

Aus dem Bereich Nuklearmedizin
Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT mit low-dose CT: Diagnostischer Zugewinn durch
minimale kontrastmittelgestützte Urographie**

***Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät***

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2021

vorgelegt von: Martin Johannes Hügler

geb. am: 04.06.1997 in Wangen im Allgäu

Tag der Promotion: 07.06.2022

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Samer Ezziddin

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Stöckle

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	1
2	Einleitung.....	4
2.1	Das Prostatakarzinom	4
2.1.1	Klinik.....	5
2.1.2	Diagnostik.....	6
2.1.2.1	Prostata-spezifisches Antigen	7
2.1.3	Therapie	7
2.1.3.1	Nicht-metastasiertes Prostatakarzinom	8
2.1.3.2	Rezidiv oder metastasiertes Prostatakarzinom	9
2.1.4	Nachsorge	11
2.1.5	Prognose	11
2.2	⁶⁸ Ga-PSMA-11-PET/CT	12
2.2.1	Positronen-Emissions-Tomographie	12
2.2.2	Computertomographie	15
2.2.3	Kombination von CT und PET	17
2.2.4	⁶⁸ Ga-PSMA-11.....	18
2.2.5	⁶⁸ Ga-PSMA-11 PET/CT in der Diagnostik.....	20
2.2.6	CT-Urographie.....	21
2.2.6.1	Kontrastmittel.....	22
2.3	Fragestellung.....	24
3	Material und Methode	25
3.1	Studienprotokoll.....	25
3.2	Durchführung der PET/CT mit modifizierter CT-Urographie	27
3.2.1	PET-Protokoll	27
3.2.2	CT-Urographie Protokoll	28
3.3	Auswertung der PET/CT	29
3.4	Beispiele für DS _{CTU} -Kategorien	34
3.5	Statistische Analyse.....	38
4	Ergebnisse.....	39
4.1	Patientenkollektiv.....	39
4.2	Analyse der CTU unterstützten PET/CT	41
4.2.1	Lokalisation	41

4.2.2	Kontrastierung des Ureters	42
4.2.3	Vergleich zwischen LKM und EUA.....	43
4.2.3.1	SUV-Werte	43
4.2.3.2	Kontrastierung	44
4.2.4	Vergleich der DS _{CTU} -Subgruppen	44
4.2.4.1	Lokalisation	44
4.2.4.2	SUV-Werte	45
4.2.4.3	Abstand der Lymphknotenmetastasen zum Ureter	47
4.2.5	Reliabilität des DS _{CTU}	49
4.3	Zugewinn durch Implementierung der CT-Urographie	51
4.3.1	Stufe 1: Hilfreiche CT-Urographie	51
4.3.2	Stufe 2: Betrachtung der Gesamttumorausdehnung	53
4.3.3	Stufe 3: Interdisziplinäre Diskussion der möglichen weiteren Therapie ..	55
5	Diskussion.....	57
5.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	57
5.2	Diskussion der Ergebnisse	58
5.2.1	Kontrastierung des Ureters	58
5.2.2	Analyse der quantitativen Läsionsparameter	60
5.2.3	Wertung mittels eingeführtem DS _{CTU}	61
5.2.4	Zugewinn durch Implementierung der CT-Urographie	62
5.3	Diskussion der Methodik und Limitationen.....	65
5.4	Ausblick	67
5.5	Schlussfolgerungen	69
6	Literaturverzeichnis	70
7	Abkürzungsverzeichnis	84
8	Abbildungsverzeichnis	86
9	Tabellenverzeichnis	89
10	Danksagung.....	90
11	Publikationen.....	91
12	Lebenslauf	92

1 Zusammenfassung

⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT mit low-dose CT: Diagnostischer Zugewinn durch minimale kontrastmittelgestützte Urographie

Ziel: Bei der Diagnostik des Prostatakarzinoms mithilfe der ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT können durch renale Elimination verursachte fokale Traceranreicherungen im Ureter Lymphknotenmetastasen imitieren. Ein möglicher Lösungsansatz ist die Durchführung einer CT-Urographie unter Verwendung eines modifizierten Protokolls mit dem Ziel eine klare Identifikation des Ureters zu erreichen und somit eine falsche Interpretation der PET-Bilddaten zu vermeiden.

Methode: In dieser retrospektiven Studie wurden CT-Urographie unterstützte ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT Untersuchungen (low-dose CT mit 30 mAs, 120 kV) analysiert. Zur Durchführung der CT-Urographie erhielten die Patienten 10 Minuten vor der Untersuchung intravenös 30 ml iodiertes Kontrastmittel. Alle potentiell pathologischen Traceranreicherungen wurden entweder zur Gruppe der Traceranreicherungen im Ureter oder zur Gruppe der Lymphknotenmetastasen zugeordnet. Diese wurden dann anhand eines punktebasierten Bewertungssystems hinsichtlich des sich ergebenden Nutzens der CT-Urographie und der Hilfe dieser bei der Interpretation bewertet (0 Punkte: CT-Urographie wird nicht benötigt bis 3 Punkte: Zuordnung ohne CT-Urographie nicht möglich). Der Erfolg der Kontrastierung wurde anhand der Messung von Hounsfield-Einheiten im Ureter quantifiziert. Zudem erfolgte eine retrospektive Analyse der therapeutischen Relevanz falsch positiver oder falsch negativer Befunde. Dafür wurde eine differente Bewertung der in der CT-Urographie identifizierten kritischen Stellen angenommen.

Ergebnisse: In der Studie wurden 189 relevante potentiell pathologische Traceranreicherungen, verteilt auf 120/247 (48,6 %) Patienten, identifiziert, bei denen die implementierte CT-Urographie die Diagnostik erleichterte. Der Ureter konnte in allen n = 247 Untersuchungen eindeutig aufgefunden werden und war an 141/189 (74,6 %) Stellen als ausreichend kontrastiert bewertet worden. Bei der Betrachtung hinsichtlich einer therapeutischen Relevanz zeigte sich, dass in 60/247 (24,3 %) Untersuchungen die CT-Urographie hierfür hilfreich war. In 30/247 (12,1 %) Fällen hätte aus einer Fehldiagnose möglicherweise eine diskrepante Therapie resultiert.

Schlussfolgerung: Die Integration der CT-Urographie in die ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT erhöht die diagnostische Sicherheit insbesondere dann, wenn eine low-dose CT zur

Zusammenfassung

anatomischen Korrelation verwendet wird. In einer kleinen Subgruppe (12,1 %) konnte hierdurch eine diskrepante Therapie aufgrund einer möglichen Fehlinterpretation oder diagnostischen Unsicherheit vermieden werden. Die CT-Urographie sollte daher standardmäßig in die ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT Protokolle integriert werden.

⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT with low-dose CT: diagnostic benefit of minimal contrast agent-assisted urography

Aim: In the diagnosis of prostate cancer using ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT, focal tracer accumulations caused by renal elimination can mimic ureteral lymph node metastases. A possible solution is the implementation of a modified CT urography protocol to achieve a clear identification of the ureter, thereby preventing a false interpretation of the PET image data.

Methods: In this retrospective study, CT-urography supported ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT examinations (low-dose CT with 30 mAs, 120 kV) were analyzed. To perform the CT urography, patients received 30 ml iodinated contrast medium intravenously 10 minutes prior to the examination. All potentially pathological tracer accumulations were assigned either to the group of tracer accumulations in the ureter or to the group of lymph node metastases. Afterwards, these were evaluated by a score-based evaluation system, measuring the resulting benefit of CT urography and the assistance of the latter in interpretation (0 points: CT urography is not required up to 3 points: no differentiation possible without CT urography). The successful obtaining of a contrasted ureter was quantified by the measurement of Hounsfield units in the ureter. In addition, a retrospective analysis was performed to assess the therapeutic relevance of false positive or false negative findings. Therefore, a differential evaluation of the critical sites identified in CT urography was assumed.

Results: In the trial, 189 relevant potentially pathological tracer accumulations were detected in 120/247 (48.6 %) patients, in which the implementation of CT urography assisted the diagnosis. The ureter was well detectable in all n = 247 examinations and was evaluated as being sufficiently contrasted at 141/189 (74.6 %) sites. Regarding the therapeutic relevance, CT urography was helpful in 60/247 (24.3 %) examinations. In 30/247 (12.1 %) cases, a misdiagnosis might have resulted in a discrepancy in therapy.

Conclusion: The integration of CT urography into ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT imaging improves the diagnostic confidence, particularly when a low-dose CT is used for anatomical correlation. For a small subgroup (12.1 %), the integration of CT urography prevented a discrepant therapy due to a potential misinterpretation or diagnostic uncertainty. Therefore, CT urography should be integrated into the ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT protocols as a standard procedure.

2 Einleitung

2.1 Das Prostatakarzinom

Die Prostata stellt mit einem Anteil von 23 % die häufigste Tumorlokalisation aller Krebsneuerkrankungen bei Männern dar [131]. Dabei kommt es jährlich zu etwa 57.000 Neuerkrankungen in Deutschland (2014) und zu 1,1 Millionen weltweit (2012) [131,159]. Hinsichtlich der Krebssterbefälle befinden sich Tumore der Prostata mit einem Anteil von 11,3 % jedoch an zweiter Stelle hinter den Tumoren der Lunge [131].

Bei Betrachtung der Häufigkeit des Prostatakarzinoms zeigen sich geographische Unterschiede. So ist beispielsweise die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate in skandinavischen Ländern, wie Schweden und Finnland höher als in Deutschland [131,159]. Global gesehen erkranken am häufigsten Männer schwarzafrikanischen Ursprungs, wohingegen asiatische Männer am seltensten ein Prostatakarzinom aufweisen [131]. Insgesamt werden auch mehr Fälle in Industrienationen beschrieben als in Entwicklungsländern [159].

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ungefähr 72 Jahren [131]. Man beobachtet eine Zunahme der Auftretenshäufigkeit mit zunehmendem Alter [131]. So beträgt das Erkrankungsrisiko in den nächsten 10 Jahren bei einem 35-Jährigen weniger als 0,1 %, dahingegen liegt dieses bei einem 75-Jährigen bei ungefähr 5 % [131]. Kumulativ über die Lebensjahre errechnet sich hierdurch ein Lebenszeitrisiko von 11,9 % [131]. Das Alter stellt somit einen wichtigen Risikofaktor für die Entstehung des Prostatakarzinoms dar [29,131]. Ebenso ist das Auftreten der Erkrankung bei männlichen Verwandten ein gesicherter Risikofaktor [81,177].

Zur Einteilung des Prostatakarzinoms anhand histologischer Kriterien wird standardmäßig der Gleason-Score verwendet [60]. Es werden dabei unterschiedliche Arten von Wachstumsmustern anhand vorgegebener Kriterien identifiziert, welchen wiederum ein bestimmter Punktwert von eins bis fünf zugeordnet ist [13,46,60]. Das häufigste und zweithäufigste histologische Wachstumsmuster wird bestimmt und deren Punktzahlen addiert [13,46,60]. Bei der Prostatastanzbiopsie wird das häufigste und das am schlechtesten differenzierte Wachstumsmuster zusammengezählt [13]. In der Summe ergibt sich daraus eine Punktzahl zwischen zwei und maximal zehn Punkten. Ab Grad 3 des Gleason-Scores wird das Gewebe als ein Karzinom gewertet, weshalb beim Vorliegen eines Prostatakarzinoms in der Praxis aktuell mindestens ein Gleason-

Score von 6 vorhanden ist [46,47,60,168]. Ein höherer Gleason-Score geht dabei mit einer schlechteren Prognose einher [122].

2.1.1 Klinik

Beim Prostatakarzinom handelt es sich um eine Tumorentität, welche zumeist keine zur Diagnostik geeigneten Frühzeichen oder Symptome aufweist [175]. Am ehesten treten jedoch Beschwerden im unteren Harnabflusstrakt wie beispielsweise Harnretention, häufiges Wasserlassen, Nykturie oder Erektionsstörungen auf [175].

Im Verlauf der Erkrankung kann sich das Prostatakarzinom hämatogen ausbreiten, beispielsweise ossär, aber auch über den Lymphabfluss in die entsprechenden Lymphknoten metastasieren [66,104]. Die lymphatische Metastasierung wird dabei umso wahrscheinlicher, je höher das Tumorstadium oder je größer der im Serum bestimmte Wert des Prostataspezifischen Antigens ist (PSA) [45]. Aufgrund der Lymphabflusswege der Prostata kommt es zu Metastasen in den Nodi lymphoidei obturatorii, iliaci interni und den proximalen Nodi lymphoidei iliaci externi sowie über den Abfluss von perirektaler Lymphknoten in die Nodi lymphoidei sacrales [66,138,150]. Konsekutiv können dadurch auch die lumbalen und paraaortalen Lymphknoten betroffen sein [66,138,150]. **Abbildung 1** veranschaulicht diverse dieser Lymphabflussstationen und die anatomische Nähe zum normalen Verlauf des Ureters [138].

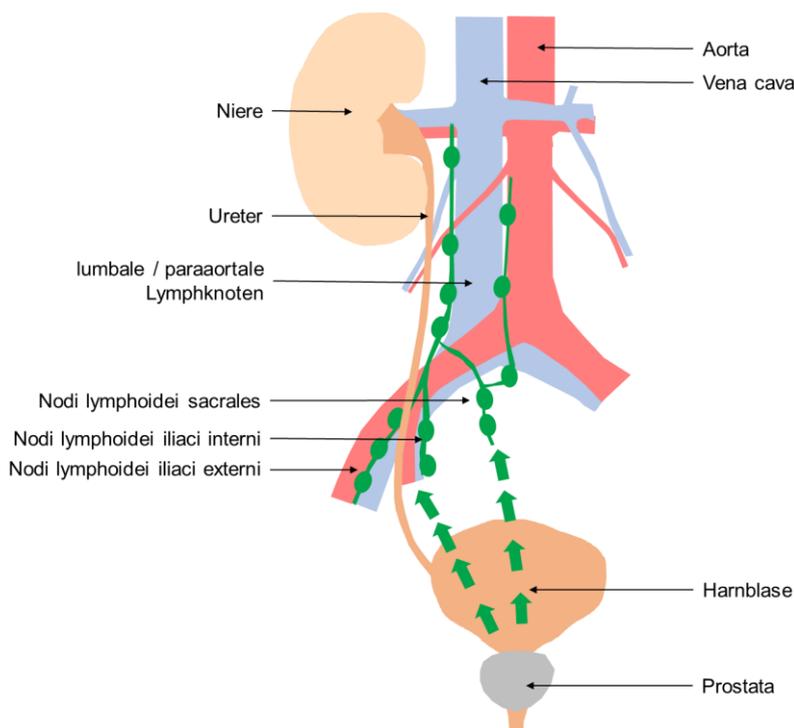


Abbildung 1: Verlauf des Ureters im Becken sowie Darstellung der Lymphabflusswege und Lymphknoten (grün).

2.1.2 Diagnostik

Zur Früherkennung kann bei Männern über 45 Jahren die Bestimmung des PSA-Wertes und die zusätzliche Durchführung einer digital-rektalen Untersuchung erfolgen [178]. Bei einem suspektem PSA-Wert sollten stets weitere PSA-Werte bestimmt werden [178]. Als ein erstes bildgebendes Verfahren kann sich daran eine transrektale Ultraschalluntersuchung anschließen. Hier kann eine histologische Sicherung der Diagnose anhand von per Stanzbiopsie gewonnen Gewebeproben erfolgen [178]. In der Regel werden dabei 10 – 12 Gewebestanzungen entnommen [178]. Die Indikation zur Biopsie ist bei einem erhöhten PSA-Wert ($\geq 4\text{ng/ml}$), auffälligem PSA-Anstieg oder suspektem Befund in der digital-rektalen Untersuchung gegeben [178].

Bei bestätigtem Verdacht schließen sich im weiteren Verlauf diagnostische Verfahren wie Sonographie, Skelettszintigraphie, Computertomographie (CT), multiparametrische Magnetresonanztomographie (MRT) und Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in Kombination mit einer CT zur Komplettierung des Stagings an [120,178]. Die PET/CT eignet sich insbesondere zur Detektion von Metastasen des Prostatakarzinoms [48]. Hinsichtlich der Erfassung der ossären Metastasierung konnte sogar eine Überlegenheit der PET/CT gegenüber der planaren Knochenszintigraphie gezeigt werden [124].

2.1.2.1 Prostataspezifisches Antigen

Beim Prostataspezifischen Antigen (PSA) handelt es sich um eine Serinprotease, deren Anstieg im Blut eine Korrelation mit dem Vorhandensein eines Prostatakarzinoms zeigt [120,130,147]. Epithelzellen in der Prostata produzieren PSA, das sie in das Lumen des Drüsengewebes sezernieren [12]. Dort bildet es einen Teil der Samenflüssigkeit [12]. Im Rahmen eines Prostatakarzinoms kommt es zu einer Schwächung der Barrierefunktion von Basalzellschicht und Basalmembran, sowie zu einer gestörten Drüsenarchitektur [12]. Dies führt zu einem vermehrten Übertreten des PSA ins Blut [12]. Die Bestimmung des PSA-Werts in einer Blutprobe stellt daher eine wichtige, wenn auch nicht unumstrittene, Methode zur Detektion und Screening auf ein Prostatakarzinom dar [120,139]. Eine Schwäche dieses Verfahrens ist dabei die Möglichkeit von falsch positiven Resultaten, denn auch Erkrankungen wie die Benigne Prostata Hyperplasie, die Prostatitis oder ein Trauma können zu einem Anstieg dieses Laborwertes führen [120,139,148].

Der PSA-Wert spielt eine zentrale Rolle in der Diagnostik eines Tumorrezidivs. Anhand des PSA-Werts erfolgt zudem die Definition eines biochemischen Rezidivs (BCR). Dieses ist definiert über einen Anstieg des PSA-Werts um mehr als 0,2 ng/ml nach erfolgter radikaler Prostatektomie [178]. Ebenso wird von einem BCR gesprochen, wenn es zu einem Anstieg des PSA-Werts um mehr als 2 ng/ml im Vergleich zum postinterventionellen Wert nach alleiniger perkutaner Strahlentherapie kommt [178]. Das Vorhandensein von tumorspezifischen Symptomen ist für die Diagnose eines BCR nicht notwendig.

2.1.3 Therapie

In diesem Kapitel sollen die Grundzüge der aktuellen Therapie des Prostatakarzinoms erläutert werden. Die Hinweise zur Therapie orientieren sich dabei an der aktuellen S3-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Urologie e. V. zum Prostatakarzinom aus dem Jahr 2018 [178].

Es ist generell zwischen dem nicht-metastasierten und dem metastasierten Tumorstadium beziehungsweise der Therapie eines Rezidivs zu unterscheiden [120,178]. Dabei bilden die Operation, die Strahlentherapie sowie die systemische Therapie im Rahmen einer Chemo- oder Hormontherapie die wichtigsten Therapiemodalitäten [178]. **Abbildung 2** veranschaulicht die wichtigsten Behandlungsoptionen.

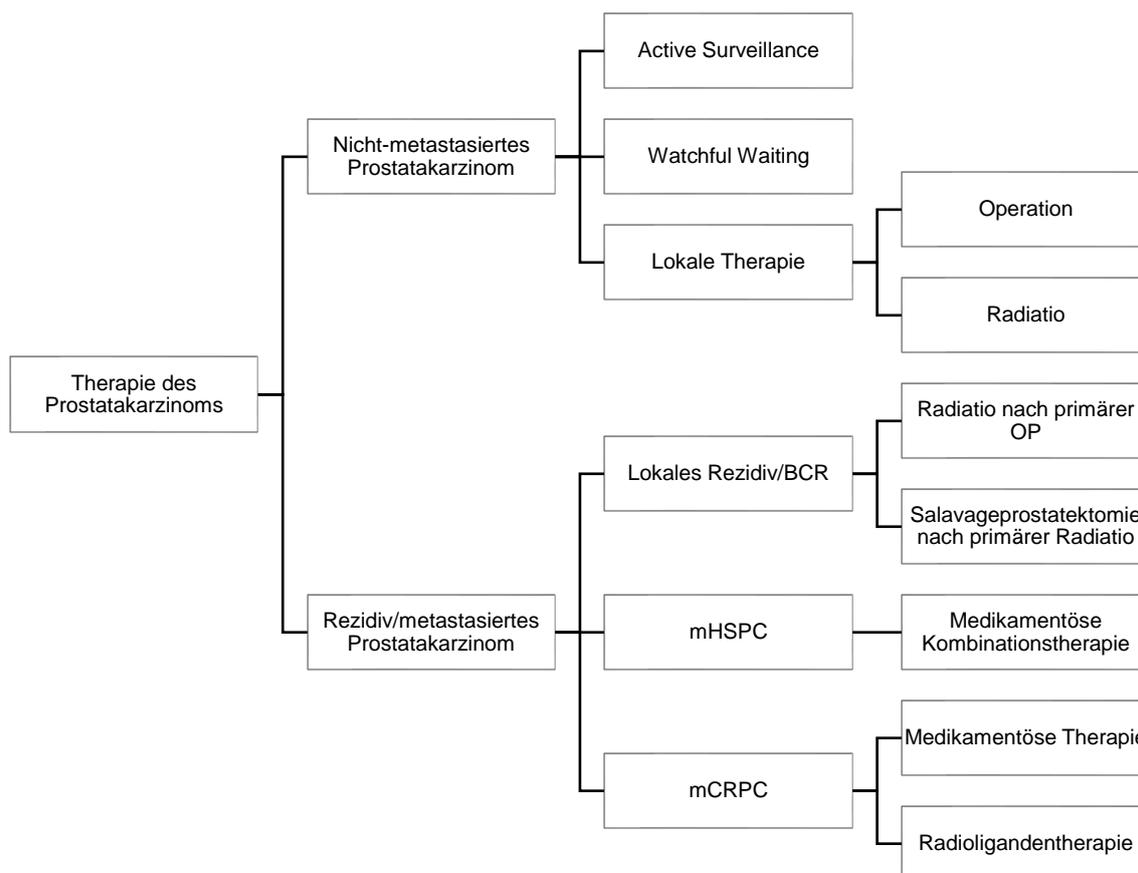


Abbildung 2: Fließschema für die wichtigsten Therapieoptionen bei der Behandlung des Prostatakarzinoms (BCR = biochemisches Rezidiv; mHSPC = metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; mCRPC = metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; OP = operative Therapie).

2.1.3.1 Nicht-metastasiertes Prostatakarzinom

Zu Beginn soll auf die Therapieoptionen des Prostatakarzinoms ohne vorhandene Metastasen eingegangen werden. Es wird dabei zwischen Active Surveillance, Watchful Waiting und einer lokalen Therapie mit kurativer Intention unterschieden [63,178].

Bei Active Surveillance (engl. *active surveillance*: aktive Überwachung) handelt es sich um die aktive Überwachung des Patienten und seines Prostatakarzinoms anhand von regelmäßigen Kontrolluntersuchungen, um somit ein Voranschreiten des Tumors rechtzeitig zu bemerken [117,178]. Dieses Vorgehen ist für Patienten mit einem lokal begrenzten Tumor geeignet [178]. Im Rahmen der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen wird eine digital-rektale Untersuchung sowie eine Bestimmung des PSA-Wertes vorgenommen [178]. Bei der Betrachtung des PSA-Wertes ist sowohl die Höhe des absoluten Messwertes als auch die Veränderung im Vergleich zu

Vorwerten von Bedeutung [178]. Bei Detektion eines Tumorprogresses kann mit einer entsprechenden Therapie begonnen werden [117,118,178].

Bei der Therapieoption des Watchful Waiting (engl. *watchful waiting*: beobachtendes Abwarten) handelt es sich um ein abwartendes Verhalten, mit auch längerfristiger Beobachtung des Tumors und seines eventuellen Voranschreitens, an welche sich dann eine, auf die Symptome zugeschnittene, Therapie anschließt [118,178]. Hierbei handelt es sich im Unterschied zur Active Surveillance um ein palliatives Vorgehen ohne kurative Intention und ist somit für Patienten geeignet, die eine durch weitere Faktoren eingeschränkte Lebenserwartung aufweisen [118,178].

Die lokale Therapie des Prostatakarzinoms mit kurativer Intention kann operativ oder strahlentherapeutisch erfolgen, wobei beide Verfahren als gleichwertig zu betrachten sind [63,178]. Die operative Therapie erfolgt zumeist in Form einer radikalen Prostatektomie, die je nach Tumorausbreitung um eine Lymphadenektomie und eine zusätzliche perkutane Strahlentherapie ergänzt wird [178]. Die primär strahlentherapeutische Behandlung wird in Form einer perkutanen Strahlentherapie mit 74 – 80 Gy oder in Form einer Brachytherapie durchgeführt, wobei letztere auch in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie erfolgen kann [36,63,94,178].

2.1.3.2 Rezidiv oder metastasiertes Prostatakarzinom

Beim Vorliegen eines biochemischen Rezidivs ist das Vorgehen abhängig von der zuvor erfolgten Therapie. Demgemäß ist nach einer radikalen Prostatektomie die Durchführung einer perkutanen Salvagestrahlentherapie möglich [99,178]. Idealerweise ist hierbei der PSA-Wert möglichst niedrig ($< 0,5$ ng/ml) [178]. Bei initial unauffälligem Lymphknotenstatus erfolgt standardmäßig keine Mitbestrahlung der zugehörigen Lymphabflusswege [178]. Da nur bei einem vollständigen Erfassen der Tumorausdehnung und Detektion von allen Lymphknotenmetastasen eine kurative strahlentherapeutische Behandlung möglich ist, hat deren genaue Detektion einen hohen Stellenwert [23]. Eine hierfür wichtige Modalität ist die PET/CT. Bei der PET werden geeignete Liganden für das Prostataspezifische Membranantigen (PSMA) genutzt, um Tumorgewebe im Körper zu detektieren [23,24]. Erfolgte primär eine strahlentherapeutische Behandlung des Prostatakarzinoms mittels einer perkutanen Strahlentherapie oder Brachytherapie, besteht die Option einer anschließenden operativen Versorgung in Form einer Salvageprostatektomie [106,178]. Hierbei ist eine erneute histologische Sicherung anzustreben [178]. Dieses lokale und invasive Vorgehen ist aber nur dann sinnvoll, wenn keine Fernmetastasen vorliegen [178].

Neben diesen beiden lokalen Behandlungsverfahren ist auch eine systemische Therapie des Rezidivs möglich, die vor allem beim Vorliegen von Metastasen Anwendung findet. In diesem Fall ist insbesondere die Unterscheidung zwischen einem metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) und einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom von Bedeutung (mCRPC). Zur Behandlung des mHSPC eignet sich eine systemische Therapie bestehend aus Androgendeprivation und einer Chemotherapie mit Docetaxel [152,178]. Des Weiteren ist auch eine Behandlung, bestehend aus Androgendeprivation und zusätzlicher Gabe von Abirateron, zusammen mit Prednison oder Prednisolon möglich [51,178]. Für Patienten mit mCRPC ist eine Chemotherapie auf Basis von Docetaxel oder eine Behandlung mit Abirateron oder Enzalutamid denkbar [16,134,155,178]. Nach einer abgeschlossenen initialen Chemotherapie mit Docetaxel besteht die Option auf eine Zweitlinientherapie mit Abirateron, Cabazitaxel oder Enzalutamid [16,119,134,178]. Bei Patienten mit ossären Metastasen kann eine Therapie mit Radium-223 erfolgen [178].

PSMA-Liganden können neben der Bildgebung auch zur Therapie des Prostatakarzinoms bei mCRPC eingesetzt werden. Die Europäische Vereinigung für Nuklearmedizin betrachtet diese Therapieoption als geeignet für Patienten, welche die anderen oben erwähnten Therapieoptionen bereits durchlaufen haben oder für diese nicht (mehr) geeignet sind [93]. Eine wichtige Voraussetzung für die erfolgreiche Durchführung der Therapie ist ein ausreichender Traceruptake der Tumorkläsionen in der PSMA gerichteten Bildgebung [93]. Ist dies erfüllt, können mit therapeutischen Radionukliden markierte Liganden des PSMA zur gezielten Behandlung des Prostatakarzinoms eingesetzt werden. Zu diesem Zweck kommt überwiegend der β -Strahler ^{177}Lu zum Einsatz. In Studien wird aktuell jedoch auch der α -Strahler ^{225}Ac respektive die Kombination der beiden Substanzen in Form einer Tandemtherapie untersucht [87,91,125]. Für beide Therapeutika zeigen sich bisher vielversprechende Ergebnisse bei relativ geringen unerwünschten Arzneimittelwirkungen [92,125,167,173]. Kontraindikationen für die Durchführung der Therapie sind eine schwere Nieren- oder Leberfunktionsstörung sowie eine bestehende ausgeprägte Myelosuppression [93]. Zu den wichtigen Nebenwirkungen zählt neben der Hämatotoxizität vor allem die Funktionsstörung der Speicheldrüsen, die oft auch zu einer Limitierung der Anzahl der durchgeführten PSMA-Zyklen führt [87,93].

2.1.4 Nachsorge

Nach einer lokalen Therapie mit kurativer Intention sollte bei asymptomatischen Patienten der erste Termin zur Nachsorge innerhalb der ersten 12 Wochen nach Therapieende erfolgen [178]. Die weiteren Nachsorgetermine sollten für das erste und zweite Jahr vierteljährlich, für das dritte und vierte Jahr halbjährlich und ab dem fünften Jahr jährlich erfolgen [178]. Ein wichtiger Teil dieser Nachsorge stellt die Bestimmung des aktuellen PSA-Wertes dar [178]. Das Auffinden eines biochemischen Rezidivs ist dabei keine Seltenheit [64,89]. Beispielsweise findet sich bei 17 – 84 % der Patienten, abhängig von der Vortherapie, Nachbeobachtungsdauer und dem Tumorstadium, ein biochemisches Rezidiv [64,89]. Je länger eine Therapie dabei zurückliegt, desto wahrscheinlicher kommt es zu einem biochemischen Rezidiv (BCR) [64,89]. Ebenfalls sollte der PSA-Wert bei Patienten unter einer hormonablativen Therapie, im Rahmen der alle 3 bis 6 Monate stattfindenden Kontrolluntersuchungen, bestimmt werden [178]. Der Einsatz von bildgebenden Methoden richtet sich nach den bestehenden therapeutischen Möglichkeiten für den Patienten und den Symptomen [178]. Insbesondere im Falle eines BCR ist die PSMA gerichtete PET/CT ein modernes und geeignetes Verfahren zur Lokalisation von Tumorgewebe [48].

