

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

***Der diagnostische Nutzen der <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC  
PET/CT in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms***

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dorothea Franziska Herzogenrath, geb. Schmidt,

aus

Neustadt an der Weinstraße

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Peter Bartenstein

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Sebastian Lehner  
apl. Prof. Dr. Clemens Cyran

Mitbetreuung durch: Prof. Dr. med. Wolfgang Fendler

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 31.03.2022

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht:

Fendler, W.P., Schmidt, D.F., Wenter, V., Thierfelder, K.M., Zach, C., Stief, C., Bar-  
tenstein, P., Kirchner, T., Gildehaus, F.J., Gratzke, C., Faber, C.

<sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT Detects the Location and Extent of Primary Prostate Cancer.

J. Nucl. Med. 57 (2016) 1720-1725

# Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung .....	6
Abbildungsverzeichnis .....	7
Tabellenverzeichnis .....	8
Abkürzungsverzeichnis .....	9
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>11</b>
1.1. Grundlagen des Prostatakarzinoms .....	11
1.1.1. Epidemiologie und Risikofaktoren .....	11
1.1.2. Anatomie der Prostata .....	11
1.1.3. Pathologie des Prostatakarzinoms .....	12
1.1.4. Diagnostik des Prostatakarzinoms .....	13
1.1.4.1. Klinische Diagnostik des Prostatakarzinoms .....	14
1.1.4.2. Klinisches Staging .....	16
1.1.4.2.1. T-Staging .....	17
1.1.4.2.2. N-Staging .....	18
1.1.4.2.3. M-Staging .....	18
1.1.5. Therapie des Prostatakarzinoms .....	19
1.2. Grundlagen der Bildgebung .....	19
1.2.1. Computertomographie .....	19
1.2.2. Positronen-Emissions-Tomographie .....	20
1.2.2.1. Grundlagen der Positronen-Emissions-Tomographie .....	20
1.2.2.2. Radiopharmazie .....	21
1.2.2.3. Gerätetechnik und Bildentstehung .....	21
1.2.2.4. Schwächungskorrektur .....	23
1.2.2.5. Quantifizierung .....	23
1.2.2.6. Integrierte Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie .....	24
1.3. Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie in der Prostatakarzinomdiagnostik .....	25
1.3.1. Stellenwert der Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie in der Prostatakarzinomdiagnostik .....	25
1.3.2. Prostataspezifisches Membranantigen in der Prostatakarzinomdiagnostik .....	26
1.3.2.1. Grundlagen des prostataspezifischen Membranantigens .....	26
1.3.2.1.1. Aufbau des prostataspezifischen Membranantigens .....	26
1.3.2.1.2. Funktion des prostataspezifischen Membranantigens .....	26
1.3.2.1.3. Vorkommen des prostataspezifischen Membranantigens .....	27
1.3.2.2. Antikörper des prostataspezifischen Membranantigens .....	27
1.3.2.3. Liganden des prostataspezifischen Membranantigens .....	28
1.3.2.4. <sup>68</sup> Ga-PSMA-HBED-CC .....	28
1.4. Fragestellung .....	32
<b>2. Patienten und Methoden .....</b>	<b>33</b>
2.1. Studienpopulation mit Ein- und Ausschlusskriterien .....	33
2.2. Retrospektive Datenverarbeitung .....	35

2.3.	<sup>68</sup> Ga-PSMA-HBED-CC und Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie Bildgebung .....	35
2.4.	Prostatasegmente .....	37
2.5.	Histopathologie.....	38
2.6.	Bildanalyse .....	40
2.7.	Statistische Analyse .....	43
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>45</b>
3.1.	Eigenschaften der Studienkohorte .....	45
3.2.	Genauigkeit der Erkennung von positiven Segmenten bei der Prostatektomiegruppe .....	47
3.3.	Genauigkeit des Vorhersagens der segmentalen Tumorlast bei der Prostatektomiegruppe .....	51
3.4.	Genauigkeit auf Patienten-Niveau bei der Prostatektomiegruppe.....	53
3.5.	Genauigkeit der Erkennung einer Infiltration von Samenblasen und umgebender Organe bei der Prostatektomiegruppe .....	53
3.6.	Gleason-Score Vergleich von Biopsie und Präparat bei der Prostatektomiegruppe .....	56
3.7.	Korrelation der maximalen Standardized Uptake Values mit Werten des prostataspezifischen Antigens und Gleason-Scores der Biopsie der Gesamtgruppe.....	57
<b>4.</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>59</b>
4.1.	Genauigkeit der Erkennung von positiven Segmenten bei der Prostatektomiegruppe .....	59
4.2.	Genauigkeit des Vorhersagens der segmentalen Tumorlast bei der Prostatektomiegruppe .....	63
4.3.	Genauigkeit auf Patienten-Niveau bei der Prostatektomiegruppe.....	64
4.4.	Genauigkeit der Erkennung einer Infiltration von Samenblasen und umgebender Organe bei der Prostatektomiegruppe .....	65
4.5.	Gleason-Score Vergleich von Biopsie und Präparat bei der Prostatektomiegruppe .....	65
4.6.	Maximaler Standardized Uptake Value, prostataspezifischer Antigen-Wert und Gleason-Scores bei der Gesamtgruppe.....	67
4.7.	Schwächen des Studiendesigns.....	69
	Literaturverzeichnis.....	71
	Danksagung.....	80
	Eidesstattliche Versicherung .....	81
	Publikationsliste .....	82

## Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist die zweithäufigste Krebsneuerkrankung bei Männern in Deutschland. Zur Therapieplanung ist die Primärdiagnostik entscheidend. Die aktuell angewendete Bildgebung zeigt jedoch eine hohe Interobserver-Variabilität sowie niedrige Sensitivitäten oder mäßige Spezifitäten. Die PET/CT mit dem <sup>68</sup>Gallium markierten Liganden des prostataspezifischen Membranantigens (<sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC PET/CT) konnte in vorherigen Studien das Prostatakarzinom mit hoher Genauigkeit lokalisieren. Ziel dieser retrospektiven Studie war daher, die Genauigkeit der <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT bei der Primärdiagnostik zu untersuchen. Hierzu wurde eine Studienkohorte (n = 47) mit bioptisch gesichertem Prostatakarzinom ohne Vortherapie analysiert.

In der Gesamtgruppe wurde der maximale Standardized Uptake Value (SUV<sub>max</sub>) der Prostata mit dem bioptischen Gleason-Score und dem prostataspezifischen Antigen im Serum korreliert. Hier wurden keine signifikanten Korrelationen festgestellt.

Eine Subgruppe (n = 21) erhielt im Median 4 Tage nach der PET/CT-Aufnahme eine Prostatektomie. Basierend auf einem vordefinierten 6-Segmente-Modell wurde in dieser Gruppe histopathologisch sowie in der PET/CT durch verschiedene Cut-off-Werte die segmentale Tumorlast ermittelt und miteinander korreliert. Zudem wurde die Infiltration der Samenblasen und das extrakapsuläre Wachstum analysiert. Histopathologisch tumorfreie Segmente wiesen in der PET/CT einen signifikant niedrigeren SUV<sub>max</sub> ( $4,9 \pm 2,9$ ; n = 26 von 100, 21 %) auf als befallene Segmente ( $11,8 \pm 7,6$ ; n = 100 von 126, 79 %). Die Receiver Operating Characteristic-Analyse ergab eine Area Under the Curve von 0,84 für einen optimalen SUV<sub>max</sub> Cut-off von 6,5, um zwischen histopathologisch positiven und negativen Segmenten zu unterscheiden. Hier ergab sich eine Spezifität von 92 %, eine Sensitivität von 67 %, ein positiv prädiktiver Wert von 97 % und ein negativ prädiktiver Wert von 42 %. Die in der PET/CT durch die Formel  $2 \times SUV_{Blut} + 2 \times \text{Standardabweichung}$  bestimmte segmentale Tumorlast korrelierte am besten mit der Histopathologie (Pearson  $\rho = 0,68$ ,  $p = < 0,001$ , Durchschnitt  $\pm$  SA:  $19 \% \pm 15 \%$ ). Die <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT erkannte eine Infiltration der Samenblasen mit einer Genauigkeit von 86 % (n = 11, 52 %) und ein kapselüberschreitendes Tumorstadium mit einer Genauigkeit von 86 % (n = 12, 57 %).

Zusammenfassend ermittelte die <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT in der Primärdiagnostik zuverlässig Lokalisation und Tumorausdehnung des Prostatakarzinoms. Die Daten dieser Patientengruppe ermutigen zur Durchführung prospektiver Studien zur PET-gestützten Biopsieentnahme, um Therapieentscheidungen optimal zu lenken.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Klinisch-histologische Unterteilung der Prostata in Zonen nach McNeal und nach Schünke et al. ....	12
Abbildung 2. Lokalisation der Stanzzyylinder bei der Sextantenbiopsie (A) und der 12-Zylinder Biopsie (B) .....	14
Abbildung 3. Darstellung der elektronischen Koinzidenzmessung mit der PET nach Mohnike et al. ....	22
Abbildung 4. Schematische Darstellung der Patientenlagerung in der PET/CT nach Mohnike et al. ....	25
Abbildung 5. Flussdiagramm zur Patientenauswahl der Gesamtgruppe und der Prostatektomiegruppe.....	34
Abbildung 6. Schematisches 6-Segmente-Modell der Prostata.....	38
Abbildung 7. Histologische Schnitte des Präparats der Prostatektomie .....	39
Abbildung 8. Bildliche Darstellung der Tumorlast in der <sup>68</sup> Ga-PSMA PET/CT (A) und unter Anwendung der 6 Cut-off-Werte in der <sup>68</sup> Ga-PSMA PET/CT (B) eines Patienten.....	42
Abbildung 9. Bildliche Darstellung der Tumorlast in der <sup>68</sup> Ga-PSMA PET/CT (A) und unter Anwendung der 6 Cut-off-Werte in der <sup>68</sup> Ga-PSMA PET/CT (B) eines Patienten.....	42
Abbildung 10. SUV <sub>max</sub> der histopathologisch positiven (HP+) oder negativen (HP-) Segmente (n = 126).....	48
Abbildung 11. Mittleres Prostatasegment mit falsch-negativen PET-Ergebnissen beim azinären Adenokarzinom mit partieller neuroendokriner Differenzierung.....	50
Abbildung 12. Darstellung von zum Teil PSMA-negativen und PET-negativen Anteilen eines Adenokarzinoms der Prostata sowie einer PSMA-positiven und PET-negativen prostatichen intraepithelialen Neoplasie .....	51
Abbildung 13. Streudiagramm der durch STL <sub>PET3</sub> und STL <sub>HP</sub> definierten segmentalen Tumorlast (STL) in PET-positiven Segmenten (n = 69).....	52
Abbildung 14. <sup>68</sup> Ga-PSMA PET/CT Ergebnis der 21 Patienten der Prostatektomiegruppe verglichen mit den histopathologischen Ergebnissen.....	53
Abbildung 15. Beispiel einer Infiltration der linken Samenblase .....	55
Abbildung 16. Korrelation zwischen PSA-Wert und SUV <sub>max</sub> der Gesamtgruppe (n = 47).....	57
Abbildung 17. Unterschied der SUV <sub>max</sub> -Werte der Patienten der Gesamtgruppe bei bioptischen Gleason-Scores (BGS <sub>gesamt</sub> ) < 7 und Gleason-Scores (BGS <sub>gesamt</sub> ) ≥ 7 (n = 47) .....	58

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. TNM/pTNM-Klassifikation nach der aktuellen UICC-Klassifikation .....	17
Tabelle 2. PET/CT-Bildgebung Charakteristika der Gesamtgruppe (n = 47).....	36
Tabelle 3. PET/CT-Bildgebung Charakteristika der Prostatektomiegruppe (n = 21) .	36
Tabelle 4. Übersicht der Umrechnungsfaktoren X in Abhängigkeit vom SUV <sub>max</sub> und Durchmesser nach NEMA-NU2-2001 Standard und Fendler et al. ....	37
Tabelle 5. Eigenschaften der Gesamtgruppe und der Prostatektomiegruppe. ....	46
Tabelle 6. Genauigkeit der <sup>68</sup> Ga-PSMA PET bei der Detektion von Tumorgewebe pro Segment (n = 126).....	49
Tabelle 7. Korrelation zwischen der histopathologisch befundeten segmentalen Tumorlast (STL <sub>HP</sub> ) und der STL in den PET-positiven Segmenten nach 6 verschiedenen SUV Cut-off-Werten (STL <sub>PET1-6</sub> ) (n = 69).....	52
Tabelle 8. Genauigkeit der <sup>68</sup> Ga-PSMA PET bei der Detektion der Invasion der Samenbläschen (n = 21) .....	54
Tabelle 9. Genauigkeit der <sup>68</sup> Ga-PSMA PET bei der Detektion der Kapselüberschreitung des Tumors (n = 21) .....	55
Tabelle 10. Vergleich der Gleason-Scores der Biopsie (BGS <sub>rPx</sub> ) und des Präparats der Prostatektomie (HPGS <sub>rPx</sub> ) der Prostatektomiegruppe (n = 21). ....	56



## Abkürzungsverzeichnis

<b>AUC</b>	Area Under the Curve
<b>BGS<sub>rPx</sub></b>	Gleason-Score der Biopsie der rPx-Gruppe
<b>BGS<sub>gesamt</sub></b>	Gleason-Score der Biopsie der Gesamtgruppe
<b>Bq</b>	Becquerel
<b><sup>11</sup>C</b>	<sup>11</sup> Cholin
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>DOTA</b>	1,4,7,10-Tetraazacyclododekan-1,4,7,10-Tetraessigsäure
<b>DRU</b>	Digital-rektale Untersuchung
<b><sup>18</sup>F</b>	<sup>18</sup> Fluor
<b>FDG</b>	Fluordesoxyglukose
<b>FN</b>	Falsch-negatives Ergebnis
<b>FP</b>	Falsch-positives Ergebnis
<b><sup>68</sup>Ga</b>	<sup>68</sup> Gallium
<b><sup>68</sup>Ga-PSMA</b>	<sup>68</sup> Gallium-(Glu-NH-CO-NH-Lys-(Ahx)), N,N'-bis[2-hydroxy-5-(carboxyethyl)-benzyl]ethylen diamin N,N'-diacetic acid
<b><sup>68</sup>Ge</b>	<sup>68</sup> Germanium
<b>GCPII</b>	Glutamatcarboxypeptidase II
<b>Glu-NH-CO-NH-Lys-(Ahx)</b>	Glutamat-Urea-Lysin-Sequenz
<b>GS</b>	Gleason-Score
<b>HBED-CC</b>	N,N'-bis[2-hydroxy-5-(carboxyethyl)-benzyl]ethylen diamin N,N'-diacetic acid
<b>HE</b>	Hounsfield-Einheit
<b>HP</b>	Histopathologie
<b>HP-</b>	Histopathologisch negativ
<b>HP+</b>	Histopathologisch positiv
<b>HPGS<sub>rPx</sub></b>	Histopathologischer Gleason-Score des Prostatektomiepräparats der rPx-Gruppe
<b>HWZ</b>	Halbwertszeit
<b>keV</b>	Kiloelektronenvolt
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>KM</b>	Kontrastmittel
<b>KUM</b>	Universitätsklinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
<b>LA</b>	Links apikales Segment
<b>LB</b>	Links basales Segment
<b>LM</b>	Links mittiges Segment
<b>MBq</b>	Megabecquerel
<b>mpMRT</b>	Multiparametrische Magnetresonanztomographie
<b>MRT</b>	Magnetresonanztomographie
<b>NAALADase I</b>	N-Acetyl-L-aspartyl-L-glutamatpeptidase I
<b>NPW</b>	Negativ prädiktiver Wert
<b><sup>15</sup>O</b>	<sup>15</sup> Sauerstoff
<b>PCa</b>	Prostatakarzinom
<b>PERCIST</b>	Positron Emission Response Criteria in Solid Tumors
<b>PET</b>	Positronen-Emissions-Tomographie

<b>PIN</b>	Prostatische intraepitheliale Neoplasie
<b>PIRADS</b>	Prostate Imaging Reporting and Data System
<b>PPW</b>	Positiv prädiktiver Wert
<b>PSA</b>	Prostata-spezifisches Antigen
<b>PSMA</b>	Prostata-spezifisches Membranantigen
<b>RA</b>	Rechts apikales Segment
<b>RB</b>	Rechts basales Segment
<b>RESIST</b>	Response Criteria in Solid Tumors
<b>RM</b>	Rechts mittiges Segment
<b>RN</b>	Richtig-negatives Ergebnis
<b>ROC</b>	Receiver Operating Characteristic
<b>ROI</b>	Region of Interest
<b>RP</b>	Richtig-positives Ergebnis
<b>rPx</b>	Prostatektomie
<b>SA</b>	Standardabweichung
<b>SPECT</b>	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
<b>STL</b>	Segmentale Tumorlast
<b>SUV</b>	Standardized Uptake Value
<b>TRUS</b>	Transrektaler Ultraschall
<b>UICC</b>	Union for International Cancer Control
<b>VOI</b>	Volume of Interest

# 1. Einleitung

## 1.1. Grundlagen des Prostatakarzinoms

### 1.1.1. Epidemiologie und Risikofaktoren

Im Jahr 2016 wurde in Deutschland bei 58.780 Patienten die Erstdiagnose eines Prostatakarzinoms (PCa) gestellt. [1] Das PCa ist mit 23 % die zweithäufigste Krebsneuerkrankung des Mannes in Deutschland. [1] Die relative 5-Jahres Überlebensrate ist beim PCa mit 89 % hoch. [1] Albertsen et al. konnten zeigen, dass die meisten Patienten jeden Alters anteilig nicht an der Krebserkrankung selbst, sondern durch andere Ursachen wie ihre Komorbiditäten sterben. [2, 3]

Das Alter des Mannes ist der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung des PCa. [1, 3] Zudem wurde eine genetische Disposition für das PCa durch epidemiologische Studien über den ethnischen Ursprung und die positive Familienanamnese bestätigt. [3, 4] Andere potenzielle Einflussfaktoren für das Auftreten des PCa wie Lebensstil, Ernährung und Umwelt sind derzeit nicht ausreichend wissenschaftlich belegt. [5]

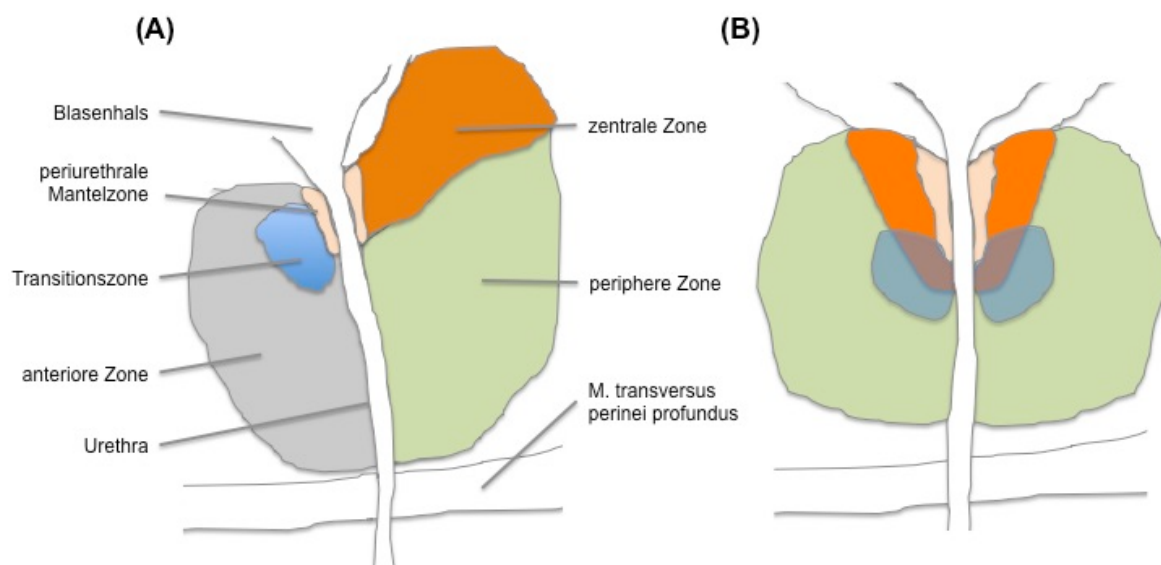
### 1.1.2. Anatomie der Prostata

Die Prostata ist eine exokrine Drüse, die 30 % des Volumens des Ejakulats des Mannes produziert. [6, 7] Sie produziert ein Sekret, das schwach sauer ist (pH 6,4), Zitronensäure, Prostaglandine, saure Phosphatase, Proteasen, Spermin, Immunglobuline sowie Zink enthält, und in die Urethra abgegeben wird. [7, 8] Der im Blut messbare Spiegel des organspezifisch produzierten prostataspezifischen Antigens (PSA) spielt bei der Diagnostik des PCa eine wichtige Rolle. [7, 9] Es handelt sich hierbei um eine Serinprotease, die das Ejakulat verflüssigt. [6, 7]

Die Prostata hat einen Sagittaldurchmesser von ca. 2-3 cm und ein Gewicht von ca. 20 g. [6, 10] Sie umgibt die proximale Urethra und wird in einen linken und rechten Lappen unterteilt. [6, 7] Kranial grenzt sie mit der Basis an die Harnblase und apikal liegt sie dem Beckenboden auf. [6, 8] Ventral ist sie durch Bandstrukturen und Muskeln am Hinterrand der Symphyse befestigt. [6] Dorsal grenzt sie, getrennt durch die

Denonvillier-Faszie, an das Rektum. [6] Dort ist sie durch die digital-rektale Untersuchung (DRU) ca. 4 cm oberhalb des Afters zu tasten. [6, 7]

Die Prostata besteht histologisch aus einem tubuloalveolären Drüsenparenchym mit 40-50 Einzeldrüsen, das durch fibromuskuläres Struma und eine feste Kapsel umgeben wird. [6, 7] Sie wird klinisch-histologisch nach McNeal in fünf Zonen eingeteilt: die periurethrale Mantelzone, die Transitionszone, die zentrale Zone, die periphere Zone und die anteriore Zone (siehe Abbildung 1). [10, 11]



**Abbildung 1. Klinisch-histologische Unterteilung der Prostata in Zonen nach McNeal und nach Schünke et al..**

Schematisierte Darstellung der Prostata im Sagittalschnitt (A) und im Frontalschnitt (B) nach Schünke et al. [10, 11]

Arteriell wird die Prostata über die Rami prostatici der Arteria vesicalis inferior, die Arteria pudenda interna und die Arteria rectalis media, die jeweils aus der Arteria iliaca interna hervorgehen, versorgt. Der venöse Abfluss erfolgt über den Plexus venosus vesicalis und den Plexus venosus prostaticus in die Venae vesicales (Vena iliaca interna). Der Lymphabfluss läuft über die Nodi lymphoidei iliaci interni und externi. Die Innervation stammt aus dem Plexus hypogastricus inferior. [6]

### 1.1.3. Pathologie des Prostatakarzinoms

Die vom PCa befallene Prostata kann normal groß oder vergrößert sein. [12, 13]

Während die gutartige Zellvermehrung des Prostatagewebes, die benigne Prostatahyperplasie, in der periurethralen und/oder in der zentralen Zone zu finden ist, entwickelt sich das PCa zu 70-85 % subkapsulär in der peripheren Zone. [14, 15] In der Transitionszone tritt dieses mit 15-20 % deutlich seltener auf, in der zentralen Zone nahezu nie. [14, 15] Das PCa tritt zudem zu 60-90 % multifokal auf. [14, 16]

Makroskopisch imponiert das PCa als „klein- bis grobknotiges gelblich gefärbtes Gewebe“. [12]

Histologisch handelt es sich beim PCa zu ca. 95 % um ein Adenokarzinom, das sich vom azinären Epithel der Prostata ableitet. [9, 15] Es kommen auch andere Formen wie das kleinzellige, neuroendokrine und das sarkomatoide PCa vor. [17] Zudem treten atypische und gutartige Läsionen auf. [3] Die prostatiche intraepitheliale Neoplasie (PIN) beschreibt eine Proliferation des sekretorischen Epithels, das zwar dysplastische Zellen, aber strukturell normale Drüsenazini oder -gänge aufweist. Je nach Ausprägung wird sie in niedrig- und hochgradige PIN unterteilt. [14, 18] Die hochgradige PIN und atypische kleindrüsige Proliferate werden mit dem PCa assoziiert, da in Re-Biopsien häufig ein invasives PCa gefunden wird. [3, 9, 19]

Eine Kapselüberschreitung und Invasion der Samenblasen sind möglich. [12] Das PCa breitet sich vorwiegend über die pelvinen und retroperitonealen Lymphknoten aus und metastasiert am häufigsten in Knochen, Lunge, Harnblase und Leber. [14, 20]

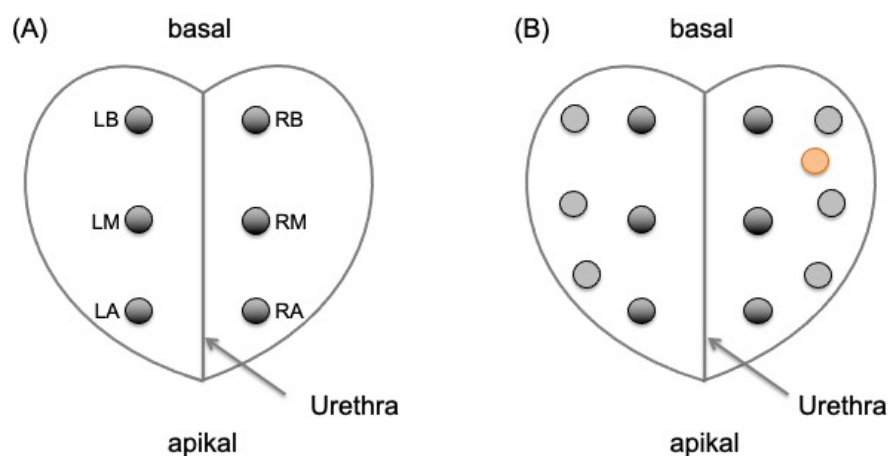
#### **1.1.4. Diagnostik des Prostatakarzinoms**

Die Schritte zur Diagnostik und Staging des PCa umfassen die Anamnese, die klinische Untersuchung (wie die DRU und die Tastuntersuchung der Lymphknoten), ein Blutscreening nach Tumormarkern (wie das PSA), eine histologische Sicherung (durch die Biopsie) und bildgebende Verfahren. [3, 9] Auf den Stellenwert der Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT) in der PCa-Diagnostik und die Studienlage der PET-Tracer wird in Kapitel 1.3 eingegangen. Im Folgenden wird die aktuelle S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. zum PCa aus dem Jahre 2020 zitiert. In 1.3.1 wird die Leitlinie aus dem Jahre 2014 zum Zeitpunkt dieser Studie aufgegriffen.

