

Aus der
Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. C. Belka

**Moderne Strahlentherapie des Prostatakarzinoms: Individualisierung und
technische Optimierung**

Kumulatives Habilitationsprojekt
zur Erlangung der Venia Legendi
für das Fach Strahlentherapie



vorgelegt von
Dr. med. Nina-Sophie Schmidt-Hegemann
2020

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	3
2.	Die technische Optimierung der Radiotherapie.....	4
2.1	IGRT-Techniken - die ultraschall-gesteuerte Bestrahlung.....	5
3.	Die Rolle der adjuvanten versus Salvage-Radiotherapie bei Patienten mit pT3a N0 Prostatakarzinom mit positiven Resektionsrand untersucht an einer Kohorte der LMU.....	7
4.	Zweitumorraterate nach Radiotherapie des Prostatakarzinoms erhoben mittels des Münchner Tumorregisters.....	10
5.	Erstellung eines anatomischen Atlas von PET/CT-positiven Lymphknotenmetastasen auf Basis der Cholin PET/CT mit dem Ziel der Individualisierung des strahlentherapeutischen Vorgehens	13
6.	Detektionsrate und Muster der PSMA PET-positiven Läsionen vor Durchführung einer Radiotherapie beim Prostatakarzinom.....	16
7.	Der Einfluss der 68Ga-PSMA PET/CT auf das strahlentherapeutische Vorgehen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zu der CT - eine retrospektive Arbeit.....	21
8.	Ergebnisse der PSMA PET/CT basierten Radiotherapie bei Patienten mit PSA-Persistenz und -Rezidiv nach radikaler Prostatektomie.....	23
9.	Ergebnisse der PSMA PET/CT-basierten Radiotherapie bei Patienten mit PSA-Rezidiv nach radikaler Prostatektomie - eine retrospektive Auswertung der Kliniken für Strahlentherapie an der Universität Freiburg und am Klinikum der Universität München.....	28
10.	Zusammenfassung.....	32
11.	Literaturverzeichnis	34
12.	Abbildungsverzeichnis	44
13.	Verzeichnis der Originalarbeiten	45
13.1	Originalarbeiten als Erstautor	45
13.3	Kasuistiken/Case Reports	48
13.4	Sonstige Veröffentlichungen	48
14.	Danksagung	50

1. Einleitung

Das Prostatakarzinom ist, wie aus den Daten des Robert-Koch Instituts zu entnehmen ist, mit 57 370 Neuerkrankungen im Jahr 2014 nach wie vor die häufigste Krebserkrankung und die zweithäufigste Krebstodesursache bei Männern in Deutschland [1]. In der Primärsituation sind die radikale Prostatektomie und die definitive Strahlentherapie die zwei etablierten Behandlungsmöglichkeiten mit vergleichbaren, onkologischen Ergebnissen [2-4], aber jeweils unterschiedlichen Nebenwirkungsspektrum [5]: In der ProtecT Studie wurde ein aktives Monitoring mit der radikalen Prostatektomie und der definitiven Radiotherapie bei Patienten mit lokal begrenzten Prostatakarzinom verglichen. Nach einer Nachbeobachtung von 10 Jahren zeigte sich kein Unterschied im prostataspezifischen Überleben zwischen den drei Gruppen, aber eine signifikant niedrigere Rate an Fernmetastasen in den Gruppen der Patienten mit radikaler Prostatektomie oder definitiver Radiotherapie. Hinsichtlich der Nebenwirkungen bestanden bei den Patienten nach radikaler Prostatektomie eine erhöhte Rate an Impotenz sowie Inkontinenz, wohingegen bei den Patienten nach definitiver Radiotherapie die strahlentherapiespezifischen Nebenwirkungen wie erhöhte Stuhlfrequenz, Hämatochezie und Nykturie zu beobachten waren.

In einer aktuellen Folgepublikation der ProtecT Studie wurden 492 Patienten mit lokal fortgeschrittenen (T3-4) und/oder PSA \geq 20 ng/ml bzw. sogar 37 Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, welche aufgrund ihres Risikoprofils keinen Eingang in die initiale ProtecT-Studie gefunden hatten, analysiert (radikale Prostatektomie: 11%, definitive Radiotherapie 50%, alleinige antihormonelle Therapie 25%, andere oder unbekannte Therapie: 14% der Patienten). Nach 7 Jahren verstarben 18% der nicht lokal behandelten Patienten tumorabhängig, hingegen nach radikaler Prostatektomie oder Radiotherapie jeweils 4% bzw. 5%, was den Stellenwert dieser beiden lokalen Therapieverfahren unterstreicht [6].

Insgesamt nimmt man eine Gleichwertigkeit zwischen radikaler Prostatektomie und definitiver Radiotherapie ab einer applizierten Gesamtdosis von 74 bis 80 Gy an [4, 7, 8]. Die Erhöhung der applizierten Gesamtdosis bei der definitiven Radiotherapie des Prostatakarzinoms ging hierbei mit der technischen Entwicklung der Radiotherapie einher. Die eigenen, wissenschaftlichen Arbeiten zur modernen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms fokussieren sich auf die Individualisierung und technische Optimierung insbesondere mittels neuartiger Bildgebungsverfahren. Diese werden im Folgenden zum Erreichen der kumulativen Habilitation genauer dargestellt.

2. Die technische Optimierung der Radiotherapie

Die heute bezüglich des onkologischen Ergebnisses gültige Gleichwertigkeit einer radikalen Prostatektomie mit einer primären Radiotherapie beruht auf der in den letzten beiden Dekaden vollzogenen Eskalation der Radiotherapiedosis. Voraussetzung dafür war zunächst die Implementation der dreidimensionalen (3D-) konformalen Radiotherapie, mittlerweile abgelöst von der von der intensitätsmodulierten Radiotherapie (engl. intensity modulated radiotherapy - IMRT) und modulierten Rotations-Strahlentherapie (engl. volumetric modulated arc therapy - VMAT; Abbildung 1).

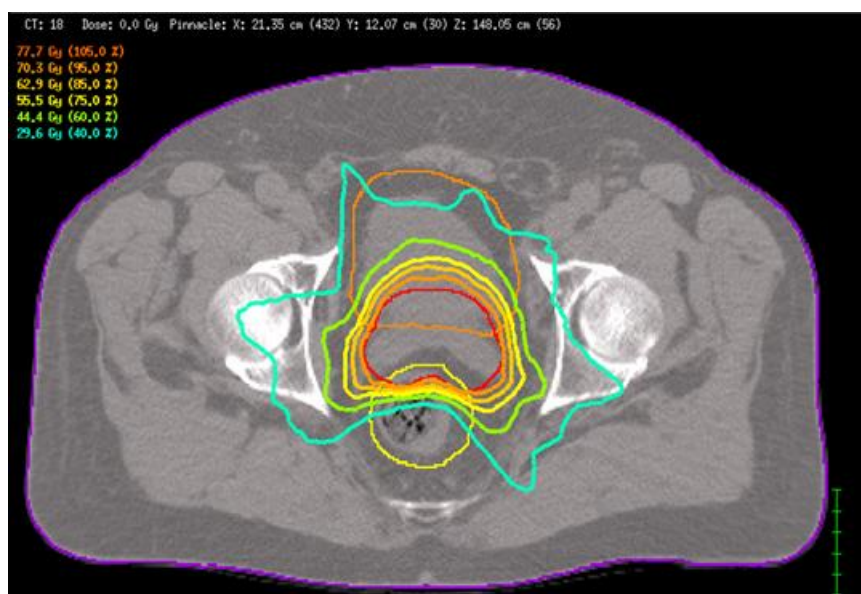


Abbildung 1: VMAT („volumetric modulated arc therapy“)-Dosisverteilung: Radiotherapie der Prostata

Die Dosis wird hierbei mittels kleiner, irregulärer Felder, sogenannte Segmente wie in einem Mosaik aus verschiedenen Einstrahlwinkeln zusammengesetzt. Ein genau zu positionierendes, strahlenabsorbierendes Blendensystem, der sogenannte Multileafkollimator im Kopf des Bestrahlungsgerätes lässt die individuelle Ausrichtung jedes einzelnen Segmentes abgestimmt für das jeweilige Bestrahlungsvolumen bei jedem einzelnen Patienten zu. Bei der IMRT wird hierfür das Bestrahlungsgerät auf festen Winkelstellungen um den Patienten positioniert. Bei der VMAT-Bestrahlungstechnik hingegen rotiert das Bestrahlungsgerät einmal oder mehrfach kontinuierlich um den Patienten herum. IMRT- und VMAT-Bestrahlungstechnik bedingen, dass stark irregulär geformte Bestrahlungsvolumina bei gleichzeitiger optimaler Schonung der Risikoorgane gut abgedeckt werden können.

In einer Metaanalyse von insgesamt 23 Einzelstudien zeigte sich, dass die IMRT-Technik im Vergleich zur dreidimensionalen, konformalen Radiotherapie mit einer signifikant niedrigeren Rate an akuten und Langzeit gastrointestinalen Nebenwirkungen und Spät komplikationen wie Hämatochezie bei gleichzeitig besserer

biochemischer Kontrolle einhergeht [9]. Aufgrund dessen wird in der deutschen S3-Leitlinie daher auch die Durchführung der definitiven Radiotherapie mittels IMRT-Technik unter Einsatz bildgeführter Techniken, der sogenannten IGRT-Technik (engl. image guided radiotherapy) empfohlen [10].

2.1 IGRT-Techniken - die ultraschall-gesteuerte Bestrahlung

- M. Li, **N.-S. Hegemann**, F. Manapov, A. Kolberg, P.D. Thum, U. Ganswindt, C. Belka, H. Ballhausen
 Prefraction displacement and intrafraction drift of the prostate due to perineal ultrasound probe pressure.
 Strahlentherapie und Onkologie, 2017; 193:459-465. (IF: 2.459)
- M. Li, H. Ballhausen, **N.-S. Hegemann**, M. Reiner, S. Tritschler, C. Gratzke, F. Manapov, S. Corradini, U. Ganswindt, C. Belka
 Comparison of prostate positioning guided by three dimensional transperineal ultrasound and cone beam CT.
 Strahlentherapie und Onkologie, 2017; 193:221-228. (IF: 2.735)
- M. Li, H. Ballhausen, **N.-S. Hegemann**, U. Ganswindt, F. Manapov, S. Tritschler, A. Roosen, C. Gratzke, M. Reiner, C. Belka
 A comparative assessment of prostate positioning guided by three-dimensional ultrasound and cone beam CT.
 Radiation Oncology, 2015; 10:82. (IF: 2.83)
- H. Ballhausen, M. Li, **N. S. Hegemann**, U. Ganswindt, C. Belka
 Intra-fraction motion of the prostate is a random walk.
 Physics in Medicine and Biology, 2015; 60:549-563. (IF: 2.6)

Unter der IGRT-Technik versteht man die Verwendung von Bildgebungsverfahren während der Strahlentherapie, um zum einem die Präzision und Treffsicherheit der Radiotherapie zu erhöhen und zum anderen aber die Lage der umliegenden Risikoorgane, wie Blase und Enddarm bei einer definitiven Radiotherapie der Prostata zu kontrollieren. Prinzipiell unterscheidet man interfraktionelle Bewegungen der Prostata und Risikoorgane, sprich Lagerungsunterschiede, die sich zwischen den einzelnen Sitzungen ergeben, von intrafraktionellen Bewegungen, sprich Bewegungen des Zielvolumens oder der Risikoorgane während der Bestrahlung. Intrafraktionelle Bewegungen sind hierbei insbesondere bedingt durch die Beweglichkeit der Organe während der Atmung. In Abhängigkeit der verschiedenen Füllungszustände von Enddarm und Blase kann es zu Bewegungen der Prostata von über 1cm kommen [11]. Typische IGRT-Bildgebungsverfahren vor und während einer Radiotherapie sind hierbei Ultraschall, MRT, Röntgenbilder der knöchernen Strukturen, Computertomographie (CT) und Oberflächenscanner. Zur besseren Orientierung kann man Patienten vor Durchführung einer definitiven Radiotherapie der Prostata zusätzlich Goldmarker transrektal in die Prostata setzen. Bislang erfolgte vor jeder

einzelnen Bestrahlung des Prostatakarzinoms in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am Klinikum der Universität München eine Kilovolt-„Cone-beam“-Computertomographie (CBCT) zur Lagerungskontrolle. Im Vergleich zur CBCT in der Kombination mit zuvor eingesetzten Goldmarkern in die Prostata erweist sich die ultraschallbasierte Kontrolle des Zielvolumens als vorteilhaft in Bezug auf die Nicht-Invasivität des Verfahrens und die fehlende zusätzliche Strahlenbelastung. Das Clarity® System (Clarity system, Elekta, Stockholm, Schweden) stellt hierbei eines der neuesten, ultraschallbasierten IGRT-Techniken dar und ist in der Lage dreidimensionale Bilder zu rekonstruieren (Abbildung 2).

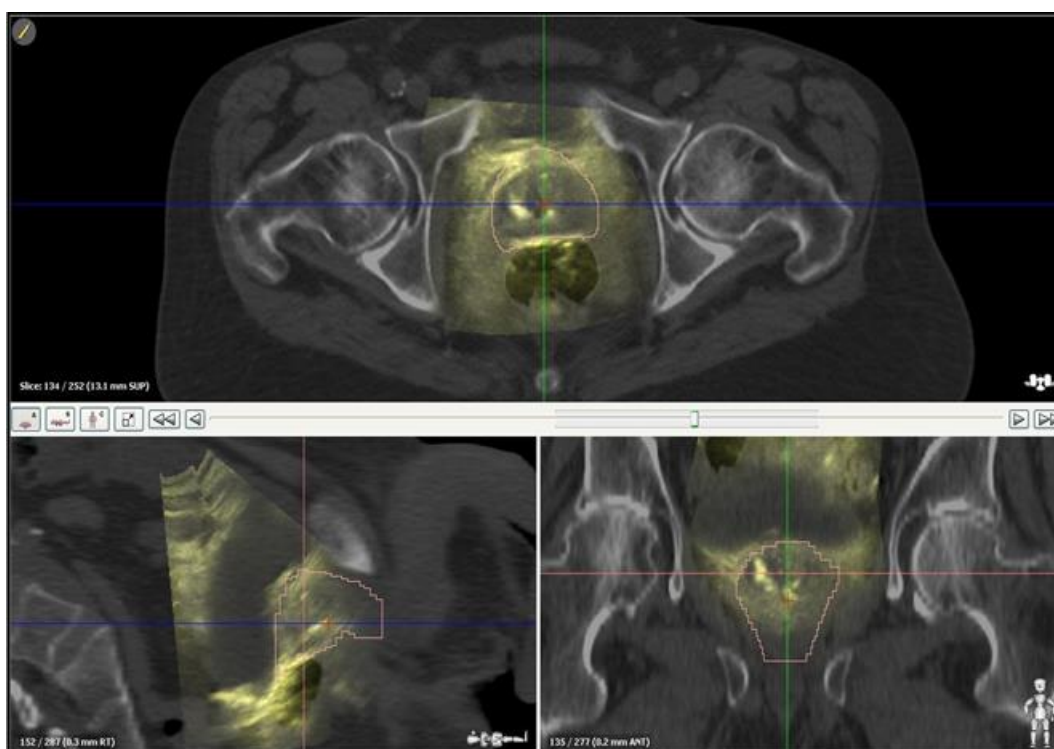


Abbildung 2: 3D-Rekonstruktion aus Computertomographie und Ultraschall

Als Besonderheiten sind beim aktuellen Clarity® System hierbei der transperineale Ultraschall, der im Vergleich zum transabdominellen Ultraschall unabhängig von der Blasenfüllung [12] ist und die Durchführung eines Simulations-Ultraschall Scans bereits zum Zeitpunkt der Planungs-CT vor Beginn der Radiotherapie der Prostata, der einen allein ultraschallbasierten Lagerungsvergleich zulässt.

Die Einführung der ultraschallbasierten IGRT mittels des Clarity® Systems (Clarity system, Elekta, Stockholm, Schweden) in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am Klinikum der Universität München wurde hierbei in Kooperation wissenschaftlich begleitet [12-15].

3. Die Rolle der adjuvanten versus Salvage-Radiotherapie bei Patienten mit pT3a N0 Prostatakarzinom mit positiven Resektionsrand untersucht an einer Kohorte der LMU

N.-S. Hegemann, S. Morcinek, A. Buchner, A. Karl, C. Stief, R. Knüchel, S. Corradini, M. Li, C. Belka, U. Ganswindt

Risk of biochemical recurrence and timing of radiotherapy in pT3a N0 prostate cancer with positive surgical margin.

Strahlentherapie und Onkologie, 2016; 192:440-448. (IF: 2.735)

Neben der definitiven Radiotherapie des Prostatakarzinoms wird diese auch postoperativ bei Patienten eingesetzt.