2.1.5 Prognose

Bezüglich des Krankheitsverlaufes zeigen sich die folgenden Daten. Die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 91 % und ist somit deutlich höher als bei anderen häufigen Tumoren. Die 5-Jahres-Überlebensrate für Tumore der Lunge beträgt beispielsweise nur 15 % und bei Tumoren des Darms liegt diese bei 62 % [131]. Eine mögliche Ursache dafür ist sicherlich, dass bei Diagnosestellung zumeist noch frühe Stadien des Prostatakarzinoms vorliegen, was sich folglich günstig auf die weitere Therapie auswirkt [131]. Hinsichtlich der Prognose sind vor allem der Gleason-Score, der PSA-Wert, die TNM-Kategorie und die Resektionsränder nach OP entscheidend [20,178].

2.2 ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/CT

Im Fokus dieses Kapitels liegen die entsprechenden biologischen, physikalischen und technischen Grundlagen für die hier verwendete Untersuchungsmodalität der ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/CT-Untersuchung.

2.2.1 Positronen-Emissions-Tomographie

Zur Diagnostik mittels der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) werden Radiopharmaka, sog. Tracer, verwendet. Ein Tracer besitzt hierbei zwei Komponenten: einen biologisch aktiven Teil, der verstoffwechselt wird oder an Zielstrukturen bindet, und ein Radionuklid, das Positronen emittiert und hierüber die Detektion und Lokalisation des Tracers ermöglicht [65]. Durch die Detektion der beim Zerfall sekundär entstehenden Strahlung, der sogenannten Annihilationsstrahlung, kann dann die Verteilung der Substanz im Körper rekonstruiert werden [65]. Abhängig vom Krankheitsbild und von der jeweiligen klinischen Fragestellung kommen verschiedene Tracer zum Einsatz [37]. Zur Darstellung des Prostatakarzinoms eignen sich radioaktiv markierte PSMA-Liganden wie beispielsweise ⁶⁸Ga-PSMA-11 [5].

Die in der PET verwendeten radioaktiven Isotope stabilisieren sich über einen β^+ -Zerfall. Im Rahmen dieses Prozesses wird ein Positron und ein Neutrino emittiert [79]. Nach der Emission wird das Positron durch Stoßprozesse im Gewebe abgebremst und verliert dabei seine kinetische Energie [22]. Nachdem das Positron seine kinetische Energie im Gewebe abgegeben hat, was nach einer Strecke von wenigen Millimetern der Fall ist, kommt es zur Annihilation (lat. *annihilāre*: vernichten) mit einem Elektron [22,37,135,149]. Bei diesem Prozess kommt es zur Umwandlung der Ruhemasse von Positron und Elektron in Energie [22]. Die Energie lässt sich hierbei aus Einsteins Formel zur Äquivalenz von Masse und Energie berechnen und wird aufgrund von Energie- und Impulserhaltung in Form von zwei entgegengesetzt gerichteten 511 keV Photonen frei [22]. Die Photonen werden nach Verlassen des Körpers mithilfe eines kreisförmigen Detektors, der den Patienten umgibt, detektiert. Das nahezu gleichzeitige Auftreffen der beiden Photonen, bezeichnet als Koinzidenz, wird genutzt, um daraus den ursprünglichen Ort der Annihilation und dadurch annäherungsweise den Ort des Zerfalls zu berechnen [82,149]. Dieser Sachverhalt ist in **Abbildung 3** dargestellt.

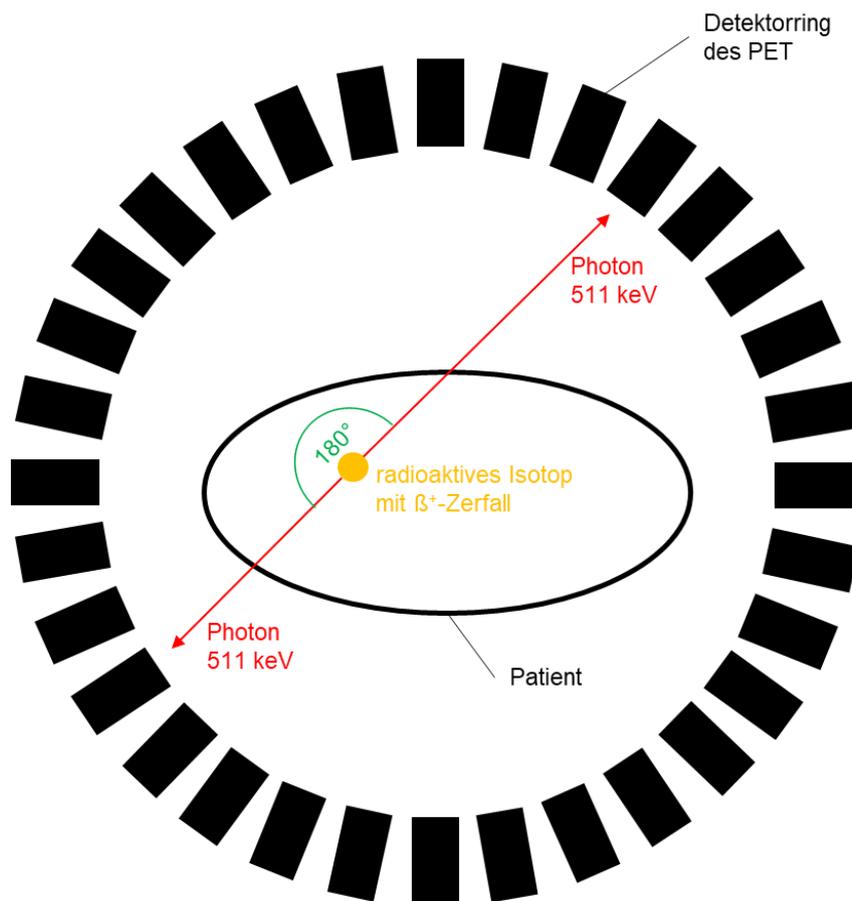


Abbildung 3: Funktionsweise eines PET-Scanners.

Für die Detektion der emittierten Photonen werden spezielle Detektionskristalle, sogenannte Szintillationskristalle (lat. *scintillāre*: funkeln) verwendet [98]. Aufgrund der hohen Effizienz und der guten Licht- und Energieausbeute kommen dabei derzeit Kristalle aus LSO (lutetium oxyorthosilicate) und LYSO (lutetium-yttrium oxyorthosilicate) zum Einsatz. Beim Auftreffen des Photons auf den Detektionskristall wird Licht emittiert, das anschließend mittels Photomultiplier in ein elektrisches Signal umgewandelt wird und hierüber eine computertechnische Auswertung ermöglicht [98]. Die Rekonstruktion der PET-Bilddaten aus den Rohdaten erfolgt dann in der Regel iterativ über einen 3-dimensionalen ordered-subset expectation maximization (OSEM 3D) Algorithmus.

Zwei häufig verwendete Positronen-Strahler sind beispielsweise ^{18}F (HWZ: 110 min) oder auch das im Rahmen dieser Studie verwendet ^{68}Ga (HWZ: 68 min) [56,77,135]. ^{68}Ga besitzt eine mittlere Positronenenergie von 0,836 MeV, woraus eine mittlere Positronen-Reichweite von 0,67 mm (Knochen) bis 3,32 mm (Lunge) resultiert [135]. Beim Zerfall stabilisiert sich ^{68}Ga in 89 % der Fälle durch Positronenemission und in 11 % der Fälle durch Elektroneneinfang zu ^{68}Zn [15]. Die Gewinnung von ^{68}Ga kann in

der jeweiligen Einrichtung durch Verwendung von $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Generatoren vor Ort erfolgen [164]. Der Einsatz von radioaktiven Stoffen in der Diagnostik resultiert in einer Strahlenbelastung für den Patienten, welche bei der Verwendung von ^{68}Ga -PSMA-11 ungefähr 0,022 mSv/MBq beträgt [136].

Die Quantifizierung von visuell identifizierten Traceranreicherungen erfolgt anhand der Messung eines standardized uptake value (SUV) [88,156]. Der SUV-Wert ergibt sich dabei wie folgt [88]:

$$\text{SUV} = \frac{\text{Aktivitätskonzentration im Gewebe} * \text{Patientengewicht}}{\text{Injizierte Aktivität}}$$

Für eine Läsion lassen sich abgeleitet vom SUV-Wert weitere Parameter wie SUVmax und SUVmean berechnen. Diese sind in **Abbildung 4** veranschaulicht.

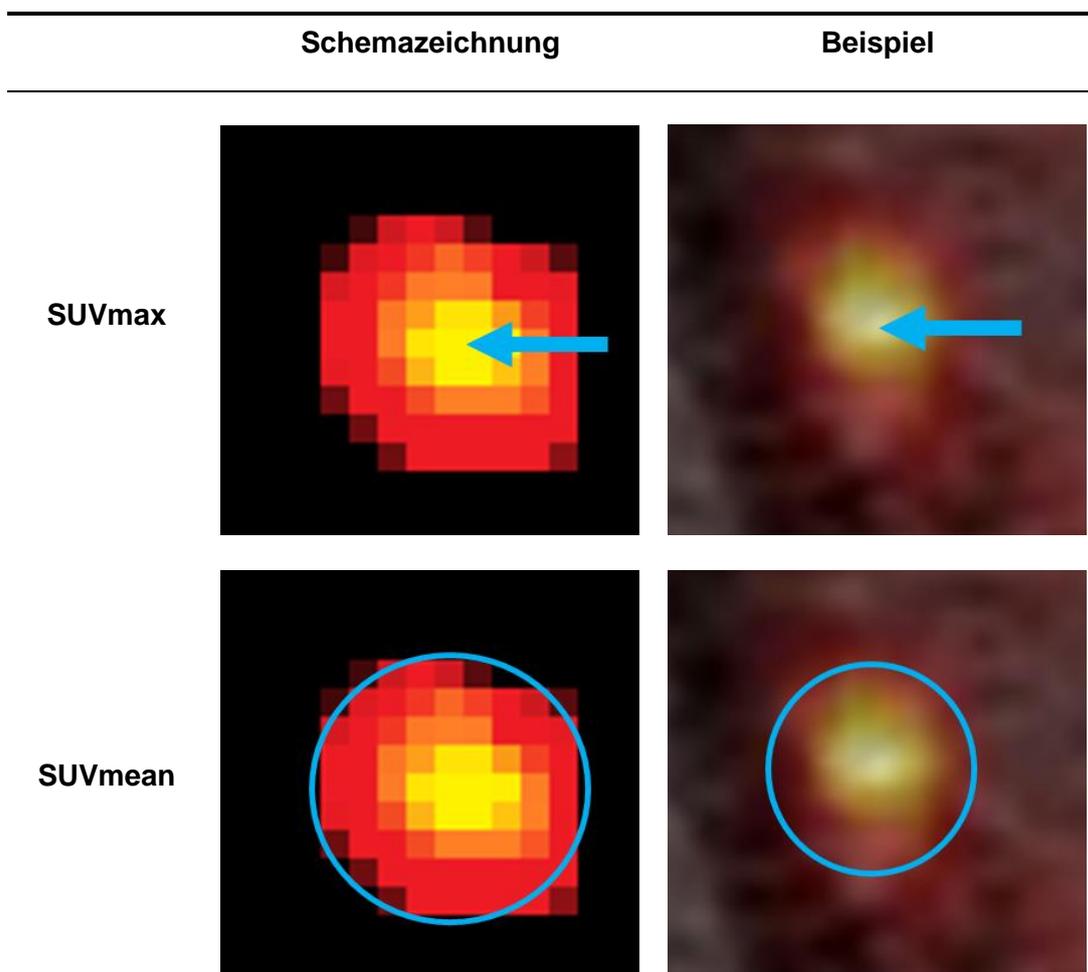


Abbildung 4: Schema zur Darstellung der einzelnen SUV-Parameter. Hohe Werte sind gelb, niedrige Werte sind dunkelrot dargestellt.

Der SUVmax betrachtet den maximalen Wert in einer bestimmten Region und besitzt daher eine gewisse Anfälligkeit gegenüber von Messungenauigkeiten und Messwertabweichungen [19,90,110]. Der SUVmean bezeichnet den durchschnittlichen Wert in einer bestimmten Region of Interest (ROI) [110].

2.2.2 Computertomographie

Bei der Computertomographie rotiert eine Röhren-Detektoreinheit um den Patienten [82,166]. Die abgegebenen Röntgenstrahlen werden abhängig von der Gewebedichte geschwächt. Anhand der dadurch resultierenden Schwächung lassen sich mittels geeigneter Rekonstruktionsalgorithmen 3-dimensionale Bilddatensätze gewinnen [82,166]. Die Höhe der Strahlenbelastung ist dabei abhängig vom Untersuchungsprotokoll und der jeweiligen Körperregion (siehe **Tabelle 1**) [144].

Körperregion	Effektive Dosis (mSv)
Kopfhalsbereich	≈ 2
Brustkorb/Thorax	≈ 8
Abdomen und Becken	≈ 15

Tabelle 1: Effektive Dosis für routinemäßige CT-Untersuchung der jeweiligen Körperregion [144]. Die genauen Dosen sind abhängig von der jeweiligen Fragestellung und der Aufnahmemethode.

Bei der Applikation von ionisierender Strahlung sollte stets der Grundsatz nach dem ALARA-Prinzip (As Low As Reasonably Achievable) berücksichtigt werden [67,171]. Zuletzt gab es deshalb vermehrt Ansätze die Strahlenbelastung bei CT-Aufnahmen weiter zu reduzieren ohne die Bildqualität hierbei so zu verschlechtern, dass eine exakte und zuverlässige Diagnosestellung nicht mehr möglich ist [107,109,132]. Der zentrale Konflikt besteht darin, dass eine Reduktion der Strahlenbelastung auch meist eine Reduktion der Bildqualität bedingt [129]. Die folgenden vier modulierbaren Parameter sind hierbei von besonderem Interesse: Die Stromstärke (Einheit: mA) beziehungsweise das Produkt aus Stromstärke und Zeit (Einheit: mAs), die peak kilovoltage (kVp, Einheit: kV), die Schichtdicke (Einheit: mm) und der Pitch.

- **Stromstärke:** Die Stromstärke der Anode wird in Milliampere (mA) beziehungsweise das Produkt aus Stromstärke und Zeit in Milliampere Sekunden (mAs) angegeben. Bei einer Verdopplung der Stromstärke beziehungsweise des Stromstärkenzeitprodukts ist davon auszugehen, dass es zu einer Verdopplung

der Strahlenexposition kommt [57]. Die verwendete Stromstärke kann durch automatische computergesteuerte Anpassung an den Patienten durch Algorithmen, wie beispielsweise CARE DOSE 4D (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland), optimiert werden, um in der Folge die Strahlenbelastung zu reduzieren [129].

- **Peak kilovoltage:** Die maximale Spannung der Röntgenröhre, auch peak kilovoltage genannt, wird in Kilovolt (kV) angegeben. Die Belastung mit ionisierender Strahlung kann durch Reduktion der kVp verringert werden. Beispielsweise führt eine Reduktion der kVp von 120 kV auf 80 kV zu einer Abnahme der relativen absorbierten Strahlung auf das 0,32-fache [57].
- **Schichtdicke:** Es besteht ein proportionaler Zusammenhang zwischen der Schichtdicke, welche in Millimeter (mm) angegeben wird, und der Strahlenbelastung. In der Folge führt eine geringere Schichtdicke zu einer Erhöhung der Röntgenstrahlenbelastung [57].
- **Pitch:** Der Pitch ist definiert als das Verhältnis des Tischvorschubs im Vergleich zur Schichtkollimation des Detektors [169]. Bei einem höheren Pitch resultiert eine geringere Strahlenbelastung, was sich jedoch negativ auf die Bildqualität auswirkt [129].

Eine Verbesserung der Bildqualität bei gleichbleibender Strahlenexposition ist durch Optimierung des Rekonstruktionsalgorithmus möglich. Hierbei ist die rechenintensivere iterative Rekonstruktion der gefilterten Rückprojektion hinsichtlich der sich ergebenden Bildqualität überlegen [129].

Die Verwendung von low-dose CT Aufnahmen ist aktuell ein weit verbreitetes Verfahren in der Nuklearmedizin. Hierbei werden unter anderem die oben erwähnten Einflussfaktoren modifiziert, mit dem Ziel einer deutlichen Verminderung der Strahlenbelastung für den Patienten. Durch die Adaption eines low-dose CT Protokolls ist eine Halbierung der Strahlenbelastung um 50 % von insgesamt ungefähr 25 mSv bei einer ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT auf 13 mSv möglich [6]. Der Anteil der Strahlenbelastung der CT an der Gesamtstrahlenbelastung beträgt circa 40 %. Die restlichen 60 % der Strahlenexposition sind durch das Radiopharmakon bedingt [6]. Der große Nachteil dieses Verfahrens liegt allerdings im Verlust der Bildqualität, der eine direkte Folge der reduzierten Exposition an ionisierender Strahlung ist. Die low-dose CT ist aber dennoch zur exakten anatomischen Lokalisation von Traceranreicherungen im Patienten geeignet.

Zur Quantifizierung der Strahlungsschwächung im Gewebe und der daraus ermittelten Dichtewerte eignen sich Hounsfield-Einheiten (HE). [73,166]. Die Hounsfield-Einheiten errechnen sich wie folgt (μ = Schwächungskoeffizient) [73,166]:

$$HE = \frac{1000 * \mu(\text{Objekt}) - \mu(\text{Wasser})}{\mu(\text{Wasser})}$$

Aus der Formel ergibt sich somit für Wasser per Definition ein Wert von 0 HE [73,82,166]. Relevante Gewebetypen und die entsprechenden Hounsfield-Einheiten sind in **Tabelle 2** aufgeführt.

Gewebe/Material	Hounsfield-Einheiten
Luft	-1000
Lunge	-500
Fett	0 bis -100
Wasser	0
Muskulatur	50
Leber	40 bis 60
Knochen	> 1000

Tabelle 2: Beispiele für Hounsfield-Einheiten wichtiger Gewebearten [73,82,96,166].

2.2.3 Kombination von CT und PET

Die Kombination der Computertomographie mit der Positronen-Emissions-Tomographie ermöglicht die Nutzung der Vorteile beider Methoden: Durch die PET erhält man eine Aussage über die biologischen Eigenschaften des Gewebes, was für die ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT die Expression von PSMA ist, und mittels der CT kann eine genauere anatomische Lokalisation erfolgen [82]. Gleichzeitig kann anhand der CT-Daten auch eine Schwächungskorrektur der PET-Rohdaten erfolgen, sodass auch technische Vorteile gegeben sind [82]. Die beiden ursprünglich separaten Untersuchungen können gemeinsam in einem Untersuchungsgerät erfolgen und die Ergebnisse durch Bildfusion zusammen beurteilt werden [18,160].

2.2.4 ^{68}Ga -PSMA-11

Bei einer gezielten Diagnostik des Prostatakarzinoms werden PSMA-Liganden wie ^{68}Ga -PSMA-11 eingesetzt, die eine sensitive und spezifische Diagnostik des Prostatakarzinoms erlauben.

Bei dem Prostataspezifischen Membranantigen (PSMA) handelt es sich um ein Typ II Membran Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ungefähr 100.000 Dalton, welches zur M28 Peptidase Familie gehört [5,28,58,68,75,76] (siehe **Abbildung 5**). Insgesamt besteht es aus 750 Aminosäuren [127]. Das PSMA-Molekül weist eine große extrazelluläre Domäne auf und besitzt eine kleinere Transmembrandomäne und zyttoplasmatische Domäne [127].

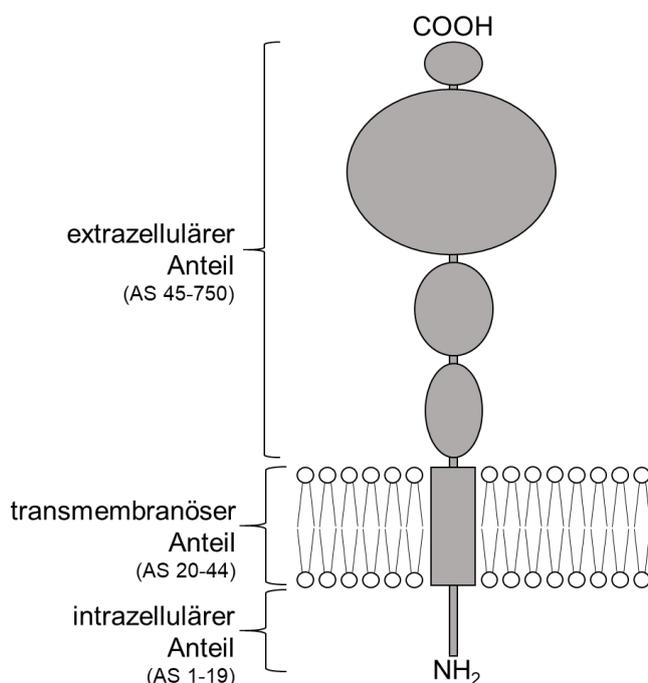


Abbildung 5: Struktur des Prostataspezifischen Membranantigens. In Klammern sind die Nummern der Aminosäuren angegeben (AS = Aminosäure) [127].

PSMA wird vermehrt in Prostatakarzinomgeweben exprimiert, ist aber ebenso, wenn auch im Vergleich deutlich weniger stark, in anderen Geweben wie den Nieren, dem Dünndarm oder den Speicheldrüsen vorhanden [76,102,151]. Man findet eine zunehmende Expression bei fortschreitender Tumordifferenzierung und in hormonrefraktären Tumorstadien [76,151,172]. Aufgrund dieser Eigenschaften ist es ein geeignetes Zielmolekül, sowohl für diagnostische Zwecke, als auch für therapeutische Anwendungen beim Prostatakarzinom [2,4,5,40,41,49,91,137].

Ein wichtiger Schritt zum Einsatz in der Diagnostik, war die Entwicklung von Glu-NH-CO-NH-Lys-(Ahx)-⁶⁸Ga-(HBED-CC) (⁶⁸Ga-PSMA-11), das eine starke Affinität zum PSMA aufweist und darüber hinaus auch hervorragend in die Prostatakarzinomzelle aufgenommen wird [5,40,42,161]. Die chemische Struktur ist in **Abbildung 6** dargestellt.

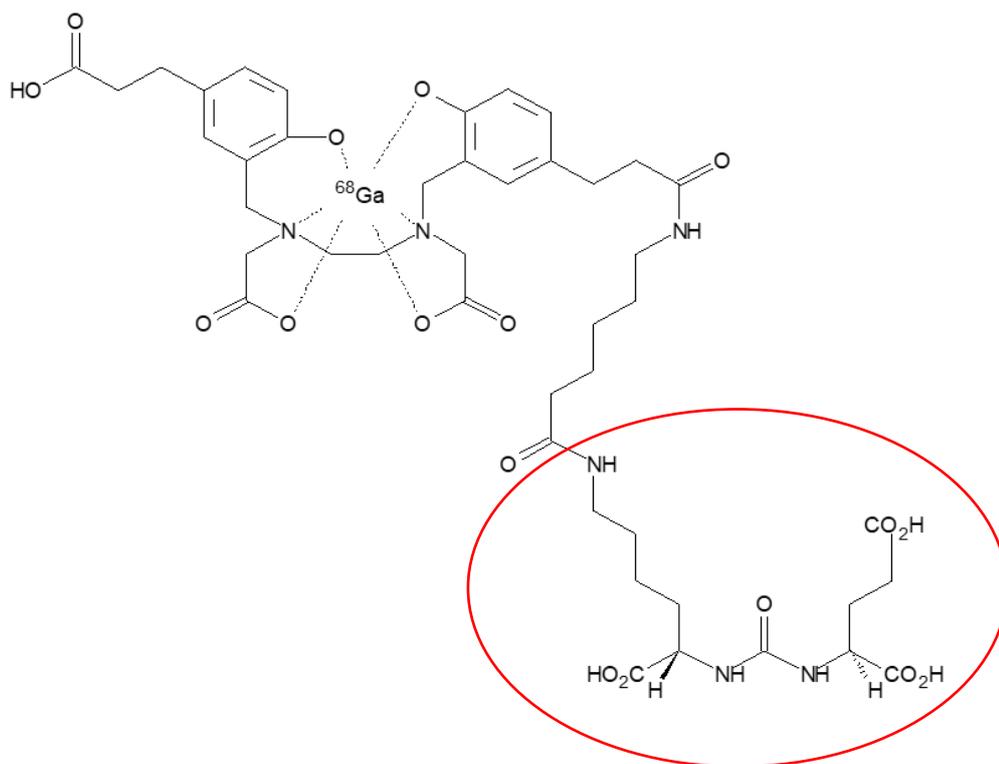


Abbildung 6: Chemische Struktur von ⁶⁸Ga-PSMA. Der rote Kreis markiert das PSMA-Bindungsmotiv [40,61].

Es wurden aber auch zahlreiche andere PSMA-Liganden wie ¹⁸F-DCFBC und ¹⁸F-DCFPyL entwickelt [31,153]. Die verschiedenen Liganden des PSMA unterscheiden sich unter anderem bezüglich der Bindungsaffinität, der Pharmakokinetik und den Eigenschaften der radioaktiven Markierung [2,5,17,30,31,59,116,153]. In der Vergangenheit kamen auch Antikörper oder Cholin basierte Tracer zum Einsatz [5,53,71,140,162]. Diese werden aktuell jedoch nicht mehr verwendet, da die niedermolekularen Liganden des PSMA (z.B. ⁶⁸Ga-PSMA-11) eine deutlich bessere Gewebepenetration besitzen und somit bessere Ergebnisse in der Diagnostik liefern [1,2,5,53,71,140,162]. ⁶⁸Ga-PSMA-11 konnte sich aufgrund zahlreicher günstiger Eigenschaften als Tracer zur gezielten Diagnostik des Prostatakarzinoms etablieren und wird deshalb weltweit und speziell in Europa häufig in der Routinediagnostik eingesetzt [55,133,176].

^{68}Ga -PSMA-11 zeigt eine physiologische Verteilung in Speicheldrüsen, Leber, Milz, Darm und Niere, sowie aufgrund der renalen Elimination in Harnleitern und Harnblase (siehe **Abbildung 7**) [2]. Appliziert wird ^{68}Ga -PSMA-11 dabei intravenös als Bolusinjektion, wobei eine Aktivität von 1,8 bis 2,2 MBq pro Kilogramm Körpergewicht empfohlen wird [48].



Abbildung 7: Unauffälliger ^{68}Ga -PSMA-11 PET-Befund in der Maximumintensitätsprojektion (MIP) mit typischer physiologischer Verteilung des Radiopharmakons. Die Ausscheidung des Tracers über einen langstreckigen Verlauf im Ureter ist deutlich zu erkennen.

2.2.5 ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT in der Diagnostik

Indikationen für den Einsatz der ^{68}Ga -PSMA PET/CT sind laut der Leitlinie der Europäischen Vereinigung für Nuklearmedizin (EANM) und der Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) (2017) die Tumorsuche nach einem Tumorrezidiv, das primäre Staging für bestimmte Risikopatienten sowie die Unterstützung bei der Planung einer Strahlentherapie [48]. Des Weiteren kann die ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT zum Staging vor oder während einer PSMA-gerichteten Therapie oder zur Therapieüberwachung bei metastasiertem Prostatakarzinom angewendet werden [48]. Bei der Diagnose des primären Prostatakarzinoms konnte in Studien eine Sensitivität von 48 – 92 % und eine Spezifität von 92 – 97 % ermittelt werden [11]. Bei

der Diagnostik im Rahmen eines biochemischen Rezidivs zeigten sich ähnliche Resultate. Hier betrug die Sensitivität 77 – 94 % und die Spezifität 50 – 99 % [11]. Es muss jedoch hervorgehoben werden, dass insbesondere für Lymphknotenmetastasen eine falsch-positiv Rate von bis zu 7 % beobachtet werden konnte [121]. Zum Teil mitverantwortlich für diese beachtenswerte falsch-positiv Rate ist sicherlich die renale Ausscheidung von ⁶⁸Ga-PSMA-11 und die daraus resultierenden fokalen Traceranreicherungen im Harnleiter.

Beim Vergleich mit den konventionellen bildgebenden Methoden wie CT und MRT stellte man eine Überlegenheit der Hybrid Bildgebung fest [43,44,52,103,48]. Dabei lag der Vorteil im Besonderen in der Detektion kleiner Lymphknotenmetastasen (<10 mm) [52,105,174].

In Studien konnte ein Zusammenhang zwischen dem PSA-Wert und der Wahrscheinlichkeit eines positiven PET/CT-Befundes festgestellt werden, sodass bei höheren PSA-Werten auch häufiger eine Tumorlokalisierung identifiziert werden konnte [4,165]. Bei einer kürzeren PSA-Verdopplungszeit bestand darüber hinaus auch eine höhere Chance für das Vorliegen eines Rezidivs bzw. einer Metastase [69,165].