### 1.1.4.1. Klinische Diagnostik des Prostatakarzinoms

Wenn in der Früherkennung ein karzinomverdächtiges Ergebnis in der DRU, ein erstmaliger PSA-Wert  $\geq 4$  ng/ml oder ein auffälliger PSA-Anstieg (zwischen 0,35 ng/ml und 0,75 ng/ml pro Jahr) festgestellt wird, besteht der Verdacht auf ein PCa. [3, 21] Es folgt die histologische Abklärung durch eine Biopsie. [3] Laut der aktuellen S3-Leitlinie soll die Prostatabiopsie nach Aufklärung des Patienten unter transrektal-sonographischer (TRUS) Kontrolle transperineal oder transrektal durchgeführt werden und in Lokalanästhesie mit antibiotischer Abdeckung erfolgen. [3] Die PET/CT soll gemäß aktueller S3-Leitlinie nicht zur Primärdiagnostik eingesetzt werden. [3]

Bei der Biopsieentnahme wird nach einem vorgegebenen Schema vorgegangen, bei dem ursprünglich 6 Gewebszylinder aus den Bereichen Basis, Mitte und Apex entnommen wurden. [3, 22] Dadurch ergeben sich Proben aus den 6 Segmenten links basal (LB), rechts basal (RB), links mittig (LM), rechts mittig (RM), links apikal (LA) und rechts apikal (RA) (schwarze Punkte in Abbildung 2 (A)). [3, 22] Aktuell wird je nach Prostatagröße die Entnahme von bis zu 10-12 Zylindern empfohlen, die in der peripheren Zone so weit lateral und posterior wie möglich entnommen werden sollen (graue Punkte in Abbildung 2 (B)). [3, 14, 23] Aus auffälligen Bereichen in der DRU oder der Bildgebung sollen laut Leitlinie zusätzlich gezielt Proben entnommen werden (orangene Punkte in Abbildung 2 (B)). [3, 23]



**Abbildung 2. Lokalisation der Stanzzyllinder bei der Sextantenbiopsie (A) und der 12-Zylinder Biopsie (B).**

Schwarz = Lokalisation der Sextantenbiopsie, grau = zusätzliche Lokalisation bei 12 Zylindern, orange = gezielte Biopsie bei Auffälligkeit in der DRU oder Bildgebung. [3, 23]

In der geläufigen systematischen Biopsie-Entnahmetechnik werden jedoch ca. 17 % der PCa nicht erfasst. [3, 24] Zudem besteht die Gefahr der Überdiagnose von klinisch insignifikanten Tumoren und der Unterdiagnose von klinisch signifikanten Tumoren. [25] Vom klinisch signifikanten PCa spricht man bei einem GS von  $\geq 7$  und/oder einem Volumen von  $\geq 0,5 \text{ cm}^3$  und/oder einem extrakapsulären Wachstum. [26] Die zusätzliche Entnahme von Stanzan aus auffälligen Bereichen in der DRU wird durch das Ausbreitungsmuster des PCa erschwert, da das PCa häufig multifokal und in 20-25 % nicht in der gut zugänglichen peripheren Zone auftritt. [16] Die DRU generiert also viele falsch-negative Ergebnisse und weist außerdem eine starke Interobserver-Variabilität auf. [9, 14, 22] In einer Metaanalyse von Mistry et al. wurde für die DRU eine niedrige Sensitivität von 53 % und eine Spezifität von 84 % beschrieben. [27] Die zusätzliche Biopsieentnahme aus auffälligen Bereichen im TRUS gestaltet sich ebenfalls schwierig, da sich das PCa nicht nur wie vorerst angenommen hypoechogen darstellt, sondern auch zu 49 % isoechogen und zu 10 % hyperechogen. [28] In einer Studie von Onur et al. mit 3.912 Patienten wurde das PCa in hypoechogenen Läsionen in 26 % und in isoechogenen Läsionen in 25 % der Läsionen detektiert. [29] Der TRUS zeigte in einer Studie von Halpern et al. eine niedrige Sensitivität von 44 % und eine moderate Spezifität von 74 %. [30] Diese Faktoren führen zur Ungenauigkeit des in der Biopsie erhobenen Gleason-Scores. [31-33]

Aufgrund dieser Ergebnisse werden ergänzende diagnostische Mittel diskutiert, die die Genauigkeit der Stanzbiopsie verbessern sollen. [3, 24] Laut Leitlinie kann die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) in der Primärdiagnostik zwar eingesetzt werden, ist aber kein Teil der Routinediagnostik. [3] Durch die zusätzliche Probenentnahme aus suspekten Arealen in der mpMRT werden häufiger klinisch signifikante Karzinome erkannt und die Genauigkeit der Biopsie erhöht. [3, 25, 34, 35] Eine Metaanalyse aus dem Jahre 2017 beschreibt eine hohe gepoolte Sensitivität von 85 % und eine moderate gepoolte Spezifität von 71 %. [36] Trotz Formulierung einheitlicher Standards zur Bildanalyse mittels Prostate Imaging Reporting and Data System (PIRADS) deuten jedoch stark heterogene Studienergebnisse auf eine geringe Interobserver-Reproduzierbarkeit hin. [22, 37, 38]

Das gewonnene Material wird einem histologischen Grading unterzogen, das auf einer morphologischen Beurteilung der Drüsen im Gewebe basiert. [39, 40] Weltweit wird das Gleason-Grading-System der WHO angewendet. [9, 39] Es werden 5 Grade der

Entdifferenzierung des Tumors (von 1 bis 5) beschrieben. [39, 40] Der Gleason-Score (GS) ergibt sich aus der Summe zweier Gleason-Grade. Beim Prostatektomie (rPx)-Präparat ist der GS die Summe des häufigsten und zweithäufigsten Musters. Falls nur ein Muster vorkommt, wird dessen Gleason-Grad verdoppelt. Bei der Stanzbiopsie hingegen wird der Grad des häufigsten (erste Zahl) mit dem Grad des am schlechtesten differenzierten Musters (zweite Zahl) addiert. Der GS erstreckt sich also von 2 (1 + 1) bis 10 (5 + 5). [39, 40] Der GS der Biopsie differenziert bei einem GS von 7 noch zwischen 7a und 7b. [39, 40] Bei einem GS von 7a ist der Grad des häufigsten Musters 3 (erste Zahl) und des am schlechtesten differenzierten Musters 4 (zweite Zahl). [39, 40] Der GS von 7a hat somit eine bessere Prognose als ein GS von 7b (4 + 3) mit Grad 4 als häufigstes Muster. [39, 40]

Oft werden zusätzlich immunhistochemische Untersuchungen durchgeführt. [3, 14] Viele Studien zeigen jedoch eine mangelnde Übereinstimmung (zwischen 28 % und 74 %) des GS der Biopsie und des rPx-Präparats. [41-43] Verschiedene einflussnehmende Faktoren wie u.a. PSA-Werte, die Interobserver-Variabilität sowie die Technik und Anzahl der Stenzen werden diskutiert. [44, 45] Der GS fungiert als Grundlage für die individuelle Prognoseeinschätzung sowie für die Therapieentscheidung und -planung, was die Wichtigkeit einer möglichst genauen Stanzbiopsie unterstreicht. [3, 9]

#### **1.1.4.2. Klinisches Staging**

Nach der Primärdiagnostik des PCa folgt das klinische Staging, dessen Einteilung nach der TNM-Klassifikation vorgenommen wird. [3, 46] Die Stadieneinteilung erfolgt anhand der Tumorausdehnung des Primarius (T-Stadium), des Nachweises eines regionären Lymphknotenbefalls (N-Stadium) und des Vorhandenseins von Fernmetastasen (M-Stadium). [9, 46] Von einem lokal begrenzten PCa spricht man bei den Stadien T1-2 N0 M0, von einem lokal fortgeschrittenen PCa bei den Stadien T3-4 N0 M0 und von einem fortgeschrittenen oder metastasierten PCa bei den Stadien N1-3 und/oder M1. [3, 46] Lokal fortgeschrittene Tumore werden immer als Hochrisikotumore bezeichnet. Lokal begrenzte PCa werden zusätzlich anhand des GS und PSA-Werts in Risikogruppen nach d'Amico (niedrig, intermediär und hoch) eingeteilt. [3] Die TNM-Einteilung kann klinisch (cTNM), auf Grundlage des PSA-Werts, der DRU und der Bildgebung, oder pathologisch (pTNM), auf Grundlage der endgültigen histologischen Befundung des Präparats nach rPx, erfolgen. [9, 46] Zusätzlich können Nomogramme,



die statistische Vorhersagemodelle sind, zur Stadieneinteilung und Prognoseeinschätzung herangezogen werden. [3, 9]

#### 1.1.4.2.1. T-Staging

Gemäß Leitlinie soll die klinische Einteilung der lokalen Tumorausbreitung (cT-Stadium) durch die DRU sowie die pathomorphologischen Ergebnisse der Biopsie bestimmt werden. [3] Die Ergebnisse können durch Erkenntnisse von bereits durchgeführten bildgebenden Verfahren wie dem TRUS oder der MRT ergänzt werden. [3] Die PET/CT wird gemäß aktueller S3-Leitlinie nicht zum Primärstaging empfohlen. [3] In Tabelle 1 ist die Einteilung des T-Stadiums nach der aktuellen Union for International Cancer Control (UICC)-Klassifikation (8. Edition) aufgeführt. [9, 46]

<b>T-Stadium: Lokale Ausdehnung des Primärtumors gemäß der TNM/pTNM-Klassifikation nach der aktuellen UICC-Klassifikation (8. Edition)</b>		
Tx		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Hinweis auf Primärtumor
T1*		Klinisch inapparenter Primärtumor, nicht palpabel
	T1a	Inzidenteller Tumor: histologisch $\leq 5\%$ des Gewebes
	T1b	Inzidenteller Tumor: histologisch $\geq 5\%$ des Gewebes
	T1c	Tumor identifiziert durch Nadelbiopsie
T2		Primärtumor beschränkt auf Prostata
	T2a	Tumor befällt $\leq 50\%$ eines Seitenlappens
	T2b	Tumor befällt $> 50\%$ eines Seitenlappens
	T2c	Tumor befällt beide Seitenlappen
T3		Primärtumor überschreitet die Prostatakapsel
	T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung (uni- oder bilateral) (inklusive mikroskopisch nachweisbarer Infiltration des Blasenhalses)
	T3b	Tumor infiltrierte Samenblase(n)
T4		Primärtumor ist fixiert oder infiltrierte benachbarte Strukturen

**Tabelle 1. TNM/pTNM-Klassifikation nach der aktuellen UICC-Klassifikation.** [9, 46]

\*Eine pT1-Kategorie existiert nicht, da die Definition von T1 nicht auf die pathologische Klassifikation übertragbar ist.

Die empfohlenen Methoden zur Bestimmung des T-Stadiums, die DRU und die systematische Biopsie, weisen Limitationen auf, die bereits in 1.1.4.1 aufgeführt wurden. Ebenso wird auf die Limitationen des TRUS und der MRT in der Primärdiagnostik in 1.1.4.1. eingegangen. Beim lokalen Staging weist die Ergänzung der DRU und der systematischen Biopsie durch den TRUS keine besseren Testgüteparameter bezüglich eines Kapseldurchbruchs und der Samenblaseninfiltration auf. [47, 48] Die MRT-Bildgebung hingegen zeigt eine hohe Genauigkeit in der Beschreibung der lokalen Ausdehnung des PCa verglichen mit der DRU und dem TRUS. [3, 49] Eine Metaanalyse aus dem Jahre 2016 führte für die mpMRT bezüglich der Erkennung eines Kapseldurchbruchs und der Samenblaseninfiltration eine gepoolte Sensitivität von 57 % bzw. 58 % und eine Spezifität von 91 % bzw. 96 % auf. [50] Limitationen der mpMRT-Bildgebung beim lokalen Staging sind u.a. eine geringe Sensitivität bei kleinen Herden und mikroskopischen Kapseldurchbrüchen sowie die bereits in 1.1.4.1 erwähnte Interobserver-Variabilität. [37, 38, 51, 52]

#### 1.1.4.2.2. N-Staging

Patienten mit einem T-Stadium cT1 oder niedrigem/intermediärem Risiko nach d'Amico sollen laut Leitlinie keine zusätzliche Bildgebung erhalten. [3] Patienten mit einem GS  $\geq$  8 oder bei cT3/4 sollen vor einer Therapieentscheidung je nach Fragestellung eine CT- oder MRT-Aufnahme des Beckens erhalten. [3] Bei N1 erfolgte der Nachweis eines regionären Lymphknotenbefalls und bei N0 erfolgte dieser nicht. [3]

#### 1.1.4.2.3. M-Staging

Bezüglich des M-Stadiums sollen Patienten mit einem histologisch gesicherten PCa und einem PSA-Wert von  $> 10$  ng/ml oder einem GS  $\geq$  8 oder einer T-Kategorie cT3/4 oder Knochenschmerzen eine Skelettszintigraphie erhalten. [3] Die zusätzliche Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT-CT) kann ferner die Sensitivität und Spezifität erhöhen. [53, 54] Zudem soll bei unklaren Ergebnissen in der Skelettszintigraphie die Abklärung mittels MRT, CT oder Röntgen und bei Frakturgefahr mittels CT erfolgen. [3] Bei klinischem Verdacht auf Weichteilmetastasen können CT, MRT, Ultraschall oder Röntgen-Thorax eingesetzt werden. [3] Bei M0 sind keine

Fernmetastasen vorhanden und bei M1 sind diese vorhanden. [3]

### **1.1.5. Therapie des Prostatakarzinoms**

Grundlage der Therapieentscheidung bildet das Grading (GS), das Staging (TNM-Klassifikation), Nomogramme, zusammen mit der Patientenpräferenz, dem Patientenalter, den Komorbiditäten, und der damit verbundenen Lebenserwartung des Patienten, sowie das ausführliche Aufklärungsgespräch durch den Arzt. [3]

Unter Abwägung dieser Faktoren kann zwischen folgenden Therapieoptionen gewählt werden: aktive Überwachung, rPx, externe Strahlentherapie, interstitielle Brachytherapie, Hormontherapie, abwartendes Beobachten, Chemotherapie oder Kombinationen der einzelnen Verfahren. [3, 14]

## **1.2. Grundlagen der Bildgebung**

### **1.2.1. Computertomographie**

Nach der Grundlagenforschung von Henrik Abel und Johann Radon und der klinischen Anwendung durch Allan MacLeod Cormack, patentierte Godfrey Newbold Hounsfield 1968 den ersten Tomographen. [55] Seit dem ersten kommerziell erhältlichen Computertomographie (CT)-Scanner, dem EMI CT 1000 im Jahre 1973, folgte 1974 der erste Ganzkörpertomograph, 1989 die Spiral-CT und ab dem Jahre 1998 die Mehrzeilen-Spiral-CT mit den konsekutiven Weiterentwicklungen. [55]

Der Computertomograph besteht maßgeblich aus der Gantry, die sich aus einer Röntgenröhre und einem gegenüber liegenden elektrischen Detektorenkranz zusammensetzt. [55, 56] Die Röntgenröhre rotiert vollständig um den Patienten, womit ein überlagerungsfreies Bild erreicht wird. [55, 56] Die Röntgenstrahlung wird beim Durchtritt durch das Gewebe abgeschwächt, um in abgeschwächter Form die Detektoren zu erreichen. [56] Über eine Gleichung kann dann für jedes Volumenelement (Voxel) ein Schwächungskoeffizient berechnet werden. [56] Anhand der Schwächungskoeffizienten ergibt sich eine CT-Zahl (Graustufe), die in Hounsfield-Einheiten (HE) ausgedrückt wird. Die Hounsfield-Skala wird durch verschiedene Eckpunkte definiert. Wasser

entspricht einer HE von 0, Luft einer HE von -1.000 und kompakter Knochen einer HE von +1.000. [56, 57] Die Graustufen werden mithilfe von mathematischer Bildrekonstruktion in einer quadratischen Bildmatrix von aktuell meist 1.024 x 1.024 Bildpunkten dargestellt. [55, 58] Hier entspricht jeder Bildpunkt einem Voxel. [58] Die Gewebe werden als hypo-, iso- oder hyperdens beschrieben. [56, 58]

### **1.2.2. Positronen-Emissions-Tomographie**

Die PET ist ein bildgebendes Verfahren der Nuklearmedizin, die „[...] die Anwendung radioaktiver Substanzen und kernphysikalischer Verfahren zur Funktions- und Lokalisationsdiagnostik von Organen, Geweben und Systemen sowie offener Radionuklide [umfasst].“ [59] Grundlage der PET ist die Entdeckung der Radioaktivität durch Henri Becquerel im Jahre 1896. [60] Die erste Anwendung eines radioaktiven Indikators in einer biologischen Untersuchung erfolgte im Jahre 1923 durch Georg von Hevesy. [61, 62] Er führte das Tracerprinzip ein, auf welches in 1.2.2.1 eingegangen wird. Nach Entwicklung des ersten Zyklotrons zur Herstellung von Radionukliden 1931 und der ersten bildlichen Darstellung von Aktivitätsverteilungen 1951, wurde im selben Jahr in Boston zum ersten Mal die Positron-Elektron-Vernichtung zur Bildgebung von Hirntumoren genutzt. [63] Der erste PET-Scanner zur Anwendung am Menschen wurde 1974 durch Mike Phelps und Ed Hoffmann in Washington gebaut. [63, 64] Seither wurde die Herstellung der Radiopharmazeutika weiterentwickelt und die Detektoren, die Szintillationskristalle sowie die Datenverarbeitung optimiert. [63] Somit wurde eine Ganzkörper PET-Aufnahme möglich und die PET konnte sich als Untersuchungsmethode etablieren. [63]

#### **1.2.2.1. Grundlagen der Positronen-Emissions-Tomographie**

In der Onkologie zeigen konventionelle Verfahren der Radiologie zuverlässig morphologische Informationen zur Lage, Größe und Nachbarschaftsbeziehungen. [60] Nuklearmedizinische Untersuchungen wie die PET können jedoch qualitative und quantitative funktionelle Informationen über Gewebe liefern, die morphologisch noch keine Veränderungen zeigen. [60] Den Patienten wird für die PET ein radioaktiv markiertes Molekül (Radiopharmakon/Tracer) für eine bestimmte Fragestellung injiziert. Es führt

durch seine spezifische Affinität zum Zielgewebe dort je nach Stoffwechsellage zur Anreicherung. [61, 65] Die radioaktive Markierung erlaubt den qualitativen und quantitativen Nachweis des Moleküls, ohne dessen chemischen Eigenschaften zu beeinflussen (sog. Tracerprinzip). [61, 62] Das radioaktive Isotop gibt bei seinem Zerfall Energie in Form von radioaktiver Strahlung ab, die gemessen werden kann. [59, 61] Die durch Detektoren registrierte Strahlung kann anschließend zu transversalen Schichten rekonstruiert und als Schnittbilder dargestellt werden. [59] So kann z.B. der Glukosestoffwechsel mit  $^{18}\text{F}$ Fluor (F)-Desoxyglukose (FDG) oder der regionale Sauerstoffverbrauch durch  $^{15}\text{O}$ Sauerstoff (O) sichtbar gemacht werden. [60]

### **1.2.2.2. Radiopharmazie**

Die Herstellung der Radionuklide erfolgt entweder im Zyklotron, mit Kernreaktoren oder mit einem Generatorsystem. [60] Die mögliche on-site Erzeugung von Radionukliden durch Generatorsysteme hat große Vorteile für Zentren ohne Zyklotron oder mit weiter Entfernung zu ebendiesem. Grundlage der Generatoren bildet ein Mutterisotop mit langer Halbwertszeit (HWZ), das in ein radioaktives Tochterisotop zerfällt, was aus dem Generator eluiert werden kann. [65, 66] Bei dem  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ Generator kommt es zum Zerfall des Mutterisotops  $^{68}\text{Ge}^{4+}$  mit einer HWZ von 271 Tagen zum Tochterisotop  $^{68}\text{Ga}^{3+}$ . [65, 66]

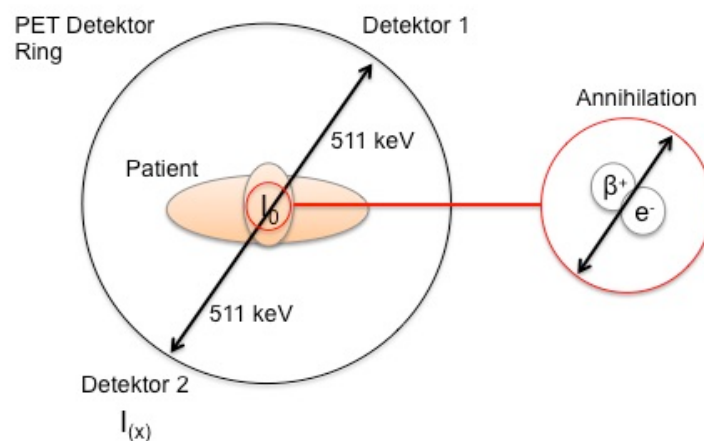
Wichtige in der PET angewendete Radionuklide sind  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ Kohlenstoff (C) und  $^{68}\text{Ga}$ . Das Gewicht des Patienten bildet die Grundlage für die Dosierung des Tracers. [58, 67] So wird für die PET/CT mit dem  $^{68}\text{Ga}$ -markierten Liganden des prostataspezifischen Membranantigens (PSMA) ( $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC PET/CT, auch  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT) der Ligandenkomplex mit einer Aktivität von 1,8-2,2 Megabecquerel (MBq) pro kg Körpergewicht in einem intravenösen (i.v.) Bolus verabreicht. [58, 67] Die Tracer werden in so geringen Konzentrationen verabreicht, sodass sie in der Regel keine pharmakodynamischen oder toxischen Effekte ausüben und somit keine pharmakologische Wirkung haben. [59, 62, 66]

### **1.2.2.3. Gerätetechnik und Bildentstehung**

Bei der PET-Untersuchung liegt der Patient auf einer Patientenliege und ist durch

Mehrfachringdetektoren umgeben, die Gammastrahlung registrieren. [60, 68] Die Detektoren bestehen aus anorganischen Kristallen als Szintillator, denen mehrere Photomultiplier zugeordnet sind. [65, 68]

Die PET bedient sich der Zerstrahlung eines Positrons ( $\beta^+$ ). Die Radioisotope des Tracers geben bei ihrem Zerfall ein energiereiches Positron ( $\beta^+$ ) ab. [65] Dieses reagiert bei der Positron-Elektron-Vernichtung (Annihilation) mit einem Elektron ( $e^-$ ) und emittiert dabei in einem Winkel von  $180^\circ$  zwei Photonen (Gammaquanten/Gammastrahlung). Die dabei freigewordene Energie von jeweils 511 Kiloelektronenvolt (keV) wird detektiert. [60, 65, 69] Wenn in einem definierten Zeitintervall, dem Koinzidenzfenster von ca. 4-12 ns, zwei Gammaquanten von gegenüberliegenden Szintillationskristallen registriert werden, wird dies als gleichzeitig erachtet. [59, 69] Die modernen PET-Scanner kommen im dreidimensionalen Modus zum Einsatz, sodass in transversaler und axialer Richtung Koinzidenzverknüpfungen stattfinden. [65, 69] Abbildung 3 zeigt schematisch die Koinzidenzmessung mit der PET.



