

INTERINDIVIDUELLER VERGLEICH DER
PSMA-RADIOLIGANDEN 617, I&T UND 11
IN DER PET/CT-DIAGNOSTIK BEIM BIOCHEMISCHEN
REZIDIV DES PROSTATAKARZINOMS

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Stefanie Radke
geboren am 14.04.1988 in Jena

Gutachter

1. Herr PD Dr. Robert Drescher, Jena
2. Herr PD Dr. Alexander Pfeil, Jena
3. Herr Prof. Dr. Jörg Kotzerke, Dresden

Tag der öffentlichen Verteidigung: 02.05.2022

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
2	Einleitung	3
2.1	Prostatakarzinom	3
2.1.1	Epidemiologie und Ätiologie	3
2.1.2	Diagnostik und Klinik.....	3
2.1.3	Histologie und Klassifikation.....	4
2.1.4	Primärtherapie	6
2.1.5	Prostata-spezifisches Antigen (PSA)	7
2.1.6	Biochemisches Rezidiv (PSA-Rezidiv, PSA-Relapse).....	8
2.2	Positronen-Emissions-Tomografie (PET) / Computertomografie (CT)	10
2.2.1	Allgemeine Funktionsweise der PET/CT	10
2.2.2	Stellenwert der Standardbildgebung beim BCR	11
2.2.3	Vorteile der PSMA-PET/CT und Rolle beim BCR	12
2.2.4	Prostata-spezifisches Membranantigen (PSMA).....	12
2.2.5	Tracer für die PET-Bildgebung beim Prostatakarzinomrezidiv.....	13
3	Zielstellung der Arbeit	18
4	Materialien und Methoden	19
4.1	Studiendesign.....	19
4.2	Erfasste Variablen	20
4.3	Radiotracer	21
4.4	Bildgebungsverfahren	22
4.5	Bildanalyse/Befundkriterien.....	22
4.6	Statistische Auswertung.....	24
5	Ergebnisse	26
5.1	Patientenkollektiv	26
5.2	⁶⁸ Ga-PSMA-Administration	27
5.3	Biologische und pathologische Tracerverteilung	29
5.3.1	Organe mit physiologischem PSMA-Uptake	29
5.3.2	Läsionen mit pathologischem PSMA-Uptake.....	32
5.4	Evaluation potenzieller Einflussfaktoren auf die Detektion malignitätssuspekter Befunde in der ⁶⁸ Ga-PSMA-PET/CT	37
5.4.1	Alter, Androgendeprivationstherapie (ADT) und applizierte Traceraktivität	37

5.4.2	Einfluss der PSA-Werte auf die Detektionsrate	37
5.4.3	Einfluss des Gleason-Scores (GSC) auf die Detektionsrate	40
5.4.4	Einfluss der Primärtherapie (RP) auf die Detektionsrate	42
6	Diskussion	44
6.1	Studiendesign und Limitationen der Arbeit	44
6.2	Vergleichende Diskussion der Studienergebnisse mit der veröffentlichten Literatur	46
6.2.1	Biodistribution	46
6.2.2	Lokalisation des Rezidivs	47
6.2.3	Einflussfaktoren auf die Detektionsleistung der ⁶⁸ Ga-PSMA-PET-Diagnostik bei der Rezidivsuche	50
6.3	Neueste Entwicklungen	54
7	Schlussfolgerung	56
8	Literaturverzeichnis	58
9	Anhang	68
	Tabellenverzeichnis	68
	Abbildungsverzeichnis	69
	Ehrenwörtliche Erklärung	70
	Danksagung	71

Abkürzungsverzeichnis

¹¹ C	Kohlenstoff-11
¹⁷⁷ Lu	Lutetium-177
¹⁸ F	Fluor-18
¹⁸ F-DCFBC	N-[N-[(S)-1,3-Dicarboxypropyl]carbamoyl]-4-[¹⁸ F]fluorobenzyl-L-cysteine
¹⁸ F-DCFPyL	(2-(3-(1-carboxy-5-[(6-[¹⁸ F]fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-pentyl)-ureido)-pentanedioic acid)
3D	Dreidimensional
⁶⁸ Ga	Gallium-68
⁶⁸ Ge/ ⁶⁸ Ga-Generator	Gallium-68-Generator
ADT	Androgendeprivationstherapie
ANOVA	Analysis of Variance; Varianzanalyse
BAY1075553	(2RS,4S)-2-[(18F]Fluoro-4-phosphonomethyl-pentanedioic acid
BCR	Biochemical Recurrence; biochemisches Rezidiv
bzw.	Beziehungsweise
CT	Computertomografie
d. h.	Das heißt
DCE-MRT	Dynamic-Contrast-Enhanced-Magnetresonanztomografie
DDM	Drüsendurchmesser
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
DOTA	1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure
DOTAGA	Dodeca-1-glutarsäure-1,4,7,10-tetraamin-triessigsäure
DOTATOC	DOTA(0)-Phe(1)-Tyr(3))octreotid
DRU	Digital-rektale Untersuchung
FWHM	Full Width at Half Maximum; Halbwertsbreite
GnRH-Antagonisten	Gonadotropin-Releasing-Hormon-Antagonisten
GSC	Gleason-Score
HBED-CC	N,N'-bis-[2-hydroxy-5-(carboxyethyl)benzyl]ethylenediamine-N,N'-diacetic acid
HDR	High-Dose Rate
I&T	Imaging and Therapy; Bildgebung und Therapie
KI	Konfidenzintervall

KIS	Klinisches Informationssystem
KM	Kontrastmittel
LDR	Low-Dose Rate
LHRH-Analoga	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon-Analoga
LNМ	Lymphknotenmetastasen
MANOVA	Multivariate Varianzanalyse
MIP	Maximum Intensity Projection; Maximumintensitätsprojektion
mpMRT	Multiparametrische Magnetresonanztomografie
MRT	Magnetresonanztomografie
n	Anzahl der Elemente in der Stichprobe
OR	Odds Ratio
OSEM	Ordered Subsets Expectation Maximization; Rekonstruktionsmethode
p.i.	Post Injectionem
PBS	Phosphatgepufferte Salzsäure
PC	Prostate Carcinoma; Prostatakarzinom
PET	Positronen-Emissions-Tomografie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
PSMA-RGS	Prostate-Specific Membrane Antigen Radioguided Surgery
R-Status	Resektionsstatus
rhPSMA	Radiohybrid-prostata-spezifisches Membranantigen
RIS	Radiologisches Informationssystem
RLT	Radioligandentherapie
ROI	Region of Interest; Bereich von Interesse
RP	Radikale Prostatektomie
RT	Radiotherapie
SAP	Systeme, Anwendungen, Produkte
SD	Standardabweichung
SRT	Salvage-Radiotherapie
SUV	Standardized Uptake Value; Wert zur Quantifizierung regionaler Radioaktivitätskonzentrationen
SUVmax	Maximalwert des SUV
SUVmean	Mittelwert des SUV

Theranostika	Kofferwort aus den Begriffen Therapie und Diagnostik
TNM	Tumor, Nodus, Metastasen
TRUS	Transrektaler Ultraschall
Tukey-HSD-Test	HSD: Honest Significant Difference; statistischer Test
UICC	Union internationale contre le cancer; Internationale Vereinigung gegen Krebs
v. a.	Vor allem
VOI	Volume of Interest; eine Erweiterung des Begriffs ROI bei dreidimensionalen Datensätzen
z. B.	Zum Beispiel

1 Zusammenfassung

Hintergrund: Das Prostatakarzinom ist die häufigste Tumorerkrankung des Mannes in Deutschland. Unter allen Krebserkrankungen lag die Mortalität im Jahr 2018 an fünfter Stelle. Trotz der verbesserten Operations- und Bestrahlungstechniken besteht nach kurativ intendierter Primärtherapie ein signifikantes Risiko, ein Rezidiv zu erleiden. Die bildgebende Diagnostik stellt bei Patienten mit einem biochemischen Rezidiv, d. h. einem Anstieg des PSA-Wertes ohne klinische Evidenz für das Vorhandensein eines Tumors, eine Herausforderung dar. In der Literatur finden sich Hinweise auf das große Potenzial der PSMA-PET/CT als molekulare Bildgebungsmethode zur gezielten Detektion von wiederkehrendem Prostatakrebs. Aus einer Vielzahl verfügbarer Radiotracer haben in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Jena insgesamt drei ^{68}Ga -markierte Verbindungen ihren Einsatz in der nuklearmedizinischen Bildgebung von Tumorrezidiven des Prostatakarzinoms gefunden.

Zielsetzung: Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, für jeden der verwendeten PSMA-Tracer die Verteilung in Tumorkläsionen und normalen Organen zu analysieren, um spezifische Unterschiede in der Tracerspeicherung zu erfassen, die einen etwaigen Effekt auf den Kontrast zwischen Tumorkläsionen und den normalen Geweben und damit auf die Genauigkeit der Detektion von krebsverdächtigen Kläsionen haben. Vor dem oben skizzierten Hintergrund soll im Rahmen dieser retrospektiven Analyse die Frage geklärt werden, ob die Erkennungsraten wesentlich von dem verwendeten PSMA-Tracer wie auch von weiteren denkbaren Einflussfaktoren abhängig sind.

Methodik: Insgesamt 190 konsekutive Patienten mit biochemischem Rezidiv eines Prostatakarzinoms wurden von Dezember 2013 bis Dezember 2018 nach einer kurativ intendierten Behandlung mit ^{68}Ga -PSMA-PET/CT untersucht. Die drei mit ^{68}Ga markierten PSMA-Tracer (617, I&T und 11) wurden hinsichtlich ihrer Nachweisrate und Lokalisierung krebsverdächtiger Kläsionen sowie ihrer Verteilung in normalen Geweben analysiert. Die Bildgebung wurde unter Verwendung der gleichen standardisierten Methodik mit einem Biograf mCT durchgeführt. Jede fokal erhöhte Traceraufnahme wurde hinsichtlich ihres maximalen standardisierten Aufnahmewertes (SUVmax) analysiert. Für jeden Patienten wurden SUV-Mittelwerte des Hohlraumblutpools, des Knochens, der Muskulatur und der Leber als Bildhintergrundmaße bestimmt, um eine quantitative Bewertung des Kontrastes

zwischen Tumorkläsionen und den meisten normalen Geweben zu eruieren. Die spezifisch für jede Lokalisation (Organ oder Tumorkläsion) auftretenden Unterschiede in der Aufnahme der Radiotracer wurden mit einer einfaktoriellen ANOVA untersucht; zusätzlich wurde als Post-hoc-Test ein Tukey-HSD-Test durchgeführt. Diese Ergebnisse wurden miteinander verglichen.

Ergebnisse: Die Bioverteilung der Tracer war in normalen Organen ähnlich, wobei statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der spezifischen Aufnahme zwischen den drei verwendeten Radiotracern festgestellt werden konnten. Im paarweisen Vergleich der Tracer zeigte sich eine statistisch signifikant höhere Leber- und niedrigere Blutpoolbindung des ^{68}Ga -PSMA-11. Tumorsuspekte Herde waren bei 69% (132/190) der Patienten in der PET sichtbar, während bei 31% (58/190) der Patienten kein pathologischer Befund detektierbar war. Von den Untersuchungen aller Patienten mit positivem Scan konnten insgesamt 186 repräsentative PSMA-positive Tumorkläsionen festgestellt werden: 46 lokoregionäre Rezidive bzw. Lokalrezidive, 83 Lymphknotenmetastasen, 50 Knochenmetastasen und 7 Metastasen in Lunge und/oder Leber. In den PSA-Bereichen von $\leq 0,5$ ng/ml, $> 0,5-1$ ng/ml, $> 1-2$ ng/ml, $> 2-5$ ng/ml, $> 5-10$ ng/ml und > 10 ng/ml lag die Detektionsrate der Rezidivläsionen bei insgesamt 37,7% (23/61), 75,0% (15/20), 72,7% (24/33), 87,5% (35/40), 95,5% (21/22) bzw. 100% (14/14). In einer multivariaten Analyse zeigte die ^{68}Ga -PSMA-I&T-PET/CT höhere Tumorpositivitätsraten für Patienten mit PSA > 1 ng/ml (94,6%) und Patienten mit Gleason-Score (GSC) > 7 (93,5%) als die beiden anderen Tracer.

Schlussfolgerung: Obwohl sich einzelne statistisch hochsignifikante Unterschiede in der Tracerverteilung in normalen Organen zeigten, ergab sich bei der statistischen Auswertung im gesamten Kollektiv keine eindeutige Überlegenheit eines der verwendeten Radiotracer in Bezug auf die spezifische Tracerspeicherung und die Detektionseffizienz prostatakrebsverdächtiger Läsionen. Unter Einfluss eines initial höheren GSC und höheren PSA-Wertes zum Zeitpunkt der Scans erzielte der ^{68}Ga -markierte PSMA-Tracer I&T höhere Tumorpositivitätsraten als die beiden anderen Tracer. Letztlich ist es entscheidend, bei der Auswertung oder dem Vergleich von Scans die Variabilität der Traceraufnahme dieser drei verschiedenen Wirkstoffe detailliert zu verstehen, um Veränderungen des Tumorsignals auf reale Veränderungen der Tumormasse, des Krankheitsverlaufes oder des Ansprechens auf die Behandlung zurückführen zu können.

2 Einleitung

2.1 Prostatakarzinom

2.1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland die häufigste maligne Neoplasie des Mannes und macht 20% aller Krebsneuerkrankungen beim Mann aus. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren (Hermann und Kraywinkel 2019). Die Inzidenz beträgt etwa 120 pro 100.000 Männer über alle Altersklassen hinweg und steigt bei über 75-Jährigen auf 800 pro 100.000 an (Rohde et al. 2007). Neben der genetischen Disposition, dem Lebensstil und der Ernährungsweise (z. B. Verzehr von rotem Fleisch) scheint ein höheres Alter ein entscheidender Risikofaktor für die Entwicklung von Prostatakarzinomen zu sein (Michaud et al. 2001, Steinberg et al. 1990). Die genaue Ätiologie ist jedoch unbekannt. In der Häufigkeit des Prostatakarzinoms zeigen sich geografische Unterschiede: Während das Prostatakarzinom in Europa und den USA zu den häufigeren Tumoren zählt, ist es in asiatischen Ländern eher selten (Matsuda und Saika 2007, Quinn und Babb 2002). Seit in den 1990er-Jahren ein Bluttest auf prostataspezifisches Antigen (PSA) eingeführt wurde, geht in Deutschland aus der Erfassung latenter, klinisch nicht signifikanter Karzinome ein geringfügiger Anstieg der Neuerkrankungsrate bei jedoch gleichbleibender Mortalität hervor.

2.1.2 Diagnostik und Klinik

Generell ist das Prostatakarzinom in frühen, lokal begrenzten Stadien symptomlos. Aus diesem Grund wurde das System der Früherkennung (die ab dem 45. Lebensjahr empfohlen wird) etabliert, wobei die Aufgabe darin besteht, organbegrenzte und kurativ therapierbare Prostatakarzinome frühzeitig zu erkennen (Brawley et al. 2001, Djavan et al. 2001). Die Früherkennung umfasst die Messung des PSA-Wertes und die digital-rektale Tastuntersuchung (DRU). Bei Karzinomverdacht kann zur Primärdiagnostik ergänzend der transrektale Ultraschall (TRUS) angewendet werden. Bei begründetem Karzinomverdacht wird zur Diagnosesicherung bei suspekten Befunden eine transrektale Stanzbiopsie durchgeführt. Im Bedarfsfall kann zur Beurteilung der Tumorausdehnung zusätzlich zur Primärdiagnostik eine Computertomografie, Magnetresonanztomografie und Skelettszintigrafie durchgeführt werden (Leitlinienprogramm Onkologie 2019, Grunert et al. 2021). Die historische Entwicklung hat gezeigt, dass es sich bei symptomatischen Karzinomen in der Mehrzahl der Fälle um lokal fortgeschrittene und metastasierte

Erkrankungen handelt. Lokal fortgeschrittene Karzinome fallen meist durch verdrängendes bzw. infiltrierendes Tumorwachstum mit Beschwerden im Sinne der subvesikalen Obstruktion, Hämaturie, Erektionsstörungen, Defäkationsbeschwerden oder Obstruktionen des oberen Harntraktes auf. Im Falle einer Lymphknoten- oder Knochenmetastasierung kann es zu Lymphödemen sowie diffusen, aber auch lokalisierten Knochenschmerzen bis hin zu pathologischen Frakturen kommen.

2.1.3 Histologie und Klassifikation

Die Mehrheit aller Prostatakarzinome sind epitheliale Adenokarzinome, die von selteneren und besonders differenzierten Formen unterschieden werden (Hohbach und Dhom 1980). Entscheidend für die richtige Wahl der Therapie und stadienabhängige Prognosebeurteilung ist die Einteilung des Prostatakarzinoms im Hinblick auf dessen Malignität (Grading), Tumorausbreitung (Staging) und Zuordnung zu einem Krankheitsstadium (Klassifikation).

2.1.3.1 Grading nach Gleason

Das Grading nach Gleason, erstmals 1966 veröffentlicht, beruht auf der histopathologischen Einteilung der Adenokarzinome anhand der Drüsenmorphologie (Epstein et al. 2005). Den verschiedenen vorhandenen Drüsenarchitekturen (Abbildung 1) werden die Gleason-Grade 1 (gut differenziert) bis 5 (sehr schlecht differenziert) zugeordnet (Tabelle 1). Aus der Summe der beiden Gleason-Grade der im untersuchten Biopsie- oder Operationsmaterial vorkommenden Zellpopulationen errechnet sich der Gleason-Score (GSC). Der Score kann damit Werte zwischen 2 (1+1) und 10 (5+5) annehmen. Je höher der GSC ausfällt, desto größer ist die Abweichung zum ursprünglichen Gewebe und somit die Entdifferenzierung.

Tabelle 1: Histologisches Grading nach Gleason.

Muster	Drüsenform	Drüsengröße	Drüsenabstand	Herdgrenze	Stromainvasion
1	einzel, rund	mittel	dicht gepackt	scharf	minimal
2	variabel, rund	mittel	bis zu 1 DDM	weniger scharf	mild
3	einzel, unregelmäßig	mittel	> 1 DDM	schwer sichtbar	mäßig
4	hypernephroid	klein	verschmolzen	unscharf	stark
5	zentrale Nekrose	klein	anaplastisch	unscharf	sehr stark

DDM: Drüsendurchmesser

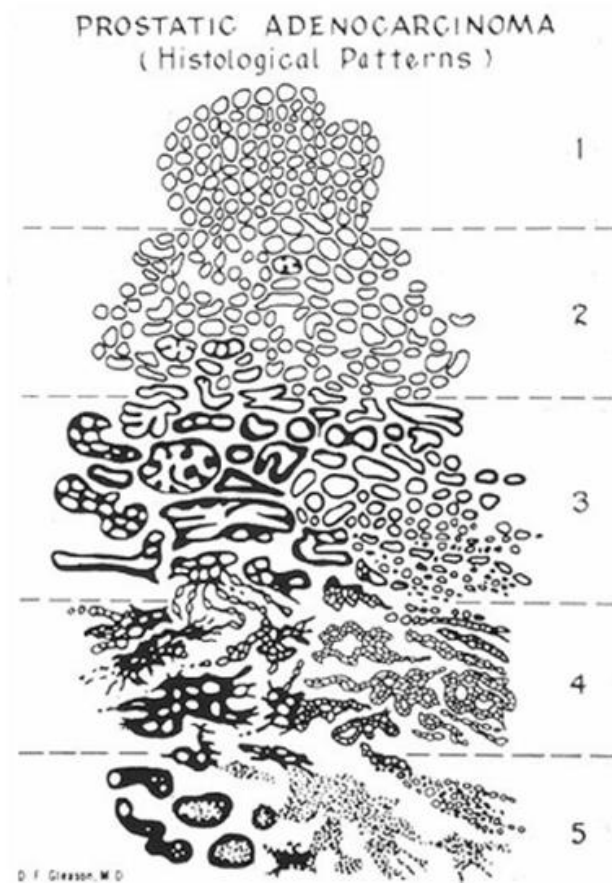


Abbildung 1: Histologisches Grading nach Gleason (Kristiansen et al. 2016).

2.1.3.2 Staging

Die Bestimmung der Tumorausbreitung (Staging) wird nach dem seit 1987 international einheitlichen T(umor)N(odus)M(Metastasen)-System der UICC durchgeführt, anhand dessen auch die Stadieneinteilung (Tabelle 2) des Prostatakarzinoms erfolgt (Sobin und Compton 2010). Die Stadien T1–2 N0 M0 werden als lokal begrenztes Prostatakarzinom definiert, die Stadien T3–4 N0 M0 als lokal fortgeschritten. Die Stadien Tx N1 und/oder Tx M1 werden als fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Prostatakarzinom bezeichnet.

Tabelle 2: Tumorstadiengruppierung nach UICC.

UICC-Stadium	TNM
Stadium I	T1 und T2a N0 M0
Stadium II	T2b-T2c N0 M0
Stadium III	T3 N0 M0
Stadium IV	T4 N0 M0 oder Tx N1 oder Tx M1

UICC: Union internationale contre le cancer (Internationale Vereinigung gegen Krebs); TNM: Tumor, Nodus, Metastasen

2.1.4 Primärtherapie

Je nach Tumorstadium, Therapieansatz (kurativ oder palliativ), Alter und gesundheitlichem Zustand des Patienten sowie dessen Bereitschaft zu einer Therapie existieren verschiedene Konzepte zur Behandlung eines Prostatakarzinoms. Die Optionen reichen von einer abwartenden Haltung („Active Surveillance – aktive Überwachung“ oder „Watchful Waiting – abwartendes Beobachten“) bis hin zur radikalen Operation.

2.1.4.1 Radikale Prostatovesikulektomie

Die Methode der Wahl zur operativen kurativen Therapie des Prostatakarzinoms stellt die radikale Prostatovesikulektomie dar. Sie gilt als der „goldene Standard“ bei der Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms und besteht aus der kompletten Entfernung der Prostata einschließlich Blasenhalsmanschette, Samenblasen sowie der Ampullen beider Samenleiter. Zudem gibt es die Möglichkeit zur simultanen pelvinen Lymphadenektomie (Bahnson et al. 2000). Mögliche Operationstechniken sind ein offener Eingriff über einen retropubischen oder transperinealen Zugang oder eine laparoskopische (transperitoneal oder extraperitoneal) Operation. Eine Weiterentwicklung dieser Technik besteht in der roboterassistierten laparoskopischen radikalen Prostatektomie.

2.1.4.2 Strahlentherapie

2.1.4.2.1 Perkutane Strahlentherapie

In der kurativen Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms stellt die Strahlentherapie eine alternative Primärtherapie zur radikalen Prostatektomie dar und hat durch die verminderte Invasivität wie auch die vermutlich geringere Rate an Spätkomplikationen (insbesondere Impotenz und Inkontinenz) zunehmende Verbreitung

gefunden (Bonhomme et al. 2000, Ray et al. 2002, Gademann 1994). Die Behandlung erfolgt zumeist als perkutane konformale Bestrahlung. Durch den Einsatz einer dreidimensionalen Bestrahlungsplanung kann die Dosisverteilung der Organ- bzw. Tumorkontur exakt angepasst werden, sodass ein steiler Dosisgradient zwischen dem zu bestrahlenden Zielgebiet und dem zu schonenden umliegenden Normalgewebe erzielt wird. Die erforderliche Strahlendosis liegt bei mindestens 70 Gy, wobei sich ab 74 Gy aufgrund der nachgewiesenen Dosis-Wirkungs-Beziehung eine signifikante Erhöhung der lokalen Tumorkontrolle und damit ein verbessertes Gesamt- und rezidivfreies Überleben ergibt (Kupelian et al. 2001).

2.1.4.2.2 Brachytherapie

Neben der perkutanen Strahlentherapie stellt die transperineale Brachytherapie eine sichere und effiziente Methode der Strahlentherapie mit sehr kurzer Hospitalisationsphase dar. Es wird zwischen den Therapieformen low-dose rate (LDR) und high-dose rate (HDR) unterschieden. Die LDR basiert auf der Verwendung von niederenergetischen Strahlenquellen (¹²⁵Jod, ¹⁰³Palladium), die als sogenannte Seeds permanent im Körper verbleiben. Die HDR verwendet temporär eingebrachte, hochenergetische Strahlenquellen (¹⁹²Iridium, ¹⁹⁸Gold) (Yorozu et al. 2006). Die LDR-Brachytherapie stellt für Patienten mit einem Tumorstadium von T1–T2a, einem Gleason-Score < 7, einem PSA < 10 ng/ml sowie einem Prostatavolumen < 50 ml eine alternative Primärtherapie dar (Heidenreich et al. 2008). Im klinischen Alltag bietet sich die HDR in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen höherer Malignität an.

2.1.5 Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Das prostataspezifische Antigen (PSA) ist eine im Prostatasekret enthaltene Glykoprotein-Serinprotease und dient der Verflüssigung der Samenflüssigkeit (Schmelz et al. 2006). Die Expression wird genetisch gesteuert und von Testosteron/Dihydrotestosteron stimuliert (Hilz 1995). PSA ist organ-, aber nicht karzinomspezifisch und kann auch bei einer benignen Prostatahyperplasie, bei Entzündungen sowie nach Manipulation (DRU, Zystoskopie, Biopsie) und Reizungen (z. B. Fahrradfahren, sexuelle Aktivität) von gesunden Zellen der Prostata gebildet werden (Oesterling 1991, Stamey et al. 1987). Das PSA ist der wichtigste Marker zur Risikostratifizierung eines Prostatakarzinoms, da die PSA-Expriemierung bei Karzinomgewebe etwa zehnmal höher ist als bei einem Adenom (Jung et al. 1999, Lein et al. 1999).

2.1.5.1 Stellenwert des PSA-Testergebnisses

Umstritten ist der Aussagewert des prostataspezifischen Antigens als Tumormarker für die Krebsfrüherkennung und Verlaufskontrolle während der Prostatakrebsbehandlung (Vergho et al. 2005, Brawer und Lange 1989, Duffy 1996). In der Früherkennung kann anhand des PSA-Testergebnisses zu einem bestimmten Alterszeitpunkt des Mannes lediglich das Risiko für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms vorhergesagt werden. Während und nach der Prostatakrebsbehandlung können aus dem PSA-Verlauf und dem Zeitpunkt des Auftretens eines PSA-Anstieges Rückschlüsse auf die Aktivität der Tumorerkrankung sowie die Art der Tumorprogression gezogen werden (Schaefer et al. 2000). Der PSA-Wert sollte nach einer radikalen Prostatektomie innerhalb von sechs Wochen kontinuierlich bis unter die Nachweisgrenze ($\text{PSA} < 0,01 \text{ ng/ml}$) abfallen (Stamey et al. 1989). Nach einer Strahlenbehandlung hingegen ist die Bewertung des PSA aufgrund des weiterhin vorhandenen PSA-produzierendem Gewebes deutlich erschwert (Sakai et al. 2006).