2.2.6 CT-Urographie

Für die Durchführung einer CT-Urographie gibt es verschiedenste klinische Indikationen. Hierzu gehören klassischerweise die Abklärung einer Mikro- oder Makrohämaturie sowie die Suche und das Staging urothelialer Neubildungen oder Tumoren im Harntrakt [39,114]. Ebenfalls ist diese indiziert zur Diagnostik nach Kontinuitätsunterbrechungen des Ureters, nach einer Operation oder einem Trauma, sowie selten für die Detektion von Obstruktionen und angeborenen Fehlbildungen [39,114]. Eine standardmäßige CT-Urographie besteht meist aus drei Teilen. Begonnen wird mit einer nativen CT-Aufnahme vor der eigentlichen Kontrastmittelapplikation, gefolgt von einer nephrographischen Phase und einer abschließenden exkretorischen Phase [84,85,163]. Die Aufnahme der nephrographischen Phase erfolgt 80 bis 110 Sekunden nach der Kontrastmittelverabreichung [39,163]. Für bestimmte Fragestellungen kann auch noch speziell eine corticomedulläre Phase nach 30 bis 70 Sekunden akquiriert werden [32,97]. Abhängig vom Protokoll erfolgt die Durchführung der exkretorischen Phase in einem Zeitraum zwischen 5 und 15 Minuten nach Kontrastmittelverabreichung, da zu diesem Zeitpunkt das Kontrastmittel bereits über die Niere ausgeschieden und somit in den Harnleiter gelangt ist [84,115]. Bei der exkretorischen Phase steht insbesondere die Beurteilung des Harnabflustrakts im Vordergrund [84,115]. Betreffend der

Applikationsmenge werden für die konventionelle CT-Urographie meist zwischen 100 und 150 ml eines Kontrastmittels mit 300 mg Iod/ml und einer Geschwindigkeit von 2 – 3 ml/s verabreicht [27,80,85,112,113,115]. Für die Durchführung einer rein exkretorischen Phase wird aber auch schon eine deutlich geringere Menge als suffizient angesehen [108].

2.2.6.1 Kontrastmittel

Aktuell kommen in der Diagnostik verschiedenster Erkrankungen sowie für die CT-Urographie, zumeist iodhaltigen Kontrastmittel zum Einsatz [143]. Die Elimination der im Rahmen dieser Studie verwendeten Kontrastmittel erfolgt dabei über die Nieren und die Harnwege [179,180]. Chemisch handelt es sich um ein mit Iod-Atomen modifiziertes Derivat der Benzoesäure [35]. Die Verwendung von Iod und die Bedeutung der applizierten Menge, sowie der Osmolalität, erklärt sich aus den chemischen Eigenschaften. Iod weist eine hohe Dichte auf und ermöglicht somit einen guten Kontrast in den CT-Aufnahmen [143]. Bei den Kontrastmitteln kann dabei zwischen den überwiegend verwendeten nicht-ionischen und den seltener verwendeten ionischen Kontrastmitteln unterschieden werden [35,143]. Ein wichtiger Unterschied der ionischen Kontrastmittel im Vergleich zu den nicht-ionischen Kontrastmitteln ist, dass sich erstere in Kation und Anion auftrennen können, wodurch sich die Osmolalität der Lösung erhöht [143]. Die Unterscheidung ist von Relevanz, da die Rate von unerwünschten Arzneimittelwirkungen für nicht-ionisches Kontrastmittel geringer ist [62]. Bei Kontrastmitteln kann außerdem noch zwischen einem monomeren und dimeren Aufbau differenziert werden, wobei Dimere bis zu sechs Iodatome pro Molekül mit sich bringen und somit einen guten Kontrast ohne starke Erhöhung der Osmolalität ermöglichen [35,143]. Anhand der Osmolalität werden high-osmolality contrast media (HOCM), mit einer fünf- bis achtfachen Osmolalität des Blutplasmas, low-osmolality contrast media (LOCM), mit einer zwei- bis dreifachen Osmolalität des Blutplasmas, sowie isoosmolality contrast media (IOCM), mit der Osmolalität des Blutplasmas unterschieden [143,145].

Die Osmolalität ist von Relevanz, weil sich in Studien ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und der Art des Kontrastmittels zeigte. Häufiger treten unerwünschte Arzneimittelreaktionen bei der Verwendung von HOCM als beim Einsatz von LOCM auf [9,145]. Die Häufigkeit für eine geringe unerwünschte Reaktion liegt für Patienten, die ein HOCM erhielten, bei maximal 15 % und für Patienten, bei denen ein LOCM appliziert wurde, bei nur 3 % [62]. Ein relevanter Unterschied in der Verwendung von LOCM und IOCM besteht jedoch nicht [9,145].

Schwere allergische Reaktionen sind deutlich seltener und treten maximal in 0,22 % der Untersuchungen auf [62]. Zu Todesfällen durch die Gabe eines Kontrastmittels kommt es statistisch gesehen nur ein bis drei Mal pro 100.000 Applikationen. Die unerwünschten Reaktionen des Kontrastmittels zeigen sich in Form von Übelkeit und Erbrechen, Urtikaria und Bronchospasmen, Hypotonien oder Hypertonien, Lungenödemen bis hin zu anaphylaktischen Reaktionen und Kreislaufstillstand [21,34,143]. Es sind zahlreiche Risikofaktoren bekannt, welche die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von unerwünschten Arzneimittelreaktionen erhöhen. Zu den wichtigsten zählen hierbei Patientenalter, positive Anamnese hinsichtlich einer Allergie, Herz- und Nierenerkrankungen, Dehydratation, bestimmte Hämatologische Erkrankungen wie beispielsweise die Sichelzellanämie und Medikamenteneinnahmen wie Beta-Blocker und NSAIDs [111]. Außerdem gilt es noch weitere Kontraindikationen für die Anwendung des Kontrastmittels zu beachten, welche aus der Verwendung von Iod hervorgehen. So stellen auch bestimmte (noch unerkannte) Schilddrüsenfunktionsstörungen (manifeste oder latente Hyperthyreose, funktionelle Autonomie), mit der Gefahr einer thyreotoxischen Krise, eine Gefahr für den Patienten dar [179,180].

Ein weiteres Problem bei der Benutzung von Kontrastmitteln ist das Auftreten einer Kontrastmittelneuropathie. Hierbei handelt es sich um das akute Auftreten einer Nierenschädigung nach Kontrastmittelapplikation [72]. Die Inzidenz ist stark von Risikofaktoren abhängig, sodass das Risiko bei guter Nierenfunktion unter 1 % beträgt [7,157]. Einige der zahlreichen Risikofaktoren sind eine bestehende Nierenfunktionseinschränkung, eine Dehydratation vor der Untersuchung, das Patientenalter und die Menge des Kontrastmittels [8,14]. Definiert ist die Erkrankung über eine Erhöhung des Kreatinins nach 48 bis 72 Stunden (Zunahme $\geq 0,5$ mg/dl oder ≥ 25 %) [8,10,72]. Im Rahmen des Krankheitsverlaufs kommt es zu einem Anstieg des Kreatinins mit einem Gipfel am dritten bis fünften Tag [7]. Erhöhte Kreatininwerte können allerdings in wenigen Fällen bis zu 21 Tage nach der Untersuchung beobachtet werden [7]. Hinsichtlich des Krankheitsverlaufs handelt es sich mehrheitlich um eine selbst limitierende Erkrankung, wobei eine dauerhafte Nierenschädigung in wenigen Fällen jedoch möglich ist [7,101]. Hierfür gefährdete Patienten werden zumeist anhand des Kreatininwerts beziehungsweise der geschätzten Glomerulären Filtrationsrate vor der jeweiligen diagnostischen Prozedur identifiziert [111,158].

2.3 Fragestellung

Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob die Befundung von ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT Aufnahmen in low-dose Technik von einer CT-Urographie profitiert. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass fokale Akkumulationen von ^{68}Ga -PSMA-11 im Ureter, die durch die renale Ausscheidung des Tracers bedingt sind, häufig ähnlich wie Lymphknotenmetastasen in der PET/CT-Untersuchung imponieren. Aufgrund dessen besteht die Gefahr einer Fehlinterpretation. Zur Untersuchung dieses Sachverhaltes wurde eine retrospektive Analyse bereits erfolgter PET/CT-Untersuchungen vorgenommen, um zu analysieren inwiefern die implementierte CT-Urographie einen Vorteil bei der Befundung bot. Zusätzlich wurde untersucht, ob die CT-Urographie und der damit einhergehende mögliche Vorteil bezüglich der diagnostischen Sicherheit einen relevanten Einfluss auf die anschließende Therapie des Patienten hatte. Langfristig soll diese Studie dazu beitragen, die Diagnostik des Prostatakarzinoms mithilfe der ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT zu verbessern.

3 Material und Methode

3.1 Studienprotokoll

In dieser retrospektiven und monozentrischen Studie wurden ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT Untersuchungen mit einem modifizierten CT-Urographie Protokoll analysiert. Alle PET/CT-Scans fanden im Zeitraum zwischen dem 01. Januar 2017 und dem 30. Juni 2018 in der Klinik für Nuklearmedizin am Universitätsklinikum des Saarlandes statt.

Die Untersuchungen wurden im Rahmen einer primären Staginguntersuchung, zur Diagnostik bei einem biochemischen Rezidiv oder im Rahmen des Stagings zur Planung einer lokalen Therapie durchgeführt. Eine Abschätzung der Tumorausdehnung erfolgte unter Zuhilfenahme der vorbekannten PSA-Werte. Vor der Durchführung der Untersuchung erfolgte bei den Patienten eine kritische Prüfung auf etwaige Kontraindikationen für die intravenöse Applikation von iodhaltigem Kontrastmittel. Zu diesen Kontraindikationen zählten eine inadäquate Nierenfunktion ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min}$), eine Hyperthyreose ($\text{TSH} < 0,3 \text{ mU/L}$) und eine im Vorfeld aufgetretene allergische Reaktion auf intravenös appliziertes Kontrastmittel. Zudem wurden Patienten mit bekannter fortgeschrittener Tumorausdehnung (bekannt durch Voruntersuchungen oder $\text{PSA-Wert} > 40 \text{ ng/ml}$ für Patienten mit BCR) nicht in die Studiauswertung eingeschlossen. Die Wahl eines PSA-Grenzwerts begründet sich darin, dass höhere PSA-Werte beim Vorliegen eines biochemischen Rezidives mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von multiplen Metastasen einhergehen. Der Algorithmus zur Auswahl geeigneter Patienten ist in **Abbildung 8** dargestellt.

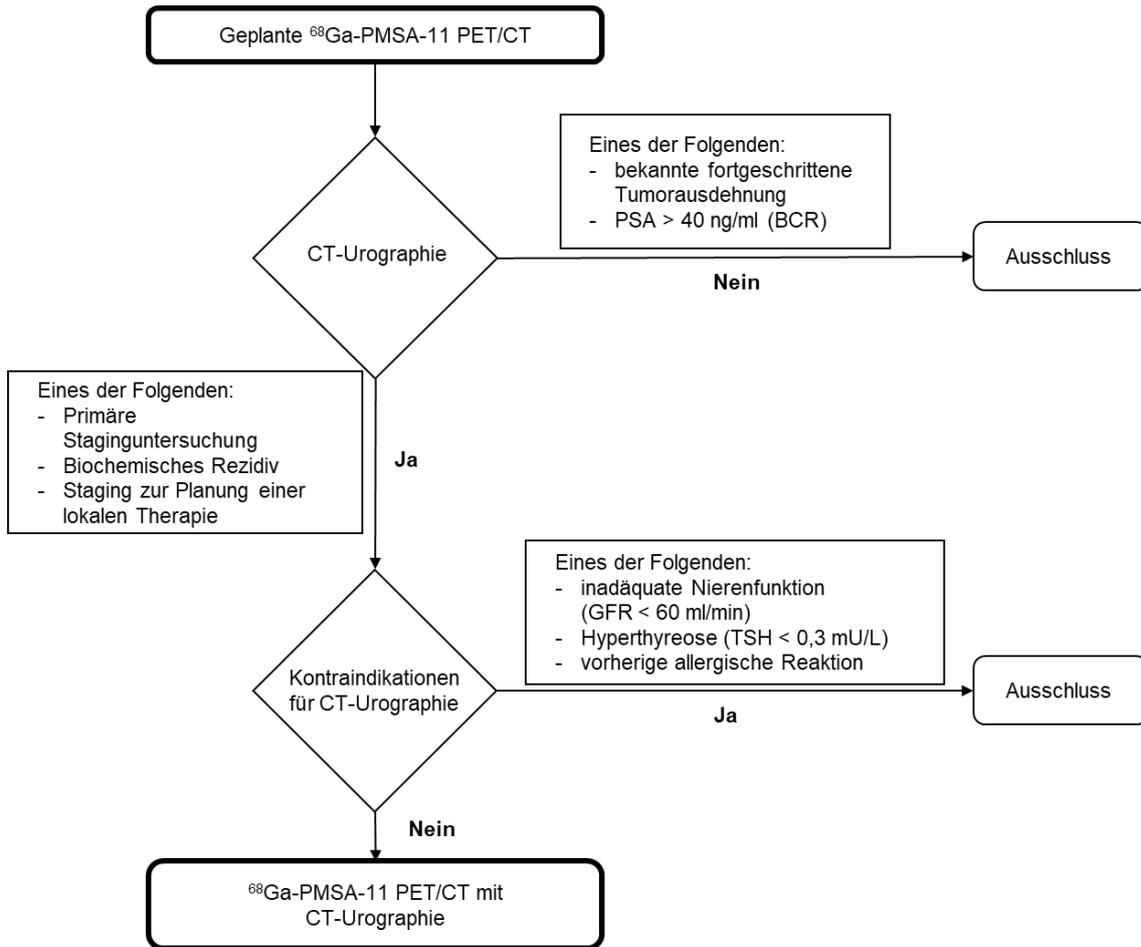


Abbildung 8: Fließdiagramm zur Identifikation geeigneter Patienten (BCR = Biochemisches Rezidiv, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, TSH = Schilddrüsen-stimulierendes Hormon).

3.2 Durchführung der PET/CT mit modifizierter CT-Urographie

Alle PET/CT-Akquisitionen erfolgten mit einem Siemens Biograph 40 mCT (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland) mit European Association of Nuclear Medicine Research Limited (EARL) Akkreditierung.

3.2.1 PET-Protokoll

Der PET-Detektor bestand aus 4 Detektorringen mit jeweils 48 Detektorblöcken. Der Durchmesser des Detektorrings betrug 84,2 cm. In einem Detektorblock waren jeweils 13 x 13 LSO-Kristalle quadratisch angeordnet, die jeweils eine Größe von 4 x 4 x 20 mm aufwiesen. Ein Detektorblock war wiederum mit 4 Sekundärelektronenvervielfachern verbunden. Hieraus resultierte ein axiales field of view (FOV) von 22,1 cm und ein transaxiales FOV von 70,0 cm.

Ungefähr 60 Minuten vor Untersuchungsbeginn wurde der PET-Tracer ^{68}Ga -PSMA-11 über einen intravenösen Zugang in den Cubitalvenen verabreicht. Die geplante applizierte Aktivität richtete sich hierbei nach dem Körpergewicht des Patienten. Unmittelbar vor der Durchführung der PET/CT-Aufnahmen wurden die Patienten aufgefordert ihre Blase zu entleeren. Die PET-Daten wurden in Rückenlage in caudocranialer Richtung, beginnend in der Mitte des Femurs bis einschließlich des gesamten Schädels, aufgenommen. Die Lagerung der Arme erfolgte standardmäßig neben dem Kopf, sofern dies für den Patienten für die Dauer der Untersuchung möglich war. Die jeweiligen Bettpositionen überlappten sich zu 50 % mit den zuvor aufgenommenen. Pro Bettposition betrug die Aufnahmezeit 3 min und es wurden durchschnittlich 8 Bettpositionen benötigt, woraus sich eine zu erwartende Untersuchungszeit von insgesamt 20 bis 30 Minuten ergab.

Zur Rekonstruktion der PET-Rohdaten wurde ein iterativer 3-dimensionaler ordered-subset expectation maximization (OSEM 3D) Algorithmus (3 Iterationen, 24 Subsets, 5 mm Gauß Filterung) verwendet. Die rekonstruierte Schichtdicke betrug 5 mm. Alle Rekonstruktionen erhielten eine Zerfalls-, Schwächungs- und Streustrahlungskorrektur sowie eine Korrektur der zufälligen Koinzidenzen. Zusätzlich zur Generierung von Schichtbildern erfolgte die Informationsdarstellung durch Generierung von Maximumintensitätsprojektionen (MIP).

3.2.2 CT-Urographie Protokoll

Die Bildaufnahme der CT-Komponente erfolgte in Low-Dose Technik mit einem 40-zeilen CT [141]. Bei diesem wurde eine Röhrenspannung von 120 kV angelegt. Der eingestellte Pitch betrug 0,8. Eine Anpassung der Stromstärke wurde durch das vom Hersteller implementierte Care Dose 4D vorgenommen, wobei das maximale Strom-Zeit-Produkt bei 30 mAs lag. Die Matrixgröße betrug 512 x 512 bei einer Schichtdicke von 5 mm. Die Bildrekonstruktion erfolgte durch gefilterte Rückprojektion unter Einsatz eines B31F Kernel. Die Gewinnung der CT-Bilddaten erfolgte von cranial nach caudal. Während der 60-minütigen Uptake-Phase nach Applikation des Radiopharmakons wurden alle Patienten angewiesen, 500 ml eines oralen Kontrastmittels (2%ige Lösung von Gastrografin, Bayer Vital GmbH, Leverkusen, Deutschland) für die Kontrastierung des Magen-Darm-Traktes zu sich zu nehmen. Außerdem erhielten alle Patienten 500 ml einer 0,9%igen NaCl-Elektrolytlösung intravenös (B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland).

Zur Durchführung der CT-Urographie erfolgte zehn Minuten vor der eigentlichen Untersuchung die intravenöse Kontrastmittelgabe mithilfe eines Perfusors (Perfusor Space, B. Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland) in halb-sitzender Körperposition. Hierbei wurden 30 ml eines iodhaltigen Kontrastmittels mit einer Geschwindigkeit von 360 ml/h (0,1 ml/s) appliziert, woraus eine Applikationsdauer von 5 min resultierte. Im Rahmen der Studie kamen zwei verschiedene LOCM zum Einsatz. Dabei handelte sich entweder um Imeron 400 (400 mg Iod/ml, Osmolalität 726 mosm/kg Wasser [180]) oder um Solutrast 370 (370 mg Iod/ml, Osmolalität 799 mosm/kg Wasser [179]) (Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz, Deutschland). Anschließend an die Kontrastmittelgabe erfolgte die Applikation von 60 ml NaCl-Lösung über dieselbe periphere Venenverweilkanüle. Es wurden keine zusätzlichen Diuretika zur Steigerung der Diurese verabreicht.

3.3 Auswertung der PET/CT

Die Auswertung der Bilddatensätze erfolgte an zertifizierten und regelmäßig geprüften Computerarbeitsplätzen. Hierfür wurden zwei verschiedene Programme zur Befundung und zur Messung von Parametern eingesetzt: Sectra PACS (Sectra Medical Systems GmbH, Köln, Deutschland) und Syngo.via (Siemens Healthcare GmbH, Erlangen, Deutschland).

1. Identifikation von potentiell pathologischen Traceranreicherungen

In einem ersten Schritt wurden alle Untersuchungen erneut von Nuklearmedizinern und einem Radiologen begutachtet, mit dem Ziel potentiell pathologische Traceranreicherung (PPT) zu identifizieren. Beurteilungsgrundlage war der Vergleich zum Hintergrund (lesion-to-background ratio) in diesem Bereich. War der Traceruptake mindestens doppelt so hoch, galt die Stelle als PPT. Die Größe der Traceranreicherung war hierbei von geringerer Bedeutung.

2. Differenzierung zwischen Lymphknotenmetastase oder Traceranreicherung im Ureter

In einem zweiten Schritt erfolgte eine Zuordnung der im ersten Schritt identifizierten PPT zu einer von zwei Kategorien. Alle Stellen mit vermehrtem Traceruptake, die auf eine Akkumulation des Tracers im Ureter zurückzuführen waren, wurde der Gruppe EUA (engl. *excretory ureteral accumulation*: exkretorische Ansammlung im Harnleiter) zugeordnet. In die Gruppe der Lymphknotenmetastasen (LKM) wurden alle Stellen eingeordnet, die nach genauer Betrachtung als Lymphknotenmetastase bewertet wurden. Die Kategorisierung erfolgte durch mehrere Ärzte und basierte auf den fusionierten und einzeln betrachteten CT- und PET-Scans. Um eine möglichst exakte Zuordnung jeder PPT zu erreichen, wurde verfügbares Bildmaterial aus anderen bildgebenden Methoden herangezogen.

3. Kontrastierung des Ureters

In einem dritten Schritt wurde der Erfolg der CT-Urographie evaluiert. Hierfür wurden die maximalen Hounsfield-Einheiten im Ureter auf Höhe der relevanten Traceranreicherung gemessen (HE_{max}). Zur besseren Übersicht erfolgte daraufhin eine Einteilung der gemessenen Hounsfield-Einheiten in drei „opacification level“ (OL) (engl. *opacification level*: Grad der Trübung). Dabei entsprach ein OL von 0 einer nicht oder nur äußerst schwachen Kontrastierung, während bei einem OL von 2 eine klare Identifikation des

Ureters durch eine angemessene Kontrastierung gegeben war. **Abbildung 9** zeigt die entsprechenden HE-Bereiche für die einzelnen OL sowie Beispiele für jedes der drei OL.

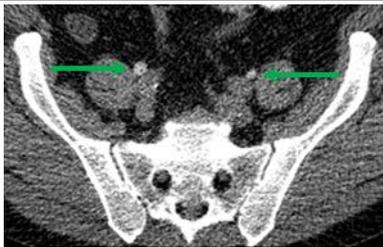
OL	HE _{max} -Bereich	HE _{max} im Beispiel	Beispiel
0	< 100 HE	Rechter Ureter: 55 HE Linker Ureter: 70 HE	
1	100 HE bis 200 HE	Rechter Ureter: 192 HE Linker Ureter: 183 HE	
2	> 200 HE	Rechter Ureter: 258 HE Linker Ureter: 235 HE	

Abbildung 9: Bereichsgrenzen und Beispiele für die OL. Die Harnleiter sind mit grünen Pfeilen gekennzeichnet (OL = opacification level; HE_{max} = maximalen Hounsfield-Einheiten im Ureter).

4. Vergabe des DS_{CTU}

In einem vierten Schritt wurde der Einfluss der CT-Urographie auf die Entscheidungsfindung analysiert. Hierfür fand eine erneute separate und verblindete Befundung ohne Beeinflussung durch andere Personen statt. Dabei standen sonstiges Bildmaterial und Vorbefunde bewusst nicht zur Verfügung. Bei der Beurteilung wurden sowohl die generierten MIP als auch die Schnittbildaufnahmen der PET, CT und PET/CT in allen drei Raumrichtungen genau betrachtet. Zur Beurteilung, in welchem Maße die Kontrastierung zur Entscheidungsfindung beitrug, wurde eine ordinale Bewertungsskala von null bis maximal vier Punkten angewendet. Diesem Bewertungssystem, im Folgenden bezeichnet als „differentiation support by CT urography“ (DS_{CTU}) (engl.

differentiation support by CT urography: Unterscheidungshilfe durch CT-Urographie), wurden die in **Tabelle 3** aufgeführten Kriterien zu Grunde gelegt.

differentiation support by CT urography (DS_{CTU})

- 0** CT-Urographie nicht hilfreich, da einer der folgenden Punkte zutrifft:
- Seitensymmetrische Traceranreicherung
 - Keine fokale Anreicherung des Tracers
 - Abstand zwischen Traceranreicherung und Ureter (> 30 mm)
 - Anatomische Lage nicht vereinbar mit einer Lymphknotenmetastase oder dem Verlauf des Ureters
- 1** CT-Urographie hilfreich zur Verifizierung der präsumtiven Interpretation des befundenden Arztes
- 2** Unterscheidung zwischen Lymphknotenmetastase und Traceranreicherung im Ureter ohne CT-Urographie kritisch
- 3** Zuordnung der Traceranreicherung ohne CT-Urographie nicht möglich

Tabelle 3: Kriterien zur Vergabe des DS_{CTU}.

Die Vergabe des DS_{CTU} erfolgte unabhängig voneinander durch drei Personen, die in der Beurteilung von ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/CT erfahren waren, ohne Einfluss der Kontrastierung des Harnleiters. Im Falle einer Diskrepanz bei der Vergabe des DS_{CTU} wurde eine Mehrheitsentscheidung getroffen. Wurde eine PPT mit einem DS_{CTU} = 0 bewertet, wurde diese aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Alle PPT mit einem DS_{CTU} ≥ 1 wurden als relevante potentiell pathologische Traceranreicherungen bezeichnet (rPPT).

Für n = 50 zufällige rPPT wurde eine Analyse der Intrarater-Reliabilität und Interrater-Reliabilität durchgeführt. Zur Untersuchung der Intrarater-Reliabilität erfolgte, nach einem Abstand von mindestens einem Monat, die erneute Vergabe des DS_{CTU}. Die Interrater-Reliabilität wurde durch Vergleich der individuell unterschiedlich vergebenen Punktwerte des DS_{CTU} ermittelt.

5. Ermittlung objektiver Parameter für alle rPPT

In einem fünften Schritt wurden für alle rPPT die folgenden objektiven Parameter ermittelt:

- **SUVmax**
- **SUVmean**
Grenzwert für das Isokonturvolumen des SUVmean: 40 % des SUVmax
- **Abstand einer Lymphknotenmetastase zum Ureter**
Hierbei wurde der kürzeste Abstand einer Lymphknotenmetastase zum Ureter ermittelt. Die Messung der Strecke erfolgte in der Transversalebene jeweils von der Mitte des Ureters bis zum Zentrum der Traceranreicherung.
- **Lokalisation**
Die Lokalisation einer rPPT wurde relativ zum Harnleiterabschnitt dokumentiert. Es wurde zwischen einer Lage im Bereich des proximalen oder des distalen Ureterabschnitts unterschieden. Als anatomisch eindeutige Grenze zwischen diesen beiden Segmenten diente die Oberkante der ventralen Wirbelkörperfläche des fünften Lendenwirbelkörpers.

6. Analyse des Zugewinns durch Implementierung einer CT-Urographie

In einem sechsten und finalen Schritt wurde analysiert, in wie vielen Untersuchungen die CT-Urographie einen entscheidenden Beitrag zur Verbesserung der Diagnostik leistete oder einen weiteren Einfluss auf die Tumortherapie des Patienten hatte. Dafür wurde das folgende mehrstufige Vorgehen angewendet:

- **Stufe 1 - Hilfreiche CT-Urographie:**
Als erstes wurde ermittelt, ob die CT-Urographie einen entscheidenden Beitrag zur richtigen Interpretation der Traceranreicherung leistete. Es wurde vorausgesetzt, dass in einer Untersuchung mindestens eine rPPT mit einem $DS_{CTU} \geq 2$ und ein $OL \geq 1$ vorlag. Bei Erfüllung dieser Kriterien wurde die Untersuchung als Untersuchung mit hilfreicher CT-Urographie (hCTU) bezeichnet.
- **Stufe 2 – Betrachtung der Gesamttumorausdehnung:**
Als zweites wurde die Tumorausdehnung im Patienten betrachtet. In diesem Schritt wurden Patienten selektiert, bei denen die CT-Urographie einen relevanten Mehrwert bei Betrachtung der Gesamttumorausbreitung bot. Dies geschah unter der Annahme, dass bei multiplen Lymphknotenmetastasen kein

klinisch bedeutsamer Mehrwert durch eine weitere korrekt kategorisierte Lymphknotenmetastase vorhanden war. Bei Patienten mit einer geringen oder keiner sonstigen Tumorausbreitung wurde hingegen davon ausgegangen, dass diese von einer ersten oder jeder weiteren korrekt identifizierten Lymphknotenmetaste profitierten. Basierend darauf wurde eine Untersuchung als relevant definiert, wenn eines der folgenden Szenarien zutraf.

- Im Falle einer als LKM identifizierten rPPT:
 - Insgesamt maximal 4 Lymphknotenmetastasen und keine Fernmetastasen
- Im Falle einer als EUA identifizierten rPPT:
 - Insgesamt maximal 4 Lymphknotenmetastasen und keine Fernmetastasen
 - Tumor ausschließlich in der Prostataloge
 - Negatives PET/CT
 - Minimale Fernmetastasen und keine Lymphknotenmetastasen

Für den Fall, dass sowohl eine LKM als auch eine EUA die oben genannten Kriterien in einer Untersuchung erfüllten, wurde nur die jeweilige Untersuchung beziehungsweise rPPT mit dem höheren DS_{CTU} in der weiteren Analyse betrachtet.

- **Stufe 3 - Interdisziplinäre Diskussion der möglichen weiteren Therapie:**

Als drittes wurde die Relevanz der CT-Urographie auf die anschließende Therapie des Patienten untersucht. Zu diesem Zweck wurden die in Stufe 1 und Stufe 2 vorselektierten Untersuchungen in einer interdisziplinären Konferenz diskutiert. Hierbei wurde entschieden, inwiefern ein differenter Befund, der aus einer falschen Beurteilung einer einzelnen relevanten rPPT entstanden war, eine diskrepante Therapie nach sich gezogen hätte. Es wurde jeweils hypothetisch angenommen, es läge die jeweils andere Läsionsart vor. Im Falle einer LKM wurde deshalb von einer EUA ausgegangen beziehungsweise beim tatsächlichen Vorliegen einer EUA die Läsion als LKM betrachtet.

3.4 Beispiele für DS_{CTU}-Kategorien

Die folgenden Abbildungen zeigen beispielhafte Befunde für jeden DS_{CTU}. Dabei wird jeweils ein Beispiel für LKM, als auch für EUA aufgezeigt (siehe **Abbildung 10** bis **Abbildung 13**).

