrospective data on MRI versus PET/CT of our study showed that PET information and MRI information are complementary in some patients. In this context, the combination of multiparametric MRI and ^{68}Ga -PSMA PET, ideally performed within a single examination by ^{68}Ga -PSMA PET/MRI, might become the future gold standard for localization and staging of PCA.

TABLE 4
 SUV_{max} vs. Immunohistochemistry

Parameter	Mean \pm SD	P
IRS < 2	2.52 \pm 0.64	<0.001
IRS > 2	12.38 \pm 15.02	
<50% stained cells	2.81 \pm 2.35	<0.001
>50% stained cells	13.34 \pm 15.55	

The retrospective and single-center design of our study bears a risk of biased results: a prospective multicenter study validating the clinical value of ^{68}Ga -PSMA PET/CT or even ^{68}Ga -PSMA PET/MRI in primary PCA should be performed in the future. Another limitation was the low number of patients. Finally, although the possibility of PSMA-negative PCA, potentially resulting in some false-negative ^{68}Ga PSMA PET findings, is uncommon, it cannot be excluded (13,19).

CONCLUSION

This study showed that SUV_{max} on ^{68}Ga -PSMA PET/CT correlates significantly with PSMA expression on primary PCA and can be used to detect and localize PCA with a high sensitivity and specificity.

DISCLOSURE

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:7–30.
- Schwarzenböck S, Souvatzoglou M, Krause BJ. Choline PET and PET/CT in primary diagnosis and staging of prostate cancer. *Theranostics.* 2012;2:318–330.
- Smith RA, Andrews K, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2016: a review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:96–114.
- Prasad V, Steffen IG, Diederichs G, Makowski MR, Wust P, Brenner W. Biodistribution of ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC in patients with prostate cancer: characterization of uptake in normal organs and tumour lesions. *Mol Imaging Biol.* 2016;18:428–436.
- Röthke MC, Afshar-Oromieh A, Schlemmer HP. Potential of PET/MRI for diagnosis of prostate cancer. *Radiologe.* 2013;53:676–681.
- Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol.* 2012;22:746–757.
- Budäus L, Leyh-Bannurah SR, Salomon G, et al. Initial experience of ^{68}Ga -PSMA PET/CT imaging in high-risk prostate cancer patients prior to radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2016;69:393–396.
- Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, et al. Evaluation of hybrid ^{68}Ga -PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med.* 2015;56:668–674.
- Ceci F, Uprimny C, Nilica B, et al. ^{68}Ga -PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42:1284–1294.
- Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, et al. PET imaging with a ^{68}Ga -labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40:486–495.
- Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, et al. Comparison of PET imaging with a ^{68}Ga -labelled PSMA ligand and ^{18}F -choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41:11–20.
- Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res.* 1997;3:81–85.
- Mannweiler S, Amersdorfer P, Trajanoski S, Terrett JA, King D, Mehes G. Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate carcinoma with distant metastasis. *Pathol Oncol Res.* 2009;15:167–172.
- Ross JS, Sheehan CE, Fisher HA, et al. Correlation of primary tumor prostate-specific membrane antigen expression with disease recurrence in prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2003;9:6357–6362.
- Kaemmerer D, Peter L, Lupp A, et al. Molecular imaging with ^{68}Ga -SSTR PET/CT and correlation to immunohistochemistry of somatostatin receptors in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:1659–1668.
- Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS prostate imaging: reporting and data system—2015, version 2. *Eur Urol.* 2016;69:16–40.
- Rahbar K, Weckesser M, Huss S, et al. Correlation of intraprostatic tumor extent with ^{68}Ga -PSMA distribution in patients with prostate cancer. *J Nucl Med.* 2016;57:563–567.
- Yao V, Berkman CE, Choi JK, O’Keefe DS, Bacich DJ. Expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA), increases cell folate uptake and proliferation and suggests a novel role for PSMA in the uptake of the non-polyglutamated folate, folic acid. *Prostate.* 2010;70:305–316.
- Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, Roche P, Murphy GP. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. *Cancer.* 1998;82:2256–2261.
- Lapidus RG, Tiffany CW, Isaacs JT, Slusher BS. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) enzyme activity is elevated in prostate cancer cells. *Prostate.* 2000;45:350–354.
- Lecornet E, Ahmed HU, Hu Y, et al. The accuracy of different biopsy strategies for the detection of clinically important prostate cancer: a computer simulation. *J Urol.* 2012;188:974–980.
- Scott S, Samarantunga H, Chabert C, Breckenridge M, Gianduzzo T. Is transperineal prostate biopsy more accurate than transrectal biopsy in determining final Gleason score and clinical risk category? A comparative analysis. *BJU Int.* 2015;116(suppl 3):26–30.
- Scattoni V, Zlotta A, Montironi R, Schulman C, Rigatti P, Montorsi F. Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature. *Eur Urol.* 2007;52:1309–1322.
- Durmuş T, Reichelt U, Huppertz A, Hamm B, Beyersdorff D, Faniel T. MRI-guided biopsy of the prostate: correlation between the cancer detection rate and the number of previous negative TRUS biopsies. *Diagn Interv Radiol.* 2013;19:411–417.
- Hambrock T, Somford DM, Hoeks C, et al. Magnetic resonance imaging guided prostate biopsy in men with repeat negative biopsies and increased prostate specific antigen. *J Urol.* 2010;183:520–527.
- Hoeks CM, Schouten MG, Bomers JG, et al. Three-Tesla magnetic resonance-guided prostate biopsy in men with increased prostate-specific antigen and repeated, negative, random, systematic, transrectal ultrasound biopsies: detection of clinically significant prostate cancers. *Eur Urol.* 2012;62:902–909.
- Roethke M, Anastasiadis AG, Lichy M, et al. MRI-guided prostate biopsy detects clinically significant cancer: analysis of a cohort of 100 patients after previous negative TRUS biopsy. *World J Urol.* 2012;30:213–218.
- Junker D, Schafer G, Edlinger M, et al. Evaluation of the PI-RADS scoring system for classifying mpMRI findings in men with suspicion of prostate cancer. *Biomed Res Int.* 2013;2013:252939.
- Haas M, Gunzel K, Penzkofer T, et al. Implications of PI-RADS version 1 and updated version 2 on the scoring of prostatic lesions in multiparametric MRI. *Aktuelle Urol.* 2016;47:383–387.
- Auer T, Edlinger M, Bektic J, et al. Performance of PI-RADS version 1 versus version 2 regarding the relation with histopathological results. *World J Urol.* 2017;35:687–693.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

