

Aus der
Klinik und Poliklinik für Radiologie
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München



**Das Prostatakarzinom: Validierung der Interrater- und Intrarater-
Reliabilität von PSMA-RADS 1.0 zur strukturierten Befundung in der
hybriden Bildgebung**

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

vorgelegt von
Franziska Nora Blom

aus
München

Jahr
2025

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Erstes Gutachten: Prof. Dr. Johannes Rübenthaler
Zweites Gutachten: Prof. Dr. Thomas Stocker
Drittes Gutachten: Prof. Dr. Rudolf Alexander Werner
weitere Gutachten:

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 23.10.2025

This work is licensed under CC BY 4.0
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Daten dieser Publikation wurden bereits publiziert:

Grawe F, Blom F, Winkelmann M, Burgard C, Schmid-Tannwald C, Unterrainer LM, Sheikh GT, Pfitzinger PL, Kazmierczak P, Cyran CC, Ricke J, Stief CG, Bartenstein P, Ruebenthaler J, Fabritius MP, Geyer T. Reliability and practicability of PSMA-RADS 1.0 for structured reporting of PSMA PET/CT scans in prostate cancer patients. Eur Radiol. 2024 Feb;34(2):1157-1166. doi: 10.1007/s00330-023-10083-7. Epub 2023 Aug 25. PMID: 37624414; PMCID: PMC10853294.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Zusammenfassung:.....	5
Abstract (English):.....	7
Abbildungsverzeichnis	9
Tabellenverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	12
1. Einleitung	15
1.1 Das Prostatakarzinom	15
1.1.1 Epidemiologie	15
1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren	15
1.1.3 Klinik, Früherkennung und Diagnostik.....	16
1.1.4 Anatomie, Prostatastanzbiopsie	18
1.1.5 Gleason-Score	18
1.1.6 TNM-Klassifikation	20
1.2 Staging und Theranostik	23
1.2.1 PSMA PET/CT.....	23
1.2.2 Grundlagen PSMA	23
1.2.3 Grundlagen PET/CT	24
1.3 Therapie des Prostatakarzinoms.....	25
1.4 Strukturierte Befundung	27
1.5 PSMA-RADS 1.0	28
2. Zielsetzung und Fragestellung.....	34
3. Material und Methoden	36
3.1 Studienkollektiv	36
3.2 Patientencharakteristika	37
3.3 Bildgebung	40
3.4 Studiendurchführung	41
3.4.1 Statistische Auswertung	43
4. Ergebnisse	44
4.1 Deskriptive Statistik	44
4.1.1 Insgesamt ausgewertete Zielläsionen	44
4.1.2 Identisch gewählte Zielläsionen	45

4.1.3	Beurteilung des Gesamt-Scan Scores	49
4.2	Reliabilitätsanalyse.....	53
4.2.1	Interrater-Reliabilität	53
4.2.2	Intrarater-Reliabilität	56
4.3	Patientenbeispiel	62
5.	Diskussion	64
5.1	Hinweis: PSMA-RADS Version 2.0	64
5.2	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	65
5.3	Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext	67
5.4	Einschränkungen der Studie	74
5.5	Fazit.....	76
	Literaturverzeichnis	77
	Danksagung	85
	Affidavit	86
	Publikation	87

Zusammenfassung:

Einleitung: PSMA-RADS Version 1.0 ist ein standardisiertes Befundungssystem zur Auswertung von Prostata-spezifischem Membranantigen-Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PSMA PET/CT) für Patienten mit Prostatakarzinom (PCa). Das Prostatakarzinom stellt die häufigste maligne Tumorerkrankung bei Männern in Deutschland dar. Eine präzise Diagnostik und Stadieneinteilung sind in der klinischen Praxis entscheidend. Strukturierte Befundungssysteme wie PSMA-RADS 1.0 ermöglichen eine einheitliche Klassifikation der Ergebnisse und gewinnen zunehmend an Bedeutung in der klinischen Anwendung. Im Rahmen dieser Dissertation wurde *Intra- und Interrater- Reliabilität* von PSMA-RADS 1.0 für vier Rater mit unterschiedlichem Erfahrungsniveau evaluiert. Ziel der Studie war die Validierung des Systems hinsichtlich seiner Anwendbarkeit in der klinischen Praxis.

Material und Methoden: PSMA PET/CT -Scans von 103 Patienten wurden unabhängig von vier Ratern mit unterschiedlichem Erfahrungsniveau gemäß den PSMA-RADS-1.0-Kriterien zu zwei Zeitpunkten ausgewertet. Zwischen den Auswertungen lag eine Karenzzeit von mindestens vier Wochen. Pro Scan wurden maximal fünf Zielläsionen frei gewählt und entsprechend den PSMA-RADS-1.0-Kriterien klassifiziert. Die Bewertung der einzelnen Läsionen sowie zusätzlich die Gesamtbewertung des Scans wurden dokumentiert. Die *Intra- und Interrater-Reliabilität* wurden mithilfe des Intraklassenkorrelationskoeffizienten (ICC) statistisch ausgewertet. Teile der Daten wurden in der 2024 publizierte Arbeit „Grawe F, Blom F, Winkelmann M, Burgard C, Schmid-Tannwald C, Unterrainer LM, Sheikh GT, Pfitzinger PL, Kazmierczak P, Cyran CC, Ricke J, Stief CG, Bartenstein P, Ruebenthaler J, Fabritius MP, Geyer T. Reliability and practicability of PSMA-RADS 1.0 for structured reporting of PSMA PET/CT scans in prostate cancer patients. *Eur Radiol.* 2024 Feb;34(2):1157-1166. doi: 10.1007/s00330-023-10083-7. Epub 2023 Aug 25. PMID: 37624414; PMCID: PMC10853294“ bereits veröffentlicht.

Ergebnisse: Das System PSMA-RADS 1.0 zeigte eine exzellente *Interrater-Reliabilität* für die Klassifizierung der Gesamt-Scans (ICC \geq 91%) sowie für einzelne

Organsysteme (ICC \geq 93%). Die *Intrarater-Übereinstimmung* stellte sich unabhängig vom Erfahrungsniveau der Rater als exzellent heraus, sowohl für die Beurteilung der Gesamt-Scans (ICC \geq 86%) als auch für einzelne Kompartimente (ICC \geq 95%).

Schlussfolgerung: PSMA-RADS 1.0 erweist sich als zuverlässiges System zur standardisierten Auswertung von PSMA PET/CT-Untersuchungen. Die hohe Übereinstimmung zwischen den Ratern unterstreicht das Potenzial des Systems, einen einheitlichen Ansatz zur Diagnosestellung und Behandlungsplanung für Patienten mit Prostatakarzinom darzustellen. Die exzellente *Intrarater-Reliabilität* gewährleistet zudem die Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit der Befundungsergebnisse. „PSMA-RADS 1.0“ kann auch von weniger erfahrenen Ratern verlässlich eingesetzt werden und stellt eine wertvolle Bereicherung für die klinische Praxis dar.

Abstract (English):

Introduction: PSMA-RADS Version 1.0 is a structured reporting and data system (RADS) for evaluating prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography (PSMA PET/CT) in patients with prostate cancer (PCa). Prostate cancer is the most common malignant tumor in men in Germany. Accurate diagnosis and staging are crucial in clinical practice. Structured reporting enables a systematic and uniform classification of results and is increasingly applied in clinical practice. As part of this dissertation, the *intra-* and *interreader agreement* of PSMA-RADS 1.0 was evaluated for four readers with varying experience levels. The study aimed to assess the potential benefit of integrating this system into clinical practice.

