

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Peter Bartenstein

***Stellenwert der ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT bei Patienten mit
bioptisch gesichertem Prostatakarzinom***

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Christina Theresa Ravens

aus Essen

München 2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. Harun Ilhan

Mitberichterstatter: PD Dr. Jozefina Casuscelli

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.10.2023

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	3
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	5
TABELLENVERZEICHNIS	6
1.EINLEITUNG	7
1.1 DAS PROSTATAKARZINOM	7
1.1.1 EPIDEMIOLOGIE	7
1.1.2 ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE	8
1.1.3 ANATOMIE, HISTOLOGIE UND GLEASON SCORE.....	9
1.1.4 KLASSIFIKATION UND RISIKOKLASSIFIZIERUNG	10
1.1.5 METASTASIERUNGSVERHALTEN	12
1.1.6 VORSORGEUNTERSUCHUNGEN UND DIAGNOSTIK	12
1.1.7 THERAPIE UND PROGNOSE	15
1.2 DAS PET/CT	17
1.2.1 AUFBAU UND FUNKTION DES PET/CT SCANNERS.....	17
1.2.2 ⁶⁸ GALLIUM-PSMA-11 RADIOPHARMAKON	18
1.2.3 KONVENTIONELLE BILDGEBUNG UND PET/CT BILDGEBUNG	19
2.ZIELSETZUNG UND FRAGESTELLUNG DER STUDIE	22
3.MATERIAL UND METHODEN	23
3.1 PATIENTENKOLLEKTIV	23
3.2 ERFASSTE DATEN	25
3.3 UNTERSUCHUNGSABLAUF	32
4.ERGEBNISSE	33
4.1 PATIENTENKOLLEKTIV	33
4.2 FALLBEISPIELE	43
4.2.1 FALL 1	43
4.2.2 FALL 2	47

5.DISKUSSION.....	49
5.1 EINSCHRÄNKUNGEN DIESER STUDIE.....	56
5.2 AUSBLICK.....	57
5.3 SCHLUSSFOLGERUNG.....	58
6.ZUSAMMENFASSUNG.....	59
LITERATURVERZEICHNIS.....	61
DANKSAGUNG.....	67
AFFIDAVIT.....	68
LEBENS LAUF.....	69

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Histologische Klassifizierungen des Gleason-Grading-Systems von 1-5. 9
- Abbildung 2: Übersicht über die Anzahl der Patienten mit PSA-Werten <2, 2-5, 5-10, 10-20 und >20 ng/ml. _____ 24
- Abbildung 3: Übersicht über die Anzahl der Patienten mit Gleason Scores von 6-10. 24
- Abbildung 4: Vergleich der Anzahl der Patienten mit und ohne Metastasen anhand der PSA-Werte <2, 2-5, 5-10, 10-20 und > 20 ng/ml. _____ 38
- Abbildung 5: Vergleich der Anzahl der Patienten mit und ohne Metastasen anhand der Gleason Scores von 6-10. _____ 40
- Abbildung 6: Fall 1, PET-Bildgebung mit Darstellung in MIP (Maximumintensitätsprojektion).
43
- Abbildung 7: Fall 1, Darstellung des Primärtumors und der Lymphknotenmetastasen iliakal.
44
- Abbildung 8: Fall 1, Darstellung der Knochenmetastasen und der perihilären Lymphknotenmetastasen. _____ 45
- Abbildung 9: Fall 2, PET-Bildgebung mit Darstellung in MIP (Maximumintensitätsprojektion).
47
- Abbildung 10: Fall 2, Darstellung des Primärtumors und der Lymphknotenmetastasen.48

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risiken für ein Prostatakarzinom nach Analyse der PSA-Werte in ng/ml.	13
Tabelle 2: Übersicht über die relevanten erhobenen Patientenstammdaten	30
Tabelle 3: Deskriptive Analyse der Patientencharakteristika.	33
Tabelle 4: Risikoklassifizierung in Anlehnung an den D'Amico Score (Gleason Score und PSA).	34
Tabelle 5: Differenzierung der Metastasenlokalisationen in Anlehnung an den D'Amico Score.	34
Tabelle 6: Korrelation von PSA und Gleason Score mit der Ausbreitung der Metastasierung, Berechnung des Pearson Korrelationskoeffizienten.	35
Tabelle 7: Durchschnittsalter der Patienten bei Gleason Scores von 6-10.	36
Tabelle 8: Durchschnittsalter der Patienten bei PSA-Werten <10, 10-20 und >20 ng/ml.	36
Tabelle 9: Differenzierung der Metastasenlokalisationen nach PSA-Werten in ng/ml.	38
Tabelle 10: Differenzierung der Lokalisationen der Metastasen nach Gleason Scores von 6-10.	40
Tabelle 11: Analyse der SUV _{max} -Werte und der PSA-Werte in ng/ml.	41
Tabelle 12: Analyse der SUV _{max} -Werte und der Gleason Scores von 6-10.	41
Tabelle 13: SUV _{max} -Mittelwerte bei Patienten mit Metastasen und ohne Metastasen.	42

1. Einleitung

1.1 Das Prostatakarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Mit ca. 60.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland ist das Prostatakarzinom die häufigste Tumorerkrankung des Mannes (1). 20% der Erkrankten sterben an den Folgen des Tumors (1). Obwohl die Inzidenz von Prostatakarzinomen in Deutschland verglichen mit anderen mitteleuropäischen Ländern aktuell eher niedrig ist, beträgt das Lebenszeitrisko für Männer in Deutschland an einem Prostatakarzinom zu erkranken 11,9%. Die 5-Jahres-Überlebensrate ist mit 89% jedoch hoch (2). Aufgrund der hohen und weiter steigenden Fallzahlen ist jedoch die Optimierung der Diagnostik und Therapie von großer klinischer Relevanz.

Am häufigsten erkranken Männer im fortgeschrittenen Alter mit einem medianen Erkrankungsalter von 72 Jahren (1). Laut Statistiken des Robert-Koch-Instituts liegt das Risiko in den nächsten 10 Jahren an einem Prostatakarzinom zu erkranken bei Männern mit 35 Jahren bei unter 0,1% und bei 75-jährigen bei ca. 6% (2). Folglich ist das Alter einer der höchsten Risikofaktoren. Aufgrund des demographischen Wandels wird dieser Risikofaktor mit Blick auf die kommenden Jahre zentraler Treiber für weiter steigende Fallzahlen in Deutschland sein. Laut Hochrechnungen des statistischen Bundesamts wird prognostiziert, dass durch die stark besetzten mittleren Jahrgänge im Jahre 2060 ungefähr jeder Dritte (32 - 33%) über 65 Jahre alt sein wird. Zusätzlich wird der Anteil der Hochbetagten (über 80-Jährigen) in Deutschland von 4,4 Millionen im Jahr 2013 auf voraussichtlich 10 Millionen im Jahr 2050 steigen (3).

Des Weiteren zählen neben dem Alter auch der Lebensort und die genetische Prädisposition zu den 3 wichtigsten Risikofaktoren des Prostatakarzinoms. Mit dem Lebensort ist das West-Ost-Gefälle und das Nord-Süd-Gefälle gemeint, wonach Differenzen in den Häufigkeiten von Prostatakarzinomen in verschiedenen Bevölkerungsgruppen beschrieben sind. In Asien werden beispielsweise niedrigere Inzidenzen beschrieben als in westlichen Ländern. Innerhalb Europas werden im Mittelmeerraum die niedrigsten Inzidenzen und in Skandinavien die höchsten Inzidenzen dokumentiert (4).

Im Vergleich zu anderen Karzinomen ist der Anteil von Patienten mit positiver Familienanamnese mit 20,2% relativ hoch. Bei Mammakarzinomen wird ein Anteil von 13,6% beschrieben (5). Statistiken des Robert-Koch-Instituts zufolge werden ungefähr zwei Drittel der Prostatakar-

zinome in einem frühen Stadium entdeckt und können oft kurativ behandelt werden (2). Prostatakarzinome sind bei ungefähr 9% der Patienten echte hereditäre Prostatakarzinome. Bei Verwandten 1. Grades, die an einem Prostatakarzinom erkrankt sind, ist das Erkrankungsrisiko doppelt so hoch. Wenn 2 oder 3 Verwandte 1. Grades erkrankt sind, ist das Risiko sogar 5- bis 11-fach erhöht (6).

1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Neben den genetischen Faktoren, die oft einen entscheidenden Faktor für die Entstehung des Prostatakarzinoms darstellen, beeinflussen auch exogene Faktoren wie Umwelt- und Ernährungsfaktoren die Entstehung des Prostatakarzinoms. Asiaten haben das geringste Risiko daran zu erkranken. Jedoch steigt auch bei ihnen das Risiko zu erkranken, wenn sie in westliche Länder umsiedeln. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass Umweltfaktoren bei der Entstehung der Erkrankung eine Rolle spielen (7).

Studienergebnisse liefern teilweise widersprüchliche Ergebnisse bezüglich Hypothesen zu Ernährungsfaktoren. Diese sollen generell vor allem Einfluss auf die Progression von latenten zu klinisch manifesten Karzinomen haben. Zum Beispiel sollen fischfreie Kost, Beta-Carotin-Mangel und das metabolische Syndrom weitere Risikofaktoren für das Prostatakarzinom darstellen (8). Sojaprodukte, fettfreie Ernährung und Lycopin, welches vor allem in Tomaten vorkommt, gelten als präventiv (6). Laut deutscher Leitlinien wirkt sich eine gesunde Ernährung, körperliche Bewegung und eine gute psychosoziale Situation ebenfalls positiv aus. Datenauswertungen zufolge ist der Einfluss der Ernährung beim Prostatakarzinom relevanter als bei Mammakarzinomen oder Kolonkarzinomen (9). Eine medikamentöse Therapie mit 5-Alpha-Reduktase-Hemmern senkt, laut Studien, das Risiko für die Entstehung von Prostatakarzinomen. Der PSA-Wert wird durch die Einnahme von 5-Alpha-Reduktase-Hemmern beeinflusst und gesenkt. Es konnte jedoch keine Auswirkung auf die Gesamtmortalität festgestellt werden und die Einnahme ist zur Prävention derzeit nicht zugelassen (10). Darüber hinaus können auch bestimmte kombinierte genetische Polymorphismen die Entstehung eines Prostatakarzinoms begünstigen. Manche dieser molekularbiologischen Veränderungen wurden bereits untersucht und beschrieben. Unter anderem tragen epigenetische Veränderungen wie DNA-Methylierungen oder Genausschaltungen auf Chromosom 8p zur Entstehung des Prostatakarzinoms bei. Chronische Entzündungen der Prostata erhöhen das Risiko aufgrund der vermehrten Ausschüttung von Zellmediatoren. Außerdem ist bekannt, dass Veränderungen am Androgenrezeptor ein erhöhtes Risiko darstellen (11, 12).

1.1.3 Anatomie, Histologie und Gleason Score

Die Prostata ist kastanienförmig und umgibt die proximale Harnröhre. Topographisch liegt sie intraabdominell zwischen Harnblase und Beckenboden. Im physiologischen Zustand ist die Prostata ca. 3 cm lang, 4 cm breit und 2 cm dick und vergrößert sich meistens mit zunehmendem Alter. Sie wiegt circa 20-25 Gramm. Eine ihrer wichtigsten Funktionen ist die Produktion des sauren Prostatasekrets (13). Histologisch sind Prostatakarzinome überwiegend Adenokarzinome. Zu den selteneren Tumorarten gehören das kleinzellige Prostatakarzinom, das duktales Prostatakarzinom oder das Plattenepithelkarzinom. Die meisten Tumore sind in der peripheren Zone der Prostata lokalisiert. Tumore in der Innenzone sind sehr selten und ein Ursprung in der Translationszone tritt nur bei ungefähr 15% aller Prostatakarzinome auf (14).

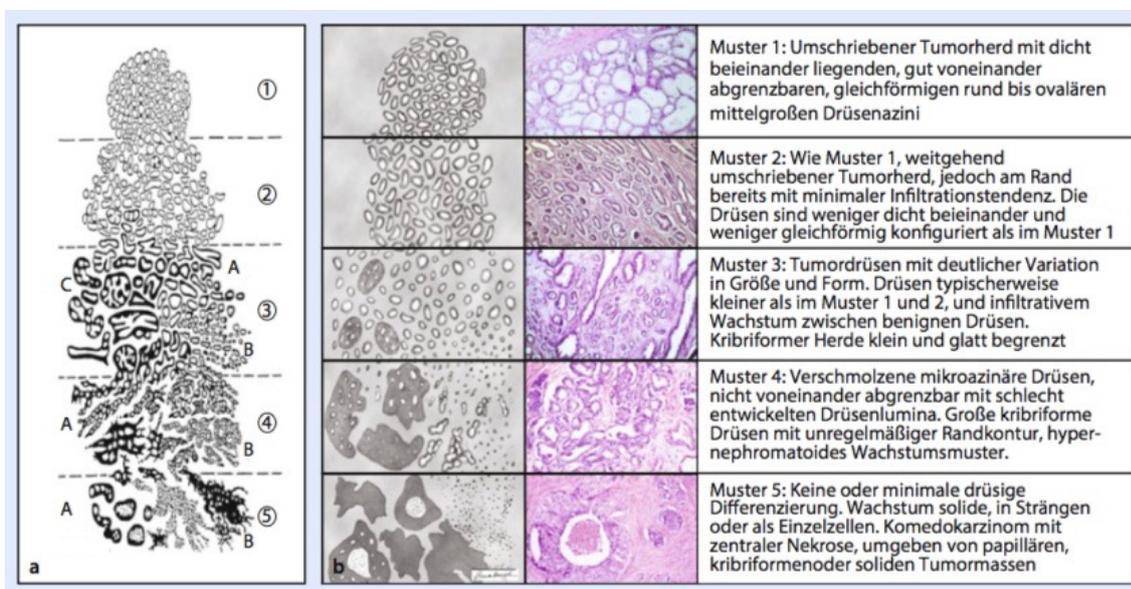


Abbildung 1: Histologische Klassifizierungen des Gleason-Grading-Systems von 1-5.

a: Schematisches Originaldiagramm, b: Modifiziertes Gleason-Grading, übernommen von Attenberger et al. (Springer Verlag) (15).

Abbildung 1 stellt in einer Übersicht die Morphologie der Drüsen nach dem Gleason-Grading-System dar. Die pathologische Untersuchung ist für die weitere Prognose und die Therapieentscheidung einer der wichtigsten Parameter. Die Morphologie der Drüsen wird für die Bestimmung des Gleason Scores analysiert (16). Der Gleason Score beschreibt 5 Wachstumsmuster des Prostatakarzinoms, bei denen die Abweichung vom gesunden Gewebe in gering (1) bis stark (5) untergliedert wird. Dabei werden vor allem Form und Anordnung der Drüsen beurteilt. Der Gleason Score gehört zu den etablierten Prognosekriterien. Die Reproduzierbarkeit des Scores ist bei Grenzbefunden jedoch relativ gering (16). Da der Gleason Score aus

zwei Werten zusammengerechnet wird, ergibt sich ein Gesamtscore zwischen 2 und 10. Je nachdem, ob es sich um eine Stanzbiopsie oder ein Prostatektomiepräparat handelt, unterscheiden sich die Berechnungen des Gleason Scores. Als primäres Muster wird immer das am häufigsten vorkommende Muster bezeichnet. Das primäre Muster wird zur Berechnung bei der Stanzbiopsie sowie bei Berechnung des Prostatektomiepräparates bestimmt. Für das sekundäre Muster wird bei der Stanzbiopsie der höchste Gleason-Grad, bei Prostatektomien jedoch das zweithäufigste Muster zur Berechnung mit dem primären Muster addiert. Sollte in einem Präparat nur ein Gleason-Muster vorkommen, so wird dieses zweimal verwendet und addiert (17).

1.1.4 Klassifikation und Risikoklassifizierung

Zur Einschätzung der Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs können Risikoklassifizierungen abhängig vom PSA-Wert und Biopsie-Ergebnissen erstellt werden. Die Risikoklassifizierungen sind auch bei der Therapieplanung von Bedeutung.

Die D'Amico-Kriterien zur Einteilung der Risikoklassifizierung in 3 Kategorien beinhalten dabei den PSA-Wert, das klinische TNM-Stadium und den Gleason Score. Für die Auswertungen der vorliegenden Daten wurden PSA-Wert und Gleason Score berücksichtigt.

1. Niedriges Risiko

PSA < 10 ng/ml, cT stage T1c oder T2a, Gleason Score ≤ 6

2. Mittleres Risiko

PSA 10-20 ng/ml, cT2b, Gleason Score 7

3. Hohes Risiko

PSA > 20 ng/ml, \geq cT2c, Gleason Score ≥ 8 . (18)

Der CAPRA Score wurde von der University of California 2009 veröffentlicht und dient ebenfalls der Ermittlung des klinischen Risikos. Zur Berechnung des CAPRA Scores werden 5 Kriterien beurteilt und eine Punktzahl zwischen 0-10 Punkten berechnet. Insgesamt konnte festgestellt werden: Je höher der CAPRA Score, desto höher die Wahrscheinlichkeiten für Knochenmetastasen, krebspezifische Mortalität und Gesamtmortalität (19). Da für das Patientenkollektiv in der vorliegenden Studie nicht für alle Patienten die Informationen der 5 Kriterien ermittelt werden konnten, wurde der CAPRA Score nicht angewandt. Der CAPRA Score könnte jedoch in Zukunft aufgrund von umfänglicheren Kriterien und damit potenziell besseren Einschätzungen des Gesamtrisikos im Vergleich zum D'Amico Score an Relevanz gewinnen.

0-2 Punkte: niedriges Risiko

3-5 Punkte: mittleres Risiko

6-10 Punkte: hohes Risiko

1. PSA bei Diagnose, ng/ml

<6.0 0

6.0–10 1

10.01–20 2

20.01–30 3

>30 4

2. Gleason Score der Biopsie, primäres/sekundäres Muster

1–3/1–3 0

1–3/4–5 1

4–5/1–5 3

3. Alter bei Diagnose in Jahren

<50 0

≥50 1

4. Klinisches Tumorstadium

T1a–T2c 0

T3a 1

5. Anteil der positiven Stanzbiopsien in %

≤33% 0

>33% 1

1.1.5 Metastasierungsverhalten

Bei fortschreitender Erkrankung infiltriert das Prostatakarzinom die Samenblase, die Harnblase und das Rektum (1). Metastasen des Prostatakarzinoms sind mit absteigender Häufigkeit in folgenden Lokalisationen zu finden: Lymphknoten, Knochen, Lunge, Leber, Pleura, Nebenniere und Hoden (20). Lymphatische Metastasen breiten sich zunächst lokal in pelvinen Lymphknoten aus. Knochenmetastasen führen häufig zu lumbosakralen Schmerzen in der Wirbelsäule und pathologischen Frakturen (21). Sie sind am häufigsten als osteoblastisch, seltener osteolytisch oder gemischt zu klassifizieren (6).

1.1.6 Vorsorgeuntersuchungen und Diagnostik

Nachfolgend wird ein Überblick über den aktuellen Stand der Forschung in Bezug auf Vorsorgeuntersuchungen und Diagnostik des Prostatakarzinoms dargelegt. Hierfür werden die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU) sowie aktuelle Forschungsarbeiten herangezogen (22). Männer weisen im Frühstadium der Erkrankung oft keine Symptome auf. Die meisten Prostatakarzinome werden aufgrund eines erhöhten PSA-Wertes oder einer suspekten digital-rektalen Untersuchung diagnostiziert, welche in der Früherkennung eingesetzt werden (23). In späten Stadien können Prostatakarzinome durch Symptome wie Harnverhalt, Hämaturie, Inkontinenz, Impotenz, Harnstauungsniere, Knochenschmerzen oder Gewichtsverlust auffällig werden (24).