**Abbildung 3. Darstellung der elektronischen Koinzidenzmessung mit der PET nach Mohnike et al..**  $I_0$  = Annihilation,  $I_x$  = Emmissionsaktivität,  $\beta^+$  = Positron,  $e^-$  = Elektron. [54]

Wenn Gammaquanten auf die Kristalle treffen, werden durch die absorbierte Energie Lichtblitze erzeugt. [59, 69] Diese treffen auf den Photomultiplier, wo Elektronen freigesetzt und somit die Lichtimpulse in elektrische Impulse umgewandelt werden. [59, 65, 69] Die absorbierte Energie ist proportional zur Intensität der Lichtblitze, die wiederum proportional zur Anzahl der Elektronen ist. [59, 69] Nach Vervielfachung der Elektronen kommt es mittels gefilterter Rückprojektion dann zur Rekonstruktion von transversalen Schichten und zur Darstellung dieser Schnittbilder auf dem Monitor. [59,

69] Das axiale Sichtfeld der modernen PET-Scanner beträgt ca.16 cm, sodass der Patient nach jeder Aufnahme mit dem Patiententisch zu einer neuen Position bewegt wird. [65, 69] Aktuelle PET-Scanner erlauben eine dreidimensionale Darstellung mit der Erfassung von 15 Schichtebenen, Schichtdicken von 6-12 mm und einer Ortsauflösung von 5-6 mm. [59, 68]

#### **1.2.2.4. Schwächungskorrektur**

Die Gammastrahlung muss, bevor sie auf die Detektoren trifft, Gewebe durchwandern. Es kommt zu keiner sonstigen Interaktion, sodass die Abschwächung der Strahlung nur von der Dicke des Gewebes abhängig ist und mit einem Schwächungskoeffizienten beschrieben werden kann. [54, 70] Pro Zentimeter durchquertem Gewebe geht etwa 10 % der Strahlung verloren. [71] Um also eine korrekte Messung der Emissionsverteilung zu erhalten, müssen die Schwächungskoeffizienten für den Körper ermittelt und eine Schwächungskorrektur der PET-Aufnahme (Emissionsbild) durchgeführt werden. [54, 70] Hierzu bedarf es einer Transmissionsmessung mit und einer ohne den Patienten. [54, 70] Dafür wird eine externe Transmissionsquelle mit einer bekannten Intensität (wie  $^{137}\text{Caesium}$  oder  $^{68}\text{Ge}$ ) eingesetzt, die eine Rotation um den Patienten durchführt. [54, 70] Der hierbei ermittelte Schwächungskorrekturfaktor wird auf das Emissionsbild angewendet und erlaubt die korrekte Abbildung der Verteilung der Traceraktivität im Körper. [54, 70]

#### **1.2.2.5. Quantifizierung**

Die Beurteilung der Traceraktivität kann durch eine visuelle Einschätzung aber auch durch eine Quantifizierung erfolgen. [61, 71] Die quantitative Beurteilung erfolgt in einem bestimmten Bereich, der Region of Interest (ROI). [61, 68] Diese Abgrenzung der zu untersuchenden Bereiche kann mit einer Software manuell oder mithilfe von Konturenfindungsalgorithmen geschehen. [59] Mit diesen Algorithmen werden halb- oder vollautomatisch Konturen gezeichnet, die über einer bestimmten Aktivitätsschwelle liegen. [59] Eine semiquantitative Methode zur Beurteilung der Traceraktivität ist der Standardized Uptake Value (SUV), der an der statischen axialen PET-Aufnahme beurteilt wird. [61, 71] Dafür wird die Aktivitätskonzentration des Tracers in Relation zur injizierten Tracerdosis und dem Körpergewicht des Patienten gesetzt und durch

folgende Formel [61, 71] berechnet:

$$SUV = \frac{\text{Aktivitätskonzentration [Bq/ml]}}{(\text{applizierte Aktivität [Bq]} / \text{Patientenkörpergewicht [g]})}$$

Es kann ein mittlerer Minimalwert des Traceruptakes ( $SUV_{\min}$ ), ein mittlerer Maximalwert des Traceruptakes ( $SUV_{\max}$ ) und ein Mittelwert des Traceruptakes ( $SUV_{\text{mean}}$ ) für die ROI angegeben werden. [61] Der  $SUV_{\text{mean}}$  stellt den mathematischen Mittelwert aller Pixel der ROI dar. [61] Der SUV kann helfen, zwischen benignen oder malignen Prozessen zu unterscheiden. [71] Für diesen Zweck werden für spezifische Radiotracer und Fragestellungen Studien durchgeführt, um sinnvolle Cut-Off-Werte mathematisch zu ermitteln. [71] Der SUV spielt außerdem eine Rolle in der Einschätzung der Bildqualität. Ein hoher Tumor-zu-Hintergrund Kontrast wird erreicht, wenn das Tumorgewebe einen hohen  $SUV_{\max}$  aufweist, das Tumor-zu-Blut Verhältnis hoch ist, eine hohe Plasmaclearance erfolgt und sich der Tracer wenig in anderen Geweben wie der Leber und dem Muskel anreichert. [72] Der Kontrast von Tumor zu anderen Geweben wird ausgedrückt durch folgende Formel [73, 74]:

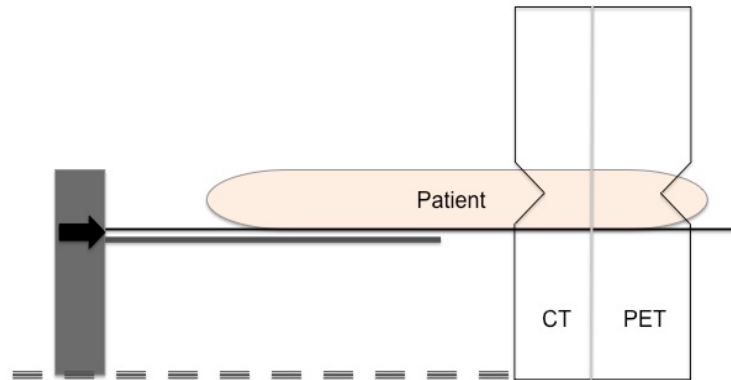
$$\text{Tumor-zu-Gewebe-Kontrast} = \frac{SUV_{\max} \text{ des Tumors}}{SUV_{\text{mean}} \text{ des Referenzgewebes}}$$

#### **1.2.2.6. Integrierte Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie**

Verglichen mit der CT liefert die PET zwar funktionelle Informationen, hat jedoch eine deutlich geringere Ortsauflösung. Die PET-Aufnahme erlaubt v. a. im Bereich des Abdomens keine genaue Lokalisation einer erhöhten Aktivität, da abhängig vom injizierten Tracer wenig bis gar keine anatomischen Details zu erkennen sind. [61, 65] Das Zusammenführen von funktionellen und anatomischen Informationen wurde vorerst durch Softwares versucht und dann durch die gleichzeitige PET/CT-Bildgebung erreicht. [61, 70] Der erste PET/CT-Scanner kam 1998, beschrieben durch Beyer et al., in der klinischen Praxis zum Einsatz. [70, 75] Bei den aktuellen Geräten sind PET und CT starr axial direkt hintereinander im selben Gantry angeordnet, durch die der Patient auf einer Patientenliege transportiert wird (siehe Abbildung 4). [65, 68] Neben der genaueren Lokalisation der Traceraktivitäten im Körper wurde ein Fortschritt für die Schwächungskorrektur erreicht, indem hierfür der CT-Datensatz genutzt wurde. [65,



70, 75] Damit wurde außerdem die Untersuchungszeit reduziert, da die CT-Aufnahme eine ca. 40 % kürzere Messzeit als die PET-Ganzkörperaufnahme zur Transmissionsmessung aufweist. [65, 70]



**Abbildung 4. Schematische Darstellung der Patientenlagerung in der PET/CT nach Mohnike et al.. [54, 68]**

### **1.3. Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie in der Prostatakarzinomdiagnostik**

#### **1.3.1. Stellenwert der Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie in der Prostatakarzinomdiagnostik**

In der Leitlinie von 2014 zum Zeitpunkt dieser Studie im Jahre 2015/2016 nahm die PET/CT in der PCa-Diagnostik einen niedrigen Stellenwert ein. [76] Hier wurden jedoch v. a. Studien zur PET/CT mit  $^{18}\text{F}$ -markierten Cholinderivaten aufgeführt. [76] In der aktuellen Leitlinie von 2020 wird der PET/CT eine etwas größere Rolle eingeräumt. Hier werden v. a. Studien zur  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT herangezogen. [3]

Im Rahmen der Primärdiagnostik des PCa wird der Einsatz der PET/CT sowohl in der Leitlinie aus 2014 als auch in der aktuellen Leitlinie nicht empfohlen. [3, 76] Zum Primärstaging sollte gemäß Leitlinie von 2014 keine PET/CT erfolgen. [76] Die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT zeigte im Rahmen des Primärstagings in aktuellen Studien im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren sehr hohe Spezifitäten (> 90 %) bei zum Teil variablen aber dennoch überwiegend hohen Sensitivitäten (33-99 %). [3, 77-81] In der Leitlinie aus 2020 wird daher verfügt, dass bei unklarer Studienlage mit zunächst kleinen Studienpopulationen (n = 30-130) die PET/CT in kontrollierten klinischen

Studien angewendet werden soll. [3]

Zur Rezidivdiagnostik sollte 2014 bei PSA-Werten von < 1ng/ml nach rPx und von < 2 ng/ml nach Strahlentherapie keine PET/CT erfolgen. [76] Bei Überschreiten dieser Werte wurde keine klare Empfehlung zur Durchführung gegeben. [76] Aktuell kann laut Leitlinie zur Einschätzung der Tumorausdehnung primär die <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT erfolgen, wenn eine therapeutische Konsequenz daraus abgeleitet werden kann. [3]

### **1.3.2. Prostataspezifisches Membranantigen in der Prostatakarzinomdiagnostik**

#### **1.3.2.1. Grundlagen des prostataspezifischen Membranantigens**

##### 1.3.2.1.1. Aufbau des prostataspezifischen Membranantigens

Es handelt sich beim PSMA um ein Glykoprotein mit einer Sequenz von ca. 750 Aminosäuren und einem molekularen Gewicht von insgesamt 110 Kilodalton. [82, 83] Das PSMA ist ein Typ II Membranprotein mit intra-und extrazellulären Domänen. [84, 85] Der den Großteil ausmachende C-Terminus (freie Carboxylgruppe (-COOH)) ragt nach extrazellulär und wird durch eine ca. 22 Aminosäuren umfassende transmembranöse Strecke mit dem kurzen N-Terminus (freie Aminogruppe (-NH<sub>2</sub>)) verbunden, der nach intrazellulär ragt. [83, 86]

##### 1.3.2.1.2. Funktion des prostataspezifischen Membranantigens

Das PSMA wurde als gleichartig zum Protein N-Acetyl-L-aspartyl-L-glutamatpeptidase I (NAALADase I) (auch genannt: Glutamatcarboxypeptidase II (GCPII) oder Folathydrolase I) befunden. Dieses spaltet den Neurotransmitter N-Acetylaspartylglutamat in N-Acetylaspartat und Glutamat, der auch ein Neurotransmitter ist. [72, 83, 87] Das PSMA scheint damit zur Gruppe der Zink-abhängigen Exopeptidasen zu gehören. Es hydrolysiert Peptide an der Zelloberfläche und generiert Glutamat. [84, 85] So konnten Inhibitoren von GCPII eine Reduktion von Glutamat im zentralen Nervensystem zeigen. [83-85] Dies hatte in Studien zu Schlaganfällen und zur amyotrophen Lateralsklerose einen neuroprotektiven Effekt. [83]

Im Bürstensaum des Dünndarms katalysiert GCPII mit seiner Funktion als Folathydro-lase die Folataufnahme. [88] Entsprechend könnten GCPII Inhibitoren potenziell zur Bildgebung von Folat-abhängigen Tumoren eingesetzt werden. [83, 88]

Zusätzlich scheint das PSMA eine Rolle in der Angiogenese von malignen Neoplasien zu spielen, da es vermehrt im umliegenden Gewebe der Neovaskularisierung von Tu-moren nachgewiesen wurde. [72, 89]

#### 1.3.2.1.3. Vorkommen des prostataspezifischen Membranantigens

Das PSMA wird spezifisch in 90-100 % des lokalen malignen Prostataepithels und in dessen Lymphknoten- und Knochenmetastasen exprimiert. [72, 90, 91] Manche Un-tergruppen des PCa wie das neuroendokrine PCa scheinen hingegen zu einem gerin-geren Maße das PSMA exprimieren. [92] Das PSMA wird in vergleichsweise geringem Maße auch in der benignen prostatistischen Hyperplasie und anderen Geweben wie der Niere, dem Duodenum und den Speicheldrüsen nachgewiesen. [82, 87] Dies stellt eine ideale Voraussetzung für einen hohen Kontrast zum Hintergrundgewebe und eine spe-zifische Bildgebung des PCa dar. [72, 87]

Es wird eine Überexpression vom PSMA im PCa mit hohem GS, bei fortgeschrittenem Staging, bei zusätzlichen oder fehlenden Chromosomen oder beim biochemischen Rezidiv beobachtet. [72, 90, 93] Beim biochemischen Rezidiv handelt es sich um ein Tumorrezidiv, das durch den erneuten Anstieg des PSA-Werts nach initialem Abfall erkennbar ist. [72] Es scheint also eine positive Korrelation zwischen dem  $SUV_{max}$  der an das PSMA bindenden Tracer und den PSA-Werten der Patienten [94-96] sowie zwischen dem  $SUV_{max}$  und den GS [97-99] zu geben. Androgene beeinflussen außer-dem die Anreicherung des PSMA: Evans et al. stellten fest, dass Androgen-unabhän-gige Tumoren eine erhöhte PSMA-Expression aufweisen. [100]

#### 1.3.2.2. *Antikörper des prostataspezifischen Membranantigens*

Das PSMA kann immunhistochemisch sichtbar gemacht werden und durch seine Ei-genschaft als integrales Membranprotein als Zielstruktur für eine Antikörper-basierte Bildgebung und Therapie fungieren. [101] Nach  $^{111}\text{Indium-Capromab Pendetid}$  folgten PSMA-Antikörper wie J415, J533, und J591, die an die extrazelluläre Domäne des

PSMA binden. [72, 102] V. a. J591 wies gute Ergebnisse auf, indem er Weich-teil- und Knochenmetastasen genau darstellt. [72, 103] Er wird zudem zur Radioimmuntherapie von prostatistischen Mikrometastasen eingesetzt. [72, 102] Dennoch zeigen die Antikörper diverse Limitationen. Durch die relativ lange HWZ von 3-4 Tagen führt die lange Zirkulation im Hintergrundgewebe zu einem schlechten Tumor-zu-Hintergrund Kontrast. [104] Das schlechte Eindringen der Antikörper in das Tumorgewebe stellt zusätzlich einen Nachteil in der Anwendung dar. [72]

### **1.3.2.3. Liganden des prostataspezifischen Membranantigens**

Es folgten präklinische Studien zu PSMA-hemmenden Liganden, die entweder harnstoffbasierte Verbindungen, Glutamat Phosphoramidate oder 2-Phosphinylmethyl Pentandisäuren waren. [105-108]

Seit 2012 wurden zahlreiche Studien durchgeführt, die sich mit harnstoffbasierten PSMA-Liganden wie  $^{123/124/131}\text{Jod-MIP-1072/-1095}$  [109, 110],  $^{99\text{m}}\text{Tc-MIP-1404/-1405}$  [111],  $^{18}\text{F-DCFBC}$  [74, 112, 113],  $^{18}\text{F-DCFPyl}$  [73] und  $^{68}\text{Ga-PSMA-HBED-CC}$  [94, 104, 114, 115] beschäftigen. Meist sind die PSMA-Liganden  $^{68}\text{Ga}$ - oder  $^{18}\text{F}$ -markiert, da diese für die PET/CT eingesetzt werden können. [54, 72] Markierungen mit  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  und Radioiod wiederum erlauben den Einsatz in Einrichtungen, die nur über eine SPECT verfügen. [106, 114] Eine Markierung mit  $^{18}\text{F}$  und  $^{68}\text{Ga}$  mit einer HWZ von 110 bzw. 68 min ist passend, da das maximale Traceruptake in Mäusen bei PSMA-exprimierenden PCa nach 30-60 min beobachtet wurde. [72] Bei kürzeren HWZ wäre das Traceruptake im Blut in diesem Zeitraum zu hoch. [72]

Von den  $^{18}\text{F}$ -markierten PSMA-Liganden wurde für  $^{18}\text{F-DCFBC}$  in mehreren Studien eine hohe Spezifität, jedoch eine niedrige Sensitivität dokumentiert. [74, 112, 113] Zudem wurde eine hohe Traceraktivität im Blut ( $\text{SUV}_{\text{max}}$  des Tumors/  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  des Blutes von 2,2 : 1) beschrieben. [74]

### **1.3.2.4. $^{68}\text{Ga-PSMA-HBED-CC}$**

Der  $^{68}\text{Ga}$ -markierte PSMA-Ligand mit dem hydrophoben Pharmakophor, der Glutamat-Urea-Lysin-Sequenz (Glu-NH-CO-NH-Lys-(Ahx)), und dem Chelator N,N'-bis[2-hydroxy-5-(carboxyethyl)-benzyl]ethylen diamin N,N'-diacetic acid (HBED-CC) bindet

an die extrazelluläre Domäne des PSMA und wird daraufhin internalisiert. [116] Er geriet in den letzten Jahren vermehrt in den Fokus, da zum einen ein zuverlässiger und der Guten Herstellungspraxis konformer  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  Radionuklidgenerator verfügbar ist, ohne dass ein Zyklotron im Hause notwendig ist. [65, 72] Zum anderen entspricht die HWZ von 68 min, wie in 1.3.2.3 erwähnt, der Pharmakokinetik des PSMA inhibierenden Peptids. [72]

Das aktive Zentrum des PSMA hat einen aus Aminosäuren gebildeten und Zink beinhaltenden pharmakophoren Anteil (S1') und einen nicht pharmakophoren, amphiphilen Anteil (S1). [117]

An den pharmakophoren Teil des PSMA (S1') bindet der pharmakophore Teil des Liganden (P1'), der eine Glutamat-Urea-Lysin-Sequenz enthält. [118] Der Harnstoff, zusätzliche Carboxylgruppen und ein Sauerstoffmolekül des Liganden führen zu Komplexen mit dem Zink des aktiven Zentrums. [118] Die Carboxylgruppen führen zudem zu einer Interaktion mit Seitenketten des PSMA. [118] Diese Faktoren scheinen den Bindungsmodus positiv zu beeinflussen und führen zu einer hohen Tracerinternalisierung. [118]

An den amphiphilen Teil S1 bindet P1, ein Teil des Liganden, der große Chelat-Komplexe mit Metallionen enthält. [118]  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC benutzt den Chelator HBED-CC mit einer lipophilen Seitenkette. [118] In präklinischen Studien wies HBED-CC gegenüber dem Chelator 1,4,7,10-Tetraazacyclododekan-1,4,7,10-Tetraessigsäure (DOTA) Vorteile in der Herstellung auf, da ein thermostabiler Komplex geformt wird und damit effizient bei Raumtemperatur markiert werden kann. [118]

Die PSMA-bindende Domäne (P1') ist mit Linkern an den Chelator (P1) gebunden, sodass P1' möglichst unbeeinflusst an das aktive Zentrum des PSMA (S1') binden kann. [117] Die Eigenschaften dieser Linker spielen eine besonders wichtige Rolle für die gesamte Pharmakokinetik des Tracers. [119] Eine aromatische Struktur des lipophilen Anteils des Linkers von  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC scheint optimal platziert und ermöglicht die wichtige hydrophobe Interaktion des Liganden mit S1. [118] Chen et al. zeigten zudem, dass mit zunehmender Länge des Linkers das Traceruptake und die Affinität zum PSMA stieg. [117] Außerdem kommt es bei zunehmender negativer Ladung der Linker bei gleicher Affinität zum PCa zu einer niedrigen, unspezifischen Bindung an das Hintergrundgewebe. [119-121] Das führt zu einer erhöhten Spezifität für das PCa. Ein erhöhtes Traceruptake mit schneller Nierenclearance wird bei

zusätzlichen hydrophoben Naphthyl-Gruppen und damit Lipophilie erreicht. [119-121]  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC wies in einer präklinischen Studie von Eder et al. im Jahre 2012 ein hochspezifisches Traceruptake bei PSMA-positiven Strukturen, eine schnelle Blutclearance und eine niedrige Aktivität in der Leber auf. [118]

Nach präklinischen Studien wurde die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC PET/CT (auch  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT) vorerst v. a. im Rahmen der Rezidivdiagnostik des PCa evaluiert. Afshar-Oromieh et al. testeten 37 Patienten mit bekanntem PCa, die die PET/CT zur Abklärung eines steigenden PSA-Werts oder zur Evaluierung des Therapieerfolges erhielten. [104] Der Tracer wies exzellente Ergebnisse mit einer Detektionsrate von 84 % auf, wobei die Detektionsrate bei einem PSA-Wert von  $> 2,2$  ng/ml 100 % und bei einem PSA-Wert  $\leq 2,2$  ng/ml 60 % betrug. [104] Der Tracer hatte ein erhöhtes Uptake in den Speicheldrüsen und den Nieren sowie, zu einem geringeren Maße, in den Tränendrüsen, der Leber, der Milz, dem Darm und dem Prostatagewebe selbst. [104] Während in den Speicheldrüsen ein Anstieg des Tracers wahrscheinlich aufgrund von Tracertrapping zu sehen war, zeigten die übrigen Gewebe einen Rückgang der Traceraktivität im Rahmen der Blutclearance bei jedoch konstanter Aktivität im Tumorgewebe. [104]

Nach dieser Studie folgten weitere, die die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT anderen Modalitäten der PCa-Diagnostik wie der  $^{18}\text{F}$ -Cholin PET/CT gegenüberstellten. [114, 122] Vor dem Aufkommen der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT war  $^{18}\text{F}$ -Cholin der primäre PET/CT-Tracer zur Erkennung des PCa. [114] Verglichen mit der  $^{18}\text{F}$ -Cholin PET/CT war die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT im Rahmen des Restagings beim biochemischen Rezidiv klar überlegen. Die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT wies einen über 10 % größeren  $\text{SUV}_{\text{max}}$ , einen besseren Tumor-zu-Hintergrund Kontrast sowie eine bessere Detektionsrate (86 % verglichen mit 57 %), v. a. in Fällen mit niedrigen PSA-Werten (50 % verglichen mit 13 %), auf. [114, 122] Retrospektive und aktuelle prospektive Studien zur  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT Bildgebung beim PCa-Rezidiv weisen ähnliche Ergebnisse auf. [92, 94, 123] Verglichen mit allen verfügbaren bildgebenden Verfahren zeigte die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT bei Patienten mit Rezidiv nach durchgeführter Therapie des PCa v. a. bei niedrigen PSA-Werten die höchsten Detektionsraten. [54, 94, 95, 123, 124]

Nach Studien zur Rezidivdiagnostik mittels  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT folgten Studien zur Primärdiagnostik und zum Primärstaging des PCa. [97, 98, 125]

Die  $^{18}\text{F}$ -Cholin PET wurde ebenfalls im Rahmen der Primärdiagnostik evaluiert. In einer prospektiven Studie von Hartenbach et al. wurde die  $^{18}\text{F}$ -Cholin PET/MRT untersucht. [126] Hier wurde bei Läsionen mit einem Durchmesser von über 5 mm eine Genauigkeit der  $^{18}\text{F}$ -Cholin PET von 68 % verglichen mit einer Genauigkeit von 54 % für die MRT nachgewiesen. [126] Es ergab sich eine Sensitivität von 85 % für die  $^{18}\text{F}$ -Cholin PET. Die Spezifität (45 %) wurde jedoch durch das erhöhte Traceruptake in gutartigen Läsionen eingeschränkt. [126, 127]

Die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET scheint in Studien zur Primärdiagnostik diese Limitation zu überwinden. Eine kleine Studie von Rahbar et al. aus dem Jahre 2015 verglich die PET/CT von 6 Patienten vor der geplanten rPx mit der Histologie des rPx-Präparats. [98] Bei einem SUV Cut-off-Wert von 4,0 ergab sich eine Sensitivität von 88 % und eine Spezifität von 87 %. [98] Es wurden zudem hohe Detektionsraten von 80 % auch bei niedrigen GS von 6 gezeigt. [98]

Im Jahre 2016 zeigten Sachpekidis et al. bei 24 Patienten mit histologisch gesichertem PCa ohne Vortherapie eine hohe Detektionsrate von 96 %. [97]

Eine Studie von Zamboglou et al. verglich dann im Jahre 2016 die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT-Aufnahmen mit der Histopathologie des entnommenen Präparats bei 9 Patienten ohne Vortherapie. [125] In dieser Studie wurde die genaue räumliche Übereinstimmung der tumorbefallenen Areale zwischen Prostatapräparat und der PET pro Voxel verglichen. Es wurde eine Übereinstimmung von  $55 \% \pm 16 \%$  (Median 57 %, Spannweite: 7-82 %,  $p < 0,00005$ ) aufgeführt. [125]

Die Studie von Sachpekidis et al. und eine Studie von Uprimny et al. zur Primärdiagnostik des PCa konnten zudem eine positive Korrelation zwischen  $\text{SUV}_{\text{max}}$  und GS sowie zwischen  $\text{SUV}_{\text{max}}$  und PSA-Wert feststellen. [97, 99]

In aktuellen Studien zum Primärstaging des PCa zeigte die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT verglichen mit anderen bildgebenden Verfahren sehr hohe Spezifitäten ( $>90 \%$ ) bei zum Teil variablen aber dennoch überwiegend hohen Sensitivitäten (33-99 %). [3, 77-81] Hofman et al. untersuchten 2020 in einer randomisierten prospektiven Studie die Genauigkeit der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT in der Erkennung von Lymphknotenmetastasen im Becken sowie von Fernmetastasen. [81] Hierzu wurde bei 302 Männern die konventionelle Bildgebung mittels CT und Knochenszintigraphie mit der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT verglichen. [81] Die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT ergab eine bessere Genauigkeit als die konventionelle Bildgebung (92 % verglichen mit 65 %) sowie eine größere Sensitivität (85 % verglichen mit 38 %) und Spezifität (98 % verglichen mit 91 %). [81]

Die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT Bildgebung führte zudem häufiger zu einer Therapieanpassung (28 % verglichen mit 15 %). [81]

Diese Studien demonstrieren ein großes Potenzial der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT, primäre Tumorerkrankungen des PCa zuverlässig zu detektieren, wobei Grenzwerte noch überprüft werden sollten.

#### **1.4. Fragestellung**

Aufgrund der Auswirkungen auf die Therapieentscheidung bei Patienten mit PCa ist eine genaue Bestimmung des bioptischen GS sowie ein exaktes Staging nötig. [3, 9] Auf dieser Grundlage wird entschieden, ob beispielsweise vorerst die aktive Überwachung oder eine kurative Therapieoption gewählt wird. [3, 9]

Der Einsatz der DRU, des TRUS und der mpMRT zur Steuerung der Stanzbiopsie im Rahmen der Primärdiagnostik und zum Primärstaging weisen Limitationen auf. Niedrige Sensitivitäten, hohe falsch-negativ Raten, mäßige Spezifitäten sowie eine hohe Interobserver-Variabilität stellen unter anderem Nachteile dar. [31, 38, 47, 50-52, 128] Die PET/CT mit radioaktiv markierten Cholerivaten ist in der PCa-Diagnostik weit verbreitet. [127] Die  $^{18}\text{F}$ -Cholin PET weist jedoch durch die Traceranreicherung in gutartigen Läsionen niedrige Spezifitäten auf. [126]

Die PET mit dem Liganden für das PSMA ist möglicherweise eine Alternative, die die Einschränkungen der genannten Verfahren überwinden könnte. [127] Die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT zeigte v. a. im Rahmen des biochemischen Rezidivs ein höheres Tumor-zu-Hintergrund Verhältnis und eine maßgeblich höhere Erkennungsrate des Tumors im Vergleich zu anderen bildgebenden Methoden. [114, 115, 122, 124] Die Rolle der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT im Rahmen der Primärdiagnostik des lokalen PCa wurde zum Zeitpunkt der Studie jedoch nicht ausreichend dargestellt. Ausgehend von den Studienergebnissen im Rahmen der Rezidivdiagnostik wurde postuliert, dass die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT eine genaue Detektion der PCa-Herde in der Primärdiagnostik erlaubt. Um diese Hypothese zu testen, wurden die intraprostatistischen Ergebnisse der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT Bildgebung mit dem histopathologischen GS nach rPx verglichen. Zudem wurden Cut-off SUV-Werte getestet, deren Anwendung die genauere Lokalisation von PCa-Läsionen ermöglichen soll. [92]



## 2. Patienten und Methoden

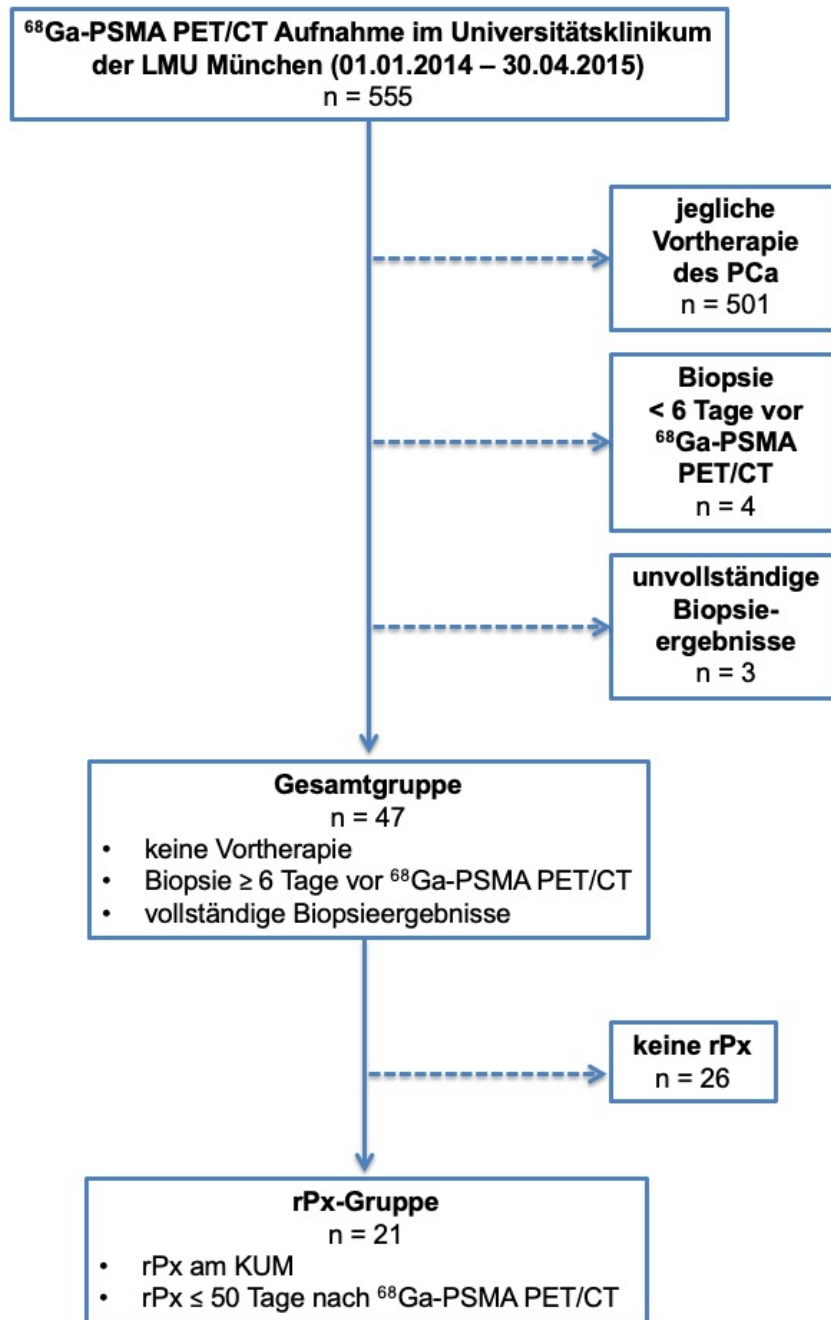
### 2.1. Studienpopulation mit Ein- und Ausschlusskriterien

Diese Studie analysierte eine Gesamtgruppe und eine Subgruppe (rPx-Gruppe), deren Auswahl in Abbildung 5 dargestellt ist.