Die deutsche S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom empfiehlt, dass Patienten mit pT3pN0-Tumoren mit positiven Schnittrand eine adjuvante Radiotherapie unter Aufklärung über Nutzen und Risiken als Option angeboten wird [10]. Untermuert wird dies durch drei randomisierte Studien zur Wertigkeit der adjuvanten Radiotherapie nach radikaler Prostatektomie nach Erreichen des definierten Nullbereichs [16-18]: In der EORTC Studie 22911 wurden Patienten mit pT3 oder R1 resezierten Prostatakarzinom zwischen Radiotherapie versus keiner Radiotherapie randomisiert. In dieser Studie war ein Erreichen des PSA Nullbereichs zum Studieneinschluss nicht obligat, so dass ein guter Teil der Patienten definitionsgemäß nicht adjuvant bestrahlt wurde und über die Hälfte der Patienten in der reinen Beobachtungsgruppe erhielten eine sogenannte Salvage-Bestrahlung bei biochemischen Rezidiv [19]. Nach 10 Jahre Nachbeobachtung zeigte sich eine signifikante Verbesserung des biochemischen Überlebens [20]. Verglichen hierzu wurden in der deutschen ARO 96-02 Studie nur Patienten mit PSA im Nullbereich nach radikaler Prostatektomie mit pT3 mit R0 oder R1 reseziertem Prostatakarzinom eingeschlossen [17]. Nach 10 Jahren Nachbeobachtungszeit zeigte sich hier ebenfalls eine signifikante Verbesserung des biochemisch Rezidiv freien Überlebens [21] in der Gruppe der adjuvant nachbestrahlten Patienten. In der dritten randomisierten Studie zur Wertigkeit der postoperativen Radiotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen oder R1-reseziertem Prostatakarzinom, der SWOG 8794 Studie, war ebenfalls ein PSA unterhalb der Nachweisgrenze vor Beginn der adjuvanten Radiotherapie nicht obligat [22]. Nach fast 13 Jahren Nachbeobachtung zeigte sich in dieser Studie alleinig auch ein signifikanter Vorteil für das Metastasen freie und Gesamtüberleben [18]. Trotz dieser drei randomisierten Studien mit einem signifikanten Vorteil für vor allem das biochemisch Rezidiv freie Überleben gibt es in Deutschland den Trend, nicht bei jedem Patienten mit lokal fortgeschrittenen (pT3) und R1 reseziertem Prostatakarzinom eine adjuvante Radiotherapie der Prostataloge durchzuführen. Dies

begründet sich zum einem dadurch, dass nicht jeder Patient mit pT3 R1 reseziertem Prostatakarzinom ein biochemisches Rezidiv erleidet: In einer multiinstitutionellen Auswertung von Patienten mit pT3aN0/NX R1 reseziertem Prostatakarzinom zeigte sich, dass dies vom Gleason Score mit einem 5-Jahres biochemisch Rezidiv freien Überleben von 74% für Patienten mit Gleason Score von 6 im Vergleich zu 51% für Patienten mit Gleason Score 8-10 abhängig ist [23]. Zum anderen ist bekannt, dass die Nebenwirkungsrate für Inkontinenz und erektile Dysfunktion höher ist, wenn Patienten zeitnah nach radikaler Prostatektomie und nicht erst beim biochemischen Rezidiv bestrahlt werden [24]. Aufgrund dessen ist auch in der deutschen S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom verankert, dass mit Patienten als Alternative zur adjuvanten Radiotherapie die Option der perkutanen Strahlentherapie bei PSA-Anstieg aus dem definierten Nullbereich besprochen werden soll [10]. Untermauert wird die Möglichkeit eine Salvage-Radiotherapie bei PSA-Rezidiv durchführen zu lassen durch zahlreiche retrospektive Arbeiten, wie auch Matched-pair Analysen. Bislang gibt es aber keine vollpublizierte, randomisierte Phase III Studie, in welcher ein direkter Vergleich zwischen adjuvanter und Salvage-Radiotherapie durchgeführt wird. Insgesamt kann aber postuliert werden, dass die Salvage-Radiotherapie höchstwahrscheinlich gleichwertig zur adjuvanten Radiotherapie ist, wenn die Salvage-Radiotherapie möglichst frühzeitig bei ansteigenden PSA-Werten eingeleitet wird [25]. Dies ist retrospektiv nicht nur für das biochemisch Rezidiv-freie, sondern sogar für das Metastasen freie wie Gesamtüberleben belegt worden [26].

Aufgrund der bestehenden Uneinigkeit hinsichtlich der Notwendigkeit und des Zeitpunkts einer adjuvanten versus Salvage-Radiotherapie beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom und um das Vorgehen innerhalb des eigenen Patientengutes nachzuvollziehen, wurden in Zusammenarbeit mit in der Klinik für Urologie am Klinikum der Universität München, LMU 94 Patienten mit pT3a N0 R1-reseziertem Prostatakarzinom ausgewertet [27]: Bei radikaler Prostatektomie zwischen 2005 und 2009 lag die mediane Nachbeobachtungszeit bei 80 Monaten. 71 Patienten waren postoperativ PSA-negativ, von diesen blieben während der gesamten Nachbeobachtungszeit 36 PSA-negativ (Gruppe 1), wobei 14 von diesen Patienten eine adjuvante Radiotherapie erhielten. Bei 35 der postoperativ PSA-negativen Patienten trat ein biochemisches Rezidiv auf, von diesen wurden 28 mittels Salvage-Radiotherapie (Gruppe 2) behandelt. Postoperativ wiesen 23 Patienten einen persistierenden positiven PSA-Wert auf (Gruppe 3). 18 dieser Patienten erhielten ebenfalls eine Salvage-Radiotherapie (Abbildung 3).

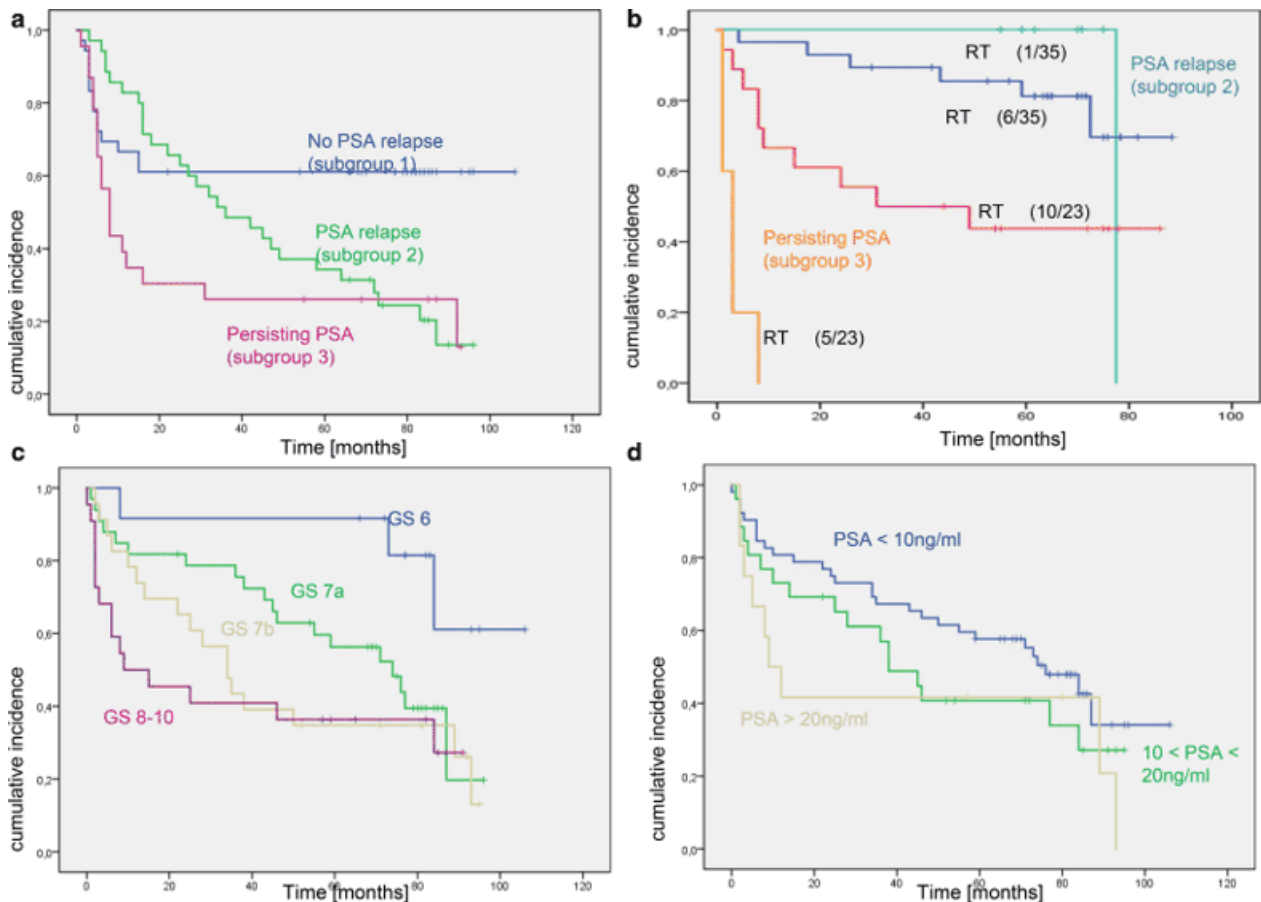


Abbildung 3: a) Zeit zwischen Op bis Beginn der Radiotherapie; b) Zeit zwischen Op und Einleitung einer Hormontherapie; c und d) Zeit zwischen Op und biochemischen Rezidiv in Abhängigkeit von Gleason-Score und präoperativen PSA-Wert

Insgesamt zeigt das vorgestellte Kollektiv repräsentativ die Versorgungsrealität und auch die Notwendigkeit einer postoperativen Behandlung für die Mehrheit der Patienten mit lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom, um eine langfristige biochemische Kontrolle zu erreichen. Bei unmittelbar postoperativ eher zurückhaltendem Einsatz einer adjuvanten Radiotherapie (20%) wurden im Verlauf letztlich 60 von 94 Patienten (64%) einer Radiotherapie zugeführt. Die Auswertung der „hauseigenen“ Patienten erleichtert die Beratung von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom hinsichtlich der Durchführung einer unmittelbar adjuvanten Radiotherapie versus Salvage-Radiotherapie. Patienten, welche zunächst ein abwartendes Verhalten mit regelmäßiger PSA-Kontrolle bevorzugen, kann die Empfehlung einer gewissen Wachsamkeit mit regelmäßiger PSA-Kontrolle sowie möglichst frühzeitiger Vorstellung bei PSA-Rezidiv mitgegeben werden, da eine lineare Abnahme des biochemisch Rezidiv freien Überlebens mit Anstieg des PSA-Wertes vor Salvage-Radiotherapie bekannt ist [28].

4. Zweittumorraten nach Radiotherapie des Prostatakarzinoms erhoben mittels des Münchner Tumorregisters

N.-S. Hegemann, A. Schlesinger-Raab, U. Ganswindt, C. Hörl, S.E. Combs, D. Hölzel, J.E. Gschwend, C. Stief, C. Belka, J. Engel
Risk of second cancer following radiotherapy for prostate cancer: a population-based analysis.
Radiation Oncology, 2017; 12:2. (IF: 2.26)

Neben den oben genannten typischen Nebenwirkungen der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms sind als Spätnebenwirkung einer definitiven Radiotherapie radiogen induzierte Zweittumoren bekannt, die insgesamt eine sehr seltene, aber relevante Nebenwirkung der Radiotherapie darstellen [29-31].

Das Meiste, das in Bezug auf radiogen induzierte Zweittumoren bekannt ist, stammt von epidemiologischen Daten der Atombombenüberlebenden und aus Datenbankanalysen [32]. Aufgrund fehlender biologischer Marker ist es schwierig zwischen radiogen und nicht radiogen bedingten Tumoren zu unterscheiden und alle Untersuchungen in diesem Bereich stützen sich auf epidemiologische und statistische Auswertungen. Prinzipiell spricht man von einem radiogen induzierten Zweittumor, wenn der Tumor innerhalb oder in räumlicher Nähe zum ehemaligen Bestrahlungsfeld auftritt und ein gewisser zeitlicher Abstand zur Bestrahlung von mehr als 10 wenn nicht mehr als 15 Jahren besteht [33, 34]. Insgesamt wird die Bewertung, ob es sich um radiogen induzierte Zweittumoren handelt, durch die häufig heterogenen Patientenkohorten, die insgesamt niedrigen Fallzahlen und der Einfluss von Störfaktoren, wie Nikotinabusus erschwert. Nichtsdestotrotz ist im Falle des Hodgkin Lymphoms und des Mammakarzinoms bekannt, dass es zu einer Zunahme an Zweittumoren nach Radiotherapie kommt, insbesondere wenn die Patienten regelmäßig rauchen [35-37]. In Hinblick auf das Prostatakarzinom, eine Tumorentität, bei welcher die Patienten in der Regel Langzeit-Überlebende sind, ist die Datenlage unklar, ob es nach Radiotherapie eines Prostatakarzinoms zu einer eindeutig erhöhten Rate an Zweittumoren kommt [38, 39]. Um dieser relevanten Thematik nachzugehen, wurden 35595 Patienten mit invasiven Prostatakarzinom aus dem Münchner Tumorregister ausgewertet. Von diesen Patienten haben 14289 eine alleinige radikale Prostatektomie, 3883 eine definitive Radiotherapie und 1366 eine postoperative Radiotherapie nach radikaler Prostatektomie erhalten (Abbildung 4).

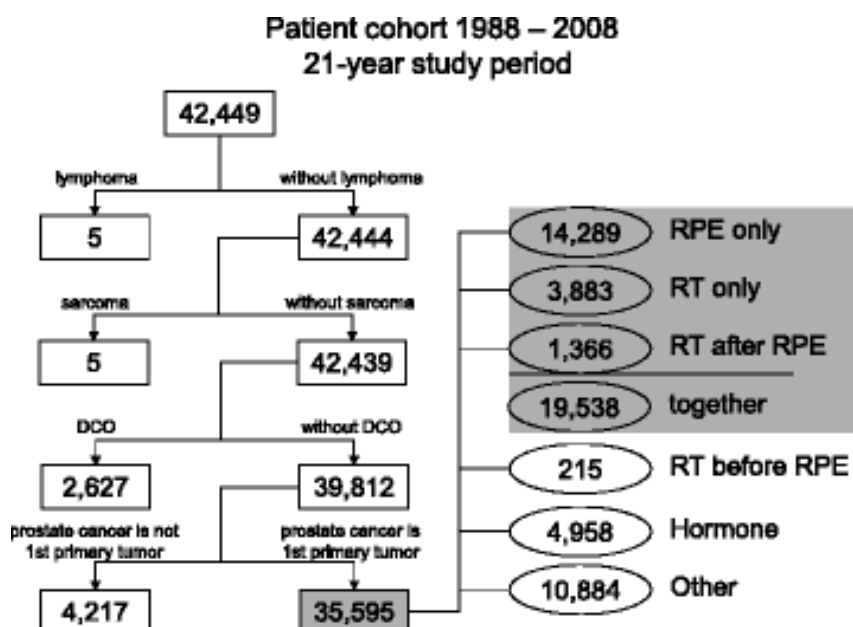


Abbildung 4: Patienten Kohorte

Die kumulative Inzidenz nach 10 Jahren war für Patienten mit alleiniger Radiotherapie 15,9%, für Patienten mit Kombination aus Prostatektomie und postoperativer Radiotherapie 13,2% und für Patienten mit alleiniger Prostatektomie 10,5%. Es bestand ein signifikanter Unterschied in Hinblick auf Alter und medianer Nachbeobachtungszeit der Patienten: Patienten mit alleiniger Radiotherapie hatten das höchste mediane Alter (70,3 Jahre) und Patienten nach alleiniger radikaler Prostatektomie die längste mediane Nachbeobachtungszeit (10,2 Jahre). Höheres Alter und alleinige Radiotherapie waren signifikant mit einem höheren Risiko für Zweittumoren assoziiert. Kein erhöhtes Risiko wurde hingegen in der Gruppe der Patienten mit Kombinationstherapie aus Prostatektomie gefolgt von Radiotherapie gesehen. Insgesamt konnte eine erhöhte Rate an Nikotin-assoziierten Zweittumoren, wie Bronchialkarzinom, Blasenkarzinom und nicht-malignen Melanom entsprechenden Hauttumoren in der Gruppe der Patienten mit alleiniger Radiotherapie beobachtet werden (Abbildung 5).

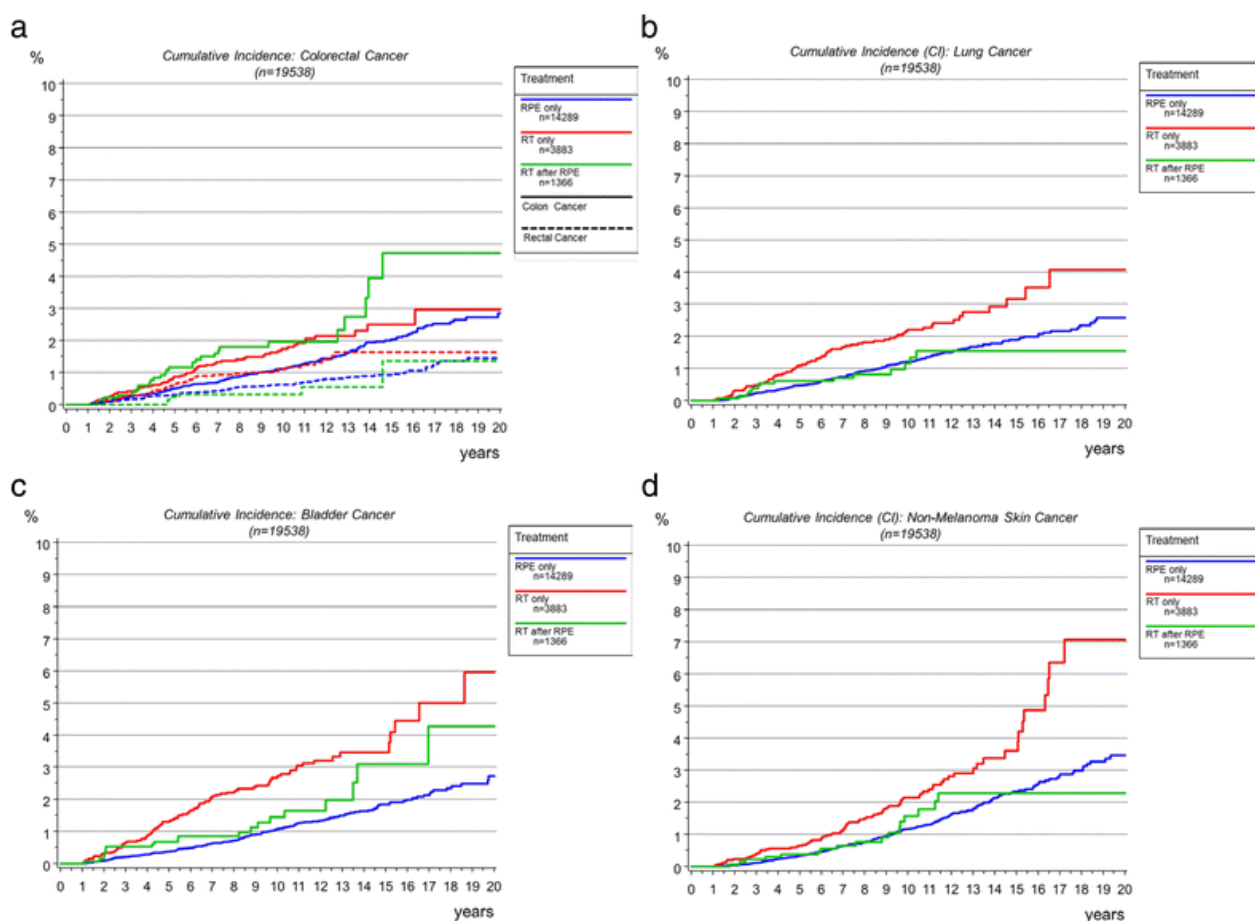


Abbildung 5a-d: Kumulative Inzidenz des kolorektalen, des Bronchial-, des Blasen- und des nicht-malignem Melanom entsprechendem Hauttumors