Allgemein ist vor der Durchführung von Früherkennungstests eine Aufklärung des Patienten über die Vor- und Nachteile der Untersuchungen wichtig. Die digital-rektale Untersuchung ist eine mögliche Früherkennungsmethode, die trotz geringer Sensitivität oft durchgeführt wird. Nachteile der Untersuchung sind falsch-positive Tastbefunde bei Vorliegen einer granulomatösen Prostatitis und dass bei positivem Tastbefund eines Karzinoms der Tumor in ca. 50% der Fälle bereits lokal fortgeschritten ist (6). Laut Leitlinien kann die Früherkennungsuntersuchung im Rahmen einer PSA-Testung bei Männern ab 45 Jahren durchgeführt werden, die eine allgemeine Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren haben. Je nach Höhe des PSA-Wertes, Alter des Patienten und sofern keine Indikation für eine Biopsieentnahme besteht, werden Kontrollintervalle der PSA-Testungen von 1, 2 oder 4 Jahren empfohlen (25). Das prostata-spezifische Antigen ist ein Glykoprotein, welches ausschließlich von der Prostata gebildet wird. Es dient daher als organspezifischer Marker (26). Die Höhe des PSA-Tests kann durch viele Faktoren beeinflusst werden und liefert daher eine zu berücksichtigende Anzahl von falsch-positiven und falsch-negativen Testergebnissen. Ein falsch-positiver Wert kann unter anderem durch die digital-rektale Untersuchung, eine Prostatitis, eine transurethrale Resektion

der Prostata (TUR-P), eine Koloskopie, flexible Zystoskopien, eine Biopsie oder sexuelle Aktivität zustande kommen. Auch Fahrradfahren bis 24 Stunden vor der Blutabnahme kann den PSA-Wert möglicherweise beeinflussen (27). Antenor et al. untersuchten die Wahrscheinlichkeit für ein Prostatakarzinom im Primärscreening in Relation zum PSA-Wert. Die Daten von 26.111 Patienten wurden in der Studie eingeschlossen und ausgewertet. Dabei wurden folgende Risiken für ein Prostatakarzinom in Abhängigkeit zu dem PSA-Wert ermittelt, wie in Tabelle 1 aufgeschlüsselt (28):

PSA-Wert in ng/ml	Risiko für ein Prostatakarzinom in %
0,0-1,0	1
1,1-2,5	8
2,6-4,0	20
4,1-10	31
>10	56

Tabelle 1: Risiken für ein Prostatakarzinom nach Analyse der PSA-Werte in ng/ml.

Aufgrund der geringen Spezifität des PSA-Tests wird derzeit an der Entwicklung neuer Marker mit höherer Spezifität geforscht. In der Literatur sind bereits Veröffentlichungen bekannt, welche sich intensiv mit der Entwicklung neuer Biomarker auseinandersetzen und die Genauigkeit von PSA-Tests verbessern sollen. Biomarker wie PSA glycoforms, TMPRSS2:ERG Fusionsgene, microRNAs, zirkulierende Tumor Zellen, Androgen Rezeptor Varianten und PTEN Gene könnten in Zukunft PSA-Tests ersetzen oder ergänzen (29). Dybos et al. veröffentlichten eine Studie, die feststellte, dass erhöhte Level von miR-148-3p bei Patienten mit Prostatakarzinomen im Serum zu finden sind. Außerdem zeigten sich Exprimierungen von miRNAs bei Patienten mit Prostatakarzinomen. Sie waren im Prostatagewebe der Erkrankten zu finden, jedoch nicht bei gesunden Kontrollproben. Micro RNA (miRNA) beeinflussen die Entstehung von Karzinomen und sind deshalb potenzielle Biomarker in der Diagnostik von Prostatakarzinomen (30). Auch Biomarker wie PCA3, die im Urin bei Verdacht auf Prostatakarzinome bestimmt werden, könnten in Zukunft an Bedeutung gewinnen und bei der Entscheidung, ob eine Biopsie notwendig ist, helfen (31). Zur Sicherung der Diagnose wird eine Prostata-Stanzbiopsie bei Patienten mit PSA-Werten ≥ 4 ng/ml oder bei verdächtiger digital-rektaler Untersuchung empfohlen. Ebenfalls soll eine Biopsie in Erwägung gezogen werden, wenn im Verlauf der PSA-Wert schnell ansteigt oder der altersspezifische PSA-Grenzwert überschritten wird (32). Bei der Biopsieentnahme werden in der Regel 10 bis 12 Zylinder entnommen. Außerdem soll die Entnahme der Stanzbiopsie unter transrektal-sonografischer Kontrolle erfolgen, palpatorisch

auffällige Areale gezielt biopsiert werden und Antibiotika als Prophylaxe vor potenziellen Infektionen eingenommen werden (6). Bildgebende Verfahren wie die Magnetresonanztomografie haben in der Primärdiagnostik eine hohe Relevanz und werden in der aktuellen Leitlinie empfohlen. Eine MRT-Untersuchung der Prostata sollte bereits vor der Biopsie multiparametrisch durchgeführt werden, um die Karzinom-suspekten Herde gezielt biopsieren zu können. Außerdem kann im MRT die lokale Ausbreitung des Tumors beurteilt werden und es sollte zusätzlich eine systematische Biopsie erfolgen (33, 34). Die besten Ergebnisse werden im Rahmen einer Kombination mit MRT-gestützten und gezielten systematischen Biopsien erreicht. In vielen Zentren ist die MRT/TRUS-Fusionsbiopsie bereits Standard. Dabei werden die Verfahren aus multiparametrischer Magnetresonanztomographie und dem transrektalen Ultraschall kombiniert, um Biopsien gezielter zu entnehmen. Die Aufnahmen der MRT Untersuchungen werden dabei mit den Aufnahmen der Ultraschalluntersuchungen fusioniert (35).

In Zukunft wird künstliche Intelligenz eine bedeutende Rolle in der Analyse von multiparametrischen MRT Untersuchungen der Prostata gewinnen. Deep-learning-Systeme, die vollautomatisch Untersuchungen auswerten und eine Tumorstadiumswahrscheinlichkeit analysieren, sind bereits entwickelt worden und werden in den nächsten Jahren ein wichtiger Forschungsbereich bleiben. KI-Algorithmen werden in der Analyse von mpMRT Untersuchungen Ärzten als Entscheidungshilfe dienen (35). Nach Biopsieentnahme sollte bei Patienten mit einem Gleason Score ≥ 8 oder der Tumorkategorie cT3/4 für die Therapieplanung ein Staging im Rahmen von bildgebenden Untersuchungen (CT oder MRT) durchgeführt werden. Nur bei Patienten mit der Tumorkategorie cT1 oder mit low-risk-Parametern wird die Bildgebung mittels Sonografie, Skelettszintigrafie, CT oder PET/CT nicht empfohlen (35-38). Für Patienten mit intermediärem Risiko kann bei nicht ausreichender Datenlage keine evidenzbasierte Empfehlung ausgesprochen werden (22). Für Patienten mit Gleason Score ≥ 8 oder Tumorkategorie cT3/4 ist vor Entscheidung über die weitere Therapie eine Computertomographie oder eine MRT Untersuchung der Beckenorgane indiziert (22). Die Computertomographie stellt eine Alternative zur MRT dar. Da die Sensitivität der CT mit 63-76% gegenüber der MRT jedoch unterlegen ist, wird eine CT derzeit vor Biopsieentnahme weniger empfohlen (39). Die Skelettszintigrafie zur Abklärung von Knochenmetastasen, sollte laut Leitlinien, bei histologisch gesicherten Prostatakarzinomen mit PSA-Werten von >10 ng/ml, einem Gleason Score ≥ 8 , einer T-Kategorie cT3/4 oder Knochenschmerzen durchgeführt werden (22). Mit Sensitivitäten von 79% und Spezifitäten von 82% ist die Untersuchung jedoch nicht immer tumorspezifisch. Es kann darüber hinaus zu falsch-positiven Ergebnissen bei Frakturen, Infektionen oder degenerativen Prozessen kommen (40).

Laut Leitlinie kann die Bildgebung mittels PET Hybrid-Geräten mit radioaktiv markierten PSMA-Liganden beim High-Risk Prostatakarzinom im initialen Staging durchgeführt werden und weist im Vergleich zur Kombination aus Computertomographie und Skelettszintigraphie eine höhere Genauigkeit für die Detektion von Metastasen auf (35). Diese Empfehlung kann ebenfalls durch eine prospektive Studie bestätigt werden. Harsini et al. zeigten vor allem bei der Detektion von Knochenmetastasen deutlich höhere Detektionsraten für die PET/CT Bildgebung im Vergleich zur Knochenszintigraphie. 60% der PSMA-positiven Knochenmetastasen wurden nicht in der Knochenszintigraphie und der Magnetresonanztomographie erkannt und 21,4% der Tumorerkrankungen in der Prostata wurden nicht detektiert (41). Laut Empfehlungen der aktuellen Leitlinie wird die Bildgebung mittels PSMA PET/CT nur bei Patienten mit hoher Risikoklassifikation empfohlen. Die Ergebnisse einiger Studien geben Hinweise für eine verbesserte Diagnostik mittels PSMA PET/CT auch bei Patienten mit mittlerer Risikoklassifizierung (41, 42).

1.1.7 Therapie und Prognose

Für die Therapieplanung des Prostatakarzinoms sind vor allem das Stadium der Erkrankung sowie der Allgemeinzustand und Wunsch des Patienten entscheidend. Zunächst muss dabei über ein palliatives oder kuratives Therapiekonzept entschieden werden. Für die Erfassung des Tumorstadiums werden unter anderem die TNM-Klassifikation und der Gleason Score beurteilt. Beim nicht-metastasierten Prostatakarzinom wird zwischen lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Karzinomen differenziert. Es stehen zunächst therapeutisch vor allem die radikale Prostatektomie meistens kombiniert mit Lymphadenektomie und gegebenenfalls Bestrahlung oder die Strahlentherapie mit einer Dosis von mindestens 74 bis ca. 80 Gy, gegebenenfalls in Kombination mit einer Hormontherapie zur Auswahl (22). Die Entfernung der Prostata wird bei Patienten empfohlen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit eine R0-Resektion erreichen können (22) (43). Für die radikale Prostatektomie und die externe Strahlentherapie sind die Erfolge vergleichbar und gehören zu den Therapien der ersten Wahl. Sie verfolgen einen kurativen Ansatz. Die Ergebnisse der externen Strahlentherapie sind in Studien den Ergebnissen der Prostatektomie nicht unterlegen (44). Die Studienergebnisse von Bill-Axelsson et al. sind beweisend für eine Reduktion der Sterberate bei Patienten, die eine Prostatektomie erhielten (45). Insgesamt wird auch das Risiko für Fernmetastasen und die Progression des Tumors gesenkt (22).

Eine weitere Therapieoption ist die aktive Überwachung mit engmaschigen Kontrollen, die vor allem für Patienten mit niedrigem Risikoprofil und lokal begrenzten Prostatakarzinomen in Frage kommt. Die Therapie der aktiven Überwachung soll vor allem eine Übertherapie und die damit verbundenen Komplikationen verhindern. Folgende Voraussetzungen sollten erfüllt sein:

PSA-Wert ≤ 10 ng/ml; Gleason Score ≤ 6 ; cT1 und cT2a; Tumor in ≤ 2 Stenzen bei leitliniengerechter Entnahme von 10-12 Stenzen; $\leq 50\%$ Tumor pro Stanze. Des Weiteren sollten Alter und Komorbiditäten berücksichtigt werden und eine Therapie bei schnell fortschreitendem Tumor eingeleitet werden (22). Die LDR-Brachytherapie mit Implantation von ^{125}I -Seeds ist eine weitere Therapieoption für Patienten mit niedrigem Risikoprofil. LDR steht dabei für Low-Dose-Rate. Dabei wird kontinuierlich eine niedrige Strahlendosis abgegeben. Durch die Implantation und die damit verbundene dauerhafte Abgabe der Strahlung können dennoch insgesamt lokal hohe Strahlendosen erreicht werden und umliegende Gewebestrukturen geschont werden (46). Lymphadenektomien werden – außer bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil – standardmäßig empfohlen. Jedoch muss über die Vor- und Nachteile aufgeklärt werden (22). Bei Patienten mit Fernmetastasen kommen vor allem systemische Therapien wie die Hormonablation zum Beispiel mit GnRH-Analoga oder eine Chemotherapie als Therapie der Wahl in Betracht. Zusätzlich werden unterstützend zur Schmerzlinderung symptomatische Therapien angeboten (6). Zur Prävention von Komplikationen bei Knochenmetastasen kommen monoklonale Antikörper wie Denosumab oder Bisphosphonate wie Zoledronsäure zum Einsatz (47).

Watchful Waiting ist eine weitere Option, die vor allem für ältere Patienten mit einer Lebenserwartung von unter 10 Jahren oder Patienten mit Komorbiditäten, wie anderen schweren Begleiterkrankungen, die Therapie der Wahl ist. Sie verfolgt ein rein palliatives Konzept, welches die Patienten vor unerwünschten Nebenwirkungen von Therapien entlastet und eine bessere Lebensqualität ohne Therapiekomplikationen ermöglicht (48). Für Patienten mit kastrationsresistenten Prostatakarzinomen, bei denen trotz Hormontherapie die Krebserkrankung weiter fortschreitet, stellt die ^{177}Lu -PSMA-617 Therapie eine Behandlungsmöglichkeit dar. Bisher konnten für diese Therapieform akzeptable Nebenwirkungen und hohe Wirksamkeiten in einer retrospektiven multizentrischen Studie festgestellt werden. Voraussetzung für die Durchführbarkeit der Therapie ist eine ausreichende Ausprägung von PSMA auf der Zelloberfläche des Tumors, welche mit der Durchführung einer ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT festgestellt werden kann (49, 50). Im Vergleich zu vielen anderen Malignomen ist die Wachstumsrate des Prostatakarzinoms langsamer und Erkrankte mit Tumoren in lokalen Stadien haben eine gute Prognose (6).

1.2 Das PET/CT

1.2.1 Aufbau und Funktion des PET/CT Scanners

1998 wurde das erste kombinierte PET/CT Gerät (Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie) vorgestellt. Die Kombination ermöglicht als Hybrid-Bildgebung seitdem zwei unterschiedliche Aufnahmen (PET und CT) hintereinander zu generieren ohne dass die Patienten zwischen den Untersuchungen aufstehen müssen, was eine identische Patientenaufstellung verhindert beziehungsweise unmöglich macht. Zuvor gab es bereits PET-Aufnahmen, die die funktionellen Prozesse im Körper darstellen konnten, die anatomische Zuordnung und relativ geringe Auflösung einer alleinigen PET Untersuchung stellten jedoch eine hohe Einschränkung der Methode dar. Aus diesen Gründen haben sich überwiegend kombinierte PET/CT Geräte in der klinischen Anwendung durchgesetzt. Bei der Durchführung einer PET/CT Untersuchung wird nach der intravenösen Applikation einer radioaktiven Substanz die räumliche und zeitliche Verteilung der Substanz im Körper gemessen. Beim Zerfall wird ein Positron ausgesendet. Daher werden die radioaktiven Atome auch Positronen-Emitter genannt. Somit können nicht nur anatomische Aspekte dargestellt werden, sondern es erfolgt auch eine Funktionsdiagnostik. Dem Patienten wird ein Molekül injiziert, welches mit einem radioaktiven Nuklid markiert ist. Das Molekül bestimmt die gemessene Funktion oder Biokinetik. Nach Zerfall des Radiopharmakons kann die Verteilung der Substanz im Körper bildlich dargestellt werden (15).

Bei der nachfolgenden Annihilation (Materie-Antimaterie-Vernichtungsreaktion) werden die Positronen, die auf ein körpereigenes Elektron treffen und Antiteilchen zu diesen Elektronen darstellen, zu zwei γ -Quanten. Die γ -Quanten fliegen aufgrund des Impulserhaltungssatzes entgegengesetzt in einem Winkel von $180^\circ (\pm 0,3^\circ)$ auseinander. Die gegenüberliegenden Detektoren des Positronen-Emissions-Tomografen messen koinzident die γ -Quanten, die den Patienten verlassen. Auf der Verbindungslinie der beiden Detektoren ist der Ort der Annihilation eingeschränkt. Das Gesamtbild kann tomografisch rekonstruiert werden, nachdem alle Ereignisse zwischen den Detektorpaaren innerhalb eines Zeitfensters gemessen wurden und störende Prozesse (z.B. Streustrahlung, falsche Co-Inzidenzen, Abschwächung) korrigiert wurden. Dadurch ist es möglich, für verschiedene Zeitfenster die dreidimensionale Aktivitätsverteilung zu messen (15).

1.2.2 ⁶⁸Gallium-PSMA-11 Radiopharmakon

Alle in der Nuklearmedizin verwendeten Radionuklide müssen künstlich hergestellt werden. Für die Herstellung werden stabile Atomkerne beispielsweise mit Neutronen oder Protonen beschossen. Durch die Kernreaktion entstehen neue Radionuklide. Zur Herstellung von PET-Radiopharmaka gibt es zwei verschiedene Verfahren. Sie können im Zyklotron oder durch Elution aus einem Generatorsystem gewonnen werden. Das PET-Radionuklid ⁶⁸Gallium wird in der Regel mittels eines Generators gewonnen. Es hat eine Halbwertszeit von 68 Minuten und einen Positronenanteil von 88,9% (15). Das prostataspezifische Membranantigen dient als ideale Zielstruktur für Radioliganden und ist bei ca. 90% der Patienten auf den Zellen und Metastasen des Prostatakarzinoms nachweisbar. Es ist ein Oberflächenprotein, welches auch in anderen Geweben geringer nachweisbar ist (51). Vor allem in den Nieren und Speicheldrüsen werden ebenfalls Anreicherungen beschrieben (52). Jedoch sind die Anreicherungen in malignem Gewebe bis zu 1000-fach höher und steigen bei zunehmender Aggressivität des Tumors an (15). Eine geringe Anzahl von Patienten exprimiert nur in sehr geringem Maß PSMA und die Ergebnisse der PET/CT Untersuchung korrelieren daher nicht immer mit dem Gleason Score, dem histologischen Subtyp und der Lokalisation der Metastasen. Eine mögliche Erklärung für die teilweise geringe PSMA-Exprimierung der Primärtumoren könnte die Heterogenität mancher Tumore sein (53).

Seit Entwicklung der PET/CT wurden in den letzten Jahren viele verschiedene Radiopharmaka vorgestellt. Zu weiteren Tracern gehören ¹⁸F-Cholin oder ¹¹C-Cholin. Der ⁶⁸Ga-PSMA-11-Tracer konnte bisher bessere Detektionsraten liefern als Untersuchungen mit Cholin basierten Tracern und ist somit überlegen. Beheshti et al. untersuchten 2010 in ihrer Studie, wie häufig eine Therapieänderung nach ¹⁸F-Cholin Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinomen stattfand. Es wurde festgestellt, dass in 15% die Zusatzinformationen zu einer Änderung der Therapie führten (54). Für Untersuchungen mit ⁶⁸Ga-PSMA-11-Tracern wurden insgesamt bessere Detektionsraten und höhere Spezifitäten für Karzinomzellen und Metastasen ermittelt. Außerdem ist die kurze Halbwertszeit von ¹¹C-Cholin mit 20,39 Minuten in der Anwendung nachteilhaft (15). ⁶⁸Ga-PSMA-11-Tracer hatten auch einen größeren Einfluss auf das Therapiemanagement als Cholin-basierte-Tracer (55).