Materials and Methods PSMA PET/CT scans of 103 patients were independently evaluated by four raters with varying experience levels according to the PSMA-RADS 1.0 criteria at two time points. A waiting period of at least four weeks was maintained between evaluations. A maximum of five target lesions were freely selected per scan and classified according to the PSMA-RADS 1.0 criteria. Both the overall scan score and compartment-based scores were assessed. *Intra-* and *interrater agreement* were statistically analyzed using intra-class correlation coefficients (ICC). Part of the data has already been published in the study “Grawe F, Blom F, Winkelmann M, Burgard C, Schmid-Tannwald C, Unterrainer LM, Sheikh GT, Pfitzinger PL, Kazmierczak P, Cyran CC, Ricke J, Stief CG, Bartenstein P, Ruebenthaler J, Fabritius MP, Geyer T. Reliability and practicability of PSMA-RADS 1.0 for structured reporting of PSMA PET/CT scans in prostate cancer patients. *Eur Radiol.* 2024 Feb;34(2):1157-1166. doi: 10.1007/s00330-023-10083-7. Epub 2023 Aug 25. PMID: 37624414; PMCID: PMC10853294”.

Results PSMA-RADS 1.0 showed excellent *interreader agreement* across all four readers for the assessment of overall scans (ICC \geq 91%) as well as compartment-based scores (ICC \geq 93%). The *intrareader agreement* was also excellent, regardless of the readers level of experience, both for the assessment of overall scan scores (ICC \geq 86%) and for individual compartments (ICC \geq 95%).

Conclusion PSMA-RADS 1.0 shows to be a reliable system for the standardized evaluation of PSMA PET/CT scans. The high level of agreement among reader shows the system's potential to provide a unified approach to diagnosis and treatment planning for patients with prostate cancer. The excellent *intrareader agreement* further ensures the reliability and reproducibility of the reporting results. PSMA-RADS 1.0 can also confidently be used by less experienced readers. The structured reporting and data system are a valuable addition to clinical practice.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bewertung identisch gewählter Target Lesions, erste Auswertungsrunde	46
Abbildung 2: Bewertung identisch gewählter Target Lesions, zweite Auswertungsrunde	48
Abbildung 3: Gesamtbewertung aller Rater nach PSMA-RADS 1.0 zu t1 und t2 (modifiziert nach Grawe et al. [81])	52
Abbildung 4: Patientenbeispiel (modifiziert nach Grawe et al. [81]).	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gleason-Grading der Prostatadrüsen nach ISUP (modifiziert nach Epstein et al. [8]).	19
Tabelle 2: Gleason Score: Risikogruppen nach ISUP (modifiziert nach Epstein et al. [21])	20
Tabelle 3: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms (modifiziert nach Wittekind et al. [25])	22
Tabelle 4: Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms nach UICC (modifiziert nach Wittekind et al. [25])	22
Tabelle 5: Risikogruppen PCa-Rezidiv nach D'Amico-Kriterien (modifiziert nach D'Amico et al. [27]).	23
Tabelle 6: PSMA-RADS 1.0 -Kriterien (modifiziert nach Rowe et al. [61])	33
Tabelle 7: Patientencharakteristika (modifiziert nach Grawe et al. [81]).	39
Tabelle 8: PSMA-RADS-1.0- Befundung: Dokumentationsschema	42
Tabelle 10: Maß der Übereinstimmung nach ICC (modifiziert nach Cicchetti et al. [83]).	43
Tabelle 11: Anzahl insgesamt bewerteter Zielläsionen (TL)	44
Tabelle 12: Bewertung der identisch gewählten TL aller Rater nach PSMA-RADS 1.0 zu t1	45
Tabelle 13: Bewertung der identisch gewählten TL aller Rater nach „PSMA-RADS 1.0“ zu t2	47
Tabelle 14: Verteilung der identischen Zielläsionen auf einzelne Organsysteme	49
Tabelle 15: PSMA-RADS Gesamt-Scan Scores aller 103 Scans zu t1 (modifiziert nach Grawe et al. [81]).	50
Tabelle 16: PSMA-RADS Gesamt-Scan Scores aller 103 Scans zu t2 (modifiziert nach Grawe et al. [81]).	51
Tabelle 17: Interrater-Reliabilität ICC [95%-CI] für ER und IR zu beiden Auswertungszeitpunkten	54
Tabelle 18: Interrater-Reliabilität ICC [95%-CI] nach Organsystemen zu t1 und t2 (modifiziert nach Grawe et al. [81])	55

Tabellenverzeichnis	11
Tabelle 19: Interrater-Reliabilität ICC [95%-CI] für den Gesamt-Scan Score nach PSMA-RADS 1.0	56
Tabelle 20: Intrarater-Reliabilität ICC [95%-CI] für ER1 und ER2, einzelne Organsysteme	57
Tabelle 21: Intrarater-Reliabilität ICC [95%-CI] für IR1 und IR2, einzelne Organsysteme	58
Tabelle 22: Intra-Rater-Reliabilität ICC [95%-CI] für alle Rater, alle Organsysteme (modifiziert nach Grawe et al. [81]).	59
Tabelle 23: Intrarater-Reliabilität ICC [95%-CI] für den Gesamt-Scan Score.	61

Abkürzungsverzeichnis

AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
BI-RADS	<i>Breast Imaging Reporting and Data System</i>
BPH	<i>Benigne Prostatahyperplasie</i>
CI	<i>Confidence Interval, Konfidenzintervall</i>
CT	<i>Computertomographie</i>
CTNM	<i>Clinical Tumor-Node-Metastasis Staging, klinisches TNM-Stadium</i>
DRU	<i>Digital Rektale Untersuchung</i>
EK	<i>Europäische Kommission</i>
ER	<i>Experienced Reader, Erfahrener Rater</i>
ERSPC	<i>European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration, US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel</i>
F	<i>Fluor</i>
Ga	<i>Gallium</i>
GS	<i>Gleason Score</i>
Gy	<i>Gray</i>
HDR	<i>High Dose Rate (Bachytherapie)</i>
HWI	<i>Harnwegsinfekt</i>
ICC	<i>Intraclass Correlation Coefficient, Intraklassen-Korrelationskoeffizient</i>
IGel	<i>Individuelle Gesundheitsleistung</i>
IR	<i>Inexperienced Reader, Unerfahrener Rater</i>
ISUP	<i>International Society of Urological Pathology, Internationale Gesellschaft für Urologische Pathologie</i>

KEV	<i>Kiloelektronenvolt</i>
KM	<i>Kontrastmittel</i>
KV	<i>Kilovolt</i>
LDR	<i>Low Dose Rate (Brachytherapie)</i>
LHRH	<i>Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon</i>
LI-RADS	<i>Liver Imaging Reporting and Data System</i>
LK	<i>Lymphknoten</i>
Lu	<i>Lutetium</i>
LUNG-RADS	<i>Lung Imaging Reporting and Data System</i>
mAs	<i>Milliampere Sekunden</i>
MBq	<i>Megabequerel</i>
mCRPC	<i>Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, Metastasiertes Kastrationsresistentes Prostatakarzinom</i>
MIP	<i>Maximumintensitätsprojektion</i>
mpMRT	<i>Multiparametrische Magnetresonanztomographie</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomographie</i>
ng	<i>Nanogramm</i>
ns	<i>Nanosekunden</i>
OS	<i>Overall Survival, Gesamtüberleben</i>
PCa	<i>Prostate Cancer, Prostatakarzinom</i>
PET	<i>Positronen-Emissions-Tomograph(-ie)</i>
PI-RADS	<i>Prostate Imaging Reporting and Data System</i>
PSA	<i>prostataspezifisches Antigen</i>
PSMA	<i>Prostataspezifisches Membranantigen</i>
RADS	<i>Reporting and Data System</i>
RKI	<i>Robert Koch-Institut</i>

rPE	<i>Radikale Prostatektomie</i>
rPFS	<i>Radiographic Progression-Free Survival, Radiografisches Progressionsfreies Überleben</i>
SD	<i>Standard Deviation, Standardabweichung</i>
SEER	<i>Surveillance Epidemiology and End Results</i>
SUV	<i>Standardized uptake value</i>
t1	<i>Auswertungszeitpunkt 1</i>
t2	<i>Auswertungszeitpunkt 2</i>
TI-RADS	<i>Thyreoid Imaging Reporting and Data System</i>
TL	<i>Target Lesion, Zielläsion</i>
UBU	<i>Unspecific bone uptake</i>
TRUS	<i>Transrektale Ultraschalluntersuchung</i>
UICC	<i>Union Internationale Contre le Cancer, Internationale Vereinigung gegen Krebs</i>
WHO	<i>World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation</i>