Zwei wesentliche Aspekte lassen sich aus der Auswertung der Patienten des Münchner Tumorregisters festhalten: Zum einem sind Patienten, die eine alleinige definitive Radiotherapie erhalten generell älter mit potenziell vermehrt Komorbiditäten im Vergleich zu Patienten mit radikaler Prostatektomie. Zum anderem ist die Rate an Nikotin-assoziierten Tumoren in der Gruppe der Patienten mit definitiver Radiotherapie erhöht, aber nicht in der Gruppe der Patienten mit Kombinationstherapie aus radikaler Prostatektomie gefolgt von postoperativer Radiotherapie. Dies spricht dafür, dass nicht alleinig die Radiotherapie für die Zunahme an Zweittumoren verantwortlich scheint, sondern weitere Faktoren dies bedingen. Insbesondere der Nikotinabusus und das höhere Alter der Patienten mit definitiver Radiotherapie des Prostatakarzinoms werden für die erhöhte Rate an Bronchialkarzinom, Blasenkarzinom und nicht-malignen Melanom entsprechenden Hauttumoren in der Gruppe der Patienten mit alleiniger Radiotherapie verantwortlich sein. Leider wird Nikotinabusus nicht regelrecht im Münchner Tumorregister erhoben, so dass dieser Faktor nicht in die Cox-Analyse einfließen konnte. Stellt man aber die Ergebnisse in den Kontext der aktuellen Literatur [40, 41], so lässt sich postulieren, dass kein eindeutig erhöhtes Risiko für radiogen induzierte Zweittumoren nach definitiver Radiotherapie eines Prostatakarzinoms dokumentiert werden konnte. Die

vorliegende Arbeit zur Risikobewertung von radiogen induzierten Zweittumoren nach Radiotherapie eines Prostatakarzinoms hilft somit bei der Beratung und Aufklärung von Patienten. Aufgrund der vorliegenden Daten wird empfohlen, Patienten über ein geringfügiges Risiko für radiogen induzierte Zweittumoren aufzuklären und dieses in Kontext zu dem onkologischen Vorteil einer Behandlung zu stellen.

5. Erstellung eines anatomischen Atlas von PET/CT-positiven Lymphknotenmetastasen auf Basis der Cholin PET/CT mit dem Ziel der Individualisierung des strahlentherapeutischen Vorgehens

N.-S. Hegemann, V. Wenter, S. Spath, N. Kusumo, M. Li, P. Bartenstein, W.P. Fendler, C. Stief, C. Belka, U. Ganswindt
Distribution of prostate nodes: a PET/CT-derived anatomic atlas of prostate cancer patients before and after surgical treatment.
Radiation Oncology, 2016; 11:37. (IF: 2.35)

Die Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege neben der Bestrahlung der Prostata erfolgt regelrecht bei Patienten mit Hoch-Risiko Karzinom oder bildgebenden Verdacht auf Lymphknotenmetastasen (cN+) in der Primärsituation sowie bei Patienten mit pathologisch nachgewiesenen Lymphknotenbefall in der postoperativen Situation [42-45]. Zum Konturieren der pelvinen Lymphabflusswege ist hierfür eine genaue Kenntnis potenziell befallener Lymphknotenstationen beim Prostatakarzinom unerlässlich. Mit der Einführung der Cholin PET/CT war die erste diagnostische Bildgebung gegeben, die mit einer gewissen Güte den Lymphknotenstatus bei Patienten mit Prostatakarzinom diagnostizieren lässt. In der Primärsituation erreicht die Cholin PET/CT eine Sensitivität und Spezifität von 84% und 79%, welche in der postoperativen Situation mit 85% und 88% noch höher liegt [46]. Um der Verteilung von Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit Prostatakarzinom in der primären wie postoperativen Situation nachzugehen, wurden in Zusammenarbeit mit den Kollegen der Nuklearmedizin am Klinikum der Universität München, LMU 128 Patienten mit PET-positiven Lymphknotenmetastasen ausgewertet, die entweder eine F-18-Fluoroethylcholin (112 Patienten) oder C-11-Cholin PET-Bildgebung (16 Patienten) in den Jahren 2004 bis 2012 erhalten haben. Zweiunddreißig dieser Patienten hatten die PET/CT vor radikaler Prostatektomie und damit vor einer potenziell operativen Veränderung der pelvinen Lymphabflusswege erhalten. Sechsendneunzig Patienten wurden einer PET/CT aufgrund eines biochemischen Rezidivs zugeführt, davon waren 87 Patienten nach radikaler Prostatektomie, 8 Patienten nach definitiver Radiotherapie und ein Patient nach ultraschallbasierter Therapie (HIFU). Da bei den

Patienten mit Radiotherapie oder HIFU die Lymphabflusswege nicht operativ verändert worden waren, wurden diese Patienten zur Beurteilung der Verteilung von Lymphknotenmetastasen in der postoperativen Situation ausgeschlossen. Von jedem der 87 postoperativen Patienten und 32 primären Patienten wurden die PET-positiven Lymphknoten auf Basis des Lymphknotenatlas von Martinez-Monge et al. dokumentiert [47] und zur Visualisierung der Gesamtverteilung aller PET-positiven Lymphknoten in einen CT-Datensatz, ein sog. Musterbecken an der jeweiligen Lokalisation eingezeichnet (Abbildung 6). Die sich so ergebene Verteilung aller Lymphknotenmetastasen wurde dann mit den Empfehlungen der „Radiation Therapy Oncology Group“ (RTOG)-Expertenkommission zur Konturierung der Lymphabflusswege verglichen und es wurde dokumentiert, wie häufig PET-positive Lymphknoten nicht erfasst worden wären, wenn die Bestrahlungsvolumina alleinig analog der RTOG-Empfehlung erfolgt wären [48].

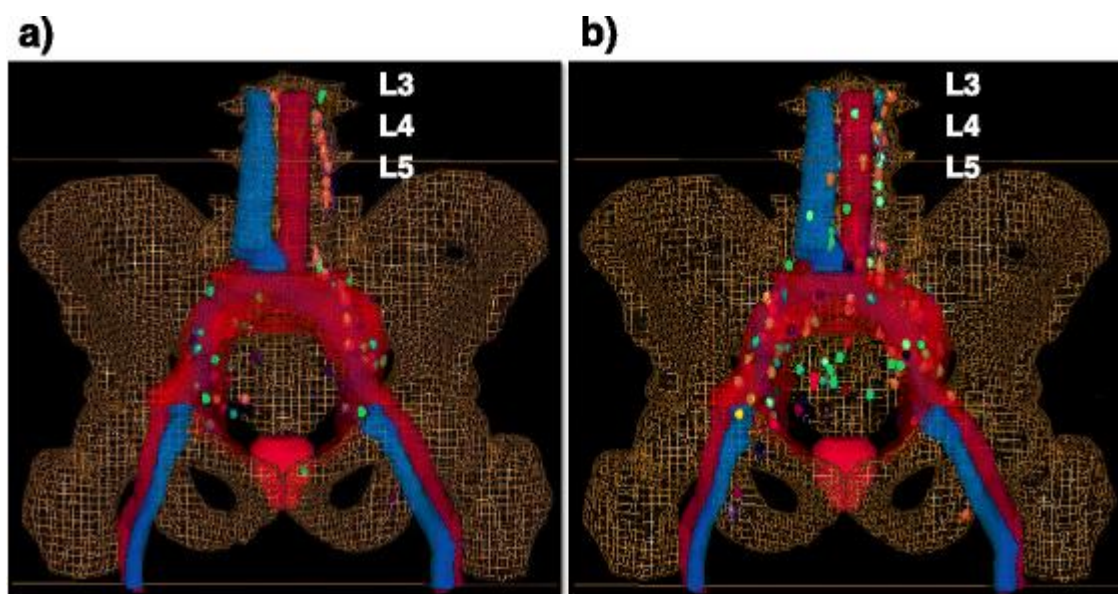


Abbildung 6: Verteilung der PET-positiven Lymphknoten bei Patienten vor jeglicher Therapie a) und in der postoperativen Situation b) sowie Darstellung des Bestrahlungsvolumens der Lymphabflusswege analog der RTOG-Empfehlung (rot)

Die am häufigsten befallenen Lymphknotenstationen in der primären Situation waren im Bereich der A. iliaca externa (32,1%), der A. iliaca communis (23,1%) sowie paraaortal (19,2%). Bei postoperativen Patienten waren ebenfalls am häufigsten die Lymphknotenstationen im Bereich der A. iliaca communis (24,9%), der A. iliaca externa (23,0%) sowie paraaortal (20,1%) betroffen. Vergleicht man die Verteilung der PET-positiven Lymphknoten mit der RTOG-Empfehlung, so wären in der primären Situation 34 (43,6%) und in der postoperativen Situation 77 (36,8%) aller PET-positiven Lymphknotenmetastasen nicht erfasst worden, wenn das Bestrahlungsvolumen

der Lymphabflusswege alleinig analog der RTOG-Empfehlung erfolgt wäre (Abbildung 7).

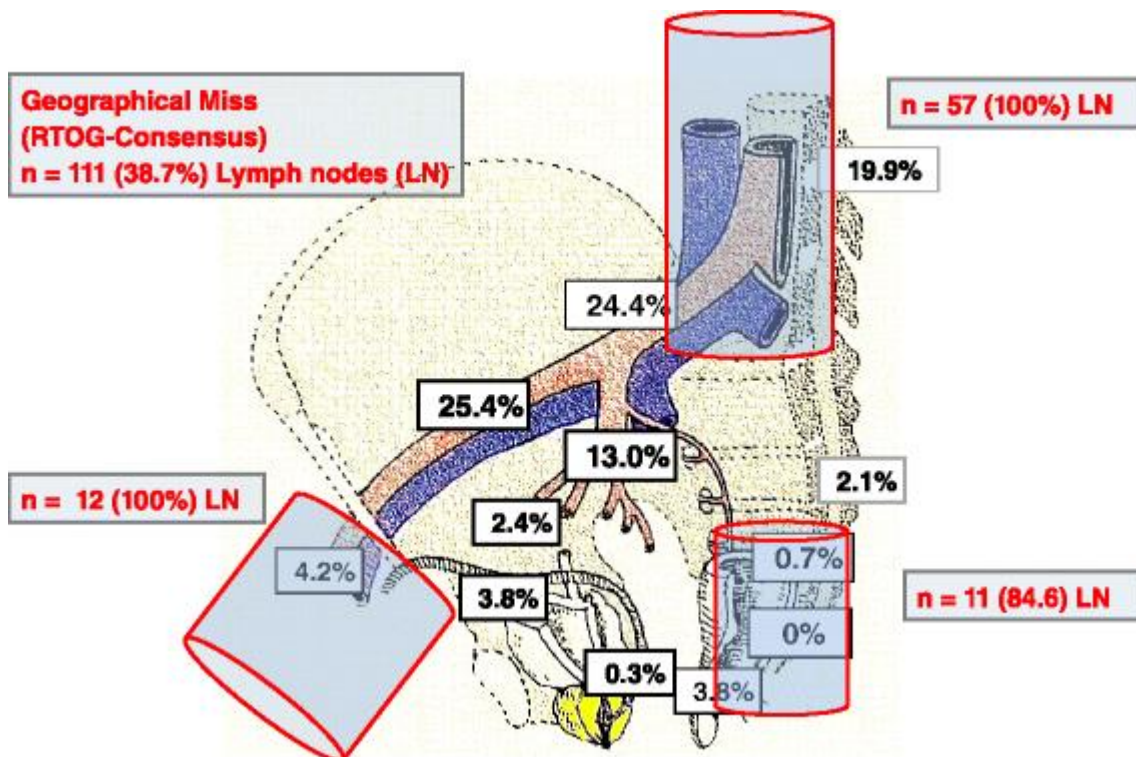


Abbildung 7: Anatomische Verteilung der Lymphknotenstationen mit prozentualer Angabe aller PET-positiven Lymphknoten (n= 287) in den weißen Feldern, sowie Angabe der potenziell nicht erfassten Lymphknoten in roter Schrift.

In der primären Situation ist der vorliegende Atlas der Verteilung von PET-positiven Lymphknotenmetastasen gut vergleichbar zu zwei weiteren Arbeiten, die aber auf MR-Lymphographie und SPECT-CT als Bildgebung basieren [49, 50]. In der Arbeit zur Lymphknotenverteilung mittels MR-Lymphographie wurde ebenfalls ein Vergleich mit der RTOG-Empfehlung durchgeführt und auch hier fand man, dass insbesondere die Lymphknoten perirektal und perivesikal sowie paraaortal nicht gut erfasst werden [50]. Sowohl in der primären wie auch in der postoperativen Situation wären mehr als ein Drittel der PET-positiven Lymphknoten in der vorliegenden Arbeit nicht adäquat mittels des RTOG-Bestrahlungsvolumens der pelvinen Lymphabflusswege erfasst worden, so dass die Durchführung einer PET/CT Bildgebung vor Durchführung einer modernen Strahlentherapie mit der Möglichkeit der Dosiserhöhung im Bereich von Lymphknotenmetastasen insbesondere bei Hoch-Risiko Patienten und Patienten mit pathologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen sinnvoll erscheint.

6. Detektionsrate und Muster der PSMA PET-positiven Läsionen vor Durchführung einer Radiotherapie beim Prostatakarzinom

N.-S. Schmidt-Hegemann, W. P. Fendler, A. Buchner, C. Stief, P. Rogowski, M. Niyazi, C. Eze, M. Li, P. Bartenstein, C. Belka, U. Ganswindt

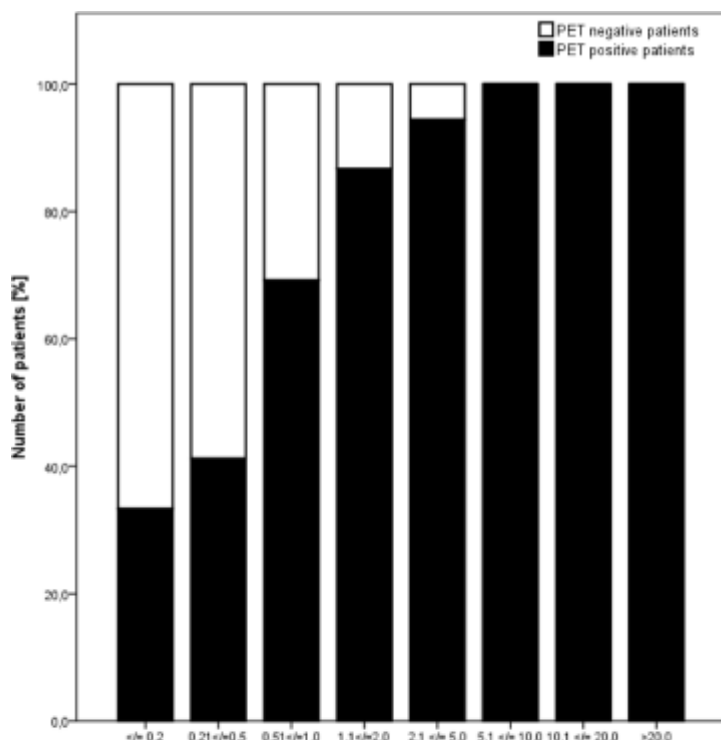
Detection level and pattern of positive lesions using PSMA PET/CT for staging prior to radiation therapy.

Radiation Oncology, 2017; 12:176. (IF: 2.26)

Vor einigen Jahren wurde die beschriebene Cholin PET/CT zunehmend von der PSMA PET/CT in den Kliniken für Nuklearmedizin in Deutschland abgelöst. Hierbei handelt es sich um eine PET/CT verbunden mit einem Liganden, der an das prostataspezifische Membranantigen, ein Oberflächenprotein, welches an Prostatakarzinomzellen überexprimiert wird, bindet [51-54]. Die PSMA PET/CT zeichnet sich im Vergleich zur Cholin PET/CT und zur MRT mit einer höheren Sensitivität und Spezifität insbesondere für PSA-Werte von ≤ 1 ng/ml aus. Chirurgische Auswertungen zeigen, dass vor allem zur Diagnostik von Lymphknotenmetastasen die PSMA PET/CT mit einer Sensitivität von 66% bis 84% und einer Spezifität von 82% bis 99% einhergeht [55, 56]. Aufgrund dessen ist die PSMA PET/CT auch von besonderem Interesse für die Radioonkologie, da eine hohe Detektionsrate und Präzision der Bildgebung zur Dosisaufsättigung von Lymphknotenmetastasen oder makroskopischen Rezidiven in der Prostataloge unerlässlich ist.