2.1.6 Biochemisches Rezidiv (PSA-Rezidiv, PSA-Relapse)

2.1.6.1 Definition

Als biochemisches Rezidiv bezeichnet man einen PSA-Anstieg oder einen persistierenden PSA nach einer vermeintlich kurativen Primärbehandlung ohne klinische Evidenz für das Vorhandensein eines Tumors. Innerhalb von zehn Jahren kommt es nach einer radikalen Prostatektomie bei 20–50% (Freedland et al. 2003, Han et al. 2003) und nach primärer Strahlentherapie bei 30–40% (Chism et al. 2004) der Patienten mit Prostatakarzinom zu einem Rezidiv. Definitionsgemäß ist dies nach einer radikalen Prostataektomie ein PSA-Anstieg aus dem Nullbereich, einem mit herkömmlichen Tests nicht nachweisbaren Bereich $< 0,02 \text{ ng/ml}$ (für den klinischen Gebrauch wird jedoch ein Cut-off von $0,2 \text{ ng/ml}$ genannt). Nach einer Strahlenbehandlung hingegen kann ein PSA-Anstieg $> 2,0 \text{ ng/ml}$ über dem tiefsten postinterventionellen PSA-Wert (Nadir) Signal für ein PSA-Rezidiv sein (Cornford et al. 2017). Laut der S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms (2009) sind mehrere Bestimmungen (mindestens zwei Messungen) des PSA im Serum (gemessen im Abstand von mindestens zwei Wochen) erforderlich, um den Verdacht eines PSA-Rezidivs zu erhärten (Leitlinienprogramm Onkologie 2019, Grunert et al. 2021).

2.1.6.2 Ursachen

Mögliche Ursachen eines Wiederanstieges des PSA sind ein wiederkehrender Tumor am ursprünglichen Ort der Erkrankung (Tumorrezidiv; Lokalrezidiv) oder das Wachstum von Tochtergeschwülsten in Lymphknoten oder anderen Organsystemen wie Knochen, Leber und Lunge (Metastasen). Man geht davon aus, dass der Zeitpunkt des PSA-Relapse entscheidend für den zu erwartenden Krankheitsverlauf ist. Je früher es zu einem PSA-Anstieg kommt, umso ungünstiger ist der Verlauf der Erkrankung (Sedlmayer 2004). Da ein PSA-Anstieg einer klinischen Progression vorausgeht, ist es aus ärztlicher Sicht daher entscheidend, das Rezidiv so früh wie möglich zu entdecken, zu lokalisieren und zu behandeln. Um zwischen lokalisierter und systemischer Progression zu unterscheiden, haben diagnostische Bildgebungsverfahren an Bedeutung gewonnen.

2.1.6.3 Therapie bei PSA-Anstieg oder PSA-Persistenz

2.1.6.3.1 Lokale Behandlungsmöglichkeiten

Bei frühzeitiger Diagnose eines reinen Lokalrezidivs, das durch eine Prostatabiopsie nachgewiesen werden muss, kann je nach individueller Indikationsstellung eine Salvage-Prostataektomie nach bereits primär kurativ intendierter perkutaner Strahlentherapie oder Brachytherapie sinnvoll sein (Vidmar 2016, Linares Espinós et al. 2019). Allerdings liegt nur bei schätzungsweise 20% der Patienten mit einem PSA-Rezidiv nach Strahlentherapie wirklich ein Lokalrezidiv vor. Die perkutane Salvage-Radiotherapie (SRT) hingegen ist die einzige kurativ intendierte Behandlung für Patienten, die einen PSA-Anstieg aus dem Nullbereich oder einen persistierenden PSA nach einer radikalen Prostatektomie aufweisen (Stephenson und Slawin 2004). Sie kann Patienten bei einem PSA-Wert $< 0,5$ ng/ml in der Kategorie pN0/Nx ohne Nachweis von Fernmetastasen angeboten werden (Fossati et al. 2016, Leitlinienprogramm Onkologie 2019, Grunert et al. 2021).

2.1.6.3.2 Systemische Behandlungsmöglichkeiten

Bei Patienten mit systemischer Progression stehen lediglich palliative Maßnahmen zur Verfügung, die der Erhaltung der Lebensqualität und Vermeidung einer Hospitalisierung dienen. Die antiandrogene Hormontherapie (medikamentös oder operativ durch bilaterale Orchiektomie) ist indiziert, um die Häufigkeit klinischer Metastasen zu reduzieren (Messing et al. 2006). Trotz antiandrogener Therapie entwickeln viele Prostatakarzinome nach

durchschnittlich 18 bis 24 Monaten ein erneutes bzw. weiteres Wachstum, weshalb der Einsatz von Chemotherapeutika und sekundäre Behandlungsmöglichkeiten (wie beispielsweise eine suffiziente Schmerztherapie, Einsatz von Bisphosphonaten, gezielte Bestrahlung von lokalisierten Metastasen) eine zunehmende Rolle spielen (Donohue und Petrylak 2005, Nader et al. 2018).

2.2 Positronen-Emissions-Tomografie (PET) / Computertomografie (CT)

Die Kombination der PET mit der CT vereint die Vorteile beider Modalitäten und liefert Informationen über funktionelle Prozesse bei präziser Auflösung. Für die gezielte Erkennung eines Prostatakarzinomrezidivs wurde in der aktualisierten S3-Leitlinie „Prostatakarzinom“ in Deutschland eine PSMA-PET-Bildgebung als mögliche bildgebende Option seit Dezember 2016 berücksichtigt (Leitlinienprogramm Onkologie 2019, Grunert et al. 2021). Auch im Primärstaging von Hochrisikopatienten mit fortgeschrittener Erkrankung stellt die PSMA-Liganden-PET für die Bewertung der lokalen und metastatischen Belastung eine aussichtsreiche Alternative dar (Eiber et al. 2016).

2.2.1 Allgemeine Funktionsweise der PET/CT

Die generelle Funktionsweise der PET beruht auf mit Nukliden radioaktiv markierten Molekülen (Tracern), die sich nach Einbringung in den Körper überwiegend in stoffwechselaktiven Geweben anreichern und unter Emission von Positronen dort zerfallen. Stößt ein Positron auf ein Elektron des angrenzenden Gewebes, kommt es zur Vernichtungsreaktion der beiden Teilchen. In diesem Vorgang entstehen zwei hochenergetische Photonen, die sich im Winkel von annähernd 180 Grad voneinander entfernen. Diese Photonenpaare werden mittels Detektoren, die ringförmig um den Patienten angebracht sind, gleichzeitig (koinzident) in je zwei gegenüberliegenden Koinzidenzdetektoren registriert. Nur wenn beide Photonen innerhalb eines definierten Zeitfensters (von meist 4–6 ns) detektiert werden, werden sie als Koinzidenz aufgezeichnet. Treffen die Photonen auf den Szintillationskristall des Detektors, konvertiert dieser die Photonenenergie in sichtbares oder ultraviolettes Licht. Dieses wird von Photomultipliern gemessen und in elektrische Impulse umgewandelt. Mit einem an den PET-Scanner angeschlossenen Computer werden aus den erfassten Daten Bilder akquiriert, die mit Bildern

einer zeitgleich durchgeführten CT fusioniert werden (Abbildung 2). Dadurch lassen sich die Traceranreicherungen anatomischen Strukturen im Körper zuordnen (Glatting et al. 2017).

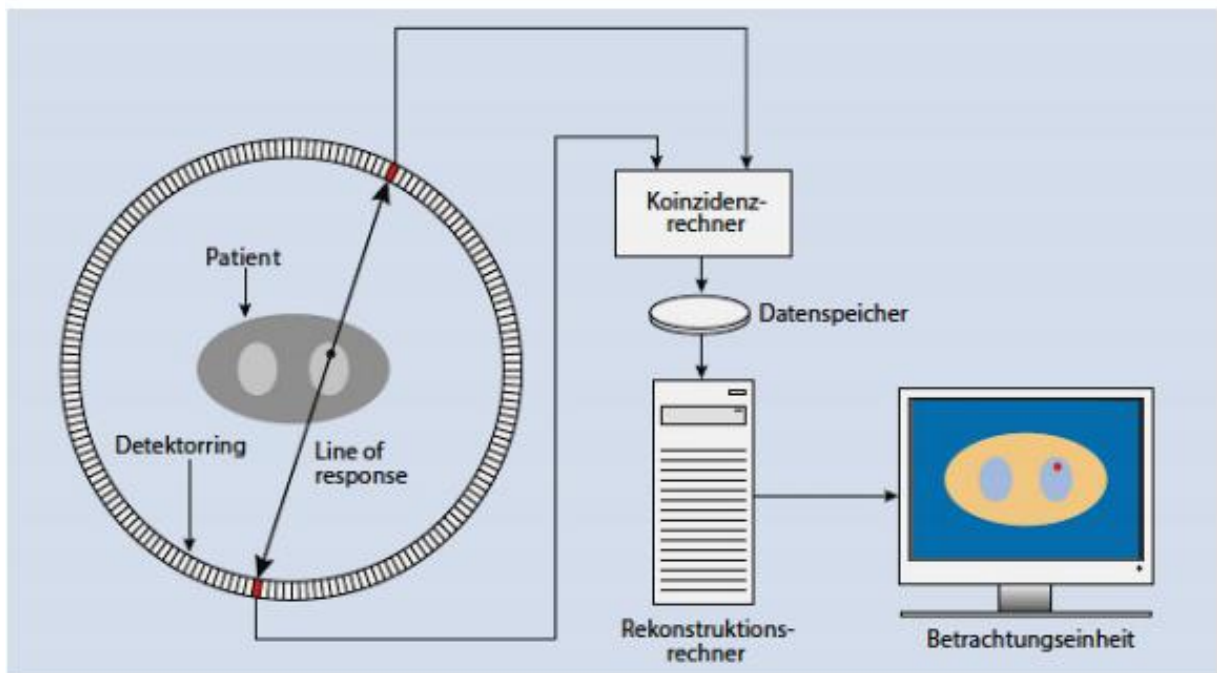


Abbildung 2: Funktionsweise der Positronen-Emissions-Tomografie (PET) (Glatting et al. 2017).

Nach Zerfall der Positronen fliegen die Photonen im Winkel von 180 Grad auseinander und werden gleichzeitig (koinzident) in gegenüberliegenden Detektoren gemessen (in der Abbildung rot dargestellt). Die eingehenden Signale werden im Koinzidenzrechner verarbeitet. Nach der Korrektur störender Prozesse erfolgt die Bildrekonstruktion und zuletzt die Bildbetrachtung und Auswertung.

2.2.2 Stellenwert der Standardbildgebung beim BCR

Für die Lokalisation eines biochemischen Rezidivs (BCR) sind konventionelle Bildgebungsmethoden wie CT, MRT oder Knochenszintigrafie von geringer Sensitivität (Mottet et al. 2020), denn das Vorliegen eines lokalen Rezidivs schließt keinesfalls Mikrometastasen aus. Die Grenzgröße einer Computertomografie zur Erfassung von Lymphknotenmetastasen liegt bestenfalls bei 0,5 cm und ist zudem unspezifisch (in der Abgrenzung zu Narben, Fibrosen oder Entzündungen) (Weißbach und Sedlmayer 2004). Die MRT kann zwar mit rektaler Spule atypische Befunde im Prostatabett und seiner Umgebung erfassen, jedoch ist sie von geringer klinischer Wertigkeit (Cornud et al. 2006). Die

Erfassungsgrenze der Skelettszintigrafie für osteoplastische Metastasen liegt ebenso bei nur 0,4 cm. Obwohl diese Untersuchung in der Nachsorge häufig durchgeführt wird, hat sie nur begrenzten diagnostischen Stellenwert (Leitlinienprogramm Onkologie 2019, Mottet et al. 2020, Grunert et al. 2021).

2.2.3 Vorteile der PSMA-PET/CT und Rolle beim BCR

Die PSMA-PET in Kombination mit einer anatomischen CT-Bildgebung zeigt in mehreren, hauptsächlich retrospektiven Studien eine signifikant höhere Tumordetektionsrate im Vergleich zur derzeitigen Standardbildgebung (Afshar-Oromieh et al. 2014, Perera et al. 2020). Sie kann zuverlässig und sehr genau kleine, klinisch okkulte Tumorherde lokalisieren. Die Sensitivität bzw. die Spezifität werden in einer Metaanalyse jeweils mit 86% angegeben (Perera et al. 2016). Vor allem zeigt die PSMA-PET/CT eine hohe Anzahl positiver Befunde im klinisch wichtigen Bereich niedriger PSA-Werte ($< 0,5$ ng/ml), die in vielen Fällen das weitere klinische Management beeinflussen und eine zielgerichtete, gegebenenfalls kurative Therapie ermöglichen (Eiber et al. 2015). In diesem frühen Stadium kann mittels konventioneller Bildgebung nur in etwa 10% der Fälle das Rezidiv lokalisiert werden, wobei fast ausschließlich Lokalrezidive nachgewiesen werden. Bei etwa 30% der Patienten ist das Rezidiv allerdings nicht in der Prostataloge, sondern in Lymphknoten lokalisiert (Rauscher et al. 2018). Auch Knochen- und andere Fernmetastasen lassen sich in der PSMA-PET/CT bereits bei PSA-Werten von $< 0,5$ ng/ml in etwa 15% der Fälle nachweisen (Rauscher et al. 2018). Mit dem Erfolg der PSMA-Liganden-PET in der Darstellung von sehr kleinen Metastasen ergeben sich auch neue therapeutische Ansätze. Dazu gehört beispielsweise die Methode der PSMA-RGS zur gezielten und erleichterten Detektion und Resektion von Lymphknotenmetastasen (Rauscher et al. 2017, Maurer et al. 2015, Maurer et al. 2016). Erste Erfahrungen zeigen, dass die PSMA-RGS bei Patienten mit niedrigem PSA und nur einer Lymphknotenmetastase in der PET/CT die Notwendigkeit einer systemischen Behandlung um mehrere Jahre verzögern kann (Horn et al. 2019, Maurer et al. 2019). Ob sich dadurch die Prognose der Patienten verbessert, muss in prospektiven Studien untersucht werden.

2.2.4 Prostataspezifisches Membranantigen (PSMA)

Das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) spielt die Schlüsselrolle für die nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie bei wiederkehrenden Prostatakarzinomen (Afshar-Oromieh et al. 2013). Es ist ein aus Aminosäuren bestehendes Glykoprotein, das auf

der Zelloberfläche von Prostatakarzinomzellen insbesondere bei höhergradig aggressiven oder metastasierten Tumoren hochreguliert ist (Bostwick et al. 1998, Lapidus et al. 2000, Pereira Mestre et al. 2019). Dabei scheint die Expression im Primärtumor und auch in Lymphknotenmetastasen hoch zu sein, während sie in Knochenmetastasen vergleichsweise niedrig ist (Silver et al. 1997). Physiologisch wird das PSMA-Protein zudem in deutlich geringerem Maße in Tränen- und Speicheldrüsen, Leber, Milz, Teilen des Darmtraktes (v. a. proximales Duodenum, partiell auch im Colon) sowie in Ganglien des vegetativen Nervensystems exprimiert (Silver et al. 1997). Über die Nieren und ableitenden Harnwege wird der ungebundene Anteil der PSMA-Liganden ausgeschieden.

Inzwischen steht eine Reihe von spezifischen, künstlichen PSMA-Liganden (Abbildung 3) zur Verfügung, die beispielsweise an ein Radionuklid, ein Toxin oder anderes Pharmakon gebunden werden und somit eine zielgerichtete Diagnostik sowie Therapie ermöglichen (Lütje et al. 2015).

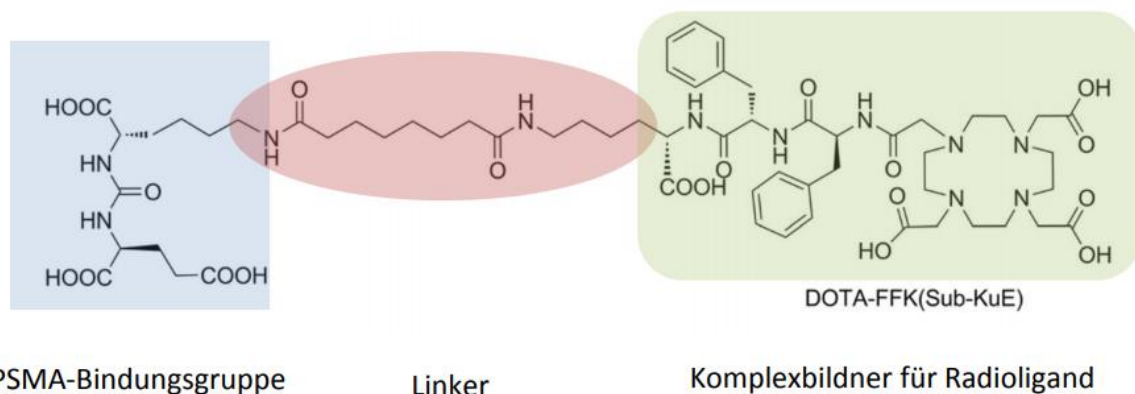


Abbildung 3: PSMA-Targeting-Gerüst (Baranski et al. 2017).

Das PSMA-Targeting-Gerüst verwendet ein ähnliches Glu-Harnstoff-Lys-Linker-Konstrukt. Der Linker ist notwendig, um eine produktive Bindung durch Durchleiten des ^{68}Ga -Chelat-Komplexes zu ermöglichen.

2.2.5 Tracer für die PET-Bildgebung beim Prostatakarzinomrezidiv

2.2.5.1 Cholinbasierte Radiotracer

Die initial am meisten genutzten Radiotracer in der PET-Bildgebung des Prostatakarzinomrezidivs stellen die mit ^{11}C oder ^{18}F radioaktiv markierten Cholin-derivate (Cholin und Fluorcholin) dar. Cholin dient der Synthese von Phosphatidylcholin, einem

Hauptbestandteil von Zellmembranen. Typisch für malignes Gewebe sind erhöhte Proliferationsraten, die mit einem gesteigerten Bedarf an Zellwand-Bausteinen einhergehen (Ackerstaff et al. 2001). Neben positiven Veröffentlichungen finden sich in der Literatur zahlreiche Studien, die eine geringe Sensitivität und Spezifität der Cholin-PET/CT für die Diagnostik des Prostatakarzinomsrezidivs belegen, insbesondere bei niedrigen PSA-Werten (Giovacchini et al. 2010, Mamede et al. 2013, Marzola et al. 2013). Entsprechend findet die Cholin-PET/CT in der S3-Leitlinie keine Erwähnung; in der EAU-Leitlinie wird ihre Durchführung in der Rezidivsituation erst ab PSA-Werten von 1–2 ng/ml empfohlen (Mottet et al. 2020). Die Limitationen der cholinbasierten Tracer führten zur Entwicklung wirksamerer Tracer, wobei sich insbesondere Liganden des prostataspezifischen Membranantigens (PSMA) als vielversprechender Ansatz erweisen. Diese werden im Folgenden vorgestellt.

2.2.5.2 PSMA-zielgerichtete Radiotracer

Für die nukleare Bildgebung wurden speziell niedermolekulare PSMA-Inhibitoren (Tracer) entwickelt (Abbildung 4), die spezifisch an die extrazelluläre Domäne von PSMA binden und in die Zellen internalisiert werden. Für die Rezidivdiagnostik sind diese PSMA-zielgerichteten Tracer insbesondere geeignet, da sie vorteilhafte Eigenschaften zeigen: Ihre geringe Größe erlaubt eine relativ schnelle Verteilung im Körper und eine gute Gewebepenetration, auch in sehr dichtes Tumorgewebe. Zudem werden sie meist zügig aus dem Blutkreislauf eliminiert, verstoffwechselt und ausgeschieden, was zu hohen Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnissen führt. Dadurch kann wiederum eine sensitive Visualisierung des Tumorgewebes und folglich eine hohe Detektionsrate erreicht werden (Afshar-Oromieh et al. 2015b, Glatting et al. 2017). Die niedermolekularen PSMA-spezifischen Inhibitoren lassen sich in die Gruppen der phosphatbasierten, thiolbasierten und harnstoffbasierten Verbindungen klassifizieren, die mit unterschiedlichen Radionukliden (z. B. ^{68}Ga , ^{18}F , ^{111}In) markiert werden können (Glatting et al. 2017). Einige dieser Tracer gelten als besonders aussichtsreich, namentlich ^{18}F -DCFBC (Cho et al. 2012, Rowe et al. 2015), BAY1075553 (Beheshti et al. 2012) und ^{18}F -DCFPyL (Chen et al. 2011, Szabo et al. 2015). Besonderes Interesse jedoch weckte der mit ^{68}Ga markierte hochaffine, harnstoffbasierte Inhibitor ^{68}Ga -PSMA-11, der seit seiner klinischen Einführung 2011 eine starke nationale und internationale Verbreitung erlangte (Rowe et al. 2016). Darüber hinaus existieren auf Basis der DOTAGA- und DOTA-Konjugate auch Tracer, die sowohl mit diagnostischen (z. B.

^{68}Ga) als auch therapeutischen (z. B. ^{177}Lu tetium, ^{225}Ac tinium) Radionukliden für die Radionuklidtherapie markiert werden können. Zu den sogenannten Theranostika zählen Verbindungen wie das PSMA-617 und PSMA-I&T, die von großem Interesse sind, da sie das Potenzial von Bildgebung und Radionuklidtherapie in einem PSMA-Targeting-Molekül kombinieren. Die in der Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Jena in der klinischen Routine eingesetzten PSMA-Radiotracer 617, I&T und 11 werden im folgenden Abschnitt näher beschrieben. Neben der Verwendung dieser Radioliganden für die Radioligandentherapie etablierte sich ihr Einsatz abhängig von ihrer Verfügbarkeit im Besonderen für die PET-Bildgebung beim Prostatakarzinomrezidiv.

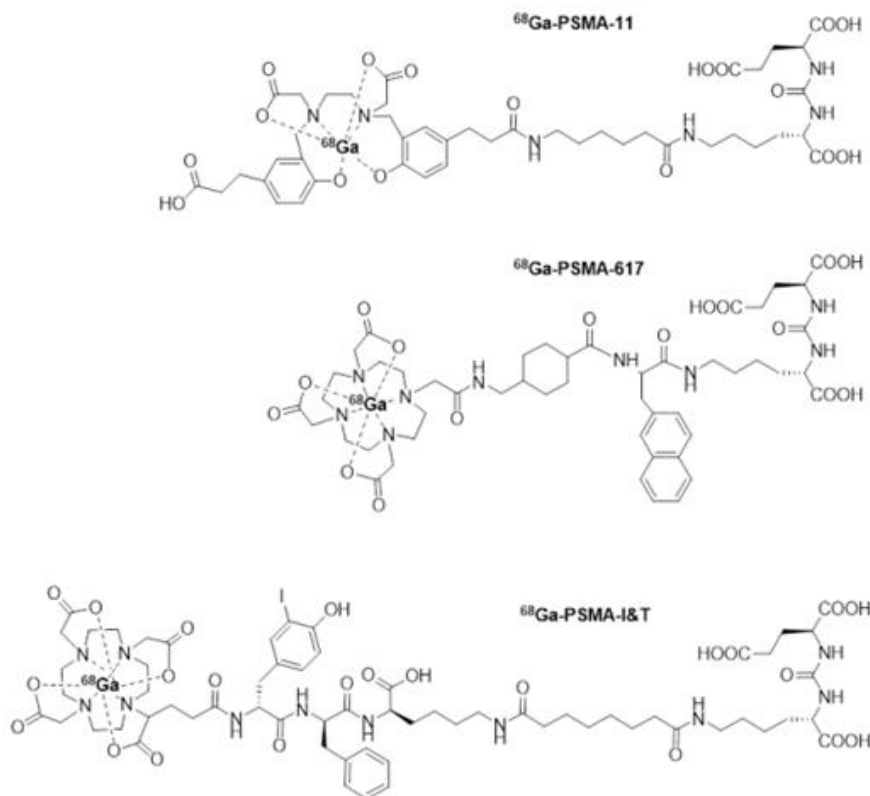


Abbildung 4: Chemische Strukturen der mit ^{68}Ga markierten niedermolekularen PSMA-Inhibitoren PSMA-11, PSMA-617 und PSMA-I&T (Glatting et al. 2017).

2.2.5.2.1 PSMA-11

Der ursprünglich am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg entwickelte und am häufigsten verwendete PSMA-Radiotracer ist ^{68}Ga -PSMA-11, radiochemisch auch als ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC bezeichnet (Eder et al. 2014). In einer früheren Veröffentlichung von

Eder et al. (2012) zeichnet sich das HBED-CC-Derivat im Vergleich zum DOTA-Konjugat neben einer verringerten unspezifischen Bindung durch eine erheblich höhere spezifische Aufnahme in androgenempfindlichen Prostata-Adenokarzinomzellen aus. In dieser Arbeit konnte für HBED-CC außerdem eine schnelle Blut- und Organ clearance sowie eine geringe Leberakkumulation nachgewiesen werden. Trotz der weit verbreiteten klinischen Akzeptanz dieses Wirkstoffes gibt es logistische Probleme bei der Verwendung dieses Tracers im Zusammenhang mit seiner kurzen physikalischen Halbwertszeit (68 Minuten) und sinkenden Syntheseausbeuten beim Zerfall der Generatoren (Ferreira et al. 2019). Auch mit Blick auf therapeutische Anwendungen ist der in diesem Tracer verwendete Chelator nicht zur radioaktiven Markierung mit Radiometallen geeignet, sodass er als ausschließlich diagnostischer PSMA-Radiotracer zu betrachten ist (Weineisen et al. 2014a).

2.2.5.2.2 PSMA-617

In jüngerer Zeit wurde ein strukturell modifizierter PSMA-Ligand entwickelt, der sowohl die Diagnose als auch die Therapie von Prostatakrebs ermöglicht (Umbricht et al. 2017). Dieser 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-N, N', N'', N'''-Tetraessigsäure (DOTA)-konjugierte PSMA-Inhibitor, auch als PSMA-617 bezeichnet, zählt zu den sogenannten Theranostika, da er sowohl mit diagnostischen (z. B. ^{68}Ga) Radionukliden für die PET-Bildgebung als auch mit therapeutischen (z. B. ^{177}Lu) Radionukliden für die Radionuklidtherapie markiert werden kann. In-vivo-Bioverteilungs- und dynamische PET-Bildgebungsstudien für Kleintiere konnten für das Derivat eine hohe radiolytische Stabilität und hocheffiziente Aufnahme in Prostatakarzinomzellen zeigen (Benešová et al. 2015). Die günstigen pharmakokinetischen Eigenschaften dieses Moleküls führen bereits eine Stunde nach der Injektion zu hohen Tumor-Hintergrund-Kontrasten. In Bezug auf die therapeutische Verwendung zeigt die Verbindung eine schnelle Clearance aus den Nieren, wodurch die Strahlenexposition dieser Organe relativ gering ist (Afshar-Oromieh et al. 2015a).