1.2.3 Konventionelle Bildgebung und PET/CT Bildgebung

Sowohl die konventionelle Bildgebung als auch die PET/CT Bildgebung haben einige Vor- und Nachteile in der Anwendung im initialen Staging vor einer Therapie. Eine der Limitationen der konventionellen Bildgebung ist, dass sie Detektion von Lymphknotenmetastasen vor allem von der Größe der Metastasen abhängt. Ein großer Teil der Lymphknotenmetastasen (bis zu 80%) sind jedoch kleiner als 8mm. Dies kann zu hohen falsch-negativen Ergebnissen im Lymphknotenstaging bei Patienten mit metastasierten Prostatakarzinomen führen. Falsch-positive Befunde können auch bei Granulomatose, reaktiven Lymphknoten oder follikulärem Lymphom auftreten und sind in der konventionellen Bildgebung oft schwer von Metastasen eines Prostatakarzinoms zu unterscheiden (56). Ein Nachteil der Skelettszintigraphie im Vergleich zu Untersuchungen mittels PET/CT ist die geringe Spezifität. Bei der Skelettszintigraphie wird die osteoblastische Aktivität gemessen, deshalb sollten statt Metastasen auch andere Diagnosen, wie degenerative Erkrankungen, differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. Als Vorteile der konventionellen Bildgebung sind zu nennen, dass die Computertomographie, die Magnetresonanztomographie und die Skelettszintigraphie in vielen Ländern und Kliniken gut verfügbar sind. Außerdem sind die Erfahrungen mit diesen Untersuchungen größer und es existieren standardisierte Auswertungsmethoden (56).

Zu den Limitationen der PSMA PET/CT gehören unter anderem die geringere Verfügbarkeit, aktuell höhere Kosten für die Durchführung und die schlechte Vergleichbarkeit verschiedener Radiopharmaka. Für eine Untersuchung mit der ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT sprechen die hohen Detektionsraten aufgrund der zusätzlichen Informationen der aufgezeigten molekularen Parameter mittels ^{68}Ga -PSMA-11. Somit ist auch die Detektion von kleinen Metastasen im Primärstaging und bei Rezidiven bei niedrigen PSA-Werten möglich (56). In einigen Studien wurden Sensitivitäten und Spezifitäten von PET Untersuchungen und konventioneller Bildgebung oder in Kombination verglichen. Oft führten die zusätzlichen Informationen der PET-Bildgebung zu erheblichen Veränderungen im Staging, die vor allem die Therapieplanung betreffen. Eiber et al. führten eine Studie mit 53 Patienten, die in die mittlere und hohe Risikoklassifikation eingestuft wurden, durch. Es wurden MRT und PET verglichen und den histopathologischen Ergebnissen gegenübergestellt. Mit Sensitivitäten von 43% für MRT, 64% für PET und 76% für PET/MRT und Spezifitäten von 98% beim MRT, 94% beim PET und 97% beim PET/MRT war die Kombination von PET und MRT fast immer überlegen. Die Analysen erfolgten anhand der Einteilungen in Sextanten. Dabei wurden in 202 von 318 Sextanten (66%) Karzinome detektiert. Bei 19% der untersuchten Histologien (39 von 202) wurde der Tumor im PET detektiert, jedoch nicht im MRT allein (57). Maurer et al. untersuchten das Staging von Lymphknotenme-

tastasen bei Patienten mit mittel- bis hochrisiko-klassifiziertem Prostatakarzinom. Dabei wurden die Sensitivität, Spezifität und Richtigkeit verglichen. Insgesamt lagen die Sensitivität, Spezifität und Richtigkeit beim PSMA PET/CT bei 68,3%, 99,1% und 95,2%. Die konventionelle Bildgebung erreichte 43,9%, 85,4% und 72,3%. Die Ergebnisse der PET/CT Untersuchung sprechen für ein verbessertes Primärstaging von Lymphknotenmetastasen und können in Zukunft die derzeit empfohlene konventionelle Bildgebung ersetzen (58). Hofman et al. wählten in einer prospektiven Studie 302 Patienten mit hochrisiko-klassifizierten Tumoren aus, die zu 50% ein konventionelles Staging mit CT und Skelettszintigraphie erhielten und zu 50% eine PSMA PET/CT Untersuchung. Insgesamt war die PSMA PET/CT der konventionellen Bildgebung mit höherer Sensitivität und höherer Spezifität überlegen. Ein weiterer Vorteil der PSMA PET/CT war die insgesamt niedrigere Strahlenbelastung im Vergleich zu den 2 Untersuchungen, die zum Staging mit konventioneller Bildgebung nötig waren. Wenn Metastasen im Primärstaging nicht erkannt wurden, wurde als Therapie oft die Strahlentherapie oder Prostatektomie gewählt. Dabei kam es im Verlauf der Erkrankung häufiger zu Rezidiven (59).

Eine 2020 veröffentlichte Studie, die retrospektiv den Einfluss der ^{68}Ga -PSMA PET/CT im Primärstaging untersucht hat, konnte ebenfalls beweisen, dass in 36% der Fälle eine PET/CT Untersuchung zu einer Veränderung des Therapieplans führte. Den größten Einfluss hatte die PET/CT auf die Bestimmung der Anzahl der Fernmetastasen und Lymphknotenmetastasen. Es wurden insgesamt 64 Männer mit mittel- bis hochrisiko-klassifiziertem Prostatakarzinom eingeschlossen. Die Ergebnisse unterstützen die These, dass es möglich ist, mit der PSMA PET/CT Untersuchung die Computertomographie in Kombination mit einer Knochenszintigraphie zu ersetzen (60). Kopp et al. veröffentlichten im Februar 2020 eine Studie, in der Daten von 90 Patienten eingeschlossen wurden. Die Patienten erhielten alle eine PET/CT Untersuchung vor Prostatektomie. Bei der Operation wurden alle Lymphknoten in der Region der Arteria und Vena iliaca externa in der Fossa obturata und in der Region der Arteria iliaca interna entfernt und histologisch untersucht. Die Ergebnisse ergaben für die PET/CT insgesamt eine hohe Spezifität (98,9%), jedoch eine geringe Sensitivität (47,6%) (61). Petersen et al. stellten fest, dass die Sensitivität in der patientenbasierten Analyse der ^{68}Ga -PSMA PET/CT mit 39% im Vergleich zum MRI/CT mit 8% oder Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie mit 36% überlegen war. Die Unterschiede bezogen auf die Spezifität waren bei den drei verschiedenen Untersuchungen jedoch geringer. Bei der PET/CT lag die Spezifität bei 100%, bei der MRI/CT bei 100% und bei der DW-MRI bei 83%. Bei Patienten mit einem hochrisiko-klassifizierten Prostatakarzinom sollte die PET/CT primär zum Staging eingesetzt werden (62). Uprimny fasste zusammen, dass basierend auf der aktuellen Datenlage eine ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT Untersuchung bei Patienten mit Rezidiven und kurativem Therapieansatz durchge-

führt werden sollte. Außerdem sollte die Untersuchung im Primärstaging bei Patienten mit hohem Risiko für Metastasen und bei Patienten mit hohem Verdacht auf ein Prostatakarzinom, welches jedoch nicht durch eine TRUS Biopsie oder mpMRI diagnostiziert werden konnte, erfolgen (63).

2. Zielsetzung und Fragestellung der Studie

Im Primärstaging ist es wichtig die Ausbreitung des Tumors vollständig zu erfassen, um die bestmögliche Therapie einleiten zu können. Ziel der Arbeit ist es, den Stellenwert der ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT bei Patienten mit Prostatakarzinomen zu bestimmen, deren Diagnose mit einer Biopsie gesichert wurde. In dieser Arbeit wird untersucht ab welchem PSA-Wert und Tumor-Stadium die Ergebnisse der PSMA PET/CT für die Therapieentscheidung wegweisend sein können. Nach Stand der aktuellen Literatur und der aktuellen Prostatakarzinom-Leitlinie, wird die Durchführung einer PSMA PET/CT Untersuchung bei Patienten mit Verdacht auf ein Rezidiv empfohlen. In der Primärdiagnostik hingegen soll die Untersuchung nur bei Patienten mit hochrisiko-Prostatakarzinomen eingesetzt werden (22). Im Weiteren sollen folgende Fragestellungen in dieser Arbeit evaluiert werden:

- Korreliert die Ausbreitung der Metastasierung mit der Höhe des PSA-Wertes und der Höhe des Gleason Scores?
- Korreliert die Höhe der maximalen Radiopharmakon-Aufnahme im Primärtumor (maximum standardized uptake value; SUV_{max}) mit der Höhe des PSA-Wertes und der Höhe des Gleason Scores?
- Können andere prädiktive Faktoren (Alter oder D'Amico Score) für die Detektion von Lymphknoten-, Knochen-, oder Fernmetastasen gefunden werden?
- Sollte eine PET/CT Untersuchung bereits bei niedrigen PSA-Werten und niedrigem Gleason Score durchgeführt werden?
- Wie viele Patienten mit relativ niedrigem PSA-Wert (unter 5) und niedrigem Gleason Score hatten bereits Metastasen?
- Wie viele Patienten hatten bereits im Primärstaging eine lokale Infiltration durch den Tumor, Lymphknoten- oder Fernmetastasen?

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Aus der Datenbank der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität in München wurden von 1091 Patienten, die mittels ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT bis Ende 2016 untersucht wurden, 72 Patienten in dieser retrospektiven Arbeit eingeschlossen. Die Durchführung der PET/CT-Scans erfolgte zwischen Januar 2014 und November 2016. Es wurden nur Patienten inkludiert, bei denen die Verdachtsdiagnose eines Prostatakarzinoms biotisch gesichert war. Die PET/CT Untersuchung wurde daher bei allen Patienten im Rahmen eines Primärstaging durchgeföhrt. Die Untersuchungen fanden sowohl am Standort Innenstadt als auch am Standort in Großhadern statt. Bei dem Gerät in der Innenstadt handelte es sich dabei um ein GE Discovery 690 PET/CT. Mit dem GE Discovery 690 PET/CT wurden 38 (53%) der 72 Patienten untersucht. In Großhadern wurden insgesamt 34 (47%) der 72 Untersuchungen mit einem Biograph 64 Gerät von Siemens durchgeföhrt. Um die Ergebnisse der beiden PET/CT Scanner vergleichen zu können, wurden Phantomstudien durchgeföhrt, die auf dem Standard der National Electrical Manufacturers Association NU2-2001 basieren. Die Patienten erhielten die PET/CT Untersuchung im Rahmen eines Stagings, einige explizit zur Ausbreitungsdiagnostik vor ihrer geplanten Operation (8 Patienten) oder vor geplanter Strahlentherapie (6 Patienten). Am Tag des PET/CT-Scans lag das Alter der 72 Patienten, die für die Auswertung ausgewählt wurden, zwischen 49 und 84 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug 70 Jahre. Die gespritzte Aktivität des ^{68}Ga -PSMA-11 Tracers lag durchschnittlich bei 191 MBq (niedrigste: 88,52; höchste: 276,17). Die Uptake-Zeit zwischen der Injektion des Tracers und des Scans betrug durchschnittlich 65 Minuten (44-130).

Außerdem wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

- Vorliegender PSA-Wert innerhalb eines maximalen Zeitintervalls von 3 Monaten zur PET/CT Untersuchung. Bei 4 Patienten betrug der Abstand mehr als 3 Monate (104 Tage, 106 Tage, 141 Tage und 260 Tage), diese wurden dennoch eingeschlossen.
- Histologisch gesichertes Prostatakarzinom.

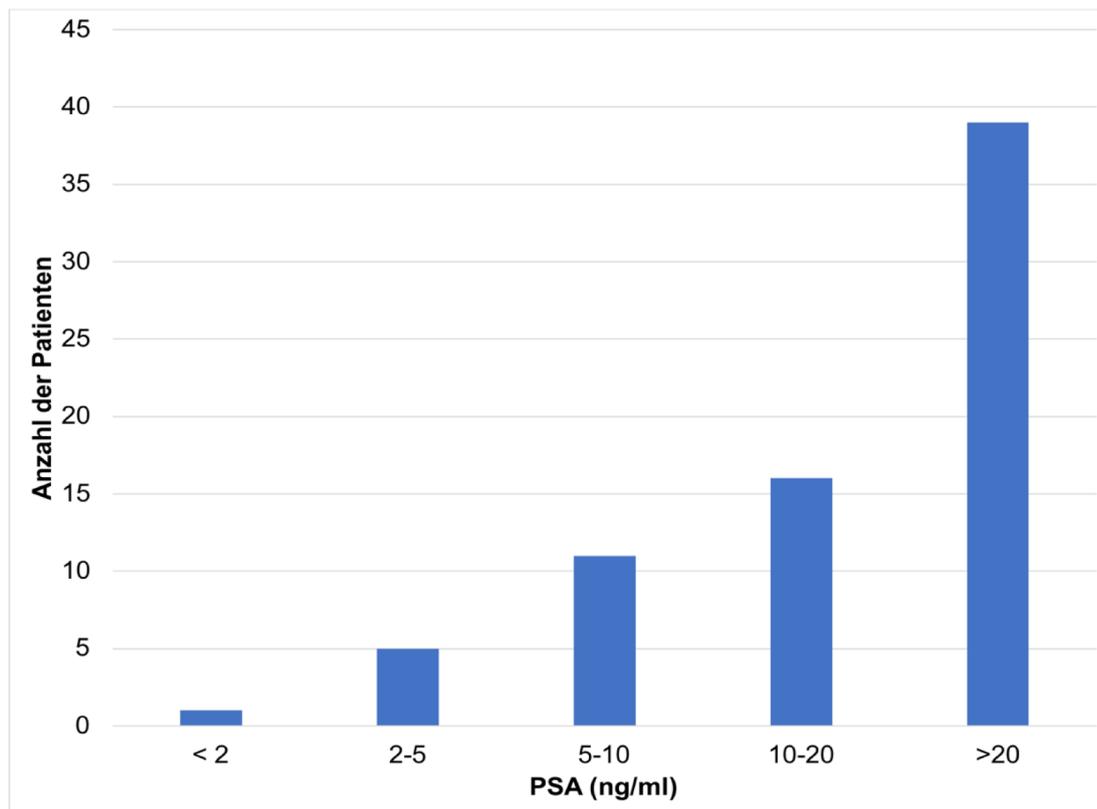


Abbildung 2: Übersicht über die Anzahl der Patienten mit PSA-Werten <2, 2-5, 5-10, 10-20 und >20 ng/ml.

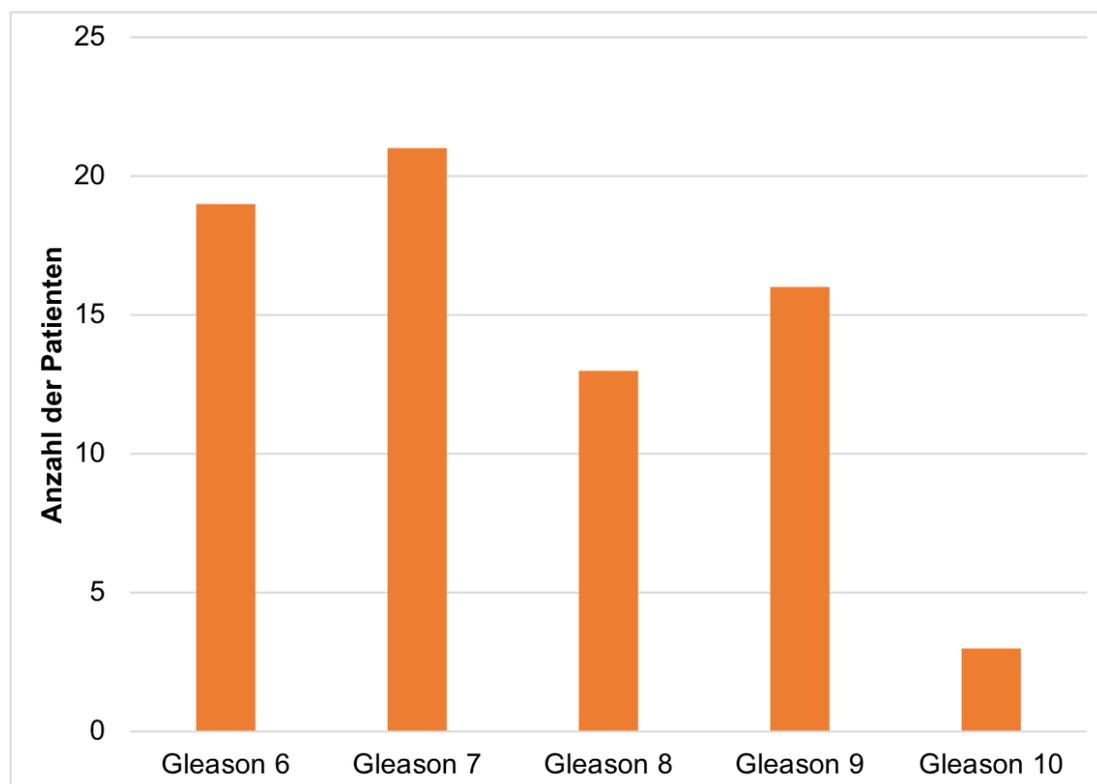


Abbildung 3: Übersicht über die Anzahl der Patienten mit Gleason Scores von 6-10.

Abbildung 2 und Abbildung 3 geben einen Überblick über das Patientenkollektiv dieser Arbeit nach Einteilung anhand des PSA-Wertes und des Gleason Scores. An der Anzahl der Patienten mit PSA-Werten <2, 2-5, 5-10, 10-20 und >20 ng/ml zeigt sich, dass viele Patienten mit hohen PSA-Werten in dieser Studie eingeschlossen wurden. Nach Einteilung der Patientendaten anhand des Gleason Scores zeigt sich die Verteilung primär auf Gleason Scores zwischen 6 bis 9.

3.2 Erfasste Daten

Für die Erfassung der Daten wurden Laborwerte (PSA), Biopsieergebnisse und die Auswertungen der PET/CT Untersuchungen, welche von Ärzten der Abteilung für Nuklearmedizin befundet wurden, aus Arztbriefen, Vorbefunden, Anamnesebögen und Berichten der Untersuchung zusammengetragen. Bei den zur Erhebung verwendeten Daten handelte es sich vorrangig um digitale archivierte Patientenakten, in selteneren Fällen um nicht-digitale Akten. Im nächsten Schritt wurden bei jedem Patienten unter Verwendung des Hermes Software Programms (Hermes Medical Solutions, Stockholm, Schweden) quantitative Werte ermittelt. Dabei wurden unter Verwendung der „region of interest“ (ROI) nachfolgende SUV_{max} - und SUV_{mean} -Werte verschiedener Strukturen (Primärtumor, Knochenmetastasen, Lymphknotenmetastasen, Weichteilmetastasen und der Lungenmetastasen) sowie die Größe der Prostata ausgemessen. In Tabelle 2 werden die relevanten erhobenen Patientenstammdaten dargestellt. Insgesamt wurden 72 Patienten evaluiert. Die anonymisierten Patientendaten sind aufsteigend nach Gleason Score geordnet. Folgende erfasste Variablen werden nachfolgend aufgezählt: Patientenalter zum Zeitpunkt der PET/CT Untersuchung, Gleason Score der Stanzbiopsie, PSA-Wert (in ng/ml), PET/CT Scanner, injizierte Aktivität (in MBq), Uptake-Zeit zwischen der Injektion und dem Scan (in Minuten), die Größe der Prostata im axialen Durchmesser (1), die Größe der Prostata im axialen Durchmesser (2), der SUV_{max} -Wert der Prostata, das Auftreten von Knochenmetastasen, Lymphknotenmetastasen, Weichteilmetastasen oder Lungenmetastasen.