Nichtdestotrotz gibt es immer wieder Patienten, bei welchen die PSMA PET/CT nicht mit einem PET-positiven makroskopischen Befund einhergeht [57]. In der vorliegenden Arbeit wurde daher untersucht, welche Faktoren mit einem PSMA PET-positiven Befund bei Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose oder mit postoperativ persistierenden oder rezidivierenden PSA-Wert korrelieren. Ferner wurde die Detektionsrate der PSMA PET/CT mit der der kontrastmittelgestützten CT verglichen und analysiert und untersucht, in wieweit eine Änderung des Bildgebungsbefundes das strahlentherapeutische Vorgehen beeinflusst. Denn bei Nachweis eines PET-positiven Lokalrezidivs im Bereich der Prostataloge würde dies zum Beispiel zu einem simultan integrierten Boost im Bereich dessen mit gegebenenfalls der Empfehlung einer konkomitanten, antiandrogenen Therapie führen, ebenso wie bei Bestehen von PET-positiven Lymphknoten dies darüber hinaus mit einer Vergrößerung des Bestrahlungsvolumens einhergeht. Im Falle von Nachweis von Fernmetastasen könnte es auch angebracht sein, auf eine geplante Radiotherapie komplett zu verzichten.

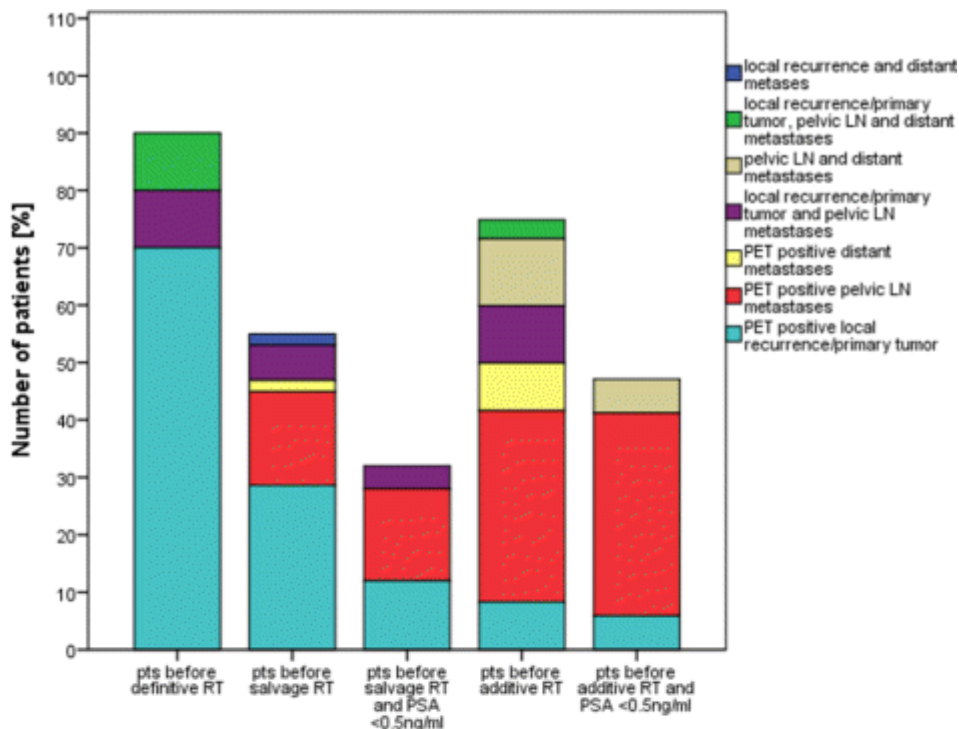
Zur Beantwortung der dargestellten Fragestellungen wurden insgesamt 129 Patienten, welche zwischen Februar 2014 und August 2016 eine PSMA PET/CT vor Durchführung der Radiotherapie erhalten haben, ausgewertet. Das Patientengut setzte sich dabei aus 20 Patienten mit Erstdiagnose eines vor allem Hoch-Risiko Prostatakarzinoms mit Verdacht auf extraprostatatische Manifestationen, 60 Patienten mit PSA-Persistenz und 49 Patienten mit PSA-Rezidiv nach radikaler Prostatektomie zusammen. Bei einem Großteil der Patienten konnte ein PET-positiver Befund (71,3%) nachgewiesen werden, wobei dies bei Patienten mit PSA-Rezidiv 55,1%, bei Patienten mit PSA-Persistenz 75% und bei Patienten mit Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms 100% betrug. Bei Patienten mit Nachweis PET-positiver Befunde (n= 92) lag der PSA-Wert im Median bei 1,90 ng/ml und bei Patienten ohne Nachweis (n= 37) bei 0,30 ng/ml. Von den untersuchten Faktoren, die möglicherweise mit einem PET-positiven Befund einhergehen, wie der Durchführung einer antiandrogenen Therapie zum Zeitpunkt der PSMA PET/CT, die Menge an applizierten Tracer, die PSA-Verdopplungszeit oder die Höhe des PSA-Wertes und des Gleason-Scores, war lediglich der PSA-Wert vor der PSMA PET/CT signifikant mit einem PET-positiven Befund assoziiert: Hier zeigte sich ein linearer Anstieg der Detektionsrate von PET-positiven Befunden mit Anstieg des PSA-Wertes. So lag die Detektionsrate insbesondere für den für ein kurativ strahlentherapeutisches Vorgehen interessanten PSA-Bereich von < 1 ng/ml bei einem PSA-Wert von $\leq 0,2$ ng/ml bei 33,3%, bei einem PSA-Wert von 0,21–0,5 ng/ml bei 41,2% und bei einem PSA-Wert von 0,51–1,0 ng/ml bei 69,2% (Abbildung 8).



PSA [ng/ml]	PET-positive pts [%]	PET- negative pts [%]
≤0.2	33.3	66.7
0.21≤0.5	41.2	58.8
0.51≤1.0	69.2	30.8
1.1≤2.0	86.7	13.3
2.1≤5.0	94.4	5.6
5.1≤10.0	100	-
10.1≤20.0	100	-
>20.0	100	-

Abbildung 8: Wahrscheinlichkeit eines PSMA PET-positiven Befundes in Abhängigkeit des PSA-Wertes zum Zeitpunkt der PSMA PET/CT

In Hinblick auf die anatomische Verteilung zeigte sich in der PSMA PET/CT bei Patienten mit Erstdiagnose des Prostatakarzinoms zu 90% ein PET-positiver Befund im Bereich der Prostata und zu 20% und 10% jeweils suspekte pelvine Lymphknoten- und Fernmetastasen. Bei Patienten mit biochemischem Rezidiv und damit Indikation zur Bestrahlung der Prostataloge, wies die PSMA PET/CT mit 22,4% pelvine Lymphknotenmetastasen und 4,1% Fernmetastasen und damit zu einem hohen Anteil Rezidive außerhalb der Prostataloge auf. Auch bei Patienten mit PSA-Persistenz nach radikaler Prostatektomie, lag ein hoher Anteil an pelvinen Lymphknotenmetasen (58,3%), Fernmetastasen (23,3%) und Tumorresten in der Prostataloge (21,7%) vor (Abbildung 9).



	Pts before definitive RT (n= 20)	Pts before salvage RT (n=49)	Pts before salvage RT and PSA <0.5ng/ml (n= 25)	Pts before additive RT (n= 60)	Pts before additive RT and PSA <0.5ng/ml (n= 17)
Local recurrence/primary tumor [%]	70	28,6	12	8,3	5,9
Pelvic LN metastases [%]		16,3	16	33,3	35,3
Distant metastases [%]		2,0		8,3	
Local recurrence/primary tumor and pelvic LN metastases [%]	10	6,1	4	10,0	
Pelvic LN and distant metastases [%]				11,7	5,9
Local recurrence/primary tumor, pelvic LN and distant metastases [%]	10			3,3	
Local recurrence and distant metastases [%]		2,0			

Abbildung 9: Aufschlüsselung der PET-positiven Befunde

Im Vergleich zu der kontrastmittelgestützten CT, hatte die PSMA PET/CT eine signifikant höhere Sensitivität im Nachweis von Lokalrezidiven/Primärtumoren (10,1% vs. 38%), pelvinen Lymphknotenmetastasen (15,5% vs. 38,8%) und Fernmetastasen (5,4% vs. 14%). Insgesamt führte dies zu einer Änderung des strahlentherapeutischen Vorgehens bei 56,6% aller Patienten.

Zusammenfassend kann man schlussfolgern, dass die vorliegende Auswertung eines typischen Strahlentherapiekollektivs mit Prostatakarzinom in Hinblick auf die Detektionsrate von PET-positiven Befunden mit 71,3% vergleichbar mit der Auswertung von Afshar-Oromieh et al. ist, die eine Detektionsrate von 82,8% bei

einem ähnlich heterogenen Kollektiv erhoben haben [58]. In verschiedenen anderen Arbeiten konnte ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen PSA-Wert zum Zeitpunkt der PSMA PET/CT und der Detektionsrate an PET-positiven Befunden nachgewiesen werden [58-60]. Interessanterweise konnte bei einem PSA-Wert $\leq 0,2$ ng/ml bereits bei 33,3% der Patienten ein PET-positiver Befund erhoben werden, obwohl dieser PSA Bereich klinisch häufig als unkritisch erachtet wird. Folglich ist die PSMA PET/CT in der Lage, bereits bei niedrigem PSA-Anstieg postoperativ Tumorrezidive zu detektieren und zeigte signifikant mehr Lokalrezidive, pelvine Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen als die alleinige kontrastmittelgestützte CT. Dies führte in der vorliegenden Kohorte zu einer Änderung des therapeutischen Vorgehens in 56,6% der Patienten und ist damit vergleichbar zu anderen Auswertungen, die ebenfalls eine therapeutische Änderung bei 33,3% bis 53,7% der Patienten nachgewiesen haben [61-64]. Bei Patienten mit Salvage-Radiotherapie Indikation bei biochemischen Rezidiv nach radikaler Prostatektomie und PSA-Wert < 0.5 ng/ml wies die PSMA PET/CT in der vorliegenden Kohorte sogar zu 20% pelvine Lymphknotenmetastasen auf. Folglich wären diese Patienten mit einer alleinigen Bestrahlung der Prostataloge, die normalerweise bei biochemischem Rezidiv erfolgt, untertherapiert worden. Die PSMA PET/CT schließt daher eine diagnostische Lücke insbesondere bei postoperativen Patienten mit niedrigen PSA-Werten, bei welchen bislang kein makroskopisches Tumorrezidiv visualisiert werden konnte.

7. Der Einfluss der ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT auf das strahlentherapeutische Vorgehen bei Patienten mit Prostatakarzinom im Vergleich zu der CT - eine retrospektive Arbeit

N.-S. Schmidt-Hegemann, C. Eze, M. Li, P. Rogowski, C. Schaefer, C. Stief, A. Buchner, C. Zamboglou, W. P. Fendler, U. Ganswindt, C. Cyran, P. Bartenstein, C. Belka, H. Ilhan

Impact of ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT on the radiotherapeutic approach for prostate cancer in comparison to CT - a retrospective analysis.

Journal of Nuclear Medicine, 2018 (IF: 7.439)

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich im Detail mit der diagnostischen Wertigkeit der PSMA PET/CT im Vergleich zu der CT bei Patienten mit Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms sowie bei Patienten mit biochemischer Persistenz oder Rezidiv und analysiert inwieweit die PSMA PET/CT das strahlentherapeutische Standardvorgehen ändert. Denn bei Vorliegen von PET-positiven Lymphknoten oder ossären Oligometastasen führt dies zu einer Vergrößerung des Bestrahlungsvolumens im Bereich der Lymphabflusswege mit in der Regel Dosisescalation im Bereich der befallenen Lymphknoten sowie häufig zu einer stereotaktischen Bestrahlung der ossären Metastasen. Bei postoperativen Patienten mit Nachweis eines Tumorrezidivs bzw. -rests im Bereich der Prostataloge in der PSMA PET/CT führt diese nicht nur zu einer Bestrahlung der Prostataloge sondern darüber hinaus zu einer präzisen Dosiserhöhung im Bereich dieses Rezidivs/Rests.

Zwischen Februar 2014 und Dezember 2017 wurde bei insgesamt 1492 Patienten mit Prostatakarzinom eine PSMA PET/CT durchgeführt, davon bei 172 vor Bestrahlung. Davon erhielten 22 Patienten diese vor definitiver Radiotherapie, 88 aufgrund von biochemischer Persistenz und 62 aufgrund von biochemischem Rezidiv nach radikaler Prostatektomie. In Zusammenarbeit mit den Kollegen der Nuklearmedizin wurden die PSMA PET/CTs dieser 172 Patienten in Hinblick auf Lokalrezidive/Tumorreste im Bereich der Prostataloge, pelvine oder paraaortale Lymphknotenmetastasen und Knochenmetastasen erneut ausgewertet und ein Vergleich zwischen CT versus PET versus PET/CT in Hinblick auf die Detektionsraten durchgeführt. Ferner wurde anhand der klinischen und pathologischen Faktoren, wie PSA, Gleason Score und TNM Stadium ohne die Befunde der CT und PSMA PET/CT zu kennen das strahlentherapeutische Vorgehen festgelegt. Für Patienten mit Erstdiagnose des Prostatakarzinoms wurde das strahlentherapeutische Vorgehen anhand der D'Amico Risikoklassifikation [65] und anhand der Memorial Sloan Kettering Cancer Center Risikoeinteilung für Lymphknotenbefall festgelegt. Bei Patienten mit biochemischer Persistenz werden in der Regel die Prostataloge und bei pathologisch befallenen

Lymphknotenmetastasen zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie auch die pelvinen Lymphabflusswege bestrahlt [45]. Bei Patienten mit biochemischem Rezidiv umfasst das empfohlene Bestrahlungsvolumen die Prostataloge [66].

Einhundertzwanzig der 172 Patienten hatten mindestens eine Läsion in der PSMA PET/CT nachweisbar. Insgesamt wurden 171 Tumorkläsionen in der PET/CT, 156 in der alleinigen PET Bildgebung und 85 in der alleinigen CT Bildgebung gefunden. Es zeigte sich eine kontinuierliche, diagnostische Zunahme an Primärtumoren/Lokalrezidiven/Tumorresten (CT: 18% vs. PET: 34% vs. PET/CT 37%), Lymphknotenmetastasen (CT: 21% vs. PET: 41% vs. PET/CT 44%) und Fernmetastasen einschließlich nicht-regionären Lymphknotenmetastasen (CT: 8% vs. PET: 16% vs. PET/CT 19%). Im Vergleich zur CT, war die Rate an diagnostizierten Primärtumoren/Lokalbefunden, Lymphknoten oder Fernmetastasen signifikant höher in der PET und PET/CT. In Hinblick auf Lymphknotenmetastasen wurden signifikant mehr Lymphknoten in der PET/CT im Vergleich zur CT (289 vs. 85 Lymphknoten) diagnostiziert und auch der Kurzachsenschlussmesser der Lymphknoten war in der PET/CT signifikant kleiner als in der CT (5,8 vs. 9,9 mm).

Im Vergleich zu dem oben dargestellten, strahlentherapeutischen Standardvorgehen für Primärtumoren oder bei biochemischer Persistenz/Rezidiv änderte der durch die CT erhaltene Informationsgewinn das strahlentherapeutische Vorgehen in 40% der Patienten und der durch die PSMA PET/CT erhaltene Informationsgewinn in 62% der Patienten. Vergleicht man die einzelnen Strahlentherapieindikationen in Hinblick auf den Informationsgewinn durch die PET/CT miteinander, so profitierten vor allem die postoperativen Patienten in Bezug auf eine Änderung des strahlentherapeutischen Vorgehens von der PSMA PET/CT: Verglichen zur CT, kam es bei Patienten mit biochemischem Rezidiv zu einer Änderung des strahlentherapeutischen Vorgehens aufgrund der PSMA PET/CT bei 50% vs. 24% der Patienten und bei Patienten mit PSA Persistenz zu einer Änderung bei 77% vs. 53% der Patienten. Bei Patienten mit Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms führte der Informationsgewinn aufgrund der CT bei 27% der Patienten und aufgrund der PSMA PET/CT bei 36% der Patienten zu einer Änderung des strahlentherapeutischen Vorgehens. Multivariat waren ein Gleason Score >7b, ein PSA-Wert von $\geq 0,5$ ng/ml und zu der Gruppe der postoperativen Patienten gehörig zu sein signifikant mit einer Änderung des strahlentherapeutischen Vorgehens verbunden.

Mit diesen Ergebnissen zur Detektionsrate und dem Einfluss auf das strahlentherapeutische Vorgehen reiht sich die vorliegende Arbeit gut in die aktuelle Literatur ein und bestätigt erneut den Nutzen der PSMA PET/CT insbesondere bei postoperativen Patienten. Aufgrund der vorliegenden Daten vor allem zur Wertigkeit der PSMA PET/CT in der postoperativen Situation [64, 67-75] hat die Empfehlung zur Durchführung einer PSMA PET/CT bei postoperativen Patienten mit biochemischer

Persistenz oder Rezidiv bereits in einigen Leitlinien Einzug gehalten, so etwa in der Leitlinie der europäischen Gesellschaft für Urologie und in der deutschen S3-Leitlinie.