DS_{CTU} von 0:

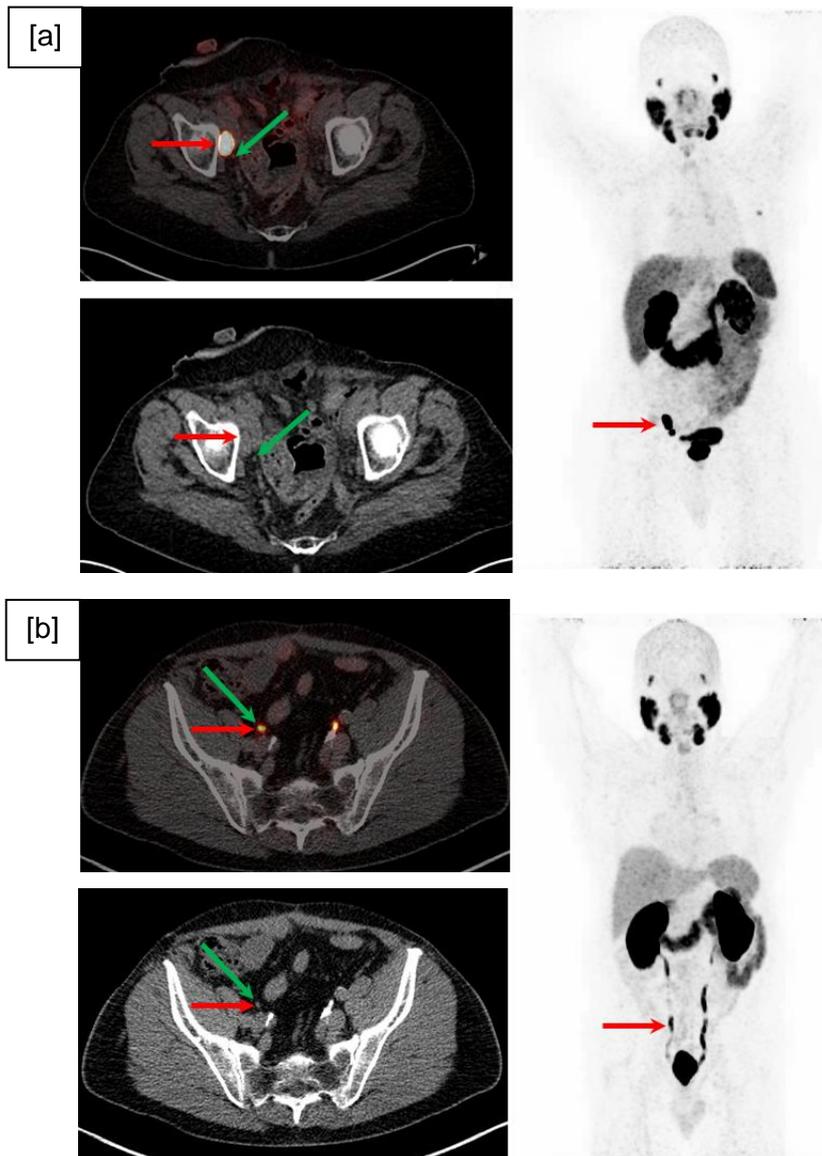


Abbildung 10: Beispiel für eine [a] LKM [b] EUA mit einem DS_{CTU} von 0 (CT-Urographie nicht hilfreich). Der rote Pfeil markiert die Traceranreicherung, der grüne Pfeil den Ureter (LKM = Lymphknotenmetastase; EUA = excretory ureteral accumulation; DS_{CTU} = differentiation support by CT urography).

DS_{CTU} von 1:

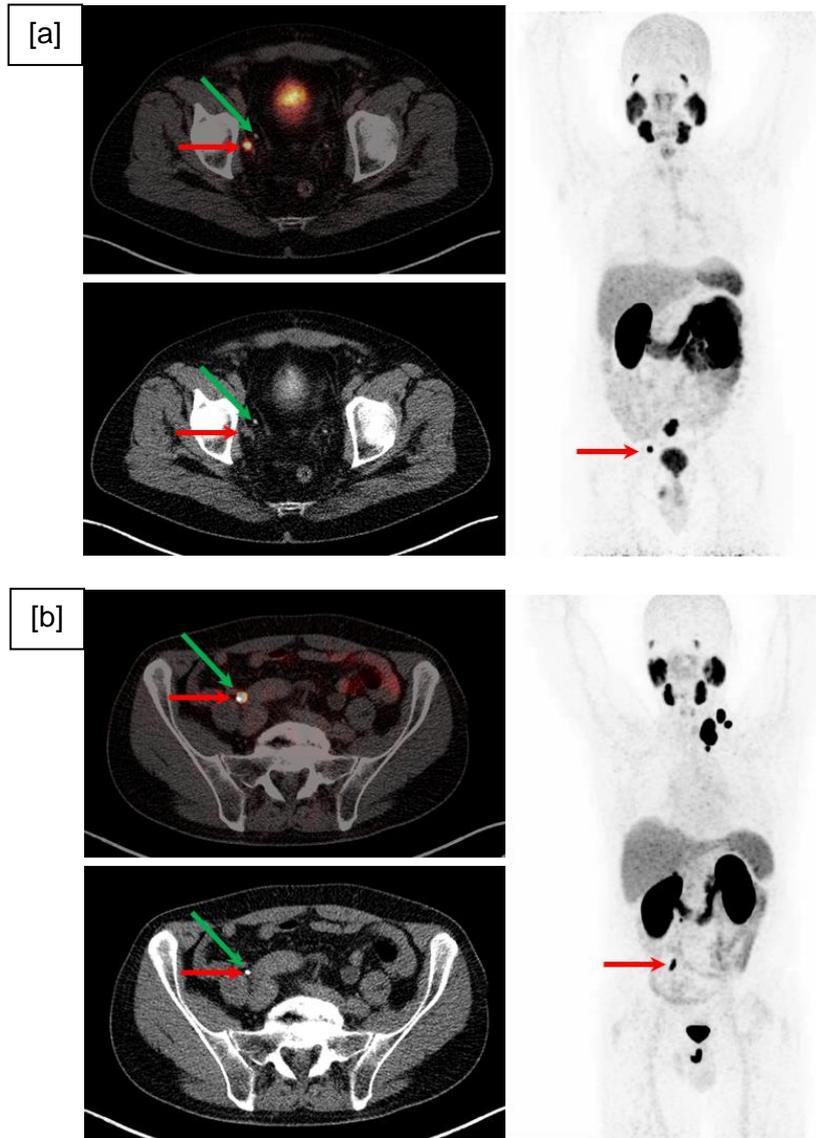


Abbildung 11: Beispiel für eine [a] LKM [b] EUA mit einem DS_{CTU} von 1 (CT-Urographie hilfreich zur Verifizierung der präsumtiven Interpretation des befundenden Arztes). Der rote Pfeil markiert die Traceranreicherung, der grüne Pfeil den Ureter (LKM = Lymphknotenmetastase; EUA = excretory ureteral accumulation; DS_{CTU} = differentiation support by CT urography).

DS_{CTU} von 2:

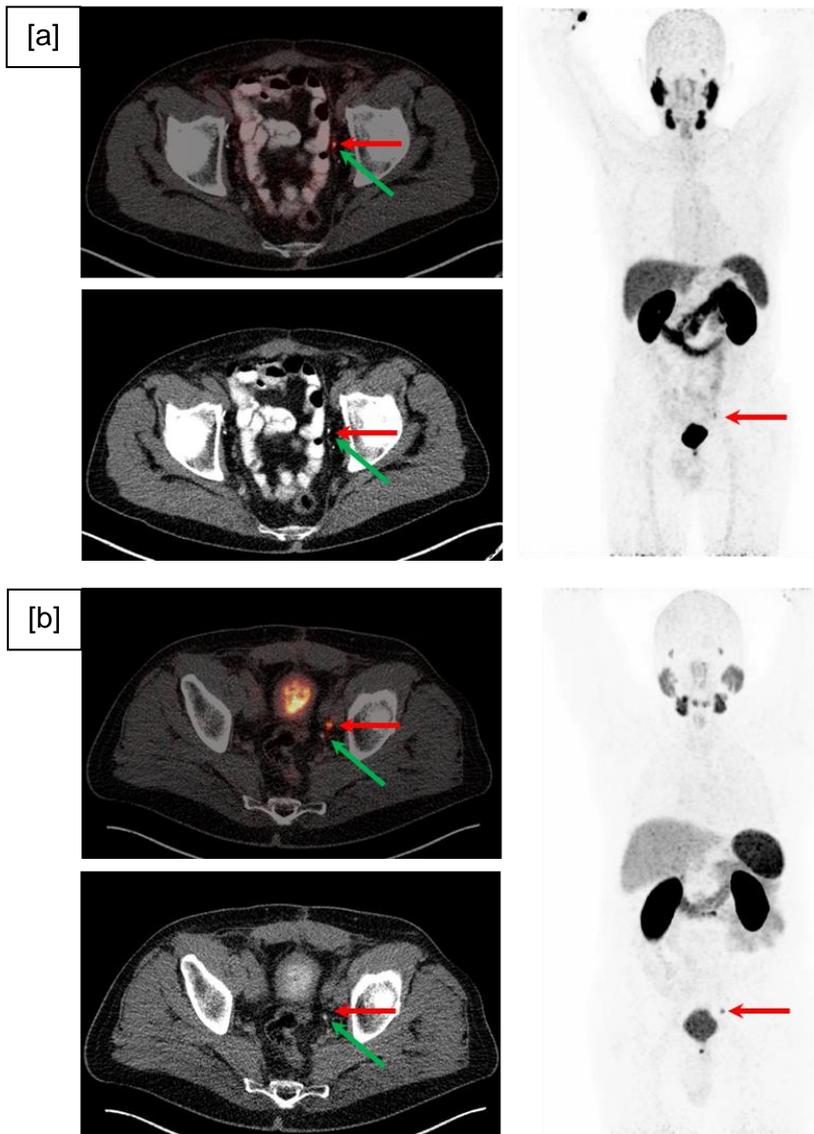


Abbildung 12: Beispiel für eine [a] LKM [b] EUA mit einem DS_{CTU} von 2 (Unterscheidung zwischen Lymphknotenmetastase und Traceranreicherung im Ureter ohne CT-Urographie kritisch). Der rote Pfeil markiert die Traceranreicherung, der grüne Pfeil den Ureter (LKM = Lymphknotenmetastase; EUA = excretory ureteral accumulation; DS_{CTU} = differentiation support by CT urography).

DS_{CTU} von 3:

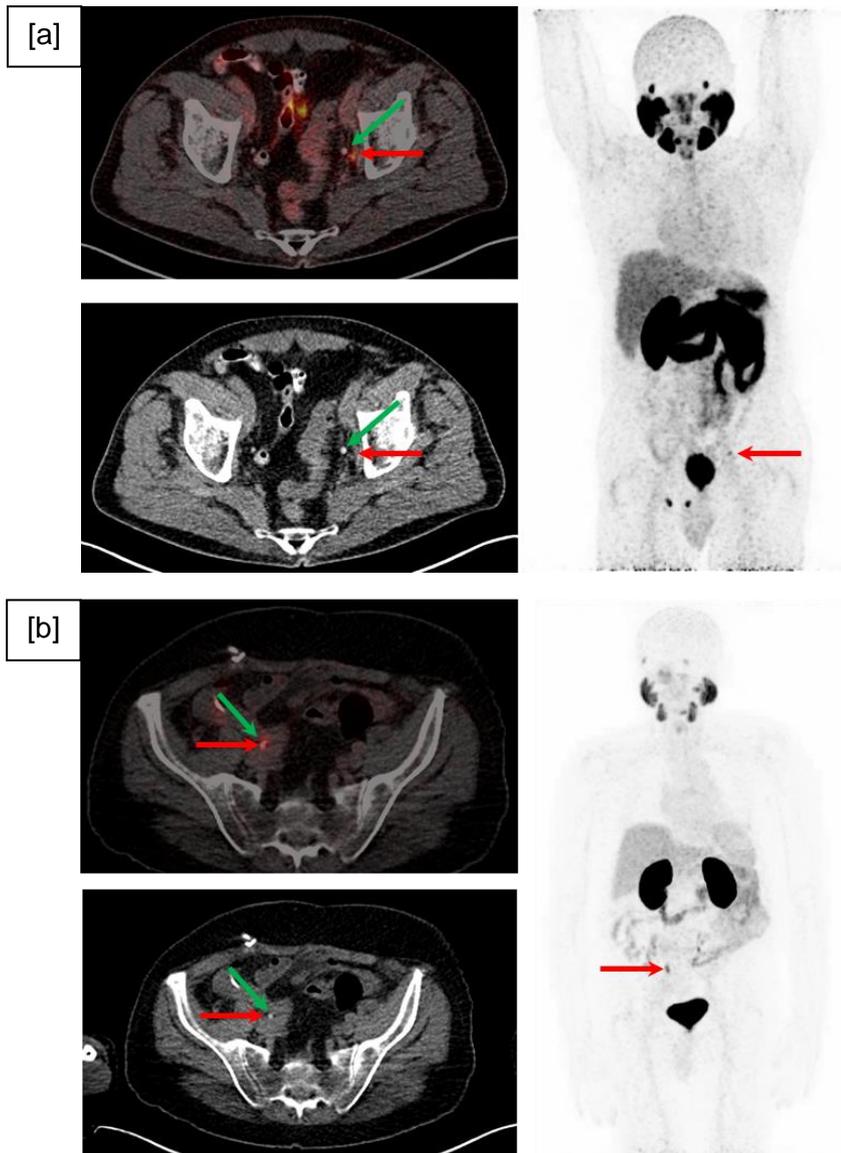


Abbildung 13: Beispiel für eine [a] LKM [b] EUA mit einem DS_{CTU} von 3 (Zuordnung der Traceranreicherung ohne CT-Urographie nicht möglich). Der rote Pfeil markiert die Traceranreicherung, der grüne Pfeil den Ureter (LKM = Lymphknotenmetastase; EUA = excretory ureteral accumulation; DS_{CTU} = differentiation support by CT urography).

3.5 Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 25 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland).

Zur Testung hinsichtlich eines statistisch signifikanten Unterschiedes zwischen den Gruppen wurden nicht-parametrische Testverfahren eingesetzt. Dabei kam zum Vergleich zweier Gruppen der Mann-Whitney-U-Test zur Anwendung. Beim Vorliegen von mindestens 3 zu vergleichenden Gruppen wurde der Kruskal-Wallis-Test verwendet. Bei allen angewendeten Tests wurde ab einem p-Wert $< 0,05$ von einem statistisch signifikanten Ergebnis ausgegangen. Im Falle einer post-hoc Analyse wurde eine Bonferroni-Korrektur durchgeführt.

Die Intraraterreliabilität beziehungsweise Retestrelia­bilität wurde mittels des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman beurteilt. Ab einem $r \geq 0,8$ wurde von einer starken Korrelation ausgegangen. Die Interraterreliabilität wurde anhand eines two-way mixed, absolute agreement, average-measures Intraklassenkorrelationskoeffizienten (ICC) beurteilt. Die Beurteilung des ICC erfolgte auf Basis der vorgeschlagenen Werte von Cicchetti et al. 1994 [33]. Hierbei wird eine sehr gute Übereinstimmung ab einem $ICC \geq 0,75$ angenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden Daten von $n = 247$ ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT Untersuchungen ausgewertet. Die Hauptindikation für die Durchführung der PET/CT war das Vorliegen eines Biochemischen Rezidivs in 200/247 (81,0 %) Untersuchungen. Weitere wichtige Charakteristika des Patientenkollektivs sind in **Tabelle 4** aufgeführt.

PET/CT-Untersuchungen (n)	247	
Alter [Jahre] (Median, Spannweite)	68	46 - 90
PSA [ng/ml] (MW \pm SD)	4,9	$\pm 7,6$
Gleason-Score (Modus, Spannweite)	7	6-10
Indikation für PET/CT		
Biochemisches Rezidiv (n, %)	200	81,0 %
Z. n. Prostatektomie (n, %)	112	45,3 %
Z. n. Strahlentherapie der Prostataloge (n, %)	41	16,6 %
Z. n. Prostatektomie und Salvage Radiotherapie (n, %)	47	19,0 %
Zeit nach Primärtherapie [Monate] (MW \pm SD)	61	± 55
PSA [ng/ml] (MW \pm SD)	3,8	$\pm 5,8$
Primäre Staginguntersuchung (n)	18	7,3 %
PSA [ng/ml] (MW \pm SD)	7,2	$\pm 7,7$
Therapieplanung (lokale Behandlung) (n, %)	29	11,7 %
Geplante Operation (n, %)	3	1,2 %
Geplante Bestrahlung (n, %)	26	10,5 %
PSA [ng/ml] (MW \pm SD)	7,5	$\pm 9,4$

Tabelle 4: Relevante Charakteristika im untersuchten Kollektiv (MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Z. n. = Zustand nach).

Ergebnisse

In 172/247 Fällen (69,6 %) wurde in der ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT mindestens eine Lokalisation des Prostatakarzinoms identifiziert und dieses somit als positiv befundet. In 75/247 (30,4 %) Untersuchungen fand sich kein Hinweis auf ein Prostatakarzinom oder mögliche Metastasen. Weitere Information finden sich in **Tabelle 5**.

Kollektiv	n	%
Gesamt	247	100,0
Negatives PET/CT	75	30,4
Positives PET/CT	172	69,6
Nur Prostataloge	40	16,2
N ₁ M ₀	69	27,9
1 LKM	37	15,0
2 - 4 LKM	21	8,5
5 - 10 LKM	7	2,8
> 10 LKM	4	1,6
N ₀ M ₁	34	13,8
N ₁ M ₁	29	11,7
oligofokal	20	8,1
multifokal	9	3,6

Tabelle 5: Tumorausbreitung im Patientenkollektiv (LKM = Lymphknotenmetastase; M₀ = keine Fernmetastasen; M₁ = Fernmetastasen; N₀ = keine Lymphknotenmetastasen; N₁ = Lymphknotenmetastasen vorhanden).

4.2 Analyse der CTU unterstützten PET/CT

Es gilt zu bemerken, dass in der folgenden Analyse stets nur relevante potentiell pathologische Traceranreicherungen (rPPT) berücksichtigt wurden, die durch einen $DS_{CTU} \geq 1$ definiert waren (vgl. Kapitel **3.3 Auswertung der PET/CT**). Insgesamt wurden im Rahmen der Studie 189 rPPT, verteilt auf 120 Einzeluntersuchungen, identifiziert. Bei 77/120 (64,2 %) Untersuchungen, und somit in der überwiegenden Zahl, wurde nur eine rPPT gefunden. Zwei rPPT beziehungsweise drei oder mehr rPPT pro Untersuchung fanden sich in 36/120 (30,0 %) Fällen. Bei 65/189 (34,4 %) rPPT handelte es sich um LKM, die auf 51/247 (20,6 %) Untersuchungen verteilt waren. Es konnten insgesamt 124/189 (65,6 %) rPPT verteilt auf 84/274 (34,0 %) Untersuchungen aufgefunden werden, die als EUA klassifiziert wurden. Somit waren EUA häufiger als LKM.

Im Folgenden sind die Ergebnisse für die Lokalisation, die Kontrastierung, den Vergleich zwischen LKM und EUA und die Vergabe des DS_{CTU} dargestellt.

4.2.1 Lokalisation

Bei Betrachtung der Lokalisation von rPPT in Relation zum jeweiligen definierten Uretersegment zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen dem proximalen und dem distalen Bereich. Im distalen Abschnitt des Ureters befanden sich 182/189 (96,3 %) rPPT und somit die deutliche Mehrheit. Im proximalen Abschnitt hingegen fanden sich nur 7/189 (3,7 %) rPPT. Bezüglich der Seitenverteilung zeigten sich keine relevanten Unterschiede. Weitere Informationen sind in **Abbildung 14** dargestellt.

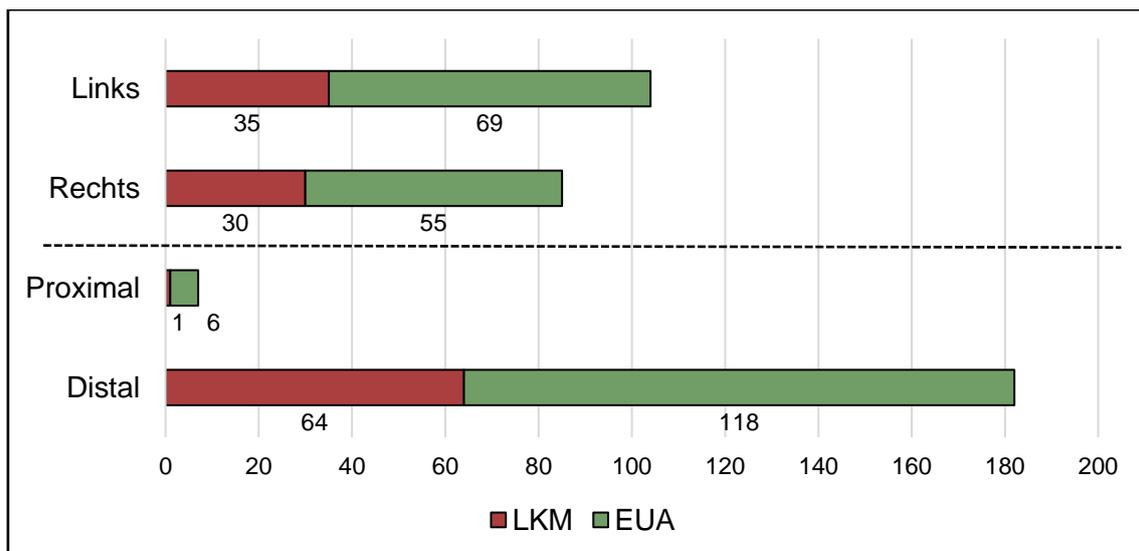


Abbildung 14: Verteilung von LKM und EUA in Bezug zum jeweiligen Uretersegment (LKM = Lymphknotenmetastase; EUA = excretory ureteral accumulation).

4.2.2 Kontrastierung des Ureters

Durch die CT-Urographie war es möglich, jeden Ureter in der low-dose CT erfolgreich visuell zu identifizieren. Zumeist ist dabei der Ureter über einen längeren Abschnitt deutlich vom umliegenden Gewebe abgrenzbar. Ein repräsentatives Beispiel hierfür zeigt **Abbildung 15**.

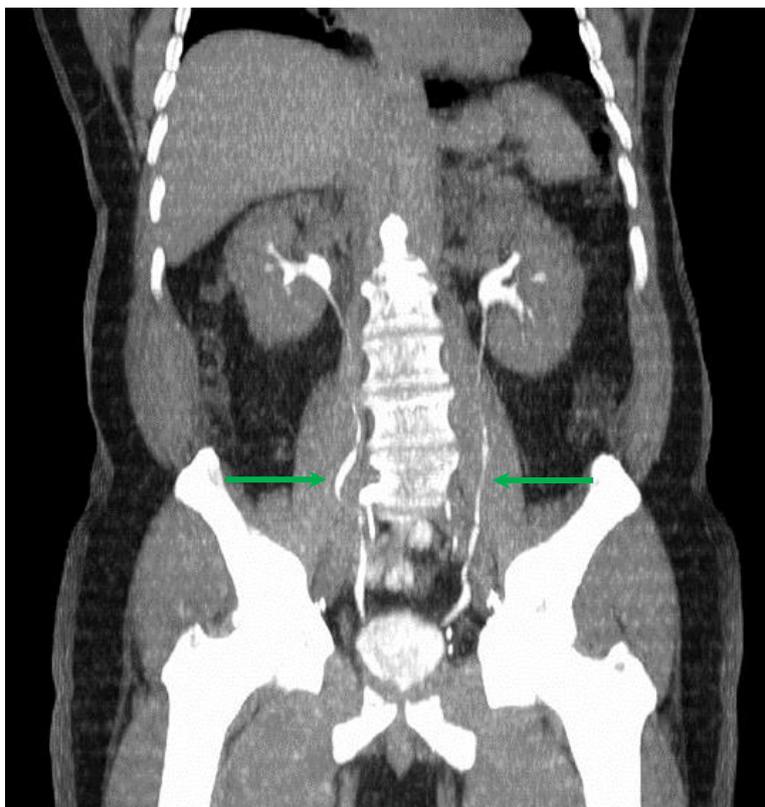


Abbildung 15: Beispiel für die erfolgreiche Kontrastierung des Ureters über dessen gesamten Verlauf. Aufnahme in Coronarebene mit einer Schichtdicke von 30 mm.

Für alle $n = 189$ rPPT lagen die gemessenen HE_{max} im Mittel bei 211 ± 161 HE. Der niedrigste ermittelte Wert betrug dabei 13 HE, der höchste Wert 1018 HE. Betrachtet man die Ergebnisse der Kontrastierung nach Zuordnung zum jeweiligen OL, so lag eine ausreichende Kontrastierung ($OL \geq 1$) bei LKM für 41/65 (63,1 %) und bei EUA für 100/124 (80,6 %) und somit insgesamt bei 141/189 (74,6 %) Stellen vor. Ein OL von 2 wurde insgesamt in 61/189 (32,3 %) Fällen vergeben, genauer gesagt in 13/65 (20,0 %) für LKM und in 48/124 (38,7 %) für EUA.

4.2.3 Vergleich zwischen LKM und EUA

4.2.3.1 SUV-Werte

Bei Betrachtung des SUVmax zeigten sich für LKM ($14,6 \pm 16,7$) statistisch signifikant höhere Werte als für EUA ($7,8 \pm 4,0$) ($p < 0,001$) (siehe **Abbildung 16**). Ein ähnlicher Unterschied war auch beim Vergleich des SUVmean zwischen LKM ($9,5 \pm 11,2$) und EUA ($4,6 \pm 2,6$) ($p < 0,001$) erkennbar (siehe **Abbildung 17**).

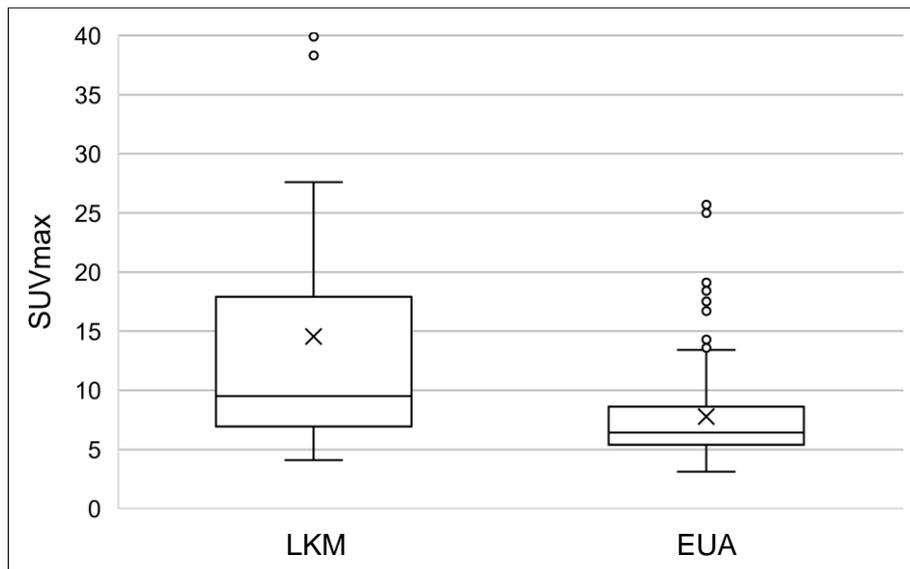


Abbildung 16: Vergleich des SUVmax von LKM und EUA. Ein Ausreißer (LKM mit SUVmax = 130) wurde zur besseren Übersicht nicht dargestellt (LKM = Lymphknotenmetastase; EUA = excretory ureteral accumulation).

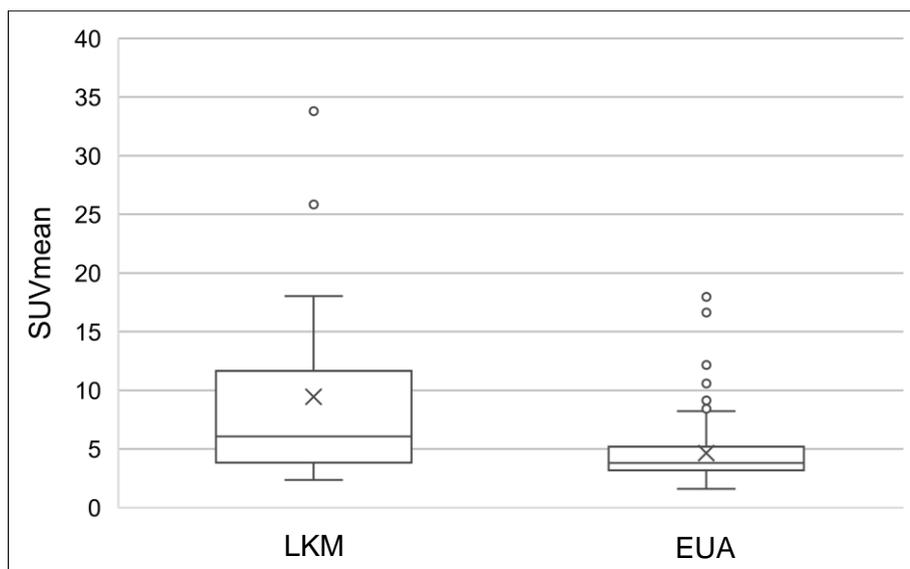


Abbildung 17: Vergleich des SUVmean von LKM und EUA. Ein Ausreißer (LKM mit SUVmean = 84,8) wurde zur besseren Übersicht nicht dargestellt (LKM = Lymphknotenmetastase; EUA = excretory ureteral accumulation).