Nr.	Alter	Gleason Score	PSA (ng/ml)	PET Scanner (Siemens/GE)	Aktivität (MBq)	Zeit zw. Injektion und Scan (min)	Prostata diameter (axial1)	Prostata diameter (axial2)	SUV _{max} Prostata	KM (ja=1, nein=0)	LKM (ja=1, nein=0)	WTM ja=1, nein=0)	LM (ja=1, nein=0)
1	77	6	6,74	Siemens	217	44	5,90	3,80	3,51	0	0	0	0
2	73	6	5,25	GE	183	67	4,30	3,30	7,90	0	1	0	0
3	69	6	167	Siemens	237	52	6,70	5,70	3,02	0	1	0	0
4	71	6	20	GE	106	45	5,50	4,10	7,23	1	1	0	0
5	58	6	13,2	GE	105	59	6,00	3,60	5,16	0	0	0	0
6	67	6	20,3	GE	120	66	6,00	3,30	6,89	0	0	0	0
7	79	6	22,4	Siemens	258	53	4,30	4,10	29,73	0	1	0	0
8	60	6	11,67	GE	180	51	6,60	5,40	4,75	1	0	0	0
9	64	6	26	GE	202	86	5,60	4,40	9,74	0	0	0	0
10	73	6	9,5	GE	163	58	7,40	5,50	5,42	0	0	0	0
11	78	6	12,7	GE	206	58	5,80	4,10	22,37	0	0	0	0
12	76	6	18	GE	171	83	3,90	3,60	14,16	0	0	0	0
13	77	6	15,2	GE	139	46	6,20	4,20	6,87	0	1	0	0
14	68	6	21,6	GE	139	85	5,60	3,80	5,44	0	0	0	0
15	71	6	40,3	GE	127	85	5,50	4,10	10,22	0	1	0	0

Nr.	Alter	Gleason Score	PSA (ng/ml)	PET Scanner (Siemens/GE)	Aktivität (MBq)	Zeit zw. Injektion und Scan (min)	Prostata diameter (axial1)	Prostata diameter (axial2)	SUV _{max} Prostata	KM (ja=1, nein=0)	LKM (ja=1, nein=0)	WTM (ja=1, nein=0)	LM (ja=1, nein=0)
16	72	6	22,6	GE	131	54	5,40	4,00	4,76	0	1	0	0
17	56	6	6,29	GE	206	68	5,00	3,80	7,09	0	0	0	0
18	73	6	2,02	GE	179	119	5,20	3,80	5,36	0	0	0	0
19	78	6	16	GE	258	55	5,90	4,30	16,10	0	0	0	0
20	74	7	38,3	Siemens	238	51	6,70	4,70	11,13	0	0	0	0
21	73	7	43,8	Siemens	173	72	4,70	4,00	11,60	0	0	0	0
22	59	7	30,8	Siemens	238	76	6,10	4,50	16,20	0	0	0	0
23	72	7	9,03	GE	244	49	6,80	4,70	3,33	0	0	0	0
24	76	7	15,3	GE	188	80	5,20	4,20	15,61	0	0	0	0
25	71	7	363	Siemens	198	65	5,10	4,40	45,64	1	1	0	0
26	68	7	11,94	GE	112	82	5,30	3,40	8,06	0	0	0	0
27	74	7	27	GE	259	50	5,90	4,30	24,22	0	1	0	0
28	58	7	1,87	GE	255	48	4,50	3,10	4,31	0	1	0	0
29	75	7	18,6	GE	231	59	4,80	3,80	8,62	0	0	0	0
30	78	7	15,2	GE	177	50	6,30	4,50	8,69	0	1	0	0
31	68	7	20,67	GE	202	66	5,60	4,90	15,29	0	1	0	0

Nr.	Alter	Gleason Score	PSA (ng/ml)	PET Scanner (Siemens/GE)	Aktivität (MBq)	Zeit zw. Injektion und Scan (min)	Prostata diameter (axial1)	Prostata diameter (axial2)	SUV _{max} Prostata	KM (ja=1, nein=0)	LKM (ja=1, nein=0)	WTM (ja=1, nein=0)	LM (ja=1, nein=0)
32	75	7	6,94	GE	177	57	5,80	4,30	9,14	0	0	0	0
33	69	7	15,40	Siemens	222	53	5,70	4,30	11,46	0	0	0	0
34	69	7	16	GE	100	48	5,50	3,50	7,50	1	0	0	0
35	68	7	8,79	Siemens	159	61	4,70	3,70	49,96	1	1	0	0
36	64	7	8,7	Siemens	148	56	5,40	4,90	3,95	0	0	0	0
37	68	7	24,9	Siemens	154	80	4,20	5,10	27,74	0	0	0	0
38	74	7	23	GE	89	86	4,50	3,00	7,06	0	1	0	0
39	63	7	63,7	GE	191	62	5,00	5,70	9,66	0	0	0	0
40	79	7	24	Siemens	189	90	6,10	3,90	35,14	1	0	0	0
41	76	8	117	Siemens	142	57	3,80	3,30	16,99	1	1	0	0
42	58	8	163	Siemens	241	50	5,10	4,30	30,66	1	1	0	1
43	62	8	8,58	Siemens	276	54	4,80	3,40	7,50	1	1	0	0
44	71	8	54,4	GE	183	58	5,60	4,80	28,37	0	1	0	0
45	69	8	3,27	GE	147	49	4,30	4,70	9,06	1	1	0	0
46	65	8	65,2	Siemens	206	51	5,20	4,30	34,82	1	0	0	0
47	80	8	36	Siemens	124	46	6,00	4,30	8,21	0	0	0	0

Nr.	Alter	Gleason Score	PSA (ng/ml)	PET Scanner (Siemens/GE)	Aktivität (MBq)	Zeit zw. Injektion und Scan (min)	Prostata diameter (axial1)	Prostata diameter (axial2)	SUV _{max} Prostata	KM (ja=1, nein=0)	LKM (ja=1, nein=0)	WTM (ja=1, nein=0)	LM (ja=1, nein=0)
48	80	8	167	Siemens	259	66	5,00	4,00	19,42	1	1	0	0
49	50	8	34,6	Siemens	275	57	5,00	3,70	15,78	1	0	0	0
50	79	8	27,92	GE	171	83	5,80	4,10	26,47	0	0	0	0
51	79	8	48,7	Siemens	175	75	4,60	3,50	13,54	0	1	0	0
52	60	8	11,3	GE	100	130	4,10	3,80	13,02	0	0	0	0
53	80	8	114	Siemens	169	60	4,2	2,9	55,65	0	1	0	0
54	62	9	3,32	Siemens	171	81	6,00	4,40	10,89	0	1	0	0
55	69	9	60	Siemens	236	78	6,20	4,70	26,13	1	0	0	0
56	64	9	15,4	Siemens	187	48	4,40	3,90	25,85	1	1	0	0
57	68	9	8,74	GE	104	56	4,50	3,80	15,59	0	1	0	0
58	53	9	356	Siemens	218	90	5,50	5,30	34,17	0	1	0	0
59	49	9	1616	Siemens	227	54	4,80	3,70	8,33	1	1	0	0
60	53	9	150	Siemens	261	74	4,50	3,80	6,39	0	1	0	0
61	76	9	3,7	Siemens	221	69	4,50	4,60	2,49	0	0	0	0
62	77	9	13,5	Siemens	205	52	4,90	4,50	10,58	0	0	0	0
63	72	9	65,41	GE	170	52	5,30	3,80	27,60	0	1	0	0

Nr.	Alter	Gleason Score	PSA (ng/ml)	PET Scanner (Siemens/GE)	Aktivität (MBq)	Zeit zw. Injektion und Scan (min)	Prostata diameter (axial1)	Prostata diameter (axial2)	SUV _{max} Prostata	KM (ja=1, nein=0)	LKM (ja=1, nein=0)	WTM (ja=1, nein=0)	LM (ja=1, nein=0)
64	70	9	4,03	GE	276	68	5,30	3,90	8,22	0	0	0	0
65	66	9	115	Siemens	218	82	5,00	4,10	3,31	1	1	0	1
66	75	9	27,5	GE	197	63	4,60	3,40	7,01	1	1	0	0
67	64	9	60	Siemens	170	71	6,40	5,00	24,40	0	1	0	0
68	76	9	155	Siemens	272	62	4,70	4,10	4,67	1	1	1	0
69	77	9	21,6	GE	139	60	4,50	3,60	8,48	0	0	0	0
70	58	10	94,4	Siemens	273	84	4,40	3,80	8,39	1	1	0	0
71	76	10	6,77	Siemens	192	64	5,60	4,30	16,91	1	1	0	1
72	84	10	51,9	GE	257	82	4,60	4,30	8,76	0	1	0	0

Tabelle 2: Übersicht über die relevanten erhobenen Patientenstammdaten

Legende Tabelle 2:

Nr.:	Anonymisierte Patientennummern, von 1-72
Alter:	Alter des Patienten in Jahren
Gleason Score:	Differenzierungsgrad des Prostatakarzinoms
PSA:	Prostata-spezifisches Antigen, Wert in ng/ml
PET Scanner:	Gerät, mit dem die Untersuchung durchgeführt wurde (GE am Standort Innenstadt oder Siemens am Standort Großhadern)
Aktivität:	Injizierte Aktivität, gemessen in MBq
Zeit zwischen Injektion und Scan:	Zeit zwischen Injektion des Tracers und Beginn der PET/CT Untersuchung in Minuten
Prostata diameter (axial1):	Axialer Durchmesser der Prostata (1)
Prostata diameter (axial2):	Axialer Durchmesser der Prostata (2)
SUV _{max} Prostata:	SUV _{max} -Wert des Primärtumors
KM (ja=1, nein=0):	Knochenmetastasen
LKM (ja=1, nein=0):	Lymphknotenmetastasen
WTM ja=1, nein=0):	Weichteilmetastasen
LM (ja=1, nein=0):	Lungenmetastasen

3.3 Untersuchungsablauf

Jeder Patient wurde vor der PET/CT Untersuchung eingehend über den Ablauf und die Untersuchungs-Modalitäten aufgeklärt. In diesem Arztgespräch wurden die Patienten im Detail über die Indikationen, die Nebenwirkungen, die Risiken und die Komplikationen aufgeklärt.

Des Weiteren wurden die Patienten vor der Durchführung einer PET/CT Untersuchung zu folgenden Hinweisen informiert: Es sollte eine Nahrungskarenz von 4 Stunden erfüllt sein und eine ausreichende Hydrierung erfolgen. Empfohlen wird, dass die Patienten mindestens 1 Liter Flüssigkeit vor Beginn des PET/CT Scans zu sich zu nehmen (15). Da häufig zusätzlich jodhaltiges Kontrastmittel im Rahmen der CT Untersuchung verabreicht wird, wurden bei den betroffenen Patienten wenige Tage (bis max. 1 Monat) vor der Untersuchung TSH und Kreatinin im Blut bestimmt.

Nach Prüfung der Patientendaten wurde eine sicher liegende Flexüle gelegt und über diesen intravenösen Zugang der radioaktive Tracer appliziert. Der Tracer hatte eine Standardaktivität von 88,52 - 276,17 MBq ^{68}Ga -PSMA. Danach erfolgte das Nachspülen mit ca. 20 ml physiologischer NaCl-Lösung und der Gabe von ca. 20 mg Furosemid über die intravenöse Flexüle (15). Wie in Tabelle 2 dokumentiert, wird nach der Uptake-Zeit im Anschluss an die Injektion mit den PET/CT-Aufnahmen begonnen.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 72 Patienten eingeschlossen, die im Rahmen eines Primärstaging in der Klinik und Poliklinik der LMU München eine Untersuchung mit der ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT erhalten haben. Alle Patienten hatten die Diagnose eines bioptisch gesicherten Prostatakarzinoms. Bei insgesamt 42 Patienten (58%) wurden in der PSMA PET/CT Metastasen in den Lymphknoten, im Knochen, im Weichteilgewebe oder in der Lunge detektiert. Bei 15 von den 42 Patienten mit Metastasen waren die Metastasen in mehr als einem Gewebe lokalisiert. Bei 30 von 72 Patienten (42%) wurden keine Metastasen im PET/CT Staging detektiert. Für die Analyse des Patientenkollektivs wurde zuerst eine deskriptive Analyse der Patientencharakteristika durchgeführt. Es wurden Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum, Maximum und Median für den PSA-Wert, den Gleason Score, das Alter, die injizierte Tracermenge und den SUV_{max} -Wert der Prostata errechnet. Tabelle 3 stellt einen Überblick über diese Berechnungen der Patientendaten dar.

	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Median
PSA (in ng/ml)	69,2	198,4	1,9	1616,0	21,6
Gleason Score	7,5	1,2	6,0	10,0	7,0
Alter (in Jahren, am Tag des Scans)	70,1	7,9	49,9	84,1	71,6
Injizierte Tracermenge (in MBq)	191,5	50,7	88,5	276,2	189,0
SUV_{max} Prostata	14,5	11,5	2,5	55,7	9,7

Tabelle 3: Deskriptive Analyse der Patientencharakteristika.

Tabelle 4 zeigt die Anzahl und den prozentualen Anteil der Patienten in den 3 Risikogruppen nach Einteilung anhand des D'Amico Scores. Für die Einteilung nach D'Amico wurden der Gleason Score und der PSA-Wert berücksichtigt. Von den 72 Patienten wurden 5 Patienten (6,9%) in die Kategorie niedriges Risiko eingestuft. 18 Patienten (25%) wurden in die mittlere Risikogruppe eingeteilt und 49 Patienten (68%) hatten ein hohes Risiko nach D'Amico, wie in Tabelle 4 dargestellt.

	Patientenanzahl	%
Niedriges Risiko: Gleason Score von 6, PSA-Wert <10	5	6,9
Mittleres Risiko: Gleason Score von 7, PSA-Wert <20	18	25
Hohes Risiko: Gleason Score von ≥ 8 , PSA-Wert >20	49	68,1

Tabelle 4: Risikoklassifizierung in Anlehnung an den D'Amico Score (Gleason Score und PSA).

Tabelle 5 zeigt, wie viele Patienten nach Einteilung in die Risikoklassifizierung Knochenmetastasen (KN), Lymphknotenmetastasen (LK), Weichteilmetastasen (WT) und Lungenmetastasen (Lunge) im PET/CT aufwiesen.

Von den 5 Patienten mit niedrigem Risikoprofil hatte ein Patient bereits Lymphknotenmetastasen. Da nur eine geringe Anzahl von 5 Patienten in diese Risikogruppe fiel, ist die Wahrscheinlichkeit für die Risikogruppe nicht eindeutig zu erfassen. 18 Patienten wurden mit mittlerem Risiko eingestuft. Bei den Patienten in dieser Gruppe hatten 3 Patienten Metastasen in den Lymphknoten, bei 2 Patienten waren die Metastasen in den Knochen lokalisiert, und 2 Patienten hatten sowohl Lymphknoten- als auch Knochenmetastasen. Es zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Metastasierung von 20% (Patienten mit Metastasen und niedrigem Risiko) auf 39% (Patienten mit Metastasen und mittlerem Risiko). Von den 49 Patienten mit hohem Risiko hatten 17 Patienten Lymphknotenmetastasen, 4 Patienten Knochenmetastasen und bei 9 Patienten waren die Metastasen in den Lymphknoten und Knochen lokalisiert. 3 Patienten hatten Metastasen in den Lymphknoten, Knochen und in der Lunge. Außerdem wurden bei einem Patienten Metastasen in den Lymphknoten, Knochen und im Weichteilgewebe gefunden. Insgesamt 69% der 49 Patienten mit hohem Risiko hatten Metastasen.

	Niedriges Risiko	Mittleres Risiko	Hohes Risiko
LK	1	3	17
KN	0	2	4
LK+KN	0	2	9
LK+KN+Lunge	0	0	3
LK+KN+WT	0	0	1
Metastasen	1 (20%)	7 (39%)	34 (69%)
Keine Metastasen	4 (80%)	11 (61%)	15 (31%)
Gesamtzahl	5	18	49

Tabelle 5: Differenzierung der Metastasenlokalisationen in Anlehnung an den D'Amico Score.

Tabelle 6 zeigt die Korrelation zwischen dem PSA-Wert und der Ausbreitung der Metastasierung sowie die Korrelation zwischen dem Gleason Score und der Ausbreitung der Metastasierung. Um zu analysieren, ob die Ausbreitung der Metastasierung mit der Höhe des PSA-Wertes und der Höhe des Gleason Scores korreliert, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Für die Korrelation zwischen der Höhe des PSA-Wertes und der Ausbreitung der Metastasierung wurde ein Korrelationskoeffizient von 0,27 berechnet. Die Korrelation zwischen der Höhe des PSA-Wertes und der Ausbreitung der Metastasierung ist somit als moderat bis schwach zu werten. Mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,43 für den Zusammenhang zwischen der Höhe des Gleason Scores und der Ausbreitung der Metastasierung konnte eine moderate bis starke Korrelation festgestellt werden. Die Daten in Tabelle 6 weisen darauf hin, dass die Höhe des Gleason Scores einen besseren Parameter als der PSA-Wert darstellt, um zuverlässig einschätzen zu können, ob Patienten mit bioptisch gesichertem Prostatakarzinom im Primärstaging Metastasen vorweisen.

	Pearson Korrelationskoeffizient
PSA - Ausbreitung der Metastasierung	0,27
Gleason - Ausbreitung der Metastasierung	0,43

Tabelle 6: Korrelation von PSA und Gleason Score mit der Ausbreitung der Metastasierung, Berechnung des Pearson Korrelationskoeffizienten.

Tabelle 7 gibt einen Überblick über das Durchschnittsalter der Patienten mit Gleason Scores zwischen 6 und 10. Um zu analysieren, ob die Differenzierung des Tumors (Gleason Score) mit der Höhe des Alters der Patienten korreliert, wurde ebenfalls der Pearson Korrelationskoeffizient berechnet. Die Berechnung ergab einen Wert von -0,11. Der negative Wert spricht für eine geringe inverse Korrelation. Auch die Mittelwerte der Patienten mit Gleason Scores von 6, 7, 8, 9 und 10 zeigten, dass Patienten mit einem höheren Gleason Score nicht unbedingt ein höheres Durchschnittsalter hatten. Tabelle 7 stellt das Durchschnittsalter im Verhältnis zum Gleason Score dar.

	Alter in Jahren (Mittelwert)
Gleason 6	71,1
Gleason 7	70,7
Gleason 8	70,4
Gleason 9	67,3
Gleason 10	73,2

Tabelle 7: Durchschnittsalter der Patienten bei Gleason Scores von 6-10.

Auch zwischen der Höhe des PSA-Wertes und des Alters der Patienten konnte keine positive Korrelation nach Pearson festgestellt werden. Das durchschnittliche Alter der Patienten mit einem PSA-Wert unter 10 unterschied sich kaum vom durchschnittlichen Alter der Patienten mit einem PSA-Wert zwischen 10 bis 20 oder über 20 (ng/ml), wie in Tabelle 8 dargestellt.

	Alter in Jahren (Mittelwert)
PSA<10 (ng/ml)	69,4
PSA 10-20 (ng/ml)	71,3
PSA>20 (ng/ml)	69,9

Tabelle 8: Durchschnittsalter der Patienten bei PSA-Werten <10, 10-20 und >20 ng/ml.

Bei einem untersuchten Patienten mit einem PSA-Wert unter 2 ng/ml wurden Lymphknotenmetastasen festgestellt.

Die Patienten mit PSA-Werten zwischen 2 und 5 ng/ml hatten in 40% der Fälle Metastasen (2 von 5 Patienten). Bei einem Patienten waren die Metastasen nur in den Lymphknoten lokalisiert und bei einem Patienten in den Lymphknoten und Knochen.

Von den 11 Patienten, die im Primärstaging mit PSA-Werten zwischen 5 und 10 ng/ml untersucht wurden, wiesen 45% (5 von 11 Patienten) eine Metastasierung auf. Bei 2 Patienten waren die Metastasen in den Lymphknoten lokalisiert, bei 2 Patienten in den Lymphknoten und Knochen, und bei einem Patienten sowohl in den Lymphknoten und Knochen als auch in der Lunge.

In der Gruppe mit PSA-Werten zwischen 10 und 20 ng/ml waren es interessanterweise von 16 Patienten nur 6 Patienten bzw. 38%, bei denen im Primärstaging Metastasen detektiert wurden. 2 Patienten hatten nur Lymphknotenmetastasen, 2 Patienten nur Knochenmetastasen und bei 2 Patienten wurden Lymphknoten- und Knochenmetastasen im PET/CT gefunden.

Für Patienten mit PSA-Werten über 20 ng/ml konnte für die Metastasierung eine Detektionsrate von 72% (28 von 39 Patienten) festgestellt werden. Bei 15 Patienten waren die Metastasen im PET/CT ausschließlich in den Lymphknoten lokalisiert. Bei 4 Patienten wurden Knochenmetastasen und keine weiteren Metastasen detektiert und bei 6 Patienten wurden sowohl Knochen- als auch Lymphknotenmetastasen detektiert. 2 Patienten hatten Metastasen in den Lymphknoten, im Knochen und Fernmetastasen in der Lunge. Bei einem Patienten waren die Metastasen in den Lymphknoten, im Knochen und im Weichteilgewebe zu finden.