2.2.5.2.3 PSMA-I&T

Die Optimierung eines PSMA-zielgerichteten theranostischen Konzepts für Patienten mit metastasierender und kastrationsresistenter Erkrankung gelang mit der Entwicklung des 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1-(glutaminsäure)-4,7,10-tressigsäure-(DOTAGA)-konjugierten PSMA-I&T. Dieses Derivat ermöglicht eine schnelle Markierung mit ^{68}Ga und ^{177}Lu in hoher Ausbeute. Die Aufnahme dieses chemisch modifizierten PSMA-

Inhibitors in Prostatakarzinomzellen ist hocheffizient und PSMA-spezifisch (Weineisen et al. 2015). ^{68}Ga -markiertes PSMA-I&T ermöglicht in der PET-Bildgebung eine kontrastreiche Erkennung von Knochenläsionen, Lymphknoten und Lebermetastasen, während ^{177}Lu -markiertes PSMA-I&T geeignete Targeting- und Retentionseigenschaften für eine erfolgreiche endoradiotherapeutische Behandlung aufweist (Weineisen et al. 2014b). Neben der Endoradiotherapie eröffnete PSMA-I&T durch die Markierung mit ^{111}In eine neue Perspektive für die spezifische intraoperative Erkennung kleiner Lymphknotenmetastasen und atypisch lokalisierter Läsionen unter Verwendung von Gammasonden in der PSMA-zielgerichteten Chirurgie (RGS) (Schottelius et al. 2015).

3 Zielstellung der Arbeit

Grundlage vielfältiger Nachsorgeoptionen für Patienten eines Prostatakarzinoms nach kurativer Therapie ist die Erhöhung der Chance auf Heilung bei frühzeitiger Erkennung eines Tumorrezidivs. Für die Unterscheidung zwischen lokaler und systemischer Progression für Patienten mit einem biochemischen Rückfall hat sich die ^{68}Ga -PSMA-PET/CT, basierend auf den Ergebnissen früherer Studien, als molekulare Bildgebungsmethode als Erfolg versprechend erwiesen. Unter den verschiedenen PSMA-Targeting-Tracern haben in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Jena für die nukleare Bildgebung von Tumorrezidiven insgesamt drei Tracer ihren Einsatz im klinischen Alltag gefunden.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, für jeden der verwendeten PSMA-Tracer die Traceraufnahme in Tumorkläsionen und normalen Organen zu ermitteln und mögliche Unterschiede in der Verteilung herauszuarbeiten, die einen etwaigen Effekt auf den Kontrast zwischen Tumorkläsionen und den normalen Geweben bewirken, der sich auf die Genauigkeit der Detektion von krebsverdächtigen Kläsionen auswirkt.

Vor diesem Hintergrund soll die Frage geklärt werden, ob die Erkennungsraten wesentlich von dem verwendeten PSMA-Tracer abhängig sind und ob es einen zu favorisierenden Tracer in der Rezidiverkennung gibt. Ferner sollen im Rahmen dieser retrospektiven Analyse mögliche Einflussfaktoren auf die Erkennungsraten wie die Beeinflussung durch den zum Untersuchungszeitpunkt ermittelten PSA-Wert oder initialen Gleason-Score untersucht werden.

Zuletzt sollen die eigenen Ergebnisse unter Berücksichtigung der aktuellen wissenschaftlichen Entwicklung und Literatur einer kritischen Bewertung unterzogen werden.

4 Materialien und Methoden

4.1 Studiendesign

Diese retrospektive Analyse umfasst die Auswertung der mittels Datenbankabfrage aus dem radiologischen Informationssystem (RIS) eruierten 481 ^{68}Ga -PSMA-PET/CT-Untersuchungen an 381 Patienten, die zwischen Dezember 2013 und Dezember 2018 in die Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Jena überwiesen wurden. Alle Scans erfolgten im Rahmen der routinemäßigen klinischen Aufarbeitung mit unterschiedlicher Intention der überweisenden Ärzte. So wurde die ^{68}Ga -PSMA-PET/CT für die Bestimmung der Ausbreitung der Erkrankung bei Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms (Primärstaging), für die Erkennung tumorverdächtiger Läsionen bei einem PSA-Rezidiv oder für die Therapieplanung und Kontrolle bei Patienten mit bekannter Metastasierung (z. B. im Hinblick auf eine Bestrahlungsplanung oder ^{177}Lu -PSMA-Therapie) herangezogen.

Um ein homogenes Patientenkollektiv für den direkten Vergleich der Detektionsraten der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT für die PSMA-Tracer 617, I&T und 11 sicherzustellen, wurden aus dieser Kohorte schließlich Patienten nach folgenden Kriterien in die Studie eingeschlossen:

- (1) klinisch und histologisch bestätigtes Prostatakarzinom
- (2) uneingeschränktes Altersspektrum
- (3) vorherige radikale Prostatektomie oder primäre Strahlentherapie mit kurativer Absicht
- (4) Patienten mit erneutem PSA-Anstieg oder persistierendem PSA-Wert nach primär kurativer Therapie laut Definition eines biochemischen Rückfalls nach Cornford et al. (2017)
- (5) vollständige klinische Informationen sowie fehlendes bildmorphologisches Korrelat

Alle Mehrfachuntersuchungen und übrigen Untersuchungen an Patienten, die sich außerhalb der Rezidivdiagnostik einer ^{68}Ga -PSMA-PET/CT unterzogen, wurden von dieser Studie ausgeschlossen.

Mittels retrospektiver Bilddatenanalyse wurden die in der klinischen Routine entstandenen PET/CT-Bilder der 190 untersuchten Patienten bezüglich ihrer metabolischen und morphologischen Bildinformation aufgearbeitet und erneut auf prostatakrebsverdächtige Läsionen geprüft. Zur Evaluation möglicher Einflussfaktoren auf die Detektionsraten wurden auch sämtliche patienten- und tumorbezogene Daten sowie Angaben zu Laborwerten (PSA),

früheren Therapien und Bildgebungsverfahren, die auf dem Anforderungsschein zur PET/CT oder in einem schriftlichen Befund festgehalten wurden, mithilfe der archivierten Patientenakten des digitalen klinischen Informationssystems (KIS) sowie nicht-digitaler Patientenakten des Universitätsklinikums Jena erhoben. Bei unvollständigen klinischen Ausgangs- oder Verlaufsdaten wurden die fehlenden Daten in einem Telefoninterview mit den zuweisenden bzw. behandelnden Ärzten reevaluiert. Alle erfassten Variablen zum Patientenkollektiv und zur PSMA-PET/CT sind unter Abschnitt 4.2 aufgeführt.

Die Studie wurde von der örtlichen Ethikkommission genehmigt (Reg.-Nr.: 2021-2209-Daten). Alle Vorgaben der Ethikkommission und die Richtlinien des Datenschutzes wurden erfüllt. Alle Patienten unterzeichneten eine schriftliche Einverständniserklärung.

4.2 Erfasste Variablen

Zur Sammlung der Patientendaten wurde eine Microsoft-Excel-Tabelle (Microsoft Office 2010, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) auf einem passwortgeschützten Institutsrechner erstellt. Folgende Parameter wurden darin erfasst:

- Patientenbezogene Daten: Geburtsdatum, Lebensalter zum Zeitpunkt der PET/CT
- Karzinomrelevante Daten: Datum der Erstdiagnose, Histologie (TNM-Stadium, R-Status, GSC der Stanzbiopsie bzw. des Prostatektomiepräparats), initialer PSA-Wert
- Daten vor der ⁶⁸Ga-PSMA-PET-Bildgebung: Therapien (RP, Radiotherapie, Salvage-OP, SRT), antihormonelle Therapie (ja/nein), Chemotherapie aktuell oder bereits erhalten (ja/nein), Begleiterkrankungen (insbesondere weitere Malignome), Datum und Befund früherer Bildgebung (CT/MRT/Skelettszintigrafie), aktueller PSA-Wert (oftmals nicht älter als vier Wochen)
- Daten zur ⁶⁸Ga-PSMA-PET-Untersuchung: Datum der PET/CT-Untersuchung, Art des verwendeten Radiotracers, applizierte Aktivität (MBq), Startzeit des Scans in Minuten p.i., anatomisch erfasster Scanbereich, Anzahl und Scandauer der Bettpositionen, Durchführung einer Spätaufnahme des Beckens nach Miktion (ja/nein), Durchführung eines kontrastmittelverstärkenden CT versus Niedrig-/Voll dosis-CT

4.3 Radiotracer

Die drei in diesem retrospektiven Vergleich zu analysierenden Radiotracer ^{68}Ga -PSMA-617, -I&T und -11 wurden vom klinikeigenen Radiochemielabor der nuklearmedizinischen Abteilung Jena in Eigenherstellung bereitgestellt. Die PSMA-spezifischen Liganden PSMA-617 (*psma*-2-naphthyl-L-Ala-cyclohexane-DOTA), PSMA-I&T (*psma*-[(Sub)DLys-DPhe-DTyr(3I)-DOTAGA]) und PSMA-11 (*psma*-(Ahx)-HBED-CC) wurden in GMP grade von ABX GmbH (Radeberg) beschafft, wobei *psma* hier für die in allen genannten Peptiden identische PSMA-spezifische Struktur Glu-NH-CO-NH-Lys steht.

Für die ^{68}Ga -Markierung der Konjugate wurde salzsaure Radionuklidlösung von ^{68}Ga aus einem $^{68}\text{Ga}/^{68}\text{Ge}$ -Generator (GalliaPharm®, Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH) genutzt. Die Radiomarkierung erfolgte gemäß dem publizierten Standardprozedere (Weineisen et al. 2015, Afshar-Oromieh et al. 2015a, Eder et al. 2014) auf einem automatisierten Modul in Acetat- oder HEPES-Puffer (pH 3,5–4,0) bei 100°C (5–10 min) und lieferte den Tracer nach Aufreinigung per Festphasenextraktion über eine Sep-Pak-Kartusche (C18-Light, Ethanol/Wasser 1/1) in radiochemischen Ausbeuten $\geq 90\%$. Alle Tracer wurden mit isotonomischer phosphatgepufferter Salzlösung (PBS) verdünnt und unter aseptischen Bedingungen sterilfiltriert. Der maximale Gehalt des PSMA-Konjugats in der injektionsfertigen Lösung lag bei 20 μg ($\cong 20\text{--}30$ nmol) und die Aktivität von ^{68}Ga im Bereich von 300–1200 MBq. Daraus ergibt sich eine spezifische Radioaktivität von 15–60 MBq/ μg .

Alle Tracerformulierungen wurden vor Anwendung jeweils mittels validierter analytischer Verfahren auf radiochemische Identität und Reinheit sowie auf Nuklididentität, Ethanolgehalt, pH-Wert und Endotoxingehalt geprüft. Die analytischen Methoden und Spezifikationsgrenzen orientierten sich hierbei am Monografen für ^{68}Ga -DOTATOC bzw. an allgemeinen Monografen für Parenteralia, gemäß Europäischem Arzneibuch. Alle verwendeten Injektionslösungen der ^{68}Ga -PSMA-Liganden wiesen radiochemische Reinheiten von $\geq 98,0\%$ (Test auf freies ^{68}Ga) bzw. $\geq 97,0\%$ (Test auf kolloidales ^{68}Ga) auf. Die ^{68}Ga -PSMA-Lösung wurde intravenös als Bolus verabreicht.

4.4 Bildgebungsverfahren

Alle in der routinemäßigen klinischen Umgebung entstandenen Scans wurden mit einem integrierten PET/CT-Scanner (Biograf mCT 40, Siemens Healthcare GmbH, Erlangen) mit einem vierten TrueV-PET-Ring und einem axialen 21,6-cm-Sichtfeld durchgeführt. Der Biograf mCT ist ein Hybridgerät aus einem Positronen-Emissions-Tomografen (PET) und einem 40-Zeiler-Computertomografen (CT). Die Scanverfahren erfolgten entsprechend klinikinterner Verfahrensanweisungen nach intravenöser Injektion des radiomarkierten PSMA-Tracers und 20 mg Furosemid, wobei der Patient in Rückenlage mit den Armen seitlich des Körpers positioniert war.

Zunächst wurde eine Computertomografie in Atemmittellage unter Verwendung folgender Parameter durchgeführt: Schichtdicke 5 mm, Pitch 1,25, mit automatischer Dosismodulation (CARE Dose4D) und organspezifischer Regulierung der Röhrenspannung (CARE kV) (Referenzwert 120 kV und 50 mAs), Rekonstruktionsparameter: axialer Rekonstruktionstyp mit einem mittelweichen Faltungskern (B30f). Die unmittelbar an den CT-Scan anschließende PET-Bildgebung wurde im 3D-Modus von der Fußsohle bzw. dem distalen Rand des Beckenbodens ausgehend bis zum Scheitel durchgeführt. Nach Erfassung der Emissionsdaten wurden diese verschiedenen Korrekturen, wie beispielhaft einer Schwächungs- und Streuungskorrektur, unterzogen. Die einzelnen Patienten-Aufnahmen wurden unter Verwendung des TrueX-Algorithmus der Firma Siemens rekonstruiert. Die TrueX-Rekonstruktion verwendet eine genauere Berechnung des Einfallwinkels der Vernichtungsstrahlung auf den Detektor und stellt somit eine Erweiterung der OSEM-Rekonstruktion dar. Ein wichtiger Bestandteil dieser Technik ist das ständige Wiederholen (Iterationen) von Algorithmen, die eine möglichst exakte bildliche Verteilung des Tracers zur Folge haben (Knäusl et al. 2012). Das für die TrueX-Rekonstruktion verwendete Scanprotokoll beinhaltete drei Iterationen, 24 Subsets, FWHM von 5 mm und eine Matrix von 200 x 200 Pixeln. Routinemäßige Qualitätssicherungsphantome bestätigten die technisch einwandfreie Akquisition und Aufzeichnung der entstandenen PET/CT Bilder.

4.5 Bildanalyse/Befundkriterien

Alle PET/CT-Bilder wurden zum Zeitpunkt der Untersuchung entsprechend der klinischen Fragestellung der zuweisenden Ärzte unter Verwendung einer geeigneten Workstation und

mithilfe einer für die PET/CT-Analyse entwickelten Software auf einer speziellen multimodalen Auswertungskonsole (Syngo MMWP Version VE31A, Siemens AG, Erlangen) visuell durch mehrere erfahrene Nuklearmediziner in Kenntnis der klinischen Daten und Ergebnisse früherer Bildgebungsverfahren ausgewertet und beurteilt. Zur Vermeidung einer Interobserver-Variabilität erfolgte im Rahmen dieser Arbeit die Nachbegutachtung aller PET/CT-Bilder der in die Studie eingeschlossenen Patienten durch einen Untersucher.

Jeglicher visuell erhöhte ^{68}Ga -PSMA-Uptake wurde aufgrund der hohen Spezifität der PSMA-Liganden hinsichtlich seiner Lokalisation und seines maximalen standardisierten Aufnahmewertes (SUVmax) erneut bestimmt und dokumentiert. Der SUV-Wert ist ein dimensionsloser Parameter, der die relative Verteilung des Radiotracers beschreibt. Für seine Bestimmung wurden manuell kreisförmige Regionen von Interesse (ROI) um Bereiche mit fokaler erhöhter Traceraufnahme in transaxialen Schichten gezogen. Dieser dabei erhaltene relative Parameter bezieht die in einem Gewebavolumen durch ROI erhaltenen mittleren Aktivitätswerte auf die injizierte Aktivitätsmenge und auf das Körpergewicht des Patienten. Die Kriterien für die Diagnose eines Lokalrezidivs waren ein erhöhter ^{68}Ga -PSMA-Uptake retrovesikal und prärektal im Vergleich zum Uptake-Value des umliegenden Weichteil- oder Fettgewebes. Jeder fokale erhöhte Uptake, der sich in pelvinen oder paraaortalen Lymphknoten zeigte, wurde unabhängig von der Größe der Lymphknoten als lokoregionäre Lymphknotenmetastasierung gewertet. Der ^{68}Ga -PSMA-Uptake inguinaler, mediastinaler und hilärer Lymphknoten wurde in Bezug auf die morphologische Information in der zeitgleichen CT binär als malignomverdächtig oder nicht malignomverdächtig eingestuft. Dies erfolgte auf Grundlage der Beurteilung durch den jeweiligen Untersucher. Als morphologische Malignitätskriterien dienten Form, Größe und KM-Verhalten der Läsionen. Knochenmetastasen wurden bei Patienten mit typischen sklerotischen Läsionen und/oder gesteigertem fokalem ^{68}Ga -PSMA-Uptake angenommen. Ein gezielter Vergleich mit einer verfügbaren früheren CT- und/oder MRT-Bildgebung diente der Identifikation subtiler morphologischer Befunde.

Die biologische Verteilung des Tracers in normalen Geweben mit mäßiger bis intensiver physiologischer Aufnahme wurde ebenso mit dem SUV quantifiziert. Hierzu wurden manuell Ziel-Volumina (VOIs) über die großen Speichel- und Tränendrüsen, den Zwölffingerdarm, die Milz, die Nieren (Kortex) und die Harnblase gezogen. Für gepaarte Organe wurde das arithmetische Mittel gebildet. Zusätzlich dienten kugelförmige repräsentative VOIs im

Parenchym des rechten Leberlappens (6 cm Durchmesser), der aufsteigenden Brusttaorta und des rechten Gesäßmuskels (jeweils 2 cm Durchmesser) der Repräsentation des Kontrastes zwischen Tumorkläsionen und den meisten normalen Geweben. Eine unspezifische Traceraufnahme wie beispielsweise in Schilddrüse, Synovia oder in Ganglien des vegetativen Nervensystems blieb in dieser Arbeit unberücksichtigt.

4.6 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen wurden mit der freien Programmiersprache für statistische Berechnungen und Grafiken R (R Core Team 2020 Version 4.0.3) sowie Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) durchgeführt. In allen Analysen wurde ein p-Wert von $< 0,05$ als statistisch signifikant angesehen.

In einem ersten Schritt wurde die Patientenkohorte deskriptiv analysiert, wobei die Daten der verschiedenen Charakteristika für die gesamte Studienpopulation und die jeweilige Patientenpopulation hinsichtlich der drei verwendeten Radiotracer gesondert betrachtet wurden. Die Verteilung intervallskalierter Daten wie PSA-Wert zum Zeitpunkt der PET/CT, Alter, Gleason-Score (GSC) und injizierte Tracermenge wurde durch die Angabe von Mittelwert, Standardabweichung (SD), Bereich (Minimum bis Maximum) und Median charakterisiert. Für rang- und nominalskalierte Daten wie Therapie vor PET/CT, Hormoneinnahme, Indikation und initiales TNM-Staging wurden die Häufigkeitsverteilungen bestimmt.

In einem weiteren Schritt wurde die Verteilung für jeden der verwendeten ^{68}Ga -markierten PSMA-Tracer in normalen Organen und in verschiedenen malignitätssuspekten Befunden separat analysiert. Die spezifisch für jede Lokalisation (Organ oder Tumorkläsion) auftretenden Unterschiede in der Aufnahme der Radiotracer wurden mit einer einfaktoriellen ANOVA untersucht. Für Organe mit hohem Uptake und für malignitätssuspekte Befunde wurde der SUVmax und für Organe mit niedrigem Uptake der SUVmean der drei Radiotracer verglichen. Die Gesamt-p-Werte der ANOVA sind in den Grafiken in Kapitel 5 als Zahlenwerte angegeben; die Ergebnisse eines als Post-hoc-Test dazu durchgeführten Tukey-HSD-Tests sind symbolisch an den jeweiligen Paarungen dargestellt. In den zur Visualisierung der Daten eingesetzten Box-Whisker-Plots wurden nach den Empfehlungen von Tukey die 25%-, 50%- und 75%-Quantile als Box und die kleinsten bzw. größten

Datenpunkte, die innerhalb des 1,5-fachen des Interquantilabstandes liegen, als Whiskers (Antennen) dargestellt (Tukey 1977). Auf die Darstellung von Daten außerhalb des 1,5-fachen Interquantilabstandes (Ausreißer) wurde verzichtet. Alle Standard Uptake Values (SUVs) wurden vor der Weiterverarbeitung logtransformiert bzw. die entsprechenden Achsen der jeweiligen Plots logarithmisch dargestellt.

In einem letzten Schritt wurde der potenzielle Einfluss verschiedener Variablen auf die Detektionsrate mithilfe einer logistischen Regression analysiert. Dazu wurde in einer bivariaten Analyse zunächst die Rolle der Variablen Alter, injizierte Tracermenge und Androgendeprivationstherapie als Störgröße in einem Modell für die Detektionsrate untersucht. Diese Modelle enthielten jeweils die Art des eingesetzten Tracers als eigentliche Einflussgröße. Anschließend wurden anhand der Variablen PSA zum Zeitpunkt der PET/CT, initialer Gleason-Score und radikale Prostatektomie Subgruppen definiert und das Chancenverhältnis (Odds Ratio) der Detektionshäufigkeiten zwischen den eingesetzten Tracern in diesen Subgruppen bestimmt. Dazu wurden die entsprechenden Odds Ratios und die zugehörigen 95%-Konfidenzintervalle berechnet.

5 Ergebnisse

5.1 Patientenkollektiv

Von den insgesamt 481 ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT-Untersuchungen an 381 Patienten wurden 190 Patienten entsprechend den in Kapitel 4 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien identifiziert, die zwischen Dezember 2013 und Dezember 2018 zum Rezidivstaging eines Prostatakarzinoms in der nuklearmedizinischen Klinik in Jena vorgestellt wurden.

159 Patienten hatten sich vor der PET-Bildgebung einer Prostatektomie und 31 Patienten einer primären Strahlentherapie als Erstbehandlung mit kurativer Absicht unterzogen. Bei 78 Patienten (41,1%) mit lokal fortgeschrittenen Karzinomen und/oder unklarem Lymphknotenstatus und/oder unvollständiger Tumorresektion und/oder lokalen Rezidiven nach primärer operativer Therapie war im Vorfeld eine adjuvante perkutane Strahlentherapie erfolgt. Insgesamt 75 Patienten (39,4%) erhielten sofort nach Diagnose, zeitlich verzögert oder intermittierend, eine systemische Androgendeprivationstherapie (ADT). Bei 93 Patienten (48,9%) lagen lokal begrenzte Prostatakarzinome mit einem mittleren Gleason-Score (GSC) von $7,3 \pm 1,2$ (Bereich 4–10, Median 7,0) vor. Zum Zeitpunkt der Scans betrug das Durchschnittsalter der Patienten $69,2 \pm 6,7$ Jahre (Bereich 48–82) und der mittlere PSA-Wert $4,5 \pm 11,2$ ng/ml (Bereich 0,01–105).

Die klinischen und tumorbezogenen Merkmale der 190 in die Studie einbezogenen Patienten mit biochemischem Rückfall sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Darüber hinaus wurden die patienten- und tumorbezogenen Daten hinsichtlich der verwendeten Radiotracer PSMA-617, PSMA-I&T und PSMA-11 getrennt betrachtet. Vergleicht man die drei Gruppen, so finden sich hinsichtlich des Alters, des initialen GSC, der PSA-Werte zum Zeitpunkt der Untersuchung und der ADT keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 3: Charakteristika der 190 Studienpatienten mit biochemischem Rezidiv eines Prostatakarzinoms.

Parameter		Studienpopulation gesamt (n=190)	PSMA- 617 (n=39)	PSMA- I&T (n=68)	PSMA- 11 (n=83)
Alter*	Mittelwert	69,24	69,79	68,58	69,55
	SD	6,68	7,90	6,00	6,63
	Median	69,5	71	69	70
	Min–Max	48–82	48–81	55–82	56–81
Primärtherapie	RP	159 (83,7%)	32 (82,1%)	58 (85,3%)	69 (83,1%)
	RT	26 (13,7%)	7 (17,9%)	10 (14,7%)	9 (10,9%)
	Brachytherapie	5 (2,6%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (6,0%)
Gleason-Score initial	Mittelwert	7,28	7,13	7,47	7,19
	SD	1,18	1,42	1,15	1,08
	Median	7	7	7	7
	Min–Max	4–10	4–9	5–10	4–9
PSA bei PET/CT**	Mittelwert	4,51	7,12	4,51	3,29
	SD	11,23	17,79	10,74	6,70
	Median	1,39	1,6	1,3	1,25
	Min–Max	0,01– 105,3	0,05– 105,3	0,01– 60,3	0,03– 44,21
ADT	Ja	75 (39,5%)	22 (56,4%)	24 (35,3%)	29 (34,9%)
	Nein	115 (60,5%)	17 (43,6%)	44 (64,7%)	54 (65,1%)

* in Jahren; ** in ng/ml; n: Stichprobengröße (Anzahl der Patienten); SD: Standardabweichung; RP: Radikale Prostatektomie; RT: Radiotherapie; ADT: Androgendeprivationstherapie

5.2 ⁶⁸Ga-PSMA-Administration

Als Tracer für die PET/CT kamen die ⁶⁸Ga-markierten PSMA-Liganden 617, I&T und 11 zum Einsatz. Die ⁶⁸Ga-PSMA-Komplexlösung wurde den 190 untersuchten Patienten in nicht nüchternem Zustand intravenös als Bolus (Mittelwert 241,9 ± 32,5 MBq, Bereich 127,2–335,3 MBq, Median 253 MBq) verabreicht:

- 39 Patienten erhielten ⁶⁸Ga-PSMA-617 (Mittelwert 250,4 ± 11,6 MBq, Median 251,4 MBq).

- 68 Patienten erhielten ^{68}Ga -PSMA-I&T (Mittelwert $235,4 \pm 35,4$ MBq, Median 248,8 MBq).
- 83 Patienten erhielten ^{68}Ga -PSMA-11 (Mittelwert $243,2 \pm 35,8$ MBq, Median 253,9 MBq).

Alle Scanverfahren erfolgten in einem Zeitraum von 72 ± 14 Minuten (Bereich 48–120 Minuten, Median 68 Minuten) nach intravenöser Injektion des radiomarkierten PSMA-Tracers und von 20 mg Furosemid. Die PET-Bildgebung wurde mit einer Akquisitionszeit von je 1 Minute (Füße und Beine) bzw. 2 Minuten (Beckenboden bis Scheitel) pro Tischposition mit insgesamt 7–15 Bettpositionen durchgeführt. Zusätzlich wurde eine Spätaufnahme des Beckens nach Miktion mit einer Bettposition und Akquisitionszeit von 3 Minuten in einem Zeitraum von 111 ± 20 Minuten (Bereich 74–181 Minuten) nach Tracerinjektion bei 179 von 190 Patienten vorgenommen.