8. Ergebnisse der PSMA PET/CT basierten Radiotherapie bei Patienten mit PSA-Persistenz und -Rezidiv nach radikaler Prostatektomie

N.-S. Schmidt-Hegemann, W. P. Fendler, H. Ilhan, A. Herlemann, A. Buchner, C. Stief, C. Eze, P. Rogowski, M. Li, P. Bartenstein, U., Ganswindt, C. Belka
Outcome after PSMA PET/CT based radiotherapy in patients with biochemical persistence or recurrence after radical prostatectomy.
Radiation Oncology, 2018; 13:37. (IF: 2.862)

Gerade bei Patienten mit biochemischer Persistenz oder Rezidiv hat sich die PSMA PET/CT im Vergleich zu konventionellen Bildgebungen, wie die CT oder MRT [55, 76] und die Cholin PET/CT [77] als Goldstandard erwiesen. Wie unsere eigenen Auswertungen und diejenigen anderer Autoren gezeigt haben, erfolgt auf Grundlage der PSMA PET/CT eine Änderung des therapeutischen Vorgehens in 33,8 - 76% der Patienten mit biochemischen Rezidiv oder Persistenz [62, 64, 72, 73, 78-81]. Im Gegensatz zu konventionellen Bildgebungen ist die PSMA PET/CT in der Lage, bereits bei niedrigen PSA-Werten von 0,51 - 1,0 ng/ml in 58,3% ein makroskopisches, PET-positives Rezidiv bei Patienten mit PSA-Persistenz oder Rezidiv nachzuweisen [58, 61, 82-85]. Aus retrospektiven Daten ist ferner bekannt, dass eine höhere Gesamtdosis der Bestrahlung mit einer Risikoreduktion eines biochemischen Rezidivs einhergeht [86]. Dies geht laut den Ergebnissen der SAKK 09/10 Studie, in welcher Patienten zwischen 64 Gy versus 70 Gy im Bereich der Prostataloge randomisiert worden sind, auch nicht mit einem Unterschied in der gastrointestinalen und urogenitalen Akuttoxizität Grad 2 und 3 einher [87]. Dank der PSMA PET/CT Bildgebung ist eine Dosisescalation im Bereich von Tumorrezidiven nun präziser und früher möglich und ist potentiell mit einer Verbesserung des biochemisch Rezidiv freien Überlebens assoziiert. Um dieser Hypothese nachzugehen, wurden alle Patienten, die seit Einführung der PSMA PET/CT Bildgebung eine PSMA PET/CT gestützte Radiotherapie bei PSA-Persistenz oder -Rezidiv erhalten haben hinsichtlich des biochemisch Rezidiv freien Überlebens ausgewertet.

Insgesamt wurde seit Februar 2014 bei 176 Patienten eine PSMA PET/CT vor Radiotherapie durchgeführt. 129/176 Patienten hatten die PSMA PET/CT entweder aufgrund von biochemischer Persistenz (52%) oder Rezidiv (48%) nach radikaler Prostatektomie erhalten und hatten keinen Nachweis von Fernmetastasen in der

PET/CT. Patienten mit biochemischer Persistenz hatten signifikant häufiger ein Hochrisiko-Prostatakarzinom im Vergleich zu Patienten mit biochemischem Rezidiv, die vor allem ein Niedrig- bzw. intermediäres Risiko ihres Prostatakarzinoms aufwiesen.

Ferner unterschieden sich die Patienten mit biochemischem Rezidiv von denen mit biochemischer Persistenz auch hinsichtlich dessen, dass sie alle postoperativ PSA-negativ waren sowie ein signifikant längeres Zeitintervall zwischen radikaler Prostatektomie und Zeitpunkt der PSMA PET/CT (61 vs. 8 Monate) bestand. Insgesamt wies der Großteil der Patienten PET-positive Befunde (78/129; 60%) auf: Patienten mit biochemischem Rezidiv waren insgesamt signifikant häufiger PSMA PET-negativ als Patienten mit biochemischer Persistenz (50% vs. 30%) und falls sie einen PET-positiven Befund aufwiesen, handelte es sich hierbei signifikant häufiger um ein Lokalrezidiv (26% vs. 12%). Im Vergleich dazu, hatten Patienten mit biochemischer Persistenz signifikant häufiger PET-positive Lymphknotenmetastasen mit (13% vs. 5%) oder ohne zusätzlichen Lokalrezidiv im Bereich der Prostataloge (45% vs. 19%). Ferner waren die PSA-Werte bei Patienten ohne Nachweis eines PSMA PET-positiven Befundes signifikant niedriger (76% dieser Patienten hatten einen PSA-Wert $\leq 0,5$ ng/ml) als bei Patienten mit einem PET-positiven Befund (74% dieser Patienten hatten einen PSA-Wert $> 0,5$ ng/ml). Alle Patienten wurden mittels IMRT oder VMAT basierter Radiotherapie in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am Klinikum der Universität München, LMU behandelt (Abbildung 10): Die Prostataloge wurde hierbei im Median mit 66,0 Gy (63 - 66 Gy) und die pelvinen Lymphabflusswege bei Nachweis von PET-positiven Lymphknoten mit 50,4 Gy (45 - 52,3 Gy) mit simultan integrierten Boost dieser Lymphknoten (mediane Gesamtdosis 61,6 Gy; 53,2-66Gy) bestrahlt. Im Falle eines PET-positiven Lokalrezidivs wurde dieses ebenfalls simultan integriert mit einer medianen Gesamtdosis von 70 Gy (66 - 70,6 Gy) bestrahlt. Eine antihormonelle Therapie wurde allen Patienten mit PET-positiven Befund empfohlen. Diese wurde bei 73 Patienten folglich durchgeführt, 5 Patienten lehnten diese aber ab. 59% (43/73) der Patienten mit konkomitanter, antihormoneller Therapie beendeten diese im Median nach 5 (2-25) Monaten.

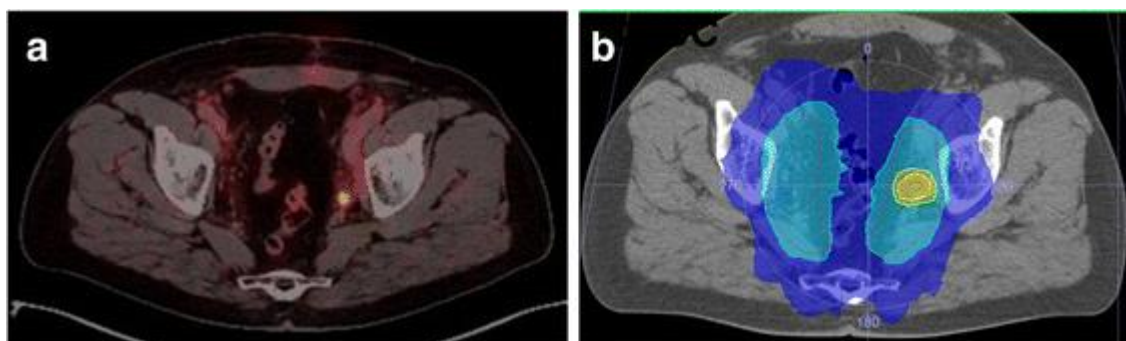


Abbildung 10: PSMA PET/CT und Zielvolumen mit simultan integrierten Boost eines PET-positiven Lymphknoten

Die mediane Nachbeobachtungszeit aller Patienten lag bei 20 (3 - 42) Monaten. Nach Durchführung der Strahlentherapie betrug der mediane PSA-Wert 0,07 ng/ml (<0,03 - 13,71 ng/ml) und 81% aller Patienten hatten einen PSA-Wert $\leq 0,2$ ng/ml. Zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung war der mediane PSA-Wert 0,07 ng/ml (<0,03 - 35 ng/ml) und 84% der Patienten hatten einen PSA-Wert $\leq 0,2$ ng/ml (Abbildung 11a). Betrachtet man nur die Patienten (91 Patienten) ohne laufende, antihormonelle Therapie zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung, so hatten 85% dieser Patienten einen PSA-Wert $\leq 0,2$ ng/ml (Abbildung 11b). Bei Patienten (45 Patienten) mit PET-positiven Befund, die zum Ende der Nachbeobachtung die antihormonelle Therapie bereits abgesetzt oder initial abgelehnt hatten, betrug der mediane PSA-Wert 0,05 ng/ml (<0,03 - 35 ng/ml). 89% all dieser Patienten und 94% der Patienten davon mit biochemischem Rezidiv im Vergleich zu 82% der Patienten mit biochemischer Persistenz hatten einen PSA-Wert $\leq 0,2$ ng/ml ($p= 0,0019$; Abbildung 11d) zum Ende der Nachbeobachtungszeit. Patienten mit biochemischer Persistenz standen ferner signifikant häufiger unter antihormoneller Therapie zum Ende der Nachbeobachtung als Patienten mit biochemischem Rezidiv (93% vs. 7%, $p < 0,05$). Fernmetastasen traten lediglich in der Gruppe der Patienten mit biochemischer Persistenz auf (14/67 Patienten). Zum Ende der Nachbeobachtung war keiner der Patienten verstorben. Univariat war ein PSA-Wert nach Strahlentherapie von $\leq 0,1$ ng/ml und zur Gruppe der Patienten mit biochemischem Rezidiv gehörig zu sein signifikant mit einem biochemisch Rezidiv freien Überleben verbunden. Multivariat ließ sich dies nur für den PSA-Wert nach Strahlentherapie von $\leq 0,1$ ng/ml nachweisen.

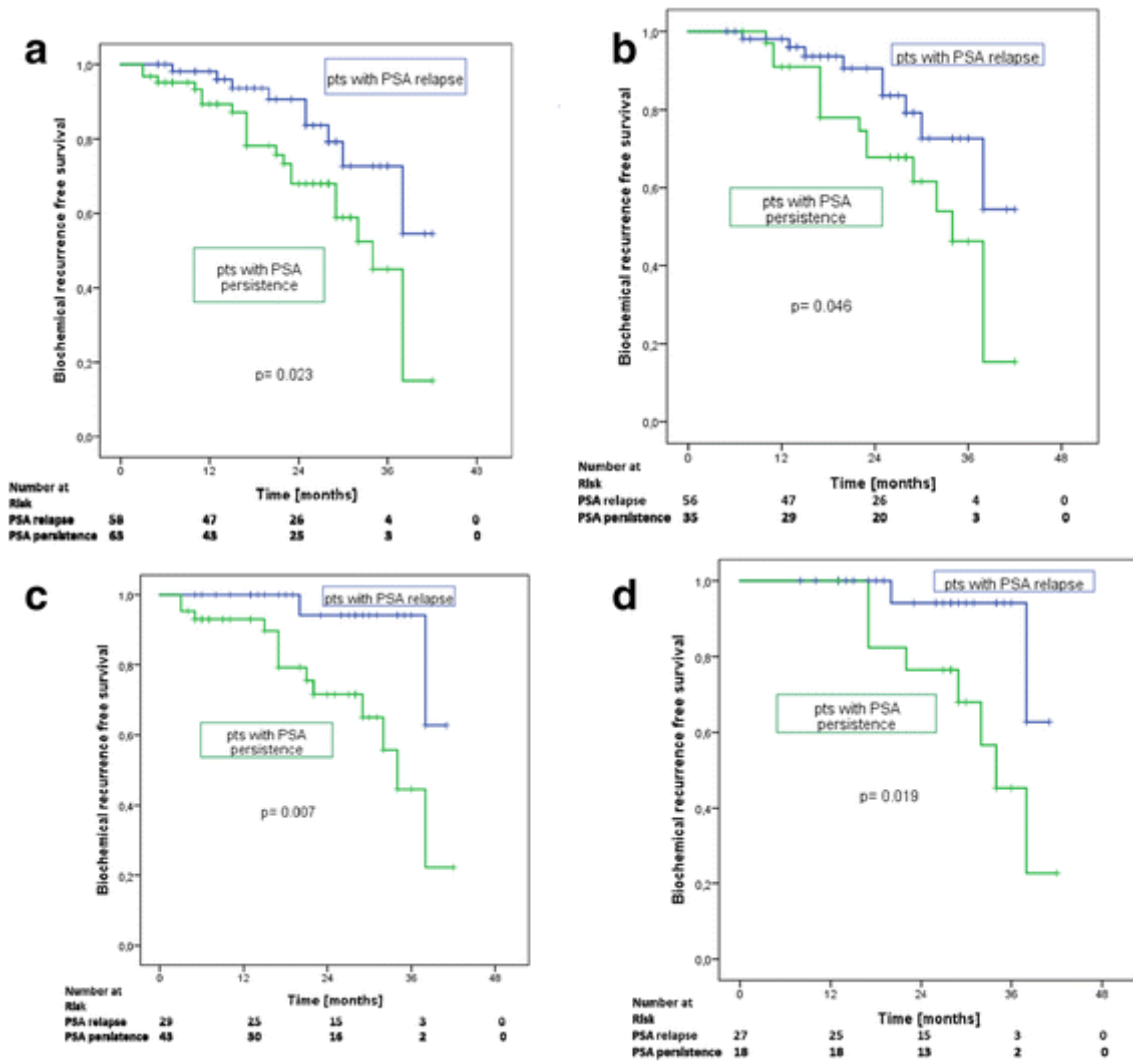


Abbildung 11: PSA Rezidiv freies Überleben (PSA $\leq 0,2$ ng/ml) aller Patienten a), aller Patienten ohne anti-hormonelle Therapie b), von Patienten mit PET-positiven Befund c), von Patienten mit PET-positiven Befund ohne anti-hormonelle Therapie d)

Die vorliegende Kohorte von Patienten mit biochemischer Persistenz oder Rezidiv reiht sich gut in die aktuelle Literatur ein: Gerade bei Patienten mit biochemischem Rezidiv, weist die PSMA PET/CT häufig Befunde außerhalb der Prostataloge auf, in unserem Patientengut waren dies 5% bzw. 19% der Patienten mit biochemischen Rezidiv, die entweder pelvine Lymphknotenmetastasen mit bzw. ohne Lokalrezidiv im Bereich der Prostataloge hatten [57, 61]. Diese Patienten wären mit der alleinigen Bestrahlung der Prostataloge dementsprechend nicht adäquat behandelt worden. Erwartungsgemäß lag die Rate an pelvinen Lymphknotenmetastasen mit bzw. ohne Lokalrezidiv bei den Patienten mit biochemischer Persistenz signifikant höher (13% bzw. 45%). Dies führt insgesamt zu der bekannt hohen Änderung des therapeutischen Vorgehens in Hinblick auf eine Vergrößerung des Bestrahlungsvolumens, einer Dosisescalation im Bereich von makroskopischen Rezidiven und den Start einer anti-hormonellen Therapie [72, 73, 78, 79, 88, 89]. Ferner ist die PSMA PET/CT bereits bei niedrigen PSA-Werten von kleiner 1,0 ng/ml einsetzbar, und erlaubt damit die Strahlentherapie bei PSA-Werten zu beginnen, welche noch als eine kurable

Gesamtsituation angesehen werden [28, 58]. Alle hier eingeschlossenen Patienten erhielten eine mittels PSMA PET/CT individualisierte Strahlentherapie: Bei fehlendem Nachweis eines PET-positiven Befundes wurde lediglich die Prostataloge bestrahlt. Im Falle eines Lokalrezidivs im Bereich der Prostataloge erfolgte hier eine Dosisescalation. Ebenso wurden die pelvinen Lymphabflusswege bei Nachweis von PET-positiven Lymphknotenmetastasen miteingeschlossen und entsprechend diese ebenfalls mit einem simultan integrierten Boost bedacht. Entsprechend der Datenlage zur postoperativen Radiotherapie in Kombination mit antihormoneller Therapie bei pathologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen [45, 90], wurde den Patienten bei Nachweis von PET-positiven Befunden die antihormonelle Therapie konkomitant zur Strahlentherapie und insgesamt für zwei Jahre empfohlen. In der Praxis wurde bei 73 Patienten zwar eine antihormonelle Therapie gestartet, diese wurde aber bei ca. Zwei-Drittel der Patienten nach einer medianen Zeit von 5 Monaten (2 - 25) auf Patientenwunsch hin beendet. Aufgrund der medianen Nachbeobachtungszeit von immerhin 20 Monaten und der Gesamtzahl von 129 Patienten in der vorliegenden Kohorte bestätigt diese retrospektive Arbeit den Einfluss der PSMA PET/CT auf das onkologische Ergebnis und ist in Einklang mit den bislang noch recht spärlich vorliegenden Daten zur Wertigkeit der PSMA PET/CT bei Patienten mit biochemischer Persistenz oder Rezidiv [91-95]. Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die PSMA PET-basierte Radiotherapie bei Patienten mit biochemischer Persistenz oder Rezidiv bei einer hohen Anzahl von Patienten, immerhin bei 84%, zu einem biochemisch Rezidiv freien Überleben nach 20 Monaten Nachbeobachtungszeit führt. Betrachtet man die Patienten mit PET-positiven Befund ohne antihormonelle Therapie zum Ende der Nachbeobachtung (45 Patienten), welche die interessanteste Subgruppe darstellt, so waren hier 89% der Patienten PSA Rezidiv frei ($PSA \leq 0,2$ ng/ml). Trennt man diese Gruppe noch nach biochemischer Persistenz und Rezidiv auf, so wird das Ergebnis noch eindrucksvoller - 94% der Patienten mit biochemischem Rezidiv vs. 82% der Patienten mit biochemischer Persistenz waren zum Ende der Nachbeobachtungszeit Rezidiv frei. Das spiegelt das zu erwartende Ergebnis in der PSMA PET/CT wider, in welcher Patienten mit biochemischem Rezidiv signifikant mehr Lokalrezidive im Bereich der Prostataloge und Patienten mit biochemischer Persistenz signifikant mehr pelvine Lymphknotenmetastasen aufwiesen. Auch wenn die PSMA PET/CT aktuell die beste Bildgebung darstellt, werden zum Beispiel Lymphknotenmetastasen von einer Größe von kleiner 4 mm [55, 96] oder Läsionen in der Nähe der Prostataloge aufgrund der Radioaktivitätskonzentration im Bereich der Harnblase schlecht dargestellt [97, 98]. Folglich haben ein Drittel der Patienten ohne PET-positiven Befund zum Ende der Nachbeobachtungszeit ein biochemisches Rezidiv ($PSA > 0,2$ ng/ml) gehabt. Aufgrund der bestehenden Daten, dass eine Strahlentherapie im postoperativen Bereich besonders bei niedrigen PSA-Werten erfolgreich ist, sollte es

laut der aktuellen S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom nicht dazu führen, dass die Radiotherapie aufgeschoben wird, bis PSA-Werte erreicht werden, bei welchen in der PSMA PET/CT mit hoher Wahrscheinlichkeit ein makroskopisches Rezidiv visualisiert wird [10, 28, 99].

Zusammenfassend zeigt die vorliegende Arbeit, dass die PSMA PET/CT bei der Mehrzahl der Patienten mit biochemischer Persistenz oder Rezidiv eine individualisierte Radiotherapie mit einer hohen, biochemischen Kontrollrate bedingt. Nach 20 Monaten, hatten fast 90% der Patienten mit PET-positiven Befund und ohne zeitgleich laufender, antihormoneller Therapie keinen Nachweis eines biochemischen Rezidivs zum Ende der Nachbeobachtungszeit.