1. Einleitung

1.1 Das Prostatakarzinom

1.1.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom (PCa) ist mit einem Anteil von 25,1% die häufigste maligne Krebserkrankung des Mannes in Deutschland (Stand 2019/2020, unter Ausschluss des nicht-melanotischen Hautkrebses) [1]. Das Robert-Koch-Institut (RKI) meldete für das Jahr 2020 insgesamt 65.820 Neuerkrankungen. Dies entspricht einer weitgehend konstanten Erkrankungsrate, nachdem sie zwischen 2011 und 2016 leicht rückläufig war [1]. Im Vergleich dazu hat sich die altersstandardisierte Sterberate für PCa bis zum Jahr 2007 verringert und verzeichnet seitdem eine stabile Entwicklung. Im Jahr 2022 lag die globale Neuerkrankungsrate für das Prostatakarzinom bei etwa 1,47 Millionen Fällen [2]. Damit ist es mit einem Anteil von 14,2 % nach dem Lungenkarzinom (15,3 %) das zweithäufigste Malignom für Männer weltweit [3]. Besonders hoch ist die Inzidenz in Nordeuropa, Nord- und Südamerika sowie Australien [3].

Das mittlere Erkrankungsalter für ein Prostatakarzinom beträgt 71 Jahre (Datenbasis 2020) [1]. Etwa 68% der Prostatakarzinome werden durch Früherkennungsmaßnahmen bereits in einem frühen Krankheitsstadium (UICC I/UICC II) erkannt [1]. Niedrige Erkrankungsstadien (UICC I-III) gehen mit einem herausragenden relativen 5-Jahres-Überleben von 99-100% im Vergleich zur Normalbevölkerung einher [1]. Trotz der hohen relativen Überlebensrate ist das Prostatakarzinom mit 12,3% (Datenbasis 2020) die zweithäufigste Krebstodesursache für Männer in Deutschland, direkt nach dem Bronchialkarzinom [1].

1.1.2 Ätiologie und Risikofaktoren

Die genaue Ursache des Prostatakarzinoms ist aktuell nicht geklärt (Stand 2024) [4]. Ein hohes Alter ist der wichtigste Risikofaktor für das Auftreten eines Prostatakarzinoms. Unterhalb des 40. Lebensjahres kommt es praktisch nicht vor. Nach Daten des National Cancer Institutes der USA 'Surveillance Epidemiology and End Results' (SEER) lag zwischen 2003 und 2007 die PCa-Inzidenz für 35-39-Jährige im Schnitt bei 0,8 Fällen pro 100.000 Männer [5].

Im Alter von 75 Jahren liegt die Wahrscheinlichkeit, innerhalb der nächsten zehn Jahre an einem Prostatakarzinom zu erkranken, bei etwa 6,7 Prozent (Datenbasis 2019) [1]. Nach einer Projektionsstudie von Quante, Ming et al. (2016) könnte das Prostatakarzinom infolge des demografischen Wandels bis 2030 die häufigste bösartige Erkrankung in Deutschland sein, noch vor dem Mammakarzinom [6].

Weiterhin besteht ein Zusammenhang zwischen einer positiven Familienanamnese und dem Risiko, im Laufe des Lebens ein PCa zu entwickeln. Hierbei steigt das Risiko zusätzlich, wenn gehäuft Fälle in einer Familie aufgetreten sind oder das Erkrankungsalter der einzelnen Familienmitglieder besonders niedrig ist [7, 8]. Auch Herkunft und Abstammung beeinflussen das Erkrankungsrisiko. Asiatische Männer erkranken seltener als weiße Nordamerikaner und Europäer, Afroamerikaner hingegen häufiger [9]. Sexuell übertragbare Erkrankungen oder chronische Entzündungen der Prostata können das Risiko für Prostatakrebs ebenfalls erhöhen [10, 11]. Ein gesunder Lebensstil mit ausreichend Bewegung und einem normalen Körpergewicht wirkt mutmaßlich als protektiver Faktor [4].

1.1.3 Klinik, Früherkennung und Diagnostik

Das Prostatakarzinom verläuft in der frühen Krankheitsphase lange asymptomatisch. Im fortgeschrittenen Stadium können Symptome wie Harnverhalt, Hämaturie, Inkontinenz und Knochenschmerzen bei ossärer Metastasierung auftreten [4, 12]. Ein kurativer Behandlungsansatz ist allerdings nur im organbegrenzten Stadium indiziert [4]. Daher werden in Deutschland systematisch Früherkennungsmaßnahmen zur Diagnostik eingesetzt. Diese werden S3-Leitliniengerecht (Stand 2024) Männern ab 45 Jahren und mit einer Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren angeboten [4].

In diesem Rahmen sollen die Patienten im Vorfeld klar über die Vor- und Nachteile bestimmter Screening-Methoden informiert werden (Empfehlungsgrad A) [4]. Dies umfasst insbesondere die Erläuterung der Aussagekraft von positiven und negativen Testergebnissen, die Risiken von Überdiagnosen sowie potenzielle Folgeuntersuchungen. Exemplarisch helfen dafür Zahlen der `European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer` (ERSPC) -Studie zur Ver-

anschaulichung. Hier zeigt sich unter anderem, dass für jeden verhinderten Todesfall durch Prostatakrebs etwa 34 Männer die Diagnose erhalten (number needed to be detected) [13].

Weiterhin besteht keine wissenschaftliche Einigkeit hinsichtlich des Nutzens eines Prostataspezifischen Antigen (PSA) -Screenings zur Verbesserung der Gesamtmortalität [14, 15]. Eine Metaanalyse (Datenbasis 2013) von fünf randomisierten kontrollierten Studien zeigt, dass das Screening auf Prostatakarzinom die prostatakrebs-spezifische Mortalität nicht signifikant senkt [14]. Lediglich in der `European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer` -Studie (ERSPC) fand sich eine signifikante Reduktion der Sterblichkeit um 21 % bei Männern im Alter von 55 bis 69 Jahren [13]. Insgesamt zeigt sich jedoch kein signifikanter Rückgang der karzinombedingten oder der allgemeinen Mortalität [14]. PSA-basiertes Screening führt hingegen häufig zu Überdiagnosen und Überbehandlungen, die gegebenenfalls mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden sind [14, 16]. Die umfassende Aufklärung soll den Patienten daher befähigen, sich selbstbestimmt für oder gegen die Früherkennung zu entscheiden [4].