145 von 190 Patienten (76,3%) erhielten parallel zur PET/CT eine kontrastmittelverstärkte Computertomografie mit ca. 1 ml/kg Körpergewicht nichtionischem KM (Ultravist® 300, Bayer *Schering* Pharma AG bzw. Accupaque™ 300, GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG) als Bolusgabe. Bei einigen Patienten lagen Kontraindikationen gegen die Applikation von Kontrastmittel vor wie beispielsweise eine Kontrastmittelallergie oder eine Niereninsuffizienz, weshalb die CT in nativer Technik (Niedrigdosis bzw. Volldosis) erfolgte.

Die Akquisitionsdaten zur ^{68}Ga -PSMA-PET/CT sind für die gesamte Studienpopulation und die Gruppe der Patienten, die mittels PSMA-617, -I&T und -11 untersucht wurden, in Tabelle 4 vergleichsweise dargestellt.

Tabelle 4: Akquisitionsdaten zur ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT der 190 Studienpatienten mit biochemischem Rezidiv eines Prostatakarzinoms.

Parameter		⁶⁸ Ga-PSMA-PET/CT gesamt (n=190)	⁶⁸ Ga- PSMA- 617- PET/CT (n=39)	⁶⁸ Ga- PSMA- I&T- PET/CT (n=68)	⁶⁸ Ga- PSMA- 11- PET/CT (n=83)
Aktivität*	Mittelwert	241,9	250,4	235,4	243,2
	SD	32,5	11,6	35,4	35,8
	Median	252,5	251,4	248,8	253,9
	Min–Max	127,2– 335,3	195,5– 269,6	134,5– 335,3	127,2– 272,3
Start des Scans**	Mittelwert	72	77	67	75
	SD	14	15	10	16
	Median	68	76	63	71
	Min–Max	48–120	60–118	48–90	50–120
Anzahl der Bettpositionen	Mittelwert	12	14	9	13
	SD	1,18	1,42	1,15	1,08
	Median	14	14	8	14
	Min–Max	7–15	7–15	7–15	7–15
Spätaufnahme des Beckens	Ja	179	37	65	77
	Nein	11	2	3	6
KM-CT	Ja	145	32	54	59
	Nein	45	7	14	24

*in MBq ;**in Minuten nach Tracerinjektion; n: Stichprobengröße (Anzahl der Patienten); SD: Standardabweichung; KM-CT: Kontrastmittel-Computertomografie

5.3 Biologische und pathologische Tracerverteilung

Die biologische Verteilung der drei markierten Radiotracer in den Organen und Läsionen, von denen angenommen wurde, dass sie Verbände von Prostatakarzinomzellen darstellen (wahrscheinlich oder eindeutig), werden im folgenden Abschnitt analysiert und verglichen.

5.3.1 Organe mit physiologischem PSMA-Uptake

Die gesamte Bioverteilung der Tracer in normalen Organen war in diesem interindividuellen Vergleich von Patienten, die mit ⁶⁸Ga-PSMA gescannt wurden, ähnlich. Hinsichtlich der spezifischen Aufnahme in normalen Organen wurden subtile, aber statistisch signifikante Unterschiede zwischen den drei verwendeten Radiotracern gefunden. Diese Unterschiede konnten durch Bestimmung der quantitativen Aufnahmewerte (SUV-Werte) für jeden Tracer analysiert werden.

Alle PET/CT-Bilder zeigten eine intensive Traceraufnahme sowohl in den Nieren (SUVmax im Mittel 48,36) als auch in den Tränen- (SUVmax im Mittel 13,10) und Speicheldrüsen (SUVmax im Mittel 19,74), wobei die Retention für ^{68}Ga -PSMA-11 im Vergleich zu den beiden anderen Tracern signifikant höher ($p \leq 0,01$) war. Eine mäßige Aufnahme wurde in Milz, Leber sowie im Duodenum und proximalen Jejunum beobachtet, was die nachfolgenden Abbildungen 5 und 6 zeigen. Alle dort dargestellten repräsentativen Organe zeigen eine signifikant unterschiedliche Verteilung der Tracer (getestet mit ANOVA), wobei sich im paarweisen Vergleich der Tracer nur teilweise signifikante Unterschiede ermitteln ließen. PSMA-11 zeigte im paarweisen Vergleich (post hoc mit einem Tukey-HSD-Test) sowohl in den Tränen- und Speicheldrüsen als auch im Duodenum und in den Nieren eine signifikant höhere Traceraufnahme.

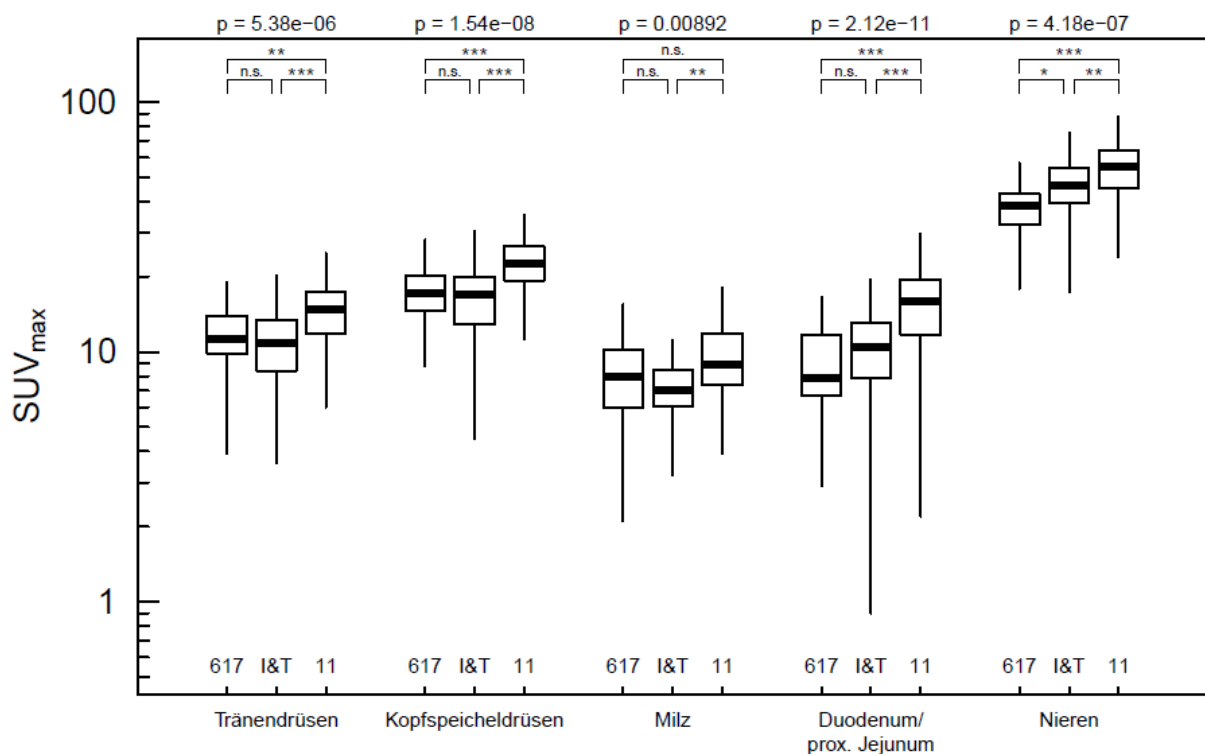


Abbildung 5: Tukey-Box-Plots der SUVmax in Abhängigkeit vom eingesetzten Tracer für Organe mit hohem Uptake.

Die berichteten p-Werte beurteilen die Abhängigkeit des Uptakes vom eingesetzten Tracer an der entsprechenden Lokalisation (getestet mit ANOVA). Die paarweisen Unterschiede wurden post hoc mit einem Tukey-HSD-Test getestet und sind als Symbole über den Tracerpaaren angegeben ($p \geq 0,05$: nicht signifikant; $p < 0,05$: *; $p < 0,01$: **; $p < 0,001$: ***).

^{68}Ga -PSMA-11 zeigte gegenüber den Tracern ^{68}Ga -PSMA-617 und ^{68}Ga -PSMA-I&T auch in der Leber eine erhöhte Aufnahme (SUVmean im Mittel 4,26; SD 1,46, Bereich 2,00–11,70). Bei allen Scans wurde eine geringe Hintergrundaktivität im Knochen, im Blutpool der Brustorta und im Muskel festgestellt. Der SUV-Mittelwert für Blutpool und Muskulatur unterschied sich in den Gruppen gleichermaßen höchst signifikant ($p \leq 0,001$). Diese Beobachtungen stimmten mit den quantitativen Aufnahmewerten (SUV) für jeden Tracer überein und sind in Abbildung 6 dargestellt. So betrug der SUVmean für den Blutpool (Burstaorta) bei ^{68}Ga -PSMA-11 im Mittel 1,13 (SD 0,28; Bereich 0,5–2,6), bei ^{68}Ga -PSMA-617 im Mittel 2,59 (SD 0,48; Bereich 1,2–3,4) und bei ^{68}Ga -PSMA-I&T im Mittel 1,85 (SD 0,45; Bereich 0,12–3,6).

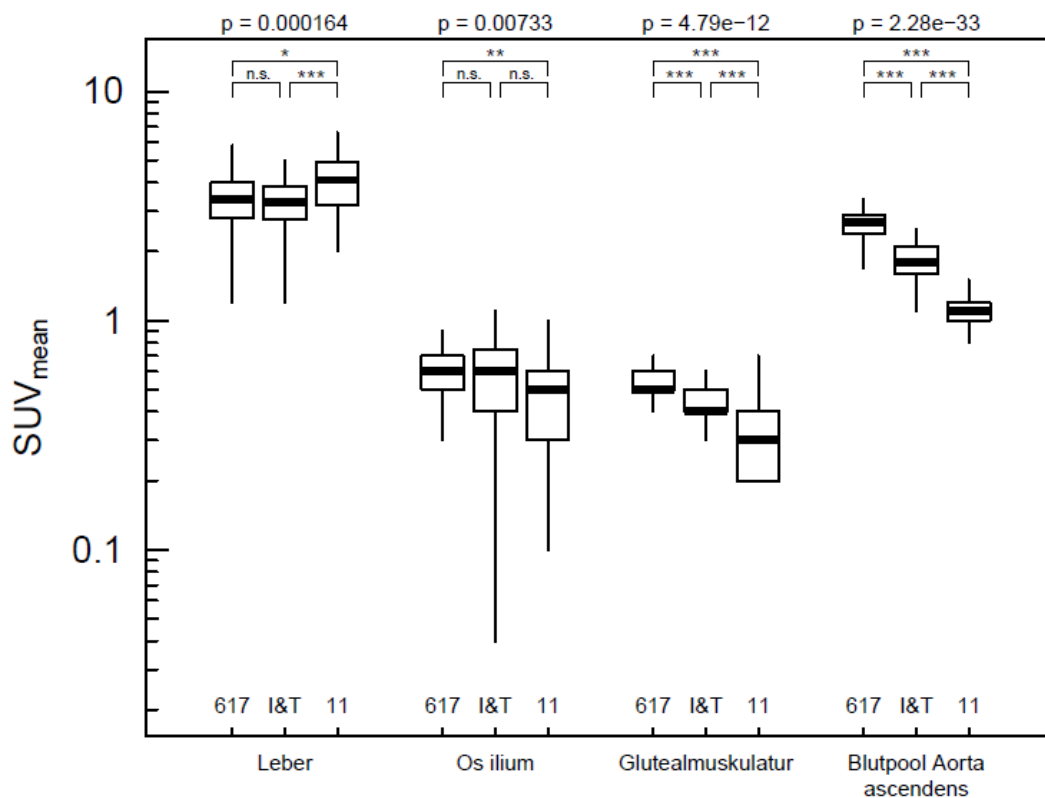


Abbildung 6: Tukey-Box-Plots der SUVmean in Abhängigkeit vom eingesetzten Tracer für Organe mit niedrigem Uptake.

Die berichteten p-Werte beurteilen die Abhängigkeit des Uptakes vom eingesetzten Tracer an der entsprechenden Lokalisation (getestet mit ANOVA). Die paarweisen Unterschiede wurden post hoc mit einem Tukey-HSD-Test getestet und sind als Symbole über den Tracerpaaren angegeben ($p \geq 0,05$: nicht signifikant; $p < 0,05$: *; $p < 0,01$: **; $p < 0,001$: ***).

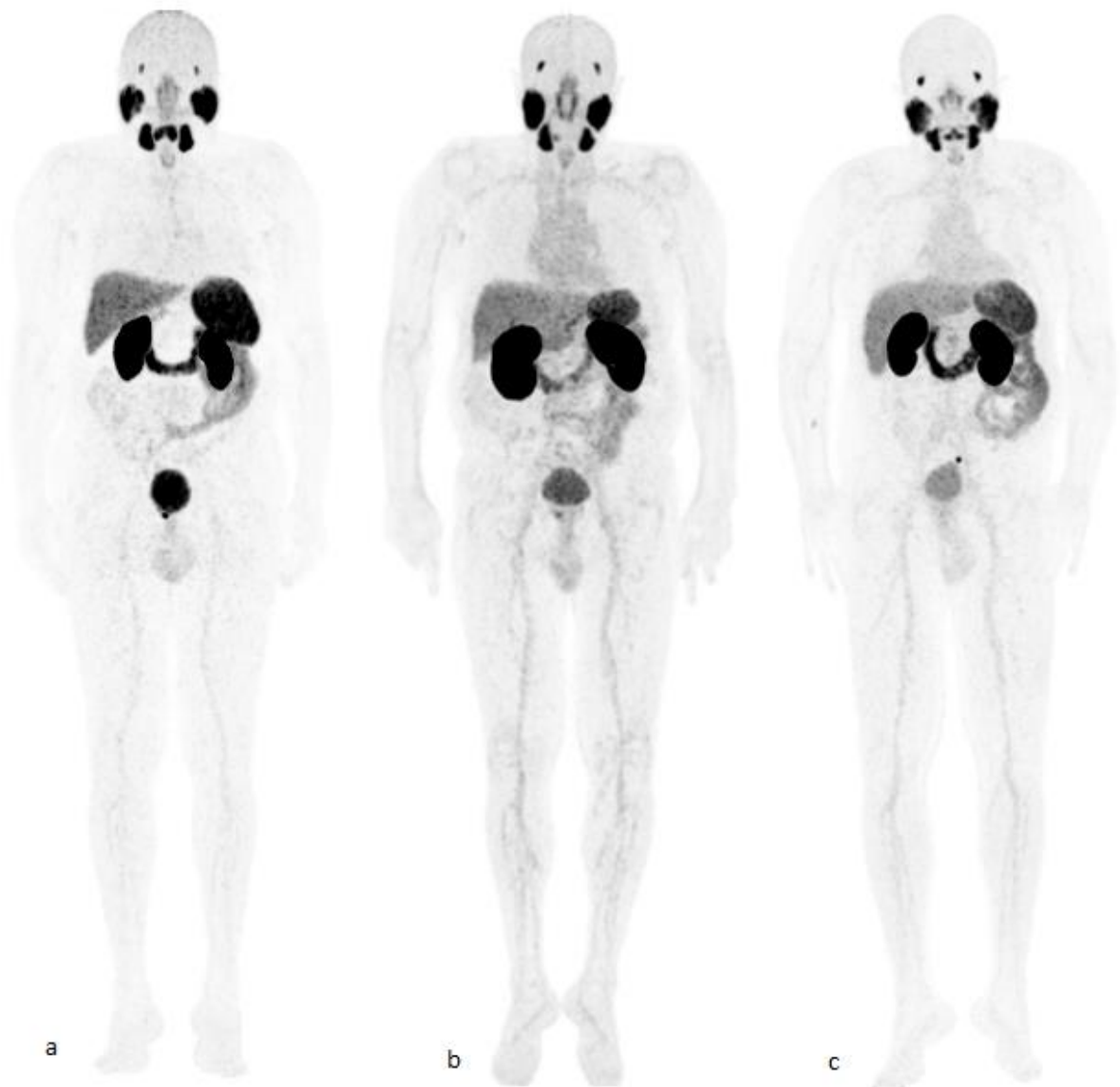


Abbildung 7: Bildbeispiel zum unterschiedlichen Bindungsverhalten der verwendeten Radiotracer an drei verschiedenen Patienten.

Neben der Analyse der quantitativen Aufnahmewerte (SUV) zeigt auch das Bildbeispiel der Maximumintensitätsprojektion (MIP) drei verschiedener Patienten (Abbildung 7) einen relevanten Unterschied des Bindungsverhaltens der verwendeten Radiotracer in Blutpool und Leber. Es zeigt die höhere Leber- und niedrigere Blutpoolbindung des ^{68}Ga -PSMA-11 (a) im direkten Vergleich zu den Tracern ^{68}Ga -PSMA-617 (b) und ^{68}Ga -PSMA-I&T (c).

5.3.2 Läsionen mit pathologischem PSMA-Uptake

Die ^{68}Ga -PSMA-PET/CT zeigte bei 132 von 190 Patienten (69%) mindestens einen Fokus der pathologischen ^{68}Ga -PSMA-Aufnahme; bei 58 von 190 Patienten (31%) ergab sich kein pathologischer Befund.

Von den Untersuchungen aller Patienten mit positivem Scan waren mittels ^{68}Ga -PSMA-PET/CT insgesamt 186 repräsentative Tumorkläsionen mit maximal höchster pathologischer PSMA-Aufnahme erkennbar: 46 lokale Rezidive im Prostatabett, 83 Lymphknotenmetastasen (LNM), 50 Knochenmetastasen und 7 viszerale Metastasen in Lunge und/oder Leber (Abbildung 8). Drei Patienten mit viszeraler Metastasierung wiesen initial bereits ein metastasiertes Tumorstadium N1 und/oder M1 auf. Einzelmetastasen wurden bei 90 Patienten (47%) mit positiven ^{68}Ga -PSMA-PET/CT-Ergebnissen festgestellt. 24 Patienten (12,6%) zeigten multiple Metastasen. Die unterschiedlichen Manifestationsorte des Rezidivs sind in Tabelle 5 aufgelistet. Beispiele typischer Befunde zeigen Abbildungen 9 und 10. Aufgrund der geringen Fallzahl an Lungen- bzw. Lebermetastasen wurde im folgenden Abschnitt auf einen paarweisen Vergleich zwischen den drei verwendeten Tracern verzichtet.

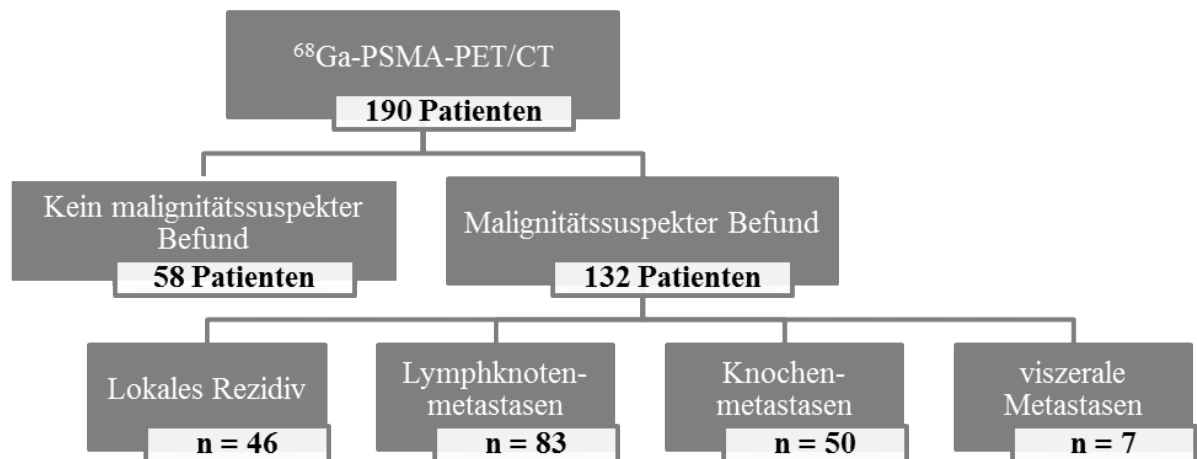


Abbildung 8: Flow-Chart zur Darstellung der Lokalisation und Anzahl (n) der Stellen malignitätssuspekter Befunde mit maximalem SUV in der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT der 190 Studienpatienten mit biochemischem Rezidiv eines Prostatakarzinoms.

Tabelle 5: Lokalisationen der Rezidivläsionen in der ^{68}Ga -PSMA-PET-Bildgebung.

	Gesamt (n=190)	^{68}Ga -PSMA- 617-PET/CT (n=39)	^{68}Ga -PSMA- I&T-PET/CT (n=68)	^{68}Ga -PSMA- 11-PET/CT (n=83)
Lokalrezidiv	46	9	17	20
Lymphknotenmetastasen	83	18	33	32
Knochenmetastasen	50	14	17	19
Andere Metastasen (z. B. Lunge, Leber)	7	0	4	3
Kein Rezidiv	58	11	18	29

n: Stichprobengröße (Anzahl der Patienten)

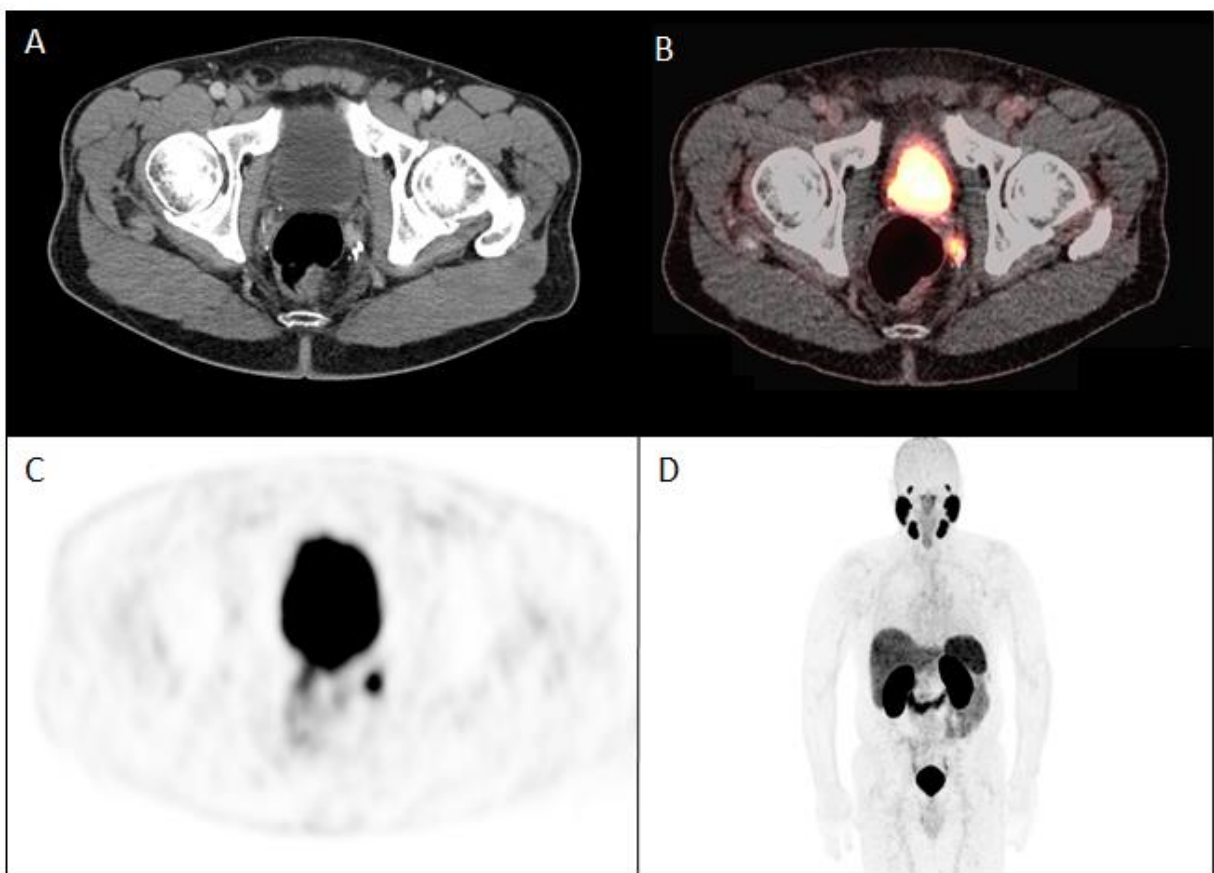


Abbildung 9: ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT-Bild eines 62-jährigen Patienten 5 Jahre nach RP (2012, GSC 7a, pT3a pNx R1) und steigendem PSA-Wert von 0,2 ng/ml.

Der PET-Befund (C) und das fusionierte PET/CT-Bild (B) zeigen eine intensive, fokale Traceranreicherung in Projektion auf einen in der CT (A) sichtbaren Herdbefund. Bild D stellt die Ganzkörper-Maximumintensitätsprojektion der ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT dar.

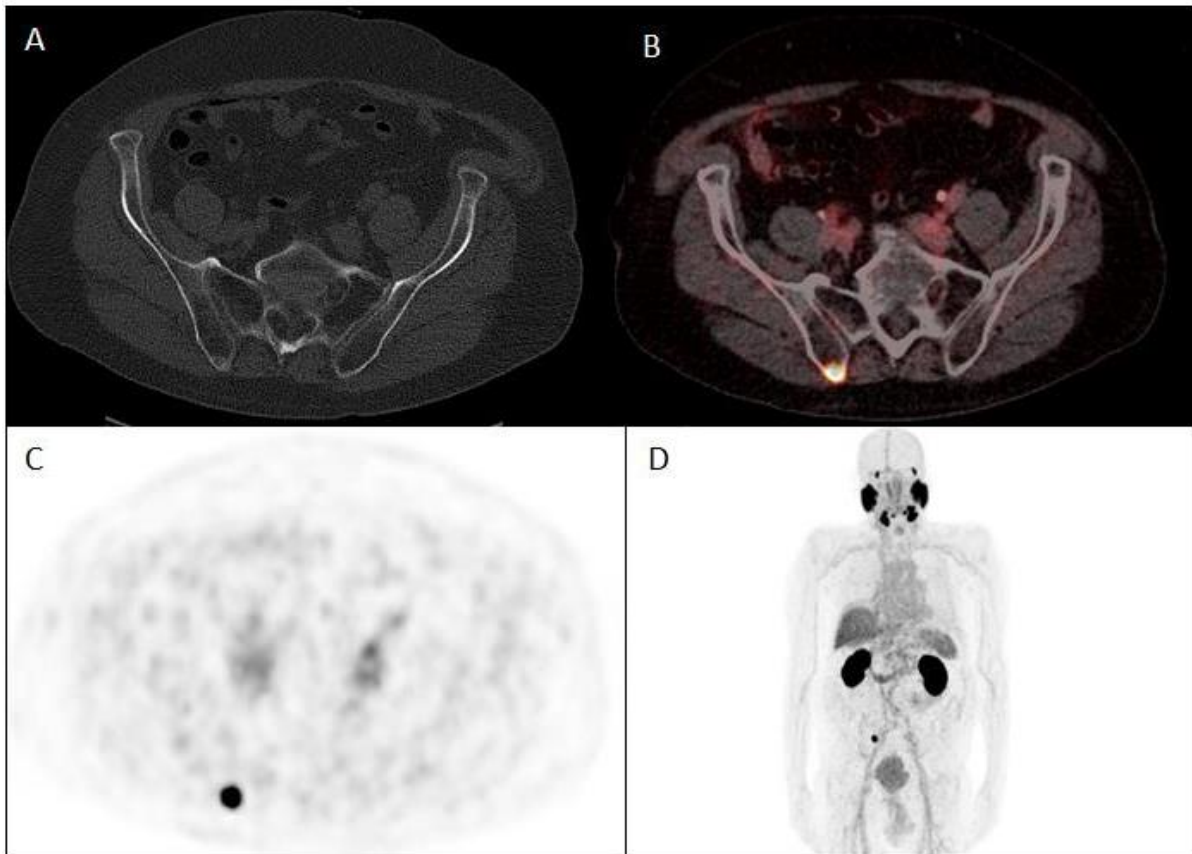


Abbildung 10: ^{68}Ga -PSMA-617-PET/CT-Bild eines 78-jährigen Patienten 13 Jahre nach RP (2004, GSC 9, pT3a pN0 RX) und steigendem PSA-Wert von 1,13 ng/ml.