Die Einschlusskriterien dieser Studie waren ein bioptisch gesichertes PCa sowie eine <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT-Aufnahme zwischen Januar 2014 und April 2015 im Universitätsklinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München (KUM). Die Aufnahmen wurden aufgrund eines bioptischen GS von 7 oder größer, erhöhten PSA-Werten von über 20 ng/ml, Knochenschmerzen oder einer Kombination dieser Risikofaktoren angefertigt. Für die rPx-Gruppe war ein zusätzliches Einschlusskriterium die rPx im KUM 50 Tage oder weniger nach der <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT.

Ausschlusskriterien für diese Studie waren jegliche lokale oder systemische Vortherapie des PCa, eine Nadelbiopsie innerhalb von weniger als 6 Tagen vor der <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT sowie unvollständige Biopsieergebnisse.

Es ergab sich eine Gesamtgruppe von 47 Patienten und eine Subgruppe (rPx-Gruppe) von 21 Patienten.



**Abbildung 5. Flussdiagramm zur Patientenauswahl der Gesamtgruppe und der Prostatektomiegruppe.**

Alle Patienten haben nach einer ausführlichen Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis gegeben, an dieser Studie teilzunehmen. Das retrospektive Studienprotokoll wurde durch die lokale Ethikkommission bewilligt (Aktenzeichen 450-15).

## 2.2. Retrospektive Datenverarbeitung

Folgende Patientendaten wurden nach Anonymisierung systematisch erhoben:

- Alter (Jahre),
- PSA (ng/ml) im Blutserum am Tag der PET/CT-Aufnahme,
- Zeitpunkt der PET/CT-Aufnahme vor der rPx (Tage),
- Gleason-Score der Biopsie (BGS).

## 2.3. <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC und Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie Bildgebung

Mithilfe des <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga Radionuklidgenerators (GalliaPharm®, Eckert & Ziegler AG) wurde <sup>68</sup>Ga<sup>3+</sup> eluiert. Wie von Weineisen et al. beschrieben, wurde PSMA-HBED-CC durch ein automatisiertes Synthesemodul (GRP, Scintomics GmbH) mit vorgefertigten Kassetten (ABX GmbH) mit <sup>68</sup>Ga<sup>3+</sup> markiert. [129]

Es wurden <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT Ganzkörperaufnahmen entweder mit dem Siemens Biograph 64 TruePoint PET/CT-Scanner (B64) oder mit dem GE Discovery 690 PET/CT-Scanner (D690) durchgeführt. Die Patienten wurden gebeten, vor der Untersuchung ihre Harnblase zu leeren. Der <sup>68</sup>Ga PSMA-Ligandenkomplex mit einer Aktivität von 1,8-2,2 MBq pro Kilogramm Körpergewicht wurde in einem intravenösen Bolus verabreicht. [130] Die intravenöse Verabreichung von <sup>68</sup>Ga-PSMA erfolgte nahezu gleichzeitig zur Gabe von 20 mg Furosemid. Erfahrungswerten nach wird durch die Diuretikagabe eine bessere Bildqualität erreicht, da Artefakte in den ableitenden Harnwegen, der sogenannte Halo-Effekt, reduziert werden. [130] Dies ist v. a. für urologische Fragestellungen wichtig. [130] Die Patienten erhielten intravenös ein jodhaltiges Kontrastmittel (KM) (Imeron 300, Bracco; 2,5 mL/s), dessen Dosis an ihr Körpergewicht angepasst wurde. Patienten mit vorbekannter chronischer Nierenerkrankung erhielten kein KM. Es wurde ca. 80 Sekunden nach der intravenösen KM-Injektion, in der portalvenösen Phase, die CT-Aufnahme durchgeführt. [130] Passend zur HWZ des Tracers und wie von Afshar-Oromieh et al. empfohlen, wurde der PET-Scan ca. 1 Stunde nach Injektion des Tracerbolus durchgeführt. [104, 130]

Tabelle 2 und Tabelle 3 fassen die Daten zur Bildgebung der Gesamtgruppe (Tabelle 2) und der rPx-Gruppe (Tabelle 3) zusammen.

<b>PET/CT-Bildgebung Charakteristika der Gesamtgruppe (n = 47)</b>		
PET/CT-Scanner	Siemens Biograph 64 TruePoint	45 % (n = 21)
	GE Discovery 690	55 % (n = 26)
Zeitpunkt der Aufnahme nach i.v. Tracerinjektion (min)		61 ± 13 (Durchschnitt ± SA; Spannweite: 44-86)
Verabreichte Dosis von <sup>68</sup> Ga-PSMA (MBq)		197 ± 44 (Durchschnitt ± SA, Spannweite: 104-276)

**Tabelle 2. PET/CT-Bildgebung Charakteristika der Gesamtgruppe (n = 47).**

<b>PET/CT-Bildgebung Charakteristika der rPx-Gruppe (n = 21)</b>		
PET/CT-Scanner	Siemens Biograph 64 TruePoint	67 % (n = 14)
	GE Discovery 690	33 % (n = 7)
Zeitpunkt der Aufnahme nach i.v. Tracerinjektion (min)		58 ± 12 (Durchschnitt ± SA; Spannweite: 45-80)
Verabreichte Dosis von <sup>68</sup> Ga-PSMA (MBq)		192 ± 48 (Durchschnitt ± SA, Spannweite: 104-276)

**Tabelle 3. PET/CT-Bildgebung Charakteristika der Prostatektomiegruppe (n = 21).**

Die Daten wurden in die Bildfusionsoftware (Hybrid Viewer 2.0, Hermes Medical Solutions) transferiert, die eine gleichzeitige Visualisierung der CT-, PET-, und PET/CT-Aufnahmen erlaubt. [130] Dort konnten die Daten schichtweise in der Axial-, Koronar- und Sagittalebene analysiert werden. [130] Die Rekonstruktion der PET-Aufnahmen erfolgte mit einer Schichtendicke von 5 mm entlang der z-Achse. Bei Einsatz des Siemens Biograph 64 ergab sich durch den Rekonstruktionsalgorithmus TrueX eine 168 x 168 Matrix in der Achsenebene mit 3 Iterationen und 21 Teilmengen. Die Aufnahmen des GE Discovery 690 (D690) ergaben mithilfe des Rekonstruktionsalgorithmus' VPFX eine 256 x 256 Matrix in der Achsenebene mit 2 Iterationen und 36 Teilmengen.

Die Vergleichbarkeit der Aufnahmen beider Geräte wurde durch Studien zu Phantomen gewährleistet, dessen Erkenntnisse in dieser Arbeit genutzt wurden. [127] Sie basieren auf dem NEMA-NU2-2001 Standard und erlauben die Errechnung von

Umrechnungsfaktoren. [131] Der Umrechnungsfaktor ist abhängig vom Nuklid (in diesem Fall  $^{68}\text{Ga}$ ), dem Durchmesser der Läsion und dem gemessenen  $\text{SUV}_{\text{max}}$ . Der Umrechnungsfaktor X wurde für jeden Läsionsdurchmesser und  $\text{SUV}_{\text{max}}$  bestimmt (siehe Tabelle 4), um innerhalb des gegebenen Bereichs keinen Unterschied von mehr als 10 % zu erhalten. [127] Die Gleichung für die SUV-Umwandlung lautet [127]:

$$\text{SUV}_{\text{max}}(\text{B64}) = X \times \text{SUV}_{\text{max}}(\text{D690})$$

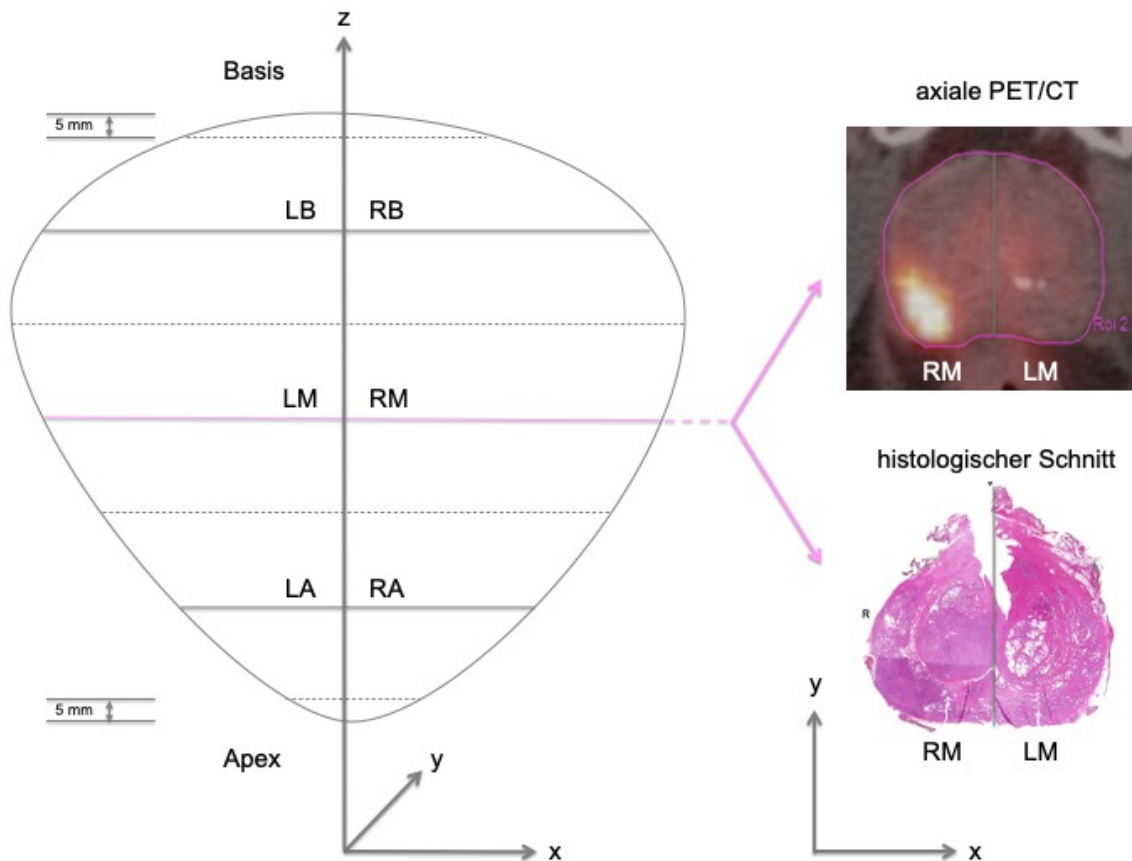
<b>Übersicht der Umrechnungsfaktoren X in Abhängigkeit vom <math>\text{SUV}_{\text{max}}</math> des Siemens Biograph 64 TruePoint PET/CT-Scanner (B64) und Durchmesser der Läsion zum GE Discovery 690 PET/CT-Scanner (D690)</b>				
<b>Durchmesser d (mm)</b>	10	15	20	> 30
<b><math>\text{SUV}_{\text{max}}</math></b>				
4	1,3	1,2	1,0	1,2
6	1,5	1,3	1,1	1,1
8	1,6	1,3	1,1	1,0

**Tabelle 4. Übersicht der Umrechnungsfaktoren X in Abhängigkeit vom  $\text{SUV}_{\text{max}}$  und Durchmesser nach NEMA-NU2-2001 Standard [131] und Fendler et al. [127].**

## 2.4. Prostatasegmente

In der rPx-Gruppe (n = 21), bei der die PET/CT-Aufnahmen mit dem Prostatapräparat verglichen wurden, erfolgte sowohl in der Bildaufnahme als auch im Präparat die Schichtung anhand von Koordinaten (Abbildung 6). Die so entstandenen vergleichbaren Schichten in der Axialebene konnten anschließend jeweils in der PET/CT-Aufnahme und in der Histopathologie (HP) identifiziert und verglichen werden. Zunächst wurden 5 mm jeweils von Apex und Basis verworfen. Die übrig gebliebene Länge in der z-Achse wurde in drei Schichten mit gleicher Dicke (Durchschnitt  $1,1 \pm 0,3$  cm, Spannweite: 0,6-1,8 cm) unterteilt (gestrichelte Linie in Abbildung 6). Die Analyse der Schicht erfolgte im Zentrum der jeweiligen Schichten (durchgehende Linie in Abbildung 6). Jede Schicht wurde zudem in der Sagittalebene geteilt, sodass sich für jede Schicht eine Region links und eine Region rechts der Urethra ergaben. Insgesamt wurden 6

Segmente analysiert: links basal (LB), rechts basal (RB), links mittig (LM), rechts mittig (RM), links apikal (LA) und rechts apikal (RA). Die Segmente sind in Abbildung 6 veranschaulicht.



**Abbildung 6. Schematisches 6-Segmente-Modell der Prostata.**

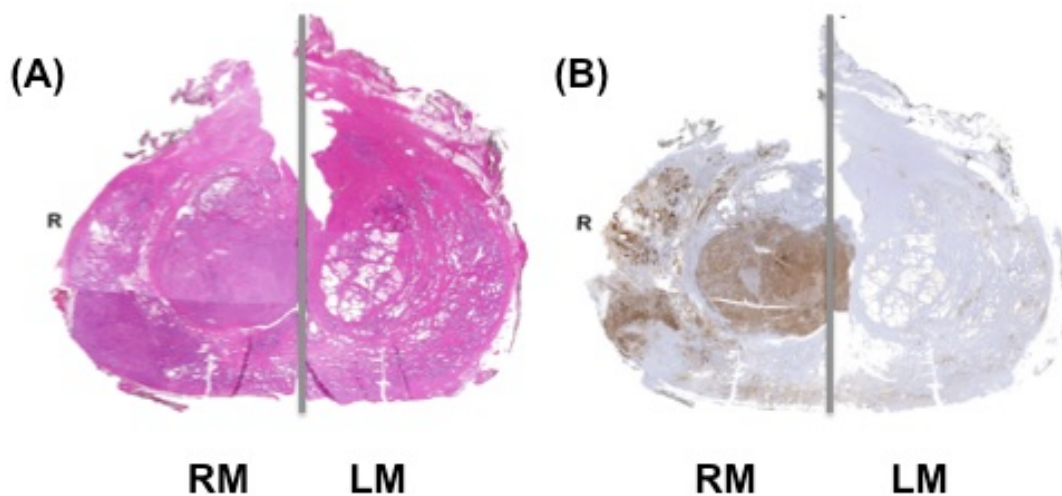
Schema (dorsale Ansicht) und Übertragung des Schemas auf die PET/CT-Aufnahme und die Histologie (kaudale Ansicht) (RB = rechts basales Segment, LB = links basales Segment, RM = rechts mittleres Segment, LM = links mittleres Segment, RA = rechts apikales Segment, LA = links apikales Segment).

## 2.5. Histopathologie

Bei den Patienten der rPx-Gruppe wurde die Prostata sowie die Samenbläschen entfernt. Die 6 Segmente (beschrieben in 2.4) wurden jeweils entweder als tumorbefallen (histopathologisch positiv (HP+)) oder als tumorfrei (histopathologisch negativ (HP-)) befundet. Zudem wurde für jedes der 6 Segmente der GS und die segmentale Tumorausdehnung ermittelt. Das histopathologische Grading in der rPx-Gruppe (HPGS<sub>rPx</sub>)

erfolgte nach dem modifizierten International Society of Urological Pathology 2005 Gleason-Scoring-System. [132] Die segmentale Tumorausdehnung wurde mithilfe der Punktzählmethode geschätzt. [133] Die extrakapsuläre Ausdehnung des Tumors wurde diagnostiziert, wenn Tumorzellen im direkten Kontakt mit Adipozyten, Tumorzellen im Perineuralraum von neurovaskulären Bündeln oder im desmoplastischen Stroma gefunden wurden und das Tumorstadium somit die Begrenzung der Prostata überschritten hatte. Wenn die Tumorzellen die Muskelschicht der Samenbläschen infiltriert hatten, wurde dies als Tumorbefall der Samenbläschen gewertet. Die Analyse der Schichten wurde von einem Pathologen, der im Bereich Urologie spezialisiert ist und der verblindet zu den PET/CT-Daten war, durchgeführt.

Alle Schichten wurden mit Hämatoxylin (Vector Laboratories) gefärbt. Um die PSMA-Expression ex vivo zu validieren, wurden die Präparate von zwei Patienten durch Methoden der Immunhistochemie mithilfe von Antikörpern, die an das PSMA binden (Anti-PSMA, 1 : 100, DAKO), analysiert. [134] Exemplarisch wird die Hämatoxylinfärbung und die Anti-PSMA-Färbung in Abbildung 7 dargestellt.



**Abbildung 7. Histologische Schnitte des Präparats der Prostataktomie.**

(A) Hämatoxylin-gefärbte Schicht und (B) PSMA-gefärbte Schicht eines Patienten des rechten mittleren Segmentes (RM) und des linken mittleren Segmentes (LM).

## 2.6. Bildanalyse

Für die Patienten der Gesamtgruppe wurde der  $SUV_{max}$  des Tracers in der gesamten Prostata bestimmt.

Die nachfolgenden Bildanalysen wurden in der rPx-Gruppe durchgeführt.

Für die Patienten der rPx-Gruppe wurden Mittelwerte des Traceruptakes im Blut, der Leber und der Parotis bestimmt. Diese Referenzwerte wurden genutzt, um mit den unten beschriebenen Formeln 6 verschiedene SUV Cut-off-Werte (PET1-6) zu erhalten. Das Uptake im Blut wurde als Mittelwert innerhalb eines kugelförmigen Volumens (Volume of Interest (VOI)) mit 1 cm Durchmesser in der thorakalen Aorta descendens ( $SUV_{Blut}$ ) bestimmt. Der Referenzwert der Leber wurde innerhalb eines kugelförmigen VOIs mit 3 cm Durchmesser im rechten Leberlappen ermittelt ( $SUV_{Leber}$ ). Sowohl  $SUV_{Blut}$  als auch  $SUV_{Leber}$  stellen laut Paquet und Wahl et al. im zeitlichen Verlauf stabile Werte dar, die wenig Variabilität aufweisen und wenig anfällig für Störfaktoren sind. [135, 136] Das Traceruptake in der Parotis wurde innerhalb eines kugelförmigen Volumens von 1 cm Durchmesser inmitten der rechten sowie der linken Parotis bestimmt. Aus den Werten der rechten und der linken Parotis wurde ein Mittelwert errechnet ( $SUV_{Parotis}$ ). Die Cut-off-Werte waren zum einen der Wert  $SUV_{Leber}$  und zum anderen Cut-off-Werte, die nach empirisch ermittelten Formeln berechnet wurden. [135]

- $PET1 = SUV_{Leber}$
- $PET2 = SUV_{Leber} + 2 \times \text{Standardabweichung}$
- $PET3 = 2 \times SUV_{Blut} + 2 \times \text{Standardabweichung}$
- $PET4 = 2 \times SUV_{Blut} + 4 \times \text{Standardabweichung}$
- $PET5 = SUV_{Parotis} / 2$
- $PET6 = SUV_{Parotis} / 3$

Der Cut-off-Wert PET3 wurde durch Wahl et al. im Rahmen der Positron Emission Response Criteria in Solid Tumors (PERCIST) beschrieben. [135]

Zunächst wurde in axialer Schichtung der CT-Aufnahmen die Fläche jeder der 6 Prostatasegmente, deren Einteilung bereits in 2.4 erläutert wurde, in  $cm^2$  beschrieben (Segmentgröße<sub>CT</sub> (LB,RB,LM,RM,LA,RA)). In den PET/CT-Aufnahmen wurden dann in jeder

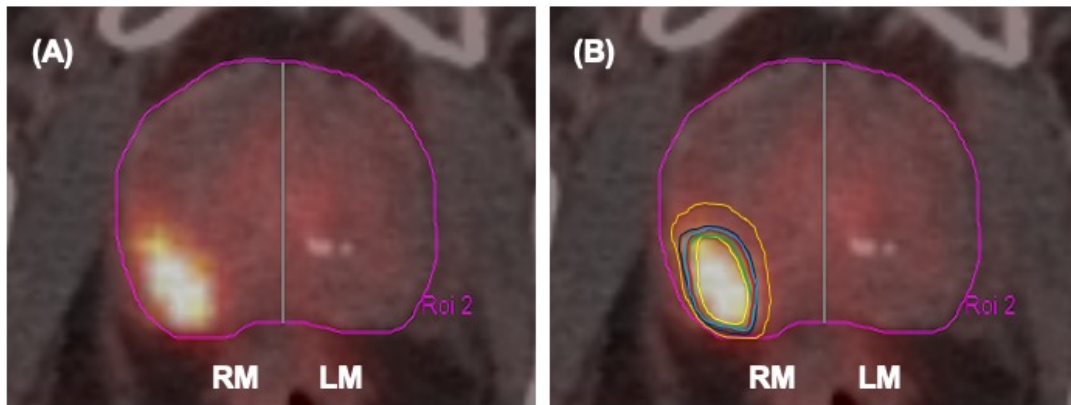


Schicht die 6 SUV Cut-off-Werte (PET1-6) auf jedes Segment angewendet. Wenn der SUV der analysierten Prostatasegmente einen dieser Cut-off-Werte überschritt, so wurde anhand der PET/CT-Aufnahme qualitativ formell ein Tumorwachstum festgestellt. Dieses Wachstum wurde ausgehend vom jeweiligen Cut-off-Wert (PET1-6) im nächsten Schritt quantitativ bezüglich der Lokalisation und der Fläche der Ausdehnung in  $\text{cm}^2$  (ROI) mittels der Bildfusionsoftware Hybrid Viewer beschrieben (Tumorausdehnung<sub>PET1-6</sub>) (siehe Abbildung 8 und 9). Die Tumorausdehnung ausgehend vom jeweiligen Cut-off-Wert (Tumorausdehnung<sub>PET1-6</sub>) wurde ins Verhältnis zur Segmentgröße (Segmentgröße<sub>CT (LB, RB, LM, RM, LA, RA)</sub>) gesetzt, um eine segmentale Tumorlast zu ermitteln (STL<sub>PET1-6</sub>).

$$STL_{PET1-6} [\%] = \frac{\text{Tumorausdehnung}_{PET1-6} [\text{cm}^2]}{\text{Segmentgröße}_{CT (LB, RB, LM, RM, LA, RA)} [\text{cm}^2]}$$

Segmental wurden zudem der Mittelwert des Traceruptakes ( $SUV_{\text{mean}} \pm$  Standardabweichung (SA) und der mittlere Maximalwert des Traceruptakes ( $SUV_{\text{max}} \pm$  SA ebenfalls mit dem Hybrid Viewer 2.0 gemessen.

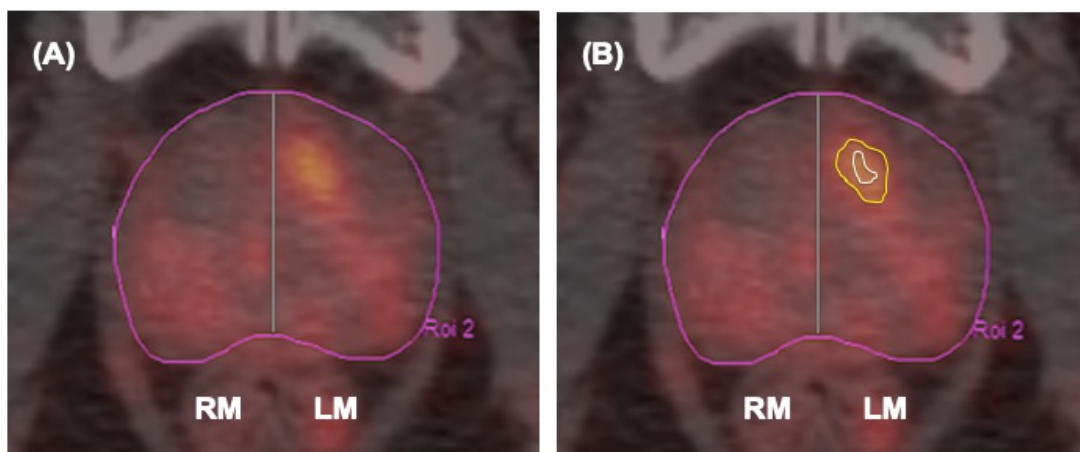
Zusätzlich wurde qualitativ die Infiltration des umliegenden Weichteilgewebes und der Samenbläschen beschrieben, wenn ein Traceruptake außerhalb der Prostatagrenzen festgestellt wurde.