Die gesetzliche Krebsfrüherkennung beinhaltet die jährliche Anamnese hinsichtlich Beschwerden und Familienanamnese, die Untersuchung der äußeren Geschlechtsorgane sowie eine Tastuntersuchung der Prostata und der Lymphknoten [4]. Über das gesetzliche Programm hinaus kann nach individueller Abwägung die Bestimmung des Prostata-spezifisches-Antigen (PSA) -Wertes als „individuelle Gesundheitsleistung“ (IGeL) angeboten werden, zusätzlich zur Digital-Rektalen Untersuchung (DRU). Eine alleinige Durchführung der DRU zur Früherkennung wird nicht empfohlen [17]. Bildgebende Verfahren weisen eine geringe Sensitivität sowie Spezifität auf und sind daher zur Früherkennung nicht geeignet [4].

Leitliniengerecht werden PSA-Werte ≥ 4 ng/ml nach sechs bis acht Wochen verlaufskontrolliert. Bei einem wiederholt erhöhten PSA-Wert (≥ 4 ng/ml) – unter Berücksichtigung von Einflussfaktoren wie Prostatitis, Harnwegsinfekten (HWI), benigner Prostatahyperplasie (BPH) oder manueller Manipulation – sowie bei einer auffälligen digital-rektalen Untersuchung (DRU) oder einem rapide ansteigenden PSA-Wert wird eine Prostata-Stanzbiopsie zur Diagnosesicherung empfohlen [4]. Je nach Stadium der Erkrankung können ergänzende bildgebende

Verfahren wie eine Transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS), eine Computertomographie (CT), eine Magnetresonanztomographie (MRT) oder eine Skelettszintigraphie als Teil des Tumor-Stagings durchgeführt werden [4].

1.1.4 Anatomie, Prostatastanzbiopsie

Die Prostata ist eine kastaniengroße, exokrine Drüse, die sich kaudal der Harnblase um die Harnröhre (Urethra) herum befindet. Anatomisch lässt sie sich in vier Zonen unterteilen: die periphere Zone, die zentrale Zone, die anteriore fibromuskuläre Zone und die Transitionszone. Prostatakarzinome sind in der Regel Adenokarzinome, die aus azinären Drüsen entstehen und überwiegend in der peripheren Zone lokalisiert sind [18, 19].

Die histopathologische Diagnosesicherung des Prostatakarzinoms erfolgt mittels Prostata-Stanzbiopsie. Hierbei werden unter Antibiotikaphylaxe sowie transrektal-sonografischer Kontrolle und Lokalanästhesie zehn bis zwölf Gewebezyylinder entnommen und hinsichtlich ihrer Drüsenarchitektur beurteilt. Je fünf bis sechs Gewebeproben werden dafür aus den beiden Prostatalappen an Apex, Basis und Mitte gewonnen (jeweils medial und lateral) [4] [20]. Nach Prüfstand 2021 ist die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) - gestützte Biopsie in der Primärdiagnostik als Verfahren zur Detektion signifikanter Karzinome der alleinigen systemischen Biopsie überlegen. Die Kombination beider Verfahren erweist sich als am erfolgversprechendsten [4].

1.1.5 Gleason-Score

Die histopathologische Beurteilung der Drüsen basiert auf der Einteilung nach dem Gleason-Score (GS). Diese Einteilung wurde 1966 von D.F. Gleason et al. vorgestellt und durch die `International Society of Urological Pathology` (ISUP) modifiziert und etabliert [8, 21, 22]. Der Gleason-Score stellt den wichtigsten prognostischen Indikator für das klinische Verhalten des Prostatakarzinoms sowie das Therapieansprechen dar [23]. Er dient sowohl zur Diagnostik als auch als Entscheidungsgrundlage für die Therapieplanung und Prognoseabschätzung. Jede Drüse des entnommenen Gewebes wird dafür einem bestimmten Gleason-Grad zugeordnet. Der Gleason-Grad beschreibt die Differenzierung des Tumorgewebes im Vergleich zum gesunden Ausgangsgewebe [8]. Je höher der

Gleason-Grad, desto größer die Abweichung [22]. Eine Übersicht dieser Einteilung bietet *Tabelle 1*.

Gleason- Grad	Drüsenmuster
Grad 1	Sehr gut differenziert, dicht liegende, einzeln gepackte, ovale Drüsen
Grad 2	Lockerere Anordnung als Grad 1, minimale Infiltrationen am Tumorknoten möglich
Grad 3	Verkleinerte Drüsen mit Variation in Größe und Gestalt, verstärkte Infiltration
Grad 4	Fusionierte Drüsen, wenig differenziert, mikroazinär
Grad 5	Sehr schlecht differenzierte Drüsenarchitektur

Tabelle 1: Gleason-Grading der Prostatadrüsen nach ISUP (modifiziert nach Epstein et al. [8]).

Gleason-Grad 1 und 2 werden nicht als karzinomatöses Gewebe gewertet; nur die Grade 3, 4 und 5 gelten als maligne [22]. Der Gleason-Score (GS) ergibt sich aus der Summe des primären und sekundären Gleason-Grads. Der primäre Grad entspricht dem am häufigsten vorkommenden Grad in der Gewebeprobe, während der sekundäre Grad in der Stanzbiopsie den höchsten bzw. bei Resektionen oder radikaler Prostatektomie den zweithäufigsten Grad bezeichnet. Bei Vorliegen geringer Anteile eines noch höheren Gleason-Grads kann zusätzlich ein tertiärer Grad angegeben werden. Der Gleason-Score kann demnach Werte von $1+1=2$ bis $5+5=10$ annehmen, wobei ein Score von $3+3=6$ den niedrigsten GS von klinischer Relevanz beschreibt [22]. Die Bestimmung des Gleason-Scores kann aufgrund der hohen Interobserver-Variabilität der Scores in der klinischen Praxis eine Herausforderung darstellen [24].

Basierend auf dem Gleason-Score erfolgt zur Prognoseabschätzung die weitere Einteilung in fünf Risikogruppen nach der `International Society of Urological Pathology` (ISUP) [22]. Dabei gilt: Je höher die Graduierungsgruppe, desto schlechter die Prognose. Ein Gleason-Score von $3+4=7$ hat außerdem eine günstigere

Prognose als ein Score von $4+3=7$ [23]. Dies verdeutlicht die unterschiedliche Bedeutung des primären und sekundären Gleason-Grads.

Eine Übersicht zur Zuordnung der Gleason-Scores zu den fünf Graduierungsgruppen nach ISUP bietet *Tabelle 2*.

Graduierungsgruppe	Gleason-Score (GS)
1 - günstige Prognose, niedriges Risiko	6
2 - intermediär-günstige Prognose	7a (3+4)
3 - intermediär-ungünstige Prognose	7b (4+3)
4 - Hochrisiko	8
5 - sehr ungünstige Prognose	9-10

Tabelle 2: Gleason Score: Risikogruppen nach ISUP (modifiziert nach Epstein et al. [23])

1.1.6 TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation nach der „Union Internationale Contre le Cancer“ (UICC) und dem „American Joint Committee on Cancer“ (AJCC) dient dem Tumorstaging anhand der Größe und Ausbreitung des Primärtumors (T), der Lymphknoten (N) und der Fernmetastasen (M) [25]. Weiterhin kann die TNM-Klassifikation durch verschiedene Kürzel ergänzt werden, um spezifische klinische oder diagnostische Informationen zu kennzeichnen: pTNM (histopathologisches Staging), uTNM (Staging mittels Endosonografie), aTNM (Staging nach Autopsie), yTNM (Staging nach neoadjuvanter Therapie), rTNM (Staging bei Rezidiv) [25].

cTNM bezeichnet das klinische Staging, welches für die im Folgenden erläuterte Risikostratifizierung des Prostatakarzinoms relevant ist. Dieses Staging basiert auf klinischen Befunden, die durch bildgebende Verfahren (CT, MRT, Sonografie) sowie körperliche Untersuchungsbefunde ermittelt werden. Die Stufen C1 (kein klinischer Tumornachweis) bis C3 (Lymphknotenbefall oder Fernmetastasen) dienen der präoperativen Einschätzung eines Karzinoms. Anhand der TNM-Klassifikation lässt sich das Prostatakarzinom in das *lokal begrenzte PCa* (T1-2, N0 M0), das *lokal fortgeschrittene PCa* (T3-4 N0 M0) und das *fortgeschrittene*

beziehungsweise metastasierte PCa (N1 und/oder M1) einteilen [25-27]. Tabelle 3 zeigt eine Übersicht der TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms.