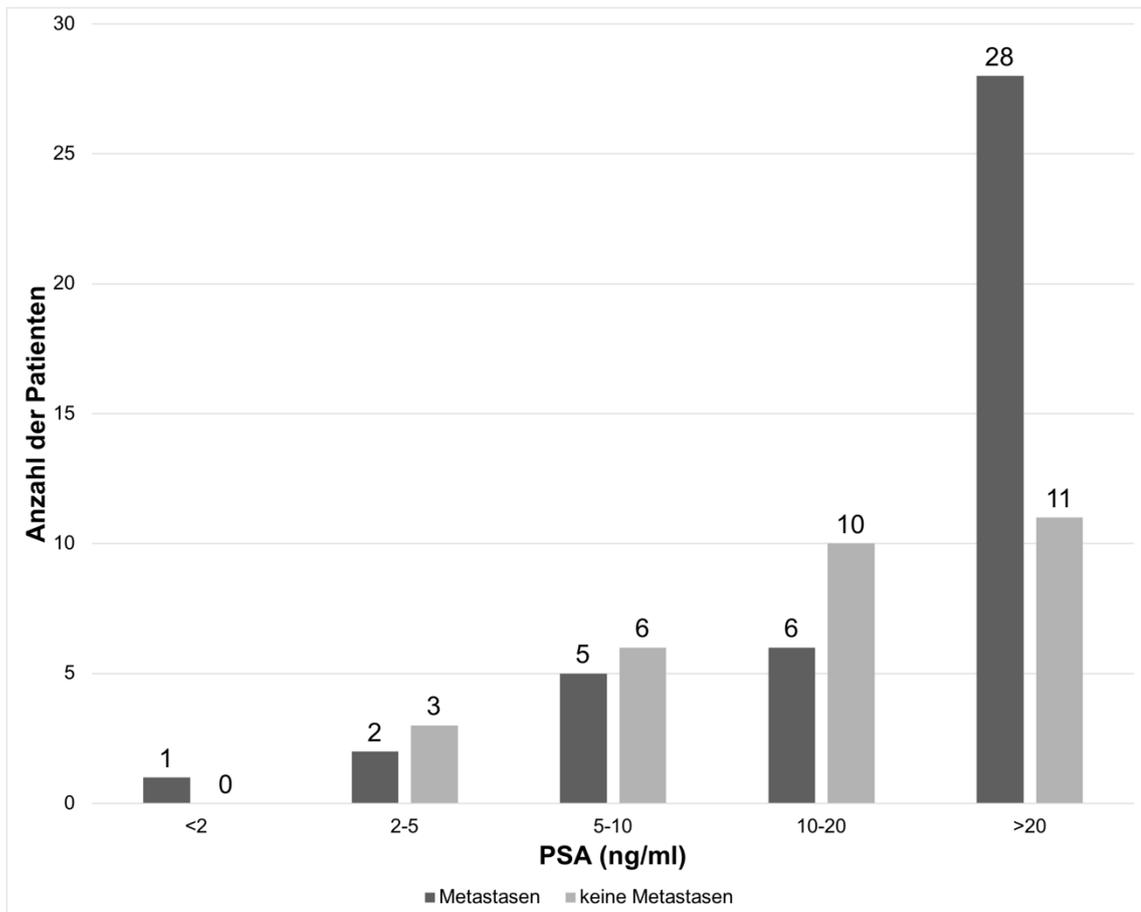


Abbildung 4: Vergleich der Anzahl der Patienten mit und ohne Metastasen anhand der PSA-Werte <2, 2-5, 5-10, 10-20 und > 20 ng/ml.

	PSA<2 (ng/ml)	PSA 2-5 (ng/ml)	PSA 5-10 (ng/ml)	PSA 10-20 (ng/ml)	PSA >20 (ng/ml)
LK	1	1	2	2	15
KN	0	0	0	2	4
LK+KN	0	1	2	2	6
LK+KN+ Lunge	0	0	1	0	2
LK+KN+WT	0	0	0	0	1
Metastasen	1 (100%)	2 (40%)	5 (45%)	6 (38%)	28 (72%)
Keine Metastasen	0 (0%)	3 (60%)	6 (55%)	10 (63%)	11 (28%)
Gesamtzahl	1	5	11	16	39

Tabelle 9: Differenzierung der Metastasenlokalisationen nach PSA-Werten in ng/ml.

LK: Lymphknotenmetastasen, KN: Knochenmetastasen, Lunge: Lungenmetastasen, WT: Weichteilmetastasen.

Interessanterweise zeigten 42% der Patienten (insgesamt 8 von 19) mit einem Gleason Score von 6 im Primärstaging bereits Metastasen. Hiervon wurden bei 6 von 8 Patienten nur Lymphknotenmetastasen detektiert, bei einem Patienten von 8 Patienten nur Knochenmetastasen und bei einem Patienten von 8 Patienten waren sowohl Lymphknoten- als auch Knochenmetastasen nachweisbar.

Patienten mit einem Gleason Score von 7 hatten in 43% Metastasen in der PET/CT Untersuchung (9 von 21 Patienten). Bei 5 von 9 Patienten waren die Metastasen in den Lymphknoten lokalisiert, bei 2 von 9 Patienten wurden Knochenmetastasen festgestellt und bei 2 von 9 Patienten waren bereits Lymphknoten- und Knochenmetastasen nachweisbar.

Von den Patienten mit einem Gleason Score von 8 hatten 77% (10 von 13 Patienten) der Untersuchten Metastasen. Bei 3 von 10 Patienten wurden Metastasen in den Lymphknoten festgestellt, bei 2 von 10 Patienten in den Knochen und bei 4 von 10 Patienten wurden Metastasen in den Lymphknoten und Knochen gefunden. Ein Patient wies Metastasen in 3 Lokalisationen auf: Lymphknoten, Knochen und Lunge.

Patienten mit einem Gleason Score von 9 hatten in 75% (12 von 16 Patienten) Metastasen. Bei 6 von 12 Patienten wurden Metastasen in den Lymphknoten gefunden, bei einem Patienten nur ossäre Metastasen und bei 3 Patienten konnten sowohl in den Lymphknoten als auch in den Knochen Metastasen identifiziert werden. Bei einem Patienten waren die Metastasen in den Lymphknoten, den Knochen und der Lunge lokalisiert und bei einem Patienten in den Lymphknoten, den Knochen und im Weichteilgewebe.

Von den 3 Patienten mit einem Gleason Score von 10 hatten alle Patienten ein metastasiertes Prostatakarzinom. Bei einem Patienten waren die Metastasen in den Lymphknoten lokalisiert und bei einem Patienten in den Lymphknoten und Knochen zu finden. Ein Patient hatte hingegen Metastasen in Lymphknoten, im Knochen und in der Lunge.

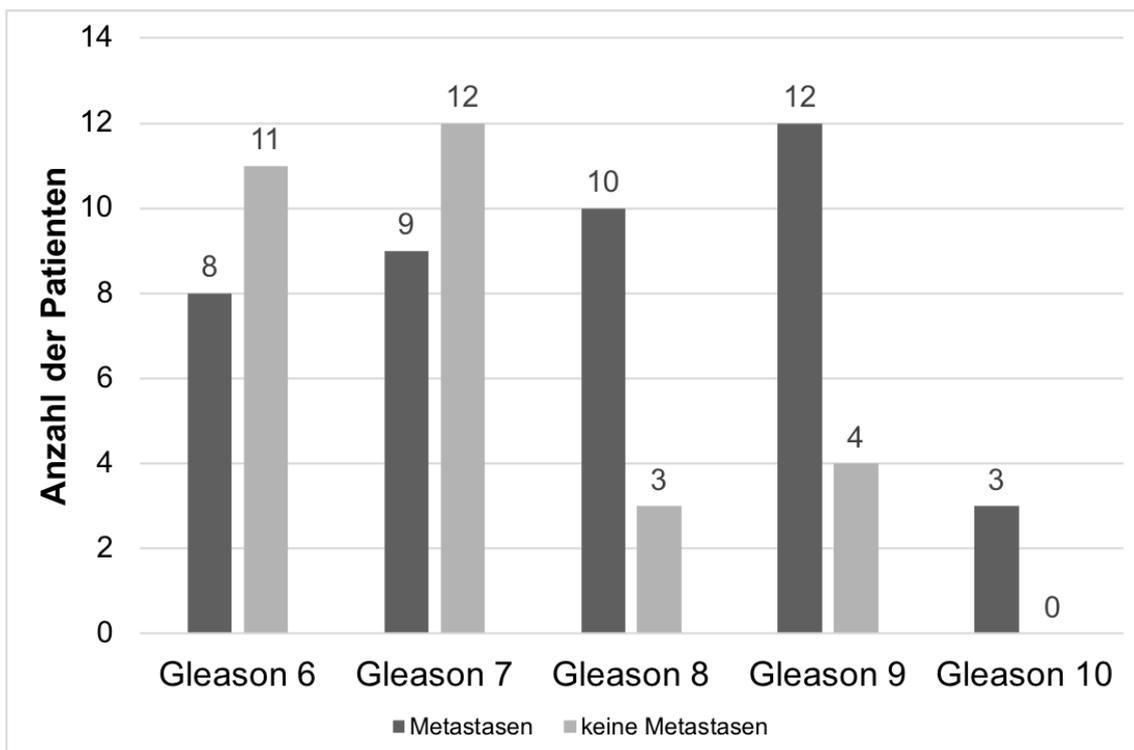


Abbildung 5: Vergleich der Anzahl der Patienten mit und ohne Metastasen anhand der Gleason Scores von 6-10.

	Gleason 6	Gleason 7	Gleason 8	Gleason 9	Gleason 10
LK	6	5	3	6	1
KN	1	2	2	1	0
LK+KN	1	2	4	3	1
LK+KN+Lunge	0	0	1	1	1
LK+KN+WT	0	0	0	1	0
Metastasen	8 (42%)	9 (43%)	10 (77%)	12 (75%)	3 (100%)
keine Metastasen	11 (58%)	12 (57%)	3 (23%)	4 (25%)	0 (0%)
Gesamtzahl	19	21	13	16	3

Tabelle 10: Differenzierung der Lokalisationen der Metastasen nach Gleason Scores von 6-10.

LK: Lymphknotenmetastasen, KN: Knochenmetastasen, Lunge: Lungenmetastasen, WT: Weichteilmetastasen.

Der Pearson Korrelationskoeffizient zwischen der Höhe des SUV_{max} -Wertes und der Höhe des PSA-Wertes zeigte mit einem r-Wert von 0,08 eine sehr schwache Korrelation. Es zeigte sich jedoch ein kontinuierlicher Anstieg des Mittelwertes des SUV_{max} bei Anstieg der PSA-Werte, wie in Tabelle 11 dargestellt.

	PSA <10	PSA 10-20	PSA 20-40	PSA 40-100	PSA >100
Mittelwert SUV_{max} Prostata	10,0	11,6	15,3	18,5	20,8
SD SUV_{max} Prostata	11,1	6,0	9,8	9,8	18,4
Minimum SUV_{max} Prostata	2,5	4,8	4,8	8,4	3,0
Maximum SUV_{max} Prostata	50,0	25,9	35,1	34,8	55,7
Median SUV_{max} Prostata	7,5	9,6	11,1	13,5	17,0

Tabelle 11: Analyse der SUV_{max} -Werte und der PSA-Werte in ng/ml.

Tabelle 12 gibt über die Analysen der SUV_{max} -Werte einen Überblick. Um zu analysieren, ob die Höhe des SUV_{max} -Wertes mit der Höhe des Gleason Scores korreliert, wurde ebenfalls der Pearson Korrelationskoeffizient berechnet. Mit einem r-Wert von 0,14 konnte nur eine geringe Korrelation bestimmt werden. Die Mittelwerte des SUV_{max} -Wertes waren insgesamt bei Patienten mit einem Gleason Score von 8 am höchsten und 6 am niedrigsten. Es zeigte sich kein kontinuierlicher Anstieg des SUV_{max} -Wertes bei Gleason Scores über 9. Da jedoch nur 3 Patienten mit einem Gleason Score von 10 in der vorliegenden Studie eingeschlossen wurden, ist diese Kategorie nur eingeschränkt beurteilbar.

	Gleason 6	Gleason 7	Gleason 8	Gleason 9	Gleason 10
Mittelwert SUV_{max} Prostata	9,3	15,9	21,5	14,0	11,4
SD SUV_{max} Prostata	6,9	13,3	13,6	10,2	4,8
Minimum SUV_{max} Prostata	3,0	3,3	7,5	2,5	8,4
Maximum SUV_{max} Prostata	29,7	50,0	55,7	34,2	16,9
Median SUV_{max} Prostata	6,9	11,1	17,0	9,5	8,8

Tabelle 12: Analyse der SUV_{max} -Werte und der Gleason Scores von 6-10.

Bei Einteilung der Patienten in 2 Gruppen (Patienten mit Metastasen und Patienten ohne Metastasen), zeigte sich ein höherer Mittelwert des SUV_{max} der Prostata bei Patienten mit Metastasen im Vergleich zu der Patientengruppe ohne Metastasen, wie in Tabelle 13 dargestellt. Im untersuchten Patientenkollektiv wurde eine höhere Akkumulation des Tracers im Primärtumor bei Patienten mit Metastasen festgestellt. Es ist anzunehmen, dass bei fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung mehr im Tumorgewebe aufgenommen wird.

	Keine Metastasen	Metastasen
Patientenanzahl	30	42
Mittelwert SUV_{max} (Prostata)	10,51	17,44

Tabelle 13: SUV_{max} -Mittelwerte bei Patienten mit Metastasen und ohne Metastasen.

4.2 Fallbeispiele

4.2.1 Fall 1

Der 76-jährige Patient wurde mit einem Gleason Score von 10 im Rahmen des Primärs-tagings nach bioptisch gesichertem Prostatakarzinom mit einem initialen PSA-Wert von 6,77 ng/ml (gemessen 7 Tage vor PSMA-PET/CT) nach D'Amico mit hohem Risiko eingestuft. Die Biopsie erfolgte 5 Tage vor der PSMA-PET/CT. Die PET/CT Untersuchung wurde mit einem Biograph 64 Gerät von Siemens durchgeführt. Die injizierte Aktivität des Radiopharmakons betrug 192 MBq. Mit der Durchführung des PET/CT Scans wurde 64 Minuten nach Injektion des Tracers begonnen.

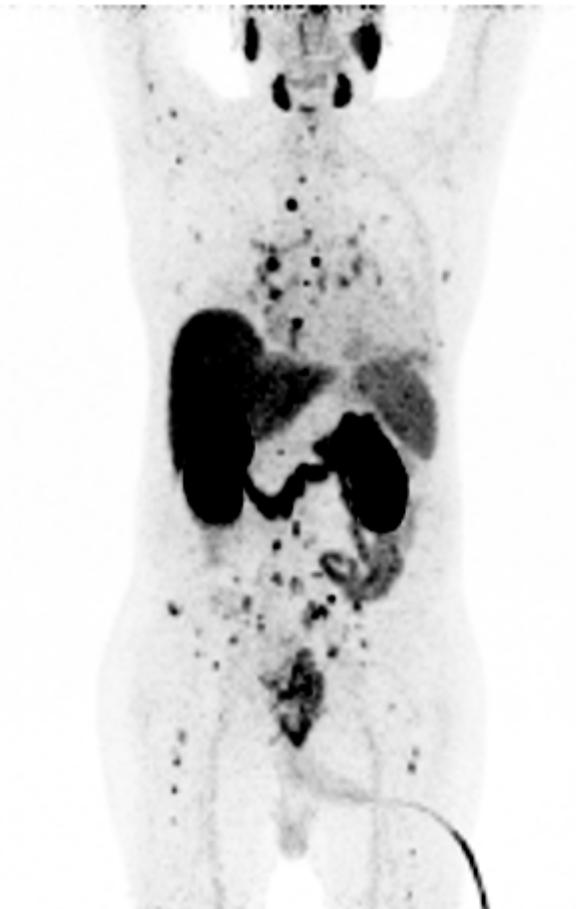


Abbildung 6: Fall 1, PET-Bildgebung mit Darstellung in MIP (Maximumintensitätsprojektion).

Bei der Auswertung der PET/CT wurde eine zentrale Nekrotisierung des bioptisch gesicherten Prostatakarzinoms und eine Infiltration der Harnblase sowie des Rektums festgestellt. Außerdem waren bereits Metastasen in die Knochen, die Lymphknoten und die Lunge infiltriert. PSMA-Anreicherungen im Skelett fanden sich disseminiert im gesamten

Stammskelett sowie im Markraum der proximalen Röhrenknochen. Die Lymphknotenmetastasen wurden thorakal vor allem hilär beidseits, abdominell und präsakral detektiert. Des Weiteren wurde eine disseminierte Lungenmetastasierung mit überwiegend akzentuierter PSMA-Speicherung diagnostiziert. Für den Primärtumor des Patienten wurde ein SUV_{max} -Wert von 16,91 gemessen. Die Höhe der SUV_{max} -Werte der Metastasen betragen: 9,32 in den Lymphknoten, 15,99 in den Knochen und 12,91 in der Lunge. Deutlich zu erkennen sind die disseminierten Metastasen, die sowohl im Stamm als auch in den Röhrenknochen lokalisiert sind.

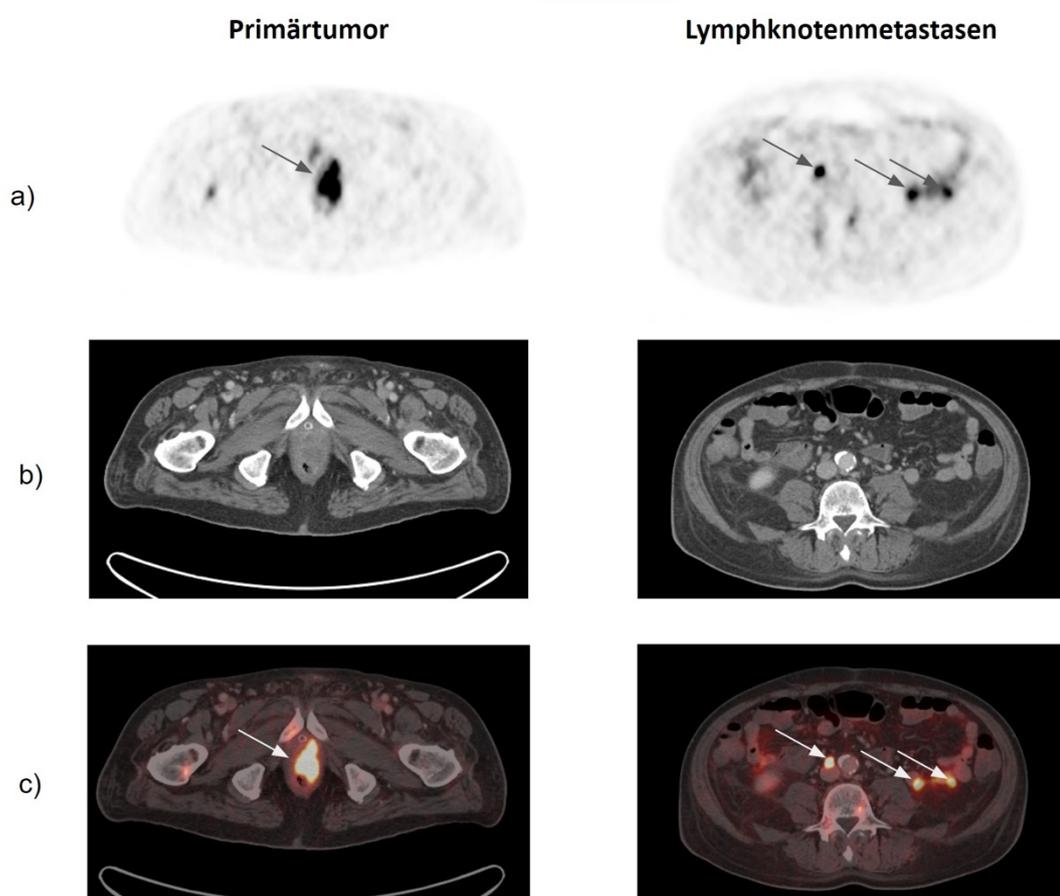


Abbildung 7: Fall 1, Darstellung des Primärtumors und der Lymphknotenmetastasen iliakal.