**Abbildung 8. Bildliche Darstellung der Tumoralast in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT (A) und unter Anwendung der 6 Cut-off-Werte in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT (B) eines Patienten.**

Bei Überschreiten des jeweiligen errechneten Cut-off-Werts im Segment rechts mittig (RM) wurde qualitativ ein Tumorwachstum festgestellt und diese Fläche umrandet. Die Fläche wurde im nächsten Schritt quantifiziert und ins Verhältnis zur Segmentgröße gesetzt, um eine segmentale Tumoralast zu ermitteln ( $\text{STL}_{\text{PET}1-6}$ ).

- $\text{STL}_{\text{PET}1} = \text{SUV}_{\text{Leber}} = 24\%$  (gelb, außen)
- $\text{STL}_{\text{PET}2} = \text{SUV}_{\text{Leber}} + 2 \times \text{SA (PERCIST)} = 17\%$  (dunkelblau)
- $\text{STL}_{\text{PET}3} = 2 \times \text{SUV}_{\text{Blut}} + 2 \times \text{SA} = 15\%$  (rot)
- $\text{STL}_{\text{PET}4} = 2 \times \text{SUV}_{\text{Blut}} + 4 \times \text{SA} = 11\%$  (gelb, innen)
- $\text{STL}_{\text{PET}5} = \text{SUV}_{\text{Parotis}} / 2 = 16\%$  (hellblau)
- $\text{STL}_{\text{PET}6} = \text{SUV}_{\text{Parotis}} / 3 = 13\%$  (grün)



**Abbildung 9. Bildliche Darstellung der Tumoralast in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT (A) und unter Anwendung der 6 Cut-off-Werte in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT (B) eines Patienten.**

Hier überschritt im Segment links mittig (LM) der SUV nur die Cut-offs PET3 und PET4.

- $\text{STL}_{\text{PET}3} = 2 \times \text{SUV}_{\text{Blut}} + 2 \times \text{SA} = 14\%$  (gelb)
- $\text{STL}_{\text{PET}4} = 2 \times \text{SUV}_{\text{Blut}} + 4 \times \text{SA} = 4\%$  (weiß)

Die übrigen vier Cut-off-Werte wurden nicht überschritten, sodass anhand dieser vier Cut-off-Werte qualitativ kein Tumor nachgewiesen wurde.

## 2.7. Statistische Analyse

Angegeben werden die Ergebnisse als Prozentzahlen, Mittelwert  $\pm$  SA oder Median. Der Mann-Whitney-U-Test wurde angewendet, um Variablen zwischen unverbundenen Untergruppen zu vergleichen.

In der rPx-Gruppe sollte anhand des  $SUV_{max}$  eine Unterscheidung von HP+ und HP-Segmenten sowie zwischen  $HPGS < 7$  und  $HPGS \geq 7$  erfolgen. Hierzu wurde zur Ermittlung eines Cut-off-Werts die Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve und die Fläche unterhalb der ROC-Kurve (Area Under the Curve (AUC)), das 95 %-Konfidenzintervall (KI) und die dazugehörigen p-Werte berechnet. Der optimale SUV Cut-off-Wert wurde gemäß Youden-Index als Punkt auf der ROC-Kurve definiert, der am weitesten entfernt von der Diagonalen ist. Auf der Diagonalen liegen Werte, bei denen die falsch-positive und die richtig-positive Rate gleich ist. Damit entsprechen die Werte auf der Diagonalen Zufallsergebnissen. Anhand des in der ROC-Analyse ermittelten Cut-off-Werts wurde die Genauigkeit der PET/CT-Aufnahmen sowie Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiver Wert (PPW) und negativ prädiktiver Wert (NPW) errechnet. Die Sensitivität entspricht dem prozentualen Anteil der richtig-positiv (RP) diagnostizierten Fälle an allen tatsächlich positiven Fällen (Summe aus richtig-positiven und falsch-negativen (FN) Fällen).

$$Sensitivität [\%] = \frac{RP}{RP + FN}$$

Die Spezifität entspricht dem prozentualen Anteil der richtig-negativ (RN) diagnostizierten Fällen an allen tatsächlich negativen Fällen (Summe aus richtig-negativen und falsch-positiven (FP) Fällen).

$$Spezifität [\%] = \frac{RN}{RN + FP}$$

Der PPW entspricht dem prozentualen Anteil der RP Fälle an allen positiv diagnostizierten Fällen (Summe aus RP und FP Fällen).

$$PPW [\%] = \frac{RP}{RP + FP}$$

Der NPW beschreibt den prozentualen Anteil der RN diagnostizierten Fälle an allen negativ diagnostizierten Fällen (Summe aus RN und FN Fällen).

$$NPW [\%] = \frac{RN}{RN + FN}$$

Die Genauigkeit beschreibt den prozentualen Anteil der richtig diagnostizierten Fälle (Summe aus RP und RN Ergebnissen) an allen Fällen (Summe aus RP, FP, RN und FN Fällen).

$$Genauigkeit [\%] = \frac{RP + RN}{RP + FP + RN + FN}$$

In der rPx-Gruppe wurden die Korrelationen zwischen den durch die SUV Cut-off-Werte ermittelte segmentale Tumorlast in der PET ( $STL_{PET1-6}$ ) (siehe 2.6) und der histopathologisch befundeten segmentalen Tumorlast ( $STL_{HP}$ ) mittels Pearson-Korrelationskoeffizient getestet und im Streudiagramm dargestellt. Das Signifikanzniveau für den Fehler 1. Art wurde als  $\alpha = 0,05$  definiert.

In der rPx-Gruppe wurde zudem der GS der Biopsie ( $BGS_{rPx}$ ) mit dem histopathologischen GS des Präparats ( $HPGS_{rPx}$ ) verglichen.

In der Gesamtgruppe wurden die Korrelationen zwischen  $SUV_{max}$  und PSA-Wert mittels Pearson-Korrelationskoeffizient getestet und im Streudiagramm dargestellt. Das Signifikanzniveau für den Fehler 1. Art wurde als  $\alpha = 0,05$  definiert. In der Gesamtgruppe wurden die  $SUV_{max}$ -Werte zwischen bioptischem GS ( $BGS_{gesamt} < 7$ ) und  $BGS_{gesamt} \geq 7$  mithilfe des Mann-Whitney-U-Test verglichen und im Boxplot dargestellt.

Es wurde die Statistiksoftware SPSS (Version 15.0 und Version 24.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) genutzt.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Eigenschaften der Studienkohorte

Die Gesamtgruppe bestand aus 47 Patienten. Die männlichen Patienten hatten ein medianes Alter von 73 Jahren (Spannweite: 50-80 Jahre). Der mediane PSA-Wert war 22 ng/ml (Spannweite: 2-1616 ng/ml).

In der rPx-Gruppe wurden 21 Patienten eingeschlossen. Die männlichen Patienten hatten ein medianes Alter von 71 Jahren (Spannweite: 59-80 Jahre). Der mediane PSA-Wert war 31 ng/ml (Spannweite: 3-368 ng/ml). Die <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT-Aufnahme erfolgte im Median 4 Tage vor der rPx (Spannweite: 0-47 Tage). Der histopathologisch ermittelte GS (HPGS<sub>rPx</sub>) nach rPx ergab 6 bei 3 Patienten (14 %), 7 bei 8 Patienten (38 %), 8 bei 3 Patienten (14 %), und 9 bei 7 Patienten (33 %).

Tabelle 5 fasst die Eigenschaften der Gesamtgruppe und der rPx-Gruppe zusammen.

<b>Eigenschaften der Patientengruppen</b>		<b>Gesamtgruppe Median (Min-Max) oder Anzahl n (%) n = 47</b>	<b>rPx-Gruppe Median (Min-Max) oder Anzahl n (%) n = 21</b>
Alter zum Zeitpunkt des Scans (Jahre)		73 (50-80)	71 (59-80)
PSA (ng/ml)		22 (2-1616)	31 (3-368)
Zeitpunkt PET/CT vor rPx (Tage)		Nicht vorhanden	4 (0-47)
<b>Gleason-Score der Biopsie (BGS<sub>gesamt</sub> und BGS<sub>rPx</sub>)</b>		<b>Anzahl n (%)</b>	<b>Anzahl n (%)</b>
6	3 + 3	14 (30)	5 (24)
7	3 + 4 und 4 + 3	12 (26)	6 (29)
	3 + 4	7 (15)	3 (14)
	4 + 3	5 (11)	3 (14)
8	4 + 4 und 3 + 5	9 (19)	6 (29)
	3 + 5	3 (6)	2 (10)
	4 + 4	6 (13)	4 (19)
9	4 + 5 und 5 + 4	12 (26)	4 (19)
<b>Gleason-Score des rPx-Präparats (HPGS<sub>rPx</sub>)</b>		<b>Anzahl n (%)</b>	<b>Anzahl n (%)</b>
6	3 + 3	Nicht vorhanden	3 (14)
7	3 + 4 und 4 + 3	Nicht vorhanden	8 (38)
	3 + 4	Nicht vorhanden	2 (10)
	4 + 3	Nicht vorhanden	6 (29)
8	4 + 4 und 3 + 5	Nicht vorhanden	3 (14)
	3 + 5	Nicht vorhanden	0 (0)
	4 + 4	Nicht vorhanden	3 (14)
9	4 + 5 und 5 + 4	Nicht vorhanden	7 (33)
<b>T-Stadium</b>		<b>Anzahl n (%)</b>	<b>Anzahl n (%)</b>
pT2c		Nicht vorhanden	5 (24)
pT3a		Nicht vorhanden	5 (24)
pT3b		Nicht vorhanden	10 (48)
pT4		Nicht vorhanden	1 (5)

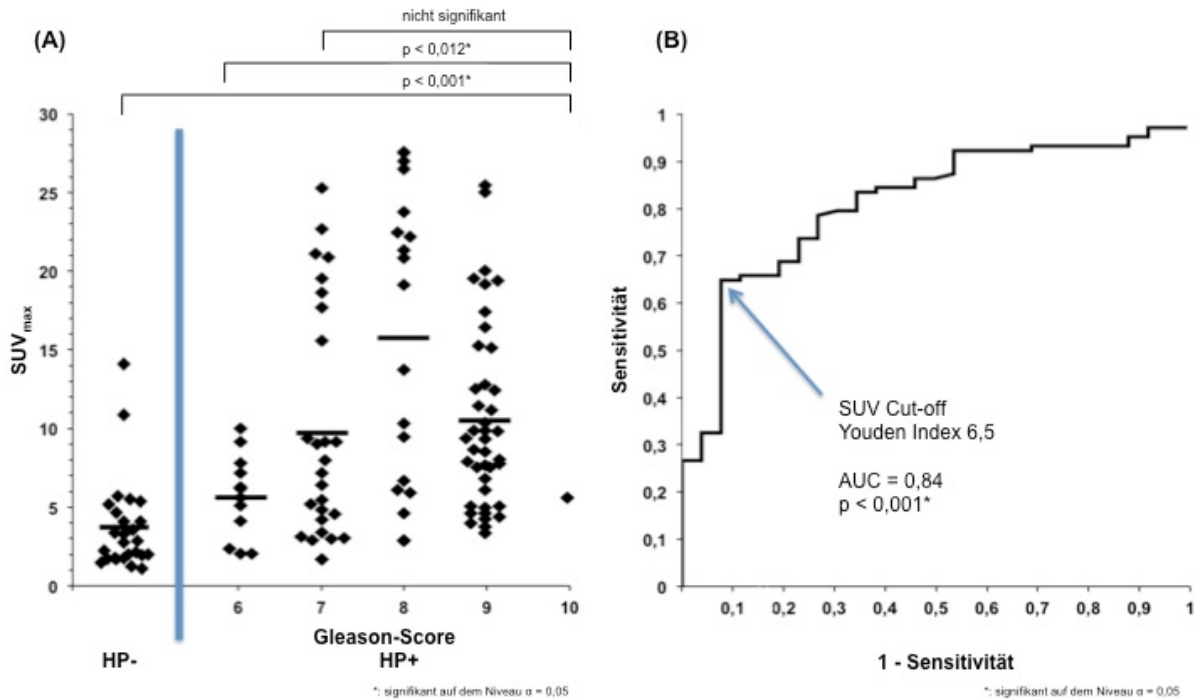
Tabelle 5. Eigenschaften der Gesamtgruppe und der Prostatektomiegruppe.

### 3.2. Genauigkeit der Erkennung von positiven Segmenten bei der Prostatektomiegruppe

Bei der rPx-Gruppe wurde analysiert, wie genau durch die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT-Aufnahmen positive Segmente erkannt wurden. In den HP- Segmenten war der  $\text{SUV}_{\text{mean}}$   $2,2 \pm 0,8$  und der  $\text{SUV}_{\text{max}}$   $4,9 \pm 2,9$ . Die HP+ Segmente wiesen ein signifikant höheren  $\text{SUV}_{\text{max}}$  von  $11,8 \pm 7,6$  ( $p < 0,001$ , Abbildung 10) auf als die HP- Segmente. Das Verhältnis des  $\text{SUV}_{\text{max}}$  der HP+ Segmente zum  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  der HP- Segmente (der Tumor-zu-tumorfrei-Kontrast angelehnt an den Tumor-zu-Gewebe-Kontrast wie in 1.2.2.5 beschrieben) war 5,4. Der Tumor-zu-Blut-Kontrast war 10,0. Das Verhältnis des  $\text{SUV}_{\text{max}}$  der HP+ zum  $\text{SUV}_{\text{max}}$  der HP- Prostatasegmente belief sich auf 2,4.

Es wurde festgestellt, dass die HP+ Segmente mit einem GS von  $< 7$  einen signifikant niedrigeren  $\text{SUV}_{\text{max}}$  ( $6,1 \pm 2,7$ ) hatten als die Segmente mit einem GS von  $\geq 7$  ( $12,0 \pm 7,6$ ,  $p = 0,012$ , Abbildung 10). Bei den Segmenten mit einem GS von 7, 8 oder 9 war jedoch kein signifikanter Unterschied im maximalen Traceruptake  $\text{SUV}_{\text{max}}$  festzustellen (jeweils  $p > 0,05$ ). Die AUC zur Unterscheidung von low-risk (GS  $< 7$ ) und high-risk (GS  $\geq 7$ ) war 0,81.

Die ROC-Analyse zeigte eine AUC von 0,84 und einen optimalen  $\text{SUV}_{\text{max}}$  Cut-off von 6,5, um zwischen HP+ und HP- Segmenten zu unterscheiden (Abbildung 10).



**Abbildung 10.  $SUV_{max}$  der histopathologisch positiven (HP+) oder negativen (HP-) Segmente (n = 126).**

(A) Der  $SUV_{max}$  der HP+ Segmente wurde weiter nach Gleason-Score aufgeteilt. Für jedes Segment wurde ein Wert vergeben (Rauten, n = 126), der Mittelwert für jede Kategorie wird durch einen Balken gekennzeichnet. Die Ergebnisse des Mann-Whitney-U-Tests werden aufgeführt ( $p < 0,05$ ).

(B) Es wurde getestet, wie mittels  $SUV_{max}$  zwischen HP+ und HP- Segmenten unterschieden werden kann. Gezeigt wird die Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve und die Area Under the Curve (AUC) zur Bestimmung des optimalen SUV Cut-off mittels Youden-Index.

Bei Anwendung dieses Cut-off-Werts wiesen die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT-Aufnahmen eine Sensitivität von 67 %, eine Spezifität von 92 %, einen PPW von 97 % und einen NPW von 42 % auf. Die Genauigkeit, mit der zwischen HP+ und HP- Segmenten unterschieden werden konnte, belief sich auf 72 % (Tabelle 6). 33 von 100 HP+ Segmenten waren in der PET/CT-Aufnahme negativ.

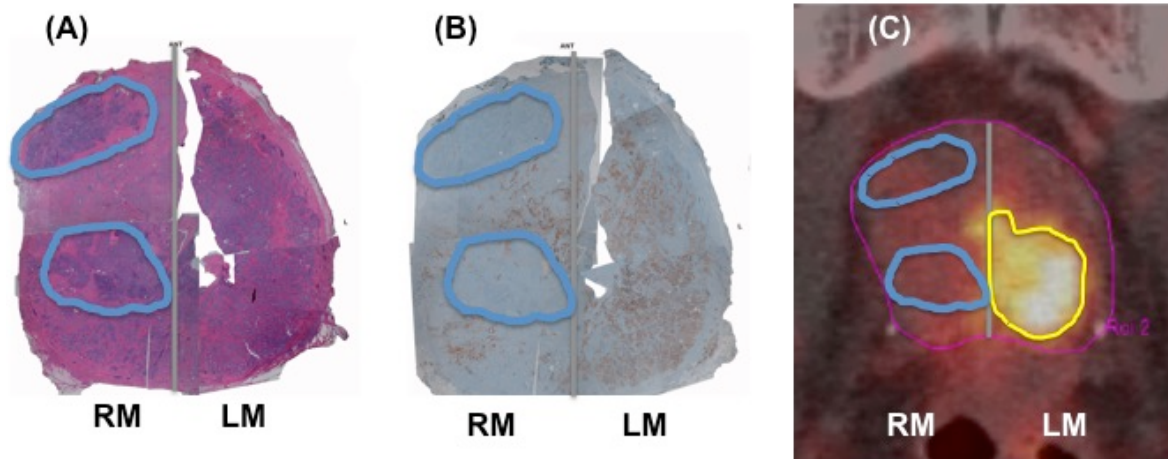


<b>Genauigkeit der <sup>68</sup>Ga-PSMA PET bei der Detektion von Tumorgewebe pro Segment (n = 126)</b>			
PET Resultat	HP- (n = 26)	HP+ (n = 100)	
PET- (n = 57)	24	33	NPW: 42 %
PET+ (n = 69)	2	67	PPW: 97 %
	Spezifität: 92 %	Sensitivität: 67 %	Genauigkeit: 72 %

**Tabelle 6. Genauigkeit der <sup>68</sup>Ga-PSMA PET bei der Detektion von Tumorgewebe pro Segment (n = 126).**

HP- = histopathologisch negativ (nicht tumorbefallen), HP+ = histopathologisch positiv (tumorbefallen). Es wurden von 21 Patienten jeweils 6 Segmente analysiert.

Bei Anwendung des Cut-off-Werts von 6,5 zeigten sich folgende Ergebnisse: Bei einem GS von 6 wurden in 6 von 12 Segmenten falsch-negative Ergebnisse erhoben (50 %), bei einem GS von 7 waren es 12 von 27 Segmenten (44 %), bei einem GS von 8 waren es 4 von 19 Segmenten (21 %), bei einem GS von 9 waren es 10 von 41 Segmenten (24 %) und bei einem GS von 10 war es 1 von 27 Segmenten (4 %). Von den in der PET/CT-Aufnahme falsch-negativ befundeten Segmenten hatten 22 von 33 (67 %) eine histopathologische segmentale Tumorlast ( $STL_{HP}$ ) von < 25 %. Bei den in der PET/CT-Aufnahme richtig-positiven Segmenten waren dies vergleichsweise 17 von 67 Segmenten (25 %). Bei einem falsch-negativen PET/CT-Resultat wurde mittels PSMA-Immunhistochemie eine partielle neuroendokrine Differenzierung des PCa festgestellt (Abbildung 11).



**Abbildung 11. Mittleres Prostatasegment mit falsch-negativen PET-Ergebnissen beim azinären Adenokarzinom mit partieller neuroendokriner Differenzierung.**

(A) Hämatoxylin-gefärbte Schicht

Im rechten mittleren Segment (RM) zeigt sich Tumorgewebe mit neuroendokriner Differenzierung und starker Expression von neuroendokrinen Markern (Chromogranin A, CD56; nicht aufgeführt) (blaue Umrandung).

(B) PSMA-gefärbte Schicht (braun)

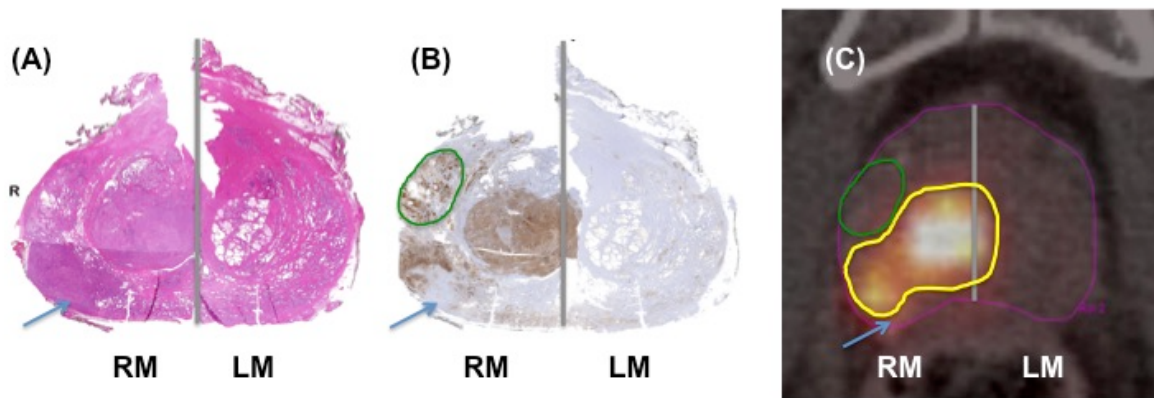
Im RM ist Tumorgewebe mit neuroendokriner Differenzierung blau umrandet.

(C)  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT

Im RM ist Tumorgewebe mit neuroendokriner Differenzierung blau umrandet. Das RM ist in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT falsch-negativ mit  $\text{SUV}_{\text{max}}$  von 5,5. Hier wird die fehlende PSMA-Expression in neuroendokrinen Prostatakarzinomläsionen demonstriert.

Im linken mittleren Segment (LM) war der PET  $\text{SUV}_{\text{max}}$  9,9 (richtig-positiv). Im LM belief sich die  $\text{STL-PET}_3$  ( $\text{SUV} \geq 3,6$ ) auf 55 % (gelbe Umrandung) (verglichen mit 100 % in der Histopathologie).

In den richtig-positiven Segmenten fand sich eine zum Teil heterogene Expression vom PSMA beim konventionellen Adenokarzinom der Prostata. So war bei einem Patienten eine prostatistische intraepitheliale Neoplasie PSMA-positiv in der PSMA-gefärbten Schicht und negativ in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT. Im selben Segment wurde im dorsalen rechts-mittigen Segment ein histopathologischer Tumornachweis dokumentiert, der jedoch sowohl in der PSMA-Färbung als auch in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT teilweise negativ war (Abbildung 12).



**Abbildung 12. Darstellung von zum Teil PSMA-negativen und PET-negativen Anteilen eines Adenokarzinoms der Prostata sowie einer PSMA-positiven und PET-negativen prostatichen intraepithelialen Neoplasie.**

(A) Hämatoxylin-gefärbte Schicht

Im rechten mittleren Segment (RM) dorsal befindet sich eine Tumorkapsel, die sich zum Teil sowohl in der PSMA-Färbung als auch in der PET/CT negativ zeigt (blauer Pfeil).

(B) PSMA-gefärbte Schicht (braun)

Im RM wurde ventral eine in der PSMA-Färbung positive prostatiche intraepitheliale Neoplasie grün umrandet. Im RM dorsal befindet sich eine Tumorkapsel, die sich zum Teil sowohl in der PSMA-Färbung als auch in der PET/CT negativ zeigt (blauer Pfeil).

(C)  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT

Bei beiden richtig-positiven Segmenten wurde im RM ein  $\text{SUV}_{\text{max}}$  von 7,7 und im LM von 6,7 gemessen. Die segmentale Tumorkapsel unter Anwendung von  $\text{STL}_{\text{PET3}}$  (gelbe Umrandung) ergab im RM 50 % ( $\text{STL}_{\text{HP}}$  55 %) und im LM 15 % ( $\text{STL}_{\text{HP}}$  5 %).

Im RM wurde die in der PSMA-Färbung positive prostatiche intraepitheliale Neoplasie grün umrandet, die sich in der PET/CT negativ darstellt. Im RM dorsal befindet sich eine Tumorkapsel, die sich zum Teil sowohl in der PSMA-Färbung als auch in der PET/CT negativ zeigt (blauer Pfeil).

### 3.3. Genauigkeit des Vorhersagens der segmentalen Tumorkapsel bei der Prostatektomiegruppe

Bei jedem Patienten aus der rPx-Gruppe wurden 6 verschiedene SUV Cut-off-Werte anhand von Referenzwerten ermittelt (siehe 2.6). Diese wurden nachfolgend angewendet, um die histopathologisch befundene segmentale Tumorkapsel ( $\text{STL}_{\text{HP}}$ ) vorherzusagen. Die Ergebnisse der Korrelation zwischen  $\text{STL}_{\text{HP}}$  und  $\text{STL}_{\text{PET1-6}}$  in den PET-positiven Segmenten bei der rPx-Gruppe ist in Tabelle 7 aufgeführt. Der Algorithmus mit der stärksten Korrelation zur  $\text{STL}_{\text{HP}}$  war die  $\text{STL}_{\text{PET3}}$ . Bei diesem Algorithmus wurden diejenigen Segmente als tumorbehaftet befundet, die einen  $\text{SUV} \geq 2 \times \text{SUV}_{\text{Blut}} + 2 \times \text{SA}$  hatten (Pearson  $\rho = 0,68$ ,  $p < 0,001$ ).  $\text{STL}_{\text{PET3}}$  zeigte eine mittlere Differenz von  $19 \pm 15$  % relativ zur  $\text{STL}_{\text{HP}}$ .

Korrelation zwischen $STL_{HP}$ und $STL_{PET1-6}$ in den PET-positiven Segmenten (n = 69)						
	$STL_{PET1}$	$STL_{PET2}$	$STL_{PET3}$	$STL_{PET4}$	$STL_{PET5}$	$STL_{PET6}$
<b>Formel</b>	$SUV_{Leber}$	$PERCIST$ $SUV_{Leber} + 2 \times SA$	$2 \times SUV_{Blut} + 2 \times SA$	$2 \times SUV_{Blut} + 4 \times SA$	$SUV_{Parotis} / 2$	$SUV_{Parotis} / 3$
<b>Pearson <math>\rho</math></b>	0,66	0,62	0,68 $\blacklozenge$	0,65	0,40	0,47
<b>p</b>	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*	< 0,001*
<b>Durchschnitt <math>\Delta \pm SA</math></b>	22 % $\pm$ 18 %	28 % $\pm$ 22 %	19 % $\pm$ 15 % $\blacklozenge$	19 % $\pm$ 17 %	33 % $\pm$ 28 %	25 % $\pm$ 23 %

Tabelle 7. Korrelation zwischen der histopathologisch befundeten segmentalen Tumorlast ( $STL_{HP}$ ) und der STL in den PET-positiven Segmenten nach 6 verschiedenen SUV Cut-off-Werten ( $STL_{PET1-6}$ ) (n = 69).  $\blacklozenge$  größtes  $\rho$  und kleinster Durchschnitt  $\Delta \pm SA$ , \* p < 0,05 (signifikant)

Abbildung 13 stellt ein Streudiagramm dieser Korrelation mitsamt der resultierenden linearen Regression ( $\pm SA$ ) dar.