TNM	Beurteilung
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Klinisch unauffälliger, nicht tastbarer Tumor
T1a	Zufälliger Tumornachweis, max. 5% des Gewebes betroffen
T1b	Zufälliger Tumornachweis, >5% des Gewebes betroffen
T1c	Tumornachweis durch Biopsie, z.B. nach PSA-Anstieg
T2	Tastbarer Tumor, beschränkt auf Prostata
T2a	Maximal 50% eines Prostatalappens betroffen
T2b	>50% eines Prostatalappens betroffen
T2c	Beide Prostatalappen betroffen
T3	Tumorausbreitung über die Prostatakapsel hinaus
T3a	Ausbreitung über Kapsel hinaus, Samenblasen tumorfrei
T3b	Tumorausbreitung bis in die Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder hat sich auf benachbarte Strukturen ausgebreitet
NX	Regionale LK können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionalen LK-Metastasen nachweisbar
N1	Regionale LK-Metastasen nachweisbar
M0	Keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Fernmetastasen nachweisbar
M1a	Nichtregionale LKs betroffen
M1b	Knochenmetastasen nachweisbar
M1c	Andere Organe betroffen

T= Primärtumor; N= Lymphknoten; M= Fernmetastasen, PSA= Prostataspezifisches Membranantigen; LK= Lymphknoten

Tabelle 3: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms (modifiziert nach Wittekind et al. [25])

Anhand der TNM-Klassifikation wird das Prostatakarzinom gemäß der Union Internationale Contre le Cancer (UICC) in vier Stadien eingeteilt, wie *Tabelle 4* veranschaulicht [25].

UICC- Stadium	TNM- Stadium
I	Bis T2a
II	T2b oder T2c
III	T3
IV	T4 oder N1 oder M1

Tabelle 4: Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms nach UICC (modifiziert nach Wittekind et al. [25])

Die fachgerechte Risikostratifizierung spielt eine entscheidende Rolle sowohl in der Therapie als auch der Vermeidung von Übertherapie des Prostatakarzinoms. Das *lokal begrenzte Prostatakarzinom* wird anhand der in *Tabelle 5* aufgeführten D´Amico- Kriterien in drei Risikogruppen hinsichtlich der Entstehung eines PCa-Rezidivs eingeteilt [28, 29]. Hierfür werden mehrere Faktoren berücksichtigt, darunter das klinische TNM-Stadium (cTNM), der Gleason-Score (GS) und der PSA-Wert.

Risiko Rezidiventwicklung	Kriterien
Geringes Risiko	<ul style="list-style-type: none"> - ≤ T2a und - PSA-Wert <10ng/ml und - GS ≤ 6
Mittleres Risiko	<ul style="list-style-type: none"> - cT2b oder - PSA-Wert 10-20 ng/ml oder - GS =7

Hohes Risiko	<ul style="list-style-type: none"> - cT2c/3a oder - PSA-Wert > 20ng/ml oder - GS \geq 8
--------------	--

GS= Gleason Score; PSA= Prostataspezifisches Antigen

Tabelle 5: Risikogruppen PCa-Rezidiv nach D'Amico-Kriterien (modifiziert nach D'Amico et al. [29]).

1.2 Staging und Theranostik

Insbesondere für Patienten mit Prostatakarzinom mit High-Risk Parametern wird im Anschluss an die histopathologische Untersuchung ein Staging mittels bildgebender Verfahren wie Sonografie, MRT, CT, Skelettszintigrafie und PSMA PET/CT empfohlen [4]. Letzteres ist für Patienten mit Gleason Score 8-10, cT3/cT4 oder PSA-Wert \geq 20 ng/ml zur Ausbreitungsdiagnostik sowie zur Rezidivdiagnostik indiziert und wird im folgenden Kapitel erläutert [30, 31]. Für Patienten mit low risk Parametern oder dem klinischen Stadium cT1 besteht keine Indikation für den Einsatz bildgebender Verfahren [32]. Aufgrund unzureichender Datenlage gibt es für Patienten mit mittlerem Risiko aktuell keine eindeutige Handlungsempfehlung [4].

1.2.1 PSMA PET/CT

Zur Diagnostik und Therapie des *Hochrisiko-Prostatakarzinoms* kann die Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PET/CT) -Untersuchung mit Prostata-spezifischem Membranantigen (PSMA) eingesetzt werden. Das PET/CT ist ein bildgebendes Verfahren, das die funktionelle Aktivität in einer Körperregion (durch PET) mit der anatomischen Darstellung (durch CT) kombiniert. Nach aktueller S3-Leitlinie (Datenbasis 2021) ist die PSMA PET/CT für den Nachweis von PCa-Metastasen besser geeignet als die konventionelle Kombination aus Computertomographie und Skelettszintigrafie [4, 30].

1.2.2 Grundlagen PSMA

Das Prostataspezifische Membranantigen (PSMA) spielt eine entscheidende Rolle in der Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms. PSMA ist ein Typ II

transmembranes Glykoprotein, ein Makromolekül aus einem Protein und mehreren kovalent gebundenen Kohlenhydratgruppen. Es wird insbesondere auf der Oberfläche von Prostatazellen, Prostatakrebszellen und Zellen der Neovaskularisation anderer, nicht-prostatistischer solider Tumoren vermehrt exprimiert [33] [34-38]. In geringerem Maße kommt es auch auf anderen Zellarten physiologischerweise vor, wie in der Leber, den Nieren, dem Dünndarm und dem Gehirn [39]. Hinsichtlich PCa zeigen Untersuchungen, dass die PSMA-Expression auf fast allen Prostatakrebszellen um den Faktor 100 bis 1000 im Vergleich zu normalen Prostatazellen erhöht ist [34-38, 40]. Die Expressionsrate korreliert mit der Aggressivität des Tumors, steigt also mit dem Gleason Score, der Neigung zur Metastasierung oder der Behandlungsresistenz. Dies ermöglicht den Einsatz der PSMA-Expression als PCa-Prognosemarker [40]. Zur Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms wurden Liganden entwickelt, die spezifisch am extrazellulären Anteil des PSMA binden [41].