Der PET-Befund (C) und das fusionierte PET/CT-Bild (B) zeigen eine intensive, fokale Traceranreicherung in Projektion auf eine in der CT (A) sichtbare ossäre Metastase im Os ilium rechts. Bild D stellt die Ganzkörper-Maximumintensitätsprojektion der ^{68}Ga -PSMA-617-PET/CT dar.

Der maximale standardisierte Aufnahmewert (SUVmax) zur Analyse der PSMA-Aufnahme in mindestens einer der prostatakrebsverdächtigen Läsionen zeigte für alle Tracer eine heterogene Verteilung mit breiter Spannweite. Die PSMA-Aufnahme in lokalen Tumorrezidiven war für die drei Tracer ähnlich und lag für ^{68}Ga -PSMA-617 bei $16,23 \pm 20,61$ (Median 7,3), für ^{68}Ga -PSMA-I&T bei $15,76 \pm 16,79$ (Median 9,0) und für ^{68}Ga -PSMA-11 bei $10,62 \pm 7,98$ (Median 7,1). Im Hinblick auf die durchschnittliche PSMA-Aufnahme in Lokalrezidiven sowie in Lymphknoten- und Knochenmetastasen zeigte sich zwischen den drei Radiotraceren kein signifikanter Unterschied (Abbildung 11). Die Positivitätsrate bei der Erkennung von Prostatakarzinomherden und/oder -metastasen zeigte für das Gesamtmodell keine statistisch signifikanten ($p = 0,499$) Unterschiede zwischen den Wirkstoffen (Abbildung 13). So konnte in der tracerbasierten Auswertung für die ^{68}Ga -

PSMA-617-PET/CT eine Detektionsrate von 71,8% (28/39) ermittelt werden. Die Detektionsraten für die ^{68}Ga -PSMA-I&T-PET/CT bzw. die ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT lagen bei 73,5% (50/68) bzw. 65,1% (54/83).

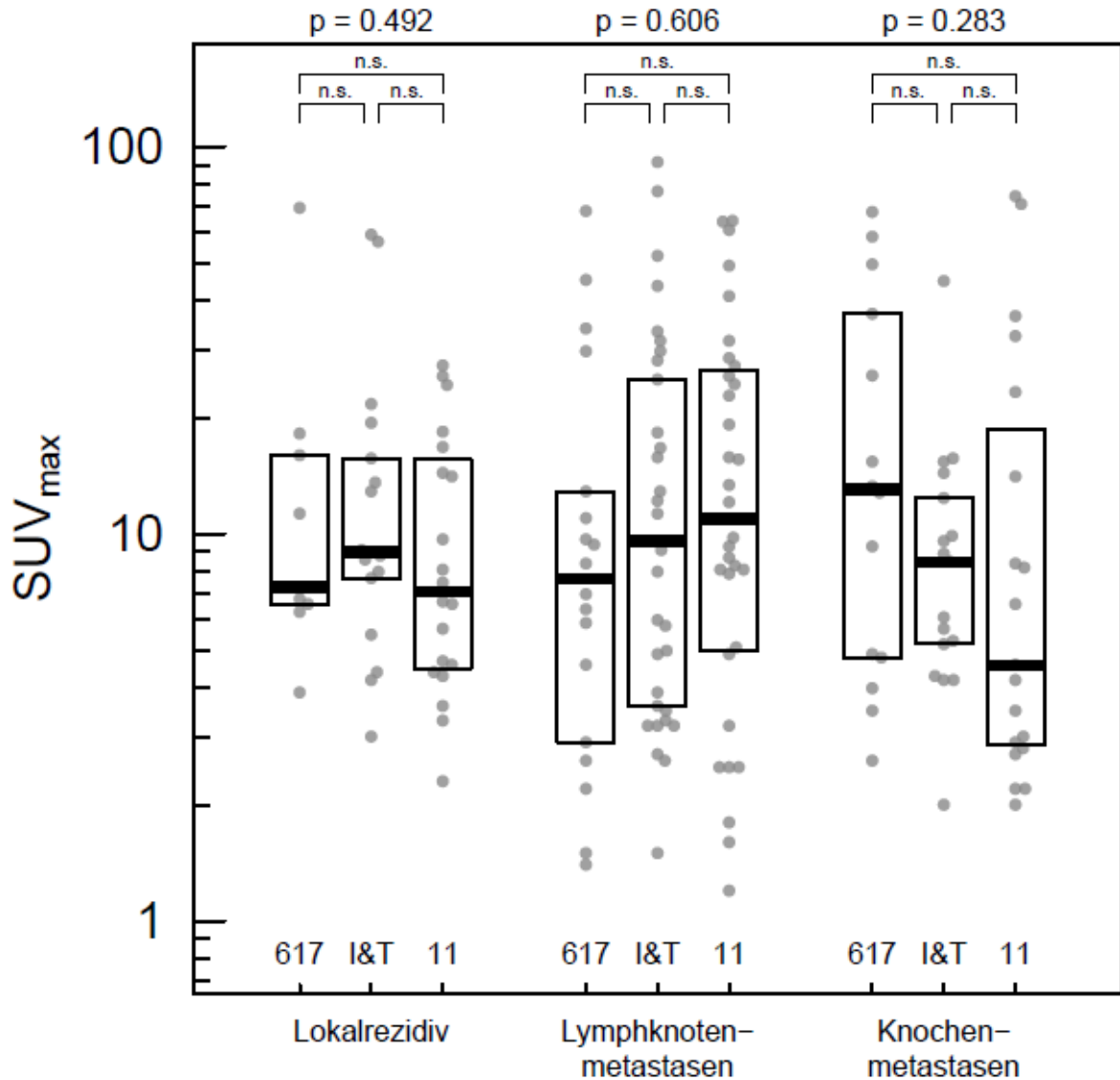


Abbildung 11: Beeswarm-Plots der SUV_{max} in Abhängigkeit vom eingesetzten Tracer für malignitätssuspekte Befunde.

Die Boxen kennzeichnen zusätzlich die Lage der 25%-, 50%- und 75%-Quantile. Die berichteten p-Werte beurteilen die Abhängigkeit des Uptakes vom eingesetzten Tracer an der entsprechenden Lokalisation (getestet mit ANOVA). Die paarweisen Unterschiede wurden post hoc mit einem Tukey-HSD-Test getestet und sind als Symbole über den Tracerpaaren angegeben ($p \geq 0,05$: nicht signifikant; $p < 0,05$: *; $p < 0,01$: **; $p < 0,001$: ***).

5.4 Evaluation potenzieller Einflussfaktoren auf die Detektion malignitätssuspekter Befunde in der ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT

5.4.1 Alter, Androgendeprivationstherapie (ADT) und applizierte Traceraktivität

Zur Untersuchung einer Korrelation zwischen einem potenziellen Einflussfaktor und der Detektionswahrscheinlichkeit wurden alle 190 Patienten betrachtet. Wie Tabelle 6 zeigt, gab es in der multivariaten Varianzanalyse (MANOVA) potenzieller Einflussfaktoren einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem malignitätssuspektem Befund in der ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT und den Parametern Alter zum Zeitpunkt der durchgeführten Scans ($p = 0,003$) und Androgendeprivationstherapie ($p = 0,001$). In diesem Patientenkollektiv konnte bei 82,7% (62/75) der Patienten unter ADT mindestens eine Läsion detektiert werden; bei Patienten ohne ADT waren es 60,9% (70/115). Im Hinblick auf die verwendeten Radiotracer konnte mittels multivariater Regressionsanalyse kein signifikanter Zusammenhang für einen malignitätssuspekten Befund in der ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT gezeigt werden. Auch die intravenös verabreichte Aktivität des Radioliganden hatte keinen statistisch signifikanten Einfluss ($p = 0,851$) auf einen malignitätssuspekten Befund in der ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT.

Tabelle 6: Potenzielle Einflussfaktoren auf malignitätssuspekte ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT-Befunde (MANOVA).

	p-Wert	OR	KI	
			Unteres	Oberes
Alter	0,003	1,075	1,025	1,129
ADT	0,001	0,319	0,150	0,641
Applizierte Traceraktivität	0,851	0,999	0,988	1,008

ADT: Androgendeprivationstherapie; OR: Odds Ratio; KI: Konfidenzintervall

5.4.2 Einfluss der PSA-Werte auf die Detektionsrate

Bei einer Analyse der Detektionsraten der ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT in Relation zum PSA-Wert zum Zeitpunkt der Scans zeigte sich, dass die Tumorerkennungsrate positiv mit steigenden PSA-Spiegeln korrelierte. Zur genaueren Untersuchung des Verhältnisses des PSA-Levels zur Detektionsrate wurden die Patienten entsprechend ihres PSA-Wertes zur Untersuchung in sechs Gruppen eingeteilt: $\leq 0,5$, $> 0,5-1$, $> 1-2$, $> 2-5$, $> 5-10$ und > 10 ng/ml. Die Detektionsrate der Rezidivläsionen lag in diesen Gruppen bei insgesamt (alle drei Tracer) 37,7% (23/61), 75,0% (15/20), 72,7% (24/33), 87,5% (35/40), 95,5% (21/22) bzw. 100%

(14/14). Abbildung 12 zeigt die Detektionsraten in Bezug auf die jeweilige PSA-Subgruppe des Gesamtkollektivs; Tabelle 7 die Detektionsraten in Bezug auf die jeweilige PSA-Subgruppe und den verwendeten Radiotracer der einzelnen Kollektive.

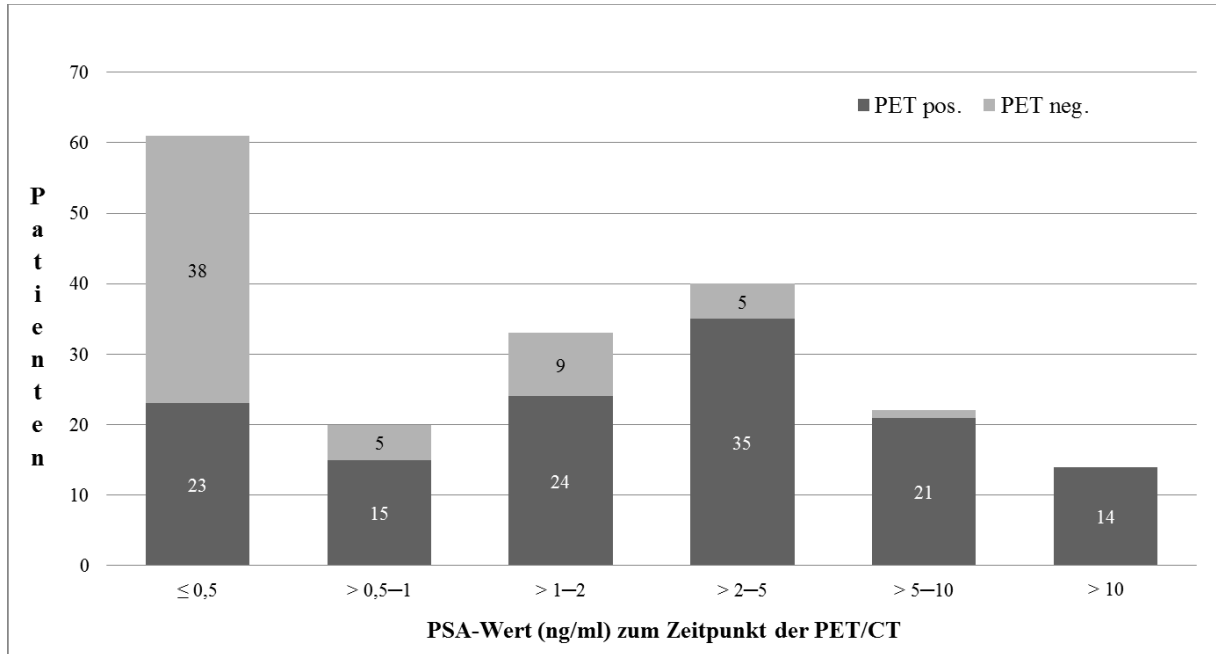


Abbildung 12: Detektionsraten der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT in Relation zum PSA-Wert im Gesamtkollektiv (n=190).

Dunkelgrauer Balken: malignitätssuspekter Befund in der PET/CT; hellgrauer Balken: unauffällige PET/CT mit jeweiliger Patientenzahl

Tabelle 7: Detektionsraten der verwendeten Radiotracer in den einzelnen Kohorten in Korrelation zum PSA-Wert.

PSA-Wert (ng/ml)	⁶⁸ Ga-PSMA-617-PET/CT (n=39)		⁶⁸ Ga-PSMA-I&T-PET/CT (n=68)		⁶⁸ Ga-PSMA-11-PET/CT (n=83)	
	Detektion von PC- Läsionen	Keine Detektion von PC- Läsionen	Detektion von PC- Läsionen	Keine Detektion von PC- Läsionen	Detektion von PC- Läsionen	Keine Detektion von PC- Läsionen
≤ 0,5	4 (50%)	4 (50%)	8 (38,1%)	13 (61,9%)	11 (34,4%)	21 (65,6%)
> 0,5–1	4 (100%)	0 (0%)	7 (70%)	3 (30%)	4 (66,7%)	2 (33,3%)
> 1–2	5 (50%)	5 (50%)	11 (84,6%)	2 (15,4%)	8 (80%)	2 (20%)
> 2–5	4 (80%)	1 (20%)	13 (100%)	0 (0%)	18 (81,8%)	4 (18,2%)
> 5–10	7 (87,5%)	1 (12,5%)	6 (100%)	0 (0%)	8 (100%)	0 (0%)
> 10	4 (100%)	0 (0%)	5 (100%)	0 (0%)	5 (100%)	0 (0%)
Gesamt	28 (71,8%)	11 (28,2%)	50 (73,5%)	18 (26,5%)	54 (65,1%)	29 (34,9%)

n: Stichprobengröße (Anzahl der Patienten); PC: Prostatakarzinom

Da die Detektion malignitätssuspekter Befunde vor allem im Bereich niedriger PSA-Werte von besonderer Bedeutung ist, wurde in einer tracerbezogenen Analyse überprüft, ob einer der verwendeten Radiotracer höhere Tumorpositivitätsraten im Bereich der PSA-Werte < 1 ng/ml erzielte. Die Ergebnisse von Tabelle 7 und Abbildung 13 zeigen, dass die Detektionsraten in Relation zum PSA-Wert < 1 ng/ml in den einzelnen Kohorten keine signifikanten Unterschiede aufweisen und somit keiner der verwendeten Radiotracer einen Vorzug in der Detektion malignitätssuspekter Befunde im Bereich niedriger PSA-Werte bot. Für PSA-Werte > 1 ng/ml konnte jedoch in der ⁶⁸Ga-I&T-PSMA PET/CT eine 94,6%ige (35/37) Detektionsrate im Sinne von mindestens einem malignitätssuspektem Befund erzielt werden, womit diese verglichen mit der 74,1%igen (20/27) Detektionsrate der ⁶⁸Ga-617-PSMA PET/CT eine Signifikanz (p = 0,03) und mit der 86,7%igen (39/45) Detektionsrate der ⁶⁸Ga-11-PSMA PET/CT eine positive Tendenz (p > 0,14) in der Tumorerkennungsrate zeigte. Abbildung 13 zeigt die Odds Ratios und entsprechende 95%-Konfidenzintervalle der Detektionen im paarweisen Vergleich zwischen den drei eingesetzten Tracern für die gesamte Stichprobe und die verschiedenen Subpopulationen.

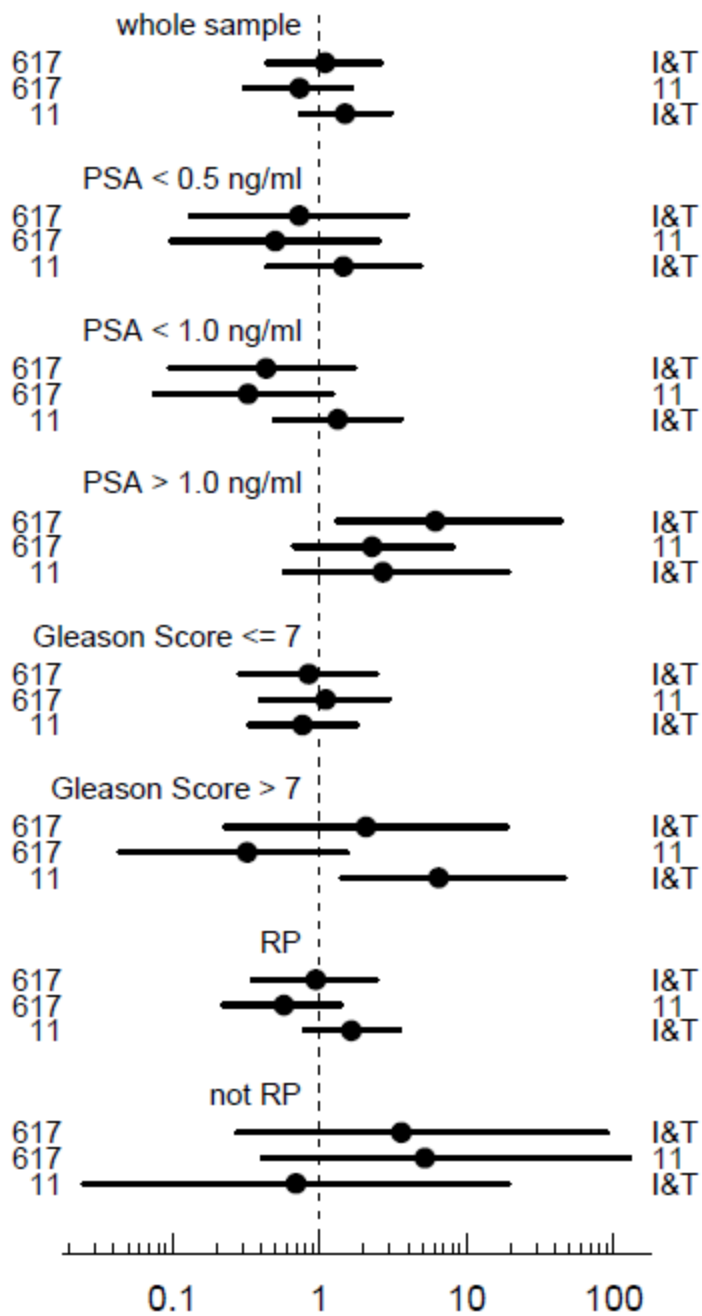


Abbildung 13: Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervall der Detektion.

5.4.3 Einfluss des Gleason-Scores (GSC) auf die Detektionsrate

Die Auswertung der Detektionsraten in Relation zum initialen Gleason-Score (GSC) ergab mit steigendem GSC ebenso positive Tumorerkennungsraten. So zeigte sich bei Patienten mit initialem $GSC \leq 7$ bei 60,7% (71/117) mindestens ein malignitätssuspekter Befund, im Gegensatz zu Patienten mit einem initialen $GSC \geq 8$, bei denen in 83,6% (61/73) der Fälle eine positive ^{68}Ga -PSMA-PET/CT vorlag (Tabelle 8). Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen war für das Gesamtmodell statistisch signifikant ($p = 0,042$). Die

Detektionsraten der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT abhängig vom GSC sind in Abbildung 14 dargestellt.

Tabelle 8: Detektionswahrscheinlichkeit für ein positives oder negatives Ergebnis in der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT in Abhängigkeit vom GSC im Gesamtkollektiv (n=190).

Initialer GSC	Detektion von PC-Läsionen	Keine Detektion von PC-Läsionen
≤ 7	71 (60,7%)	46 (39,3%)
≥ 8	61 (83,6%)	12 (16,4%)
Gesamt	132 (69,5%)	58 (30,5%)

GSC: Gleason-Score; PC: Prostatakarzinom

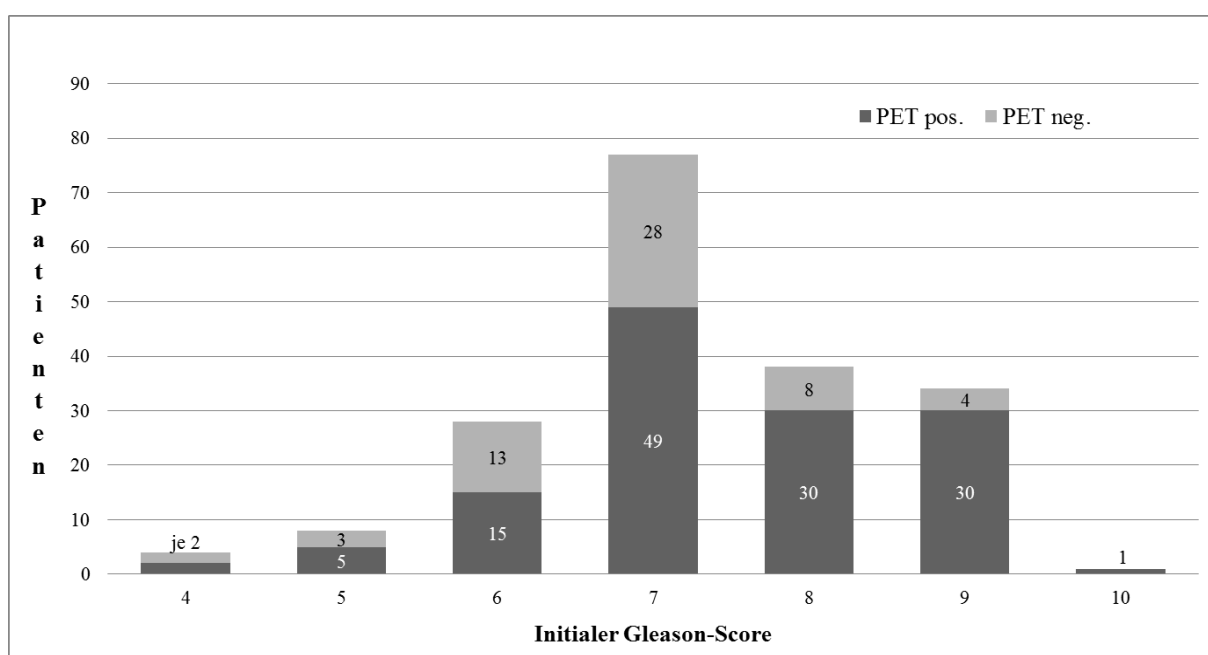


Abbildung 14: Detektionsraten der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT in Relation zum initialen GSC.

Dunkelgrauer Balken: malignitätssuspekter Befund in der PET/CT; hellgrauer Balken: unauffällige PET/CT mit jeweiliger Patientenzahl

In der tracerbezogenen Analyse zeigen die Ergebnisse in Tabelle 9 und Abbildung 13 der einzelnen Kohorten für Patienten mit $\text{GSC} \leq 7$ keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,5$) in der Detektion malignitätssuspekter Befunde. Für Patienten mit einem Gleason-Score ≥ 8 konnte hingegen in der ^{68}Ga -I&T-PSMA PET/CT eine 93,5%ige (29/31) Detektionsrate im Sinne von mindestens einem malignitätssuspektem Befund erzielt werden. Verglichen mit der 69,2%igen (18/26) Detektionsrate in der ^{68}Ga -11-PSMA PET/CT zeigte sich somit eine Signifikanz ($p = 0,02$) und mit der 87,5%igen (14/16) Detektionsrate in der ^{68}Ga -617-PSMA

PET/CT eine schwache positive Tendenz ($p > 0,48$) in der Tumorerkennungsrate (Abbildung 13).

Tabelle 9: Detektionsraten hinsichtlich der verwendeten Radiotracer der einzelnen Kohorten in Abhängigkeit vom GSC.

GSC	⁶⁸ Ga-PSMA-617-PET/CT (n=39)		⁶⁸ Ga-PSMA-I&T-PET/CT (n=68)		⁶⁸ Ga-PSMA-11-PET/CT (n=83)	
	Detektion von PC- Läsionen	Keine Detektion von PC- Läsionen	Detektion von PC- Läsionen	Keine Detektion von PC- Läsionen	Detektion von PC- Läsionen	Keine Detektion von PC- Läsionen
≤ 7	14 (60,9%)	9 (39,1%)	21 (56,8%)	16 (43,2%)	36 (63,2%)	21 (36,8%)
≥ 8	14 (87,5%)	2 (12,5%)	29 (93,5%)	2 (6,5%)	18 (69,2%)	8 (30,8%)
Gesamt	28 (71,8%)	11 (28,2%)	50 (73,5%)	18 (26,5%)	54 (65,1%)	29 (34,9%)

GSC: Gleason-Score

5.4.4 Einfluss der Primärtherapie (RP) auf die Detektionsrate

Wie Tabelle 10 zeigt, konnte bei einer Analyse der Detektionsraten der ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT im Hinblick auf die Primärtherapie (radikale Prostatvesikulektomie versus keine radikale Prostatvesikulektomie) im gesamten Patientenkollektiv bei 66,0% (105/159) der Patienten, die sich zuvor einer radikalen Prostatvesikulektomie unterzogen hatten, mindestens eine malignitätssuspekte Läsion detektiert werden; bei Patienten ohne radikale Prostatvesikulektomie waren es hingegen 87,1% (27/31). Für die Tracer ⁶⁸Ga-PSMA-617, ⁶⁸Ga-PSMA-I&T und ⁶⁸Ga-PSMA-11 lag die Detektionsrate für radikal prostatektomierte Patienten bei 71,9% (23/32), 70,7% (41/58) bzw. 59,4% (41/69) und wies im paarweisen Vergleich der Tracer keine signifikanten Unterschiede auf ($p > 0,18$), wie Abbildung 13 zeigt. Auch die Detektionsraten der nicht radikal prostatektomierten Patienten unterschieden sich im Hinblick auf die Detektion mindestens eines malignitätssuspekten Herdes im paarweisen Vergleich der Tracer nicht signifikant ($p > 0,21$), wie in Tabelle 11 und Abbildung 13 dargestellt.