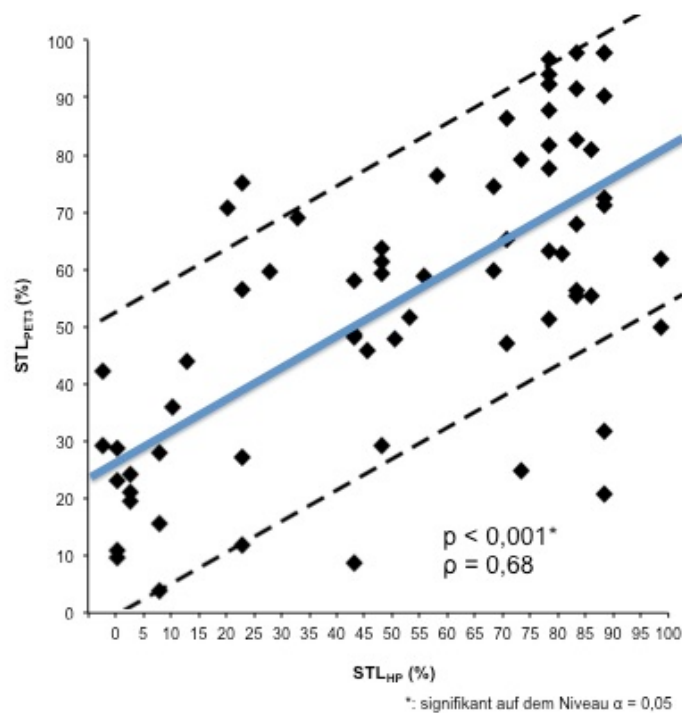


Abbildung 13. Streudiagramm der durch  $STL_{PET3}$  und  $STL_{HP}$  definierten segmentalen Tumorlast (STL) in PET-positiven Segmenten (n = 69).

$STL_{PET3}$  wurde anhand des Cut-offs durch die Formel  $2 \times SUV_{Blut} + 2 \times SA$  ermittelt. Die Regressionskurve ( $\pm SA$ ) und Pearson  $\rho = 0,68$  ( $p < 0,001$ ) werden aufgeführt (Rauten, n = 69).

### 3.4. Genauigkeit auf Patienten-Niveau bei der Prostatektomiegruppe

Die Patienten der rPx-Gruppe wurden durch den in Sektion 3.2 ermittelten optimalen  $SUV_{max}$  Cut-off von 6,5 in PET-positiv oder PET-negativ eingeteilt. Die PET-positiven Patienten wurden weiter aufgeteilt. Bei einem Teil der Patienten zeigte die PET und die Histopathologie im selben Prostatasegment die höchste STL (maximale STL-Übereinstimmung), und bei einem anderen Teil wurden unterschiedliche Segmente nachgewiesen (maximale STL-Diskrepanz).

Bei Anwendung des definierten optimalen  $SUV_{max}$  Cut-off-Werts von 6,5 waren 19 von 21 Patienten (90 %) PET-positiv (siehe Abbildung 14). Bei 11 von 19 (58 %) PET-positiven Patienten wurde die Lokalisation mit der größten Tumorlast übereinstimmend in der PET/CT-Aufnahme (nach Algorithmus  $STL_{PET3}$ ) und in der Histopathologie ( $STL_{HP}$ ) beschrieben. Bei 8 von 19 (42 %) PET-positiven Patienten stimmte die Lokalisation in der PET/CT-Aufnahme ( $STL_{PET3}$ ) und in der Histopathologie ( $STL_{HP}$ ) nicht überein.

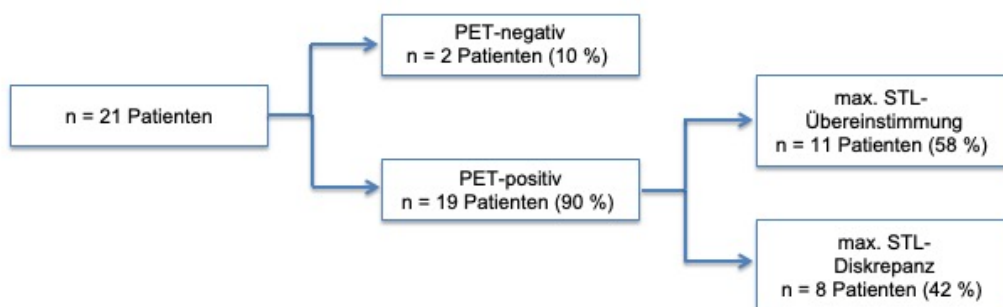


Abbildung 14.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT Ergebnis der 21 Patienten der Prostatektomiegruppe verglichen mit den histopathologischen Ergebnissen.

### 3.5. Genauigkeit der Erkennung einer Infiltration von Samenblasen und umgebender Organe bei der Prostatektomiegruppe

Zur Analyse der Infiltration von Samenblasen und umgebender Organe wurden die PET/CT-Aufnahmen mit der Histopathologie der rPx-Gruppe verglichen. Hier erkannte die PET/CT-Aufnahme die Infiltration der Samenblasen mit einer Sensitivität von 73 %, einer Spezifität von 100 %, einem PPW von 100 %, einem NPW von 77 % und einer Genauigkeit von 86 % (Tabelle 8). Bei den 3 Patienten, bei denen in der PET/CT-

Aufnahme keine Infiltration der Samenblasen festgestellt wurde, wurde in der Histopathologie eine einseitige Infiltration festgestellt.

<b>Genauigkeit der <sup>68</sup>Ga-PSMA PET bei der Detektion der Invasion der Samenbläschen (n = 21)</b>			
<b>Histopathologie PET-Resultat</b>	<b>HP- (n = 10)</b>	<b>HP+ (n = 11)</b>	
PET- (n = 13)	10	3	NPW: 77 %
PET+ (n = 8)	0	8	PPW: 100 %
	Spezifität: 100 %	Sensitivität: 73 %	Genauigkeit: 86 %

**Tabelle 8. Genauigkeit der <sup>68</sup>Ga-PSMA PET bei der Detektion der Invasion der Samenbläschen (n = 21).**

Die Sensitivität, Spezifität, der positiv prädiktive Wert (PPW), der negativ prädiktive Wert (NPW) und die Genauigkeit sind jeweils in Prozent angegeben für die histopathologisch bestätigte Kapselüberschreitung des Tumors (HP+), die die Samenblasen betrifft.

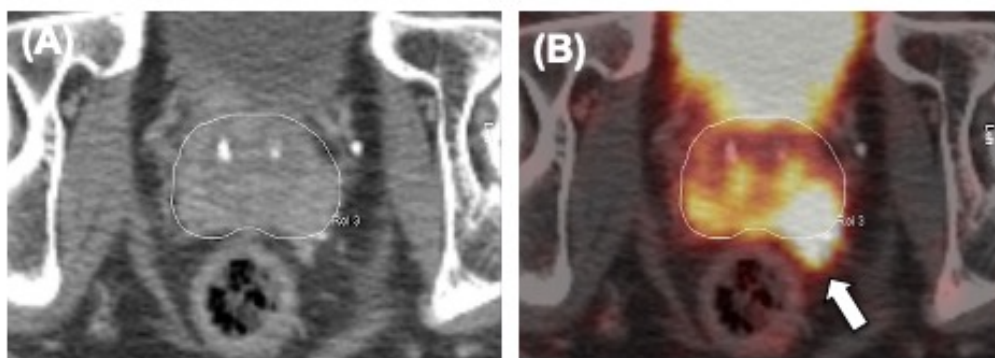
Die Überschreitung der Kapsel der Prostata konnte mit einer Sensitivität von 50 %, einer Spezifität von 100 %, einem PPW von 100 %, einem NPW von 60 % und einer Genauigkeit von 71 % festgestellt werden (Tabelle 9). Die nachgewiesene Infiltration des Tumors in das umliegende Gewebe wurde bei 6 Patienten in der PET/CT nicht festgestellt (falsch-negativ), obwohl der mittlere  $SUV_{mean}$  im Bereich des Tumors innerhalb der Prostata einen hohen Wert aufwies ( $20,0 \pm 9,3$ ). Von diesen 6 Patienten hatten 4 Patienten einen GS von 7, 1 Patient einen GS von 8 und 1 Patient einen GS von 9.

<b>Genauigkeit der <sup>68</sup>Ga-PSMA PET bei der Detektion der Kapselüberschreitung des Tumors (n = 21)</b>			
<b>Histopathologie</b>	HP- (n = 9)	HP+ (n = 12)	
<b>PET-Resultat</b>			
PET- (n = 15)	9	6	NPW 60 %
PET+ (n = 6)	0	6	PPW: 100 %
	Spezifität: 100 %	Sensitivität: 50 %	Genauigkeit: 71 %

**Tabelle 9. Genauigkeit der <sup>68</sup>Ga-PSMA PET bei der Detektion der Kapselüberschreitung des Tumors (n = 21).**

Die Sensitivität, Spezifität, der positiv prädiktive Wert (PPW), der negativ prädiktive Wert (NPW) und die Genauigkeit sind jeweils in Prozent angegeben für die histopathologisch bestätigte Kapselüberschreitung des Tumors (HP+), die nicht die Samenblasen betrifft.

Ein Beispiel einer Infiltration einer einseitigen Samenblaseninfiltration in der PET- und der PET/CT-Aufnahme wird in Abbildung 15 gezeigt.



**Abbildung 15. Beispiel einer Infiltration der linken Samenblase.**

(A) CT-Aufnahme

(B) <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT-Aufnahme.

Bei fokalem erhöhtem Traceruptake ( $SUV_{max}$  von 17,2) wurde in der PET/CT eine Tumorerkrankung der linken Samenblase festgestellt (weißer Pfeil), die histopathologisch bestätigt wurde.

### 3.6. Gleason-Score Vergleich von Biopsie und Präparat bei der Prostatektomiegruppe

Bei der rPx-Gruppe wurden die Gleason-Scores der Biopsie ( $BGS_{rPx}$ ) und des rPx-Präparats ( $HPGS_{rPx}$ ) miteinander verglichen. 67 % ( $n = 14$ ) der  $BGS_{rPx}$  stimmten mit dem  $HPGS_{rPx}$  überein. Es kam in 28 % ( $n = 6$ ) zu einem Upgrading. Dies bedeutet, dass die präoperative Biopsie den GS geringer einschätzte als den tatsächlich festgestellten GS des rPx-Präparats. In 5 % ( $n = 1$ ) wurde ein Downgrading des  $BGS_{rPx}$  zum  $HPGS_{rPx}$  nachgewiesen. Hier wurde ein höherer GS in der Biopsie nachgewiesen als im rPx-Präparat.

Tabelle 10 zeigt die Änderung der GS sowie die prozentualen Angaben zur Übereinstimmung und zum Up- sowie Downgrading abhängig vom BGS.

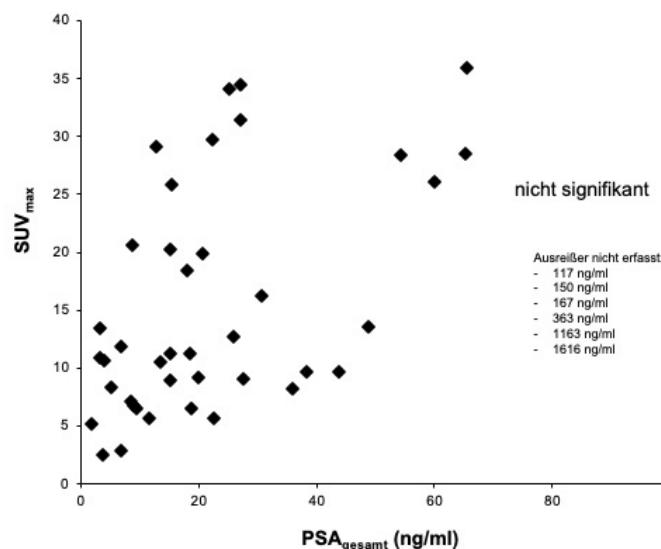
	Gleason-Score rPx-Präparat ( $HPGS_{rPx}$ )										Insge- samt	Über- ein- stim- mung	Down- Gra- ding	Up- Gra- ding	
	2	3	4	5	6	3+ 4	4+ 3	8	9	10					
Gleason-Score Biopsie ( $BGS_{rPx}$ )	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
	6	0	0	0	0	3	0	1	1	0	0	5	60 %	0 %	40 %
	3 + 4	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	6	66 %	0 %	33 %
	4 + 3	0	0	0	0	0	0	3					100 %	0 %	0 %
	8	0	0	0	0	0	0	0	2	4	0	6	33 %	0 %	66 %
	9	0	0	0	0	0	0	1	0	3	0	4	75 %	25 %	0 %
	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
Insge- samt		0	0	0	0	3	2	6	3	7	0	21	67 %	5 %	28 %

Tabelle 10. Vergleich der Gleason-Scores der Biopsie ( $BGS_{rPx}$ ) und des Präparats der Prostatektomie ( $HPGS_{rPx}$ ) der Prostatektomiegruppe ( $n = 21$ ).



### 3.7. Korrelation der maximalen Standardized Uptake Values mit Werten des prostataspezifischen Antigens und Gleason-Scores der Biopsie der Gesamtgruppe

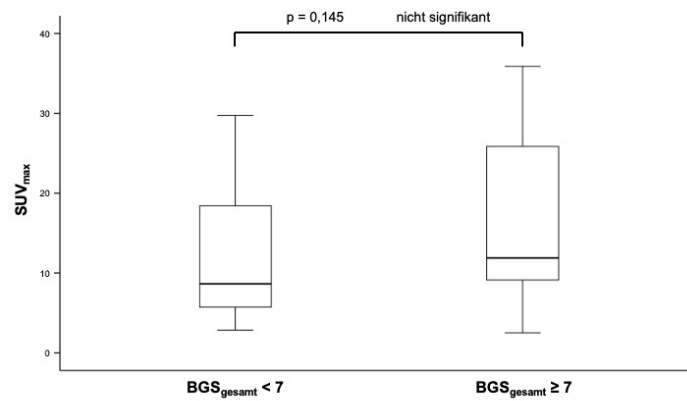
Anschließend wurde bei der Gesamtgruppe ermittelt, ob zwischen dem PSA-Wert zum Zeitpunkt der PET/CT-Aufnahme und dem  $SUV_{max}$  der gesamten Prostata eine Korrelation festgestellt werden konnte. PSA-Wert und  $SUV_{max}$  der gesamten Prostata korrelierten nicht signifikant ( $\rho = -0,028$ ;  $p = 0,851$  bei Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$ ) (dargestellt in Abbildung 16).



**Abbildung 16. Korrelation zwischen PSA-Wert und  $SUV_{max}$  der Gesamtgruppe (n = 47).**

Das Streudiagramm zeigt keine signifikante Korrelation zwischen PSA-Wert und  $SUV_{max}$  der Gesamtgruppe (Rauten, 41 von n = 47 werden angezeigt) ( $\rho = -0,028$ ;  $p = 0,851$  bei Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$ ). Bei einer PSA-Skala von 0-100 ng/ml wurden die Ausreißer 117 ng/ml, 150 ng/ml, 167 ng/ml, 363 ng/ml, 1163 ng/ml und 1616 ng/ml nicht erfasst.

Zudem wurde bei der Gesamtgruppe analysiert, ob ein signifikanter Unterschied des  $SUV_{max}$  der gesamten Prostata zwischen den Patienten mit GS von unter 7 in der Biopsie ( $BGS_{gesamt} < 7$ ) verglichen mit den Patienten mit einem GS zwischen 7 und 10 ( $BGS_{gesamt} \geq 7$ ) besteht. Es wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt ( $p = 0,145$  bei Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$ ) (Abbildung 17).



**Abbildung 17. Unterschied der SUV<sub>max</sub>-Werte der Patienten der Gesamtgruppe bei bioptischen Gleason-Scores (BGS<sub>gesamt</sub>) < 7 und Gleason-Scores (BGS<sub>gesamt</sub>) ≥ 7 (n = 47).**

Es werden im Boxplot die SUV<sub>max</sub>-Werte der Patienten mit bioptischem GS < 7 (BGS<sub>gesamt</sub> < 7) und der Patienten mit bioptischem GS ≥ 7 (BGS<sub>gesamt</sub> ≥ 7) gezeigt. Es wurde kein signifikanter Unterschied der SUV<sub>max</sub>-Werte festgestellt (p = 0,145).

## 4. Diskussion

### 4.1. Genauigkeit der Erkennung von positiven Segmenten bei der Prostatektomiegruppe

Die vorliegende Studie zeigt in der rPx-Gruppe (n = 21) mit 72 % eine hohe Genauigkeit der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT für den Nachweis von tumorbefallenen Regionen der Prostata. Die Ergebnisse der PET und der Histopathologie basieren auf dem 6-Segmente-Modell (siehe 2.4), wie es in der systematischen Sextantenbiopsie angewendet wird. [127] Die Genauigkeit und die im Folgenden diskutierten Testgüteparameter wurden nach Anwendung des  $\text{SUV}_{\text{max}}$  Cut-off-Werts von 6,5 ermittelt, der durch den Youden-Index bestimmt wurde (siehe 3.2).

Diese Genauigkeit von 72 % ist unter anderem auf den hohen Tumor-zu-Blut-Kontrast von 10,0 : 1 und den hohen Tumor-zu-tumorfrei-Kontrast des verwendeten Radioliganden von 5,4 : 1 zurückzuführen. Der Tumor-zu-Blut-Kontrast ist essenziell für die diagnostische Genauigkeit. Das kontrastreiche Verhältnis von tumorbefallenen zu tumorfreien Prostatasegmenten ermöglicht die Abgrenzung zu benignen Prozessen der Prostata. [127] Die in 1.3.2.4 beschriebenen biochemischen Eigenschaften von  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC scheinen hier eine wichtige Rolle zu spielen. [118] Ein hohes Tumor-zu-Hintergrund Signal der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT wurde in diversen anderen Studien beschrieben und könnte die Überlegenheit im Vergleich zu beispielsweise  $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Cholin und  $^{18}\text{F}$ -DCFBC erklären. [54, 114, 122, 127]

Vor dem Aufkommen der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT war  $^{18}\text{F}$ -Cholin der primäre PET/CT-Tracer zur Erkennung des PCa. [114] In einer prospektiven Studie von Morigi et al. zur Rezidivdiagnostik, die die  $^{18}\text{F}$ -Cholin PET/CT mit der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT verglich, wies die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT eine bessere Detektionsrate (86 % verglichen mit 57 %) v. a. in Fällen mit niedrigen PSA-Werten (50 % verglichen mit 13 %) auf. [122] Zu beachten ist, dass die PET/CT Ergebnisse beider Tracer in 63 % der Fälle zu einer Therapieanpassung führten, wovon 54 % alleine auf die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT zurückzuführen waren. [122] Bei dieser Studie wurden jedoch die beiden Tracer im Rahmen der Rezidivdiagnostik verglichen. Hier handelt es sich zumeist um aggressivere Tumore mit erhöhtem Traceruptake. [114, 127] In einer prospektiven Studie zur Primärdiagnostik durch die  $^{18}\text{F}$ -Cholin PET/MRT von Hartenbach et al. zeigte sich bei

Läsionen mit einem Durchmesser von über 5 mm eine Genauigkeit von 68 % verglichen mit einer Genauigkeit von 72% in der vorliegenden Studie. [126, 127] Die Patientenkohorte von Hartenbach et al. umschloss 38 Patienten, bei denen die Auswertung der PET-Bilder Läsions-basiert und nicht Segment-basiert erfolgte. [126] Ihre Patientenkohorte wies weniger aggressive PCa auf als die Studienkohorte der vorliegenden Studie. Bei 58 % wurde ein histopathologischer GS von  $< 7$  ( $n = 22$  von 38), verglichen mit 24 % in der vorliegenden Studie ( $n = 5$  von 21), festgestellt. [126] Trotz Unterschieden in der Patientenkohorte und der Art der Probenanalyse könnte sich diese etwas höhere Genauigkeit von  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET durch die überlegene Tumor-zu-Hintergrund Aufnahme des  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA im Vergleich zu  $^{18}\text{F}$ -Cholin erklären. [74, 114, 127]

Die PET/CT mit dem PSMA-Liganden  $^{18}\text{F}$ -DCFBC wies in einer Studie zur Primärdiagnostik von Rowe et al. eine Genauigkeit von 57% auf. [74] Die prospektive Studie verglich bei 13 Patienten die  $^{18}\text{F}$ -DCFBC PET/CT mit der MRT. [74] Es wurde eine niedrigere Genauigkeit der PET (57 %) im Vergleich zur MRT (65 %) beschrieben. Rowe et al. wiesen ein sehr geringes durchschnittliches Traceruptake im Tumorgewebe nach. [74] Das Uptake war sogar geringer als die mittlere Traceraufnahme im Blut, sodass bei mehr als 50 % der Patienten falsch-negative PET-Ergebnisse festgestellt wurden. [74] Die Patienten mit einem positiven PET-Ergebnis zeigten eine relativ geringe Traceraufnahme mit einem Tumor-zu-Blut-Kontrast von 2,2 : 1. [74] Dies führt zu einer geringen Clearance vom Weichteilgewebe sowie zu einem schlechten Tumor-zu-Hintergrund Verhältnis. [73] Durch das hohe Tumor-zu-Hintergrund Signal der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT ist eine Erkennung sogar kleiner Tumorherde möglich. [122, 127]. Außerdem wird durch eine schnellere Weichteilclearance bei hohem Tumor-zu-Hintergrund Kontrast die Detektion von Lymphknotenmetastasen im Retroperitoneum und im Becken möglich. [73]

Der Tumor-zu-tumorfrei-Kontrast war in der vorliegenden Studie wie erwähnt 5,4 : 1. In der bereits aufgeführten prospektiven Studie zur  $^{18}\text{F}$ -Cholin PET stellten Hartenbach et al. einen signifikant höheren  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  zwischen Läsionen mit  $\text{GS} \geq 7$  verglichen mit einem  $\text{GS} < 7$  fest und machten damit eine Unterscheidung zwischen low-risk und high-risk Läsionen möglich. [126, 127] Auch in der vorliegenden Studie war durch die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET-Analyse eine Unterscheidung zwischen low-risk und high-risk Läsionen möglich, obwohl die Kohorte der vorliegenden Studie relativ wenige  $\text{GS} < 7$  Proben enthielt ( $n = 5$  von 21, 24 %). [126, 127] Es konnte also zusätzlich zum hohen

Tumor-zu-Blut-Kontrast und zum hohen Tumor-zu-tumorfrei-Kontrast innerhalb der HP+ Segmente ein signifikanter Unterschied in der Traceraufnahme bei einem GS  $\geq 7$  gegenüber einem GS von  $< 7$  ( $p = 0,012$ ) festgestellt werden. Damit kann anhand des Traceruptakes mit einer AUC von 0,81 gut zwischen low-risk (GS  $< 7$ ) und high-risk (GS  $\geq 7$ ) differenziert werden.

In fast allen Segmenten mit einem hohen Traceruptake oberhalb des SUV Cut-off-Werts von 6,5 wurde Tumorgewebe nachgewiesen. Es ergab sich damit ein PPW der PET von über 95 %. Dieser zeigt sich in Übereinstimmung mit dem PPW von 96 % einer vergleichbaren Studie von Rahbar et al. aus dem Jahr 2015, die im Rahmen der Primärdiagnostik bei 6 Patienten die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT mit der Histopathologie der rPx verglich. [98]

Die  $^{18}\text{F}$ -Cholin PET wies in der Studie von Hartenbach et al. eine niedrige Spezifität von 45 % auf. [126] Diese ergibt sich durch das erhöhte Traceruptake in gutartigen Läsionen. [126, 127] Auch in der MRT ist die Abgrenzung des PCa von gutartigen Läsionen der Prostata erschwert. [137] Hier können andere Krankheitsprozesse der Prostata wie die benigne Prostatahyperplasie oder die chronische Prostatitis in der T2-Aufnahme ebenso wie das PCa hypointens imponieren. [137] Eine Metaanalyse aus dem Jahre 2017 beschreibt für die mpMRT eine moderate Spezifität von 71 %. [36] Mit einer Spezifität von 92 % der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT in der vorliegenden Studie und 86 % in der Studie von Rahbar et al. könnten die somit häufig beschriebenen falsch-positiven Ergebnisse der MRT sowie der  $^{18}\text{F}$ -Cholin PET und damit die Anzahl der daraufhin nicht zielführend biopsierten Areale verringert werden. [3, 31, 98]

Auf der anderen Seite waren in der vorliegenden Studie 33 von 100 Segmenten mit histopathologisch nachgewiesener Tumorfiltration PET-negativ. Dies trägt zu einer mäßigen Sensitivität von 67 % bei. Der NPW lag bei 42 %.