1.2.3 Grundlagen PET/CT

Die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) ist ein bildgebendes Verfahren in der Nuklearmedizin, durch das unter Verwendung von schwach radioaktiven Stoffen, sogenannten Tracern, funktionelle Vorgänge im Körper dargestellt werden können. Die Tracer setzen sich aus zwei Komponenten zusammen: einem biologisch aktiven Molekül und einem schwach radioaktiven Positronenstrahler. [¹⁸F]PSMA-1007 (3S,10S,14S)-1-[4-[[[(2S)-4-Carboxy-2-[(2S)-4-Carboxy-2-(6-[¹⁸F]Fluoropyridin-3-amido)butanamido]butanamido]methyl]phenyl]-3-[(Naphthalen-2-yl)methyl]-1,4,12-trioxo-2,5,11,13-tetraazahexadecan-10,14,16-tricarbonsäure) ist ein nuklearmedizinischer Tracer. Der Tracer wird dem Patienten im Rahmen der Untersuchung intravenös verabreicht. Der PSMA-Ligand bindet dann als biochemisch aktive Substanz speziell an PSMA-exprimierende Zellen im Körper. Das Nuklid [¹⁸F] kann als schwach radioaktive Substanz durch den Positronen-Emissions-Tomographen wie folgt lokalisiert werden: Instabile Radionuklide wie das [¹⁸F] zerfallen unter Emission von Positronen. Diese wiederum zerstrahlen bei Auftreffen auf ein Elektron im Sinne der Paarvernichtung unter Emission von γ -Quanten. Die Photonen werden mit einer Energie von je 511keV in einem charakteristischen Winkel von 180° zueinander freigesetzt. Ringförmig um den Patienten angeordnete Detektoren registrieren die γ -Quanten. Dabei

werden nur koinzidente Detektionen als Zerfallsereignis akzeptiert: zwei gegenüberliegende Detektoren müssen die beiden Gammaquanten innerhalb eines Koinzidenzzeitfensters von ca. 5-12 ns registrieren. Anschließend wird über eine Koinzidenzlinie zwischen den beiden Detektoren der Ort des Zerfallsprozesses im Körper lokalisiert. Das CT ermöglicht über die anatomische Zuordnung des Signals ein bildmorphologisches Korrelat [42]. Im PET/CT wird die Positronen-Emissions-Tomografie mit der Computertomografie kombiniert. Das entstandene Fusionsbild zeigt die Lokalisation eines Befundes mit erhöhter funktioneller Aktivität.

1.3 Therapie des Prostatakarzinoms

Die Therapie des Prostatakarzinoms richtet sich nach verschiedenen Faktoren wie dem Erkrankungsstadium, dem Alter und der Lebenserwartung des Patienten, der Aggressivität des Tumors sowie individuellen Patientenwünschen [4]. Der allgemeine Gesundheitszustand der Patienten wird anhand von Begleiterkrankungen mithilfe des Charlson-Scores und über die ASA-Klassifikation beurteilt [4, 43, 44]. Für Patienten mit *lokal begrenztem Prostatakarzinom* stehen verschiedene therapeutische Ansätze zur Verfügung. Für das Niedrigrisiko -PCa kann bei gutem Allgemeinzustand des Patienten eine Active surveillance in Betracht gezogen werden, inklusive regelmäßiger PSA-Kontrollen und Re-Biopsien je nach ISUP-Gruppierung [4]. Die operative radikale Prostatektomie (rPE) ist eine primäre Therapieoption für alle Risikogruppen. Dabei sollten stets der Erhalt der Harnkontinenz und Erektionsfunktion angestrebt werden. Alternativ kann die perkutane Strahlentherapie als primäre Therapieoption für das *lokal begrenzte PCa* angeboten werden, bei der die Karzinome mit Dosen zwischen 74,0 Gy und 80 Gy bestrahlt werden [4]. Die Low-Dose-Rate (LDR) -Brachytherapie kommt als Monotherapie nur für Patienten mit *lokal begrenztem Prostatakarzinom* und niedrigem Risikoprofil infrage. Bei hohem Risikoprofil kann sie in Kombination mit perkutaner Bestrahlung eingesetzt werden [4]. Die High-Dose-Rate (HDR) -Brachytherapie in Kombination mit perkutaner Strahlentherapie ist eine der primären Therapieoptionen für Prostatakarzinome mit intermediärem und hohem Risiko [4]. Eine HDR-Monotherapie sollte für Niedrigrisiko-PCa nur im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt werden. Verschiedene fokale Therapien wie

die Kryotherapie können anstelle von Active Surveillance angeboten werden, deren Gleichwertigkeit zu Standardtherapien ist jedoch nicht nachgewiesen [4].

Nach der radikalen Prostatektomie ist die adjuvante perkutane Strahlentherapie zur Verringerung des Rezidivrisikos indiziert [4]. Die rPE ist auch für Patienten mit *lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom* eine primäre Therapieoption. Alternativ dazu kann die perkutane Strahlentherapie in Kombination mit langfristiger hormonablativer Therapie (mindestens zwei Jahre) eingesetzt werden [4]. Für die Androgendeprivationstherapie stehen die Orchiektomie oder die medikamentöse Behandlung mit Östrogenen, Antiandrogenen, Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon (LHRH) -Analoga oder LHRH-Antagonisten zur Verfügung [4].

Bei einem PSA-Rezidiv kann für Patienten mit günstigem Risikoprofil ein Abwartendes Verhalten erwogen werden [4]. Für ein PSA-Rezidiv nach rPE kann die perkutane Bestrahlung eingesetzt werden, bei ungünstigem Risikoprofil in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie [4]. Palliative Strategien wie Watchful Waiting und symptomatische Androgendeprivation kommen bei fortgeschrittenen Erkrankungsstadien und je nach individuellen Patientenwünschen zum Einsatz [4]. Seit der S3- Leitlinienmodifikation 2024 soll Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem, *progredientem Prostatakarzinom* und gutem Allgemeinzustand (gemäß Charlson-Score und ASA-Klassifikation) nach einer Chemotherapie mit Docetaxel und Abirateron oder einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor wie Apalutamid die Radioligandentherapie [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 (Lutetium-177-Vipivotidtraxetan) als theranostische Therapieoption angeboten werden. Die Zulassung des therapeutischen Isotops basiert auf den Ergebnissen der VISION-Studie, bei der für 831 Patienten die Therapie mit Lutetium [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 gegenüber Standardtherapieoptionen verglichen wurde [45, 46]. Morris et al. (2021) zeigten, dass die Zusatztherapie mit [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 signifikant das radiografische progressionsfreie Überleben (rPFS) sowie das Gesamtüberleben (OS) bei erhaltener Lebensqualität für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) steigert [46]. Im Dezember 2022 erfolgte die Zulassung von [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 zur Behandlung von progredientem PSMA-positivem mCRPC durch die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) und die Europäische Kommission (EK). Voraussetzung für die Therapie ist die Inhibition des Androgenrezeptorsignalwegs und Vorbehandlung mit taxanbasierter Chemotherapie [47].

Das PSMA PET/CT spielt eine zentrale Rolle im Rahmen des PCa-Stagings und für die PSMA-gerichtete Radioligandentherapie sowohl zu Auswahl geeigneter Patienten als auch zur Überwachung des Therapieansprechens [48-52]. Die PSMA-gerichtete Therapie sowie die diagnostische PSMA PET/CT werden in naher Zukunft in immer mehr Zentren angeboten werden [45].