Tabelle 10: Detektionswahrscheinlichkeit für ein positives oder negatives Ergebnis in der ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT in Abhängigkeit von der Primärtherapie im Gesamtkollektiv (n=190).

Primärtherapie	Detektion von PC-Läsionen	Keine Detektion von PC-Läsionen
RP	105 (66,0%)	54 (34,0%)
Keine RP	27 (87,1%)	4 (12,9%)
Gesamt	132 (69,5%)	58 (30,5%)

RP: Radikale Prostatektomie; PC: Prostatakarzinom

Tabelle 11: Detektionsraten hinsichtlich der verwendeten Radiotracer der einzelnen Kohorten in Abhängigkeit von der Primärtherapie.

	⁶⁸ Ga-PSMA-617-PET/CT (n=39)				⁶⁸ Ga-PSMA-I&T-PET/CT (n=68)				⁶⁸ Ga-PSMA-11-PET/CT (n=83)			
	Detektion von PC-Läsionen		Keine Detektion von PC-Läsionen		Detektion von PC-Läsionen		Keine Detektion von PC-Läsionen		Detektion von PC-Läsionen		Keine Detektion von PC-Läsionen	
RP	23	(71,9%)	9	(28,1%)	41	(70,7%)	17	(29,3%)	41	(59,4%)	28	(40,6%)
Keine RP	5	(71,4%)	2	(28,6%)	9	(90,0%)	1	(10,0%)	13	(92,9%)	1	(7,1%)
Gesamt	28	(71,8%)	11	(28,2%)	50	(73,5%)	18	(26,5%)	54	(65,1%)	29	(34,9%)

RP: Radikale Prostatektomie; PC: Prostatakarzinom

6 Diskussion

Die bildgebende Diagnostik bei Patienten mit einem vermuteten Rezidiv eines Prostatakarzinoms nach initialer Therapie mit kurativem Ansatz stellt eine Herausforderung dar. Die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) unter Verwendung von ^{68}Ga -markiertem prostataspezifischem Membranantigen ist eine vielversprechende molekulare Bildgebungsmethode zur gezielten Unterscheidung zwischen lokaler und systemischer Progression. Mehrere, in erster Linie retrospektive Studien, die den Wert der PSMA-Liganden-PET/CT bei Patienten mit biochemischen Rezidiv bereits evaluiert haben, zeigen eine signifikant höhere Tumordetektionsrate im Vergleich zur konventionellen Bildgebung mit Computertomografie, Magnetresonanztomografie und Knochenszintigrafie, aber auch im Vergleich zu den früher für die PET benutzten Cholinderivaten (^{11}C bzw. ^{18}F -Cholin) (Perera et al. 2020, Afshar-Oromieh et al. 2014). Gerade bei Patienten mit einem biochemischen Rezidiv und niedrigen PSA-Werten ist eine exakte Lokalisationsdiagnostik essenziell für eine zielgerichtete und potenziell kurative Therapie. Im Vordergrund der sich daraus ableitenden therapeutischen Maßnahmen soll die Erhaltung der Lebensqualität und Vermeidung einer Hospitalisierung stehen (Ruebben et al. 2001). Im Rahmen der retrospektiven Untersuchung der vorliegenden Arbeit sollte neben der Erfassung der epidemiologischen Daten die Frage geklärt werden, ob die Erkennung prostatakrebsverdächtiger Befunde abhängig vom verwendeten Radiotracer ist. Außerdem sollte untersucht werden, ob die Erkennungsraten, basierend auf den Ergebnissen früherer Studien (Ceci et al. 2015, Eiber et al. 2015) möglichen weiteren Einflussfaktoren unterliegen.

6.1 Studiendesign und Limitationen der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit wurden die Erkennungsraten eines laborchemisch wiederkehrenden Prostatakarzinoms bzw. dessen Absiedlungen mittels PET/CT für die Tracer ^{68}Ga -PSMA-617, ^{68}Ga -PSMA-I&T und ^{68}Ga -PSMA-11 retrospektiv in einer routinemäßigen klinischen Umgebung erfasst. Deshalb unterlag diese Studie einigen Einschränkungen, auf die im Folgenden eingegangen wird.

Eine Schwachstelle dieser Studie ist das retrospektive Design, das die Aussagekraft der Ergebnisse aufgrund fehlender Randomisierung, fehlender Kontrollgruppe und höheren Biasrisikos begrenzt und die Fehleranfälligkeit erhöht. Die Studie umfasste zunächst ein

heterogenes Patientenkollektiv, das sich der PSMA-Bildgebung infolge verschiedener Indikationen unterzog. Um ein hohes Maß an Sicherheit und Kontinuität sowie die Vergleichbarkeit der PET/CT-Untersuchungen zu gewährleisten, wurden durch strenge Einschlusskriterien Patienten mit einem hohen PSA-Wert oder einem signifikanten biochemischen Intervallverlauf ausgeschlossen. Die erfassten Daten spiegeln somit eine selektierte Patientengruppe mit gutem Allgemein- und Gesundheitszustand wider.

Das retrospektive Studiendesign wie auch die klinische Entscheidung bzw. limitierte Verfügbarkeit des zu verwendenden Tracers für den Scan beeinträchtigte neben einer kleinen Patientenkohorte für den Tracer ^{68}Ga -PSMA-617 auch die Gleichverteilung der Gruppengrößen. Die mittlere injizierte Dosis und die Aufnahmezeit nach der Tracerinjektion waren für ^{68}Ga -PSMA-617 höher, wenn auch nicht statistisch signifikant. Zudem lag zwischen den ^{68}Ga -PSMA-617- und den ^{68}Ga -PSMA-11-Scans ein nicht zu vernachlässigender Zeitraum. Allerdings wird das Vertrauen in die Vergleichbarkeit zwischen den Scans dadurch erhöht, dass die Bildgebung unter Verwendung der gleichen standardisierten Methodik auf demselben PET/CT-Scanner durchgeführt und die Bildanalyse analoger Befundkriterien durch einen einzigen Untersucher auf derselben speziellen multimodalen Auswertungskonsole nachbegutachtet wurde.

In der vorliegenden Studie wurde die Beurteilung der Traceraufnahme in der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT visuell und nicht numerisch durchgeführt. Ein SUVmax-, 'cut-off'-Wert zur Unterscheidung zwischen negativer und positiver Traceraufnahme wurde nicht verwendet. Der Grund dafür war das in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Jena vorherrschende Setting zur Bewertung der Traceraufnahme, die primär visuell im Vergleich zu einer Referenzstruktur beurteilt wird.

Trotz Kenntnis der hohen Tracerspezifität für Prostatakarzinomherde finden sich höchstwahrscheinlich Fälle der Fehlinterpretation. So ist z. B. ein erhöhter PSMA-Uptake im Ganglion coeliacum als paraaortale Lymphknotenmetastase gewertet worden. Zahlreiche Studien berichten außerdem von Traceranreicherungen in anderen malignen Neoplasien der Lunge, Schilddrüse oder Lymphknoten, die die Interpretation typischer Prostatakarzinomherde beeinträchtigen (Pyka et al. 2016a, Lütje et al. 2017, Kanthan et al. 2016). Um eine exakte Differenzierung von PSMA-positiven Prostatakarzinomherden zu anderen malignen Neoplasien zu gewährleisten, bedarf es daher einer abschließenden

histopathologischen Verifikation, der jedoch in der vorliegenden Studie keine Aufmerksamkeit gewidmet wurde. Ein Grund hierfür sind die diversen Therapieoptionen in verschiedenen Zentren bei Patienten in der Rezidivsituation, was eine Nachverfolgung und Interpretation der Ergebnisse erschwert. Außerdem haben Arbeiten, die einen besonderen Fokus auf die Diagnostik von Lymphknotenmetastasen in Referenz zur Histopathologie legten, bereits hohe Sensitivitäten und Spezifitäten für die ^{68}Ga -PSMA-11-PET gezeigt (Jilg et al. 2017, Mandel et al. 2020, Pfister et al. 2020), was diese Schwachstelle der vorliegenden Untersuchung relativiert.

6.2 Vergleichende Diskussion der Studienergebnisse mit der veröffentlichten Literatur

Die Studienergebnisse dieser Arbeit zeigen übereinstimmend mit den Ergebnissen der Literatur, dass die ^{68}Ga -PSMA-PET/CT Rezidive mit hoher Sensitivität und Spezifität vor allem im Bereich niedriger PSA-Werte darstellen kann (Eiber et al. 2015, Hijazi et al. 2015, van Leeuwen et al. 2016, Pyka et al. 2016b). Um in der klinischen Praxis Probleme mit der absoluten Quantifizierungszuverlässigkeit verschiedener Modalitäten zu mildern, kann die PSMA-Expression an einem Ort lokaler oder metastatischer Erkrankungen entsprechend ihrer Intensität in Bezug auf die Aufnahme in normale Organe definiert werden. Eine intrinsische Variabilität der Tracer in normalen Organen muss detailliert verstanden werden, um Veränderungen des Tumorsignals auf reale Veränderungen der Tumormasse, des Krankheitsverlaufes oder des Ansprechens auf die Behandlung zurückführen zu können.

6.2.1 Biodistribution

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten bezüglich der biologischen Tracerverteilung in normalen Organen ergab zum Teil höchst signifikante Unterschiede in der Verteilung der drei verwendeten Tracer innerhalb eines Organsystems. Die höchste Aufnahme wurde im Harnsystem beobachtet, was einer überwiegend renalen Clearance für alle drei Tracer entspricht (Afshar-Oromieh et al. 2013, Ferreira et al. 2019). Die Retention war jedoch bei ^{68}Ga -PSMA-11-Scans höher, was auf eine spezifische kortikale Bindung und eine langsamere renale Clearance für diese Verbindung zurückzuführen sein könnte (Benešová et al. 2015). Dieser Vergleich ist besonders relevant, da lokale Rückfälle häufig sind und eine diagnostische Herausforderung bei der Aufarbeitung eines biochemischen Rezidivs darstellen. Variable Hydratation, Blasenentleerungsstatus und ungleichmäßige Verwendung von

Jodkontrast sind wichtige Störfaktoren, die die Interpretation prostatakrebsverdächtiger Strukturen erschweren. Trotz dieser möglichen Einschränkung kann die Nachweisbarkeit kleinerer Strukturen, die an die abführenden Harnwege angrenzen, durch eine verzögerte Bildgebung mit der Möglichkeit einer Verdünnung der Harnaktivität und eine verzögerte Bildgebung nach der Harnblasenentleerung unter variabler Fensterung ermöglicht werden. Hohberg et al. (2019) zeigten, dass bei biochemischen Rezidiven mit niedrigen PSA-Spiegeln die späte ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT-Bildgebung häufige Vorteile hinsichtlich des Läsionskontrastes bietet.

Speichel- und Tränendrüsen zeigten ebenfalls eine intensive Aufnahme, wobei die Retention in diesen Geweben mit dem Tracer ⁶⁸Ga-PSMA-11 signifikant höher war. Die Aktivität des Blutpools und des Muskelhintergrundes war für diesen Tracer hingegen sehr gering. Eine Analyse von McCarthy et al. (2017) ergab in einer intraindividuellen Vergleichsstudie für ⁶⁸Ga-PSMA-11 eine ebenso signifikant niedrigere Aktivität des Blutpools im Vergleich zum ⁶⁸Ga-PSMA-I&T und bot somit ein hervorragendes Bildhintergrundmaß. Bei der Bewertung eines geeigneten Bildhintergrundmaßes zeigte die Leber im tracerbezogenen Vergleich der drei Wirkstoffe in der vorliegenden Studie eine akzeptable quantitative Übereinstimmung und eine geringe Variabilität in der Traceraufnahme. Dies validiert sie als geeignetes Referenzgewebe für Schwellenwerte, um Seriencans dieser verschiedenen Tracer zu beurteilen.

Zusammengefasst ist eine angemessene Bildschwelle für die qualitative Bewertung von PET-Scans von entscheidender Bedeutung. Bei schwer erkennbaren Läsionen kann die Durchführung der PET/CT-Bildgebung zu einem späteren Zeitpunkt von großem Nutzen sein, um den Kontrast zwischen dem Tumor und dem umliegenden Gewebe zu optimieren. Insbesondere bei einer Vielzahl von Metastasen kann sich die Auswahl mehrerer Hintergrundgewebe für die Bewertung des Läsionskontrastes als brauchbar erweisen.

6.2.2 Lokalisation des Rezidivs

In dieser Studie wurden bei 34,8% (46/132) der PSMA-positiven Patienten Lokalrezidive detektiert. Darunter waren neun Patienten mit PSA-Werten < 0,5 ng/ml und nur ein Patient mit einem PSA-Wert zwischen 0,5 und < 1,0 ng/ml. Diese Ergebnisse decken sich mit denen vergleichbarer Studien, in denen bei 19,4% bis 33,9% der Patienten mit pathologischer

Bildgebung Lokalrezidive detektiert wurden (Meredith et al. 2016, Verburg et al. 2016, Freitag et al. 2017, Kranzbuhler et al. 2018). Eine mögliche Ursache für die moderaten Detektionsraten des Lokalrezidivs könnte darin liegen, dass mehrere Patienten vor der PSMA-Bildgebung bereits eine adjuvante Strahlentherapie oder sogar Salvage-Radiatio erhalten hatten. Andererseits lassen sich die niedrigen Detektionsraten möglicherweise durch falsch negative Ergebnisse infolge einer Fehlinterpretation der Anreicherung des PSMA-Tracers im ableitenden Harnsystem erklären, wobei infolge der starken Harnblasenaktivität lokale bzw. lokoregionäre Rezidive übersehen werden können. Freitag et al. (2017) konnten in einer Studie an 119 Patienten mit BCR nach RP mittels kombinierter ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT und ^{68}Ga -PSMA-11-PET/MRT zeigen, dass der Nachweis eines Lokalrezidivs signifikant durch seinen Abstand zur Harnblase beeinflusst wird. Folglich signalisiert dieses Resultat, dass Patienten von einer medikamentösen Diurese oder einem Harnblasenkatheter zum Zeitpunkt der PSMA-Untersuchung profitieren können, weil damit die Wahrscheinlichkeit eines positiven Befundes bei der Rezidivsuche steigt. Neuere PSMA-Tracer wie ^{18}F -PSMA-1007 oder ^{18}F -rhPSMA-7 können mit ihrer Kombination aus überlegener Energieeigenschaft und verringerter Harn clearance einige dieser praktischen Einschränkungen überwinden (Giesel et al. 2017, Eiber et al. 2020, Kroenke et al. 2020).

In Bezug auf die Detektionsleistung der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT von Metastasen waren von insgesamt 186 repräsentativen Tumorerkrankungen bei Patienten mit positivem Scanergebnis 83 Lymphknotenmetastasen (LNM), 50 Knochenmetastasen und 7 viszerale Metastasen in Lunge und/oder Leber erkennbar. Einzelmetastasen wurden bei 90 Patienten (47%) mit positiven ^{68}Ga -PSMA-PET/CT-Ergebnissen festgestellt. 24 Patienten (12,6%) zeigten multiple Metastasen. Erwartungsgemäß stieg der Anteil der detektierten Lymphknoten- und Knochenmetastasen mit einem steigenden PSA-Wert. Eine Ausnahme bildete die erhöhte Detektion von Lymphknotenmetastasen im Bereich niedriger PSA-Werte $\leq 0,5$ ng/ml [12 Lymphknotenmetastasen (52%) versus 3 Knochenmetastasen (13%)]. Meredith et al. (2016) detektierten in einer Kohorte von radikal prostatektomierten Patienten mit einem PSA-Wiederaufstieg $< 0,5$ ng/ml bei 35 von 203 Patienten (17,2%) tumorsuspekte Herde in der ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT. Hierbei wurden außerhalb des Beckens dreizehn Läsionen (6 Lymphknotenmetastasen und 7 Knochenmetastasen) gefunden. Möglicherweise wurde der Anteil malignitätssuspekter Herde in dieser Studie aber unterschätzt, da PSMA-positive Läsionen nur dann als pathologisch gewertet wurden, wenn es einen korrespondierenden Herd in der CT gab.

Fernmetastasen in Lunge und/oder Leber traten im untersuchten Patientenkollektiv in 57% der Fälle bereits im Bereich von PSA-Werten $\leq 1,0$ ng/ml auf, wobei ein Patient ein metastasiertes initiales Tumorstadium N1 aufwies. Dies ist hervorzuheben, da Fernmetastasen bei solch niedrigen PSA-Werten kaum zu erwarten waren. Diese Ergebnisse jedoch verdeutlichen, dass extrapelvine Metastasen auch im sehr niedrigen PSA-Bereich vorliegen können. Die ^{68}Ga -PSMA-PET-Bildgebung zeigt im Bereich niedriger PSA-Werte effiziente Detektionsraten und kann somit entscheidend zur Stratifizierung der Patienten hinsichtlich eines individuellen Therapiekonzeptes beitragen. Während sie beim Nachweis eines Lokalrezidivs und/oder pelviner Lymphknotenmetastasen eine gezielte Salvage-Radiotherapie bewirken kann, kann die ^{68}Ga -PSMA-PET-Bildgebung durch Detektion eines systemischen Rezidivs beim oligometastasierten Prostatakarzinom-Rezidiv die frühe Einleitung einer systemischen Therapie ermöglichen.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse der PSMA-PET/CT hinsichtlich der Detektion von Lymphknoten- und Fernmetastasen vielversprechend. Sie werfen allerdings die für die nuklearmedizinische Praxis interessante Frage auf, ob die Nachweiswirksamkeit bei biochemischen Rezidiven wesentlich vom verwendeten Radiotracer abhängig ist und ob es einen zu favorisierenden PSMA-Tracer für die Rezidivsuche gibt. Die in dieser Studie verwendeten, mit Gallium-68 markierten Radiotracer PSMA-617, PSMA-I&T und PSMA-11 zeigten hinsichtlich der pathologischen Traceraufnahme in rezidivverdächtigen Läsionen keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Kohorten. Die SUVmax-Werte der Läsionen mit der höchsten PSMA-Aufnahme waren trotz geringfügiger Unterschiede zwischen den drei Wirkstoffen für Lokalrezidive, Lymphknoten- und Knochenmetastasen ähnlich. Folglich war auch die Tumorpositivitätsrate für die Tracer ^{68}Ga -PSMA-617, ^{68}Ga -PSMA-I&T und ^{68}Ga -PSMA-11 konstant hoch. Bezüglich der relativen diagnostischen Leistung dieser drei Tracer ließ sich bei der Literaturrecherche keine vergleichbare Studie identifizieren. Eine abschließende Bewertung über die genaue Läsionskonkordanz und Läsionsbindungseffizienz zwischen diesen drei Radiopharmazeutika lässt sich aufgrund der fehlenden intraindividuellen Vergleiche nicht sicher vornehmen. Eine Studie von McCarthy et al. (2017) konnte in einem direkten Vergleich von 19 Patienten mit einem Prostatakarzinom/Prostatakarzinomrezidiv, die sich innerhalb von zwei Wochen sowohl einer ^{68}Ga -PSMA-11- als auch einer ^{68}Ga -PSMA-I&T-PET-Bildgebung unterzogen, eine 96%ige Läsionskonkordanz zeigen, während PSMA-11 zusätzlich zwei kleine Lymphknotenmetastasen detektieren konnte. Eine retrospektive Analyse bei 83 Patienten mit

BCR nach RP, die sich einer ^{68}Ga -PSMA-I&T-PET-Diagnostik unterzogen, konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen der Nachweisrate von ^{68}Ga -PSMA-I&T und den veröffentlichten Nachweisraten von ^{68}Ga -PSMA-11 (alle $p > 0,05$) feststellen (Berliner et al. 2017). Diese Befunde stützen die Ergebnisse der vorliegenden Studie. Um die relative diagnostische Leistung dieser Wirkstoffe zu definieren, sind direkte Vergleiche zwischen ihnen erforderlich.

6.2.3 Einflussfaktoren auf die Detektionsleistung der ^{68}Ga -PSMA-PET-Diagnostik bei der Rezidivsuche

6.2.3.1 Detektionsraten in Korrelation mit dem Lebensalter der Patienten

In der multivariaten Analyse konnte ein signifikanter Einfluss zwischen malignitätssuspekten Befunden in der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT und steigendem Lebensalter der Patienten festgestellt werden. Dies erscheint nicht verwunderlich, da ein fortschreitendes Alter mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine fortgeschrittene bzw. metastasierte Erkrankung einhergeht. Eine Studie von Scosyrev et al. (2012) belegt die zunehmende Häufigkeit des Auftretens von metastasiertem Prostatakrebs der über 75-Jährigen. Während die Häufigkeit für die Gruppe im Alter von < 75 Jahren lediglich 3% betrug, wies die Altersgruppe ab 90 Jahren eine Häufigkeit von bereits 17% auf.

Ein Grund für die altersabhängigen Unterschiede könnte darin liegen, dass bei älteren Männern der Prostatakrebs möglicherweise aggressiver wächst als bisher angenommen. Allerdings könnte auch der Umstand eine Rolle spielen, dass hochbetagte Männer seltener an Früherkennungsuntersuchungen teilnehmen. Die Daten der Studie von Scosyrev et al. (2012) sprechen demnach für einen präventiven Nutzen eines regelmäßigen Screenings auch bei besonders alten Männern. Eine Korrelation zwischen Alter und PSMA-Expression, die mit einer höheren Traceraufnahme verbunden ist, wurde von Bravaccini et al. (2018) widerlegt.

6.2.3.2 Detektionsraten in Korrelation mit PSA-Werten

Wie auch in anderen Arbeiten berichtet (Eiber et al. 2015, Afshar-Oromieh et al. 2019), konnte in der vorliegenden Studie ebenfalls ein positiver Effekt steigender PSA-Werte auf die Detektionsraten eines malignen Befundes in der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT gezeigt werden. Anders als bei cholinbasierten Tracern lassen sich mit der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT auch bei niedrigen PSA-Werten hohe Detektionsraten feststellen (Afshar-Oromieh et al. 2014, Morigi et al.

2015). So wurden in der vorliegenden Studie für PSA-Werte $\leq 0,5$ ng/ml, $> 0,5-1$ ng/ml, $> 1-2$ ng/ml, $> 2-5$ ng/ml, $> 5-10$ ng/ml und > 10 ng/ml Detektionsraten von 37,7%, 75,0%, 72,7%, 87,5%, 95,5% bzw. 100% ermittelt. Verglichen mit einer retrospektiven Studie von Eiber et al. (2015) konnten ähnliche Ergebnisse erzielt werden, wobei die von uns ermittelte Detektionsrate im Bereich niedriger PSA-Werte $< 0,5$ ng/ml unterlegen war. Auch Afshar-Oromieh et al. (2015b) zeigten in der Untersuchung eines gemischten Patientenkollektivs zur Primär- und Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms eine nur unwesentlich höhere Detektionsrate von 47,1%, 50%, 53,8%, 71,8% und 92,3% bei PSA-Werten $\leq 0,2$ ng/ml, $0,2- \leq 0,5$ ng/ml, $0,5- \leq 1$ ng/ml, $1,1- \leq 2,0$ ng/ml bzw. > 2 ng/ml. Anders als in der vorliegenden Arbeit lagen bei 42 Patienten histologische Sicherungen der ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT-Ergebnisse vor, woraus sich eine läsionsbasierte Sensitivität von 76,6% und eine Spezifität von 100% ergaben. Bei vergleichender Betrachtung der Studienergebnisse dieser Arbeit mit den Ergebnissen aus der Literatur scheinen gerade Patienten mit niedrigen PSA-Werten von der hohen Detektionsrate der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT und der damit früheren und gezielteren Therapie zu profitieren. Offen bleibt jedoch die Frage, warum nicht alle Patienten mit steigenden PSA-Werten ein bildgebendes Korrelat in der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT aufweisen. Mögliche Erklärungen könnten die individuelle Variabilität der Tumorerkrankung, eine Entdifferenzierung der Prostatakarzinomzellen oder eine primär geringe PSMA-Expression wie beim neuroendokrinen Prostatakarzinom sein. Allerdings sind anderweitige Limitationen denkbar, z. B. Überstrahlungsartefakte PSMA-aufnehmender Organe wie Harnblase, Ureter und Darm oder die Kleinheit der Läsion, die das Auflösungsvermögen der PET/CT unterschreitet.

6.2.3.3 Detektionsraten im Verhältnis zum GSC des Prostatektomiepräparats

Obwohl einige Studien berichten, dass etwa 8% der Prostatakarzinome kein PSMA exprimieren und somit keine Tracerakkumulation zeigen (Uprimny et al. 2017, Woythal et al. 2018), ist gut dokumentiert, dass die Aufnahme des Tracers signifikant mit den Gradgruppen des Tumors korreliert (Bravaccini et al. 2018). Präklinische Studien berichteten bei Patienten mit Tumoren höherer Gradgruppen von höheren PSMA-Expressionsraten in Prostatakarzinomzellen (Minner et al. 2011, Kasperzyk et al. 2013). Die Arbeitsgruppen von Pound et al. (1999) und Scattoni et al. (2007) zeigten, dass im Rezidivfall ein Gleason-Grad > 7 eine systemische Progression wahrscheinlich macht. Zudem ist ein hoher GSC als Risikofaktor für das Auftreten von Metastasen und PC-bedingter Mortalität bekannt (Pound et

al. 1999, Freedland et al. 2005). Bei der hier präsentierten Untersuchung des Gesamtkollektivs konnte tatsächlich ein signifikanter Unterschied zwischen den Detektionsraten bei höheren Gleason-Scores ≥ 8 und niedrigeren Gleason-Scores ≤ 7 festgestellt werden. Bei der tracerbezogenen Analyse der einzelnen Kollektive konnte jeweils eine Signifikanz bzw. Tendenz zur höheren Detektionswahrscheinlichkeit bei einem GSC > 7 in der ^{68}Ga -PSMA-I&T-PET/CT festgestellt werden. Eine mögliche Erklärung dafür könnte im individuell und zeitlich unterschiedlichen Progress der einzelnen Patientenkollektive zu finden sein. Andererseits lassen sich die niedrigeren Detektionsraten der beiden anderen Patientenkollektive eventuell über einen Verlust der PSMA-Expression der Tumore erklären, wodurch sich diese der Detektion mittels PSMA-Diagnostik entziehen.