Legende Abbildung 7:

- a) PET isoliert
- b) CT isoliert
- c) PET/CT fusioniert

In der PET Bildgebung sind der bereits in das umgebende Gewebe infiltrierende Primärtumor und die Lymphknotenmetastasen (beides mit Pfeilen dargestellt) deutlich zu erkennen, wohingegen in der KM-verstärkten CT Untersuchung insbesondere kleine Lymphknoten nur schwer zu detektieren sind.

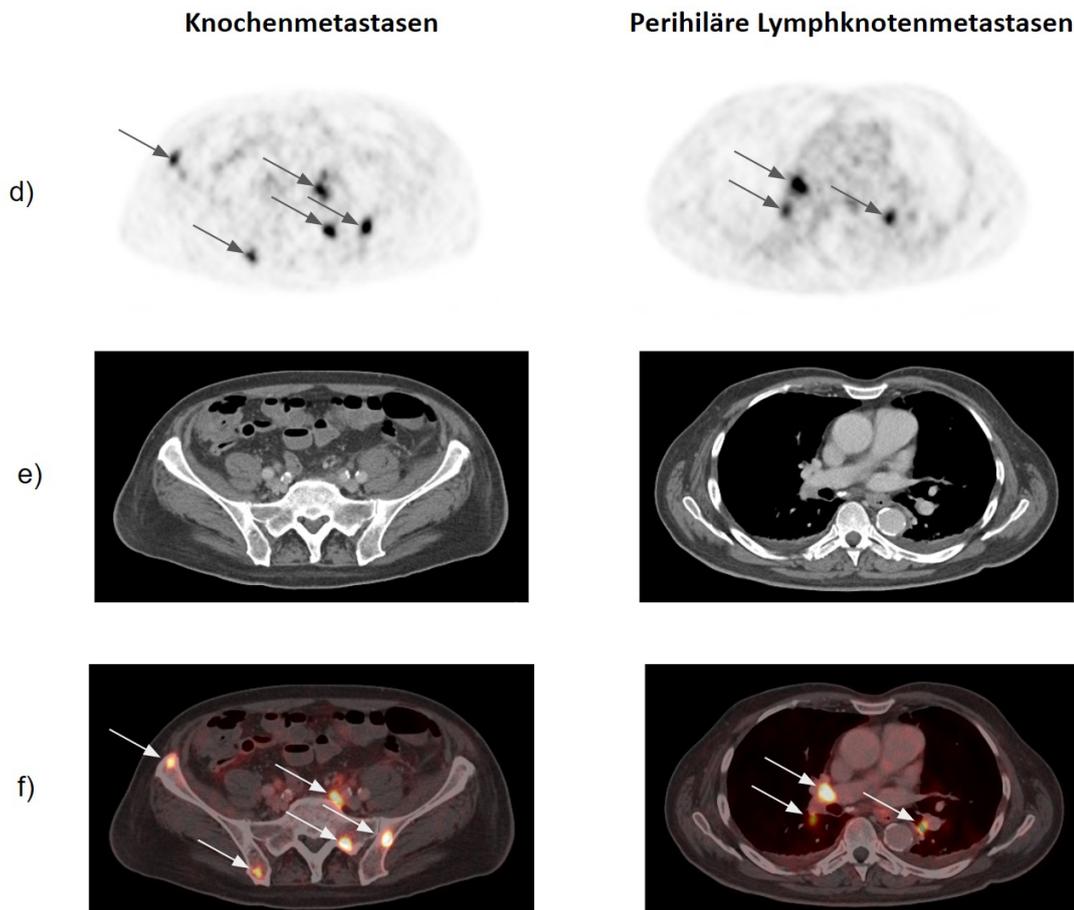


Abbildung 8: Fall 1, Darstellung der Knochenmetastasen und der perihilären Lymphknotenmetastasen.

Legende Abbildung 8:

- d) PET isoliert
- e) CT isoliert
- f) PET/CT fusioniert

In der PET Bildgebung sind die im Becken lokalisierten Knochenmetastasen und die perihilären Lymphknotenmetastasen (beides mit Pfeilen dargestellt) deutlich dargestellt. In der KM-verstärkten CT Untersuchung sind insbesondere kleine Metastasen nur schwer zu erkennen.

Im vorliegenden Fallbeispiel 1 präsentierte sich der Patient mit erhöhtem PSA-Wert von 6,77 ng/ml und hohem Gleason Score von 10. Mit 6,77 ng/ml zeigte sich der PSA-Wert

relativ niedrig für die bereits ausgeprägte Metastasierung, die in der PET/CT deutlich sichtbar und wegweisend für die weiteren Therapieoptionen ist. Die Darstellung dieses Fallbeispiels unterstützt die Anwendung der PSMA PET/CT für Patienten mit hoher Risikoklassifizierung nach D'Amico Score.

4.2.2 Fall 2

Es stellte sich ein 73-jähriger Patient mit Gleason Score von 6 und einem initialen PSA-Wert von 5,25 ng/ml zum Primärstaging vor. Nach D'Amico Klassifikation wurde der Patient in die niedrige Risikogruppe eingestuft. Die PET/CT Aufnahme wurde 31 Tage vor Messung des PSA-Wertes zur OP-Planung und Kontrolle der Ausbreitung der Metastasierung durchgeführt. Die PET/CT Untersuchung erfolgte mit einem GE Discovery 690 PET/CT. Die injizierte Aktivität des Radiopharmakons betrug 183 MBq und mit der Aufnahme des PET/CT Scans wurde 67 Minuten nach Injektion des Tracers begonnen.



Abbildung 9: Fall 2, PET-Bildgebung mit Darstellung in MIP (Maximumintensitätsprojektion).

Bei Auswertung der Untersuchung zeigten sich einzelne Lymphknoten mit moderater PMSA-Expression im Abdomen. Paraaortal links auf Höhe des Abgangs der Truncus coeliacus wurde eine Lymphknotenmetastase mit einem SUV_{max} von 3,9 detektiert. Der SUV_{max} des Primärtumors wurde mit 7,9 bestimmt.

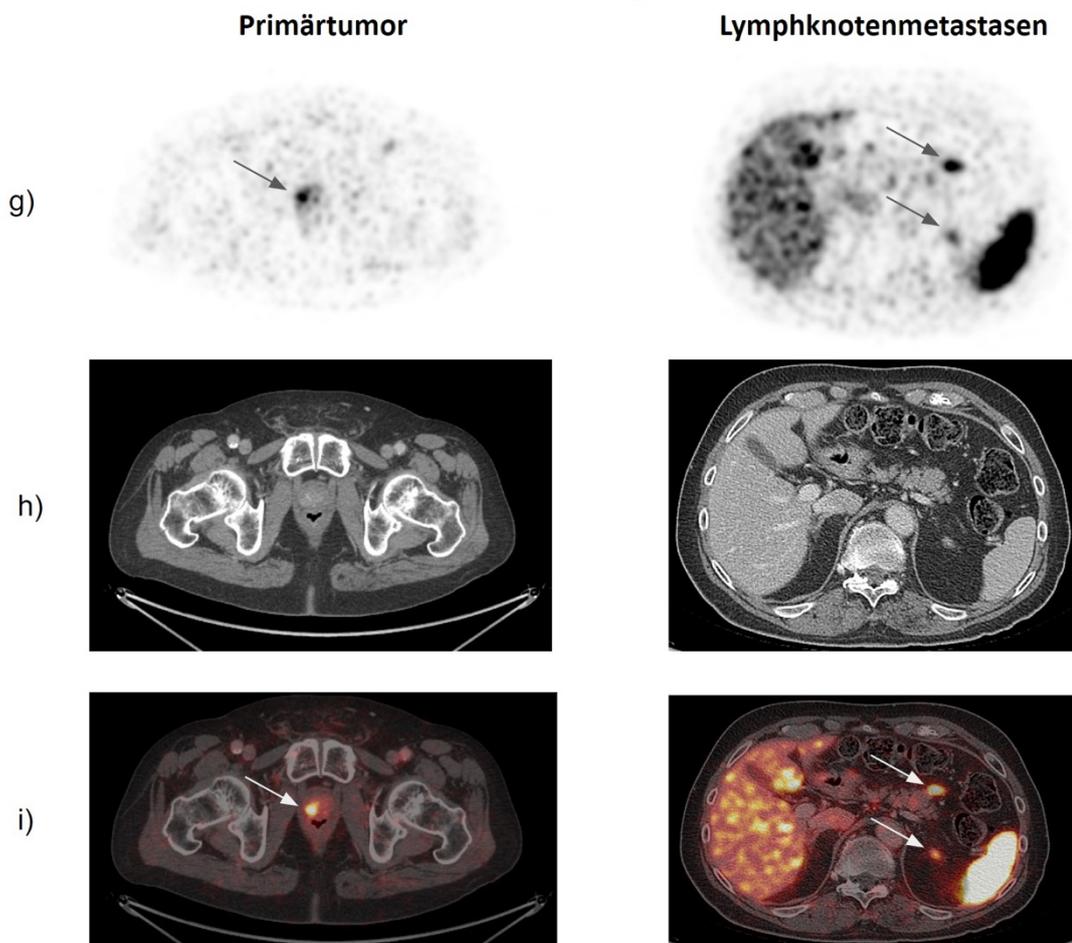


Abbildung 10: Fall 2, Darstellung des Primärtumors und der Lymphknotenmetastasen.

Legende Abbildung 10:

- g) PET isoliert
- h) CT isoliert
- i) PET/CT fusioniert

In der PET Bildgebung ist der Primärtumor und die Metastasen im Abdomen (mit Pfeilen dargestellt) besser zu detektieren als in der KM-verstärkten CT Untersuchung. Die bessere Detektion von Lymphknotenmetastasen der ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT beeinflusst bei vielen Patienten die weitere Therapieplanung. In dem vorliegenden Fallbeispiel 2 wurde im Primärstaging bei niedrigem PSA-Wert von 5,25 ng/ml und einem niedrigen Gleason Score von 6 eine lymphogene Metastasierung festgestellt. Auch bei Patienten mit niedriger Risikoklassifikation nach D'Amico Score liefern die Auswertungen der PSMA-PET/CT wichtige Informationen für das weitere Procedere.

5. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Stellenwert der ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT bei Patienten mit bioptisch gesichertem Prostatakarzinom im Initialstaging zu analysieren. Mit einer exakteren Erfassung des Ausmaßes der Metastasierung in der Primärdiagnostik lässt sich eine gezieltere individuelle Therapieplanung ermöglichen. Der tumorspezifische Tracer ^{68}Ga -PSMA-11 kann, laut aktuellen Studienergebnissen, die Diagnostik und die Therapieplanung sowohl bei Patienten mit Prostatakarzinomen in der Primärdiagnostik als auch bei Rezidiven, nachweislich verbessern (42, 64-68). So konnten beispielsweise die Ergebnisse von Uprimny et al. für Patienten mit einem Gleason Score > 7 und PSA-Werten von ≥ 10 ng/ml eine deutlich höhere Aufnahme des Tracers in den untersuchten Scans mittels ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT feststellen (69). Einflüsse auf das Therapiemanagement aufgrund der besseren diagnostischen Genauigkeit im Vergleich zur konventionellen Bildgebung können demzufolge Änderungen in der Größe des Bestrahlungsfeldes bis hin zur Änderung des initial geplanten Therapieschemas bedingen.

Nachfolgend werden die in dieser Studie erarbeiteten Ergebnisse mit Ergebnissen der aktuellen Literatur gegenübergestellt, um herauszufinden, ab welchem PSA-Wert, welchem Gleason Score und welcher Risikoklassifizierung das Primärstaging mittels ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT durchgeführt werden sollte. Außerdem soll verglichen werden, ob andere Studien weitere Parameter aufzeigen konnten, die die Empfehlungen für oder gegen eine ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT Untersuchung im initialen Staging beeinflussen.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Detektionsrate in Abhängigkeit von der Höhe des PSA-Wertes für Metastasen steigt. Die Ergebnisse dieser Studie stützen die Empfehlung der Leitlinie hinsichtlich der Durchführung einer ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT bei Patienten mit PSA-Werten ≥ 20 ng/ml im initialen Staging (22, 35). Die Auswertungen des Patientenkollektivs dieser Arbeit zeigten jedoch, dass auch Patienten mit PSA-Werten < 20 ng/ml von einem initialen Staging mittels ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT bei der Therapieplanung profitieren können, da die Metastasierung exakter erfasst werden kann und daraus die richtige Therapie abgeleitet werden kann. Ab welchem PSA-Grenzwert ein Staging mittels ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT empfohlen wird, zeigte insgesamt keine deutliche Übereinstimmung nach Auswertungen der aktuellen Literatur. Die Durchführung der PET/CT im initialen Staging bei Patienten mit PSA-Werten über 20 ng/ml konnte von mehreren Autoren bestätigt werden (70, 71). Ferraro et al. setzten den Grenzwert bei 20 ng/ml, da ab diesem Wert ein signifikanter Anstieg von Patienten, für die sich im Ver-

gleich zwischen konventioneller Bildgebung und PET/CT Bildgebung, die Therapieplanung änderte, zu beobachten war. Bei Patienten mit PSA-Werten unter 5 ng/ml zeigten sich nur in 4% der Fälle Änderungen des Therapiemanagements, bei Patienten mit PSA-Werten über 20 ng/ml waren es jedoch 43% (71). Uprimny et al. und Meyrick et al. bestimmten mit 10 ng/ml einen niedrigeren PSA-Grenzwert (69, 72). Meyrick et al. definierte die Festsetzung des Grenzwertes, da bei 16 von 35 Patienten (46%) mit PSA-Werten über 10 ng/ml Metastasen festgestellt wurden. Bei der Auswertung dieser Studie erfolgte eine weitere Einteilung der Patienten mit PSA-Werten über 10 ng/ml. 38% der Patienten mit PSA-Werten zwischen 10-20 ng/ml und 72% der Patienten mit einem PSA-Wert über 20 ng/ml wiesen Metastasen in der PET/CT auf. Für alle Patienten mit PSA-Werten über 10 ng/ml ergibt sich ein Prozentwert von 62% für das Datenkollektiv dieser Studie. Die höhere Prozentzahl von 62% in der vorliegenden Arbeit im Vergleich zu 46% in der Studie von Meyrick et al. könnte durch den höheren Mittelwert der PSA-Werte von 69,2 ng/ml in dieser Studie im Vergleich zu 22,4 ng/ml bei der Auswertung der Daten von Meyrick et al. bedingt sein (72). Die Ergebnisse dieser Studie zeigten jedoch bei Patienten mit PSA-Werten unter 10 ng/ml bereits einen hohen Anteil von 47% (8 von 17 Patienten) mit im PET/CT detektierten Metastasen. Dies ist ein erster Hinweis darauf, dass bisherige PSA-Grenzwerte von 10 ng/ml bzw. 20 ng/ml zu hoch angesetzt sind.

Im folgenden Abschnitt soll diskutiert werden, in welchen Zusammenhang der Gleason Score mit der PSMA PET/CT steht und ob die PSMA PET/CT eine Korrelation mit dem Gleason Score ermöglicht. Patienten mit Prostatakarzinomen und einem Gleason Score ≤ 6 haben eine 10-Jahres-Überlebensrate von 91,1 %. Bei Gleason Scores ≥ 7 liegt die 10-Jahres-Überlebensrate bei 67,1% (73). Dahingehend ist der Stellenwert des Gleason Scores auf die prognostische Abschätzung der Patienten gesichert. Wie laut aktueller Leitlinie empfohlen, bestätigen die Ergebnisse dieser Studie die Hypothese, dass die Empfehlungen für eine PSMA-PET-Hybridbildgebung bei primären Hochrisikopatienten mit einem Gleason Score ≥ 8 ausgesprochen werden sollte. Denn die Diagnostik dieses Vorgehens ist genauer als die Computertomographie und Knochenszintigraphie (22, 35). Übereinstimmend mit den Ergebnissen von Meyrick et al., wird auch aus den hier erarbeiteten Ergebnissen ab einem Gleason Score von 8 eine PET/CT Untersuchung im Primärstaging empfohlen (72), da ein deutlicher Anstieg der Metastasierung zu erkennen war. Auch die veröffentlichten Daten von Uprimny et al. unterstützen die Durchführung einer PSMA PET/CT im Primärstaging ab Gleason Scores >7 , da sich bei Tumoren ab diesem Grenzwert eine deutlich höhere Aufnahme des Tracers zeigte. Somit befürworten die Ergebnisse dieser Studie, die Empfehlungen der Leitlinie sowie die Ergebnisse

der aktuellen Literatur das Primärstaging mittels PSMA PET/CT ab einem Gleason Score von 8 einzusetzen.

Der D'Amico Score, der eine Zusammenfassung aus Gleason Scores, PSA-Werten und den klinischen Tumorstadien ableitet, ermöglicht bei Patienten mit Prostatakarzinomen eine weitere prognostische Abschätzung im Hinblick auf das Tumorrisiko. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der aktuellen Literatur und den Empfehlungen der Leitlinie bestätigte sich der diagnostische Mehrwert der ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT - für Patienten mit hohem Risiko nach D'Amico Score (22, 69-71, 74). Viele Datenanalysen unterstützen auch für Patienten mit mittlerem Risiko das initiale Staging mittels ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT (42, 70, 72, 74). Die Ergebnisse von Wong et al. bestätigen die Durchführung einer PSMA PET/CT bei Patienten mit mittlerem Risiko nach Berechnung des D'Amico Scores. So zeigte sich in 28% der Gesamtfälle eine Veränderung des Stagings, wenn zusätzlich zu der konventionellen Bildgebung eine ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT Untersuchung durchgeführt wurde. Bei 13% der Patienten ergab sich dabei ein Upstaging und bei 15% der Patienten ein Downstaging. Insgesamt zeigte sich vor allem in der mittleren Risikogruppe eine Änderung des Stagings nach Beurteilung der PET/CT Untersuchungsergebnisse. Daraus lässt sich schließen, dass vor allem Patienten in der mittleren Risikogruppe von einer PET/CT Untersuchung hinsichtlich der Therapieplanung profitieren können. Beispielsweise können Patienten mit Lymphknotenmetastasen im Primärstaging im Hinblick auf eine Strahlentherapie mit einem erweiterten Bestrahlungsfeld therapiert werden oder das Operationsfeld bei geplanter Prostatektomie angepasst werden (42). Die Arbeit von Has Simsek et al., die ein großes Patientenkollektiv von 356 Patienten analysierte, unterstützen die Durchführung einer PSMA PET/CT im Primärstaging jedoch nur bei Patienten mit hohem Risiko, da nur bei 3,7% der Patienten mit mittlerem Risiko Lymphknotenmetastasen im Becken und keine Metastasen bei Patienten in der niedrigen Risikogruppe detektiert wurden (75). Die erhobenen Daten der vorliegenden Arbeit zeigten bei 39% der Patienten mit mittlerem Risikoprofil Metastasen. Die Patientenkollektive vieler Autoren berücksichtigten nur Patienten mit mittlerer und hoher Risikoklassifikation. Cytawa et al. analysierten auch Patienten mit niedrigem Risikoprofil. Da in dem Patientenkollektiv jedoch bei keinem der 11 Patienten mit niedrigem Risiko Metastasen nachgewiesen wurden, wurde ein Mehrwert für Patienten dieser Risikoklasse weitgehend ausgeschlossen (70). Wong et al. konnten mit 2 Patienten in der niedrigen Risikogruppe ebenfalls kein relevantes Fazit ableiten (42). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten dennoch bei 20% der Patienten Metastasen in einem kleinen Patientenkollektiv von 5 Patienten der niedrigen Risikogruppe. Der Mehrwert für Patienten der

niedrigen Risikogruppe bleibt somit weitgehend diskutabel. Für die niedrige Risikoklassifizierung nach D'Amico wurden bislang keine breiten Studien durchgeführt.