9. Ergebnisse der PSMA PET/CT basierten Radiotherapie bei Patienten mit PSA-Rezidiv nach radikaler Prostatektomie - eine retrospektive Auswertung der Kliniken für Strahlentherapie an der Universität Freiburg und am Klinikum der Universität München

N.-S. Schmidt-Hegemann, C. Stief, T. H. Kim, C. Eze, S. Kirste, I. Strouthos, M. Li, W. Schultze-Seemann, H. Ilhan, W. P. Fendler, P. Bartenstein, A. L. Grosu, U. Ganswindt, C. Belka, P. T. Meyer, C. Zamboglou

Outcome after PSMA PET/CT based salvage radiotherapy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: a bi-institutional retrospective analysis.

Journal of Nuclear Medicine, 2019; 60:227-233. (IF: 7.439)

Im Vergleich zu Patienten mit biochemischer Persistenz haben Patienten mit biochemischem Rezidiv häufig einen onkologisch günstigeren Verlauf und sind in der Regel eine homogenere Subgruppe von postoperativen Patienten mit Prostatakarzinom. Bei biochemischen Rezidiv wird eine Dosisescalation von bis zu 70 Gy im Bereich der Prostataloge empfohlen [100]. Aufgrund der PSMA PET/CT mit der Möglichkeit zur Visualisierung von Tumorrezidiven bereits bei niedrigen PSA-Werten von 0,2 - 0,5 ng/ml zu 58% und von 0,5 - <1 ng/ml zu 73%, ist eine Dosisescalation nun im Bereich der Tumorrezidive häufig möglich. Dies führt folglich zu einer Individualisierung des strahlentherapeutischen Vorgehens im Sinne von eben einer Dosisescalation im Bereich der Tumorrezidive oder auch Vergrößerung des Bestrahlungsvolumens oder Einleitung einer zur Strahlentherapie konkomitanten antihormonellen Therapie, wie es in der prä-PSMA PET/CT Ära bei Patienten mit biochemischen Rezidiv ohne Visualisierung der Tumorrezidive nicht möglich gewesen ist. Potenziell geht diese PSMA PET/CT gestützte Intensivierung der Therapie auch

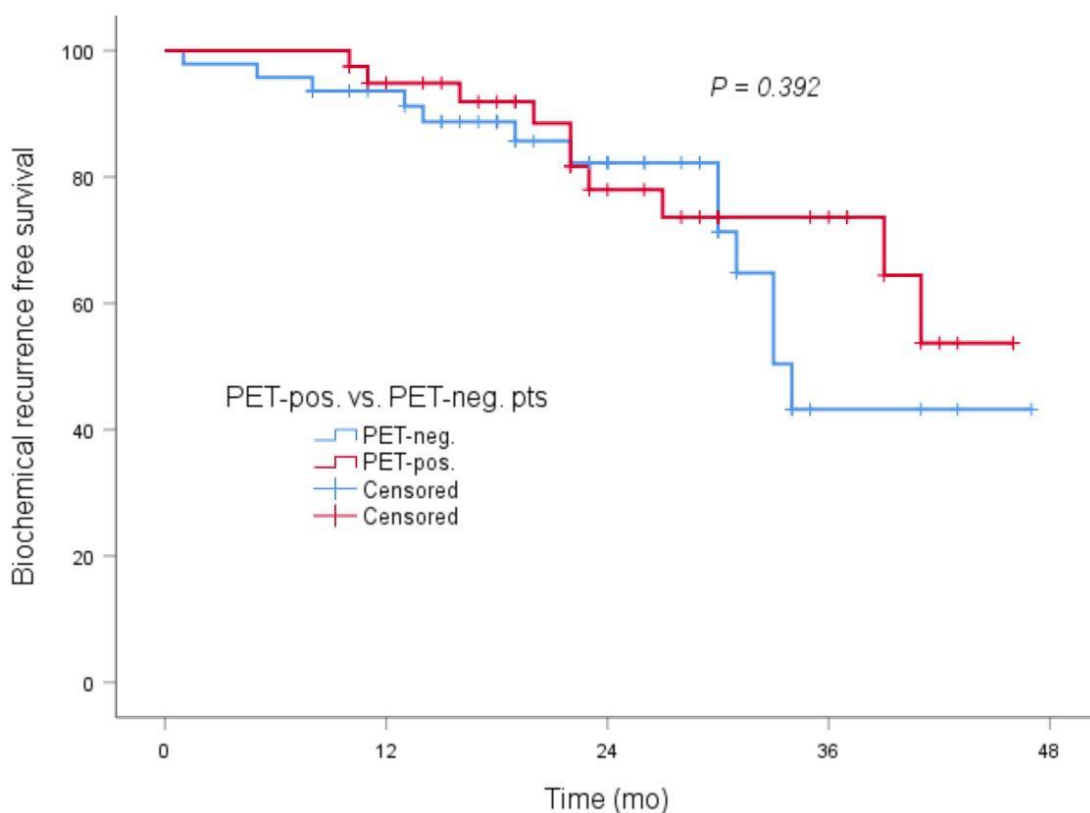
mit einer Verbesserung der onkologischen Ergebnisse bei Patienten mit biochemisch rezidiviertem Prostatakarzinom einher. Um diese Hypothese zu überprüfen, wurden zusammen mit der Klinik für Strahlentherapie der Universität Freiburg 90 Patienten mit biochemischen Rezidiv ohne Nachweis von Fernmetastasen in der PSMA PET/CT ausgewertet und mit Arbeiten zur Salvage-Radiotherapie beim Prostatakarzinom der prä-PSMA PET/CT Ära verglichen.

Von den 90 so ausgewerteten Patienten zeigte sich bei 53% der Patienten kein PET-positiver Befund in der PSMA PET/CT. Bei Nachweis eines PET-positiven Befundes, zeigten sich primär Lokalrezidive (24/42; 27%), gefolgt von pelvinen Lymphknotenmetastasen (12/42; 13%) oder einer Kombination aus Lokalrezidiv und pelvinen Lymphknotenmetastasen (6/42; 7%). Erwartungsgemäß lag der PSA-Wert zum Zeitpunkt der PSMA PET/CT bei Patienten mit PET-positiven Befund (70% der Patienten hatten einen PSA-Wert $>0,5$ ng/ml) signifikant höher als bei Patienten mit PET-negativen Befund (81% dieser Patienten hatten einen PSA-Wert $\leq 0,5$ ng/ml).

Bei Nachweis von PET-positiven Rezidiven wurde eine antihormonelle Therapie konkomitant zur Strahlentherapie empfohlen. Diese wurde bei 25 der 42 PET-positiven Patienten (60%) durchgeführt. 23 dieser 25 Patienten beendeten die antihormonelle Therapie bereits nach im Median 5 Monaten (2 - 23 Monate) und 17 der 42 PET-positiven Patienten ließen keine antihormonelle Therapie durchführen. Bei einem Patienten ohne PET-positiven Rezidiv wurde aufgrund von einem Gleason Score von 9 und einem lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom von pT3b konkomitant zur Strahlentherapie eine antihormonelle Therapie durchgeführt. In Bezug auf die Radiotherapie erhielten alle Patienten außer einem eine Bestrahlung der Prostataloge (mediane Gesamtdosis 66 Gy, 59,4 - 70,2 Gy) und im Falle von PET-positiven Lymphknotenmetastasen ebenfalls eine Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege (Gesamtdosis 45 - 50,4 Gy). PET-positive, pelvine Lymphknotenmetastasen oder Lokalrezidive im Bereich der Prostataloge wurden entweder sequentiell oder simultan dosiseskaliert bestrahlt.

Die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 23 Monaten. Der mediane PSA-Nadir nach Strahlentherapie lag bei 0,07 ng/ml ($<0,03$ - 1,18 ng/ml). Zum Ende der Nachbeobachtungszeit betrug der mediane PSA-Wert 0,07 ng/ml ($<0,03$ - 4,92 ng/ml) und 78% der Patienten hatten einen PSA-Wert von $\leq 0,2$ ng/ml. 23 der 26 Patienten (88%), die konkomitant zur Strahlentherapie eine antihormonelle Therapie durchführen ließen, beendeten diese im Median 19 Monate (2 - 36) vor der letzten PSA-Messung. Neunundsechzig der 87 Patienten (80%) ohne antihormonelle Therapie zum Ende der Nachbeobachtungszeit hatten einen PSA-Wert von $\leq 0,2$ ng/ml. Ferner bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit oder ohne PET-positiven Befunden vor Durchführung der Radiotherapie hinsichtlich des

biochemisch Rezidiv freien Überlebens zum Ende der Nachbeobachtungszeit (78% vs. 82%, $p = 0,392$; Abbildung 12).



Number at risk	PET-pos.	40	28	16	4	0
	ADT	25	6	2	-	-
	PET-neg.	47	39	23	3	0
	ADT	1	0	0	0	0

Abbildung 12: Biochemisch Rezidiv freies Überleben der PET-positiven vs. PET-negativen Patienten ohne laufende, antihormonelle Therapie am Ende der Nachbeobachtungszeit

Ein signifikanter Zusammenhang für ein biochemisch Rezidiv freies Überleben konnte uni- und multivariat nur für einen postoperativen PSA Nadir von $\leq 0,1$ ng/ml im Vergleich zu weiteren tumor- oder behandlungsspezifischen Faktoren bestätigt werden.

Behandlungsassoziierte, akute Nebenwirkungen Grad 2, erhoben mittels den „Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.03“, hatten 12 der 90 Patienten (13%) im urogenitalen und 14 der 90 Patienten (16%) im gastrointestinalen Bereich. Urogenitale und gastrointestinale Spättoxizität Grad 2 konnte bei jeweils 12 (13%) bzw. 3 (3%) der 90 Patienten erhoben werden. Insgesamt gab es 2 Patienten mit einer urogenitalen Spättoxizität Grad 3 - der eine mit einer radiogen bedingten Zystitis und der andere mit einer Harninkontinenz.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu überprüfen ob die PSMA PET/CT basierte Individualisierung der Bestrahlung bei Patienten mit biochemischem Rezidiv auch zu einer Verbesserung des biochemisch Rezidiv freien Überlebens führt. Zum Ende der Nachbeobachtungszeit von im Median 23 Monaten hatten 78% der Patienten einen PSA-Wert von $\leq 0,2$ ng/ml. Wenn man die vorliegende Analyse auf Patienten ohne laufende, antihormonelle Therapie zum Ende der Nachbeobachtungszeit begrenzt, so waren sogar 80% der Patienten biochemisch Rezidiv frei (PSA $\leq 0,2$ ng/ml). Es gibt zahlreiche Studien in der prä-PSMA PET/CT Ära zum biochemisch Rezidiv freien Überleben nach Strahlentherapie bei Patienten mit biochemischen Rezidiv, auch wenn sich diese in Hinblick auf eine konkomitante antihormonelle Therapie oder eine zusätzliche Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege stark unterscheiden: Hier rangierte das biochemisch Rezidiv freie Überleben zwischen 55 und 80% nach zwei Jahren [101-107] und folglich liegen die Ergebnisse der PSMA PET/CT basierten Strahlentherapie der vorliegenden Kohorte weit im oberen Bereich. Die im Vergleich zu den Studien der prä-PSMA PET/CT Ära so günstigen Ergebnisse sind am ehesten zu einem bedingt durch die PSMA PET/CT basierte Intensivierung der Strahlentherapie in Hinblick auf Dosis, Volumen und konkomitante Hormontherapie sowie zum anderen durch den Ausschluss von Patienten mit Fernmetastasen und den Beginn der Radiotherapie bei einem niedrigen PSA-Wert von im Median 0,44 ng/ml. Vergleicht man die vorliegende Arbeit mit anderen zur Salvage-Strahlentherapie in der PSMA PET/CT Ära, so sind unsere Ergebnisse ähnlich gut bzw. aufgrund der oben beschriebenen Selektion besser [91, 92]. Besonders hervorzuheben in der vorliegenden Arbeit ist es, dass das Vorliegen eines PET-positiven Rezidivs nicht mit einem schlechteren biochemisch Rezidiv freien Überlebens im Vergleich zu Patienten ohne PET-positiven Rezidiv einherging. Dies spricht dafür, dass die PSMA PET/CT basierte Individualisierung der Strahlentherapie die Prognose von PET-positiven Patienten derer PET-negativer Patienten erfolgreich angeglichen hat. Die vorliegende Arbeit bestätigt insofern, dass die PSMA PET/CT eine Individualisierung der Therapie ermöglicht und damit zu onkologisch im Vergleich günstigen Ergebnissen führt. Im Rahmen einer Phase III Studie in den USA wird die PSMA PET/CT nun bei Patienten mit biochemischem Rezidiv randomisiert und somit ihre Wertigkeit in Bezug auf das biochemisch Rezidiv freie Überleben prospektiv getestet [108].

10. Zusammenfassung

Die hier zusammengefassten Arbeiten zur modernen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms konzentrieren sich auf die Individualisierung und technische Optimierung der Strahlentherapie vor allem mittels neuartiger Bildgebungsverfahren: Mittels der Cholin PET/CT wurde ein anatomischer Atlas der Verteilung der PET-positiven Lymphknoten erstellt und dieser mit den Empfehlungen der „Radiation Therapy Oncology Group“ (RTOG) zum Bestrahlungsvolumen der pelvinen Lymphabflusswege verglichen. Dies zeigte auf, dass Lymphknotenmetastasen auch häufig außerhalb des RTOG Bestrahlungsvolumens auftreten, so dass eine PET/CT zum Staging vor Strahlentherapie eine Individualisierung des Bestrahlungsvolumens erlaubt [109].

Mit Einführung der PSMA PET/CT wurde diese „neuartige“ Bildgebung in Hinblick auf Detektionsrate und Muster der PSMA PET-positiven Läsionen vor Durchführung einer Radiotherapie sowie deren Einfluss auf das strahlentherapeutische Vorgehen eingehend untersucht [81, 110]. Hier zeigte sich eine hohe Detektionsrate mit 41,2% für den für ein kurativ strahlentherapeutisches Vorgehen interessanten PSA-Bereich von 0,21–0,5 ng/ml. Erwartungsgemäß wurde durch die PSMA PET/CT und damit dem Zugewinn an Information in Hinblick auf das Vorliegen von Lokalrezidiven, Lymphknoten- oder auch Fernmetastasen eine Änderung des strahlentherapeutischen Vorgehens insbesondere bei postoperativen Patienten im Vergleich zu primären Patienten beobachtet. Multivariat waren hier ein Gleason Score >7b, ein PSA-Wert von $\geq 0,5$ ng/ml und zu der Gruppe der postoperativen Patienten gehörig zu sein signifikant mit einer Änderung des strahlentherapeutischen Vorgehens verbunden.

Um den onkologischen Nutzen der PSMA PET/CT für den Patienten beurteilen zu können, wurde ferner ausgewertet, ob die Intensivierung der Therapie aufgrund der nun visualisierbaren, PSMA PET-positiven Läsionen sich auch in ein besseres biochemisch rezidivfreies Überleben übersetzen lässt [111, 112]. In einem gemischten Kollektiv aus Patienten mit persistierenden oder rezidivierenden PSA-Werten zeigte sich, dass nach 20 Monaten Nachbeobachtungszeit fast 90% der Patienten mit PET-positiven Befund und ohne zeitgleich laufender, antihormoneller Therapie zum Ende der Nachbeobachtungszeit frei vom Nachweis eines biochemischen Rezidivs waren.

Aufgrund des an der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie am Klinikum der Universität München untersuchten Patientenguts, welches vorallem postoperativ bei biochemischer Persistenz oder Rezidiv eine PSMA PET/CT erhalten hat und der daraus resultierenden großen Änderung des therapeutischen Vorgehens mit folglich verbessertem, biochemisch rezidivfreiem Überleben im Vergleich zu den Daten der prä-PSMA PET/CT Ära wird die Durchführung einer PSMA PET/CT gerade bei postoperativen Patienten als äußerst sinnvoll erachtet. Ferner konnte mittels des

Registers des Tumorzentrums München an einer Kohorte von 35595 Patienten mit Prostatakarzinom, welche zum Teil mit einer alleinig radikalen Prostataektomie, einer Kombination aus radikaler Prostatektomie und postoperativer Strahlentherapie und einer alleinigen Strahlentherapie behandelt worden waren, gezeigt werden, dass die Radiotherapie des Prostatakarzinoms die radiogen bedingte Zweittumorrates nicht eindeutig erhöht [113]. Dies hilft somit bei der Beratung und Aufklärung von Patienten vor primärer Radiotherapie. Aufgrund der vorliegenden Daten wird empfohlen, Patienten über ein geringfügiges Risiko für radiogen induzierte Zweittumoren aufzuklären und dieses in Kontext zu dem onkologischen Vorteil einer Behandlung zu stellen.

Anhand einer exemplarischen Kohorte an operierten Patienten mit lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom pT3a N0 R1 konnte nachgewiesen werden, dass der Salvage-Radiotherapie gegenüber der adjuvanten Radiotherapie häufig aktuell der Vorzug gegeben wird und dass bei unmittelbar postoperativ eher zurückhaltendem Einsatz einer adjuvanten Radiotherapie im Verlauf letztlich ein Großteil der Patienten (64%) einer Radiotherapie zugeführt werden muss [114]. Die Auswertung dieser „hauseigenen“ Patienten erleichtert die Beratung von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom hinsichtlich der Durchführung einer unmittelbar adjuvanten Radiotherapie versus Salvage-Radiotherapie. Patienten, welche zunächst ein abwartendes Verhalten mit regelmäßiger PSA-Kontrolle bevorzugen, kann die Empfehlung einer gewissen Wachsamkeit mit regelmäßiger PSA-Kontrolle sowie möglichst frühzeitiger Vorstellung bei PSA-Rezidiv mitgegeben werden, da eine lineare Abnahme des biochemisch Rezidiv freien Überlebens mit Anstieg des PSA-Wertes vor Salvage-Radiotherapie bekannt ist [28].