1.4 Strukturierte Befundung

Die molekulare Bildgebung bei Patienten mit Prostatakarzinom ist im klinischen Alltag von hoher Relevanz [53, 54]. Die korrekte Interpretation der Scans ist entscheidend, allerdings nicht immer einfach, besonders für Ärztinnen und Ärzte mit weniger Erfahrung in der Befundung kann dies eine Herausforderung darstellen und zu Fehlinterpretationen führen [55]. Zu den Herausforderungen der PSMA-basierten Bildgebung zählt beispielsweise die physiologische Biodistribution verschiedener PSMA-gerichteter Radiotracer. Dies kann dazu führen, dass Läsionen fälschlicherweise malignem Gewebe zugeordnet werden [56]. Eine erhöhte Tracer-Aufnahme durch inflammatorische oder degenerative Prozesse sowie durch Neovaskularisation bei nicht-prostataspezifischen Malignomen kann ebenfalls zu Fehlinterpretationen beitragen [57-61]. Auch die Fehleinschätzung von Läsionen mit Tracer-Uptake, welche allerdings in für Prostatakarzinom untypischen Regionen liegen, stellt eine Herausforderung dar und erschwert die Diagnostik [62]. Durch solche Unzuverlässigkeiten können sowohl falsch-positive als auch falsch-negative Befunde entstehen [63-65]. Wird eine Läsion richtig bewertet, muss dies mit einem ausführlichen Befundungstext erklärt und dokumentiert werden. Angesichts der zahlreichen Herausforderungen ist eine präzise und standardisierte Auswertung der PSMA-gerichteten PET-Befunde notwendig, um die Ergebnisse zu vereinheitlichen und derartige Fallstricke zu vermeiden [55]. Das System muss für den Nutzer einfach zugänglich sein und leicht in den klinischen Alltag integriert werden können [63]. Strukturierte Befundung führt zur Verbesserung der Berichterstattung hinsichtlich der Tumorausbreitung, Therapieanpassung und Prognoseabschätzung [66]. Außerdem wird ein einheitlicher Datenpool geschaffen, dies erleichtert den Vergleich verschiedener Studien sowie die Durchführung von Metaanalysen auf Basis bereits publizierter Daten [66]. Eine optimierte Befundung gewährleistet die bestmögliche Diagnostik und Therapieüberwachung. Dies bestimmt den Krankheitsverlauf des Patienten und vermeidet

unter anderem kostenintensive Überbehandlung. Verschiedene Befundungssysteme für PSMA PET/CT-Untersuchungen wurden vorgeschlagen, um die Bildinterpretation einschließlich der Bewertung des Therapieansprechens zu unterstützen, ihre Verwendung wird grundsätzlich von internationalen Leitlinien empfohlen [58, 64, 66-71]. Sie gewinnen zunehmend an Bedeutung in der klinischen Praxis.

1.5 PSMA-RADS 1.0

Das „Reporting and Data System“ „PSMA-RADS 1.0“ zur strukturierten Befundung in der hybriden Bildgebung wurde erstmals 2018 von Rowe et al. vorgestellt [64, 65]. Es basierte auf bereits existierenden Systemen zur standardisierten Befundung der Bildgebung anderer Organsysteme wie der Brust (BI-RADS) [72], der Prostata (PI-RADS) [73], der Lunge (LUNG-RADS) [74], der Leber (LI-RADS) [75] und der Schilddrüse (TI-RADS) [76].

PSMA-RADS 1.0 ist ein Klassifikationssystem zur Beurteilung von PCa-assoziierten Befunden und Metastasen außerhalb der Prostata. Für Läsionen innerhalb der Prostata kommt das etablierte PI-RADS-System zum Einsatz [77]. „PSMA-RADS 1.0“ verwendet eine 5-Punkte-Skala, um die Wahrscheinlichkeit einer malignen Läsion zu bewerten. Ein PSMA-RADS-Score von 1 bezeichnet eine definitiv benigne Läsion, während PSMA-RADS 2 als wahrscheinlich benigne eingestuft wird. PSMA-RADS 3 ist uneindeutig und erfordert weitere Abklärung, PSMA-RADS 4 steht für wahrscheinlich maligne, und PSMA-RADS 5 entspricht einem Prostatakarzinom [64]. Zusätzlich werden die Kategorien PSMA-RADS 1 und PSMA-RADS 3 weiter unterteilt: PSMA-RADS 1A und 1B sowie PSMA-RADS 3A, 3B, 3C und 3D. Diese Unterteilungen ermöglichen eine genauere Differenzierung und Bewertung der Befunde. Im Folgenden werden die einzelnen Scores detailliert erklärt.

1.5.1.1 PSMA-RADS 1A

PSMA-RADS-1A beschreibt definitiv benigne eingeschätzte Läsionen. Dazu zählen auch Befunde mit Radiotracer-Aufnahme entsprechend der physiologischen Biodistribution des Markers. Dies betrifft vor allem Organe mit natürlicher PSMA-Expression oder erhöhter Stoffwechselaktivität wie den Glandulae Lacrimales, den Glandulae Salivariae, den Nieren, der Leber, der Milz und dem Dünndarm, sowie die Ausscheidung des Radiotracers über die ableitenden Harnwege [64].

Eine Tracer-Aufnahme kann sich außerdem in Organstrukturen wie der Lunge, dem Pankreas, dem Knochenmark, der Milz und dem Muskelgewebe zeigen. Vergleicht man die Radiotracer [¹⁸F]PSMA-1007 und [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 ([⁶⁸Ga]Gallium (3S,7S)-22-[3-[[[2-[[[5-(2-Carboxyethyl)-2-Hydroxyphenyl]-methyl](Carboxymethyl)amino]ethyl](Carboxymethyl)amino]-methyl]-4-Hydroxyphenyl]-5,13,20-trioxo-4,6,12,19-tetraazadocosan-1,3,7-tricarbonsäure) lassen sich Unterschiede in der Ausscheidung beobachten: [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 wird stärker renal eliminiert als [¹⁸F]PSMA-1007. Dadurch zeigt sich für [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 eine erhöhte Tracer-Anreicherung in Blase und Harnleiter (Ureter) [78]. Die Beurteilung von Läsionen im Bereich des Beckens und der Prostata/Prostataloge könnte dadurch erschwert werden. Die benignen Läsionen sollten eindeutig und korrekt interpretiert werden, um falsch-positive Befunde zu vermeiden. Die Ganzkörper-Maximumintensitätsprojektion (MIP) eines PSMA PET zeigt im Patientenbeispiel (*Abbildung 4*) anschaulich die physiologische Tracer-Anreicherung von [¹⁸F] PSMA-1007.

1.5.1.2 PSMA-RADS 1B

Zur Vermeidung von Missverständnissen grenzen Rowe et al. Läsionen mit einem Score von PSMA-RADS 1B von den oben beschriebenen Befunden ab. Es handelt sich dabei um auffällige Läsionen mit definitiver Tracer-Aufnahme, die dennoch definitiv benigne zu bewerten sind. Dazu zählen Knoten in der Schilddrüse mit erhöhter Tracer-Aufnahme, welche bereits abgeklärt und als benigne eingestuft wurden. Weitere Beispiele sind diagnostizierte Hämangiome in der Leber oder Nebennierenadenome, beide nehmen vermehrt Tracer auf. Über die Bezeichnung „PSMA-RADS 1B“ lässt sich signalisieren, dass die entsprechende Läsion registriert und nicht übersehen wurde. Dies kann dazu beitragen, unnötige weitere Diagnostik zu vermeiden und eine vollständige Befundung zu gewährleisten. In der Regel bedarf es in diesem Fall keiner weiteren Abklärung [64].