Eine Studie von Zamboglou et al. im Jahre 2016 verglich ebenfalls die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT-Aufnahmen mit der Histopathologie des entnommenen Präparats bei 9 Patienten mit histologisch gesichertem PCa ohne Vortherapie. [125] Es konnte eine hohe Sensitivität von über 90 % festgestellt werden. Dieses Ergebnis könnte an der kleinen Anzahl der Patienten und zum anderen an der eher geringen Variabilität der Tumoreigenschaften der Patienten (5 der 9 Patienten hatten einen GS von  $3 + 4 = 7$ a)

gelegen haben. [125]

Ein Teil der Primärtumoren der vorliegenden Studie wies eine heterogene oder insgesamt niedrige PSMA-Expression auf (siehe Abbildung 12). [82] Außerdem wurde bei partieller neuroendokriner Differenzierung, wie in zahlreichen anderen Studien, ebenfalls eine niedrige PSMA-Expression nachgewiesen (siehe Abbildung 11). [92] Die heterogene PSMA-Expression sowie die geringe räumliche Auflösung der PET-Aufnahmen könnten zu einer eingeschränkten Genauigkeit der <sup>68</sup>Ga-PSMA PET und zu den falsch-negativen PET-Befunden geführt haben. [127] Zudem ist häufig in der Prostata neben den Primärtumoren eine benigne Hyperplasie zu finden, die mit einer gering erhöhten PSMA-Expression assoziiert ist. [127, 138] Das Hintergrundsignal der Prostata kann so zur schwierigen Abgrenzung von tumorfreien und tumorbefallenen Segmenten geführt haben, v.a. in Segmenten mit einem GS < 7 und einer niedrigen STL. [127] Diese Faktoren können zum NPW von 42 % geführt haben, der geringer als der NPW von 77 % einer Studie zur Rezidivdiagnostik ist. [92, 127]

Falsch-negative PET-Befunde wurden am häufigsten in Segmenten mit GS < 7 gefunden, die weniger aggressive Tumore darstellen. Mehr als zwei Drittel der falsch-negativen PET-Segmente hatten zudem eine Tumorlast von weniger als 25 %. Diese stellen aufgrund des kleinen Areals ohnehin ungünstige Zielregionen für die Nadelbiopsie dar. [127]

Die <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT konnte bei einem SUV Cut-off-Wert von 6,5 in der rPx-Gruppe akkurat zwischen HP+ und HP- Segmenten unterscheiden (AUC 0,84). Afshar-Oromieh et al. unterstreichen den Nutzen von Cut-off SUV-Werten im Prostatagewebe zur Unterscheidung von Tumorerläsionen. [92] Die semiquantitative Bildgebung der Traceraufnahme im PCa bietet Vorteile für die Zielführung der Biopsie gegenüber anderen derzeit für die Primärdiagnose des PCa gebräuchlichen Methoden. Wenn halbautomatisierte SUV Cut-off-Werte zur PET-Analyse angewendet werden, hängt die Analyse weniger von der Erfahrung des Ermittlers ab und ist somit weniger anfällig für Interobserver-Unterschiede. [37, 127] Diese stellen bei der DRU, dem TRUS und der MRT in der Primärdiagnostik ein großes Hindernis dar. [9, 139] Die MRT weist trotz Formulierung einheitlicher Standards zur Bildanalyse mittels PIRADS eine sehr geringe Interobserver-Reproduzierbarkeit auf. [37, 38] Damit wird die flächendeckende Anwendung außerhalb von Expertenzentren erschwert. [22, 37, 38] Durch die halbautomatisierten SUV Cut-off-Werte können die Ergebnisse der PET dagegen leichter

über mehrere Institutionen hinweg übertragen werden. Der Vorteil einer geringeren Interobserver-Variabilität durch die semiquantitative Bildgebung zusammen mit der Möglichkeit, die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET mit der MRT oder dem Ultraschall zu kombinieren, unterstreicht das große Potenzial der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-Bildgebung für die gezielte Biopsieentnahme und somit der diagnostischen Einschätzung des primären PCa. [127, 140-142]

#### **4.2. Genauigkeit des Vorhersagens der segmentalen Tumorlast bei der Prostatektomiegruppe**

In dieser Studie wurde in der rPx-Gruppe ein mittleres Tumor-zu-Blut Verhältnis des verwendeten Radioliganden von 10,0 : 1 und ein Verhältnis von tumorbefallenen zu tumorfreien Segmenten von 5,4 : 1 nachgewiesen. Wahrscheinlich führte der hohe Kontrast des  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT zur erhöhten Genauigkeit der PCa-Erkennung sowie zur guten Quantifizierung des intraglandulären Tumorausmaßes. [74]

In dieser Studie wurden, wie in 2.6 erörtert, in der rPx-Gruppe als Cut-off-Wert  $\text{SUV}_{\text{Leber}}$  und 5 weitere Cut-off-Werte (PET1-6) in jeder Schicht auf jedes Segment angewendet. Sowohl  $\text{SUV}_{\text{Blut}}$  als auch  $\text{SUV}_{\text{Leber}}$  stellen laut Paquet und Wahl et al. im zeitlichen Verlauf stabile Werte dar, die wenig Variabilität aufweisen und wenig anfällig für Störfaktoren sind. [135, 136] Die 5 weiteren Cut-off-Werte wurden nach empirisch ermittelten Formeln berechnet. [135] Die empirisch ermittelten Formeln basieren auf den durch Wahl et al. beschriebenen PERCIST-Konzepten. [135] Wahl et al. definierte für die  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-Aufnahme anhand des mittleren Leberuptakes und der dazu gehörigen Standardabweichung einen minimalen SUV für messbare Läsionen. [135] Diese Berechnungsformel wurde in der vorliegenden Arbeit auf die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET übertragen. Von den 6 angewendeten Algorithmen korrelierte die durch PET3 ermittelte STL ( $\text{STL}_{\text{PET3}}$ ) am besten mit der histopathologischen Tumorlast pro Segment ( $\text{STL}_{\text{HP}}$ ) (Pearson  $\rho = 0,68$ ,  $p < 0,001$ ). Durch PET3 wurden diejenigen Segmente als tumorbefallen befundet, die einen SUV größer-gleich des zweifachen SUV des Traceruptakes im Blut addiert mit zwei Standardabweichungen hatten.

Trotz der Korrelation zwischen der durch die in der PET bestimmten  $\text{STL}_{\text{PET3}}$  und der  $\text{STL}_{\text{HP}}$  können die bereits in 4.1 erwähnten Einflussfaktoren wie die heterogene PSMA-Expression und die geringe räumliche Auflösung der PET-Aufnahme zu einer

eingeschränkten Genauigkeit der durch die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET bestimmten STL geführt haben. [127] Dies könnte zu einer Unterschätzung der wahren Tumorlast bei Anwendung der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET führen. [127] Dennoch konnte gezeigt werden, dass eine Quantifizierung des intraglandulären Tumorausmaßes durch Anwendung eines Cut-off-Werts der Traceraufnahme grundsätzlich möglich ist.

### **4.3. Genauigkeit auf Patienten-Niveau bei der Prostatektomiegruppe**

In der rPx-Gruppe wurde nach Anwendung des Cut-off-Werts von 6,5 bei nur 2 Patienten (10 %) ein in der PET-Aufnahme komplett negatives, also als tumorfrei befundenes, Ergebnis erhoben. Bei etwa zwei Drittel der PET-positiven Patienten konnten zudem in der Histopathologie die Prostatasegmente mit der größten Tumorlast im selben Segment lokalisiert werden. In 42 % der Fälle stimmte die Lokalisation in der Histopathologie und PET/CT-Aufnahme nicht überein. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass die in der Histopathologie durchgeführten Schnitte möglicherweise nicht in den gleichen Winkeln oder Ebenen wie die axialen Schichten in der PET/CT durchgeführt worden sind. Dies erschwert die Vergleichbarkeit der Schichten. In einer Studie von Zamboglou et al. wurden beim bioptisch gesichertem PCa im Rahmen der Primärdiagnostik ebenfalls die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT-Aufnahmen mit der Histopathologie des rPx-Präparats verglichen. [125] Hier wurde jedoch zur besseren Vergleichbarkeit der Schichten das Prostatapräparat in einer Fixationsvorrichtung eingespannt, um eine den in-vivo Aufnahmen entsprechende Ausrichtung zu erreichen. Es wurde eine ex-vivo CT-Aufnahme durchgeführt, die an die in-vivo Aufnahmen mit einer Software angepasst wurde. Das Präparat wurde anschließend im vergleichbaren Winkel wie die Schichtführung in der ex-vivo und damit der in-vivo Aufnahme geschnitten. Die Histopathologie wurde dann manuell mithilfe einer Software den ex-vivo CT-Schichten zugeordnet. Danach wurde zusätzlich die Auflösung der Histopathologie an die Auflösung der PET angepasst. Zum Vergleich der genauen räumlichen Übereinstimmung der tumorbefallenen Areale der beiden Modalitäten wurden dann die Umrisse des PCa-Befalls in der Histopathologie mit der PET pro Voxel verglichen. Zamboglou et al. stellten eine Übereinstimmung von  $55 \% \pm 16 \%$  fest (Median 57 %, Spannweite: 7-82 %,  $p < 0,00005$ ). [125] Während die vorliegende Studie nur verglich, ob das größte Tumorausmaß im selben Segment in den beiden Modalitäten zu finden ist, wurde



durch Zamboglou et al. eine durch die erwähnten Anpassungen genaue räumliche Übereinstimmung untersucht. [125] Abgesehen von den Unterschieden im Studiendesign von Zamboglou et al., zeigten jedoch beide Studien ähnliche Ergebnisse mit einer räumlichen Übereinstimmung der <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT-Aufnahmen mit der HP des rPx-Präparats von über 50 %. [125]

#### **4.4. Genauigkeit der Erkennung einer Infiltration von Samenblasen und umgebender Organe bei der Prostatektomiegruppe**

Die <sup>68</sup>Ga-PSMA PET hatte in der rPx-Gruppe eine hohe Genauigkeit (86 %) bei der Detektion einer Infiltration der Samenblasen, die mit den Ergebnissen anderer Studien übereinstimmt. [22, 50] Es zeigte sich eine höhere Sensitivität von 73 % verglichen mit einer Sensitivität von 58 % für die mpMRT (95 %-KI: 47-68 %) aus einer Übersichtsarbeit aus dem Jahre 2016 von de Rooij et al.. [50] De Rooij et al. verglichen 75 Studien mit 9796 Patienten, die die mpMRT-Bildgebung im Rahmen des lokalen Stagings bewerteten. [50] In besagter Studie wurde eine sehr gute Spezifität von 96 % (95 %-KI: 95-97 %) nachgewiesen, die jedoch von der Spezifität von 100 % in der vorliegenden Studie noch übertroffen wird. [50]

Die Sensitivität von 50 % bei der Erkennung der Kapselüberschreitung des Tumors liegt etwas unter der gepoolten Sensitivität der mpMRT von 57 % (95 %-KI: 49-64 %), wobei die Spezifität von 100 % der mpMRT überlegen ist (91 % mit 95 %-KI: 88-93 %). [50] Für die Beurteilung der Kapselüberschreitung bleibt die PET/CT also der MRT unterlegen. [22, 50]

#### **4.5. Gleason-Score Vergleich von Biopsie und Präparat bei der Prostatektomiegruppe**

Eine genaue präoperative GS-Erhebung bei an PCa erkrankten Patienten ist besonders wichtig, da der GS unter anderem eine Grundlage für die prognostische Einschätzung und die Therapieentscheidung darstellt. [3, 9] Hier kann entschieden werden, ob beispielsweise vorerst die aktive Überwachung oder eine kurative Therapieoption gewählt wird. [3, 9]

Wie in vielen Studien demonstrierte jedoch auch diese Studie in der rPx-Gruppe mit 67 % eine mangelnde Übereinstimmung der bioptischen und histopathologischen GS-Ergebnisse des rPx-Präparats. [143] In anderen Studien variierte, wie in 1.1.4.1 bereits erwähnt, die Übereinstimmung zwischen 28 % und 74 %. [41-43] Die vergleichsweise bessere Übereinstimmung der GS in dieser Studie könnte durch die relativ kleine Studienkohorte erklärbar sein.

Es kam mit 29 % (n = 6) vermehrt zu einem Upgrading, während ein Downgrading in nur 5 % (n = 1) auftrat. Chun et al. zeigten mit einem Upgrading von 33 % und einem Downgrading von 13 % ähnliche Ergebnisse. [144] Steinberg et al., ähnlich wie Gleason und Bostwick, fanden als mögliche Erklärung für das vermehrte Upgrading, dass bei sogenannten Grenzfällen Pathologen bei kleinen Proben wie der Biopsie zurückhaltender einen höheren GS attestieren als bei großen Präparaten. [43, 145, 146] Somit kommt es häufiger zu niedrigeren GS in der Biopsie und der GS des Präparats wird unterschätzt. [43, 145, 146]

Bezüglich der Divergenz der GS werden, wie in 1.1.4.1 erwähnt, verschiedene Faktoren aufgeführt, die Einfluss nehmen können. So werden u.a. die häufigen Stanzbiopsien durch erhöhte PSA-Werte in der Früherkennung, die Technik der Stanzbiopsie, die Anzahl der entnommenen Stenzen sowie die Interobserver-Variabilität der DRU, TRUS und der MRT diskutiert. [44, 45]

Die geläufige Stanzbiopsieentnahme und die unterstützenden Untersuchungen weisen viele Limitationen auf. Wie in 1.1.4.1 aufgeführt werden ca. 17 % der PCa durch die geläufige systematische Stanzbiopsie nicht erfasst. [3, 24] Zudem besteht die Gefahr der Überdiagnose von klinisch insignifikanten Tumoren und der Unterdiagnose von klinisch signifikanten Tumoren mit Risiko einer Über- und Untertherapie. [25] Die zusätzliche Entnahme von Stenzen aus auffälligen Bereichen in der DRU wird durch das Ausbreitungsmuster des PCa erschwert, da das PCa häufig multifokal und in 20-25 % nicht in der gut zugänglichen peripheren Zone auftritt. [16] In einer Metaanalyse von Mistry et al. wurde für die DRU eine Sensitivität von 53 % und eine Spezifität von 84 % beschrieben. [27] Die zusätzliche Biopsieentnahme aus auffälligen Bereichen im TRUS gestaltet sich ebenfalls schwierig, da sich das PCa nicht nur wie vorerst angenommen hypoechogen darstellt, sondern auch zu 49 % isoechogen und 10 % hyperechogen. [28] Der TRUS zeigte in einer Studie von Halpern et al. eine Sensitivität von 44 % und eine Spezifität von 74 %. [30] Diese Faktoren führen zur Ungenauigkeit des

in der Biopsie erhobenen Gleason-Scores. [31-33] Die zusätzliche mpMRT-gestützte Biopsie erkennt zwar häufiger klinisch signifikante Karzinome und erhöht die Genauigkeit der Biopsie, die durch die Heterogenität der Studienergebnisse demonstrierte hohe Interobserver-Variabilität bleibt jedoch eine relevante Limitation. [3, 34, 35, 37, 38] Interobserver-Unterschiede spielen ebenfalls bei der DRU und der TRUS eine wichtige Rolle. [9, 14, 22]

In der rPx-Gruppe wiesen die HP- Segmente einen signifikant niedrigeren mittleren  $SUV_{max}$  auf als histopathologisch befallene Segmente ( $4,9 \pm 2,9$  und  $11,8 \pm 7,6$ ) ( $p < 0,001$ , Abbildung 10). Die HP+ Segmente wiesen zusätzlich bei einem GS von 6 einen signifikant niedrigeren  $SUV_{max}$  auf ( $6,1 \pm 2,7$ ) als bei einem GS von  $\geq 7$  ( $12,0 \pm 7,6$ ) auf ( $p = 0,012$ , Abbildung 10). Diese Erkenntnisse können für die Primärdiagnostik des PCa genutzt werden. Die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT vor Biopsieentnahme könnte zu einer Annäherung des BGS an den HPGS führen, indem zusätzliche Stenzen aus verdächtigen Regionen mit erhöhtem  $SUV_{max}$  entnommen werden. Eine Studie von Zhang et al. aus dem Jahre 2020 unterstreicht den Nutzen der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT bei der Zielführung der Biopsie. [147] In jener prospektiven Studie wurde die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT mit der TRUS-gesteuerten Biopsie bei 120 Patienten verglichen. [147] Die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET erkannte nicht nur deutlich mehr PCa (84 % verglichen mit 32 %), sondern auch mehr klinisch signifikante PCa als die TRUS-gesteuerte Biopsie (80 % verglichen mit 25 %). [147] So könnte die Gefahr einer Über- und Untertherapie reduziert werden. Die semiquantitative Analyse hat das Potenzial, die Interobserver-Variabilität bei der Biopsieentnahme zu reduzieren und die Technik der Stanzbiopsieentnahme zu verbessern. [37, 127]

#### **4.6. Maximaler Standardized Uptake Value, prostataspezifischer Antigen-Wert und Gleason-Scores bei der Gesamtgruppe**

Es wurde in der Gesamtgruppe die Korrelation zwischen  $SUV_{max}$  und dem PSA-Wert sowie zwischen dem  $SUV_{max}$  und den GS der Biopsie betrachtet.

Es wurden  $SUV_{max}$ -Werte zum Vergleich des Traceruptakes verwendet, da diese zwischen Autoren vergleichbar sind. [148]

Die Biopsieentnahme erfolgte mit einem Abstand von mindestens 6 Tagen vor der PET/CT-Aufnahme, sodass mit keiner bedeutsamen Beeinflussung der Anreicherung des Tracers durch Begleitreaktion zu rechnen war.

In der Literatur beschreiben verschiedene Studien zur Rezidivdiagnostik des PCa eine positive Korrelation zwischen dem  $SUV_{max}$  der an das PSMA bindenden Tracer und den PSA-Werten. [94-96] Studien zur Primärdiagnostik, wie die von Sachpekidis et al. und von Uprimny et al., konnten ebenfalls eine signifikante positive Korrelation zwischen  $SUV_{max}$  und PSA feststellen. [97, 99] Zamboglou et al. konnte jedoch keine signifikante Korrelation darlegen. [125] Die Gesamtgruppe der vorliegenden Studie wies ebenfalls keine Korrelation zwischen  $SUV_{max}$  und PSA-Wert auf ( $\rho = -0,028$ ;  $p = 0,851$  bei Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$ ). Die unterschiedliche Größe der Studienkohorten ( $n = 9$  bei Zamboglou et al. und  $n = 90$  bei Uprimny et al.) kann zu den abweichenden Studienergebnissen geführt haben. [99, 125] Zudem kann die Homogenität der Studienkohorte von Zamboglou et al. die Ergebnisse beeinflusst haben. So hatten 5 von 9 Patienten in der Studie einen GS von 7a. [125]

In der vorliegenden Studie könnte außerdem die Manipulation durch die Biopsie zur Beeinflussung des Ergebnisses geführt haben. Es wurde bei 13 Patienten die Biopsie in einem Abstand von weniger als 6 Wochen zur PSA-Erhebung entnommen, was zu einer Erhöhung des PSA-Werts durch Begleitreaktion geführt haben könnte. [149]

Während ein aggressiver Tumor mit hohem GS wahrscheinlich vermehrt das PSMA exprimiert [72, 90, 93, 150], ist auch eine positive Korrelation zwischen einem erhöhten GS und dem  $SUV_{max}$  der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET beschrieben. [97-99] In der Gesamtgruppe wurde kein signifikant höherer  $SUV_{max}$  bei bioptischen GS von  $\geq 7$  ( $BGS_{gesamt} \geq 7$ ) verglichen mit bioptischen GS  $< 7$  ( $BGS_{gesamt} < 7$ ) gefunden ( $p = 0,145$  bei Signifikanzniveau  $\alpha = 0,05$ ). Eine mögliche Erklärung hierfür liegt in der häufig beschriebenen Ungenauigkeit der GS der Biopsien (siehe 1.1.4.1 und 4.5). [31-33] In dieser Studie und auch im Rahmen vieler anderer Studien wird dies durch die mangelnde Übereinstimmung der bioptischen und histopathologischen GS-Ergebnisse des rPx-Präparats (67 %) belegt. [31-33] Bei bekannter mangelnder Übereinstimmung der BGS und HPGS mit v. a. einem Undergrading der BGS (siehe 4.5) sind weitere Studien sinnvoll, um die Korrelation zwischen der Aggressivität des PCa (GS) und der PSMA-Expression zu testen. Auch wenn keine signifikante Korrelation zwischen bioptischem GS und

SUV<sub>max</sub> festgestellt werden konnte, war jedoch, wie bereits erwähnt, in der rPx-Gruppe im histopathologischen Präparat anhand des SUV<sub>max</sub> eine Unterscheidung zwischen low-risk (HPGS < 7) und high-risk (HPGS ≥ 7) PCa auf Segment-Niveau mit einer AUC von 0,81 möglich.

#### **4.7. Schwächen des Studiendesigns**

Die vorliegende Studie hat mehrere Einschränkungen.

Eine Limitation besteht darin, dass die Datenanalyse retrospektiv durchgeführt wurde.

Es wurden drei vordefinierte axiale Ebenen mit jeweils zwei Segmenten der Prostata sowohl histopathologisch als auch in der PET-CT analysiert. Es ist möglich, dass PCa-Läsionen, die zwischen diesen Schichten gewachsen sind, übersehen oder zumindest nicht adäquat in der Analyse dargestellt wurden. [127] Dennoch erfolgte eine klare Definition der Schichten in der z-Achse sowohl bei der PET- als auch der histopathologischen Analyse des rPx-Präparats. [127] Zudem wurde das 6-Segment-Modell gewählt, wie es in der systematischen Sextantenbiopsie angewendet wird. [127] Das Entnahmeschema wurde ursprünglich dafür entwickelt, die wichtigsten Punkte der Prostata diagnostisch abzudecken, sodass dieses Schema auch für die vorliegende Studie genutzt wurde. [127] Diese Punkte der Sextantenbiopsie werden außerdem jeweils standardisiert bei der Entnahme von 10-12 Zylindern entnommen (siehe Abbildung 2). Durch die Anwendung des Schemas wurde versucht, eine möglichst hohe Vergleichbarkeit der PET-Analysen mit dem BGS zu erreichen. [127]

Eine weitere Limitation der Studie ist die Tatsache, dass die in der Histopathologie durchgeführten Schnitte nicht in den gleichen Winkeln wie die axialen Schichten in der PET/CT durchgeführt worden sein könnten. Dies erschwert die Vergleichbarkeit der Schichten.

Der PET-Scan wurde ca. 1 Stunde nach Injektion des Tracerbolus durchgeführt.

Afshar-Oromieh et al. zeigten, dass bei einer erneuten Messung nach 3 Stunden ein erhöhter Kontrast aufschlussreich sein kann. [104] Der Zeitpunkt der Messung wurde jedoch passend zur HWZ von <sup>68</sup>Ga von ca. 68 min gewählt. [72] Zudem wurde das

maximale Traceruptake in Mäusen bei PSMA-exprimierenden PCa nach 30 bis 60 min beobachtet. [72] Afshar-Oromieh et al. demonstrierten jedoch in derselben erwähnten Studie auch, dass alle Läsionen schon am Messzeitpunkt nach 1 Stunde zu sehen waren und empfehlen daher diesen Zeitpunkt für die Messung. [104]

Die meisten Patienten der Gesamtgruppe wiesen einen aggressiven Tumor mit hohen PSA-Werten und GS (26 % mit einem  $BGS_{\text{gesamt}} \geq 9$ ) auf. In der rPx-Gruppe hatten 33 % einen  $HPGS_{\text{rPx}} \geq 9$ . Zudem zeigten 52 % der Patienten der rPx-Gruppe ein T-Stadium von  $\geq pT3b$ . Die eher aggressiven Tumore der Patienten dieser Studie können also zu einer höheren Genauigkeit der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT geführt haben als es bei Patienten mit weniger aggressivem PCa zu erwarten gewesen wäre. [127]

## Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut, G.d.e.K.i.D.e.V., *Krebs in Deutschland für 2015/2016*. Vol. 12. 2020, Berlin.
2. Albertsen, P.C., J.A. Hanley, and J. Fine, *20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer*. JAMA, 2005. **293**(17): p. 2095-101.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., D.K., AWMF). *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1*. 2019 01.09.2020]; Available from: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>.
4. Johns, L.E. and R.S. Houlston, *A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk*. BJU Int, 2003. **91**(9): p. 789-94.
5. Robert Koch-Institut, G.d.e.K.i.D.e.V., *Krebs in Deutschland 2011/2012*, in *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. 2015: Berlin.
6. Aust, G., et al., *Anatomie*. Duale Reihe, ed. A. Bob and K. Bob. 2007, Stuttgart: Thieme. 1344.
7. Verze, P., T. Cai, and S. Lorenzetti, *The role of the prostate in male fertility, health and disease*. Nature Reviews Urology, 2016. **13**(7): p. 379-386.
8. Deller, T., *Sobotta Lehrbuch Histologie*. 4 ed. 2014: Urban & Fischer in Elsevier.
9. Börgermann, C., et al., *Uroonkologie*. 2014: Springer Berlin Heidelberg.
10. Schünke, M., et al., *Hals und Innere Organe*. Prometheus: LernAtlas der Anatomie. 2005, Stuttgart: Thieme.
11. McNeal, J.E., *The zonal anatomy of the prostate*. The Prostate, 1981. **2**(1): p. 35-49.
12. Helpap, B. and K. G., *Pathologie: Urogenitale und Endokrine Organe, Gelenke und Skelett*. 3 ed, ed. K. Amann, R. Kain, and G. Klöppel. Berlin.
13. Lindh, C., B. Delahunt, and L. Egevad, *Macroscopic features of prostate cancer*. Pathology, 2018. **50**(4): p. 382-388.
14. Schmelz, H.U., c. Sparwasser, and W. Weidner, *Facharztwissen Urologie - Differenzierte Diagnostik und Therapie*. 2010, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
15. McNeal, J.E., et al., *Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread*. Am J Surg Pathol, 1988. **12**(12): p. 897-906.
16. Andreoiu, M. and L. Cheng, *Multifocal prostate cancer: biologic, prognostic, and therapeutic implications*. Human Pathology, 2010. **41**(6): p. 781-793.
17. Grignon, D.J., *Unusual subtypes of prostate cancer*. Mod Pathol, 2004. **17**(3): p. 316-27.
18. Bostwick, D.G., et al., *Architectural patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia*. Hum Pathol, 1993. **24**(3): p. 298-310.
19. Iczkowski, K.A., et al., *Diagnosis of „Suspicious for Malignancy“ in Prostate Biopsies: Predictive Value for Cancer*. Urology, 1998. **51**(5): p. 749-758.
20. Bubendorf, L., et al., *Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients*. Hum Pathol, 2000. **31**(5): p. 578-83.
21. Carter, H.B., et al., *Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease*. JAMA, 1992. **267**(16): p. 2215-20.