In der Literatur finden sich bezüglich der Rolle des GSC bei der PSMA-Bildgebung widersprüchliche Ergebnisse. Während Eiber et al. (2015) von höheren Detektionsraten bei Patienten mit GSC ≥ 8 versus ≤ 7 berichten, konnten Afshar-Oromieh et al. (2015b) und Verburg et al. (2016) keinen signifikanten Einfluss des GSC nachweisen. Die Autoren erklären, dass die Patientenkohorte mit GSC ≤ 7 verhältnismäßig klein war und eine Verzerrung in der statistischen Auswertung verursacht haben könnte. Verburg et al. (2016) kamen überdies zu dem Ergebnis, dass der GSC keinen Prädiktor für den Nachweis eines Lokalrezidivs oder von Lymphknoten- oder Knochenmetastasen darstellt.

Insgesamt waren die vorliegenden Detektionsraten mit 60,7% und 83,6% sowohl bei niedrigeren GSCs ≤ 7 als auch bei höheren GSCs ≥ 8 hoch, wobei die Ergebnisse verglichen mit den oben berichteten Detektionsraten zwischen 75,9% und 80,6% bzw. 81,0% und 87,4% bei GSCs ≤ 7 bzw. ≥ 8 diskret niedriger ausfielen (Afshar-Oromieh et al. 2015b, Verburg et al. 2016, Afshar-Oromieh et al. 2017). Um die Rolle des GSC bei der Rezidivsuche mittels ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT umfassender bewerten zu können, sind jedoch weiterführende Studien abzuwarten.

6.2.3.4 Einfluss der ADT auf die Detektionsrate

Die Rolle einer antihormonellen Therapie (ADT) in Bezug auf einen malignitätssuspekten Befund in der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT wird bislang kontrovers diskutiert. Aus präklinischen Studien ist bekannt, dass eine ADT die Expression von PSMA in Tumormodellen beeinflussen kann (Wright et al. 1996, Ghosh und Heston 2004, Hope et al. 2017).

Andererseits führt eine ADT zunächst häufig zu einer Reduktion des Tumolvolumens und somit zu einem Abfall des PSA-Wertes (Lilleby et al. 2000), sodass Patienten mit ADT vergleichbare oder sogar niedrigere Detektionsraten aufweisen als Patienten ohne ADT.

In der vorliegenden Studie wie auch in der angeführten Vergleichsliteratur zeigte sich eine Tendenz zu höheren Detektionsraten bei Patienten unter ADT (Akdemir et al. 2019). Allerdings waren die PSA-Werte dieser Patienten im untersuchten Kollektiv höher als bei Patienten ohne ADT (7,35 versus 2,66 ng/ml). Es ist nicht auszuschließen, dass dies einen verzerrenden Faktor darstellen könnte, zumal eine ADT häufig bei Patienten mit fortgeschrittener Krankheit und entsprechend hohen PSA-Werten eingesetzt wird. Im Allgemeinen gibt es jedoch kein von den Leitlinien empfohlenes Standardvorgehen, bei welcher Konstellation eine ADT in der Rezidivsituation indiziert ist (Mottet et al. 2018, Leitlinienprogramm Onkologie 2019). Ein Selektionsbias durch den Einschluss von Patienten mit fortgeschrittenem Tumor kann also weder in dieser Arbeit noch in den angeführten Vergleichsstudien ausgeschlossen werden.

6.2.3.5 Einfluss weiterer Variablen auf die Detektionsrate

Im vorliegenden Gesamtkollektiv konnte die multivariate Analyse keinen signifikanten Einfluss der injizierten Traceraktivität auf das Ergebnis der ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT-Bildgebung zeigen. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass eine Steigerung der Traceraktivität keine unmittelbare Zunahme der Tracerakkumulation in Prostatakarzinomzellen bewirkt, die die Wahrscheinlichkeit einer positiven Bildgebung erhöhen würde. Allerdings bleibt diese mögliche Ursache für einen fehlenden Einfluss auf ein positives Ergebnis in der PSMA-Bildgebung rein spekulativ. Eine Studie, die diese Aussage unterstützt, konnte nicht identifiziert werden.

Betrachtet man die Detektionsraten der ⁶⁸Ga-PSMA-PET/CT im Hinblick auf die Primärtherapie (radikale Prostatvesikulektomie versus keine radikale Prostatvesikulektomie), so zeigte sich für das Gesamtkollektiv ein prozentual höherer Anteil für eine positive PET-Bildgebung bei nicht radikal-prostatektomierten Patienten. Auch im tracerbezogenen Vergleich konnte die ⁶⁸Ga-PSMA-I&T- und die ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/CT höhere Tumorpositivitätsraten für nicht radikal-prostatektomierte Patienten aufzeigen, die jedoch nicht statistisch signifikant waren. Eine mögliche Ursache hierfür könnte sein, dass Rezidive

nach einer primären Strahlentherapie seitens des Kliniklers schwerer zu erkennen sind als nach einer operativen Therapie, da die Prostata und damit PSA-produzierendes Gewebe im Körper verbleibt, was die Einschätzung des PSA-Wertes erschwert. Zudem können PSA-Werte durch nachfolgende weitere Therapien beeinflusst werden, weshalb ein wesentlicher Anteil der Patienten deutlich später und womöglich im bereits metastasierten Tumorstadium einer ^{68}Ga -PSMA-PET/CT-Bildgebung unterzogen wurde. Belege für diese mutmaßliche Argumentation finden sich diesbezüglich in anderen Studien nicht.

Um eine abschließende Bewertung des Einflusses dieser beiden potenziell prädiktiven Faktoren auf das Ergebnis der PSMA-Diagnostik treffen zu können, ist weitere Forschung wünschenswert.

6.3 Neueste Entwicklungen

Die Effizienz der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT in der Primär- und Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms ist bereits in mehreren überwiegend retrospektiven Studien untersucht worden und konnte überzeugende Ergebnisse in Bezug auf die exzellente Bildqualität und diagnostische Genauigkeit liefern (Afshar-Oromieh et al. 2015b, Eiber et al. 2015, Sterzing et al. 2016, Dewes et al. 2016). Allerdings wird die Beurteilung von Lokalrezidiven bzw. lokoregionären Rezidiven mit diesem Bildgebungsverfahren teilweise durch Störartefakte und die begrenzte räumliche Auflösung erschwert. Die Fusionsbildgebung aus PET und MRT unter Anwendung der hochspezifischen Tracer bietet hingegen einen Vorteil bei der Beurteilung von Weichteilen durch einen hohen Weichteilkontrast und die Verwendung funktioneller Sequenzen in der multiparametrischen (mp) MRT (Guberina et al. 2020). Neben der hohen Sensitivität und geringeren Strahlenbelastung deutet die PET/MRT-Hybrid-Bildgebung auf eine vielversprechende Verbesserung der gezielten Biopsie, der Prognose und der Überwachung der Tumoraggressivität sowie der Therapieplanung des primären Prostatakarzinoms hin (Hoffmann et al. 2018). Potenzielle Limitationen der mpMRT in der Lokalrezidivdiagnostik können allerdings Störartefakte durch Darmgase oder Clipmaterial im kleinen Becken sein. Auch eine zeitgleich durchgeführte antiandrogene Therapie kann die Vaskularisation und somit typische Kontrastmitteldynamik im DCE-MRT reduzieren und die diagnostische Genauigkeit beeinflussen (Coppola et al. 2020). Unbestritten bleibt, dass die ^{68}Ga -PSMA-PET/MRT die ^{68}Ga -PSMA-PET/CT bei der Rezidivsuche im Rahmen einer Qualitätskontrolle oder Befunderhärtung sinnvoll ergänzen kann. Doch inwiefern der exakte

Stellenwert der ^{68}Ga -PSMA-PET/MRT in Bezug auf einen eventuellen diagnostischen und therapeutischen Zugewinn gegenüber ihren höheren Kosten zu rechtfertigen ist, muss in großen (Multicenter-)Studien evaluiert werden.

Eine weitere vielversprechende Alternative als Bildgebungsmittel für PSMA-exprimierendes Gewebe stellt der mit Fluor-18 markierte Tracer ^{18}F -DCFPyL dar, der Vorteile hinsichtlich seiner Verfügbarkeit, Produktionsmenge und Bildauflösung bietet. Eine von Dietlein et al. (2015) publizierte Studie zeigt im systematischen Vergleich zur ^{68}Ga -HBED-CC-PSMA-PET/CT bei drei Patienten zusätzliche Läsionen unter Verwendung von ^{18}F -DCFPyL. Einige mit Gallium-68 markierte PSMA-Radiopharmazeutika (PSMA-I&T und PSMA-617) können dank ihrer theranostischen Fähigkeiten als endogene Radiotherapeutika in metastasierten Erkrankungssituationen genutzt werden, um Prostatakrebszellen aufgrund ihrer Überexpression von PSMA zu behandeln. So wird ^{177}Lu -markiertes PSMA-617 als Therapeutikum für die Radioligandentherapie (RLT) von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs an einigen Zentren erfolgreich eingesetzt (Rahbar et al. 2017). Eine prospektive Phase-II-Studie bestätigt die hohe Ansprechrate, geringe Toxizität und verbesserte Lebensqualität infolge einer ^{177}Lu -PSMA-Radioligandentherapie (Violet et al. 2020).

Positiven Einfluss auf den Erkrankungsverlauf von Patienten mit einem Weichteil- oder Lymphknotenrezidiv hat auch die PSMA-basierte „radioguided surgery“ (RGS). Dabei werden die Metastasen intraoperativ mittels einer Gammasonde detektiert. Horn et al. (2017) konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass bei 67% der Patienten nach RGS ein Abfall des PSA-Wertes unter 0,2 ng/ml zu verzeichnen war. Die in dieser Studie ermittelte geringe Blutpoolaktivität und hohe Tumorbindung der drei PSMA-Liganden könnte für die sondengestützte Detektierbarkeit von Tumoren vorteilhaft sein und ihren Einsatz in der klinischen Routine bei der RGS bestärken.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die vielversprechenden Entwicklungen das diagnostische und therapeutische Management von Prostatakrebspatienten sicher auch zukünftig wegweisend in Richtung personalisierter Medizin beeinflussen können.

7 Schlussfolgerung

Angesichts der Vielzahl verfügbarer Radiotracer im Bereich der molekularen Rezidivdiagnostik eines Prostatakarzinoms sollten die Ergebnisse dieser Arbeit die Rolle und Effizienz von insgesamt drei verfügbaren ^{68}Ga -markierten Verbindungen (PSMA-617, PSMA-I&T und PSMA-11) belegen. Hierfür wurde vergleichend erhoben, wie sich die Traceraufnahme in Tumorkläsionen und normalen Organen verhielt.

Die Ergebnisse der tracerbezogenen Analyse zeigten hinsichtlich der spezifischen Aufnahme in normalen Organen statistisch zum Teil höchst signifikante Unterschiede, im Besonderen bei der Blutpoolbindung. Die Resultate der intrinsischen Variabilität der Tracer in normalen Organen signalisieren, wie wichtig es ist, diese im Detail zu verstehen, um bei der Auswertung oder dem Vergleich von Scans Veränderungen des Tumorsignals auf reale Veränderungen der Tumormasse, des Krankheitsverlaufes oder des Ansprechens auf die Behandlung zurückführen zu können. Insbesondere kann sich die Auswahl mehrerer Hintergrundgewebe bei einer Vielzahl von Metastasen in verschiedenen Organsystemen für die Bewertung des Kläsionskontrastes als brauchbar erweisen.

Betrachtet man die spezifische Anreicherung der verwendeten Radiotracer in Tumorkläsionen, konnte sich keiner dieser Tracer in der Detektion malignitätssuspekter Befunde als besonders vorteilhaft erweisen, weshalb sich mutmaßlich für das weitere klinische Management der Patienten weder Vor- noch Nachteile ergeben. Häufigste Lokalisation einer pathologischen Traceranreicherung waren, wie auch in anderen Studien nachgewiesen wurde (Berliner et al. 2017, Akdemir et al. 2019), metastatische Lymphknoten.

Sekundär evaluierte Ergebnisse zeigen den Einfluss verschiedener Faktoren auf die Detektionsraten der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT. Neben der Höhe des PSA-Wertes zum Zeitpunkt der Scans konnte außerdem ein signifikanter Einfluss des initialen GSC, des Alters und der ADT auf einen malignitätssuspekten Befund in der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT festgestellt werden. Keinen signifikanten Einfluss auf die Detektionsraten hatte in der multivariaten Analyse die injizierte Tracermenge.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass zwar Unterschiede in der Biodistribution bestehen, sich aber keiner der drei untersuchten Tracer als über- oder unterlegen

herausgestellt hat. Somit sind ^{68}Ga -PSMA-617, -I&T und -11 zur Erkennung von rezidivierendem Prostatakrebs im klinischen Alltag anwendbar. Für besondere Fragestellungen, z. B. bei Läsionen mit unmittelbarem Bezug zu Blutgefäßen, könnte sich PSMA-11 prinzipiell als vorteilhaft erweisen, was sich jedoch nicht belegen ließ. Bei wechselnder Verfügbarkeit der Tracer oder im Hinblick auf eine Vorbereitung zur PSMA-RLT (Radioligandentherapie) sind Tracerwechsel ohne größere Risiken akzeptabel. Dabei sind im direkten Vergleich tracerspezifische Abweichungen zu berücksichtigen.

8 Literaturverzeichnis

- Ackerstaff E, Pflug BR, Nelson JB, Bhujwala ZM. 2001. Detection of increased choline compounds with proton nuclear magnetic resonance spectroscopy subsequent to malignant transformation of human prostatic epithelial cells. *Cancer research*, 61 (9):3599–3603.
- Afshar-Oromieh A, Alberts I, Sachpekidis C, Rominger A. 2019. [Prostate-specific membrane antigen (PSMA)-based diagnostics and treatment of prostate cancer]. *Urologe A*, 58 (12):1429–1434.
- Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Holland-Letz T, Hadaschik BA, Giesel FL, Debus J, Haberkorn U. 2014. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 41 (1):11–20.
- Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Hadaschik BA, Holland-Letz T, Giesel FL, Kratochwil C, Haufe S, Haberkorn U, Zechmann CM. 2013. PET imaging with a [68Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 40 (4):486–495.
- Afshar-Oromieh A, Hetzheim H, Kratochwil C, Benesova M, Eder M, Neels OC, Eisenhut M, Kübler W, Holland-Letz T, Giesel FL, Mier W, Kopka K, Haberkorn U. 2015a. The Theranostic PSMA Ligand PSMA-617 in the Diagnosis of Prostate Cancer by PET/CT: Biodistribution in Humans, Radiation Dosimetry, and First Evaluation of Tumor Lesions. *J Nucl Med*, 56 (11):1697–1705.
- Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M, Eisenhut M, Boxler S, Hadaschik BA, Kratochwil C, Weichert W, Kopka K, Debus J, Haberkorn U. 2015b. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 42 (2):197–209.
- Afshar-Oromieh A, Holland-Letz T, Giesel FL, Kratochwil C, Mier W, Haufe S, Debus N, Eder M, Eisenhut M, Schäfer M, Neels O, Hohenfellner M, Kopka K, Kauczor HU, Debus J, Haberkorn U. 2017. Diagnostic performance of (68)Ga-PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: evaluation in 1007 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 44 (8):1258–1268.
- Akdemir EN, Tuncel M, Akyol F, Bilen CY, Baydar DE, Karabulut E, Ozen H, Caglar M. 2019. (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC PET/CT imaging in patients with recurrent prostate cancer. *World J Urol*, 37 (5):813–821.
- Bahnson RR, Hanks GE, Huben RP, Kantoff P, Kozlowski JM, Kuettel M, Lange PH, Logothetis C, Pow-Sang JM, Roach M, 3rd, Sandler H, Scardino PT, Taylor RJ, Urban DA, Walsh PC, Wilson TG. 2000. NCCN Practice Guidelines for Prostate Cancer. *Oncology (Williston Park)*, 14 (11a):111–119.
- Baranski A-C, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Wacker A, Schmidt J, Liolios C, Mier W, Haberkorn U, Eisenhut M, Kopka K. 2017. Improving the imaging contrast of 68Ga-PSMA-11 by targeted linker design: charged spacer moieties enhance the pharmacokinetic properties. *Bioconjugate chemistry*, 28 (9):2485–2492.
- Beheshti M, Langsteger W, Sommerhuber A, Steinmair M, Wolf I, Valencia R, Lesche R, Nader M, Piert M, Loidl W. 2012. BAY 1075553 PET/CT in staging and re-staging of prostate cancer patients-Phase I study and comparison to 18F-FCH. *Journal of Nuclear Medicine*, 53 (supplement 1):272–272.
- Benešová M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Afshar-Oromieh A, Kratochwil C, Mier W, Haberkorn U, Kopka K, Eder M. 2015. Preclinical Evaluation of a Tailor-Made

- DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with Optimized Linker Moiety for Imaging and Endoradiotherapy of Prostate Cancer. *J Nucl Med*, 56 (6):914–920.
- Berliner C, Tienken M, Frenzel T, Kobayashi Y, Helberg A, Kirchner U, Klutmann S, Beyersdorff D, Budäus L, Wester HJ, Mester J, Bannas P. 2017. Detection rate of PET/CT in patients with biochemical relapse of prostate cancer using [(68)Ga]PSMA I&T and comparison with published data of [(68)Ga]PSMA HBED-CC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 44 (4):670–677.
- Bonhomme C, Choquet C, Coloby P, Dufour B, Lachand A, Levallois M, Reboul F, Robert H, Thibault P, Thirault M, Timbal Y. 2000. [Radiotherapy of localized prostatic cancer: follow-up of 48 patients. G.C.C.P. (Cooperative Group for the Study of Prostatic Cancer)]. *Ann Urol (Paris)*, 34 (1):32–38.
- Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, Roche P, Murphy GP. 1998. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. *Cancer*, 82 (11):2256–2261.
- Bravaccini S, Puccetti M, Bocchini M, Ravaioli S, Celli M, Scarpi E, De Giorgi U, Tumedei MM, Rauli G, Cardinale L, Paganelli G. 2018. PSMA expression: a potential ally for the pathologist in prostate cancer diagnosis. *Sci Rep*, 8 (1):4254.
- Brawer MK, Lange PH. 1989. Prostate-specific antigen in management of prostatic carcinoma. *Urology*, 33 (5 Suppl):11–16.
- Brawley OW, Barnes S, Parnes H. 2001. The future of prostate cancer prevention. *Ann N Y Acad Sci*, 952:145–152.
- Ceci F, Uprimny C, Nilica B, Geraldo L, Kendler D, Kroiss A, Bektic J, Horninger W, Lukas P, Decristoforo C, Castellucci P, Fanti S, Virgolini IJ. 2015. 68Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 42 (8):1284–1294.
- Chen Y, Pullambhatla M, Foss C, Byun Y, Nimmagadda S, Senthamizhchelvan S, Sgouros G, Mease R, Pomper M. 2011. 2-(3--Ureido)-Pentanedioic Acid,[18F] DCFPyL, a PSMA-Based PET Imaging Agent for Prostate Cancer. *Clin Cancer Res*, 17 (24):7645–7653.
- Chism DB, Hanlon AL, Horwitz EM, Feigenberg SJ, Pollack A. 2004. A comparison of the single and double factor high-risk models for risk assignment of prostate cancer treated with 3D conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 59 (2):380–385.
- Cho SY, Gage KL, Mease RC, Senthamizhchelvan S, Holt DP, Jeffrey-Kwanisai A, Endres CJ, Dannals RF, Sgouros G, Lodge M. 2012. Biodistribution, tumor detection, and radiation dosimetry of 18F-DCFBC, a low-molecular-weight inhibitor of prostate-specific membrane antigen, in patients with metastatic prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, 53 (12):1883–1891.
- Coppola A, Platania G, Ticca C, De Mattia C, Bortolato B, Palazzi MF, Vanzulli A. 2020. Sensitivity of CE-MRI in detecting local recurrence after radical prostatectomy. *La radiologia medica*, 125 (7):683–690.
- Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB, Mason MD, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegand T, Mottet N. 2017. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*, 71 (4):630–642.
- Cornud F, Bellin MF, Portalez D. 2006. [MRI and staging evaluation of prostate cancer]. *J Radiol*, 87 (2 Pt 2):228–243.

- Dewes S, Schiller K, Sauter K, Eiber M, Maurer T, Schwaiger M, Gschwend JE, Combs SE, Habl G. 2016. Integration of ^{68}Ga -PSMA-PET imaging in planning of primary definitive radiotherapy in prostate cancer: a retrospective study. *Radiation Oncology*, 11 (1):73.
- Dietlein M, Kobe C, Kuhnert G, Stockter S, Fischer T, Schomäcker K, Schmidt M, Dietlein F, Zlatopolskiy BD, Krapf P, Richarz R, Neubauer S, Drzezga A, Neumaier B. 2015. Comparison of [(18F)DCFPyL and [(68)Ga]Ga-PSMA-HBED-CC for PSMA-PET Imaging in Patients with Relapsed Prostate Cancer. *Mol Imaging Biol*, 17 (4):575–584.
- Djavan B, Mazal P, Zlotta A, Wammack R, Ravery V, Remzi M, Susani M, Borkowski A, Hruby S, Boccon-Gibod L, Schulman CC, Marberger M. 2001. Pathological features of prostate cancer detected on initial and repeat prostate biopsy: Results of the prospective European prostate cancer detection study. *The Prostate*, 47 (2):111–117.
- Donohue KM, Petrylak DP. 2005. Chemotherapy agents and timing of chemotherapy in prostate cancer management. *Current urology reports*, 6 (3):224–227.
- Duffy MJ. 1996. PSA as a marker for prostate cancer: a critical review. *Ann Clin Biochem*, 33 (Pt 6):511–519.
- Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Hull WE, Wängler C, Mier W, Haberkorn U, Eisenhut M. 2012. ^{68}Ga -complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjug Chem*, 23 (4):688–697.
- Eder M, Neels O, Müller M, Bauder-Wüst U, Remde Y, Schäfer M, Hennrich U, Eisenhut M, Afshar-Oromieh A, Haberkorn U. 2014. Novel preclinical and radiopharmaceutical aspects of [^{68}Ga] Ga-PSMA-HBED-CC: a new PET tracer for imaging of prostate cancer. *Pharmaceuticals*, 7 (7):779–796.
- Eiber M, Weirich G, Holzapfel K, Souvatzoglou M, Haller B, Rauscher I, Beer AJ, Wester HJ, Gschwend J, Schwaiger M, Maurer T. 2016. Simultaneous (^{68}Ga)-PSMA HBED-CC PET/MRI Improves the Localization of Primary Prostate Cancer. *Eur Urol*, 70 (5):829–836.
- Eiber M, Kroenke M, Wurzer A, Ulbrich L, Jooß L, Maurer T, Horn T, Schiller K, Langbein T, Buschner G, Wester HJ, Weber W. 2020. (^{18}F)-rhPSMA-7 PET for the Detection of Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med*, 61 (5):696–701.
- Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, Graner FP, Kübler H, Haberkorn U, Eisenhut M, Wester HJ, Gschwend JE, Schwaiger M. 2015. Evaluation of Hybrid ^{68}Ga -PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med*, 56 (5):668–674.
- Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL. 2005. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 29 (9):1228–1242.
- Ferreira G, Irvani A, Hofman MS, Hicks RJ. 2019. Intra-individual comparison of (^{68}Ga)-PSMA-11 and (^{18}F)-DCFPyL normal-organ biodistribution. *Cancer imaging: the official publication of the International Cancer Imaging Society*, 19 (1):23.
- Fossati N, Karnes RJ, Cozzarini C, Fiorino C, Gandaglia G, Joniau S, Boorjian SA, Goldner G, Hinkelbein W, Haustermans K. 2016. Assessing the optimal timing for early salvage radiation therapy in patients with prostate-specific antigen rise after radical prostatectomy. *European urology*, 69 (4):728–733.
- Freedland SJ, Presti JC, Jr., Amling CL, Kane CJ, Aronson WJ, Dorey F, Terris MK. 2003. Time trends in biochemical recurrence after radical prostatectomy: results of the SEARCH database. *Urology*, 61 (4):736–741.

- Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, Partin AW. 2005. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Jama*, 294 (4):433–439.
- Freitag MT, Radtke JP, Afshar-Oromieh A, Roethke MC, Hadaschik BA, Gleave M, Bonekamp D, Kopka K, Eder M, Heusser T, Kachelriess M, Wiczorek K, Sachpekidis C, Flechsig P, Giesel F, Hohenfellner M, Haberkorn U, Schlemmer H-P, Dimitrakopoulou-Strauss A. 2017. Local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy is at risk to be missed in ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET of PET/CT and PET/MRI: comparison with mpMRI integrated in simultaneous PET/MRI. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 44 (5):776–787.
- Gademann G. 1994. [Radiotherapy of prostatic cancer]. *Radiologe*, 34 (3):134–143.
- Ghosh A, Heston WD. 2004. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem*, 91 (3):528–539.
- Giesel FL, Hadaschik B, Cardinale J, Radtke J, Vinsensia M, Lehnert W, Kesch C, Tolstov Y, Singer S, Grabe N, Duensing S, Schäfer M, Neels OC, Mier W, Haberkorn U, Kopka K, Kratochwil C. 2017. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 44 (4):678–688.
- Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, Bettinardi V, Gianolli L, Scattoni V, Cozzarini C, Di Muzio N, Rigatti P, Fazio F. 2010. Predictive factors of [¹¹C] choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 37 (2):301–309.
- Glatting G, Wängler C, Wängler B. 2017. Physikalisch-technische Grundlagen und Tracerentwicklung in der Positronenemissionstomografie. MR- und PET-Bildgebung der Prostata. Springer, 19–56.
- Grunert M, Eberhardt N, Prasad V, Beer AJ. 2021. Nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms. *Journal für Urologie und Urogynäkologie/Österreich*.
- Guberina N, Hetkamp P, Ruebben H, Fendler W, Grueneisen J, Suntharalingam S, Kirchner J, Puellen L, Harke N, Radtke JP, Umutlu L, Hadaschik BA, Herrmann K, Forsting M, Wetter A. 2020. Whole-Body Integrated [(⁶⁸Ga)PSMA-11-PET/MR Imaging in Patients with Recurrent Prostate Cancer: Comparison with Whole-Body PET/CT as the Standard of Reference. *Mol Imaging Biol*, 22 (3):788–796.
- Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. 2003. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol*, 169 (2):517–523.
- Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, Zattoni F. 2008. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol*, 53 (1):68–80.
- Hermann S, Kraywinkel K. 2019. Epidemiologie des Prostatakarzinoms in Deutschland. *Der Onkologe*, 25 (4):294–303.
- Hijazi S, Meller B, Leitsmann C, Strauss A, Meller J, Ritter CO, Lotz J, Schildhaus HU, Trojan L, Sahlmann CO. 2015. Pelvic lymph node dissection for nodal oligometastatic prostate cancer detected by ⁶⁸Ga-PSMA-positron emission tomography/computerized tomography. *Prostate*, 75 (16):1934–1940.
- Hilz H. 1995. [Molecular forms of prostate-specific antigen and their clinical significance]. *Urologe A*, 34 (4):275–282.
- Hoffmann MA, Wieler HJ, Smolka K, Schmelz H-U, Waldeck S. 2018. PSMA PET/CT und PET/MRT in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. *Der Sanitätsdienst der Bundeswehr in unserer Gesellschaft-Facetten besonderer Verantwortung*, 62:266.
- Hohbach C, Dhom G. 1980. Pathology of prostatic cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl*, 55:37–47.