4.2.3.2 Kontrastierung

Bei quantitativer Analyse der Kontrastierung mithilfe der gemessenen Hounsfield-Einheiten im Ureter zeigte sich eine effektive Kontrastierung im Harnleiter. Die Werte für EUA (243 ± 178 HE) sind diesbezüglich statistisch signifikant höher als für LKM (148 ± 97 HE) ($p < 0,001$) (siehe **Abbildung 18**).

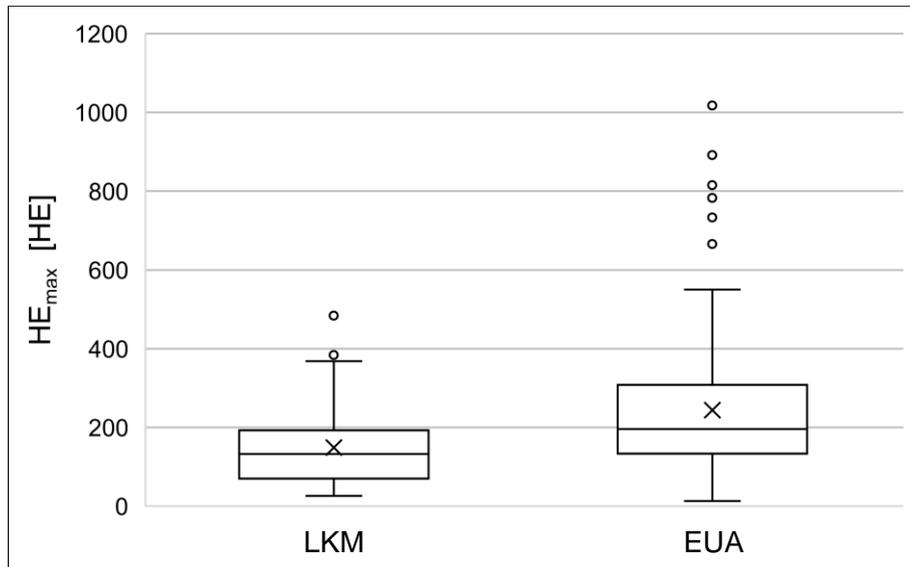


Abbildung 18: Boxplots zum Vergleich des HE_{max} von LKM und EUA (LKM = Lymphknotenmetastase; EUA = excretory ureteral accumulation; HE_{max} = maximalen Hounsfield-Einheiten).

4.2.4 Vergleich der DS_{CTU} -Subgruppen

Für die 189 untersuchten rPPT wurde in 93/189 (49,2 %) Fällen, und somit am häufigsten, ein DS_{CTU} von 1 vergeben.

Im Folgenden sollen etwaige Einflussvariablen auf die Vergabe des DS_{CTU} , wie Lokalisation, gemessene SUV-Werte, Abstand der LKM zum Ureter sowie gemessene Kontrastierungswerte untersucht werden.

4.2.4.1 Lokalisation

In den vier betrachteten Abschnitten des Ureters wurde ein DS_{CTU} von 1 am häufigsten vergeben. Es fanden sich keine relevanten Unterschiede bei der Vergabe des DS_{CTU} zwischen dem linken und rechten Harnleiter. Dies ist in **Abbildung 19** visualisiert.

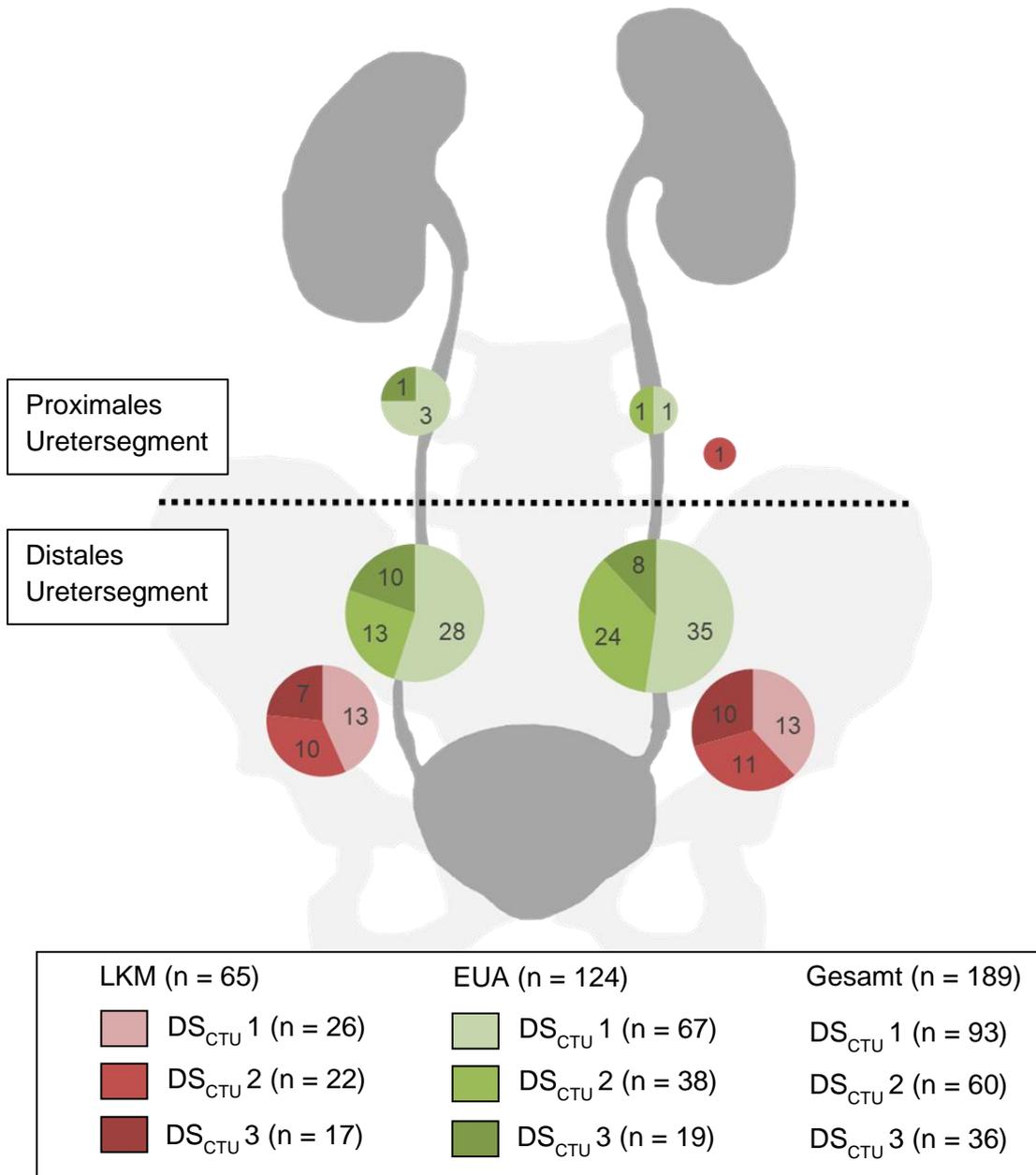


Abbildung 19: Lokalisation und vergebenen DS_{CTU} für LKM und EUA (LKM = Lymphknotenmetastase; EUA = excretory ureteral accumulation).

4.2.4.2 SUV-Werte

Beim Vergleich der drei einzelnen Subgruppen anhand des Kruskal-Wallis-Tests zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des SUV_{max} ($p = 0,785$) (siehe **Abbildung 20**) und des SUV_{mean} ($p = 0,585$) (siehe **Abbildung 21**). Ebenso bestand teststatistisch kein signifikanter Unterschied zwischen einem DS_{CTU} von 1 und einem DS_{CTU} von 2 (SUV_{max}: $p = 0,795$; SUV_{mean}: $p = 0,785$), zwischen einem DS_{CTU} von 2 und einem DS_{CTU} von 3 (SUV_{max}: $p = 0,666$; SUV_{mean}: $p = 0,447$) sowie zwischen einem DS_{CTU} von 1 und einem DS_{CTU} von 3 (SUV_{max}: $p = 0,485$; SUV_{mean}: $p = 0,306$).

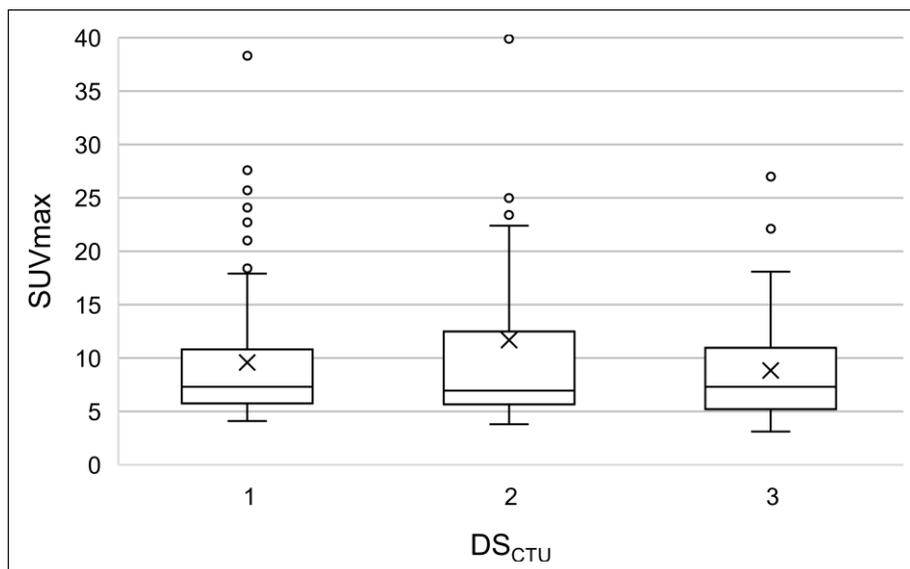


Abbildung 20: Boxplot zum Vergleich des SUVmax der einzelnen Subgruppen des DS_{CTU}. Ein Ausreißer (LKM mit SUVmax = 130) wurde zur besseren Übersicht nicht dargestellt (DS_{CTU} = differentiation support by CT urography; LKM = Lymphknotenmetastase).

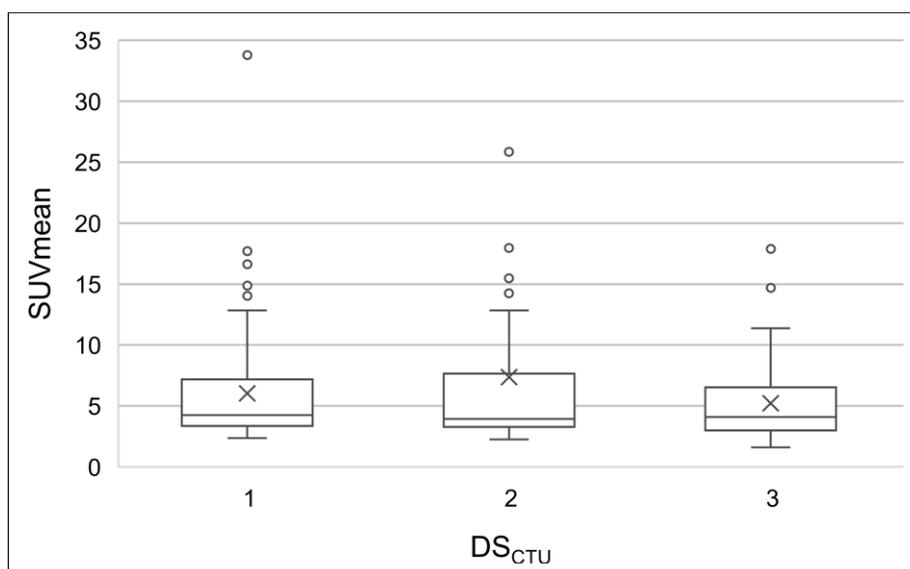


Abbildung 21: Boxplot zum Vergleich des SUVmean der einzelnen Subgruppen des DS_{CTU}. Ein Ausreißer (LKM mit SUVmean = 84,8) wurde zur besseren Übersicht nicht dargestellt (DS_{CTU} = differentiation support by CT urography, LKM = Lymphknotenmetastase).

4.2.4.3 Abstand der Lymphknotenmetastasen zum Ureter

Die Analyse des Abstandes der RPPT, die als LKM klassifiziert wurden, zum wahren Ureter ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Subgruppen bei Anwendung des Kruskal-Wallis-Tests ($p = 0,011$). Beim Vergleich der einzelnen Subgruppen mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen einem DS_{CTU} von 2 ($14,1 \pm 6,8$ mm) und einem DS_{CTU} von 3 ($8,5 \pm 4,4$ mm) ($p = 0,006$), sowie zwischen einem DS_{CTU} von 1 ($13,8 \pm 7,2$ mm) und einem DS_{CTU} von 3 ($8,5 \pm 4,4$ mm) ($p = 0,010$) (siehe **Abbildung 22**). Kein signifikanter Unterschied war hingegen zwischen einem DS_{CTU} von 1 und einem DS_{CTU} von 2 ($p = 0,860$) gegeben.

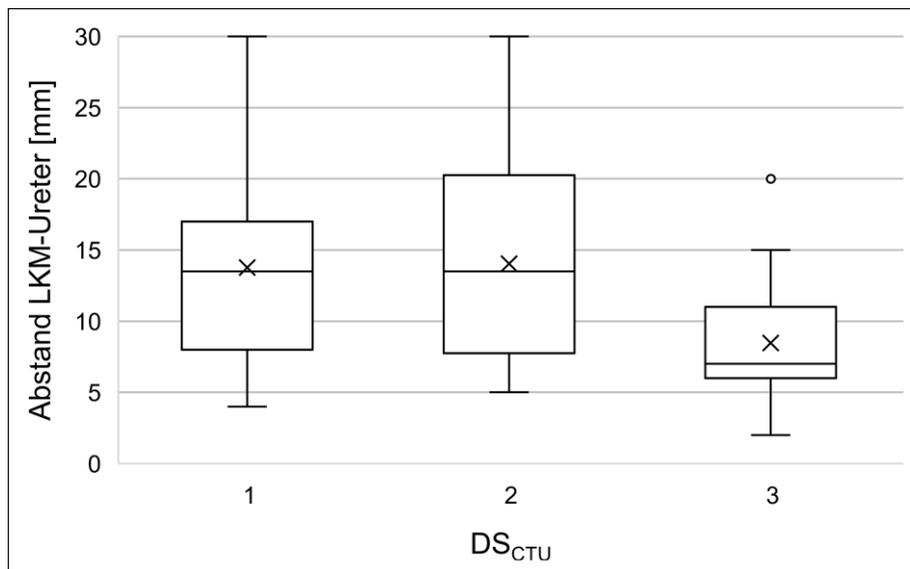


Abbildung 22: Boxplots zum Vergleich des Abstandes einer LKM zum Ureter (LKM = Lymphknotenmetastase; DS_{CTU} = differentiation support by CT urography).

Bei der Analyse hinsichtlich eines Unterschiedes der HE_{\max} zwischen den einzelnen Subgruppen des DS_{CTU} zeigte sich unter Anwendung des Kruskal-Wallis-Tests kein signifikanter Unterschied ($p = 0,208$) (siehe **Abbildung 23**). Ebenfalls war kein signifikanter Unterschied beim direkten Vergleich zwischen den einzelnen Subgruppen anhand des Mann-Whitney-U-Test (DS_{CTU} 1 und 2: $p = 0,797$; DS_{CTU} 2 und 3: $p = 0,099$; DS_{CTU} 1 und 3: $p = 0,115$) festzustellen.

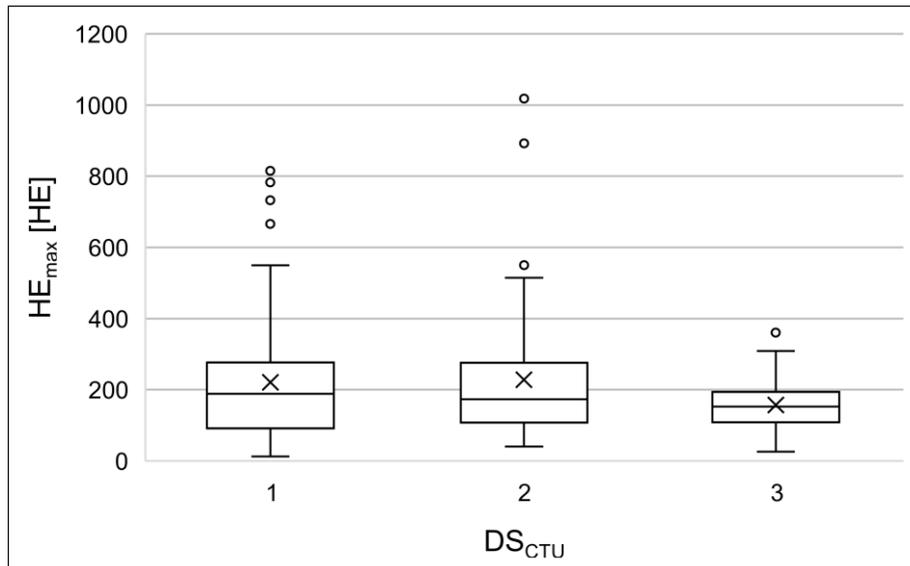


Abbildung 23: Boxplots zum Vergleich des HE_{\max} (HE_{\max} = maximalen Hounsfield-Einheiten; DS_{CTU} = differentiation support by CT urography).

4.2.5 Reliabilität des DS_{CTU}

Anhand von n = 50 zufällig ausgewählten rPPT wurde die Intrarater-Reliabilität mithilfe des Test-Retest-Verfahrens und die Interrater-Reliabilität analysiert.

Bei der Untersuchung der Intrarater-Reliabilität bestand in 12 % der Fälle eine Abweichung zwischen der initialen Vergabe und der zweiten Vergabe des DS_{CTU}. Hierbei betrug die maximale Differenz des vergebenen DS_{CTU} einen Punktwert. **Abbildung 24** stellt dies graphisch dar. Bei der statistischen Analyse mittels des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman konnte ebenfalls kein relevanter Unterschied festgestellt werden ($r = 0,897$).

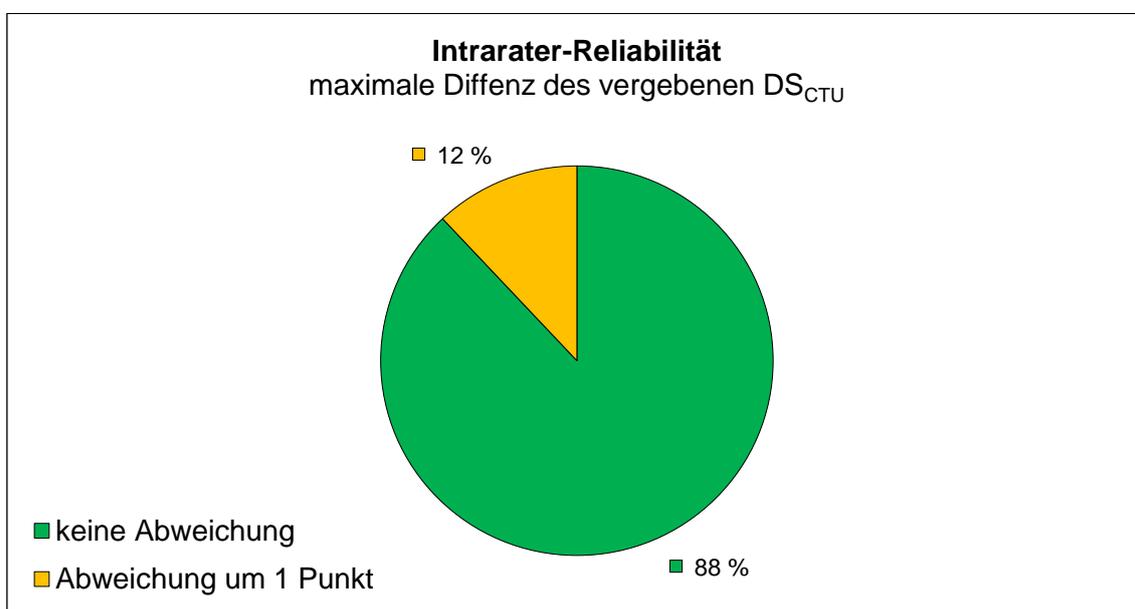


Abbildung 24: Prozent der Übereinstimmung bei zweifacher Vergabe des DS_{CTU} durch die gleiche Person (DS_{CTU} = differentiation support by CT urography).

Bei Betrachtung der Interrater-Reliabilität zeigte sich, dass in insgesamt 22 % der Fälle eine Abweichung bei der Vergabe des DS_{CTU} zwischen den Ärzten bestand. Die maximale Differenz betrug hierbei zwei Punktwerte, was jedoch nur für 2 % der untersuchten rPPT der Fall war. **Abbildung 25** stellt das Ergebnis graphisch dar. Die statistische Testung anhand des Intraklassenkorrelationskoeffizienten (ICC) ergab ebenfalls keinen Hinweis auf einen relevanten Unterschied zwischen den einzelnen Untersuchern (ICC = 0,962).

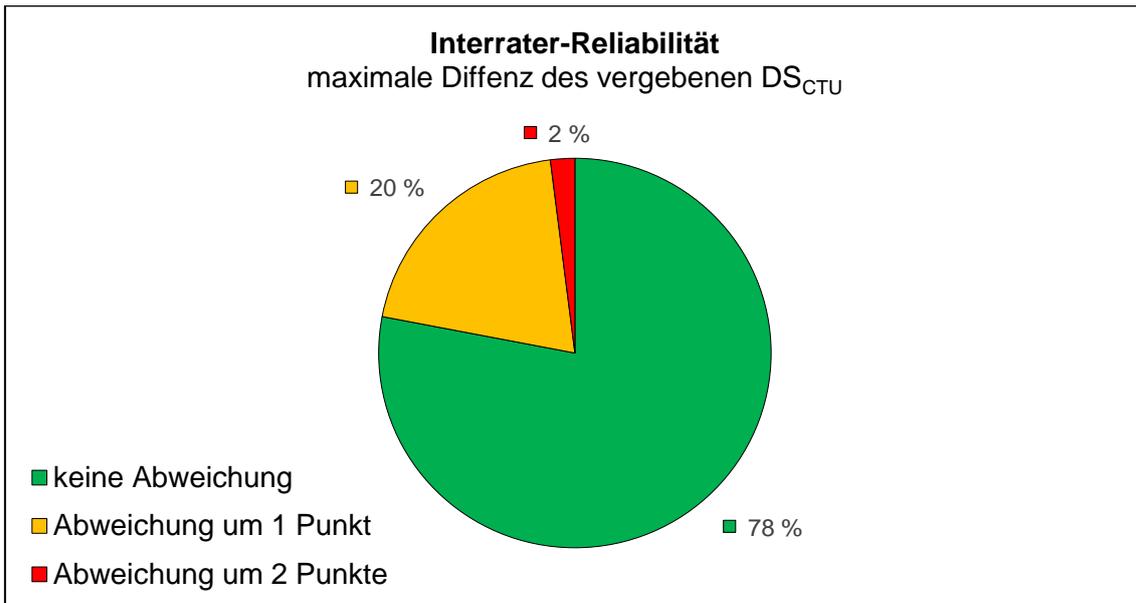


Abbildung 25: Prozent der Übereinstimmung bei Vergabe des DS_{CTU} durch drei verschiedene Personen (DS_{CTU} = differentiation support by CT urography).

4.3 Zugewinn durch Implementierung der CT-Urographie

In diesem Kapitel sind die Ergebnisse für jede der drei Stufen aufgelistet, die zur Evaluierung des Zugewinns der implementierten CT-Urographie dienen.

4.3.1 Stufe 1: Hilfreiche CT-Urographie

In einem ersten Schritt wurden ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT-Scans identifiziert, in denen sowohl ein Zugewinn durch die implementierte CT-Urographie bestand als auch eine ausreichende Kontrastierung des Ureters in diesem Bereich vorlag. Diese wurden im Folgenden als Untersuchungen mit hilfreicher CT-Urographie (hCTU) anhand eines $\text{DS}_{\text{CTU}} \geq 2$ und eines $\text{OL} \geq 1$ definiert (vgl. Kapitel **3.3 Auswertung der PET/CT**).

Eine hCTU war insgesamt bei $n = 74$ rPPT verteilt auf $n = 60$ Untersuchungen vorhanden. Hiervon waren 26/74 LKM (35,1 %) und 48/74 (64,9 %) EUA. Alle Untersuchungen, in denen eine hCTU vorlag sind in **Tabelle 6** markiert (*).

Ergebnisse

[a] LKM		DS_{CTU}							
		1		2		3		Gesamt	
		n	%	n	%	n	%	n	%
	0	11	16,9	8	12,3	5	7,7	24	36,9
OL	1	10	15,4	*9	13,8	*9	13,8	28	43,1
	2	5	7,7	*5	7,7	*3	4,6	13	20,0
	Gesamt	26	40,0	22	33,8	17	26,2	65	100,0

[b] EUA		DS_{CTU}							
		1		2		3		Gesamt	
		n	%	n	%	n	%	n	%
	0	15	12,1	6	4,8	3	2,4	24	19,4
OL	1	24	19,4	*17	13,7	*11	8,9	52	41,9
	2	28	22,6	*15	12,1	*5	4,0	48	38,7
	Gesamt	67	54,0	38	30,6	19	15,3	124	100,0

Tabelle 6: Vergebener DS_{CTU} und OL für [a] LKM und [b] EUA mit Darstellung von absoluten und relativen Häufigkeiten. Fälle mit hCTU (DS_{CTU} ≥ 2, OL ≥ 1) sind markiert (*) (LKM = Lymphknotenmetastase; EUA = excretory ureteral accumulation; DS_{CTU} = differentiation support by CT urography; OL = opacification level; hCTU = hilfreiche CT-Urographie).

Bei Betrachtung der Lokalisation von Traceranreicherungen mit einer hCTU zeigte sich erneut eine starke Häufung im distalen Uretersegment (siehe **Abbildung 26**).

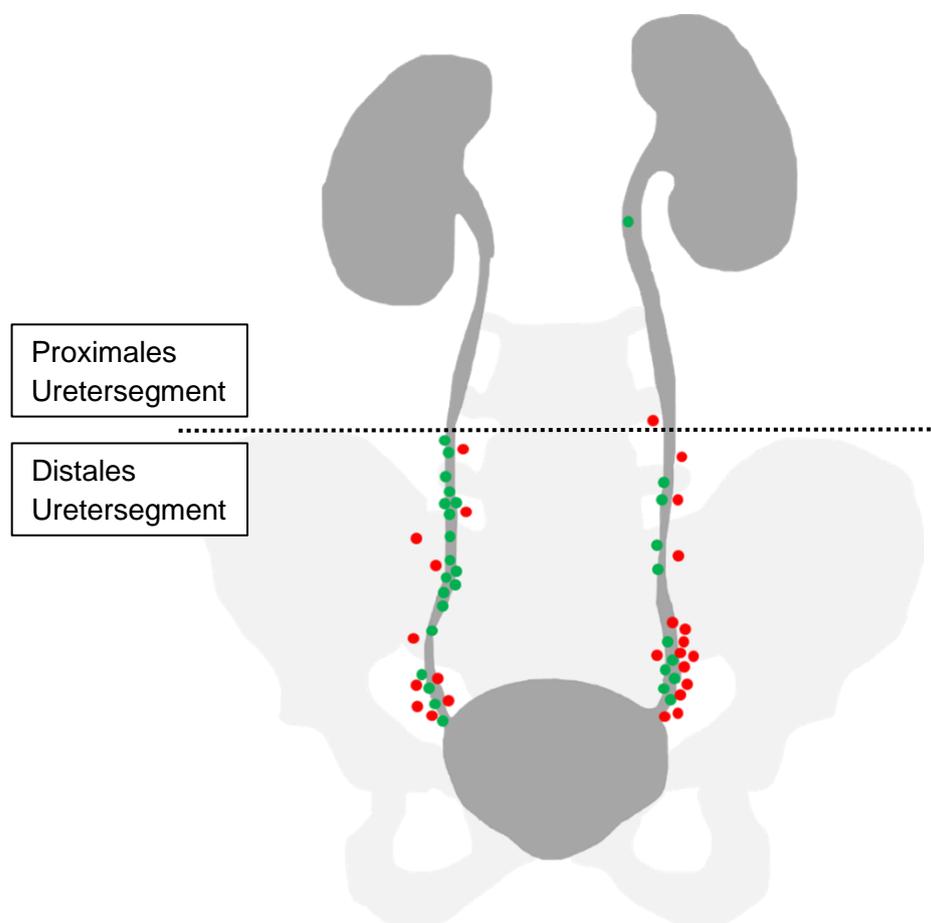


Abbildung 26: Lokalisation der LKM (rot) und EUA (grün) mit einer hilfreichen CT-Urographie ($DS_{CTU} \geq 2$, $OL \geq 1$) (LKM = Lymphknotenmetastase; EUA = excretory ureteral accumulation; DS_{CTU} = differentiation support by CT urography; OL = opacification level; hCTU = hilfreiche CT-Urographie).

4.3.2 Stufe 2: Betrachtung der Gesamttumorausdehnung

Die $n = 60$ Untersuchungen aus Stufe 1 mit einer hCTU ($DS_{CTU} \geq 2$, $OL \geq 1$) wurden im Folgenden anhand der Tumorausbreitung weiter eingegrenzt. Hierbei wurden 42/247 (17,0 %) Fälle identifiziert, bei denen ein möglicher relevanter Einfluss der CT-Urographie auf die weitere Therapie des Patienten vorlag. Zu diesen Untersuchungen zählten Patienten mit einem Tumor ausschließlich in der Prostataloge ohne Metastasen ($n = 6$), mit nur vereinzelt LKM ($n = 19$), mit ausschließlich Fernmetastasen ohne regionale LKM ($n = 4$) oder mit einem negativen Befund ($n = 13$). Diese sind in **Tabelle 7** mit einem (*) gekennzeichnet.