22. Urology, E.A.o. *EAU Guidelines*. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. 2020 01.09.2020]; Available from: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>.
23. Eichler, K., et al., *Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review*. J Urol, 2006. **175**(5): p. 1605-12.
24. Wegelin, O., et al., *Comparing Three Different Techniques for Magnetic Resonance Imaging-targeted Prostate Biopsies: A Systematic Review of In-bore versus Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound fusion versus Cognitive Registration. Is There a Preferred Technique?* European Urology, 2017. **71**(4): p. 517-531.
25. Arif, M., et al., *Clinically significant prostate cancer detection and segmentation in low-risk patients using a convolutional neural network on multi-parametric MRI*. Eur Radiol, 2020. **30**(12): p. 6582-6592.
26. Weinreb, J.C., et al., *PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2*. European Urology, 2016. **69**(1): p. 16-40.
27. Mistry, K. and G. Cable, *Meta-Analysis of Prostate-Specific Antigen and Digital Rectal Examination as Screening Tests for Prostate Carcinoma*. The Journal of the American Board of Family Practice, 2003. **16**(2): p. 95.
28. Spajic, B., et al., *The incidence of hyperechoic prostate cancer in transrectal ultrasound-guided biopsy specimens*. Urology, 2007. **70**(4): p. 734-7.
29. Onur, R., et al., *Contemporary impact of transrectal ultrasound lesions for prostate cancer detection*. J Urol, 2004. **172**(2): p. 512-4.
30. Halpern, E.J. and S.E. Strup, *Using Gray-Scale and Color and Power Doppler Sonography to Detect Prostatic Cancer*. American Journal of Roentgenology, 2000. **174**(3): p. 623-627.
31. Ahmed, H.U., et al., *Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study*. Lancet, 2017. **389**(10071): p. 815-822.
32. Fernandes, E.T., et al., *Biopsy Gleason score: how does it correlate with the final pathological diagnosis in prostate cancer?* Br J Urol, 1997. **79**(4): p. 615-7.
33. Danziger, M., et al., *Predictive accuracy of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: correlations to matched prostatectomy specimens*. Urology, 1997. **49**(6): p. 863-867.
34. Schoots, I.G., et al., *Magnetic Resonance Imaging-targeted Biopsy May Enhance the Diagnostic Accuracy of Significant Prostate Cancer Detection Compared to Standard Transrectal Ultrasound-guided Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis*. European Urology, 2015. **68**(3): p. 438-450.
35. Porpiglia, F., et al., *Multiparametric-Magnetic Resonance/Ultrasound Fusion Targeted Prostate Biopsy Improves Agreement Between Biopsy and Radical Prostatectomy Gleason Score*. 2016. **36**(9): p. 4833-4839.
36. Zhang, L., et al., *A meta-analysis of use of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADS V2) with multiparametric MR imaging for the detection of prostate cancer*. European Radiology, 2017. **27**(12): p. 5204-5214.
37. Muller, B.G., et al., *Prostate Cancer: Interobserver Agreement and Accuracy with the Revised Prostate Imaging Reporting and Data System at Multiparametric MR Imaging*. Radiology, 2015. **277**(3): p. 741-50.



38. Zhao, C., et al., *The efficiency of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) using PI-RADS Version 2 in the diagnosis of clinically significant prostate cancer*. *Clinical Imaging*, 2016. **40**(5): p. 885-888.
39. Epstein, J.I., et al., *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*, 2016. **40**(2): p. 244-52.
40. Gleason, D.F., *Classification of prostatic carcinomas*. *Cancer Chemother Rep*, 1966. **50**(3): p. 125-8.
41. Garnett, J.E., R. Oyasu, and J.T. Grayhack, *The Accuracy of Diagnostic Biopsy Specimens in Predicting Tumor Grades by Gleason's Classification of Radical Prostatectomy Specimens*. *The Journal of Urology*, 1984. **131**(4): p. 690-693.
42. Cookson, M.S., et al., *Correlation between Gleason Score of Needle Biopsy and Radical Prostatectomy Specimen: Accuracy and Clinical Implications*. 1997. **157**(2): p. 559-562.
43. Bostwick, D.G., *Gleason grading of prostatic needle biopsies. Correlation with grade in 316 matched prostatectomies*. *Am J Surg Pathol*, 1994. **18**(8): p. 796-803.
44. Stackhouse, D.A., et al., *Factors Predicting Prostatic Biopsy Gleason Sum Under Grading*. *The Journal of Urology*, 2009. **182**(1): p. 118-124.
45. Tilki, D., et al., *Clinical and pathologic predictors of Gleason sum upgrading in patients after radical prostatectomy: Results from a single institution series*. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 2011. **29**(5): p. 508-514.
46. Brierley James, G., Mary Kay, Wittekind, Christian, *TNM classification of malignant tumours* 8th edition ed. 2017, Oxford, UK.
47. Smith, J.A., Jr., et al., *Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial*. *J Urol*, 1997. **157**(3): p. 902-6.
48. Hsu, C.Y., et al., *Transrectal ultrasound in the staging of clinical T3a prostate cancer*. *Eur J Surg Oncol*, 2007. **33**(1): p. 79-82.
49. Sonnad, S.S., C.P. Langlotz, and J.S. Schwartz, *Accuracy of MR imaging for staging prostate cancer: a meta-analysis to examine the effect of technologic change*. *Acad Radiol*, 2001. **8**(2): p. 149-57.
50. de Rooij, M., et al., *Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis*. *Eur Urol*, 2016. **70**(2): p. 233-45.
51. Jager, G.J., et al., *Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology*. *AJR Am J Roentgenol*, 1996. **166**(4): p. 845-52.
52. Cornud, F., et al., *Extraprostatic spread of clinically localized prostate cancer: factors predictive of pT3 tumor and of positive endorectal MR imaging examination results*. *Radiology*, 2002. **224**(1): p. 203-10.
53. Even-Sapir, E., et al., *The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT*. *J Nucl Med*, 2006. **47**(2): p. 287-97.
54. Mohnike, W., et al., *PET/CT-Atlas: Ein interdisziplinärer Leitfaden der onkologischen PET/CT-Diagnostik*. 3 ed, ed. G.H. Wolfgang Mohnike,

- Andreas Hertel, and H. Schelbert. 2016, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
55. Kalender, W.A., *X-ray computed tomography*. Phys Med Biol, 2006. **51**(13): p. R29-43.
  56. Radeleff, B., et al., *Kapitel 5 - Röntgendiagnostik*, in *Radiologie (Third Edition)*. 2006, Urban & Fischer: Munich. p. 95-286.
  57. Hounsfield, G.N., *Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system*. Br J Radiol, 1973. **46**(552): p. 1016-22.
  58. Reith, W., *Allgemeine Radiologie*. Diagnostische und Interventionelle Radiologie, ed. Thomas J. Vogl, Wolfgang Reith, and E.J. Rummeny. 2011, Berlin: Springer-Verlag.
  59. Moser, E., *Kapitel 6 - Nuklearmedizin*, in *Radiologie (Third Edition)*. 2006, Urban & Fischer: Munich. p. 287-330.
  60. Hermann, H.J., *Nuklearmedizin: mit 24 Tabellen*. 2004: Elsevier, Urban und Fischer.
  61. Kapoor, V., B.M. McCook, and F.S. Torok, *An introduction to PET-CT imaging*. Radiographics, 2004. **24**(2): p. 523-43.
  62. Hevesy, G., *The Absorption and Translocation of Lead by Plants: A Contribution to the Application of the Method of Radioactive Indicators in the Investigation of the Change of Substance in Plants*. The Biochemical journal, 1923. **17**(4-5): p. 439-445.
  63. Nutt, R., 1999 ICP Distinguished Scientist Award. *The history of positron emission tomography*. Mol Imaging Biol, 2002. **4**(1): p. 11-26.
  64. Phelps, M.E., et al., *Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method*. Ann Neurol, 1979. **6**(5): p. 371-88.
  65. Bockisch, A., et al., *Nuklearmedizin*, ed. T. Kuwert, et al. 2008, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
  66. Maecke, H. and J.P. André, *68Ga-PET Radiopharmacy: A Generator-Based Alternative to 18F-Radiopharmacy*. Ernst Schering Research Foundation workshop, 2007. **64**: p. 215-42.
  67. Afshar-Oromieh, A., et al. *Leitlinienreport zur DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie), PSMA-Liganden-PET/CT in der Diagnostik des Prostatakarzinoms, Stand: 10/2019 – AWMF-Registernummer: 031-055*. 2019 [cited 2020].
  68. Lonsdale, M.N. and T. Beyer, *Dual-modality PET/CT instrumentation—Today and tomorrow*. European Journal of Radiology, 2010. **73**(3): p. 452-460.
  69. Humm, J.L., A. Rosenfeld, and A. Del Guerra, *From PET detectors to PET scanners*. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 2003. **30**(11): p. 1574-1597.
  70. Townsend, D.W., *Physical principles and technology of clinical PET imaging*. Ann Acad Med Singapore, 2004. **33**(2): p. 133-45.
  71. Rohren, E.M., T.G. Turkington, and R.E. Coleman, *Clinical applications of PET in oncology*. Radiology, 2004. **231**(2): p. 305-32.
  72. Lütje S, H.S., Cornelissen AS et al., *PSMA Ligands for Radionuclide Imaging and Therapy of Prostate Cancer: Clinical Status*. Theranostics, 2015. **5**(12): p. 1388-1401.
  73. Szabo, Z., et al., *Initial Evaluation of F-18 DCFPyL for Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)-Targeted PET Imaging of Prostate Cancer*. Molecular Imaging and Biology, 2015. **17**(4): p. 565-574.

74. Rowe, S.P., et al., *(1)(8)F-DCFBC PET/CT for PSMA-Based Detection and Characterization of Primary Prostate Cancer*. J Nucl Med, 2015. **56**(7): p. 1003-10.
75. Beyer, T., et al., *A Combined PET/CT Scanner for Clinical Oncology*. Journal of Nuclear Medicine, 2000. **41**(8): p. 1369-1379.
76. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft e.V., D.K., AWMF) *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Kurzversion 3.1*. 2014.
77. Budaus, L., et al., *Initial Experience of Ga-68-PSMA PET/CT Imaging in High-risk Prostate Cancer Patients Prior to Radical Prostatectomy*. European Urology, 2016. **69**(3): p. 393-396.
78. Yaxley, J.W., et al., *Risk of metastatic disease on (68) gallium-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography scan for primary staging of 1253 men at the diagnosis of prostate cancer*. BJU Int, 2019. **124**(3): p. 401-407.
79. Perera, M., et al., *Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis*. Eur Urol, 2020. **77**(4): p. 403-417.
80. Kalmthout, L.W.M.v., et al., *Prospective Validation of Gallium-68 Prostate Specific Membrane Antigen-Positron Emission Tomography/Computerized Tomography for Primary Staging of Prostate Cancer*. Journal of Urology, 2020. **203**(3): p. 537-545.
81. Hofman, M.S., et al., *Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study*. The Lancet, 2020. **395**(10231): p. 1208-1216.
82. Mannweiler, S., et al., *Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate carcinoma with distant metastasis*. Pathol Oncol Res, 2009. **15**(2): p. 167-72.
83. Mesters, J.R., et al., *Structure of glutamate carboxypeptidase II, a drug target in neuronal damage and prostate cancer*. The EMBO Journal, 2006. **25**(6): p. 1375-1384.
84. Sweat, S.D., et al., *Prostate-specific membrane antigen expression is greatest in prostate adenocarcinoma and lymph node metastases*. Urology, 1998. **52**(4): p. 637-640.
85. Fair, W.R., R.S. Israeli, and W.D. Heston, *Prostate-specific membrane antigen*. Prostate, 1997. **32**(2): p. 140-8.
86. Israeli, R.S., et al., *Molecular Cloning of a Complementary DNA Encoding a Prostate-specific Membrane Antigen*. Cancer Research, 1993. **53**(2): p. 227-230.
87. Silver, D.A., et al., *Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues*. Clinical Cancer Research, 1997. **3**(1): p. 81-85.
88. Tasch, J., et al., *A unique folate hydrolase, prostate-specific membrane antigen (PSMA): a target for immunotherapy?* Crit Rev Immunol, 2001. **21**(1-3): p. 249-61.
89. Conway, R.E., et al., *Prostate-Specific Membrane Antigen Regulates Angiogenesis by Modulating Integrin Signal Transduction*. Molecular and Cellular Biology, 2006. **26**(14): p. 5310-5324.

90. Minner, S., et al., *High level PSMA expression is associated with early psa recurrence in surgically treated prostate cancer*. *The Prostate*, 2011. **71**(3): p. 281-288.
91. Ananias, H.J.K., et al., *Expression of the gastrin-releasing peptide receptor, the prostate stem cell antigen and the prostate-specific membrane antigen in lymph node and bone metastases of prostate cancer*. *The Prostate*, 2009. **69**(10): p. 1101-1108.
92. Afshar-Oromieh A, A.E., Giesel FL, et al., *The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer*. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2015. **42**(2): p. 197–209.
93. Marchal, C., et al., *Expression of prostate specific membrane antigen (PSMA) in prostatic adenocarcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia*. *Histol Histopathol*, 2004. **19**(3): p. 715-8.
94. Eiber, M., et al., *Evaluation of Hybrid (6)(8)Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy*. *J Nucl Med*, 2015. **56**(5): p. 668-74.
95. Afshar-Oromieh, A., et al., *The Theranostic PSMA Ligand PSMA-617 in the Diagnosis of Prostate Cancer by PET/CT: Biodistribution in Humans, Radiation Dosimetry, and First Evaluation of Tumor Lesions*. *J Nucl Med*, 2015. **56**(11): p. 1697-705.
96. Kratochwil, C., et al., *Current Status of Prostate-Specific Membrane Antigen Targeting in Nuclear Medicine: Clinical Translation of Chelator Containing Prostate-Specific Membrane Antigen Ligands Into Diagnostics and Therapy for Prostate Cancer*. *Semin Nucl Med*, 2016. **46**(5): p. 405-18.
97. Sachpekidis, C., et al., *68Ga-PSMA-11 Dynamic PET/CT Imaging in Primary Prostate Cancer*. *Clin Nucl Med*, 2016. **41**(11): p. e473-e479.
98. Rahbar, K., et al., *Correlation of Intraprostatic Tumor Extent with 68Ga-PSMA Distribution in Patients with Prostate Cancer*. *Journal of Nuclear Medicine*, 2016. **57**(4): p. 563-567.
99. Uprimny, C., et al., *(68)Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017. **44**(6): p. 941-949.
100. Evans, M.J., et al., *Noninvasive measurement of androgen receptor signaling with a positron-emitting radiopharmaceutical that targets prostate-specific membrane antigen*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011. **108**(23): p. 9578-82.
101. Bouchelouche, K., P.L. Choyke, and J. Capala, *Prostate specific membrane antigen- a target for imaging and therapy with radionuclides*. *Discovery medicine*, 2010. **9**(44): p. 55-61.
102. Tagawa, S.T., et al., *Phase II Study of Lutetium-177–Labeled Anti-Prostate-Specific Membrane Antigen Monoclonal Antibody J591 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*. *Clinical Cancer Research*, 2013. **19**(18): p. 5182-5191.
103. Bander, N.H., et al., *Targeting Metastatic Prostate Cancer With Radiolabeled Monoclonal Antibody J591 to the Extracellular Domain of Prostate Specific Membrane Antigen*. *The Journal of Urology*, 2003. **170**(5): p. 1717-1721.
104. Afshar-Oromieh A, M.A., Eder M, Eisenhut M et al., *PET imaging with a [68Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions*. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2013. **40**(4): p. 486-495.

105. Graham, K., et al., *Radiofluorinated Derivatives of 2-(Phosphonomethyl)pentanedioic Acid as Inhibitors of Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA) for the Imaging of Prostate Cancer*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2012. **55**(22): p. 9510-9520.
106. Banerjee, S.R., et al., *Synthesis and Evaluation of Technetium-99m- and Rhenium-Labeled Inhibitors of the Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008. **51**(15): p. 4504-4517.
107. Maresca, K.P., et al., *A Series of Halogenated Heterodimeric Inhibitors of Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA) as Radiolabeled Probes for Targeting Prostate Cancer*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2009. **52**(2): p. 347-357.
108. Schäfer, M., et al., *A dimerized urea-based inhibitor of the prostate-specific membrane antigen for 68Ga-PET imaging of prostate cancer*. *EJNMMI Research*, 2012. **2**(1): p. 23.
109. Barrett, J.A., et al., *First-in-Man Evaluation of 2 High-Affinity PSMA-Avid Small Molecules for Imaging Prostate Cancer*. *Journal of Nuclear Medicine*, 2013. **54**(3): p. 380-387.
110. Zechmann CM, A.-O.A., Armor T et al., *Radiation dosimetry and first therapy results with a 124I/131 I-labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy*. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2014. **41**(7): p. 1280-1292.
111. Vallabhajosula, S., et al., *99mTc-Labeled Small-Molecule Inhibitors of Prostate-Specific Membrane Antigen: Pharmacokinetics and Biodistribution Studies in Healthy Subjects and Patients with Metastatic Prostate Cancer*. *Journal of Nuclear Medicine*, 2014. **55**(11): p. 1791-1798.
112. Mena, E., et al., *Clinical impact of PSMA-based (18)F-DCFBC PET/CT imaging in patients with biochemically recurrent prostate cancer after primary local therapy*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018. **45**(1): p. 4-11.
113. Cho, S.Y., et al., *Biodistribution, Tumor Detection, and Radiation Dosimetry of 18F-DCFBC, a Low-Molecular-Weight Inhibitor of Prostate-Specific Membrane Antigen, in Patients with Metastatic Prostate Cancer*. *Journal of Nuclear Medicine*, 2012. **53**(12): p. 1883-1891.
114. Afshar-Oromieh, A., et al., *Comparison of PET imaging with a 68Ga-labelled PSMA ligand and 18F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer*. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2014. **41**(1): p. 11-20.
115. Afshar-Oromieh, A., et al., *Comparison of PET/CT and PET/MRI hybrid systems using a 68Ga-labelled PSMA ligand for the diagnosis of recurrent prostate cancer: initial experience*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014. **41**(5): p. 887-97.
116. Ghosh, A. and W.D. Heston, *Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer*. *J Cell Biochem*, 2004. **91**(3): p. 528-39.
117. Chen, Y., et al., *Synthesis and Biological Evaluation of Low Molecular Weight Fluorescent Imaging Agents for the Prostate-Specific Membrane Antigen*. *Bioconjugate Chemistry*, 2012. **23**(12): p. 2377-2385.
118. Eder, M., et al., *68Ga-Complex Lipophilicity and the Targeting Property of a Urea-Based PSMA Inhibitor for PET Imaging*. *Bioconjugate Chemistry*, 2012. **23**(4): p. 688-697.
119. Benešová, M., et al., *Preclinical Evaluation of a Tailor-Made DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with Optimized Linker Moiety for Imaging and*

- Endoradiotherapy of Prostate Cancer*. Journal of Nuclear Medicine, 2015. **56**(6): p. 914-920.
120. Huang, S.S., et al., *Improving the biodistribution of PSMA-targeting tracers with a highly negatively charged linker*. The Prostate, 2014. **74**(7): p. 702-713.
  121. Kularatne, S.A., et al., *Design, Synthesis, and Preclinical Evaluation of Prostate-Specific Membrane Antigen Targeted <sup>99m</sup>Tc-Radioimaging Agents*. Molecular Pharmaceutics, 2009. **6**(3): p. 790-800.
  122. Morigi, J.J., et al., *Prospective Comparison of <sup>18</sup>F-Fluoromethylcholine Versus <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy*. Journal of Nuclear Medicine, 2015. **56**(8): p. 1185-1190.
  123. Calais, J., et al., *(<sup>18</sup>F)fluciclovine PET-CT and (<sup>68</sup>Ga)PSMA-11 PET-CT in patients with early biochemical recurrence after prostatectomy: a prospective, single-centre, single-arm, comparative imaging trial*. Lancet Oncol, 2019. **20**(9): p. 1286-1294.
  124. Fendler, W.P., et al., *Assessment of <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer: A Prospective Single-Arm Clinical Trial*. JAMA Oncol, 2019. **5**(6): p. 856-863.
  125. Zamboglou, C., et al., *(<sup>68</sup>Ga)HBED-CC-PSMA PET/CT Versus Histopathology in Primary Localized Prostate Cancer: A Voxel-Wise Comparison*. Theranostics, 2016. **6**(10): p. 1619-1628.
  126. Hartenbach, M., et al., *Combined PET/MRI improves diagnostic accuracy in patients with prostate cancer: a prospective diagnostic trial*. Clin Cancer Res, 2014. **20**(12): p. 3244-53.
  127. Fendler, W.P., et al., *<sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT Detects the Location and Extent of Primary Prostate Cancer*. Journal of Nuclear Medicine, 2016. **57**(11): p. 1720-1725.
  128. Lecornet, E., et al., *The Accuracy of Different Biopsy Strategies for the Detection of Clinically Important Prostate Cancer: A Computer Simulation*. The Journal of Urology. **188**(3): p. 974-980.
  129. Weineisen, M., et al., *<sup>68</sup>Ga- and <sup>177</sup>Lu-Labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-Targeted Theranostic Concept and First Proof-of-Concept Human Studies*. J Nucl Med, 2015. **56**(8): p. 1169-76.
  130. Rauscher, I., et al., *(<sup>68</sup>Ga)PSMA ligand PET/CT in patients with prostate cancer: How we review and report*. Cancer Imaging, 2016. **16**: p. 14.
  131. Association, N.E.M., *NEMA Nu 2 - Performance Measurements of Positron Emission Tomographs*. 2001.
  132. Epstein JI, A.W., Jr., Amin MB, Egevad LL, *The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma*. American Journal of Surgical Pathology, 2005. **29**(9): p. 1228-1242.
  133. Billis, A., et al., *Prostate cancer with bladder neck involvement: pathologic findings with application of a new practical method for tumor extent evaluation and recurrence-free survival after radical prostatectomy*. Int Urol Nephrol, 2004. **36**(3): p. 363-8.
  134. Huber, F., et al., *Comprehensive validation of published immunohistochemical prognostic biomarkers of prostate cancer -what has gone wrong? A blueprint for the way forward in biomarker studies*. Br J Cancer, 2015. **112**(1): p. 140-8.
  135. Wahl, R.L., et al., *From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors*. J Nucl Med, 2009. **50** Suppl 1: p. 122S-50S.

136. Paquet, N., et al., *Within-patient variability of (18)F-FDG: standardized uptake values in normal tissues*. J Nucl Med, 2004. **45**(5): p. 784-8.
137. Wetter, A. and T. Vogl, *Prostata, Hoden und Nebenhoden*. Diagnostische und Interventionelle Radiologie, ed. Thomas J. Vogl, Wolfgang Reith, and E.J. Rummeny. 2011, Berlin: Springer-Verlag.
138. Ben Jemaa, A., et al., *Co-expression and impact of prostate specific membrane antigen and prostate specific antigen in prostatic pathologies*. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2010. **29**(1): p. 171.
139. Boni, R.A., et al., *[Preoperative T-staging of prostatic carcinoma: endorectal magnetic resonance tomography compared with other imaging and clinical methods]*. Rofo, 1996. **165**(2): p. 152-8.
140. Eiber, M., et al., *(68)Ga-PSMA PET/MR with multimodality image analysis for primary prostate cancer*. Abdom Imaging, 2015. **40**(6): p. 1769-71.
141. Zettinig, O., et al., *Multimodal image-guided prostate fusion biopsy based on automatic deformable registration*. Int J Comput Assist Radiol Surg, 2015. **10**(12): p. 1997-2007.
142. Wang, R., et al., *68Ga-PSMA PET/MRI for the diagnosis of primary and biochemically recurrent prostate cancer: A meta-analysis*. European Journal of Radiology, 2020. **130**: p. 109131.
143. Kristiansen G, E.L., Amin M et al., *Konsenskonferenz 2014 der ISUP zur Gleason-Graduierung des Prostatakarzinoms*. Pathologe 2016. **37**(1): p. 17-27.
144. Chun, F.K.-H., et al., *Significant upgrading affects a third of men diagnosed with prostate cancer: predictive nomogram and internal validation*. 2006. **98**(2): p. 329-334.
145. Steinberg, D.M., et al., *Correlation of Prostate Needle Biopsy and Radical Prostatectomy Gleason Grade in Academic and Community Settings*. 1997. **21**(5): p. 566-576.
146. Gleason, D.F., *Histologic grading of prostate cancer: A perspective*. Human Pathology, 1992. **23**(3): p. 273-279.
147. Zhang, L.L., et al., *(68)Ga-PSMA PET/CT targeted biopsy for the diagnosis of clinically significant prostate cancer compared with transrectal ultrasound guided biopsy: a prospective randomized single-centre study*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021. **48**(2): p. 483-492.
148. Lindholm, H., et al., *Repeatability of the Maximum Standard Uptake Value (SUVmax) in FDG PET*. Molecular imaging and radionuclide therapy, 2014. **23**(1): p. 16-20.
149. Oesterling, J.E., et al., *Effect of cystoscopy, prostate biopsy, and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration*. Urology, 1993. **42**(3): p. 276-282.
150. Bostwick DG, P.A., Blute M, Roche P, Murphy GP, *Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases*. Cancer, 1998. **82**(11): p. 2256-2261.

## Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Peter Bartenstein, Direktor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der LMU München, für die Betreuung und die Ermöglichung dieser Arbeit. Vielen Dank dafür, dass Sie in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin eine so fruchtbare Arbeitsatmosphäre schaffen, die zur Mitarbeit, Zusammenarbeit und zum wissenschaftlichen Arbeiten anregt.

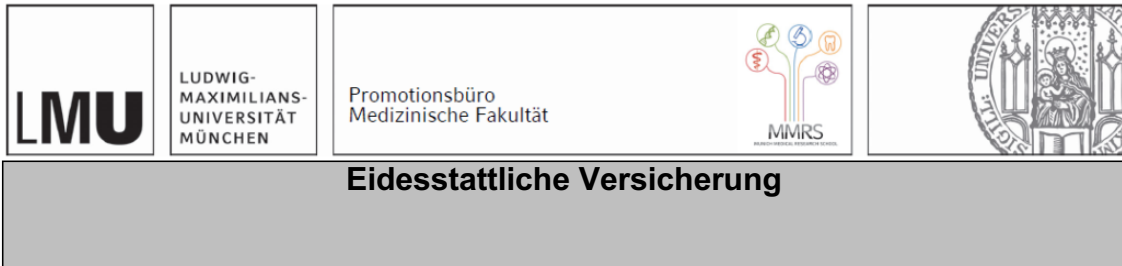
Ein außerordentlich herzlicher Dank gilt meinem Mitbetreuer Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Fendler für die anregenden Diskussionen, die wertvollen Korrekturen und die großartige Unterstützung.

Des Weiteren möchte ich mich bei Dr. med. Claudius Faber für die Begutachtung und Bewertung der pathologischen Präparate bedanken.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei meiner Familie, meinem Mann und meinen Freunden für die Begleitung und Unterstützung während meines Lebensweges und spezifisch dieser Schaffensphase.



# Eidesstattliche Versicherung



Herzogenrath, Dorothea Franziska

\_\_\_\_\_  
Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

***Der diagnostische Nutzen der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC PET/CT in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms***

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 04.04.2022

\_\_\_\_\_  
Ort, Datum

Dorothea Franziska Herzogenrath

\_\_\_\_\_  
Unterschrift Doktorandin

## Publikationsliste

Fendler, W.P., Schmidt, D.F., Wenter, V., Thierfelder, K.M., Zach, C., Stief, C., Bartenstein, P., Kirchner, T., Gildehaus, F.J., Gratzke, C., Faber, C.

<sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT Detects the Location and Extent of Primary Prostate Cancer.

J. Nucl. Med. 57 (2016) 1720-1725