11. Literaturverzeichnis

1. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin 2017.
2. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *New Engl J Med.* 2016;375(15):1415-1424.
3. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int.* 2012;109:22-29.
4. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy ≥72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1–T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;58(1):25-33.
5. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *New Engl J Med.* 2016;375(15):1425-1437.
6. Johnston TJ, Shaw GL, Lamb AD, et al. Mortality Among Men with Advanced Prostate Cancer Excluded from the ProtecT Trial. *Eur Urol.* 2017;71(3):381-388.
7. Zietman AL, Bae K, Slater JD, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *J Clin Oncol.* 2010;28.
8. Zelefsky MJ, Pei X, Chou JF, et al. Dose Escalation for Prostate Cancer Radiotherapy: Predictors of Long-Term Biochemical Tumor Control and Distant Metastases–Free Survival Outcomes. *Eur Urol.* 2011;60(6):1133-1139.
9. Yu T, Zhang Q, Zheng T, et al. The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures. *PLOS ONE.* 2016;11(5):e0154499.
10. Wirth M, Berges R, Fröhner M, et al. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.;2018.
11. Ghilezan MJ, Jaffray DA, Siewerdsen JH, et al. Prostate gland motion assessed with cine-magnetic resonance imaging (cine-MRI). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(2):406-417.

12. Li M, Ballhausen H, Hegemann NS, et al. A comparative assessment of prostate positioning guided by three-dimensional ultrasound and cone beam CT. *Radiat Oncol.* 2015;10:82.
13. Ballhausen H, Li M, Hegemann NS, Ganswindt U, Belka C. Intra-fraction motion of the prostate is a random walk. *Phys Med Biol.* 2015;60(2):549-563.
14. Li M, Ballhausen H, Hegemann NS, et al. Comparison of prostate positioning guided by three-dimensional transperineal ultrasound and cone beam CT. *Strahlenther Onkol.* 2016.
15. Li M, Hegemann N-S, Manapov F, et al. Prefraction displacement and intrafraction drift of the prostate due to perineal ultrasound probe pressure. *Strahlenther Onkol.* 2017;193(6):459-465.
16. Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet.* 2005;366(9485):572-578.
17. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol.* 2009;27(18):2924-2930.
18. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant Radiotherapy for Pathological T3N0M0 Prostate Cancer Significantly Reduces Risk of Metastases and Improves Survival: Long-Term Followup of a Randomized Clinical Trial. *J Urol.* 2009;181(3):956-962.
19. Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *J Urol.* 2005;366(9485):572-578.
20. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet.* 2012;380(9858):2018-2027.
21. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, et al. Adjuvant Radiotherapy Versus Wait-and-See After Radical Prostatectomy: 10-year Follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 Trial. *Eur Urol.* 2014.
22. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2006;296(19):2329-2335.
23. Karl A, Buchner A, Tympner C, et al. Risk and timing of biochemical recurrence in pT3aN0/Nx prostate cancer with positive surgical margin - A multicenter study. *Radiother Oncol.* 2015;116(1):119-124.

24. Zaffuto E, Gandaglia G, Fossati N, et al. Early Postoperative Radiotherapy is Associated with Worse Functional Outcomes in Patients with Prostate Cancer. *J Urol*. 2017;197(3 Part 1):669-675.
25. Briganti A, Wiegel T, Joniau S, et al. Early Salvage Radiation Therapy Does Not Compromise Cancer Control in Patients with pT3N0 Prostate Cancer After Radical Prostatectomy: Results of a Match-controlled Multi-institutional Analysis. *Eur Urol*. 2012;62(3):472-487.
26. Fossati N, Karnes RJ, Boorjian SA, et al. Long-term Impact of Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy in pT3N0 Prostate Cancer Patients Treated with Radical Prostatectomy: Results from a Multi-institutional Series. *Eur Urol*. 2016.
27. Hegemann N-S, Morcinek S, Buchner A, Belka C, Ganswindt U. Effects of postoperative radiotherapy on pT3a R1-resected prostate cancer patients. *Strahlenther Onkol*. 2015;191:S8-S9.
28. Tendulkar RD, Agrawal S, Gao T, et al. Contemporary Update of a Multi-Institutional Predictive Nomogram for Salvage Radiotherapy After Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2016;34(30):3648-3654.
29. Murray L, Henry A, Hoskin P, Siebert F-A, Venselaar J. Second primary cancers after radiation for prostate cancer: a review of data from planning studies. *Radiat Oncol*. 2013;8(1):172.
30. Murray L, Henry A, Hoskin P, Siebert F-A, Venselaar J. Second primary cancers after radiation for prostate cancer: A systematic review of the clinical data and impact of treatment technique. *Radiother Oncol*. 2014;110(2):213-228.
31. Hegemann N-S, Ganswindt U, Dörr M, et al. Risk of second malignancies following radiotherapy for prostate cancer. 2015;191:S10.
32. Moiseenko V, Khvostunov IK, Hattangadi-Gluth JA, Muren LP, Lloyd DC. Biological dosimetry to assess risks of health effects in victims of radiation accidents: Thirty years after Chernobyl. *Radiother Oncol*. 2016;119(1):1-4.
33. Thompson DE, Mabuchi K, Ron E, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958-1987. *Radiat Res*. 1994;137(2 Suppl):S17-67.
34. Li CI, Nishi N, McDougall JA, et al. Relationship between radiation exposure and risk of second primary cancers among atomic bomb survivors. *Cancer Res*. 2010;70(18):7187-7198.
35. Grantzau T, Overgaard J. Risk of second non-breast cancer after radiotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 762,468 patients. *Radiother Oncol*. 2015;114(1):56-65.

36. Schaapveld M, Aleman BMP, van Eggermond AM, et al. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *New Engl J Med.* 2015;373(26):2499-2511.
37. Grantzau T, Thomsen MS, Væth M, Overgaard J. Risk of second primary lung cancer in women after radiotherapy for breast cancer. *Radiother Oncol.* 2014;111(3):366-373.
38. Müller AC, Ganswindt U, Bamberg M, Belka C. Risk of second malignancies after prostate irradiation? *Strahlenther Onkol.* 2007;183(11):605-609.
39. Wallis CJ, Mahar AL, Choo R, et al. Second malignancies after radiotherapy for prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016;352:i851.
40. Zelefsky MJ, Housman DM, Pei X, et al. Incidence of Secondary Cancer Development After High-Dose Intensity-Modulated Radiotherapy and Image-Guided Brachytherapy for the Treatment of Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(3):953-959.
41. Wiltink LM, Nout RA, Fiocco M, et al. No Increased Risk of Second Cancer After Radiotherapy in Patients Treated for Rectal or Endometrial Cancer in the Randomized TME, PORTEC-1, and PORTEC-2 Trials. *J Clin Oncol.* 2014.
42. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. Duration of Androgen Suppression in the Treatment of Prostate Cancer. *New Engl J Med.* 2009;360(24):2516-2527.
43. Lawton CAF, Lin X, Hanks GE, et al. Duration of Androgen Deprivation in Locally Advanced Prostate Cancer: Long-Term Update of NRG Oncology RTOG 9202. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;98(2):296-303.
44. Rusthoven CG, Carlson JA, Waxweiler TV, et al. The Impact of Definitive Local Therapy for Lymph Node-Positive Prostate Cancer: A Population-Based Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;88(5):1064-1073.
45. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, et al. Impact of Adjuvant Radiotherapy on Survival of Patients With Node-Positive Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(35):3939-3947.
46. Umbehre MH, Muntener M, Hany T, Sulser T, Bachmann LM. The role of 11C-choline and 18F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2013;64.
47. Martinez-Monge R, Fernandes PS, Gupta N, Gahbauer R. Cross-sectional nodal atlas: a tool for the definition of clinical target volumes in three-dimensional radiation therapy planning. *Radiol.* 1999;211:815-828.
48. Lawton CAF, Michalski J, El-Naqa I, et al. RTOG GU Radiation Oncology Specialists Reach Consensus on Pelvic Lymph Node Volumes for High-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(2):383-387.

49. Ganswindt U, Paulsen F, Corvin S, et al. Optimized coverage of high-risk adjuvant lymph node areas in prostate cancer using a sentinel node–based, intensity-modulated radiation therapy technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(2):347-355.
50. Meijer HJM, Fortuin AS, van Lin ENJT, et al. Geographical distribution of lymph node metastases on MR lymphography in prostate cancer patients. *Radiother Oncol.* 2013;106(1):59-63.
51. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, et al. PET imaging with a ⁶⁸Ga-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.
52. Eder M, Schafer M, Bauder-Wust U, et al. ⁶⁸Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconj Chem.* 2012;23.
53. Sweat SD, Pacelli A, Murphy GP, Bostwick DG. Prostate-specific membrane antigen expression is greatest in prostate adenocarcinoma and lymph node metastases. *Urol.* 1998;52.
54. 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(1):81-85.
55. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, et al. Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *J Urol.* 2016;195(5):1436-1443.
56. Herlemann A, Wenter V, Kretschmer A, et al. (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.
57. Calais J, Czernin J, Cao M, et al. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT mapping of prostate cancer biochemical recurrence following radical prostatectomy in 270 patients with PSA<1.0ng/ml: Impact on Salvage Radiotherapy Planning. *J Nucl Med.* 2017.
58. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel F, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the ⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(2):197-209.
59. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B. Evaluation of Hybrid ⁶⁸Ga-PSMA-Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy. *J Nucl Med.* 2015;56.

60. Ceci F, Uprimny C, Nilica B. (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.
61. van Leeuwen PJ, Stricker P, Hruby G, et al. (68) Ga-PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment. *BJU Int*. 2016;117(5):732-739.
62. Shakespeare TP. Effect of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography on the decision-making of radiation oncologists. *Radiat Oncol*. 2015;10.
63. Dewes S, Schiller K, Sauter K. Integration of (68)Ga-PSMA-PET imaging in planning of primary definitive radiotherapy in prostate cancer: a retrospective study. *Radiat Oncol*. 2016;11.
64. Sterzing F, Kratochwil C, Fiedler H. (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.
65. D'Amico AV, Whittington R, Schultz D, Malkowicz SB, Tomaszewski JE, Wein A. Outcome based staging for clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*. 1997;158(4):1422-1426.
66. <https://www.rtog.org/CoreLab/ContouringAtlases/ProstatePostOp.aspx>. Accessed 01.29.2018, 2018.
67. Koerber SA, Will L, Kratochwil C, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in Primary and Recurrent Prostate Carcinoma: Implications for Radiotherapeutic Management in 121 Patients. *J Nucl Med*. 2018.
68. Calais J, Fendler WP, Eiber M, et al. Impact of 68Ga-PSMA-11 PET/CT on the Management of Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence. *J Nucl Med*. 2018;59(3):434-441.
69. Calais J, Czernin J, Cao M, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT Mapping of Prostate Cancer Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy in 270 Patients with a PSA Level of Less Than 1.0 ng/mL: Impact on Salvage Radiotherapy Planning. *J Nucl Med*. 2018;59(2):230-237.
70. Roach PJ, Francis R, Emmett L, et al. The Impact of 68Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. *J Nucl Med*. 2018;59(1):82-88.
71. Hope TA, Aggarwal R, Chee B, et al. Impact of 68Ga-PSMA-11 PET on Management in Patients with Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2017;58(12):1956-1961.
72. Albisinni S, Artigas C, Aoun F, et al. Clinical impact of (68) Ga-prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography/computed

- tomography (PET/CT) in patients with prostate cancer with rising prostate-specific antigen after treatment with curative intent: preliminary analysis of a multidisciplinary approach. *BJU Int.* 2017;120(2):197-203.
73. Bluemel C, Linke F, Herrmann K, et al. Impact of 68Ga-PSMA PET/CT on salvage radiotherapy planning in patients with prostate cancer and persisting PSA values or biochemical relapse after prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;6(1):78.
 74. Frenzel T, Tienken M, Abel M, et al. The impact of [68Ga]PSMA I&T PET/CT on radiotherapy planning in patients with prostate cancer. *Strahlenther Onkol.* 2018;194(7):646-654.
 75. Shakespeare TP. Effect of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography on the decision-making of radiation oncologists. *Radiat Oncol.* 2015;10(1):1-4.
 76. Hernandez D, Salas D, Giménez D, et al. Pelvic MRI findings in relapsed prostate cancer after radical prostatectomy. *Radiat Oncol.* 2015;10(1):262.
 77. Morigi JJ, Stricker PD, Leeuwen PJ. Prospective comparison of 18F-fluoromethylcholine versus 68Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients who have rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy. *J Nucl Med.* 2015;56.
 78. Schiller K, Sauter K, Dewes S, et al. Patterns of failure after radical prostatectomy in prostate cancer - implications for radiation therapy planning after (68)Ga-PSMA-PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017.
 79. Afaq A, Alahmed S, Chen SH, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT impact on prostate cancer management. *J Nucl Med.* 2017.
 80. Hahl G, Sauter K, Schiller K, et al. (68) Ga-PSMA-PET for radiation treatment planning in prostate cancer recurrences after surgery: Individualized medicine or new standard in salvage treatment. *Prostate.* 2017;77(8):920-927.
 81. Schmidt-Hegemann N-S, Fendler WP, Buchner A, et al. Detection level and pattern of positive lesions using PSMA PET/CT for staging prior to radiation therapy. *Radiat Oncol.* 2017;12(1):176.
 82. Afshar-Oromieh A, Zechmann C, Malcher A, et al. Comparison of PET imaging with a 68Ga-labelled PSMA ligand and 18F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(1):11-20.
 83. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M. Evaluation of hybrid (6)(8)Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med.* 2015;56.
 84. Giesel F, Fiedler H, Stefanova M, et al. PSMA PET/CT with Glu-urea-Lys-(Ahx)-[68Ga(HBED-CC)] versus 3D CT volumetric lymph node assessment in

- recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(12):1794-1800.
85. Afshar-Oromieh A, Holland-Letz T, Giesel FL, et al. Diagnostic performance of (68)Ga-PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: evaluation in 1007 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(8):1258-1268.
86. Pisansky TM, Agrawal S, Hamstra DA, et al. Salvage Radiation Therapy Dose Response for Biochemical Failure of Prostate Cancer After Prostatectomy—A Multi-Institutional Observational Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016;96(5):1046-1053.
87. Ghadjar P, Hayoz S, Bernhard J, et al. Acute Toxicity and Quality of Life After Dose-Intensified Salvage Radiation Therapy for Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Prostatectomy: First Results of the Randomized Trial SAKK 09/10. *J Clin Oncol*. 2015;33(35):4158-4166.
88. Sterzing F, Kratochwil C, Fiedler H, et al. 68Ga-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):34-41.
89. Habl G, Sauter K, Schiller K, et al. 68Ga-PSMA-PET for radiation treatment planning in prostate cancer recurrences after surgery: Individualized medicine or new standard in salvage treatment. *Prostate*. 2017;77(8):920-927.
90. Briganti A, Karnes RJ, Da Pozzo LF, et al. Combination of adjuvant hormonal and radiation therapy significantly prolongs survival of patients with pT2-4 pN+ prostate cancer: results of a matched analysis. *Eur Urol*. 2011;59(5):832-840.
91. Zschaek S, Wust P, Beck M, et al. Intermediate-term outcome after PSMA-PET guided high-dose radiotherapy of recurrent high-risk prostate cancer patients. *Radiat Oncol*. 2017;12(1):140.
92. Emmett L, Van Leeuwen P, Nandurkar R, et al. Treatment outcomes from (68)GaPSMA PET CT informed salvage radiation treatment in men with rising PSA following radical prostatectomy: Prognostic value of a negative PSMA PET. *J Nucl Med*. 2017.
93. Henkenberens C, Klot CA, Ross TL. 68Ga-PSMA ligand PET/CT-based radiotherapy in locally recurrent and recurrent oligometastatic prostate cancer: early efficacy after primary therapy. *Strahlenther Onkol*. 2016;192.
94. Henkenberens C, Von Klot CA, Ross TL, et al. 68Ga-PSMA Ligand PET/CT-based Radiotherapy for Lymph Node Relapse of Prostate Cancer After Primary Therapy Delays Initiation of Systemic Therapy. *Anticancer Res*. 2017;37(3):1273-1279.

95. Habl G, Straube C, Schiller K, et al. Oligometastases from prostate cancer: local treatment with stereotactic body radiotherapy (SBRT). *BMC Cancer*. 2017;17(1):361.
96. van Leeuwen PJ, Emmett L, Ho B, et al. Prospective evaluation of 68Gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer. *BJU Int*. 2017;119(2):209-215.
97. Derlin T, Weiberg D, von Klot C, et al. 68Ga-PSMA I&T PET/CT for assessment of prostate cancer: evaluation of image quality after forced diuresis and delayed imaging. *Eur Radiol*. 2016;26(12):4345-4353.
98. Afshar-Oromieh A, Sattler LP, Mier W, et al. The Clinical Impact of Additional Late PET/CT Imaging with 68Ga-PSMA-11 (HBED-CC) in the Diagnosis of Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2017;58(5):750-755.
99. Pfister D, Bolla M, Briganti A. Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2014;65.
100. King CR. The dose–response of salvage radiotherapy following radical prostatectomy: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2016;121(2):199-203.
101. Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA*. 2004;291(11):1325-1332.
102. Ervandian M, Høyer M, Petersen SE, et al. Salvage radiation therapy following radical prostatectomy. A national Danish study. *Acta Oncologica*. 2016;55(5):598-603.
103. Goenka A, Magsanoc JM, Pei X, et al. Long-Term Outcomes After High-Dose Postprostatectomy Salvage Radiation Treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;84(1):112-118.
104. Stish BJ, Pisansky TM, Harmsen WS, et al. Improved Metastasis-Free and Survival Outcomes With Early Salvage Radiotherapy in Men With Detectable Prostate-Specific Antigen After Prostatectomy for Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(32):3864-3871.
105. Miyake M, Tanaka N, Asakawa I, et al. Proposed salvage treatment strategy for biochemical failure after radical prostatectomy in patients with prostate cancer: a retrospective study. *Radiat Oncol*. 2014;9:208.
106. Abugharib A, Jackson WC, Tumati V, et al. Very Early Salvage Radiotherapy Improves Distant Metastasis-Free Survival. *J Urol*. 2017;197(3, Part 1):662-668.

107. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, et al. Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *New Engl J Med.* 2017;376(5):417-428.
108. Calais J, Czernin J, Fendler WP, Elashoff D, Nickols NG. Randomized prospective phase III trial of (68)Ga-PSMA-11 PET/CT molecular imaging for prostate cancer salvage radiotherapy planning [PSMA-SRT]. *BMC cancer.* 2019;19(1):18-18.
109. Hegemann N-S, Wenter V, Spath S, et al. Distribution of prostate nodes: a PET/CT-derived anatomic atlas of prostate cancer patients before and after surgical treatment. *Radiat Oncol.* 2016;11(1):1-8.
110. Schmidt-Hegemann N-S, Chukwuka E, Minglun L, et al. Impact of 68Ga-PSMA-PET/CT on the radiotherapeutic approach for prostate cancer in comparison to CT – a retrospective analysis. *J Nucl Med.* 2018.
111. Schmidt-Hegemann N-S, Fendler WP, Ilhan H, et al. Outcome after PSMA PET/CT based radiotherapy in patients with biochemical persistence or recurrence after radical prostatectomy. *Radiat Oncol.* 2018;13(1):37.
112. Schmidt-Hegemann N-S, Stief C, Kim T-H, et al. Outcome After PSMA PET/CT–Based Salvage Radiotherapy in Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy: A 2-Institution Retrospective Analysis. *J Nucl Med.* 2019;60(2):227-233.
113. Hegemann NS, Schlesinger-Raab A, Ganswindt U, et al. Risk of second cancer following radiotherapy for prostate cancer: a population-based analysis. *Radiat Oncol.* 2017;12(1):2.
114. Hegemann N-S, Morcinek S, Buchner A, et al. Risk of biochemical recurrence and timing of radiotherapy in pT3a N0 prostate cancer with positive surgical margin. *Strahlenther Onkol.* 2016;192(7):440-448.

12. **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: VMAT („volumetric modulated arc therapy“)-Dosisverteilung: Radiotherapie der Prostata.....	4
Abbildung 2: 3D-Rekonstruktion aus Computertomographie und Ultraschall.....	6
Abbildung 3: a) Zeit zwischen Op bis Beginn der Radiotherapie; b) Zeit zwischen Op und Einleitung einer Hormontherapie; c und d) Zeit zwischen Op und biochemischen Rezidiv in Abhängigkeit von Gleason-Score und präoperativen PSA-Wert.....	9
Abbildung 4: Patienten Kohorte	11
Abbildung 5a-d: Kumulative Inzidenz des kolorektalen, des Bronchial-, des Blasen- und des nicht-malignem Melanom entsprechendem Hauttumors.....	12
Abbildung 6: Verteilung der PET-positiven Lymphknoten bei Patienten vor jeglicher Therapie a) und in der postoperativen Situation b) sowie Darstellung des Bestrahlungsvolumens der Lymphabflusswege analog der RTOG-Empfehlung (rot)..	14
Abbildung 7: Anatomische Verteilung der Lymphknotenstationen mit prozentualer Angabe aller PET-positiven Lymphknoten (n= 287) in den weißen Feldern, sowie Angabe der potenziell nicht erfassten Lymphknoten in roter Schrift.	15
Abbildung 8: Wahrscheinlichkeit eines PSMA PET-positiven Befundes in Abhängigkeit des PSA-Wertes zum Zeitpunkt der PSMA PET/CT	18
Abbildung 9: Aufschlüsselung der PET-positiven Befunde	19
Abbildung 10: PSMA PET/CT und Zielvolumen mit simultan integrierten Boost eines PET-positiven Lymphknoten	25
Abbildung 11: PSA Rezidiv freies Überleben (PSA \leq 0,2 ng/ml) aller Patienten a), aller Patienten ohne antihormonelle Therapie b), von Patienten mit PET-positiven Befund c), von Patienten mit PET-positiven Befund ohne antihormonelle Therapie d)	26
Abbildung 12: Biochemisch Rezidiv freies Überleben der PET-positiven vs. PET-negativen Patienten ohne laufende, antihormonelle Therapie am Ende der Nachbeobachtungszeit.....	30

13. Verzeichnis der Originalarbeiten

13.1 Originalarbeiten als Erstautor

1. **N.-S. Schmidt-Hegemann**, C. Stief, T. H. Kim, C. Eze, S. Kirste, I. Strouthos, M. Li, W. Schultze-Seemann, H. Ilhan, W. P. Fendler, P. Bartenstein, A. L. Grosu, U. Ganswindt, C. Belka, P. T. Meyer, C. Zamboglou
Outcome after PSMA PET/CT based salvage radiotherapy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: a bi-institutional retrospective analysis.
Journal of Nuclear Medicine, 2019; 60:227-233.
(IF: 7.439)
2. **N.-S. Schmidt-Hegemann**, C. Eze, M. Li, P. Rogowski, C. Schaefer, C. Stief, A. Buchner, C. Zamboglou, W. P. Fendler, U. Ganswindt, C. Cyran, P. Bartenstein, C. Belka, H. Ilhan
Impact of 68Ga-PSMA-PET/CT on the radiotherapeutic approach for prostate cancer in comparison to CT - a retrospective analysis.
Journal of Nuclear Medicine, 2018 (published online)
(IF: 7.439)
3. **N.-S. Schmidt-Hegemann**, W. P. Fendler, H. Ilhan, A. Herlemann, A. Buchner, C. Stief, C. Eze, P. Rogowski, M. Li, P. Bartenstein, U., Ganswindt, C. Belka
Outcome after PSMA PET/CT based radiotherapy in patients with biochemical persistence or recurrence after radical prostatectomy.
Radiation Oncology, 2018; 13:37.
(IF: 2.862)
4. **N.-S. Hegemann**, R. Koepple, F. Walter, D. Boeckle, W. P. Fendler, M. K. Angele, S. Boeck, C. Belka, F. Roeder
Neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer
Surgery improves locoregional control while response based on FDG-PET/CT predicts survival.
Strahlentherapie und Onkologie, 2018; 194:435-443.
(IF: 2.459)
5. **N.-S. Schmidt-Hegemann**, W.P. Fendler, A. Buchner, C. Stief, P. Rogowski, M. Niyazi, C. Eze, M. Li, P. Bartenstein, C. Belka, U. Ganswindt
Detection level and pattern of positive lesions using PSMA PET/CT for staging prior to radiation therapy.
Radiation Oncology, 2017; 12:176.
(IF: 2.26)
6. **N.-S. Hegemann**, A. Schlesinger-Raab, U. Ganswindt, C. Hörl, S.E. Combs, D. Hölzel, J.E. Gschwend, C. Stief, C. Belka, J. Engel
Risk of second cancer following radiotherapy for prostate cancer: a population-based analysis.
Radiation Oncology, 2017; 12:2.
(IF: 2.26)
7. **N.-S. Hegemann**, V. Wenter, S. Spath, N. Kusumo, M. Li, P. Bartenstein, W.P. Fendler, C. Stief, C. Belka, U. Ganswindt
Distribution of prostate nodes: a PET/CT-derived anatomic atlas of prostate cancer patients before and after surgical treatment.
Radiation Oncology, 2016; 11:37.
(IF: 2.35)

8. **N.-S. Hegemann**, S. Morcinek, A. Buchner, A. Karl, C. Stief, R. Knüchel, S. Corradini, M. Li, C. Belka, U. Ganswindt
Risk of biochemical recurrence and timing of radiotherapy in pT3a N0 prostate cancer with positive surgical margin.
Strahlentherapie und Onkologie, 2016; 192:440-448.
(IF: 2.735)

13.2 Originalarbeiten als Koautor

9. R. Shi, X. Bao, J. Weischenfeldt, C. Schaefer, P. Rogowski, **N.-S. Schmidt-Hegemann**, K. Unger, K. Lauber, X. Wang, A. Buchner, C. Stief, T. Schlomm, C. Belka, M. Li
A Novel Gene Signature-Based Model Predicts Biochemical Recurrence-Free Survival in Prostate Cancer Patients after Radical Prostatectomy.
Cancers, 2019; 18:12(1).
(IF: 6.162)
10. S.G.C. Kroeze, C. Henkenberens, **N.-S. Schmidt-Hegemann**, M.M.E. Vogel, S. Kirste, J. Becker, I.A. Burger, T. Derlin, P. Bartenstein, M. Eiber, M. Mix, C. la Fougère, H. Christiansen, C. Belka, S.E. Combs, A. L. Grosu, A. C. Müller, M. Guckenberger
Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography-detected Oligorecurrent Prostate Cancer Treated with Metastases-directed Radiotherapy: Role of Addition and Duration of Androgen Deprivation.
European Urology Focus, 2019 [Epub ahead of print] doi: 10.1016/j.euf.2019.08.012.
(IF: not yet available)
11. C. Eze, J. Taugner, O. Roengvoraphoj, **N.-S. Schmidt-Hegemann**, L. Käsmann, C. Wijaya, C. Belka, F. Manapov
Initial report on feasibility of PET/CT-based image-guided moderate hypofractionated thoracic irradiation in node-positive non-small cell lung Cancer patients with poor prognostic factors and strongly diminished lung function: a retrospective analysis.
Radiation Oncology, 2019; 4:14:163.
(IF: 1.99)
12. C. Zamboglou, T.F. Fassbender, L. Steffan, F. Schiller, T. Fechter, M. Carles, S. Kiefer, H. C. Rischke, K. Reichel, **N.-S. Schmidt-Hegemann**, H. Ilhan, A. F. Chirindel, G. Nicolas, C. Henkenberens, T. Derlin, P. Bronsert, P. Mavroidis, R. C. Chen, P. T. Meyer, J. Ruf, A. L. Grosu
Validation of different PSMA-PET/CT-based contouring techniques for intraprostatic tumor definition using histopathology as standard of reference.
Radiotherapy and Oncology, 2019; 141:208-213.
(IF: 3.59)
13. J. Calais, J. Czernin, M. S. Cao, A. U. Kishan, J. V. Hegde, N. Shaverdian, K. Sandler, F. I. Chu, C. R. King, M. L. Steinberg, I. Rauscher, **N.-S. Schmidt-Hegemann**, T. Poeppel, P. Hetkamp, F. Ceci, K. Herrmann, W. P. Fendler, M. Eiber, N. G. Nickols
Ga-68-PSMA-11 PET/CT mapping of prostate cancer biochemical recurrence after radical prostatectomy in 270 patients with a PSA level of less than 1.0 ng/mL: Impact on salvage radiotherapy planning.
Journal of Nuclear Medicine, 2018; 59:230-237.
(IF: 7.439)

14. F. Walter, D. Bockle, **N.-S. Schmidt-Hegemann**, R. Koepple, S. Gerum, S. Boeck, M. Angele, C. Belka, F. Roeder
Clinical outcome of elderly patients (≥ 70 years) with esophageal cancer undergoing definitive or neoadjuvant radio(chemo)therapy: A retrospective single center analysis.
Radiation Oncology, 2018; 13:93.
(IF: 2.862)
15. C. Eze, O. Roengvoraphoj, M. Dantes, R. Abdo, L. Käsmann, **N.-S. Schmidt-Hegemann**, C. Belka, F. Manapov
Prophylactic Cranial Irradiation for Patients with Small Cell Lung Cancer in Germany: Pattern of Care Survey.
Anticancer Research, 2018; 38:5261-5265.
(IF: 1.16)
16. M. Li, **N.-S. Hegemann**, F. Manapov, A. Kolberg, P.D. Thum, U. Ganswindt, C. Belka, H. Ballhausen
Prefraction displacement and intrafraction drift of the prostate due to perineal ultrasound probe pressure.
Strahlentherapie und Onkologie, 2017; 193:459-465.
(IF: 2.459)
17. M. Li, H. Ballhausen, **N.-S. Hegemann**, M. Reiner, S. Tritschler, C. Gratzke, F. Manapov, S. Corradini, U. Ganswindt, C. Belka
Comparison of prostate positioning guided by three dimensional transperineal ultrasound and cone beam CT.
Strahlentherapie und Onkologie, 2017; 193:221-228.
(IF: 2.735)
18. F. Manapov, C. Eze, M. Niyazi, O. Roengvoraphoj, M. Li, **N.-S. Hegemann**, G. Hildebrandt, R. Fietkau, C. Belka
Investigating a correlation between chemoradiotherapy schedule parameters and overall survival in a real-life LD SCLC patient cohort.
Journal of cancer, 2016; 7: 2012-2017.
(IF: 3.609)
19. M. Li, H. Ballhausen, **N.-S. Hegemann**, U. Ganswindt, F. Manapov, S. Tritschler, A. Roosen, C. Gratzke, M. Reiner, C. Belka
A comparative assessment of prostate positioning guided by three-dimensional ultrasound and cone beam CT.
Radiation Oncology, 2015; 10:82.
(IF: 2.83)
20. H. Ballhausen, M. Li, **N. S. Hegemann**, U. Ganswindt, and C. Belka
Intra-fraction motion of the prostate is a random walk.
Physics in Medicine and Biology, 2015; 60:549-563.
(IF: 2.6)

13.3 Kasuistiken/Case Reports

21. C. Eze, F. Manapov, C. Gratzke, **N.-S. Schmidt-Hegemann**, A. Jung, T. Kirchner, V. Heinemann, C. G. Stief, C. Belka, S. Boeck,
Concurrent radiotherapy and nivolumab in metachronous metastatic primary adenosquamous-cell carcinoma of the prostate.
European Journal of Cancer, 2018; 95:109-111.
(IF: 7.191)
22. C. Eze, **N.-S. Hegemann**, O. Roengvoraphoj, M. Dantes, F. Manapov
Concurrent Afatinib and whole-brain radiotherapy in exon 19-del-EGFR mutant lung adenocarcinoma: A case report and mini review of the literature.
Frontiers in oncology, 2017; 7:88.
(IF: 4.138)

13.4 Übersichtsartikel/Reviews

23. F. Manapov, L. Kaesmann, O. Roengvoraphoj, M. Dantes, **N.-S. Schmidt-Hegemann**, C. Belka, C. Eze
Prophylactic cranial irradiation in small-cell lung cancer: update on patient selection, efficacy and outcomes.
Lung cancer – targets and therapy, 2018; 9: 49-55.
(IF: 1.10)
24. **N.-S. Schmidt-Hegemann**, M. Li, C. Eze, C. Belka, U. Ganswindt
Radiation therapy of locally advanced prostate cancer.
Der Urologe, 2017; 56:1402-1409.
(IF:0.437)
25. **N.-S. Hegemann**, M. Guckenberger, C. Belka, U. Ganswindt, F. Manapov, M. Li
Hypofractionated radiotherapy for prostate cancer.
Radiation Oncology, 2014; 9:275.
(IF: 3.34)

13.5 Sonstige Veröffentlichungen

26. D. Bottke, D. Böhmer, S. Höcht, **N.-S. Schmidt-Hegemann**, S. Ott, U. Ganswindt, C. Bolenz, T. Wiegel
Rolle der kombinierten ADT und SRT nach radikaler Prostatektomie im primären Stadium pN0
Der Onkologe, 2019; 25:330-337
(IF: 0.193)
27. C. Eze, O. Roengvoraphoj, **N.-S. Schmidt-Hegemann**, L. Kasmann, M. Dantes, F. Manapov.
Chemoradiotherapy of stage III small-cell lung cancer: Can we further optimize multimodal treatment of N3 disease based on current evidence?
Clinical Respiratory Journal, 2018; 12:2534-2535
(IF: 2.211)

28. U. Ganswindt, **N.-S. Schmidt-Hegemann**
Aktuelle Therapieoptionen mit Bestrahlung und LHRHa-Androgendeprivationstherapie (ADT) beim lokal begrenzten (mittleres und hohes Risikoprofil) und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom
QuiP – Qualitätsinitiative Prostatakarzinom, 1/2018

29. **N.-S. Hegemann**, M. Li, C. Eze, C. Belka, U. Ganswindt
Biochemisches Rezidiv beim Prostatakarzinom: Salvage-Radiotherapie als zweite Chance auf Heilung – aktuelle Überlegungen.
Onkologie heute 03/2017.

30. **N.-S. Hegemann**, M. Li, C. Stief, C. Eze, U. Ganswindt, C. Belka
Definitive Radiotherapie beim Prostatakarzinom – Aktuelles.
Urologische Nachrichten 03/2017.

31. **N.-S. Hegemann**, M. Li, H. Ballhausen, U. Ganswindt, C. Belka
Neue Entwicklungen in der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms.
Journal Onkologie, 2016; 5:390-396.

32. **N.-S. Hegemann**, M. Li, U. Ganswindt, C. Belka
Strahlentherapie des Prostatakarzinoms
Therapieentscheidung und -durchführung
Der Onkologe, 2013; 19:737-746.
(IF: 0.132)

14 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denen danken, die mich auf meinem bisherigen wissenschaftlichen Weg begleitet haben:

Insbesondere schulde ich meinen Dank Herrn Prof. Dr. med. C. Belka, Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie, und Frau Prof. Dr. med. U. Ganswindt, Direktorin der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der medizinischen Universität Innsbruck für die stete Unterstützung meines beruflichen Werdegangs, ihr wohlwollendes Interesse an meiner wissenschaftlichen Arbeit und ihre kontinuierliche Beratung.

Mein besonderer Dank gilt meinen Fachmentoren Herrn Prof. Dr. med. C. Stief, Direktor der Klinik für Urologie und Herrn Professor Dr. med. P. Bartenstein, Direktor der Klinik für Nuklearmedizin für ihre Unterstützung auf meinem Weg zur Habilitation.

Ferner möchte ich mich bei Herrn Dr. med. C. Eze, Herrn PD Dr. med. C. Zamboglou und Herrn PD Dr. M. Li für die gute Zusammenarbeit, das kritische Gegenlesen meiner Arbeiten und die vielfältigen Anregungen bedanken.

Insbesondere gebührt mein besonderer Dank meinem lieben Ehemann für sein Verständnis, sowie meinen Eltern, auf deren geduldige Unterstützung ich immer zählen konnte.