Ergebnisse

Kollektiv	n		%		DS _{CTU} ≥ 1			
					LKM		EUA	
					hCTU	n	hCTU	n
Gesamt	247	100,0	22	44	38	76		
Negatives PET/CT	75	30,4	0	0	*13	24		
Positives PET/CT	172	69,6	22	44	27	52		
Nur Prostataloge	40	16,2	0	0	*6	16		
N ₁ M ₀	69	27,9	16	31	8	17		
1 LKM	37	15,0	*7	14	*5	10		
2 - 4 LKM	21	8,5	*5	11	*2	5		
5 - 10 LKM	7	2,8	2	3	0	2		
> 10 LKM	4	1,6	2	3	0	0		
N ₀ M ₁	34	13,8	0	0	*4	10		
N ₁ M ₁	29	11,7	5	13	2	9		
oligofokal	20	8,1	3	10	0	6		
multifokal	9	3,6	2	3	2	3		

Tabelle 7: Gesamttumorausdehnung im untersuchten Kollektiv sowie Darstellung der Untersuchungen mit mindestens einer rPPT mit einem DS_{CTU} ≥ 1. Fälle, in denen zudem eine (hCTU (Definition: DS_{CTU} ≥ 2, OL ≥ 1) vorlag, sind fett gedruckt. Fälle mit einem möglichen relevanten Einfluss der CT-Urographie auf die weitere Therapie des Patienten sind gekennzeichnet (*) (LKM = Lymphknotenmetastase; EUA = excretory ureteral accumulation; DS_{CTU} = differentiation support by CT urography; OL = opacification level; hCTU = hilfreiche CT-Urographie; rPPT = relevante potentiell pathologische Traceranreicherung; N₀ = keine Lymphknotenmetastasen; N₁ = Lymphknotenmetastasen vorhanden; M₀ = keine Fernmetastasen; M₁ = Fernmetastasen).

4.3.3 Stufe 3: Interdisziplinäre Diskussion der möglichen weiteren Therapie

Anhand des Vorgehens in Stufe 1 und Stufe 2 wurden n = 42 Untersuchungen selektiert, die anschließend interdisziplinär diskutiert wurden.

Bei 30/42 Fälle (12,1 % von allen) würde bei Befundänderung eine diskrepante Therapie resultieren. 22-mal wäre dies auf der Fehlinterpretation einer EUA als LKM (Upstaging) und 8-mal auf der Fehldiagnose einer LKM als EUA (Downstaging) zurückzuführen gewesen. Bei 16/30 Fällen würde keine Bestrahlung oder operative Therapie bei einer Befundänderung stattfinden. Die Bestrahlung nur einer einzelnen LKM wäre in 3/30 Fällen und einer Änderung der Bestrahlung oder des Bestrahlungsfeldes in 8/30 Fällen das Resultat gewesen. Eine Anpassung der operativen Therapie wäre in 3/30 Fällen die Folge gewesen.

In 12/42 Fälle hätte keine Anpassung oder Veränderung der Therapie stattgefunden. Bei 11/12 dieser Fälle hätte der Patient eine Hormontherapie erhalten.

Eine Zusammenfassung aller 3 Stufen ist in **Abbildung 27** dargestellt.

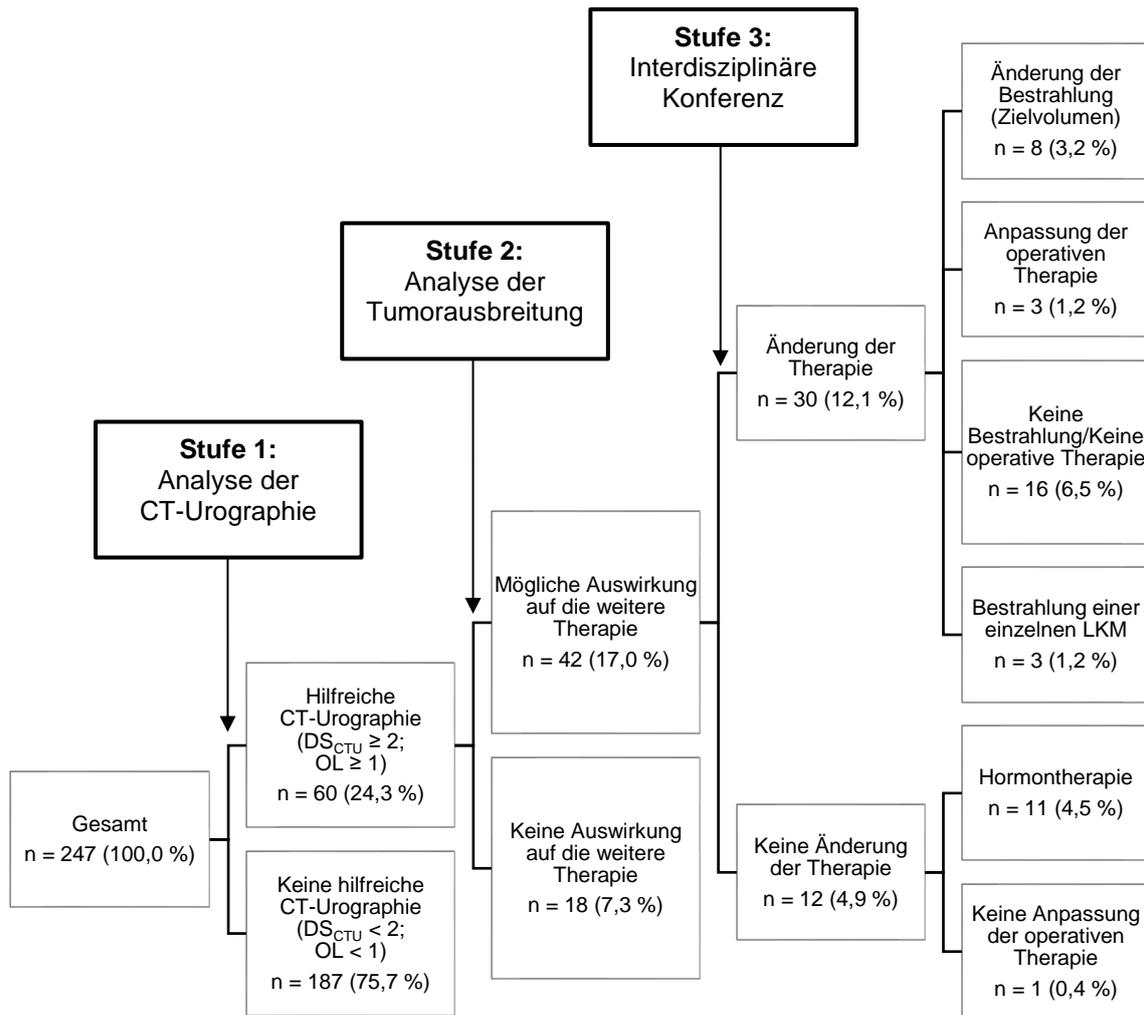


Abbildung 27: Fließschema zur Darstellung der möglichen diskrepanten Therapie aufgrund eines differenten Befundes, der durch eine falsche Interpretation von LKM oder EUA hervorgerufen wird (LKM = Lymphknotenmetastase; EUA = excretory ureteral accumulation; DS_{CTU} = differentiation support by CT urography; OL = opacification level).

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Abhängig von ihrer Konfiguration können Traceranreicherungen im Verlauf des Ureters Lymphknotenmetastasen (LKM) des Prostatakarzinoms imitieren. Verursacht werden diese durch die renale Ausscheidung von ^{68}Ga -PSMA-11, wodurch es zu Tracerakkumulationen im Bereich von Engstellen, Ektasien oder Obstruktionen des Harnleiters kommen kann. Diese Problematik wird durch die Nähe des physiologischen Lymphabflusses der Prostata zum Harnleiter sowie durch die eingeschränkte Bildqualität und der damit einhergehenden schwierigen anatomischen Identifikation des nicht kontrastierten Ureters in der low-dose CT verstärkt [25,50,70,126,128,150]. Die hierdurch in Folge falsch diagnostizierten EUA (excretory ureteral accumulation) als LKM und umgekehrt, können zu einem Up- oder Downstaging für den Patienten führen. In einigen Fällen können dadurch relevante Änderungen des Befundes resultieren, die wiederum zu einer diskrepanten Tumorthherapie führen können. Ein Ansatz diese Problematik zu lösen, stellt die in dieser Studie analysierte Implementierung eines modifizierten CT-Urographie Protokolls dar, bei welchem eine verminderte Kontrastmittelmenge verabreicht wurde und ausschließlich eine exkretorische Phase akquiriert wurde.

Die vorliegende Studie mit 247 PET/CT Untersuchungen zeigt deutlich den Vorteil einer Implementierung eines zusätzlichen CT-Urographie Protokolls. Hiermit konnte die Sicherheit in der Zuordnung für 189 relevante potentiell pathologische Traceranreicherungen (rPPT) respektive 120/247 (48,6 %) Untersuchungen verbessert werden. Die Kriterien für eine hilfreiche CT-Urographie (hCTU) ($\text{OL} \geq 1$ und $\text{DS}_{\text{CTU}} \geq 2$) waren bei 60/247 (24,3 %) Untersuchungen erfüllt. Bei diesen lag eine ausreichende Kontrastierung des Harnleiters im jeweiligen Abschnitt vor ($\text{OL} \geq 1$) und gleichzeitig wurde ein hoher geleisteter Beitrag zur Entscheidungsfindung ($\text{DS}_{\text{CTU}} \geq 2$) festgestellt. Bei zusätzlicher Einbeziehung der Tumorausbreitung zeigte sich, dass in 30/247 (12,1 %) Untersuchungen ein klinischer Vorteil für den Patienten aus der zusätzlichen CT-Urographie resultierte.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Kontrastierung des Ureters

Jeder Ureter konnte erfolgreich im low-dose CT identifiziert werden. Dieser war zumeist klar visuell vom umliegenden Gewebe durch eine erfolgreiche Kontrastierung des Ureters abgrenzbar, da sich die Hounsfield-Einheiten für das umliegende Gewebe, wie für die Muskulatur (Musculus psoas major circa 50 HE), wesentlich unterschieden [96]. Bei der Quantifizierung der Kontrastierung nahe einer rPPT konnten auch deutlich erhöhte Hounsfield-Einheiten gemessen werden. Im Mittel betrug die Werte für die gemessene maximale Kontrastierung (HE_{max}) des Harnleiters 211 ± 161 HE. In 141/189 (74,6 %) Fällen fand sich eine ausreichende Kontrastierung ($HE_{max} > 100$ HE). Somit ermöglichte das im Rahmen dieser Studie verwendete CT-Urographie Protokoll eine adäquate und zuverlässige Kontrastierung des Ureters.

Von den konventionellen CT-Urographie Protokollen unterscheidet sich das hier verwendete modifizierte CT-Urographie Protokoll insofern deutlich, dass im Rahmen dieser Studie nur eine reduzierte Menge an Kontrastmittel appliziert wurde. Zudem wurde auch lediglich eine exkretorische Phase akquiriert und auf die native Phase sowie auf die nephrographische Phase verzichtet. Diese Modifikation des Standards begründet sich darin, dass nur die Kontrastierung des Ureters und somit die exkretorische Phase benötigt wurde. Für die Durchführung einer exkretorischen Phase reichen schon deutlich geringere Mengen an Kontrastmittel aus, als es für eine konventionelle 3-phasige CT-Urographie notwendig wäre [108,163]. Bei dem hier verwendeten Protokoll wurden deshalb nur 30 ml eines iodhaltigen Kontrastmittels mit niedriger Osmolalität eingesetzt (370 – 400 mg Iod/ml), wohingegen bei einer konventionellen CT-Urographie in der Regel 100 – 150 ml Kontrastmittel (300 mg Iod/ml) appliziert werden [142,154,163]. Hinsichtlich des Volumens des applizierten Kontrastmittels musste beachtet werden, dass einerseits eine zuverlässige Kontrastierung des Ureters erreicht werden sollte, andererseits jedoch die Dosis des Kontrastmittels möglichst gering zu halten war, um mögliche Risiken zu minimieren. In einer vergleichbaren Untersuchung von Will et al. kamen größere Volumina an Kontrastmittel zum Einsatz [170]. Dort wurden jeweils 80 ml Kontrastmittel (300 mg Iod/ml) appliziert [170]. Auch in der zweiten Studie von Iravani et al. wurde eine größere Menge an Kontrastmittel verwendet [74]. In dieser Analyse wurde 50 ml Kontrastmittel (300 mg Iod/ml) appliziert [74]. Folglich weist die hier vorliegende Studie mit einem Kontrastmittelvolumen von nur 30 ml (370 bzw. 400 mg Iod/ml) die geringste verwendete Kontrastmittelmenge unter allen Studien auf, welche

diesen Sachverhalt analysierten. Trotzdem zeigte sich eine sichere und ausreichende Kontrastierung des Ureters. Daher stellt sich die Frage, ob auch mit noch geringeren Mengen an Kontrastmittel eine ausreichende Kontrastierung des Harnleiters erreicht werden könnte. Hinsichtlich des Zeitpunkts der Kontrastmittelapplikation fand sich kein Unterschied zwischen den Studien, da sowohl bei Iravani et al., Will et al. als auch in dieser Arbeit das Kontrastmittel stets 10 min vor der ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT verabreicht wurde [74,170]. Deswegen bleibt auch die Zeitabhängigkeit der Kontrastmittelapplikation ungeklärt. Dieser Aspekt sollte Bestandteil darauf aufbauenden Studien sein.

Die hier verwendete Methodik der Akquirierung einer modifizierten CT-Urographie zeigte jedoch auch Schwächen. In einigen wenigen Untersuchungen wurde keine kontinuierliche und deutliche Kontrastierung des Ureters erreicht. Dabei handelte es sich erfahrungsgemäß lediglich um kurze Abschnitte, in denen dann nur eine geringe oder keine ausreichende Kontrastierung vorhanden war. Dies scheint eine bekannte Schwierigkeit bei der Durchführung einer CT-Urographie zu sein, zu dessen Lösung bereits multiple Vorgehensweisen in diversen Studien analysiert wurden [83]. Beispielsweise ist die Applikation eines Schleifendiuretikums wie Furosemid, die Lagerung in Bauchlage oder die Kompression des Abdomens dazu geeignet, die Kontrastierung des Ureters zu verbessern [123]. Die wahrscheinlich sicherste und am besten in den klinischen Alltag integrierbare Methode ist die adäquate intravenöse respektive orale Gabe von Flüssigkeit [123]. Aus diesem Grund wurde auch diese Verfahrensweise im Rahmen der hier vorliegenden Studie regelhaft angewandt. In Einzelfällen kann auch die erneute Anfertigung einer CT-Aufnahme zu einem späteren Zeitpunkt zu besseren Resultaten führen, falls in der ersten Aufnahme noch keine deutliche Kontrastierung des Harnleiters erreicht werden konnte [123]. Dieses Vorgehen bringt jedoch das Problem mit sich, dass der Patient einer erneuten Strahlenbelastung durch die CT ausgesetzt ist.

In unserer Analyse befanden sich nahezu alle relevanten Tracerlokalisationen im distalen Abschnitt des Harnleiters. Hier ist jedoch die Identifizierung des nicht kontrastierten Harnleiters besonders erschwert, weil dort viel isodenses Gewebe, wie beispielsweise Gefäße, Muskeln und Weichgewebsorgane, nahe am anatomischen Verlauf des Ureters liegt. Hingegen ist im proximalen Abschnitt meist eine einfachere visuelle Identifikation des Ureters, aufgrund seiner guten Abgrenzbarkeit von umgebendem Fettgewebe, möglich. Beispielsweise misst man für Fettgewebe Hounsfield-Einheiten im Bereich von 0 bis -100 HE und für den nicht kontrastierten Ureter ungefähr 60 HE [96]. Dies legt nahe, dass vor allem auf eine ausreichende

Kontrastierung des Ureters im caudalen Segment zu achten ist, um den maximalen Nutzen der CT-Urographie zu erzielen.

Obwohl bei keinem der Patienten eine Nebenwirkung des Kontrastmittels beobachtet werden konnte, sollte eine unkritische Verwendung jedoch vermieden werden. Die Identifikation von Risikopatienten für die Kontrastmittelapplikation ist wichtig, um die Sicherheit bei der Untersuchung für die Patienten zu gewährleisten [9]. Ebenso ist die Verwendung geringer Kontrastmittelmengen und die Verwendung eines Kontrastmittels mit niedriger Osmolalität zu empfehlen [9]. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer mindestens leichten Reaktion kann abhängig von der Art der Kontrastmittels bis zu 15 % betragen [62]. Bei dem hier verwendeten Kontrastmitteltyp (LOCM) kommt dies allerdings deutlich seltener vor. Dennoch werden milde Reaktionen in bis zu 3 % der Fälle beobachtet, schwere Reaktionen finden sich allerdings nur in maximal 0,04 % der Fälle [62].

Zusammenfassend präsentierte sich das im Rahmen dieser Studie verwendete modifizierte CT-Urographie Protokoll als eine geeignete, praktikable und sichere Methode zur eindeutigen Identifikation des Harnleiters. Besonders bei der Beurteilung von Traceranreicherungen im distalen Harnleiterabschnitt ist die CT-Urographie von besonders großer Bedeutung.

5.2.2 Analyse der quantitativen Läsionsparameter

Zur Analyse, ob Unterschiede vorhanden waren und ob diese eventuell für die Diskrimination zwischen LKM und EUA genutzt werden könnten, erfolgte ein Vergleich der einzelnen quantitativen Läsionsparameter (HE_{max} , SUV_{max}, SUV_{mean}). Hinsichtlich der Kontrastierung zeigten sich höhere maximal gemessene Hounsfield-Einheiten (HE_{max}) für EUA als für LKM. Eine vorstellbare Erklärung hierfür ist, dass sich das Radiopharmakon, ebenso wie das Kontrastmittel, vermehrt in Ektasien, Engstellen oder sonstigen Abflusshindernissen im Verlauf des Ureters ansammelte. In der Folge resultierten höhere HE_{max} für EUA. Dieser Effekt könnte gegebenenfalls auch für die Interpretation von kritischen Tracermehranreicherungen genutzt werden. Eventuell lässt sich dadurch die folgende Regel für die Befundung ableiten: Bei fehlenden erhöhten HE_{max} -Werten im Ureter nahe einer Traceranreicherung besteht der Verdacht auf eine LKM. Des Weiteren bestanden signifikant höhere Werte für LKM in Bezug auf SUV_{max} und SUV_{mean}. Dieser Unterschied war in der analogen Studie von Iravani et al. nicht vorhanden [74]. Dort zeigten sich ähnliche Werte des SUV_{max} für LKM und Tracer im Ureter. Als Ursache hierfür ist ein methodischer Unterschied denkbar. Dieser beruht

möglicherweise darauf, dass nur die relevanten potentiell pathologischen Traceranreicherungen (rPPT), definiert über einen DS_{CTU} von mindestens 1, und nicht alle potentiell pathologischen Traceranreicherungen (PPT) in die abschließende Auswertung mit einbezogen wurden. Ein Beispiel hierfür sind langstreckige Traceranreicherungen im Ureter, die häufig mit einem DS_{CTU} von 0 bewertet wurden und anschließend aus der Analyse von SUV_{max} und SUV_{mean} entfielen. Es ist somit davon auszugehen, dass der festgestellte Unterschied zwischen LKM und EUA hinsichtlich der SUV-Werte am wahrscheinlichsten methodisch bedingt war und folglich nicht zur Unterscheidung geeignet ist.

Bei der Analyse hinsichtlich etwaiger Unterschiede zwischen LKM und EUA bleibt somit festzuhalten, dass keine relevanten und für die Entscheidungsfindung nutzbaren Differenzen ermittelt werden konnten. Die sichere Differenzierung zwischen EUA und LKM, beziehungsweise eine Unterstützung hierbei, ist demnach nicht allein aufgrund der untersuchten quantitativen Parameter wie HE_{max} , SUV_{max} und SUV_{mean} möglich. Somit muss die Unterscheidung weiterhin visuell und unter Berücksichtigung eventuell vorhandener Voruntersuchungen erfolgen. Um die visuelle Diskrimination zu erleichtern, eignet sich beispielsweise die im Rahmen dieser Studie untersuchte Implementation einer CT-Urographie.

5.2.3 Wertung mittels eingeführtem DS_{CTU}

Der ermittelte Wert des neu eingeführten DS_{CTU} für die einzelnen Traceranreicherungen stellte eine essenzielle Grundlage für die weitere Auswertung im Zuge dieser Studie dar. Die Reliabilität bei der Vergabe des DS_{CTU} , wurde anhand einer Analyse der Inter- und Intraraterreliabilität in einer repräsentativen Zufallsstichprobe ermittelt. Dabei konnte demonstriert werden, dass eine größtenteils reproduzierbare und vom Untersucher unabhängige Vergabe des DS_{CTU} erfolgte. Die dennoch vorhandenen geringen Unterschiede bezüglich der Interraterreliabilität sind mutmaßlich auf eine differente Interpretation der zugrundeliegenden Kriterien des DS_{CTU} zwischen den einzelnen befundenden ärztlichen Mitarbeitern zurückzuführen. Zudem können auch persönliche Erfahrung und Expertise bei der Befundung von ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT Untersuchungen die Vergabe leicht beeinflussen. Dieser Effekt war allerdings nur gering ausgeprägt. Abschließend ist von einer reliablen Vergabe des DS_{CTU} auszugehen.

Zur Prüfung, ob ein relevanter Zusammenhang zwischen dem vergebenen DS_{CTU} und quantitativen Läsionsparametern bestand, wurden die jeweiligen Subgruppen des DS_{CTU} verglichen. Hierdurch sollten etwaige Effekte auf die Vergabe des DS_{CTU} erfasst werden,

um zu ermitteln, wann die Beurteilung einer Traceranreicherung besonders stark von der Implementierung einer CT-Urographie profitierte. Ein hoher vergebener DS_{CTU} wies hierbei auf einen großen Nutzen der CT-Urographie hin. Bei Betrachtung der ermittelten Werte des SUV_{max} und SUV_{mean} , die als quantitative Parameter für die Ausprägung der Traceranreicherung dienten, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede für die einzelnen DS_{CTU} -Subgruppen. Aufgrund dessen bestand kein bedeutsamer Einfluss auf die Vergabe des DS_{CTU} . Zudem verdeutlicht dies, dass die CT-Urographie unabhängig von der Intensität einer rPPT hilfreich war. Ebenso konnte kein Unterschied hinsichtlich der gemessenen maximalen Hounsfieldeinheiten (HE_{max}) im Ureter beobachtet werden. Somit bestand kein Einfluss des Grades der Kontrastierung auf die Vergabe des DS_{CTU} . Eine rPPT profitierte folglich unabhängig vom Ausmaß der Kontrastierung von der implementierten CT-Urographie. Jedoch zeigte sich, dass die Nähe zum erwarteten Verlauf des Ureters Einfluss auf den DS_{CTU} hatte. Ein DS_{CTU} von 3 wurde nur bei deutlich geringeren Abständen zum Harnleiter vergeben als dies für einen DS_{CTU} von 1 oder 2 der Fall war. Dies liegt darin begründet, dass aus einem geringeren Abstand zum anatomischen Verlauf des Ureters eine EUA als Ursache für die Tracerakkumulation zunehmend wahrscheinlicher wurde.

Zusammenfassend zeigte sich eine reliable Vergabe des DS_{CTU} . Des Weiteren kann aus den Ergebnissen geschlossen werden, dass vor allem Tracerakkumulationen nahe am anatomischen Verlauf des Ureters stark von der Implementierung einer CT-Urographie profitierten.

5.2.4 Zugewinn durch Implementierung der CT-Urographie

Im Rahmen dieser Studie zeigte sich ein relevanter Vorteil durch die Implementierung einer modifizierten CT-Urographie in die ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT. Durch diese Methodik konnte die Sicherheit in der Zuordnung für 189 relevante potentiell pathologische Traceranreicherungen (rPPT) respektive in 120/247 (48,6 %) Untersuchungen verbessert werden. Die Kriterien für eine hilfreiche CT-Urographie (hCTU) ($OL \geq 1$ und $DS_{CTU} \geq 2$) waren bei 60/247 (24,3 %) Untersuchungen erfüllt. Besonders hervorzuheben ist, dass eine mögliche Änderung der Therapie durch die Implementierung der CT-Urographie in 30/247 (12,1 %) Fällen festgestellt wurde. Hierzu gehören sowohl Fälle, bei denen eine kleine Änderung des Behandlungsverfahrens erfolgte, wie beispielsweise eine geringfügige Anpassung des Bestrahlungsvolumens, als auch Fälle, bei denen ein Wechsel auf eine andere Therapiemodalität oder eine Änderung der Therapiestrategie vorlag. Dieses Ergebnis verdeutlicht die Relevanz einer exakten

Beurteilung jeder Tracerakkumulation für die weitere Therapie des Patienten und welche Konsequenzen ein anderweitiger oder inkorrekt Befund nach sich ziehen kann. Dies gilt besonders für Patienten mit einer minimalen Tumorausbreitung. Der Einfluss der ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT auf die weitere Behandlung konnte in Arbeiten von Calais et al. dargelegt werden [23,24,26]. Calais et al. zeigte, dass die Durchführung einer ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT für Patienten mit einem BCR auch ohne zusätzliche CT-Urographie einen Vorteil für die weitere Therapie bot [23,24,26]. Dort konnte für bis zu 53 % der Patienten eine Änderung oder Anpassung der geplanten Strahlentherapie demonstriert werden.

Bei dieser Arbeit handelt sich um die bisher größte Studie (n = 247 Untersuchungen), welche die Implementierung einer CT-Urographie in die ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT analysiert. Die hier gezeigten Resultate sind im Einklang mit den Ergebnissen von vergleichbaren Studien, durchgeführt von Will et al. 2017 [170] und Iravani et al. 2017 [74]. In diesen zwei Studien wurde ebenso der Vorteil einer zusätzlichen CT-Urographie demonstriert, auch wenn methodische Abweichungen zu der hier vorliegenden Studie bestanden. Will et al. stellte fest, dass für 12 % der analysierten Traceranreicherungen ein differenter Befund durch die Auswertung einer zusätzlichen separaten CT-Urographie resultierte. Iravani et al. konnte wiederum demonstrieren, dass es sich bei 11/40 (28 %) im PET aufgefunden Tracerfoci tatsächlich um Traceranreicherungen im Harnabflussstrakt handelte, die durch das Hinzuziehen einer PET/CT-Urographie als solche identifiziert werden konnten. Es gilt jedoch zu bemerken, dass beide genannten Studien aufgrund der wesentlich kleineren Patientenzahl (Will et al. n = 10 Patienten, Iravani et al. n = 57 Patienten) eine geringere Aussagekraft besitzen. Zudem wurde in beiden Studien die Auswirkung der CT-Urographie auf die weitere Therapie nicht analysiert.

Es muss erwähnt werden, dass im Rahmen dieser Studie mehrheitlich Patienten mit einem biochemischen Rezidiv untersucht wurden (n = 200; 81,0 %). Dies spiegelt die Hauptindikation einer ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT, nämlich die Durchführung im Rahmen eines BCR, adäquat wider. Die Zusammensetzung des Patientenkollektivs ist zudem ähnlich wie in den Studien von Will et al. und Iravani et al. [74,170]. Inwiefern der Einsatz der CT-Urographie auch bei anderen, nicht in dieser Studie analysierten Indikationen, berechtigt ist, bleibt jedoch unbeantwortet. Es ist allerdings davon auszugehen, dass sich ein ähnlicher positiver Effekt auch für andere Indikationen nachweisen lässt. Eine Ausweitung der Anwendungsgebiete für den Einsatz einer CT-Urographie bedarf allerdings stets einer kritischen Prüfung der Vorteile und Risiken des Verfahrens.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse wird die Implementation einer CT-Urographie, analog zu dem in dieser Studie verwendeten Protokoll, in der klinischen Routine empfohlen. Insbesondere Patienten mit gering oder nicht metastasiertem Prostatakarzinom profitieren von dieser Methodik. Weitere größere und randomisierte Studien, die Untersuchungen mit und ohne implementierte CT-Urographie direkt vergleichen, sollten sich dieser Studie anschließen.

5.3 Diskussion der Methodik und Limitationen

Eine Limitation der hier vorliegenden Arbeit war, dass es sich um eine retrospektive, monozentrische Studie ohne Vergleichsgruppe handelte. Die Durchführung von zwei separaten Untersuchungen war jedoch aufgrund der erhöhten Strahlenbelastung für die Patienten ethisch nicht vertretbar. Ein solches Vorgehen wäre, wenn überhaupt, nur für ein deutlich kleineres Kollektiv vorstellbar.

Die Kategorisierung von eventuell pathologischen fokalen Traceranreicherungen und folglich die Unterscheidung von LKM und EUA stellt eine elementare Grundlage für die hier vorliegende Studie dar. Diesbezüglich gilt es zu bemerken, dass keine histologische Sicherung erfolgte, was aufgrund des retrospektiven Ansatzes nicht möglich war. Die Entscheidung basierte folglich ausschließlich auf bildgebenden Untersuchungsmethoden. Um im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit dennoch eine verlässliche Zuordnung (LKM oder EUA) zu gewährleisten, erfolgte die Entscheidung stets durch mehrere in der Auswertung von ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT Untersuchungen erfahrenen Ärzte. Zusätzlich erfolgte eine Validierung anhand nachfolgender bildgebender Verfahren respektive PET/CT-Verlaufskontrollen. Aufgrund dessen ist von einer bestmöglichen und verlässlichen Zuordnung von potentiell pathologischen Traceranreicherungen (PPT) zur richtigen Kategorie (LKM oder EUA) auszugehen.