Insgesamt waren hohe SUV_{max} -Werte des Primärtumors mit höheren PSA-Werten, ausgeprägter Metastasierung und höheren Tumorgraden assoziiert. Für hohe SUV_{max} -Werte des Primärtumors lässt sich eine schlechtere Prognose schließen als für Patienten mit niedrigen SUV_{max} -Werten. Bei Berechnung der SUV_{max} -Werte des Primärtumors der Patienten ohne Metastasen, stellten Ergül et al. einen Mittelwert von 16,1 im Vergleich zu einem Mittelwert von 10,51 in dieser Studie fest. Für Patienten mit Metastasen dokumentierten Ergül et al. für den SUV_{max} -Wert der Prostata einen Mittelwert von 28,7 und diese Studie einen Wert von 17,44. Die Ergebnisse von Cytawa et al. zeigten, dass die durchschnittlichen SUV_{max} -Werte des Primärtumors deutlich höher bei Patienten mit Lymphknotenmetastasen (mean SUV_{max} 24,9) waren, als bei Patienten ohne Lymphknotenmetastasen (mean SUV_{max} 14,1). Für Patienten mit Knochenmetastasen bestätigte sich kein erhöhtes Uptake im Vergleich zu Patienten ohne Knochenmetastasen. Korrelationen zwischen dem SUV_{max} mit dem Gleason Score sowie den PSA-Werten zeigten in den Auswertungen von Cytawa et al. schwache Korrelationen (70). Bei Betrachtung der Frage, ob die Höhe des SUV_{max} (des Primärtumors) mit der Höhe des PSA-Wertes korreliert, wurde in der vorliegenden Arbeit eine sehr schwache Korrelation festgestellt. Allerdings war ein kontinuierlicher Anstieg zu beobachten. Uprimny et al. analysierten ebenfalls bei einem Kollektiv von 90 Patienten die SUV_{max} -Werte. Sie teilten bei der Auswertung die Patienten in 2 Gruppen und verglichen die Mittelwerte der SUV_{max} -Werte von Patienten mit PSA-Werten unter 10 ng/ml und über 10 ng/ml. Die Ergebnisse von Uprimny et al. ergaben für Patienten mit PSA-Werten unter 10 ng/ml einen Mittelwert von 10,2 im Vergleich zu 21,0 für PSA-Werte über 10 ng/ml (69). Aus den Ergebnissen dieser Arbeiten lässt sich schlussfolgern, dass Primärtumore von Patienten mit steigenden PSA-Werten höhere Traceranreicherungen aufweisen. Sowohl die Arbeit von Uprimny et al. als auch diese Arbeit konnten bestätigen, dass ein höherer PSA-Wert im Allgemeinen eine höhere Akkumulation des Tracers im Primärtumor bedingt. Die Korrelation zwischen der Höhe des Gleason Score und des SUV_{max} zeigte eine geringe Korrelation in der vorliegenden Arbeit. Bei höheren Gleason Scores von 9 oder 10, unterschied sich der Mittelwert des SUV_{max} zwischen der Arbeit von Uprimny et al. und der vorliegenden Arbeit. Uprimny et al. errechneten insgesamt deutlich höhere Mittelwerte des SUV_{max} für Patienten mit hohen Gleason Scores von 9 und 10 als die Analysen dieser Arbeit.

Bei Betrachtung des Tracer Uptakes im Vergleich mehrerer Studienergebnisse der aktuellen Literatur wurde festgestellt, dass der Primärtumor bei manchen Patienten nur

wenig ^{68}Ga -PSMA-11 Uptake zeigte. Meyrick et al. beschrieben einen Anteil von 7%, Wong et al. stellten ebenfalls 7% fest (42). Cytawa et al. dokumentierten einen Anteil von 9,5 % des untersuchten Patientenkollektivs, in dem sich kein Uptake des Tracers zeigte. Die meisten Patienten der Studie von Cytawa et al., die keinen Tracer aufnahmen, hatten einen Gleason Score von 7, jedoch war auch bei wenigen Patienten mit hohem Gleason Score von 8 (n=1) und 9 (n=2) kein Uptake des Tracers festzustellen (70). Kuten et al. und Ferraro et al. beschrieben einen Anteil von 3 %, der kein Uptake zeigte (71, 76). Für diesen Teil der Patienten hat die ^{68}Ga -PSMA-11 PET Untersuchung ebenfalls eine hohe Relevanz, da diese wahrscheinlich aggressiveren Tumore aufweisen (72).

Obwohl die vorliegende Arbeit keine Schlüsse zu der prognostischen Wertigkeit des Alters im Hinblick auf die Aggressivität der Tumorerkrankung zulässt, kam eine Arbeit mit einem großen Patientenkollektiv von 116.796 Patienten dennoch zu interessanten Ergebnissen: Das Alter hat einen Einfluss auf die 10-Jahres-Überlebensrate. So wurde bei Patienten unter 60 Jahren eine 10-Jahres-Überlebensrate von 90,2% festgestellt, für Patienten zwischen 60 und 70 Jahren von 88,5% und für Patienten über 70 Jahren von 78,7% (73). Die 10-Jahres-Überlebensrate wird natürlich auch von anderen Erkrankungen beeinflusst, die mit höherem Lebensalter zunehmen. Bezüglich des Alters des von Ergül et al. untersuchten Patientenkollektivs lag der Mittelwert bei 63 Jahren (47-88) bei einem Patientenkollektiv von 78 Patienten und einem Anteil von 51,2 % von Patienten mit metastasiertem Tumor. Der errechnete Mittelwert für das Alter der Patienten in der vorliegenden Studie war mit 70 Jahren höher (49-84). Ebenfalls war der Anteil der Patienten mit Metastasen mit 58% höher als bei den untersuchten Patientendaten von Ergül et al. Der höhere Anteil an Patienten mit Metastasen dieser Studie ist möglicherweise durch das höhere Durchschnittsalter zu erklären, obwohl die Daten dieser Studie für Patienten mit aggressiveren Tumoren (höherem Gleason Score) kein deutlich erhöhtes Alter aufwiesen (74).

Die Arbeit von Cytawa et al. berücksichtigte histopathologische Korrelationen bei den Berechnungen in einer retrospektiven Arbeit. Bei den Patienten mit therapie-naiven und neu diagnostizierten Prostatakarzinomen wurde im initialen Staging eine ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT durchgeführt. Eine Bestimmung der Sensitivität, Spezifität, positiven prädiktiven Wertes, negativen prädiktiven Wertes und Richtigkeit der Lymphknotenmetastasen zeigte folgende Prozentzahlen für die genannten Auswertungen: 35%, 98,4%, 63,6%, 95% und 93%. Die niedrige Sensitivität war durch die hohe Anzahl von Mikrometastasen beeinflusst. Die meisten im PSMA-PET/CT nicht erkannten Lymphknoten waren in der

Region der Arteria iliaca interna und der fossa obturatoria lokalisiert (70). Trotz der Berechnung der niedrigen Sensitivität dieser Studie, empfehlen Cytawa et al. das Staging mittels PSMA PET/CT bei Patienten mit mittlerem und hohem Risikoprofil.

In dieser Arbeit wurde zwar nicht die konventionelle Bildgebung mittels Computertomographie und Skelettszintigraphie mit der PSMA PET/CT verglichen, jedoch konnte in der Arbeit von Kuten et al. gezeigt werden, dass die PSMA PET/CT der Kombination aus Computertomographie und Skelettszintigraphie überlegen ist. Kuten et al. analysierten das Staging der ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT bei 137 Patienten mit neu diagnostizierten Prostatakarzinomen der mittleren und hohen Risikoklasse nach D'Amico. Bei insgesamt 25,5 % der 137 Patienten beider Risikogruppen wurden im Staging Metastasen nachgewiesen. Die Ergebnisse von Kuten et al. zeigten einen interessanten Vergleich zwischen den Auswertungen der ^{68}Ga -PSMA PET/CT und den Auswertungen der Skelettszintigraphie mittels $^{99\text{mTc}}$ -MDP, da bei 27 Patienten beide Untersuchungen innerhalb eines Zeitintervalls von unter 2,2 Monaten durchgeführt wurden. 26 Läsionen bei 15 Patienten, die auffällig für Knochenmetastasen waren, wurden im PSMA PET/CT detektiert. Nur 8 der 26 im PSMA PET/CT auffälligen Läsionen wurden auch in der Skelettszintigraphie erkannt. Wiederum 13 Läsionen waren in der Skelettszintigraphie auffällig, die sich nicht im PSMA PET/CT zeigten. 9 der 13 Läsionen waren nach Korrelationen mit CT und MRT falsch-positiv (76). Die Daten der Arbeit von Kuten et al. bestätigen ebenfalls den hohen Stellenwert der PSMA PET/CT im Primärstaging, da mittels einer Untersuchung die Metastasierung detektiert werden kann. Die Auswertungen haben einen maßgeblichen Einfluss auf die weitere Therapieplanung. Außerdem bestätigen die Ergebnisse von Kuten et al. die Aussage von Ergül et al., dass die zusätzliche Durchführung einer Skelettszintigraphie nach PSMA PET/CT Aufnahme nicht notwendig ist (74).

Die Analysen von Ferraro et al. und Wong et al. untersuchten ebenfalls in einem Vergleich zwischen konventioneller Bildgebung und PSMA PET/CT den Einfluss des ^{68}Ga -PSMA-11 PET Stagings auf das Management der Patienten. Die meisten Patienten waren in die mittlere oder hohe Risikoklassifizierung eingeteilt. Bei den Untersuchungen von Ferraro et al. wurden in einem interdisziplinären Tumorboard hypothetische Therapieplanungen abhängig von den klinischen Informationen und der konventionellen Bildgebung festgelegt. Die resultierenden Empfehlungen wurden dann mit den Empfehlungen, basierend auf dem Staging mittels ^{68}Ga -PSMA-11 PET und den klinischen Daten, gegenübergestellt. Insgesamt konnten in dem Vergleich bei 36% der Patienten durch Informationen der ^{68}Ga -PSMA-11 PET Untersuchung, zusätzliche Informationen im Hinblick auf die Detektion weiterer Tumorkläsionen aufgezeigt werden. In den meisten Fällen

(bei 17% der Patienten) wurden Lymphknotenmetastasen und in 9% Knochenmetastasen in der PSMA PET/CT detektiert, die nicht in der konventionellen Bildgebung erkannt wurden. Für insgesamt 32 Patienten (27%) bedeuteten die zusätzlichen Informationen eine Änderung der Therapieempfehlung, für 14% beinhalteten die empfohlenen Änderungen Anpassungen der Therapien und für 13% war die initial geplante Therapie nach leitliniengerechter Therapieempfehlung nicht mehr die beste Therapieoption. Auch die Ergebnisse von Wong et al. zeigten Veränderungen des Stagings nach Analyse der konventionellen Bildgebung und der PSMA PET/CT. Wong et al. dokumentierten eine Änderung des Stagings bei 28% der Patienten sowie eine Änderung des Managements bei 18% der Patienten. Bei Berechnung der Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit der Lymphknotenmetastasen der analysierten Patientendaten von Wong et al. wurden Werte von 65,9% für die Sensitivität, 98,9% für die Spezifität und 88,5% für die Genauigkeit beschrieben. Für die konventionelle Bildgebung wurden für die Sensitivität 43,9%, für die Spezifität 85,4% und für die Genauigkeit 72,3% angegeben. Es erfolgte jedoch keine histopathologische Korrelation (42). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen hohen Gleason Scores und einem Anstieg des Einflusses auf das Therapiemanagement konnte durch die Ergebnisse von Ferraro et al. nicht bestätigt werden. Durch die verbesserte diagnostische Genauigkeit können die Patienten dennoch hinsichtlich der Therapieplanung profitieren. So können beispielsweise vor allem Patienten mit Lymphknotenmetastasen im Primärstaging im Hinblick auf eine Strahlentherapie mit einem erweiterten Bestrahlungsfeld therapiert oder das Operationsfeld bei geplanter Prostatektomie angepasst werden (42). Die Ergebnisse von Ferraro et al. legen nahe, dass vor allem Patienten mit hohem Risiko nach D'Amico Score von einem initialen Staging mittels ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT hinsichtlich der Therapieplanung profitieren (71). Wong et al. bestätigen auch den Einfluss auf das Therapiemanagement für Patienten mit mittlerer Risikoklassifikation (42).

5.1 Einschränkungen dieser Studie

Die relativ geringe Anzahl von 72 Patienten ist der Tatsache geschuldet, dass zum Zeitpunkt der Datenerhebung eine PSMA PET/CT Untersuchung für Patienten mit bioptisch gesichertem Prostatakarzinom nicht standardisiert im Primärstaging durchgeführt wurde. Somit war die Anzahl der untersuchten Patienten im initialen Staging deutlich geringer als die Anzahl der untersuchten Patienten mit biochemischem Rezidiv. Es wurden alle Patienten, die eine Rezidiv Diagnostik erhielten oder weitere in der Methodik aufgeführten Kriterien nicht erfüllten, ausgeschlossen. Außerdem ist das retrospektive Design der Arbeit als Einschränkung dieser Studie zu nennen. Aktuell gibt es nur wenig Daten aus randomisierten kontrollierten Studien, die die Daten dieser Arbeit unterstützen (59). Darum sollten zur Bestätigung der vorliegenden Ergebnisse weitere randomisierte kontrollierte Studien erfolgen, um die Ergebnisse dieser Arbeit zu verifizieren.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist, dass die Untersuchungen an zwei verschiedenen Standorten mit Geräten verschiedener Hersteller erfolgten. Aufgrund der Durchführung von Phantomstudien, die auf dem Standard der National Electrical Manufacturers Association NU2-2001 basieren, sind die Ergebnisse jedoch vergleichbar.

Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass keine histopathologische Korrelation der im PET/CT detektierten Metastasen erfolgte und somit keine Sensitivitäten oder Spezifitäten bestimmt werden konnten. Aufgrund des retrospektiven Ansatzes war die histopathologische Korrelation bei unvollständiger Daten nicht zielführend. In anderen Studien wurde jedoch bereits gezeigt, dass die Sensitivitäten und Spezifitäten der PET/CT insgesamt sehr hoch sind (58, 70). Weitere Studien mit einem größeren Patientenkollektiv sind nötig, um einen besseren Überblick über die Patienten mit bioptisch gesicherten Prostatakarzinom aller Risikoklassifizierungen zu generieren. Vor allem Patienten, die nach D'Amico in die niedrige Risikoklassifizierung eingestuft werden, sollten genauer betrachtet werden, da in dieser Studie mit 5 Patienten nur eine limitierte Patientenzahl berücksichtigt wurde. Außerdem ergaben sich nach Literaturrecherche der aktuellen Studienergebnisse, die sich mit ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT Untersuchungen bei Patienten mit Prostatakarzinomen im Primärstaging beschäftigten, keine Empfehlungen für die Durchführung einer PET/CT bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil (42, 70).

5.2 Ausblick

PET/MRT Scans können in Zukunft in der Diagnostik von Patienten mit diagnostiziertem Prostatakarzinom an Bedeutung gewinnen. Im Vergleich zur PET/CT ist die geringere Strahlenbelastung für die Patienten, die bessere Beurteilung von Weichteilstrukturen und eine bessere Differenzierung zwischen benignem und malignem Gewebe hervorzuheben. Aufgrund der hohen Sensitivität der MRT-Bildgebung für den Primärtumor kann die Kombination aus PET und MRT die Diagnostik verbessern. Eiber et al. zeigten eine Detektionsrate von 98% für die Erkennung des Primärtumors mit PET/MRT Scans bei 53 untersuchten Patienten (66% für MRT allein, 92% für PET allein). Sie konnten außerdem zeigen, dass mit Durchführung der PET/MRT Untersuchung die diagnostische Genauigkeit für Patienten mit geplanter Prostatektomie verbessert wird (57). Weitere wichtige diagnostische Hinweise zeigten sich für die PET/MRT bei Patienten mit negativen Biopsien und hohem Verdacht auf ein Prostatakarzinom (77). Civelek et al. stellten ebenfalls fest, dass man PET/MRT Untersuchungen in die Beurteilung und die Therapieplanung von Patienten mit Prostatakarzinomen integrieren könnte (78).

Welchen Einfluss eine bessere Bildgebung auf das Überleben bzw. die Sterblichkeit hat, ist aktuell vor allem aufgrund der sehr langen Überlebenszeiten bei Patienten mit niedrigem und mittlerem Risiko noch nicht bekannt. In den nächsten Jahren könnten Auswertungen bezüglich der Sterblichkeit die Empfehlungen beeinflussen (35).

Künstliche Intelligenz könnte in Zukunft auch bei der Analyse von PET/CT Untersuchungen eine Hilfestellung bei der Auswertung von karzinomverdächtigen Herden der Prostata sowie Metastasen bieten. Für die Analyse von mpMRT Untersuchungen der Prostata ist der Einsatz von künstlicher Intelligenz bereits in aktuellen Forschungsprojekten in Entwicklung (35). Die aktuelle Forschungsarbeit von Solari et al. zeigte vor allem für PSMA PET und apparent diffusion coefficient Radiomics einen Mehrwert in den Auswertungen, um mithilfe der Analysen vor Prostatektomie den postoperativen Gleason Score abzuschätzen. Diese Informationen sind wichtig, da die Aggressivität des Tumors vor Operation oft unterschätzt wird und der Gleason Score bei Biopsieentnahme oft vom finalen Gleason Score des Operationsresektats abweicht (79).

In dieser Arbeit wurde der Stellenwert der ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT beleuchtet. Im klinischen Standard haben sich darüber hinaus auch Flour-18 markierte Radiopharmaka bewährt. Aktuell sind vor allem ^{18}F DCFPyL und ^{18}F -PSMA-1007 zu erwähnen, die sich in Zukunft ebenfalls im Primärstaging etablieren können. Als ein wesentlicher Vorteil dieser Radiopharmaka ist zu nennen, dass die Elimination nicht über die Nieren, sondern überwiegend über die Leber erfolgt. Der Lokalbefund ist somit besser beurteilbar, da die

Harnblase nicht überstrahlt. Ein weiterer Vorteil der Flour-18 markierten Radiopharmaka ist außerdem die längere Halbwertszeit, die bei den Aufnahmen mehr Flexibilität und somit Vorteile bei der Produktion und Logistik ermöglicht (80). Ein direkter Vergleich der ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT und der ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT bei Patienten mit mittlerer und hoher Risikoklassifikation nach D'Amico zeigten vergleichbare Ergebnisse nach Durchführung beider Untersuchungen innerhalb eines Zeitraums von 2 Wochen (81).

Der Ausbau der Verfügbarkeit der PET-Bildgebung in weiteren Zentren kann in den nächsten Jahren die Diagnostik bei der Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinomen verbessern.

5.3 Schlussfolgerung

In dieser Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass die PSMA PET/CT einen hohen Stellenwert im Primärstaging bei Patienten mit Prostatakarzinomen hat. Weitgehend übereinstimmend mit den Studienergebnissen der aktuellen Literatur, konnte in der vorliegenden Arbeit für das Primärstaging mit der ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT eine hohe Detektionsrate sowohl für den Primärtumor als auch für Lymphknotenmetastasen festgestellt werden (71). Ferner werden hohe Detektionsraten für Knochenmetastasen beschrieben, weshalb die Durchführung einer Skelettszintigraphie nicht zusätzlich erforderlich ist (74, 76). Wie in anderen Studien bereits beschrieben und laut Leitlinie empfohlen, kann die Hybrid-Bildgebung in Zukunft die konventionelle Bildgebung nicht nur ersetzen, sondern auch die Genauigkeit des Stagings für die Therapieplanung signifikant verbessern (22, 35, 72, 82).

6. Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Tumorerkrankung des Mannes. In den nächsten Jahren ist aufgrund des demographischen Wandels mit einem Anstieg der Fallzahlen zu rechnen. Um die optimale Diagnostik und Therapieplanung für die betroffenen Patienten zu ermöglichen, ist die kombinierte Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT) unter Anwendung des Radionuklids ^{68}Ga -PSMA-11 in der Primärdiagnostik der Diagnostik mittels Computertomographie und Knochenszintigrafie laut Studien überlegen.

Das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv aus der Datenbank der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität in München umfasst 72 Patienten, welche die Diagnose eines bioptisch gesicherten Prostatakarzinoms erhielten. Die Auswertungen dieser Arbeit ergaben eine schwache bis moderate Korrelation für die Höhe des PSA-Wertes und der Ausbreitung des Tumors. Für die Korrelation der Höhe des Gleason Scores und der Ausbreitung des Tumors wurde eine moderate bis starke Korrelation festgestellt. Die Höhe des SUV_{max} als Uptake Parameter in der PET korrelierte in dem vorliegenden Kollektiv nur schwach mit der Höhe des PSA-Wertes und gering mit der Höhe des Gleason Scores. Patienten mit Metastasen hatten durchschnittlich einen höheren SUV_{max} im Primärtumor (Mittelwerte von 17,44 im Vergleich zu 10,51) als Patienten ohne Metastasen. Das Alter der Patienten konnte im untersuchten Patientenkollektiv nicht als prädiktiver Faktor für die Detektion von Metastasen identifiziert werden. Bei Einteilung der Patienten nach dem D'Amico Score wurden Patienten anhand des PSA-Wertes, des Gleason Scores und des Primärtumors in 3 Risikogruppen klassifiziert. Bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil wurden in 20% der Fälle Metastasen entdeckt, bei Patienten mit mittlerem Risiko in 39% der Fälle und für die Gruppe mit hohem Risiko in 69% der Fälle. Dabei wurden bei 1 von 5 Patienten in der Gruppe mit niedrigem Risiko Lymphknotenmetastasen gefunden. In der Gruppe mit mittlerem Risiko (18 Patienten) waren bei 3 Patienten nur Lymphknotenmetastasen, bei 2 Patienten nur Knochenmetastasen und bei ebenfalls 2 Patienten sowohl Knochen- als auch Lymphknotenmetastasen zu finden. Von den 49 Patienten in der Hochrisikogruppe wurden bei 17 Patienten nur Lymphknotenmetastasen detektiert, bei 4 Patienten nur Knochenmetastasen, bei 9 Patienten Knochen- und Lymphknotenmetastasen und bei 4 Patienten Lymphknoten-, Knochen und zusätzlich Lungen- oder Weichteilmetastasen.

Durch andere Arbeitsgruppen konnte sowohl in retrospektiven als auch in prospektiven Arbeiten gezeigt werden, dass die PSMA PET/CT eine verbesserte Diagnostik ermöglicht. Die diagnostische Überlegenheit konnte auch in Studien belegt werden, die direkte

Vergleiche zwischen konventioneller Bildgebung und Bildgebung mittels PSMA PET/CT durchführten. Arbeiten, die histopathologische Korrelationen mit den im PSMA PET/CT detektierten Lymphknotenmetastasen durchführten, bestätigten die hohe Spezifitäten (98,4%) bei der Auswertung der Daten. Die Studienergebnisse der aktuellen Literatur zeigen höhere SUV_{max} -Werte bei Patienten mit Metastasen im Vergleich zu Patienten mit nicht-metastasierten Tumoren auf. Die in dieser Arbeit analysierten Studien unterstützen die Durchführung der PSMA PET/CT im initialen Staging bei Patienten mit biopsisch gesichertem Prostatakarzinom und hoher Risikoklassifikation. Viele Studien empfehlen auch bei Patienten mit mittlerer Risikoklassifikation ein Staging mittels PSMA PET/CT. Die aktuelle Leitlinie empfiehlt das initiale Staging mit der PSMA PET/CT bei Patienten mit High-Risk Tumoren. Die Auswertung weiterer Daten könnte in Zukunft bestätigen, dass auch Patienten mit einer niedrigen Risikoklassifizierung nach D'Amico im initialen Staging mittels PET/CT untersucht werden sollten. Ferner um zu bestätigen, dass sich das Outcome der Patienten aufgrund der optimierten Bildgebung mittels PET/CT im Primärstaging im Vergleich zur Diagnostik nach konventioneller Bildgebung verbessert.

Literaturverzeichnis

1. Hakenberg OW. *Ärzteblatt.de*. Prostatakarzinom: Kein harmloser Alterskrebs. 2020; 117(33-34).
2. Krebs in Deutschland für 2017/2018. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Berlin, 2021;13 (106-109).
3. Destatis SB. Bevölkerungsentwicklung bis 2060 [updated 2018. Available from: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungBundeslaender2060_Aktualisiert.html.
4. Haas GP, Delongchamps N, Brawley OW, Wang CY, de la Roza G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies. *Can J Urol*. 2008;15(1):3866-71.
5. Hemminki K, Sundquist J, Bermejo JL. How common is familial cancer? *Annals of Oncology*.2007;19:163-7.
6. Schmelz H, Sparwasser C, Weidner W. *Facharztwissen Urologie*: Springer; 2014.
7. Kimura T. East meets West: ethnic differences in prostate cancer epidemiology between East Asians and Caucasians. *Chin J Cancer*. 2012;31(9):421-9.
8. Masko EM, Allott EH, Freedland SJ. The relationship between nutrition and prostate cancer: is more always better? *Eur Urol*. 2013;63(5):810-20.
9. Fair WR, Fleshner NE, Heston W. Cancer of the prostate: a nutritional disease? *Urology*. 1997;50(6):840-8.
10. Wilt TJ, MacDonald R, Hagerty K, Schellhammer P, Kramer BS. Five-alpha-reductase Inhibitors for prostate cancer prevention. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(2):CD007091.
11. Perdana NR, Mochtar CA, Umbas R, Hamid AR. The Risk Factors of Prostate Cancer and Its Prevention: A Literature Review. *Acta Med Indones*. 2016;48(3):228-38.
12. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology*. 2002;60(1):78-83.
13. Zhang SJ, Qian HN, Zhao Y, Sun K, Wang HQ, Liang GQ, et al. Relationship between age and prostate size. *Asian J Androl*. 2013;15(1):116-20.
14. Humphrey PA. *Histopathology of Prostate Cancer*. Cold Spring Harb Perspect Med. 2017;7(10).
15. Attenberger U, Ritter M, Wenz F. *MR- und PET-Bildgebung der Prostata*. Berlin: Springer; 2017. 20-55.
16. Sehn JK. Prostate Cancer Pathology: Recent Updates and Controversies. *Mo Med*. 2018;115(2):151-5.
17. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, 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):244-52.
18. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998;280(11):969-74.

19. Cooperberg MR, Broering JM, Carroll PR. Risk assessment for prostate cancer metastasis and mortality at the time of diagnosis. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(12):878-87.
20. Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol.* 2000;31(5):578-83.
21. Jimenez-Andrade JM, Mantyh WG, Bloom AP, Ferng AS, Geffre CP, Mantyh PW. Bone cancer pain. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1198:173-81.
22. Onkologie L. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms [Available from: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf].
23. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract.* 2003;16(2):95-101.
24. Merriel SWD, Funston G, Hamilton W. Prostate Cancer in Primary Care. *Adv Ther.* 2018;35(9):1285-94.
25. Lilja H, Cronin AM, Dahlin A, Manjer J, Nilsson PM, Eastham JA, et al. Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20 to 30 years later with a single measure of prostate-specific antigen at or before age 50. *Cancer.* 2011;117(6):1210-9.
26. Pezaro C, Woo HH, Davis ID. Prostate cancer: measuring PSA. *Intern Med J.* 2014;44(5):433-40.
27. Kindermann W, Lehmann V, Herrmann M, Loch T. [Influencing of the PSA concentration in serum by physical exercise (especially bicycle riding)]. *Urologe A.* 2011;50(2):188-96.
28. Antenor JA, Han M, Roehl KA, Nadler RB, Catalona WJ. Relationship between initial prostate specific antigen level and subsequent prostate cancer detection in a longitudinal screening study. *J Urol.* 2004;172(1):90-3.
29. Filella X, Fernandez-Galan E, Fernandez Bonifacio R, Foj L. Emerging biomarkers in the diagnosis of prostate cancer. *Pharmgenomics Pers Med.* 2018;11:83-94.
30. Dybos SA, Flatberg A, Halgunset J, Viset T, Rolfseng T, Kvam S, et al. Increased levels of serum miR-148a-3p are associated with prostate cancer. *APMIS.* 2018;126(9):722-31.
31. Fujita K, Nonomura N. Urinary biomarkers of prostate cancer. *Int J Urol.* 2018;25(9):770-9.
32. Harris R, Lohr KN. Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2002;137(11):917-29.
33. Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, Padhani AR, Villeirs G, Macura KJ, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2. *Eur Urol.* 2019;76(3):340-51.
34. Wegelin O, van Melick HHE, Hooft L, Bosch J, Reitsma HB, Barentsz JO, 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? *Eur Urol.* 2017;71(4):517-31.
35. Schlemmer HP, Krause BJ, Schutz V, Bonekamp D, Schwarzenbock SM, Hohenfellner M. Imaging of Prostate Cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 2021;118(42):713-9.

36. Manikandan R, Qazi HA, Philip J, Mistry R, Lamb GH, Woolfenden KA, et al. Routine use of magnetic resonance imaging in the management of T(1c) carcinoma of the prostate: is it necessary? *J Endourol.* 2007;21(10):1171-4.
37. Nogueira L, Wang L, Fine SW, Pinochet R, Kurta JM, Katz D, et al. Focal treatment or observation of prostate cancer: pretreatment accuracy of transrectal ultrasound biopsy and T2-weighted MRI. *Urology.* 2010;75(2):472-7.
38. Turkbey B, Pinto PA, Mani H, Bernardo M, Pang Y, McKinney YL, et al. Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection--histopathologic correlation. *Radiology.* 2010;255(1):89-99.
39. Schieda N, Al-Dandan O, Shabana W, Flood TA, Malone SC. Is primary tumor detectable in prostatic carcinoma at routine contrast-enhanced CT? *Clin Imaging.* 2015;39(4):623-6.
40. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol.* 2014;43(11):1503-13.
41. Harsini S, Fallahi B, Karamzade Ziarati N, Razi A, Amini E, Emami-Ardekani A, et al. A Prospective Study on [(68)Ga]-PSMA PET/CT Imaging in Newly Diagnosed Intermediate- and High-Risk Prostate Cancer. *Asia Ocean J Nucl Med Biol.* 2021;9(2):101-10.
42. Wong HS, Leung J, Bartholomeusz D, Sutherland P, Le H, Nottage M, et al. Comparative study between (68) Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography and conventional imaging in the initial staging of prostate cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2018.
43. Sebesta EM, Anderson CB. The Surgical Management of Prostate Cancer. *Semin Oncol.* 2017;44(5):347-57.
44. Kim YJ, Cho KH, Pyo HR, Lee KH, Moon SH, Kim TH, et al. Radical prostatectomy versus external beam radiotherapy for localized prostate cancer: Comparison of treatment outcomes. *Strahlenther Onkol.* 2015;191(4):321-9.
45. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(18):1708-17.
46. Stish BJ, Davis BJ, Mynderse LA, McLaren RH, Deufel CL, Choo R. Low dose rate prostate brachytherapy. *Transl Androl Urol.* 2018;7(3):341-56.
47. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011;377(9768):813-22.
48. Nguyen-Nielsen M, Borre M. Diagnostic and Therapeutic Strategies for Prostate Cancer. *Semin Nucl Med.* 2016;46(6):484-90.
49. Fendler WP, Reinhardt S, Ilhan H, Delker A, Boning G, Gildehaus FJ, et al. Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after 177Lu-PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncotarget.* 2017;8(2):3581-90.
50. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, Haberkorn U, Schafers M, Essler M, et al. German Multicenter Study Investigating 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med.* 2017;58(1):85-90.
51. Gasch C, Duwel C, Kopka K, Kratochwil C, Vinsensia M, Eiber M, et al. [Significance of PSMA imaging in prostate cancer]. *Urologe A.* 2017;56(1):3-12.

52. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Hadaschik BA, 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. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(4):486-95.
53. Mannweiler S, Amersdorfer P, Trajanoski S, Terrett JA, King D, Mehes G. Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate carcinoma with distant metastasis. *Pathol Oncol Res*. 2009;15(2):167-72.
54. Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, Vali R, Waldenberger P, Stoiber F, et al. 18F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology*. 2010;254(3):925-33.
55. Schreiter V, Reimann C, Geisel D, Schreiter NF. Nuclear Medicine Imaging of Prostate Cancer. *Rofo*. 2016;188(11):1037-44.
56. Alipour R, Azad A, Hofman MS. Guiding management of therapy in prostate cancer: time to switch from conventional imaging to PSMA PET? *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1-14.
57. Eiber M, Weirich G, Holzapfel K, Souvatzoglou M, Haller B, Rauscher I, et al. Simultaneous (68)Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI Improves the Localization of Primary Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2016;70(5):829-36.
58. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, et al. Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *J Urol*. 2016;195(5):1436-43.
59. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, 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. *Lancet*. 2020;395(10231):1208-16.
60. Donswijk ML, van Leeuwen PJ, Vegt E, Cheung Z, Heijmink S, van der Poel HG, et al. Clinical impact of PSMA PET/CT in primary prostate cancer compared to conventional nodal and distant staging: a retrospective single center study. *BMC Cancer*. 2020;20(1):723.
61. Kopp J, Kopp D, Bernhardt E, Manka L, Beck A, Gerullis H, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT based primary staging and histological correlation after extended pelvic lymph node dissection at radical prostatectomy. *World J Urol*. 2020;38(12):3085-3090.
62. Petersen LJ, Nielsen JB, Langkilde NC, Petersen A, Afshar-Oromieh A, De Souza NM, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT compared with MRI/CT and diffusion-weighted MRI for primary lymph node staging prior to definitive radiotherapy in prostate cancer: a prospective diagnostic test accuracy study. *World J Urol*. 2020;38(4):939-48.
63. Uprimny C. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT: the rising star of nuclear medicine in prostate cancer imaging? *Wien Med Wochenschr*. 2019;169(1-2):3-11.
64. Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive (68)Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016;70(6):926-37.
65. Kuppermann D, Calais J, Marks LS. Imaging Prostate Cancer: Clinical Utility of Prostate-Specific Membrane Antigen. *J Urol*. 2022;207(4):769-78.

66. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Calais J, Ceci F, et al. PSMA PET/CT: joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2023;50(491-501):1-21.
67. van der Sar ECA, Lavalaye J, Braat A, de Klerk JMH, Lam M, de Keizer B. [PSMA PET, an important addition in prostate cancer diagnostics]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2023;167.
68. Bukavina L, Luckenbaugh AN, Hofman MS, Hope T, Kamran SC, Murphy DG, et al. Incorporating Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Management Decisions for Men with Newly Diagnosed or Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2022;83(6):521-533.
69. Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, Fritz J, von Guggenberg E, Kendler D, 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):941-9.
70. Cytawa W, Seitz AK, Kircher S, Fukushima K, Tran-Gia J, Schirbel A, et al. (68)Ga-PSMA I&T PET/CT for primary staging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(1):168-77.
71. Ferraro DA, Garcia Schuler HI, Muehlematter UJ, Eberli D, Muller J, Muller A, et al. Impact of (68)Ga-PSMA-11 PET staging on clinical decision-making in patients with intermediate or high-risk prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(3):652-64.
72. Meyrick DP, Asokendaran M, Skelly LA, Lenzo NP, Henderson A. The role of 68Ga-PSMA-I&T PET/CT in the pretreatment staging of primary prostate cancer. *Nucl Med Commun*. 2017;38(11):956-63.
73. Clark R, Vesprini D, Narod SA. The Effect of Age on Prostate Cancer Survival. *Cancers (Basel)*. 2022;14(17).
74. Ergul N, Yilmaz Gunes B, Yucetas U, Toktas MG, Cermik TF. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in Newly Diagnosed Prostate Adenocarcinoma. *Clin Nucl Med*. 2018;43(12):422-427.
75. Has Simsek D, Sanli Y, Engin MN, Erdem S, Sanli O. Correction to: Detection of metastases in newly diagnosed prostate cancer by using 68Ga-PSMA PET/CT and its relationship with modified D'Amico risk classification. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(5):1701-5.
76. Kuten J, Mabeesh NJ, Lerman H, Levine C, Barnes S, Even-Sapir E. Ga-PSMA PET/CT Staging of Newly Diagnosed Intermediate- and High-Risk Prostate Cancer. *Isr Med Assoc J*. 2019;21(2):100-4.
77. Maurer T, Gesterkamp H, Nguyen N, Westenfelder K, Gschwend JE, Budaus L, et al. [68Ga-PSMA-11 PET/mpMRI for local detection of primary prostate cancer in men with a negative prior biopsy]. *Aktuelle Urol*. 2021;52(2):143-8.
78. Civelek AC. (68)Ga-PSMA-11 PET: Better at Detecting Prostate Cancer than Multiparametric MRI? *Radiology*. 2018;289(3):738-739.
79. Solari EL, Gafita A, Schachoff S, Bogdanovic B, Villagran Asiares A, Amiel T, et al. The added value of PSMA PET/MR radiomics for prostate cancer staging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(2):527-38.
80. Werner RA, Derlin T, Lapa C, Sheikbahaei S, Higuchi T, Giesel FL, et al. (18)F-Labeled, PSMA-Targeted Radiotracers: Leveraging the Advantages of Radiofluorination for Prostate Cancer Molecular Imaging. *Theranostics*. 2020;10(1):1-16.

81. Chandekar KR, Singh H, Kumar R, Kumar S, Kakkar N, Mittal BR, et al. Comparison of 18 F-PSMA-1007 PET/CT With 68 Ga-PSMA-11 PET/CT for Initial Staging in Intermediate- and High-Risk Prostate Cancer. *Clin Nucl Med.* 2023;48(1):e1-e8.

82. Schlemmer HP, Krause BJ, Schutz V, Bonekamp D, Schwarzenbock S, Hohenfellner M. Imaging of Prostate Cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 2021;118(42):713-9.

Danksagung

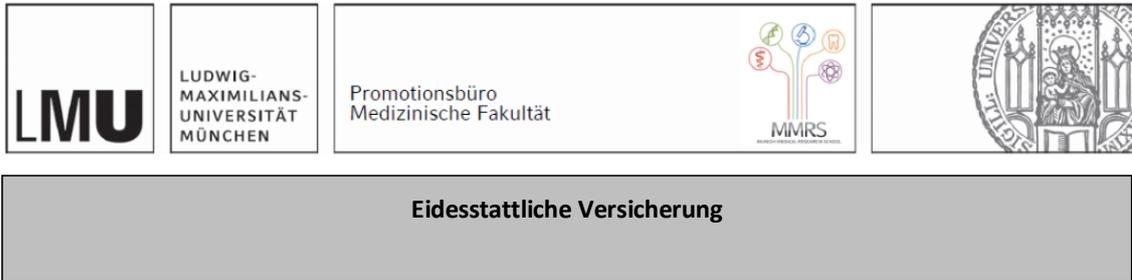
Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die mich während der Erstellung meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Harun Ilhan für die langwährende, professionelle fachliche Unterstützung und die Möglichkeit diese Arbeit in der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin zu absolvieren. Während der gesamten Zeit unterstützte er mich bei jeglichen Fragen und stand stets mit Geduld und gutem Rat zur Seite.

Darüber hinaus gilt mein besonderer Dank Herrn Univ.-Prof. Dr. Bartenstein, an dessen Institut ich meine Arbeit durchführen durfte.

Außerdem möchte ich mich vor allem bei meinen Eltern, meinen Großeltern, meinem Bruder und meinem Freund bedanken, die mich nicht nur bei meiner Dissertation, sondern auch während meines Studiums unterstützt haben.

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

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

„Stellenwert der ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT bei Patienten mit bioptisch gesichertem Prostatakarzinom“

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, 03.11.2023

Christina Theresa Ravens

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin

Lebenslauf