- Hohberg M, Kobe C, Täger P, Hammes J, Schmidt M, Dietlein F, Wild M, Heidenreich A, Drzezga A, Dietlein M. 2019. Combined Early and Late [(68)Ga]PSMA-HBED-CC PET Scans Improve Lesion Detectability in Biochemical Recurrence of Prostate Cancer with Low PSA Levels. *Mol Imaging Biol*, 21 (3):558–566.
- Hope TA, Truillet C, Ehman EC, Afshar-Oromieh A, Aggarwal R, Ryan CJ, Carroll PR, Small EJ, Evans MJ. 2017. 68Ga-PSMA-11 PET Imaging of Response to Androgen Receptor Inhibition: First Human Experience. *J Nucl Med*, 58 (1):81–84.
- Horn T, Rauscher I, Eiber M, Gschwend JE, Maurer T. 2017. [PSMA-radioguided surgery in localised recurrent prostate cancer]. *Urologe A*, 56 (11):1417–1423.
- Horn T, Krönke M, Rauscher I, Haller B, Robu S, Wester HJ, Schottelius M, van Leeuwen FWB, van der Poel HG, Heck M, Gschwend JE, Weber W, Eiber M, Maurer T. 2019. Single Lesion on Prostate-specific Membrane Antigen-ligand Positron Emission Tomography and Low Prostate-specific Antigen Are Prognostic Factors for a Favorable Biochemical Response to Prostate-specific Membrane Antigen-targeted Radioguided Surgery in Recurrent Prostate Cancer. *Eur Urol*, 76 (4):517–523.
- Jilg CA, Drendel V, Rischke HC, Beck T, Vach W, Schaal K, Wetterauer U, Schultze-Seemann W, Meyer PT. 2017. Diagnostic Accuracy of Ga-68-HBED-CC-PSMA-Ligand-PET/CT before Salvage Lymph Node Dissection for Recurrent Prostate Cancer. *Theranostics*, 7 (6):1770–1780.
- Jung K, Brux B, Lein M, Knäbich A, Sinha P, Rudolph B, Schnorr D, Loening SA. 1999. Determination of alpha¹-antichymotrypsin-PSA complex in serum does not improve the differentiation between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer compared with total PSA and percent free PSA 1. *Urology*, 53 (6):1160–1167.
- Kanthan GL, Coyle L, Kneebone A, Schembri GP, Hsiao E. 2016. Follicular Lymphoma Showing Avid Uptake on 68Ga PSMA-HBED-CC PET/CT. *Clin Nucl Med*, 41 (6):500–501.
- Kasperzyk JL, Finn SP, Flavin R, Fiorentino M, Lis R, Hendrickson WK, Clinton SK, Sesso HD, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Loda M, Mucci LA. 2013. Prostate-specific membrane antigen protein expression in tumor tissue and risk of lethal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 22 (12):2354–2363.
- Knäusl B, Hirtl A, Dobrozemsky G, Bergmann H, Kletter K, Dudczak R, Georg D. 2012. PET based volume segmentation with emphasis on the iterative TrueX algorithm. *Z Med Phys*, 22 (1):29–39.
- Kristiansen G, Egevad L, Amin M, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, Epstein JI. 2016. [The 2014 consensus conference of the ISUP on Gleason grading of prostatic carcinoma]. *Pathologe*, 37 (1):17–26.
- Kroenke M, Mirzoyan L, Horn T, Peecken JC, Wurzer A, Wester HJ, Makowski M, Weber WA, Eiber M, Rauscher I. 2020. Matched-pair comparison of (68)Ga-PSMA-11 and (18)F-rhPSMA-7 PET/CT in patients with primary and biochemical recurrence of prostate cancer: frequency of non-tumor related uptake and tumor positivity. *J Nucl Med*.
- Kupelian PA, Reddy CA, Klein EA, Willoughby TR. 2001. Short-course intensity-modulated radiotherapy (70 GY at 2.5 GY per fraction) for localized prostate cancer: preliminary results on late toxicity and quality of life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 51 (4):988–993.
- Lapidus RG, Tiffany CW, Isaacs JT, Slusher BS. 2000. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) enzyme activity is elevated in prostate cancer cells. *Prostate*, 45 (4):350–354.
- Lein M, Jung K, Brux B, Knabich A, Sinha P, Schnorr D, Loening S. 1999. Re: Free and complexed prostate specific antigen in the differentiation of benign prostatic

- hyperplasia and prostate cancer: studies in serum and plasma samples. *The Journal of urology*, 162 (2):502–502.
- Leitlinienprogramm Onkologie DK, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.). 2019. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms.
- Lilleby W, Fosså SD, Knutsen BH, Abildgaard A, Skovlund E, Lien HH. 2000. Computed tomography/magnetic resonance based volume changes of the primary tumour in patients with prostate cancer with or without androgen deprivation. *Radiother Oncol*, 57 (2):195–200.
- Linares Espinós E, Ogaya-Piniés G, Martínez-Salamanca JI. 2019. Salvage robot-assisted radical prostatectomy following failed local treatments. *Arch Esp Urol*, 72 (3):277–282.
- Lütje S, Gomez B, Cohnen J, Umutlu L, Gotthardt M, Poeppel TD, Bockisch A, Rosenbaum-Krumme S. 2017. Imaging of Prostate-Specific Membrane Antigen Expression in Metastatic Differentiated Thyroid Cancer Using 68Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT. *Clin Nucl Med*, 42 (1):20–25.
- Lütje S, Heskamp S, Cornelissen AS, Poeppel TD, van den Broek SA, Rosenbaum-Krumme S, Bockisch A, Gotthardt M, Rijpkema M, Boerman OC. 2015. PSMA Ligands for Radionuclide Imaging and Therapy of Prostate Cancer: Clinical Status. *Theranostics*, 5 (12):1388–1401.
- Mamede M, Ceci F, Castellucci P, Schiavina R, Fuccio C, Nanni C, Brunocilla E, Fantini L, Costa S, Ferretti A. 2013. The role of 11C-choline PET imaging in the early detection of recurrence in surgically treated prostate cancer patients with very low PSA level < 0.5 ng/mL. *Clinical nuclear medicine*, 38 (9):e342–e345.
- Mandel P, Tilki D, Chun FK, Pristupa E, Graefen M, Klutmann S, Budäus L, Steuber T. 2020. Accuracy of (68)Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography for the Detection of Lymph Node Metastases Before Salvage Lymphadenectomy. *Eur Urol Focus*, 6 (1):71–73.
- Marzola MC, Chondrogiannis S, Ferretti A, Grassetto G, Rampin L, Massaro A, Castellucci P, Picchio M, Al-Nahhas A, Colletti PM. 2013. Role of 18F-choline PET/CT in biochemically relapsed prostate cancer after radical prostatectomy: correlation with trigger PSA, PSA velocity, PSA doubling time, and metastatic distribution. *Clinical nuclear medicine*, 38 (1):e26–e32.
- Matsuda T, Saika K. 2007. Comparison of time trends in prostate cancer incidence (1973–1997) in East Asia, Europe and USA, from Cancer Incidence in Five Continents Vols IV–VIII. *Jpn J Clin Oncol*, 37 (7):556–557.
- Maurer T, Schwamborn K, Schottelius M, Wester HJ, Schwaiger M, Gschwend JE, Eiber M. 2016. PSMA Theranostics Using PET and Subsequent Radioguided Surgery in Recurrent Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*, 14 (5):e549–e552.
- Maurer T, Weirich G, Schottelius M, Weineisen M, Frisch B, Okur A, Kübler H, Thalgott M, Navab N, Schwaiger M, Wester HJ, Gschwend JE, Eiber M. 2015. Prostate-specific membrane antigen-radioguided surgery for metastatic lymph nodes in prostate cancer. *Eur Urol*, 68 (3):530–534.
- Maurer T, Robu S, Schottelius M, Schwamborn K, Rauscher I, van den Berg NS, van Leeuwen FWB, Haller B, Horn T, Heck MM, Gschwend JE, Schwaiger M, Wester HJ, Eiber M. 2019. (99m)Technetium-based Prostate-specific Membrane Antigen-radioguided Surgery in Recurrent Prostate Cancer. *Eur Urol*, 75 (4):659–666.

- McCarthy M, Langton T, Kumar D, Campbell A. 2017. Comparison of PSMA-HBED and PSMA-I&T as diagnostic agents in prostate carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 44 (9):1455–1462.
- Meredith G, Wong D, Yaxley J, Coughlin G, Thompson L, Kua B, Gianduzzo T. 2016. The use of (68) Ga-PSMA PET CT in men with biochemical recurrence after definitive treatment of acinar prostate cancer. *BJU Int*, 118 Suppl 3:49–55.
- Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, di'SantAgnese PA, Trump D. 2006. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol*, 7 (6):472–479.
- Michaud DS, Augustsson K, Rimm EB, Stampfer MJ, Willet WC, Giovannucci E. 2001. A prospective study on intake of animal products and risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control*, 12 (6):557–567.
- Minner S, Wittmer C, Graefen M, Salomon G, Steuber T, Haese A, Huland H, Bokemeyer C, Yekebas E, Dierlamm J, Balabanov S, Kilic E, Wilczak W, Simon R, Sauter G, Schlomm T. 2011. High level PSMA expression is associated with early PSA recurrence in surgically treated prostate cancer. *Prostate*, 71 (3):281–288.
- Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Tang R, Ho B, Nguyen Q, Hrubby G, Fogarty G, Jagavkar R, Kneebone A, Hickey A, Fanti S, Tarlinton L, Emmett L. 2015. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med*, 56 (8):1185–1190.
- Mottet N, van den Bergh RC, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, Fanti S, Fossati N, Gandaglia G, Gillessen S. 2020. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer—2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European Urology*.
- Nader R, El Amm J, Aragon-Ching JB. 2018. Role of chemotherapy in prostate cancer. *Asian journal of andrology*, 20 (3):221.
- Oesterling JE. 1991. Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*, 145 (5):907–923.
- Pereira Mestre R, Treglia G, Ferrari M, Pascale M, Mazzara C, Azinwi NC, Llado A, Stathis A, Giovanella L, Roggero E. 2019. Correlation between PSA kinetics and PSMA-PET in prostate cancer restaging: A meta-analysis. *Eur J Clin Invest*, 49 (3):e13063.
- Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, Bolton D, Lawrentschuk N. 2016. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive (68)Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 70 (6):926–937.
- Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I, Christidis D, Bolton D, Hofman MS, Lawrentschuk N, Murphy DG. 2020. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 77 (4):403–417.
- Pfister D, Haidl F, Nestler T, Verburg F, Schmidt M, Wittersheim M, Steib F, Heidenreich A. 2020. (68) Ga-PSMA-PET/CT helps to select patients for salvage radical prostatectomy with local recurrence after primary radiotherapy for prostate cancer. *BJU Int*, 126 (6):679–683.
- Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. 1999. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *Jama*, 281 (17):1591–1597.

- Pyka T, Weirich G, Einspieler I, Maurer T, Theisen J, Hatzichristodoulou G, Schwamborn K, Schwaiger M, Eiber M. 2016a. ⁶⁸Ga-PSMA-HBED-CC PET for Differential Diagnosis of Suggestive Lung Lesions in Patients with Prostate Cancer. *J Nucl Med*, 57 (3):367–371.
- Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, Tauber R, Retz M, Heck M, Tamaki N, Schwaiger M, Maurer T, Eiber M. 2016b. Comparison of bone scintigraphy and (⁶⁸Ga)PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 43 (12):2114–2121.
- Quinn M, Babb P. 2002. Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Part I: international comparisons. *BJU Int*, 90 (2):162–173.
- Rahbar K, Ahmadzadehfard H, Kratochwil C, Haberkorn U, Schäfers M, Essler M, Baum RP, Kulkarni HR, Schmidt M, Drzezga A, Bartenstein P, Pfestroff A, Luster M, Lützen U, Marx M, Prasad V, Brenner W, Heinzl A, Mottaghy FM, Ruf J, Meyer PT, Heuschkel M, Eveslage M, Bögemann M, Fendler WP, Krause BJ. 2017. German Multicenter Study Investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med*, 58 (1):85–90.
- Rauscher I, Düwel C, Haller B, Rischpler C, Heck MM, Gschwend JE, Schwaiger M, Maurer T, Eiber M. 2018. Efficacy, Predictive Factors, and Prediction Nomograms for (⁶⁸Ga)-labeled Prostate-specific Membrane Antigen-ligand Positron-emission Tomography/Computed Tomography in Early Biochemical Recurrent Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *Eur Urol*, 73 (5):656–661.
- Rauscher I, Düwel C, Wirtz M, Schottelius M, Wester HJ, Schwamborn K, Haller B, Schwaiger M, Gschwend JE, Eiber M, Maurer T. 2017. Value of (¹¹¹In)-prostate-specific membrane antigen (PSMA)-radioguided surgery for salvage lymphadenectomy in recurrent prostate cancer: correlation with histopathology and clinical follow-up. *BJU Int*, 120 (1):40–47.
- Ray GR, Cassady JR, Bagshaw MA. 2002. Definitive radiation therapy of carcinoma of the prostate: A report on 15 years of experience. *The Journal of Urology*, 167 (2, Part 2):990–998.
- Rohde V, Wasem J, Katalinic A. 2007. Themenheft 36 "Prostataerkrankungen" Robert Koch-Institut.
- Rowe SP, Gorin MA, Allaf ME, Pienta KJ, Tran PT, Pomper MG, Ross AE, Cho SY. 2016. PET imaging of prostate-specific membrane antigen in prostate cancer: current state of the art and future challenges. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 19 (3):223–230.
- Rowe SP, Gage KL, Faraj SF, Macura KJ, Cornish TC, Gonzalez-Roibon N, Guner G, Munari E, Partin AW, Pavlovich CP. 2015. ¹⁸F-DCFBC PET/CT for PSMA-based detection and characterization of primary prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, 56 (7):1003–1010.
- Ruebben H, Bex A, Otto T. 2001. Systemic treatment of hormone refractory prostate cancer. *World J Urol*, 19 (2):99–110.
- Sakai I, Harada K, Kurahashi T, Muramaki M, Yamanaka K, Hara I, Inoue TA, Miyake H. 2006. Usefulness of the nadir value of serum prostate-specific antigen measured by an ultrasensitive assay as a predictor of biochemical recurrence after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Urol Int*, 76 (3):227–231.
- Scattoni V, Picchio M, Suardi N, Messa C, Freschi M, Roscigno M, Da Pozzo L, Bocciardi A, Rigatti P, Fazio F. 2007. Detection of lymph-node metastases with integrated [¹¹C]choline PET/CT in patients with PSA failure after radical retroperitoneal lymphadenectomy: results confirmed by open pelvic-retroperitoneal lymphadenectomy. *Eur Urol*, 52 (2):423–429.

- Schaefer U, Witt F, Schueller P, Micke O, Willich N. 2000. Prostate-specific antigen (PSA) in the monitoring of prostate cancer after radical prostatectomy and external beam radiation. *Anticancer Res*, 20 (6d):4989–4992.
- Schmelz H-U, Sparwasser C, Weidner W. 2006. *Facharztwissen Urologie*. Springer.
- Schottelius M, Wirtz M, Eiber M, Maurer T, Wester HJ. 2015. [(111)In]PSMA-I&T: expanding the spectrum of PSMA-I&T applications towards SPECT and radioguided surgery. *EJNMMI Res*, 5 (1):68.
- Scosyrev E, Messing EM, Mohile S, Golijanin D, Wu G. 2012. Prostate cancer in the elderly: frequency of advanced disease at presentation and disease-specific mortality. *Cancer*, 118 (12):3062–3070.
- Sedlmayer F. 2004. Einschätzung des PSA-Rezidivs nach kurativer Therapie des Prostatakarzinoms. *Journal für Urologie und Urogynäkologie*, 11.
- Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. 1997. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res*, 3 (1):81–85.
- Sobin LH, Compton CC. 2010. TNM seventh edition: What's new, what's changed. *Cancer*, 116 (22):5336–5339.
- Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. 1987. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*, 317 (15):909–916.
- Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Freiha F, Redwine EA, Yang N. 1989. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol*, 141 (5):1076–1083.
- Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. 1990. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate*, 17 (4):337–347.
- Stephenson AJ, Slawin KM. 2004. The value of radiotherapy in treating recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Nature Clinical Practice Urology*, 1 (2):90–96.
- Sterzing F, Kratochwil C, Fiedler H, Katayama S, Habl G, Kopka K, Afshar-Oromieh A, Debus J, Haberkorn U, Giesel FL. 2016. (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*, 43 (1):34–41.
- Szabo Z, Mena E, Rowe SP, Plyku D, Nidal R, Eisenberger MA, Antonarakis ES, Fan H, Dannals RF, Chen Y. 2015. Initial evaluation of [18 F] DCFPyL for prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted PET imaging of prostate cancer. *Molecular imaging and biology*, 17 (4):565–574.
- Tukey JW. 1977. *Exploratory data analysis*. Reading, Mass.
- Umbrecht CA, Benešová M, Schmid RM, Türler A, Schibli R, van der Meulen NP, Müller C. 2017. (44)Sc-PSMA-617 for radiotheragnostics in tandem with (177)Lu-PSMA-617: preclinical investigations in comparison with (68)Ga-PSMA-11 and (68)Ga-PSMA-617. *EJNMMI Res*, 7 (1):9.
- Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, Fritz J, von Guggenberg E, Kendler D, Scarpa L, di Santo G, Roig LG, Maffey-Steffan J, Horninger W, Virgolini IJ. 2017. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 44 (6):941–949.
- van Leeuwen PJ, Stricker P, Hrubby G, Kneebone A, Ting F, Thompson B, Nguyen Q, Ho B, Emmett L. 2016. (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*, 117 (5):732–739.

- Verburg FA, Pfister D, Heidenreich A, Vogg A, Drude NI, Vöö S, Mottaghy FM, Behrendt FF. 2016. Extent of disease in recurrent prostate cancer determined by [(68)Ga]PSMA-HBED-CC PET/CT in relation to PSA levels, PSA doubling time and Gleason score. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 43 (3):397–403.
- Vergo DC, Heine K, Wolff JM. 2005. Stellenwert des prostataspezifischen Antigens (PSA) in der Primär- und Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms. *Der Pathologe*, 26 (6):473–478.
- Vidmar R. 2016. Prostatectomie totale de rattrapage après échec de traitement local pour cancer de prostate: morbidité, résultats oncologiques et fonctionnels. *Progrès en Urologie*, 26 (13):727.
- Violet J, Sandhu S, Iravani A, Ferdinandus J, Thang SP, Kong G, Kumar AR, Akhurst T, Pattison DA, Beaulieu A, Mooi J, Tran B, Guo C, Kalff V, Murphy DG, Jackson P, Eu P, Scalzo M, Williams S, Hicks RJ, Hofman MS. 2020. Long-Term Follow-up and Outcomes of Retreatment in an Expanded 50-Patient Single-Center Phase II Prospective Trial of (177)Lu-PSMA-617 Theranostics in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med*, 61 (6):857–865.
- Weineisen M, Simecek J, Schottelius M, Schwaiger M, Wester H-J. 2014a. Synthesis and preclinical evaluation of DOTAGA-conjugated PSMA ligands for functional imaging and endoradiotherapy of prostate cancer. *EJNMMI Research*, 4 (1):63.
- Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, Eiber M, Schwaiger M, Wester H. 2014b. Development and first in human evaluation of PSMA I&T - A ligand for diagnostic imaging and endoradiotherapy of prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine*, 55 (supplement 1):1083–1083.
- Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, Baum RP, Yildiz A, Beykan S, Kulkarni HR, Lassmann M, Klette I, Eiber M, Schwaiger M, Wester HJ. 2015. 68Ga- and 177Lu-Labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-Targeted Theranostic Concept and First Proof-of-Concept Human Studies. *J Nucl Med*, 56 (8):1169–1176.
- Weißbach L, Sedlmayer F. 2004. Einschätzung des PSA-Rezidivs nach kurativer Therapie des Prostatakarzinoms. *J Urol Urogynäkol*, 11:3–11.
- Woythal N, Arsenic R, Kempkensteffen C, Miller K, Janssen JC, Huang K, Makowski MR, Brenner W, Prasad V. 2018. Immunohistochemical Validation of PSMA Expression Measured by (68)Ga-PSMA PET/CT in Primary Prostate Cancer. *J Nucl Med*, 59 (2):238–243.
- Wright GL, Jr., Grob BM, Haley C, Grossman K, Newhall K, Petrylak D, Troyer J, Konchuba A, Schellhammer PF, Moriarty R. 1996. Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen-deprivation therapy. *Urology*, 48 (2):326–334.
- Yorozu A, Toya K, Ohashi T, Ohsuga K, Ito R, Kasamatsu T, Saito S, Momma T. 2006. [Brachytherapy for prostate cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 33 (4):424–427.

9 Anhang

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Histologisches Grading nach Gleason.....	4
Tabelle 2:	Tumorstadiengruppierung nach UICC.....	6
Tabelle 3:	Charakteristika der 190 Studienpatienten mit biochemischem Rezidiv eines Prostatakarzinoms.....	27
Tabelle 4:	Akquisitionsdaten zur ⁶⁸ Ga-PSMA-PET/CT der 190 Studienpatienten mit biochemischem Rezidiv eines Prostatakarzinoms.....	29
Tabelle 5:	Lokalisationen der Rezidivläsionen in der ⁶⁸ Ga-PSMA-PET-Bildgebung.....	34
Tabelle 6:	Potenzielle Einflussfaktoren auf malignitätssuspekte ⁶⁸ Ga-PSMA-PET/CT-Befunde (MANOVA).....	37
Tabelle 7:	Detektionsraten der verwendeten Radiotracer in den einzelnen Kohorten in Korrelation zum PSA-Wert.....	39
Tabelle 8:	Detektionswahrscheinlichkeit für ein positives oder negatives Ergebnis in der ⁶⁸ Ga-PSMA-PET/CT in Abhängigkeit vom GSC im Gesamtkollektiv (n=190).....	41
Tabelle 9:	Detektionsraten hinsichtlich der verwendeten Radiotracer der einzelnen Kohorten in Abhängigkeit vom GSC.....	42
Tabelle 10:	Detektionswahrscheinlichkeit für ein positives oder negatives Ergebnis in der ⁶⁸ Ga-PSMA-PET/CT in Abhängigkeit von der Primärtherapie im Gesamtkollektiv (n=190).....	43
Tabelle 11:	Detektionsraten hinsichtlich der verwendeten Radiotracer der einzelnen Kohorten in Abhängigkeit von der Primärtherapie.....	43

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Histologisches Grading nach Gleason (Kristiansen et al. 2016).	5
Abbildung 2: Funktionsweise der Positronen-Emissions-Tomografie (PET) (Glatting et al. 2017).....	11
Abbildung 3: PSMA-Targeting-Gerüst (Baranski et al. 2017).....	13
Abbildung 4: Chemische Strukturen der mit ⁶⁸ Gallium markierten niedermolekularen PSMA-Inhibitoren PSMA-11, PSMA-617 und PSMA-I&T (Glatting et al. 2017).....	15
Abbildung 5: Tukey-Box-Plots der SUVmax in Abhängigkeit vom eingesetzten Tracer für Organe mit hohem Uptake.	30
Abbildung 6: Tukey-Box-Plots der SUVmean in Abhängigkeit vom eingesetzten Tracer für Organe mit niedrigem Uptake.....	31
Abbildung 7: Bildbeispiel zum unterschiedlichen Bindungsverhalten der verwendeten Radiotracer an drei verschiedenen Patienten.	32
Abbildung 8: Flow-Chart zur Darstellung der Lokalisation und Anzahl (n) der Stellen malignitätssuspekter Befunde mit maximalem SUV in der ⁶⁸ Ga-PSMA-PET/CT der 190 Studienpatienten mit biochemischem Rezidiv eines Prostatakarzinoms.....	33
Abbildung 9: ⁶⁸ Ga-PSMA-11-PET/CT-Bild eines 62-jährigen Patienten 5 Jahre nach RP (2012, GSC 7a, pT3a pNx R1) und steigendem PSA-Wert von 0,2 ng/ml.	34
Abbildung 10: ⁶⁸ Ga-PSMA-617-PET/CT-Bild eines 78-jährigen Patienten 13 Jahre nach RP (2004, GSC 9, pT3a pN0 RX) und steigendem PSA-Wert von 1,13 ng/ml.	35
Abbildung 11: Beeswarm-Plots der SUVmax in Abhängigkeit vom eingesetzten Tracer für malignitätssuspekte Befunde.	36
Abbildung 12: Detektionsraten der ⁶⁸ Ga-PSMA-PET/CT in Relation zum PSA-Wert im Gesamtkollektiv (n=190).	38
Abbildung 13: Odds Ratio und 95%-Konfidenzintervall der Detektion.	40
Abbildung 14: Detektionsraten der ⁶⁸ Ga-PSMA-PET/CT in Relation zum initialen GSC.	41

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: apl. Prof. Dr. med. Martin Freesmeyer, Dr. med. Falk Gühne und Dipl.-Ing. Dominik Driesch sowie Dorothea Gruß (Lektorat),

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

.....
Ort, Datum

.....
Unterschrift des Verfassers

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Promotionsschrift nicht zustande gekommen wäre:

Ein ausdrücklicher Dank gilt meinem Doktorvater apl. Prof. Dr. med. Martin Freesmeyer für die interessante Themenstellung sowie wissenschaftliche und methodische Unterstützung. Des Weiteren bedanke ich mich für seine unermüdliche Stärkung und Förderung sowie sein Vertrauen, das er mir im Verlauf der gesamten Arbeit entgegengebracht hat.

Außerdem danke ich Oberarzt Dr. med. Falk Gühne für die kritische Auseinandersetzung, die wertvollen Anmerkungen und zielführenden Diskussionen sowie die anhaltende Hilfestellung während der gesamten Bearbeitungsphase dieser Dissertation.

Ferner danke ich Herrn Dipl. Ing. Dominik Driesch als Ansprechpartner in Fragen der Statistik.

Zudem möchte ich all meinen Arbeitskollegen der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Jena für die angenehme Arbeitsatmosphäre und stets gute Zusammenarbeit danken.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern Margit und Holger, die mich auf meinem Weg durch das Studium bis zum Abschluss der Promotion begleitet und stets motiviert haben, sowie meinem Freund Martin für seinen moralischen Beistand und die vielen lieben Worte während der Erarbeitung dieser Schrift.