Zudem ist anzumerken, dass die Vergabe des DS_{CTU} möglichen Einflussfaktoren unterlag. Hierzu zählten unter anderem die inter- und intraindividuelle Variabilität. Zur Reduktion der Variabilität wurde eine möglichst exakte Definition der DS_{CTU} -Kategorien festgelegt. Die Ergebnisse für die Inter- und Intra-rater-Reliabilität konnten bestätigen, dass letztendlich eine zuverlässige Vergabe des DS_{CTU} erfolgte, auch wenn geringe vernachlässigbare Unterschiede zwischen den einzelnen Untersuchern beziehungsweise zwischen den einzelnen Untersuchungsdurchläufen gegeben waren.

Das im Rahmen der hier vorliegenden Arbeit gewählte Verfahren zur Abschätzung des Einflusses auf die weitere Therapie weist eine gewisse Einschränkung der Aussagekraft aufgrund der gewählten Methodik auf. Es wurde eine retrospektive hypothetische Annahme eines differenten Befundes vorausgesetzt, was einer randomisierten Studie oder Fall-Kontroll-Studie methodisch unterlegen ist. Auch besteht bei einer derartigen Analyse die Gefahr einer Überschätzung möglicher Effekte. Durch die Wahl von objektiven Kriterien zur Selektion geeigneter Patienten wurde dieser Problematik entgegengewirkt. Zudem war die Einschätzung des Einflusses der CT-Urographie auf eine mögliche Therapieänderung stets zurückhaltend und konservativ. Die Beurteilung

des Einflusses auf die weitere Therapie erfolgte stets durch mehrere Ärzte in einer interdisziplinären Konferenz, wobei die individuelle Vorgeschichte, die bisherigen Maßnahmen und die geplante weitere Therapie betrachtet wurden. Infolgedessen ist von einer realistischen Abschätzung des tatsächlichen Effekts auszugehen.

Zudem gilt es zu erwähnen, dass im Rahmen dieser Studie ausschließlich low-dose CT Untersuchungen analysiert wurden. Die Frage, wie ausgeprägt der Effekt einer CT-Urographie bei Verwendung einer PET mit full-dose CT ist und ob dort der Vorteil der implementierten CT-Urographie geringer ist, kann durch diese Studie somit nicht beantwortet werden. Es ist dennoch anzunehmen, dass auch bei Verwendung eines Protokolls mit full-dose CT eine CT-Urographie eine sinnvolle Ergänzung darstellt. Dies konnte auch in einer Studie von Iravani et al. 2017 unter Verwendung eines full-dose CT (140 kV, 220 mAs, 5 mm Schichtdicke) in einem kleinen Kollektiv (n = 57) gezeigt werden.

5.4 Ausblick

Die Implementierung einer modifizierten CT-Urographie in die ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT bewies sich in der hier vorliegenden Studie als vorteilhaft, sowohl für die befundenden Untersucher als auch für die Patienten. In der Folge stellt sich die Frage, ob diese Methodik auch in der Diagnostik von anderen Tumoren respektive bei dem Einsatz von anderen Tracern einen ähnlichen Erfolg mit sich bringt. Beim Einsatz des Radiotracers FDG kommt es ebenfalls zu einer problematischen renalen Elimination, die auch dort Tumorgewebe imitieren kann [95]. Zur Lösung des Problems wurde bei der FDG PET/CT die Administration eines Diuretikums, wie Furosemid, untersucht [100]. Für dieses Vorgehen konnten vielsprechende Ergebnisse dargelegt werden [100]. Der Einsatz eines Diuretikums, wie Furosemid, wurde folglich auch für die ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT in Studien analysiert und es wurden auch Vorteile dieser Methodik aufgezeigt [50,128]. Es muss jedoch betont werden, dass die Applikation eines Diuretikums nicht ohne unerwünschte Wirkungen ist. Es handelt sich hierbei um die zusätzliche Gabe eines Medikaments bei zumeist älteren und aufgrund der onkologischen Therapie geschwächten Patienten [100]. Eine adäquate Abschätzung des Hydratationsstatus vor der Gabe eines Diuretikums ist daher zu empfehlen, um eine möglicherweise schädliche Anwendung zu verhindern. Darüber hinaus ist die Gabe eines Diuretikums mit dem Risiko verbunden, zu einem sehr starken Harndrang bei den Patienten zu führen. Da das Radiopharmakon über den Urin ausgeschieden wird, kann es in der Folge eines ungewollten Urinabgangs zu einer Einschränkung der Bildqualität im Bereich der Urogenitalregion kommen. Im Rahmen dieser Abhandlung kann jedoch nicht beantwortet werden, ob die Applikation eines Diuretikums einen größeren oder geringeren Vorteil als die zusätzlich implementierte CT-Urographie mit sich bringt. Ebenfalls bleibt unklar, welches Verfahren das sicherere für den Patienten ist. Zur Klärung dieser Fragen, beziehungsweise zum Vergleich der beiden Vorgehensweisen, sind gegebenenfalls aufbauende Studien empfehlenswert.

Eine andere Möglichkeit das Problem von Traceranreicherungen im Ureter zu lösen, ist die Verwendung eines alternativen Tracers, der durch eine geringere renale Elimination gekennzeichnet ist und daher zu einer geringeren Ausscheidung über die Harnwege führt [59,126]. Ein hierfür vielversprechendes, aber aktuell weniger weit verbreitetes Radiopharmakon ist ^{18}F -PSMA-1007 [59]. Bei der Betrachtung der Genauigkeit der Tumoridentifikation zeigen sich vergleichbare Resultate zu ^{68}Ga -PSMA-11. Ein wichtiger Unterschied besteht jedoch in den physikalischen Eigenschaften. Das Radionuklid ^{18}F

besitzt eine längere Halbwertszeit von 110 min im Vergleich zu 68 min für ^{68}Ga [56,59,77,133,146]. Daneben bestehen Differenzen hinsichtlich der Bildqualität, was auch auf die verschiedenen physikalischen Eigenschaften der Radionuklide zurückzuführen ist [135]. Prinzipiell bietet ^{18}F eine bessere räumliche Auflösung gegenüber ^{68}Ga , was hauptsächlich in der niedrigeren Positronenenergie von ^{68}Ga begründet liegt (mittlere Positronenenergie ^{18}F : 249,3 keV; ^{68}Ga : 836,0 keV) [135]. Ein entscheidender Unterschied stellt, je nach Einrichtung, die Notwendigkeit einer Anlieferung von ^{18}F dar, da eine lokale Produktion von ^{18}F lediglich in Zentren mit einem vorhandenem Cyclotron möglich ist [86]. Die Produktion von ^{68}Ga kann hingegen lokal und mit geringerem Aufwand, mithilfe spezieller $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Generatoren, erfolgen [59,133,146]. Es bleibt somit abzuwarten, ob sich dieser Tracer in weiteren Studien und in der klinischen Praxis bewähren wird. Des Weiteren kann die Problematik von Traceranreicherungen im Ureter auch umgangen werden, indem ein anderes bildgebendes Verfahren anstelle der CT angewendet wird. Ein Beispiel hierfür stellt die Verwendung von PET/MRT-Geräten dar. Diese bieten eine, durch die MRT ermöglichte, gute Weichgewebsauflösung und erlauben hierüber eine klare Identifikation des Ureters [38,54]. Folglich kann die Tracerakkumulation eindeutig auf den Ureter oder eine Lymphknotenmetastase zurückgeführt werden. Ein zusätzlicher Vorteil stellt die Reduktion der Strahlenbelastung für den Patienten dar, die bei einer PET/MRT-Untersuchung ausschließlich durch das applizierte Radiopharmakon entsteht. Die ionisierende Strahlung der CT entfällt. In Studien konnten für die PET/MRT ebenfalls gute Ergebnisse bei der Diagnostik des Prostatakarzinoms demonstriert werden [3,54]. Die aktuell geringe Verbreitung solcher PET/MRT-Geräte im Vergleich zu PET/CT-Geräten stellt jedoch eine entscheidende Limitierung dar. Im Jahr 2013 fanden sich 56 PET/CT-Geräte in Deutschland, während nur 5 PET/MRT-Geräte vorhanden waren [78]. Eine Ablösung der PET/CT scheint deshalb aktuell unwahrscheinlich, weshalb eine Lösung für die Problematik der Tracerakkumulation im Ureter weiterhin benötigt wird.

5.5 Schlussfolgerungen

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die implementierte modifizierte CT-Urographie zu einer Verbesserung in der Diagnostik des Prostatakarzinoms mithilfe der ^{68}Ga -PSMA-11 PET mit low-dose CT beiträgt. Zudem konnte in der Analyse gezeigt werden, dass die exakte Unterscheidung zwischen Lymphknotenmetastase und artifizieller Traceranreicherung im Ureter bedeutsam war, um eine ideal an den Patienten angepasste Therapie zu ermöglichen. Durch die implementierte CT-Urographie wurde die eindeutige Identifikation des Harnleiterverlaufes ermöglicht, der in der Mehrzahl der Fälle deutlich kontrastiert war. Hierdurch konnte eine sichere Differenzierung zwischen Lymphknotenmetastasen und Traceranreicherungen im Ureter erreicht werden. Zur erfolgreichen Durchführung einer modifizierten CT-Urographie waren auch schon geringe Kontrastmittelmengen (30 ml) ausreichend. Aufgrund der hier vorliegenden Resultate und der einfachen Implementierung dieses Protokolls in den klinischen Alltag wird der Einsatz in der Routinediagnostik für Patienten mit gering oder nicht metastasiertem Prostatakarzinom empfohlen.

6 Literaturverzeichnis

1. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Eder M, Eisenhut M, Zechmann CM (2012) [68Ga]Gallium-labelled PSMA ligand as superior PET tracer for the diagnosis of prostate cancer: comparison with 18F-FECH. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 39:1085–1086
2. 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* 40:486–495
3. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Schlemmer HP, Fenchel M, Eder M, Eisenhut M, Hadaschik BA, Kopp-Schneider A, Röthke M (2014) Comparison of PET/CT and PET/MRI hybrid systems using a 68Ga-labelled PSMA ligand for the diagnosis of recurrent prostate cancer: initial experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41:887–897
4. 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 (2015) The diagnostic value of PET/CT imaging with the 68Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 42:197–209
5. Afshar-Oromieh A, Babich JW, Kratochwil C, Giesel FL, Eisenhut M, Kopka K, Haberkorn U (2016) The Rise of PSMA Ligands for Diagnosis and Therapy of Prostate Cancer. *J Nucl Med* 57:79–89
6. Alessio AM, Kinahan PE, Manchanda V, Ghioni V, Aldape L, Parisi MT (2009) Weight-Based, Low-Dose Pediatric Whole-Body PET/CT Protocols. *J Nucl Med* 50:1570–1578
7. Ali A, Bhan C, Malik MB, Ahmad MQ, Sami SA The Prevention and Management of Contrast-induced Acute Kidney Injury: A Mini-review of the Literature. *Cureus* 10:3284
8. American College of Radiology, Committee on Drugs and Contrast Media (2015) ACR manual on contrast media.
9. Andreucci M, Solomon R, Tasanarong A (2014) Side Effects of Radiographic Contrast Media: Pathogenesis, Risk Factors, and Prevention. *BioMed Research International* 2014:741018
10. Azzalini L, Spagnoli V, Ly HQ (2016) Contrast-Induced Nephropathy: From Pathophysiology to Preventive Strategies. *Canadian Journal of Cardiology* 32:247–255
11. Bailey J, Piert M (2017) Performance of 68Ga-PSMA PET/CT for Prostate Cancer Management at Initial Staging and Time of Biochemical Recurrence. *Curr Urol Rep* 18:84

12. Balk SP, Ko Y-J, Bubley GJ (2003) Biology of Prostate-Specific Antigen. *JCO* 21:383–391
13. Baretton GB, Toma M (2016) *Prostatakarzinom: Histopathologie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
14. Barrett BJ (1994) Contrast nephrotoxicity. *JASN* 5:125–137
15. Baum RP, Rösch F (2012) *Theranostics, Gallium-68, and Other Radionuclides: A Pathway to Personalized Diagnosis and Treatment*. Springer Science & Business Media
16. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Bhattacharya S, Carles J, Chowdhury S, Davis ID, de Bono JS, Evans CP, Fizazi K, Joshua AM, Kim C-S, Kimura G, Mainwaring P, Mansbach H, Miller K, Noonberg SB, Perabo F, Phung D, Saad F, Scher HI, Taplin M-E, Venner PM, Tombal B, PREVAIL Investigators (2014) Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 371:424–433
17. Benešová M, Bauder-Wüst U, Schäfer M, Klika KD, Mier W, Haberkorn U, Kopka K, Eder M (2016) Linker Modification Strategies To Control the Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)-Targeting and Pharmacokinetic Properties of DOTA-Conjugated PSMA Inhibitors. *J Med Chem* 59:1761–1775
18. Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, Jerin J, Young J, Byars L, Nutt R (2000) A Combined PET/CT Scanner for Clinical Oncology. *J Nucl Med* 41:1369–1379
19. Boellaard R, Krak NC, Hoekstra OS, Lammertsma AA (2004) Effects of Noise, Image Resolution, and ROI Definition on the Accuracy of Standard Uptake Values: A Simulation Study. *J Nucl Med* 45:1519–1527
20. Buhmeida A, Pyrhönen S, Laato M, Collan Y (2006) Prognostic factors in prostate cancer. *Diagn Pathol* 1:4
21. Bush WH, Swanson DP (1991) Acute reactions to intravascular contrast media: types, risk factors, recognition, and specific treatment. *Am J Roentgenol* 157:1153–1161
22. Bushberg JT (2002) *The Essential Physics of Medical Imaging*. Lippincott Williams & Wilkins
23. Calais J, Czernin J, Cao M, Kishan AU, Hegde JV, Shaverdian N, Sandler K, Chu F-I, King CR, Steinberg ML, Rauscher I, Schmidt-Hegemann N-S, Poeppel T, Hetkamp P, Ceci F, Herrmann K, Fendler WP, Eiber M, Nickols NG (2018) 68Ga-PSMA-11 PET/CT Mapping of Prostate Cancer Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy in 270 Patients with a PSA Level of Less Than 1.0 ng/mL: Impact on Salvage Radiotherapy Planning. *J Nucl Med* 59:230–237
24. Calais J, Fendler WP, Eiber M, Gartmann J, Chu F-I, Nickols NG, Reiter RE, Rettig MB, Marks LS, Ahlering TE, Huynh LM, Slavik R, Gupta P, Quon A, Allen-Auerbach MS, Czernin J, Herrmann K (2018) Impact of 68Ga-PSMA-11 PET/CT on the Management of Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence. *J Nucl Med* 59:434–441

25. Calais J, Fendler WP, Herrmann K, Eiber M, Ceci F (2018) Comparison of 68Ga-PSMA-11 and 18F-Fluciclovine PET/CT in a Case Series of 10 Patients with Prostate Cancer Recurrence. *J Nucl Med* 59:789–794
26. Calais J, Kishan AU, Cao M, Fendler WP, Eiber M, Herrmann K, Ceci F, Reiter RE, Rettig MB, Hegde JV, Shaverdian N, King CR, Steinberg ML, Czernin J, Nickols NG (2018) Potential impact of 68Ga-PSMA-11 PET/CT on prostate cancer definitive radiation therapy planning. *J Nucl Med* jnumed.118.209387
27. Caoili EM, Cohan RH, Inampudi P, Ellis JH, Shah RB, Faerber GJ, Montie JE (2005) MDCT Urography of Upper Tract Urothelial Neoplasms. *Am J Roentgenol* 184:1873–1881
28. Carter RE, Feldman AR, Coyle JT (1996) Prostate-specific membrane antigen is a hydrolase with substrate and pharmacologic characteristics of a neuropeptidase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:749–753
29. Castillejos-Molina RA, Gabilondo-Navarro FB (2016) Prostate cancer. *Salud pública Méx* 58:279–284
30. Chen Y, Pullambhatla M, Foss CA, Byun Y, Nimmagadda S, Senthamizhchelvan S, Sgouros G, Mease RC, Pomper MG (2011) 2-(3-{1-Carboxy-5-[(6-[18F]fluoropyridine-3-carbonyl)-amino]-pentyl}-ureido)-pentanedioic acid, [18F]DCFPyL, a PSMA-based PET imaging agent for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 17:7645–7653
31. Cho SY, Gage KL, Mease RC, Senthamizhchelvan S, Holt DP, Jeffrey-Kwanisai A, Endres CJ, Dannals RF, Sgouros G, Lodge M, Eisenberger MA, Rodriguez R, Carducci MA, Rojas C, Slusher BS, Kozikowski AP, Pomper MG (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. *J Nucl Med* 53:1883–1891
32. Chow LC, Kwan SW, Olcott EW, Sommer G (2007) Split-Bolus MDCT Urography with Synchronous Nephrographic and Excretory Phase Enhancement. *Am J Roentgenol* 189:314–322
33. Cicchetti DV (1994) Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology. *Psychological Assessment* 6:284–290
34. Cochran ST, Bomyea K, Sayre JW (2001) Trends in Adverse Events After IV Administration of Contrast Media. *Am J Roentgenol* 176:1385–1388
35. Costa N (2004) Understanding Contrast Media. *J Infus Nurs* 27:302–312
36. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A (1998) Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 280:969–974
37. Delso G, ter Voert E, Veit-Haibach P (2015) How does PET/MR work? Basic physics for physicians. *Abdom Imaging* 40:1352–1357

38. Delso G, Voert E ter, Barbosa F de G, Veit-Haibach P (2015) Pitfalls and Limitations in Simultaneous PET/MRI. *Seminars in Nuclear Medicine* 45:552–559
39. Dodig D, Žuža I, Veljković Vujaklija D, Miletić D (2017) CT urography: principles and indications. *Med Flum* 53:292–299
40. Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Hull W-E, Wängler C, Mier W, Haberkorn U, Eisenhut M (2012) ⁶⁸Ga-Complex Lipophilicity and the Targeting Property of a Urea-Based PSMA Inhibitor for PET Imaging. *Bioconjug Chem* 23:688–697
41. Eder M, Eisenhut M, Babich J, Haberkorn U (2013) PSMA as a target for radiolabelled small molecules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40:819–823
42. Eder M, Neels O, Müller M, Bauder-Wüst U, Remde Y, Schäfer M, Hennrich U, Eisenhut M, Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Kopka K (2014) Novel Preclinical and Radiopharmaceutical Aspects of [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-HBED-CC: A New PET Tracer for Imaging of Prostate Cancer. *Pharmaceuticals* 7:779–796
43. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, Graner F-P, Kübler H, Haberkorn U, Eisenhut M, Wester H-J, Gschwend JE, Schwaiger M (2015) Evaluation of Hybrid ⁶⁸Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med* 56:668–674
44. Eiber M, Weirich G, Holzapfel K, Souvatzoglou M, Haller B, Rauscher I, Beer AJ, Wester H-J, Gschwend J, Schwaiger M, Maurer T (2016) Simultaneous ⁶⁸Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI Improves the Localization of Primary Prostate Cancer. *Eur Urol* 70:829–836
45. Eifler JB, Feng Z, Lin BM, Partin MT, Humphreys EB, Han M, Epstein JI, Walsh PC, Trock BJ, Partin AW (2013) An updated prostate cancer staging nomogram (Partin tables) based on cases from 2006 to 2011. *BJU Int* 111:22–29
46. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, Vickers AJ, Parwani AV, Reuter VE, Fine SW, Eastham JA, Wiklund P, Han M, Reddy CA, Ciezki JP, Nyberg T, Klein EA (2016) A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol* 69:428–435
47. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA (2016) The 2014 International Society of Urological Pathology (isup) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* 40:244–252
48. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Ceci F, Cho S, Giesel F, Haberkorn U, Hope TA, Kopka K, Krause BJ, Mottaghy FM, Schöder H, Sunderland J, Wan S, Wester H-J, Fanti S, Herrmann K (2017) ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 44:1014–1024
49. Fendler WP, Rahbar K, Herrmann K, Kratochwil C, Eiber M (2017) ¹⁷⁷Lu-PSMA Radioligand Therapy for Prostate Cancer. *J Nucl Med* 58:1196–1200
50. Fennessy N, Emmett L, Lee J (2017) Frusemide aids diagnostic interpretation of ⁶⁸Ga-PSMA PET CT in men with Prostate cancer. *J Nucl Med* 58:1075–1075

51. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, Özgüroğlu M, Ye D, Feyereabend S, Protheroe A, De Porre P, Kheoh T, Park YC, Todd MB, Chi KN, LATITUDE Investigators (2017) Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 377:352–360
52. Fortuin A, de Rooij M, Zamecnik P, Haberkorn U, Barentsz J (2013) Molecular and Functional Imaging for Detection of Lymph Node Metastases in Prostate Cancer. *Int J Mol Sci* 14:13842–13857
53. Fraum TJ, Ludwig DR, Kim EH, Schroeder P, Hope TA, Ippolito JE (2018) Prostate cancer PET tracers: essentials for the urologist. *Can J Urol* 25:9371–9383
54. Freitag MT, Radtke JP, Hadaschik BA, Kopp-Schneider A, Eder M, Kopka K, Haberkorn U, Roethke M, Schlemmer H-P, Afshar-Oromieh A (2016) Comparison of hybrid (68)Ga-PSMA PET/MRI and (68)Ga-PSMA PET/CT in the evaluation of lymph node and bone metastases of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 43:70–83
55. Galgano SJ, Valentin R, McConathy J (2018) Role of PET imaging for biochemical recurrence following primary treatment for prostate cancer. *Transl Androl Urol* 7:462–476
56. García-Toraño E, Medina VP, Ibarra MR (2010) The half-life of 18F. *Appl Radiat Isot* 68:1561–1565
57. Gelfand MJ, Lemen LC (2007) PET/CT and SPECT/CT Dosimetry in Children: The Challenge to the Pediatric Imager. *Semin Nucl Med* 37:391–398
58. Ghosh A, Heston WDW (2004) Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem* 91:528–539
59. 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* 44:678–688
60. Gleason DF, Mellinger GT (1974) Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1:58–64
61. Gourni E, Henriksen G (2017) Metal-Based PSMA Radioligands. *Molecules* 22:
62. Guéant-Rodriguez R-M, Romano A, Barbaud A, Brockow K, Guéant J-L (2006) Hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Curr Pharm Des* 12:3359–3372
63. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, Davis M, Peters TJ, Turner EL, Martin RM, Oxley J, Robinson M, Staffurth J, Walsh E, Bollina P, Catto J, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Powell P, Prescott S, Rosario DJ, Rowe E, Neal DE, ProtecT Study Group (2016) 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 375:1415–1424

64. 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* 169:517–523
65. Haug A, Bartenstein P, Hünenbein R (2017) *Nuklearmedizinische Diagnostik*. 4. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
66. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R (2002) Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol* 167:1681–1686
67. Hendee WR, Edwards FM (1986) ALARA and an integrated approach to radiation protection. *Semin Nucl Med* 16:142–150
68. Heston WDW (1997) Characterization and glutamyl preferring carboxypeptidase function of prostate specific membrane antigen: A novel folate hydrolase. *Urology* 49:104–112
69. Hoffmann MA, Buchholz H-G, Wieler HJ, Miederer M, Rosar F, Fischer N, Müller-Hübenthal J, Trampert L, Pektor S, Schreckenberger M (2020) PSA and PSA Kinetics Thresholds for the Presence of 68Ga-PSMA-11 PET/CT-Detectable Lesions in Patients with Biochemical Recurrent Prostate Cancer. *Cancers (Basel)* 12:398
70. Hofman MS, Hicks RJ, Maurer T, Eiber M (2017) Prostate-specific Membrane Antigen PET: Clinical Utility in Prostate Cancer, Normal Patterns, Pearls, and Pitfalls. *RadioGraphics* 38:200–217
71. Horoszewicz JS, Kawinski E, Murphy GP (1987) Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients. *Anticancer Res* 7:927–935
72. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT (1983) Hospital-acquired renal insufficiency: A prospective study. *The American Journal of Medicine* 74:243–248
73. Hünenbein R (2017) *Computertomografie (CT)*. 4. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
74. Iravani A, Hofman MS, Mulcahy T, Williams S, Murphy D, Parameswaran BK, Hicks RJ (2017) 68Ga PSMA-11 PET with CT urography protocol in the initial staging and biochemical relapse of prostate cancer. *Cancer Imaging* 17:31
75. Israeli RS, Powell CT, Fair WR, Heston WDW (1993) Molecular Cloning of a Complementary DNA Encoding a Prostate-specific Membrane Antigen. *Cancer Res* 53:227–230
76. Israeli RS, Powell CT, Corr JG, Fair WR, Heston WDW (1994) Expression of the Prostate-specific Membrane Antigen. *Cancer Res* 54:1807–1811
77. Iwata Y, Kawamoto M, Yoshizawa Y (1983) Half-life of 68Ga. *Int J Appl Radiat Isot* 34:1537–1540
78. J. Kotzerke, Oehme, L., Grosse, Jirka, Hellwig, Dirk (2015) Positron emission tomography 2013 in Germany. *Nuklearmedizin* 54:53–59

79. Jäkel O, Karger C (2017) *Physikalische Grundlagen*. 4. Auflage. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
80. Joffe SA, Servaes S, Okon S, Horowitz M (2003) Multi-Detector Row CT Urography in the Evaluation of Hematuria. *RadioGraphics* 23:1441–1455
81. Johns LE, Houlston RS (2003) A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int* 91:789–794
82. Kahl-Scholz M, Vockelmann C (2017) *Basiswissen Radiologie: Nuklearmedizin und Strahlentherapie*. 1. Auflage. Springer, Berlin
83. Kawamoto S, Horton KM, Fishman EK (2006) Opacification of the Collecting System and Ureters on Excretory-Phase CT Using Oral Water as Contrast Medium. *American Journal of Roentgenology* 186:136–140
84. Kawashima A, Vrtiska TJ, LeRoy AJ, Hartman RP, McCollough CH, King BF (2004) CT Urography. *RadioGraphics* 24:35–54
85. Kemper J, Adam G, Nolte-Ernsting C (2005) Mehrschicht-CT-Urographie. *Radiologe* 45:905–914
86. Kesch C, Kratochwil C, Mier W, Kopka K, Giesel FL (2017) 68Ga or 18F for Prostate Cancer Imaging? *J Nucl Med* 58:687–688
87. Khreish F, Ebert N, Ries M, Maus S, Rosar F, Bohnenberger H, Stemler T, Saar M, Bartholomä M, Ezziddin S (2020) 225Ac-PSMA-617/177Lu-PSMA-617 tandem therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: pilot experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 47:721–728
88. Kinahan PE, Fletcher JW (2010) PET/CT Standardized Uptake Values (SUVs) in Clinical Practice and Assessing Response to Therapy. *Semin Ultrasound CT MR* 31:496–505
89. Kishan AU, Shaikh T, Wang P-C, Reiter RE, Said J, Raghavan G, Nickols NG, Aronson WJ, Sadeghi A, Kamrava M, Demanes DJ, Steinberg ML, Horwitz EM, Kupelian PA, King CR (2017) Clinical Outcomes for Patients with Gleason Score 9–10 Prostate Adenocarcinoma Treated With Radiotherapy or Radical Prostatectomy: A Multi-institutional Comparative Analysis. *Eur Urol* 71:766–773
90. Krak NC, Boellaard R, Hoekstra OS, Twisk JWR, Hoekstra CJ, Lammertsma AA (2005) Effects of ROI definition and reconstruction method on quantitative outcome and applicability in a response monitoring trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32:294–301
91. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, Weis M, Verburg FA, Mottaghy F, Kopka K, Apostolidis C, Haberkorn U, Morgenstern A (2016) 225Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med* 57:1941–1944
92. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, Hohenfellner M, Giesel FL, Haberkorn U, Morgenstern A (2018) Targeted α -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with 225Ac-PSMA-617: Swimmer-Plot Analysis Suggests Efficacy Regarding Duration of Tumor Control. *J Nucl Med* 59:795–802

93. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, Baum R, Bozkurt MF, Czernin J, Delgado Bolton RC, Ezziddin S, Forrer F, Hicks RJ, Hope TA, Kabasakal L, Konijnenberg M, Kopka K, Lassmann M, Mottaghy FM, Oyen W, Rahbar K, Schöder H, Virgolini I, Wester H-J, Bodei L, Fanti S, Haberkorn U, Herrmann K (2019) EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-labelled PSMA-ligands (¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46:2536–2544
94. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Carlson TP, Klein EA (2004) Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58:25–33
95. Lakhani A, Khan SR, Bharwani N, Stewart V, Rockall AG, Khan S, Barwick TD (2017) FDG PET/CT Pitfalls in Gynecologic and Genitourinary Oncologic Imaging. *RadioGraphics* 37:577–594
96. Lamba R, McGahan JP, Corwin MT, Li C-S, Tran T, Seibert JA, Boone JM (2014) CT Hounsfield Numbers of Soft Tissues on Unenhanced Abdominal CT Scans: Variability Between Two Different Manufacturers' MDCT Scanners. *AJR Am J Roentgenol* 203:1013–1020
97. Lang Erich K., Macchia Richard J., Thomas Raju, Ruiz-Deya Gilberto, Watson Richard A., Richter Frank, Irwin Robert, Marberger Michael, Mydlo Jack, Lechner Gerhard, Cho Kyunghee C., Gayle Brian (2002) Computerized tomography tailored for the assessment of microscopic hematuria. *J Urol* 167:547–554
98. Lin EC, Alavi A (2011) *PET and PET/CT: A Clinical Guide*. Thieme, Stuttgart
99. Loeb S, Roehl KA, Viprakasit DP, Catalona WJ (2008) Long-term rates of undetectable PSA with initial observation and delayed salvage radiotherapy after radical prostatectomy. *Eur Urol* 54:88–94
100. López-Gandul S, Pérez-Moure G, García-Garzón JR, Soler-Peter M, Simó-Perdigó M, Lomeña F (2006) Intravenous Furosemide Injection During ¹⁸F-FDG PET Acquisition. *J Nucl Med Technol* 34:228–231
101. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Gallopin M, Musilli N, Bellandi F (2012) Persistent renal damage after contrast-induced acute kidney injury: incidence, evolution, risk factors, and prognosis. *Circulation* 125:3099–3107
102. Mannweiler S, Amersdorfer P, Trajanoski S, Terrett JA, King D, Mehes G (2009) Heterogeneity of Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Expression in Prostate Carcinoma with Distant Metastasis. *Pathol Oncol Res* 15:167–172
103. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, Wester H-J, Heck M, Kübler H, Beer AJ, Schwaiger M, Eiber M (2016) Diagnostic Efficacy of ⁶⁸Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *J Urol* 195:1436–1443
104. Mazzone E, Preisser F, Nazzani S, Tian Z, Bandini M, Gandaglia G, Fossati N, Soulières D, Graefen M, Montorsi F, Shariat SF, Saad F, Briganti A, Karakiewicz PI