- „Immunohistochemical validation of PSMA-expression measured by 68Ga-PSMA PET/CT in primary prostate cancer.“ Woythal N, Arsenic R, Kempkensteffen C, Miller K, Janssen JC, Huang K, Makowski MR, Brenner W, Prasad V. J Nucl Med. 2017 Aug 3 **IF: 7.439**
- „Comparison of hybrid 68Ga-PSMA-PET/CT and 99mTc-DPD-SPECT/CT for the detection of bone metastases in prostate cancer patients: Additional value of morphologic information from low dose CT.“ Janssen JC, Meißner S, Woythal N, Prasad V, Brenner W, Diederichs G, Hamm B, Makowski MR. Eur Radiol. 2017 Aug 4. **IF: 4.027**
- „[68Ga]PSMA-HBED-CC Uptake in Osteolytic, Osteoblastic, and Bone Marrow Metastases of Prostate Cancer Patients.“ Janssen JC, Woythal N, Meißner S, Prasad V, Brenner W, Diederichs G, Hamm B, Makowski MR. Mol Imaging Biol. 2017 Dec **IF: 3.608**
- „The Ross Procedure in Adults: Long-Term Results of Homografts and Stentless Xenografts for Pulmonary Valve Replacement.“ Christ T, Claus B, Woythal N, Dushe S, Falk V, Grubitzsch H. Thorac Cardiovasc Surg. 2017 Dec **IF: 1.536**

Danksagung

Mein größter Dank gilt meinem Doktorvater PD Dr.med. Vikas Prasad für die herausragende Unterstützung bei meiner Dissertation. Ich danke für die Hilfsbereitschaft und Geduld zu allen Zeitpunkten meiner Arbeit. Herr Prasad hat durch sein Engagement mein Interesse und den Spaß an der Forschung geweckt, und mich so dazu ermutigt weiterhin wissenschaftlich tätig sein zu wollen. Weiterhin hat er mich dazu ermutigt, am Kongress für Nuklearmedizin 2017 teilzunehmen und meine Forschungsarbeit dort vor den Experten vorzustellen. Den Mut dazu habe ich erst durch ihn, seine Zuversicht und seine Erfahrung gewinnen können. Resultiert ist unsere Zusammenarbeit schließlich in einem hochpublizierten „Featured Translational Science Article“. Ich freue mich, Herr Prasad als Doktorvater an meiner Seite gehabt zu haben. Vielen Dank!

Des Weiteren möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Winfried Brenner bedanken, welcher das Amt des Doktorvaters an Herr Prasad abtrat, als dieser habilitierte und nach der vorangegangenen hervorragenden Betreuung auf meinen Wunsch hin Doktorvater wurde.

Zwar gab es keine offizielle Arbeitsgruppe, aber ich konnte zu allen Punkten meiner Arbeit auf ein interessiertes Team aus dem Institut für Radiologie zählen, sodass mein weiterer Dank Prof. Dr. med. Markus Makowski und Jan-Carlo Janssen für die erfolgreiche Zusammenarbeit in der Erforschung der Möglichkeiten der ^{68}Ga -PSMA PET/CT gilt.

Ich danke ebenfalls PD Dr. med. C. Kempkensteffen, der mir den Kontakt zu Herr Prasad vermittelte und so die Zusammenarbeit überhaupt erst entstehen konnte.

Als nächstes möchte ich mich bei meinem Freund Simon Schwerin bedanken, der mich immer ermutigte und an meiner Seite stand. Auch danke ich meinen Eltern Danuta Woythal und Marek Woythal, sowie meinem Bruder Aaron Woythal, welche meinen Lebensweg begleiten und ohne die ich nicht so weit gekommen wäre.

Schlussendlich danke ich meinem Großvater Alfons Jesiek, der immer an mich glaubt und dem ich diese Arbeit widme.