- (2018) Location of Metastases in Contemporary Prostate Cancer Patients Affects Cancer-Specific Mortality. *Clin Genitourin Cancer* 16:376–384
105. Meißner S, Janssen J-C, Prasad V, Diederichs G, Hamm B, Brenner W, Makowski MR (2019) Accuracy of standard clinical 3T prostate MRI for pelvic lymph node staging: Comparison to 68 Ga-PSMA PET-CT. *Sci Rep* 9:1–10
106. Metcalfe MJ, Troncoso P, Guo CC, Chen H-C, Bozkurt Y, Ward JF, Pisters LL (2017) Salvage prostatectomy for post-radiation adenocarcinoma with treatment effect: Pathological and oncological outcomes. *Can Urol Assoc J* 11:277–284
107. Moloney F, James K, Twomey M, Ryan D, Grey TM, Downes A, Kavanagh RG, Moore N, Murphy MJ, Bye J, Carey BW, McSweeney SE, Deasy C, Andrews E, Shanahan F, Maher MM, O'Connor OJ (2018) Low-dose CT imaging of the acute abdomen using model-based iterative reconstruction: a prospective study. *Emerg Radiol* 26:169–177
108. Morcos SK (2007) Computed tomography urography technique, indications and limitations: *Curr Opin Urol* 17:56–64
109. Morton RP, Reynolds RM, Ramakrishna R, Levitt MR, Hopper RA, Lee A, Browd SR (2013) Low-dose head computed tomography in children: a single institutional experience in pediatric radiation risk reduction: clinical article. *J Neurosurg Pediatr* 12:406–410
110. Nahmias C, Wahl LM (2008) Reproducibility of Standardized Uptake Value Measurements Determined by 18F-FDG PET in Malignant Tumors. *J Nucl Med* 49:1804–1808
111. Namasivayam S, Kalra MK, Torres WE, Small WC (2006) Adverse Reactions to Intravenous Iodinated Contrast Media: An Update. *Curr Probl Diagn Radiol* 35:164–169
112. Nikolic O, Stojanovic S, Till V, Basta-Nikolic M, Petrovic K, Vucaj-Cirilovic V (2011) Multislice computed tomography urography in the diagnosis of urinary tract diseases. *Vojnosanit Pregl* 68:417–422
113. Nolte-Ernsting C, Staatz G, Wildberger J, Adam G (2003) MR-Urographie und CT-Urographie: Prinzipien, Untersuchungstechniken, Anwendungsmöglichkeiten. *Fortschr Röntgenstr* 175:211–222
114. Nolte-Ernsting C, Cowan N (2006) Understanding multislice CT urography techniques: many roads lead to Rome. *Eur Radiol* 16:2670–2686
115. O'Connor OJ, Maher MM (2010) CT Urography. *Am J Roentgenol* 195:320–324
116. Oh SW, Cheon GJ (2018) Prostate-Specific Membrane Antigen PET Imaging in Prostate Cancer: Opportunities and Challenges. *Korean J Radiol* 19:819–831
117. Parker C (2004) Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. *Lancet Oncol* 5:101–106
118. Parker C (2005) The Scandinavian prostate cancer group study: the case for conservative management. *BJU International* 96:952–953

119. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland ØS, Sartor O (2013) Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 369:213–223
120. Patil N, Gaitonde K (2016) Clinical Perspective of Prostate Cancer. *Top Magn Reson Imaging* 25:103–108
121. Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, Bolton D, Lawrentschuk N (2016) Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 70:926–937
122. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI (2013) Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int* 111:753–760
123. Potenta SE, D'Agostino R, Sternberg KM, Tatsumi K, Perusse K (2015) CT Urography for Evaluation of the Ureter. *RadioGraphics* 35:709–726
124. Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, Tauber R, Retz M, Heck M, Tamaki N, Schwaiger M, Maurer T, Eiber M (2016) Comparison of bone scintigraphy and 68Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 43:2114–2121
125. Rahbar K, Ahmadzadehfar 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* 58:85–90
126. Rahbar K, Weckesser M, Ahmadzadehfar H, Schäfers M, Stegger L, Bögemann M (2018) Advantage of 18F-PSMA-1007 over 68Ga-PSMA-11 PET imaging for differentiation of local recurrence vs. urinary tracer excretion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 45:1076–1077
127. Rajasekaran AK, Anilkumar G, Christiansen JJ (2005) Is prostate-specific membrane antigen a multifunctional protein? *Am J Physiol Cell Physiol* 288:975–981
128. Raju S, Kumar R, Goyal H, Kumar S, Sharma A, Bal C (2018) Diuretic 68Ga-PSMA PET/CT: Evaluation of a Novel technique in Prostate Carcinoma. *J Nucl Med* 59:1458–1458
129. Raman SP, Mahesh M, Blasko RV, Fishman EK (2013) CT Scan Parameters and Radiation Dose: Practical Advice for Radiologists. *J Am Coll Radiol* 10:840–846
130. Rao AR, Motiwala HG, Karim OMA (2008) The discovery of prostate-specific antigen. *BJU International* 101:5–10
131. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2017) Krebs in Deutschland für 2013/2014. 11. Auflage, Berlin

132. Rodríguez-Vigil B, Gómez-León N, Pinilla I, Hernández-Maraver D, Coya J, Martín-Curto L, Madero R (2006) PET/CT in Lymphoma: Prospective Study of Enhanced Full-Dose PET/CT Versus Unenhanced Low-Dose PET/CT. *J Nucl Med* 47:1643–1648
133. Rowe S, Gorin M, Allaf M, Pienta K, Tran P, Pomper M, Ross A, Cho S (2016) PET imaging of prostate-specific membrane antigen in prostate cancer: current state of the art and future challenges. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 19:223–230
134. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PFA, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van Poppel H, Mukherjee SD, Suttman H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efstathiou E, Pantuck A, Winquist E, Higano CS, Taplin M-E, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE, COU-AA-302 Investigators (2013) Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 368:138–148
135. Sanchez-Crespo A (2013) Comparison of Gallium-68 and Fluorine-18 imaging characteristics in positron emission tomography. *Appl Radiat Isot* 76:55–62
136. Sandgren K, Johansson L, Axelsson J, Jonsson J, Ögren M, Ögren M, Andersson M, Strandberg S, Nyholm T, Riklund K, Widmark A (2019) Radiation dosimetry of [68Ga]PSMA-11 in low-risk prostate cancer patients. *EJNMMI Phys* 6:2
137. Schäfer M, Bauder-Wüst U, Leotta K, Zoller F, Mier W, Haberkorn U, Eisenhut M, Eder M (2012) A dimerized urea-based inhibitor of the prostate-specific membrane antigen for 68Ga-PET imaging of prostate cancer. *EJNMMI Res* 2:23
138. Schiebler TH, Korf H-W (2007) *Abdomen und Pelvis*. Steinkopff, Heidelberg
139. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Määtänen L, Lilja H, Denis LJ, Recker F, Paez A, Bangma CH, Carlsson S, Puliti D, Villers A, Rebillard X, Hakama M, Stenman U-H, Kujala P, Taari K, Aus G, Huber A, van der Kwast T, van Schaik R RHN, de Koning HJ, Moss SM, Auvinen A (2014) The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer – Prostate Cancer Mortality at 13 Years of Follow-up. *Lancet* 384:2027–2035
140. Schwenck J, Rempp H, Reischl G, Kruck S, Stenzl A, Nikolaou K, Pfannenberger C, la Fougère C (2017) Comparison of 68Ga-labelled PSMA-11 and 11C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 44:92–101
141. Siemens Medical Solutions USA, Inc. *Inside Biograph mCT - The technologies behind the worlds first molecular CT*.
142. Silverman SG, Leyendecker JR, Amis ES (2009) What Is the Current Role of CT Urography and MR Urography in the Evaluation of the Urinary Tract? *Radiology* 250:309–323
143. Singh J, Daftary A (2008) Iodinated Contrast Media and Their Adverse Reactions. *J Nucl Med Technol* 36:69–74
144. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, Kim KP, Mahesh M, Gould R, de Gonzalez AB, Miglioretti DL (2009) Radiation Dose Associated with Common

- Computed Tomography Examinations and the Associated Lifetime Attributable Risk of Cancer. *Arch Intern Med* 169:2078–2086
145. Solomon R (2014) Contrast Media: Are There Differences in Nephrotoxicity among Contrast Media? *Biomed Res Int* 2014:934947
146. Spohn F, Radtke JP, Düwel C, Eiber M, Körber S, Gasch C, Kratochwil C, Haberkorn U, Hohenfellner M, Debus J, Giesel FL (2019) Aktueller Stand der PSMA-PET-Diagnostik beim Prostatakarzinom. *Radiopraxis* 12:1–14
147. 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* 317:909–916
148. 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* 141:1076–1083
149. Surti S (2015) Update on time-of-flight PET imaging. *J Nucl Med* 56:98–105
150. Swanson GP, Hubbard JK (2013) A Better Understanding of Lymphatic Drainage of the Prostate With Modern Imaging and Surgical Techniques. *Clin Genitourin Cancer* 11:431–440
151. Sweat SD, Pacelli A, Murphy GP, Bostwick DG (1998) Prostate-specific membrane antigen expression is greatest in prostate adenocarcinoma and lymph node metastases. *Urology* 52:637–640
152. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong Y-N, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS (2015) Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 373:737–746
153. Szabo Z, Mena E, Rowe SP, Plyku D, Nidal R, Eisenberger MA, Antonarakis ES, Fan H, Dannals RF, Chen Y, Mease RC, Vranesic M, Bhatnagar A, Sgouros G, Cho SY, Pomper MG (2015) Initial Evaluation of [¹⁸F]DCFPyL for Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)-Targeted PET Imaging of Prostate Cancer. *Mol Imaging Biol* 17:565–574
154. Takeuchi M, Konrad AJ, Kawashima A, Boorjian SA, Takahashi N (2015) CT Urography for Diagnosis of Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: Are Both Nephrographic and Excretory Phases Necessary? *Am J Roentgenol* 205:320–327
155. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA, TAX 327 Investigators (2004) Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 351:1502–1512
156. Thie JA (2004) Understanding the Standardized Uptake Value, Its Methods, and Implications for Usage. *J Nucl Med* 45:1431–1434
157. Thomsen HS, Bush WH (1998) Adverse Effects of Contrast Media. *Drug-Safety* 19:313–324

158. Tippins RB, Torres WE, Baumgartner BR, Baumgarten DA (2000) Are screening serum creatinine levels necessary prior to outpatient CT examinations? *Radiology* 216:481–484
159. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A (2015) Global cancer statistics, 2012. *J Urol* 65:87–108
160. Townsend DW, Beyer T (2002) A combined PET/CT scanner: the path to true image fusion. *BJR* 75:24–30
161. Umbricht CA, Benešová M, Schmid RM, Türler A, Schibli R, van der Meulen NP, Müller C (2017) ⁴⁴Sc-PSMA-617 for radiotheragnostics in tandem with ¹⁷⁷Lu-PSMA-617—preclinical investigations in comparison with ⁶⁸Ga-PSMA-11 and ⁶⁸Ga-PSMA-617. *EJNMMI Res* 7:9
162. Vallabhajosula S, Kuji I, Hamacher KA, Konishi S, Kostakoglu L, Kothari PA, Milowski MI, Nanus DM, Bander NH, Goldsmith SJ (2005) Pharmacokinetics and biodistribution of ¹¹¹In- and ¹⁷⁷Lu-labeled J591 antibody specific for prostate-specific membrane antigen: prediction of ⁹⁰Y-J591 radiation dosimetry based on ¹¹¹In or ¹⁷⁷Lu? *J Nucl Med* 46:634–641
163. Van Der Molen AJ, Cowan NC, Mueller-Lisse UG, Nolte-Ernsting CCA, Takahashi S, Cohan RH, CT Urography Working Group of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR) (2007) CT urography: definition, indications and techniques. A guideline for clinical practice. *Eur Radiol* 18:4–17
164. Velikyan I (2013) Prospective of ⁶⁸Ga-Radiopharmaceutical Development. *Theranostics* 4:47–80
165. 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 [⁶⁸Ga]PSMA-HBED-CC PET/CT in relation to PSA levels, PSA doubling time and Gleason score. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 43:397–403
166. Vogl TJ, Balzer JO (2011) Diagnostische und interventionelle Radiologie. 1. Auflage. Springer, Berlin
167. von Eyben FE, Roviello G, Kiljunen T, Uprimny C, Virgolini I, Kairemo K, Joensuu T (2018) Third-line treatment and ¹⁷⁷Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 45:496–508
168. Wang D, Foran DJ, Ren J, Zhong H, Kim IY, Qi X (2015) Exploring Automatic Prostate Histopathology Image Gleason Grading via Local Structure Modeling. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2015:2649–2652
169. Wang G, Vannier MW (1999) The effect of pitch in multislice spiral/helical CT. *Medical Physics* 26:2648–2653
170. Will L, Giesel FL, Freitag MT, Berger AK, Mier W, Kopka K, Koerber SA, Rathke H, Kremer C, Kratochwil C, Kauczor H-U, Haberkorn U, Weber TF (2017) Integration of CT urography improves diagnostic confidence of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT in prostate cancer patients. *Cancer Imaging* 17:30

171. Winkler NT (1980) ALARA concept--now a requirement. *Radiol Technol* 51:525
172. Wright GL, 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* 48:326–334
173. Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK, Dwivedi SN, Bal C (2019) Radioligand Therapy With ¹⁷⁷Lu-PSMA for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Roentgenol* 213:275–285
174. Yilmaz B, Turkay R, Colakoglu Y, Baytekin HF, Ergul N, Sahin S, Tugcu V, Inci E, Tasci AI, Cermik TF (2019) Comparison of preoperative locoregional Ga-68 PSMA-11 PET-CT and mp-MRI results with postoperative histopathology of prostate cancer. *The Prostate* 79:1007–1017
175. Young S-M, Bansal P, Vella ET, Finelli A, Levitt C, Loblaw A (2015) Systematic review of clinical features of suspected prostate cancer in primary care. *Can Fam Physician* 61:26–35
176. Zarzour JG, Galgano S, McConathy J, Thomas JV, Rais-Bahrami S (2017) Lymph node imaging in initial staging of prostate cancer: An overview and update. *World J Radiol* 9:389–399
177. Zeegers MPA, Jellema A, Ostrer H (2003) Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer* 97:1894–1903
178. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.0, 2018, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 17.11.2018).
179. Fachinformation Solustrast 370. Stand 17.01.2019. Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz, Deutschland. Zulassungsnummer: 4378.02.00. URL: https://imaging.bracco.com/sites/braccoimaging.com/files/technica_sheet_pdf/de-de-2016-04-30-spc-solustrast-370.pdf.
180. Fachinformation Imeron. Stand 17.01.2019. Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz, Deutschland. Zulassungsnummer (Imeron 400 MCT): 30699.05.00. URL: https://imaging.bracco.com/sites/braccoimaging.com/files/technica_sheet_pdf/de-de-2018-11-15-spc-Imeron.pdf.

7 Abkürzungsverzeichnis

¹⁸ F-DCFBC	(N-[N-[(S)-1,3-dicarboxypropyl]carbamoyl]-4-F-fluorobenzyl-L-cysteine)
¹⁸ F-DCFPyL	2-(3-{1-carboxy-5-[(6-[(¹⁸ F]fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-pentyl}-ureido)-pentanedioic acid
⁶⁸ Ga-PSMA-11	Glu-NH-CO-NH-Lys-(Ahx)- ⁶⁸ Ga-(HBED-CC)
Ac	Actinium
AS.....	Aminosäure
Bq	Becquerel
CT.....	Computertomographie
CTU	CT-Urographie
dl.....	Deziliter
DS _{CTU}	differentiation support by CT urography
e. V.	eingetragener Verein
EANM	Europäische Vereinigung für Nuklearmedizin
EARL	European Association of Nuclear Medicine Research Limited
engl.....	englisch
EUA	excretory ureteral accumulation
F	Fluor
FDG.....	Fluordesoxyglucose
FOV	field of view
Ga.....	Gallium
Ge.....	Germanium
GFR.....	glomeruläre Filtrationsrate
hCTU	hilfreiche CTU
HE	Hounsfield-Einheiten
HOCM	high-osmolality contrast media
HWZ	Halbwertszeit
IOCM	isoosmolality contrast media
keV	Kiloelektronenvolt
kg.....	Kilogramm
kV	Kilovolt
kVp	peak kilovoltage
L	Liter
lat.....	lateinisch

Abkürzungsverzeichnis

LKM	Lymphknotenmetastase
LOCM	low-osmolality contrast media
LSO	lutetium oxyorthosilicate
Lu	Lutetium
LYSO	lutetium-yttrium oxyorthosilicate
mAs	Milliamperesekunde
MBq	Megabecquerel
mCRPC	metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
MeV	Megaelektronenvolt
mg	Milligramm
mHSPC	metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
MIP	Maximumintensitätsprojektion
ml	Milliliter
mosm/kg	Osmolalität
MRT	Magnetresonanztomographie
mSv	Millisievert
mU	Milli-Unit
n	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
ng	Nanogramm
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drugs
OL	opacification level
OSEM	ordered subset expectation maximization
p	Wahrscheinlichkeit
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PPT	potentiell pathologische Traceranreicherung
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
ROI	Region of Interest
rPPT	relevante potentiell pathologische Traceranreicherung
SD	Standardabweichung
SNMMI	Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
SUV	standardized uptake value
vgl.	vergleiche
Z. n.	Zustand nach
Zn	Zink

8 Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Verlauf des Ureters im Becken sowie Darstellung der Lymphabflusswege und Lymphknoten (grün)..... 6
- Abbildung 2:** Fließschema für die wichtigsten Therapieoptionen bei der Behandlung des Prostatakarzinoms (BCR = biochemisches Rezidiv; mHSPC = metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; mCRPC = metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; OP = operative Therapie). 8
- Abbildung 3:** Funktionsweise eines PET-Scanners. 13
- Abbildung 4:** Schema zur Darstellung der einzelnen SUV-Parameter. Hohe Werte sind gelb, niedrige Werte sind dunkelrot dargestellt..... 14
- Abbildung 5:** Struktur des Prostataspezifischen Membranantigens. In Klammern sind die Nummern der Aminosäuren angegeben (AS = Aminosäure) [127]. 18
- Abbildung 6:** Chemische Struktur von ^{68}Ga -PSMA. Der rote Kreis markiert das PSMA-Bindungsmotiv [40,61]. 19
- Abbildung 7:** Unauffälliger ^{68}Ga -PSMA-11 PET-Befund in der Maximumintensitätsprojektion (MIP) mit typischer physiologischer Verteilung des Radiopharmakons. Die Ausscheidung des Tracers über einen langstreckigen Verlauf im Ureter ist deutlich zu erkennen. 20
- Abbildung 8:** Fließdiagramm zur Identifikation geeigneter Patienten (BCR = Biochemisches Rezidiv, GFR = Glomeruläre Filtrationsrate, TSH = Schilddrüsen-stimulierendes Hormon). 26
- Abbildung 9:** Bereichsgrenzen und Beispiele für die OL. Die Harnleiter sind mit grünen Pfeilen gekennzeichnet (OL = opacification level; HE_{max} = maximalen Hounsfield-Einheiten im Ureter)..... 30
- Abbildung 10:** Beispiel für eine [a] LKM [b] EUA mit einem DS_{CTU} von 0 (CT-Urographie nicht hilfreich). Der rote Pfeil markiert die Traceranreicherung, der grüne Pfeil den Ureter (LKM = Lymphknotenmetastase; EUA = excretory ureteral accumulation; DS_{CTU} = differentiation support by CT urography). 34
- Abbildung 11:** Beispiel für eine [a] LKM [b] EUA mit einem DS_{CTU} von 1 (CT-Urographie hilfreich zur Verifizierung der präsumtiven Interpretation des befundenden Arztes). Der rote Pfeil markiert die Traceranreicherung, der grüne Pfeil den Ureter (LKM = Lymphknotenmetastase; EUA = excretory ureteral accumulation; DS_{CTU} = differentiation support by CT urography). 35

- Abbildung 12:** Beispiel für eine [a] LKM [b] EUA mit einem DS_{CTU} von 2 (Unterscheidung zwischen Lymphknotenmetastase und Traceranreicherung im Ureter ohne CT-Urographie kritisch). Der rote Pfeil markiert die Traceranreicherung, der grüne Pfeil den Ureter (LKM = Lymphknotenmetastase; EUA = excretory ureteral accumulation; DS_{CTU} = differentiation support by CT urography). 36
- Abbildung 13:** Beispiel für eine [a] LKM [b] EUA mit einem DS_{CTU} von 3 (Zuordnung der Traceranreicherung ohne CT-Urographie nicht möglich). Der rote Pfeil markiert die Traceranreicherung, der grüne Pfeil den Ureter (LKM = Lymphknotenmetastase; EUA = excretory ureteral accumulation; DS_{CTU} = differentiation support by CT urography). 37
- Abbildung 14:** Verteilung von LKM und EUA in Bezug zum jeweiligen Uretersegment (LKM = Lymphknotenmetastase; EUA = excretory ureteral accumulation). 41
- Abbildung 15:** Beispiel für die erfolgreiche Kontrastierung des Ureters über dessen gesamten Verlauf. Aufnahme in Coronarebene mit einer Schichtdicke von 30 mm. 42
- Abbildung 16:** Vergleich des SUV_{max} von LKM und EUA. Ein Ausreißer (LKM mit $SUV_{max} = 130$) wurde zur besseren Übersicht nicht dargestellt (LKM = Lymphknotenmetastase; EUA = excretory ureteral accumulation). 43
- Abbildung 17:** Vergleich des SUV_{mean} von LKM und EUA. Ein Ausreißer (LKM mit $SUV_{mean} = 84,8$) wurde zur besseren Übersicht nicht dargestellt (LKM = Lymphknotenmetastase; EUA = excretory ureteral accumulation). 43
- Abbildung 18:** Boxplots zum Vergleich des HE_{max} von LKM und EUA (LKM = Lymphknotenmetastase; EUA = excretory ureteral accumulation; HE_{max} = maximalen Hounsfield-Einheiten). 44
- Abbildung 19:** Lokalisation und vergebenener DS_{CTU} für LKM und EUA (LKM = Lymphknotenmetastase; EUA = excretory ureteral accumulation). 45
- Abbildung 20:** Boxplot zum Vergleich des SUV_{max} der einzelnen Subgruppen des DS_{CTU} . Ein Ausreißer (LKM mit $SUV_{max} = 130$) wurde zur besseren Übersicht nicht dargestellt (DS_{CTU} = differentiation support by CT urography; LKM = Lymphknotenmetastase). 46
- Abbildung 21:** Boxplot zum Vergleich des SUV_{mean} der einzelnen Subgruppen des DS_{CTU} . Ein Ausreißer (LKM mit $SUV_{mean} = 84,8$) wurde zur besseren Übersicht nicht dargestellt (DS_{CTU} = differentiation support by CT urography, LKM = Lymphknotenmetastase). 46
- Abbildung 22:** Boxplots zum Vergleich des Abstandes einer LKM zum Ureter (LKM = Lymphknotenmetastase; DS_{CTU} = differentiation support by CT urography). 47
- Abbildung 23:** Boxplots zum Vergleich des HE_{max} (HE_{max} = maximalen Hounsfield-Einheiten; DS_{CTU} = differentiation support by CT urography). 48

Abbildung 24: Prozent der Übereinstimmung bei zweifacher Vergabe des DS_{CTU} durch die gleiche Person (DS_{CTU} = differentiation support by CT urography)..... 49

Abbildung 25: Prozent der Übereinstimmung bei Vergabe des DS_{CTU} durch drei verschiedene Personen (DS_{CTU} = differentiation support by CT urography)..... 50

Abbildung 26: Lokalisation der LKM (rot) und EUA (grün) mit einer hilfreichen CT-Urographie (DS_{CTU} ≥ 2, OL ≥ 1) (LKM = Lymphknotenmetastase; EUA = excretory ureteral accumulation; DS_{CTU} = differentiation support by CT urography; OL = opacification level; hCTU = hilfreiche CT-Urographie). 53

Abbildung 27: Fließschema zur Darstellung der möglichen diskrepanten Therapie aufgrund eines differenten Befundes, der durch eine falsche Interpretation von LKM oder EUA hervorgerufen wird (LKM = Lymphknotenmetastase; EUA = excretory ureteral accumulation; DS_{CTU} = differentiation support by CT urography; OL = opacification level). 56

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Effektive Dosis für routinemäßige CT-Untersuchung der jeweiligen Körperregion [144]. Die genauen Dosen sind abhängig von der jeweiligen Fragestellung und der Aufnahmemethode.....	15
Tabelle 2: Beispiele für Hounsfield-Einheiten wichtiger Gewebearten [73,82,96,166].	17
Tabelle 3: Kriterien zur Vergabe des DS _{CTU}	31
Tabelle 4: Relevante Charakteristika im untersuchten Kollektiv (MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Z. n. = Zustand nach).....	39
Tabelle 5: Tumorausbreitung im Patientenkollektiv (LKM = Lymphknotenmetastase; M ₀ = keine Fernmetastasen; M ₁ = Fernmetastasen; N ₀ = keine Lymphknotenmetastasen; N ₁ = Lymphknotenmetastasen vorhanden).....	40
Tabelle 6: Vergebener DS _{CTU} und OL für [a] LKM und [b] EUA mit Darstellung von absoluten und relativen Häufigkeiten. Fälle mit hCTU (DS _{CTU} ≥ 2, OL ≥ 1) sind markiert (*) (LKM = Lymphknotenmetastase; EUA = excretory ureteral accumulation; DS _{CTU} = differentiation support by CT urography; OL = opacification level; hCTU = hilfreiche CT-Urographie).	52
Tabelle 7: Gesamttumorausdehnung im untersuchten Kollektiv sowie Darstellung der Untersuchungen mit mindestens einer rPPT mit einem DS _{CTU} ≥ 1. Fälle, in denen zudem eine (hCTU (Definition: DS _{CTU} ≥ 2, OL ≥ 1) vorlag, sind fett gedruckt. Fälle mit einem möglichen relevanten Einfluss der CT-Urographie auf die weitere Therapie des Patienten sind gekennzeichnet (*) (LKM = Lymphknotenmetastase; EUA = excretory ureteral accumulation; DS _{CTU} = differentiation support by CT urography; OL = opacification level; hCTU = hilfreiche CT-Urographie; rPPT = relevante potentiell pathologische Traceranreicherung; N ₀ = keine Lymphknotenmetastasen; N ₁ = Lymphknotenmetastasen vorhanden; M ₀ = keine Fernmetastasen; M ₁ = Fernmetastasen).	54

10 Danksagung

Ohne die Unterstützung zahlreicher Personen wäre die Dissertation in dieser Form nicht umsetzbar gewesen. Für die Hilfe dabei möchte ich mich an dieser Stelle bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Samer Ezziddin für die Überlassung des Themas und die Hilfe bei der Umsetzung der Arbeit.

Hervorzuheben ist die sehr gute Betreuung während der Dissertation durch Dr. med. Florian Rosar, der mir stets bei meinen zahlreichen Fragen und Problemen weiterhalf. Auch gilt mein Dank Martin Ries für die Unterstützung im Rahmen dieser Arbeit bei der Datenerhebung.

Ich möchte mich bei allen weiteren ärztlichen und nicht-ärztlichen Mitarbeitern der Klinik für Nuklearmedizin in Homburg bedanken, die ich immer um Rat fragen konnte und die stets bereit waren mir bestmöglich weiterzuhelfen.

Darüber hinaus möchte ich meinen Eltern Doris und Reinhold Hügler für die Unterstützung in der Zeit des Studiums und während der Verfassung dieser Dissertation danken.

11 Publikationen

Wissenschaftliche Originalartikel:

Rosar, Florian & **Hügler, Martin** & Ries, Martin & Bartholomä, Mark & Maus, Stephan & Fries, Peter & Khreish, Fadi & Ezziddin, Samer. (2020). Benefit of including CT urography in 68Ga-PSMA-11 PET/CT with low-dose CT: first results from a larger prostate cancer cohort analysis. Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 10.23736/S1824-4785.20.03224-0.

Kongressbeiträge:

F. Rosar, **M. Hügle**, M. Ries, S. Maus, M. Bartholomä, T. Stemler, H. Bohnenberger, P. Fries, F. Khreish, S. Ezziddin. OP-041 Benefit of CT urography in ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET with low dose CT [Rapid Fire Session Presentation]. 32nd Annual EANM Congress, Barcelona, Spain, 2019.

F. Rosar, **M. J. Hügle**, M. Ries, M. Bartholomä, S. Maus, T. Stemler, F. Khreish, S. Ezziddin. P55 Benefit der implementierten CT-Urographie in die Ga-68-PSMA-11 PET/CT: Erste Resultate in 247 Patienten [ePoster]. 58. DGN-Jahrestagung, Digital, 2020.

12 Lebenslauf