1.5.1.3 PSMA-RADS 2

PSMA-RADS 2 beschreibt Läsionen, die sehr wahrscheinlich benigne sind, jedoch nicht definitiv. Es zeigt sich eine mild gesteigerte Aufnahme des Tracers in Regionen, die nicht typisch sind für PCa-Metastasen oder nicht zum aktuellen Tumorstadium passen. Hierzu zählen ein mild gesteigerter Tracer-Uptake in

Lymphknoten der Axilla, des Lungenhilums oder des Mediastinums. Die Aufnahme lässt sich hier wahrscheinlicher über chronisch-inflammatorische Prozesse erklären. Unter PSMA-RADS-2 fallen auch auffällige Knochenläsionen, die nicht zum restlichen Befund passen und mit hoher Wahrscheinlichkeit auf nicht-maligne Ursachen wie heilende Frakturen oder degenerative Prozesse zurückzuführen sind. Unter Berücksichtigung der Klinik und des Tumorstadiums des Patienten sowie fehlender Progression im Krankheitsverlauf ergibt sich für Läsionen mit PSMA-RADS 2 in der Regel keine klinische Konsequenz. Rowe et al. greifen in ihrer Veröffentlichung die Schwierigkeit auf, PSMA-RADS 2 und PSMA-RADS 1B klar voneinander abzugrenzen. Sie betonen, dass PSMA-RADS 1 den *definitiv benignen* Läsionen vorbehalten und bei kleinsten Unsicherheiten bezüglich der Benignität nicht geeignet ist. Diese Einschätzung hängt maßgeblich von der Erfahrung des Befunders oder der Befunderin ab [64]. Zur Veranschaulichung für diese Kategorie hilft das Patientenbeispiel (*Abbildung 4*) mit mildem Radiotracer-Uptake in einem subkarinalen Lymphknoten.

1.5.1.4 PSMA RADS 3

PSMA-RADS 3 umfasst Läsionen, die als uneindeutig klassifiziert werden und eine weitere Abklärung erfordern. Die Befundung ist in diesem Fall oft kompliziert und soll durch die weitere Unterteilung in PSMA-RADS-3A, -3B, -3C und -3D strukturiert werden [64].

1.5.1.5 PSMA-RADS 3A und PSMA-RADS 3B

PSMA-RADS 3A und -3B bezeichnen Läsionen, die potenziell durch Prostatakarzinom-Metastasen zu erklären sind. Sie werden anhand der Gewebsart der Läsion unterschieden. PSMA-RADS-3A beschreibt eine uneindeutige Tracer-Aufnahme in kleinen, jedoch für PCa-Metastasen typischen Lymphknoten (LK) wie den obturatorischen, iliakalen oder retroperitonealen LK. In Kombination mit einem biochemischen Korrelat wie einem suspekten PSA-Anstieg wird eine weitere Abklärung der Läsion wie eine Biopsie, weitere Bildgebung oder eine Verlaufskontrolle nach drei bis sechs Monaten empfohlen. PSMA-RADS 3B bezeichnet uneindeutige Läsionen in Knochengewebe in typischen Lokalisationen der hämatogenen Metastasierung des Prostatakarzinoms. Dazu zählt eine unklare Tracer-Aufnahme im Becken, der Wirbelsäule oder den Rippen. Weitere Untersu-

chungen wie eine Knochenbiopsie, weitere Bildgebung oder eine Verlaufskontrolle nach drei bis sechs Monaten sollen klären, ob es sich um frühe Prostatakarzinom-Metastasen oder benigne Prozesse handelt [64].

1.5.1.6 PSMA-RADS 3C

PSMA-RADS 3C beschreibt Läsionen, die möglicherweise maligne Prozesse darstellen, die nicht mit einem Prostatakarzinom assoziiert sind. Es zeigt sich intensive Radiotracer-Aufnahme in Regionen, die nicht zum aktuellen Tumorstadium passen oder nicht dem typischen Metastasierungsmuster des PCa entsprechen. Für einen Patienten mit biochemischem PCa-Rezidiv nach PCa-Therapie könnte sich beispielsweise im PSMA PET/CT eine außergewöhnlich hohe Tracer-Aufnahme im Bereich der Lunge zeigen. Bei ansonsten unauffälligem Scan und nur leichtem Anstieg des PSA-Wertes wäre in diesem Fall ein Lungenkarzinom als Primarius wahrscheinlicher als ein PCa. zur Diagnosesicherung ist eine Biopsie oder eine organspezifische follow-up Bildgebung indiziert [64].

1.5.1.7 PSMA-RADS 3D

PSMA-RADS 3D beschreibt Befunde, die sich in der anatomischen Bildgebung wie MRT oder CT malignitätssuspekt darstellen, jedoch im PET keine Tracer-Aufnahme zeigen. Differentialdiagnostische Überlegungen umfassen nicht-prostatische Malignome, die kein PSMA exprimieren, sowie neuroendokrine Prostatakarzinome, ohne PSMA-Expression oder Prostata-Adenokarzinome, die seltenerweise kein PSMA exprimieren.

1.5.1.8 PSMA-RADS 4

PSMA-RADS 4 bezeichnet Läsionen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit einem Prostatakarzinom zuzuordnen sind. Charakteristisch ist eine intensive Tracer-Aufnahme in für PCa typischen Regionen, die jedoch kein CT-morphologisches Korrelat zeigen. Hierzu zählen beispielsweise stark leuchtende, jedoch nicht vergrößerte Lymphknoten im Bereich der lymphogenen PCa-Metastasierung, beispielsweise iliakale Lymphknoten. Auch eine intensive Tracer-Aufnahme in der Prostataloge oder in Knochenläsionen -jeweils ohne anatomisches Korrelat- werden dieser Kategorie zugeordnet. Weitere Untersuchungen sind in diesem Fall meistens nicht notwendig.

1.5.1.9 PSMA-RADS 5

Bei PSMA-PADS 5 ist die Wahrscheinlichkeit eines Prostatakarzinoms so hoch, das bei negativen Biopsien von einem falsch negativen Ergebnis ausgegangen wird. Der Scan weist sowohl malignomtypische, intensive Tracer-Aufnahme auf, als auch dazu passende Korrelate in der morphologischen Bildgebung. Eine Biopsie ist in der Regel nicht indiziert. Die folgende *Tabelle 6* zeigt übersichtlich die oben beschriebene Einteilung nach PSMA-RADS 1.0

PSMA-RADS 1.0- Kategorie	Darstellung der Läsionen im CT	Darstellung der Läsionen im PET / Prozedere
PSMA-RADS-1A (benigne)	Eindeutig benigne Morphologie (unauffällig bzw. biop-tisch gesichert) z.B. Glandulae Lacrimales	Keine auffällige Tracer-Aufnahme / Keine weitere Abklärung notwendig
PSMA-RADS-1B (benigne)	Eindeutig benigne Morphologie (unauffällig oder biop-tisch gesichert) z.B. Leberhämangiom	Fokale Tracer-Aufnahme, im Kontext als benigne eingestuft / keine weitere Abklärung notwendig
PSMA-RADS-2 (wahrscheinlich benigne)	Morphologie vereinbar mit gutartiger, z.B. degenerativer Ursache z.B. heilende Fraktur	Geringe Tracer-Aufnahme in Weichteilregionen oder Knochenläsionen, atypisch für eine PCa- Beteiligung / eher keine weite Abklärung empfohlen
PSMA-RADS-3A (uneindeutig)	Lymphknotenläsionen: kein eindeutiges CT- morphologisches Korrelat, jedoch in für lymphogene PCa-Metastasierung typischen Lokalisationen	Uneindeutige Tracer-Aufnahme / weitere Abklärung empfohlen
PSMA-RADS-3B (uneindeutig)	Knochenläsionen: kein eindeutiges CT- morphologisches Korrelat, jedoch in für	Uneindeutige Tracer- Aufnahme /

	hämatogene PCa-Metastasierungen typischer Lokalisationen	weitere Abklärung empfohlen
PSMA-RADS-3C (uneindeutig)	Läsionen mit oder ohne bildmorphologisches Korrelat: Lokalisation atypisch für alles außer fortgeschrittenes PCa. Möglicherweise H.a. nicht-prostatische Malignome z.B. Lungenrundherd bei Bronchial-Ca	Intensive Tracer-Aufnahme / Weitere Abklärung empfohlen
PSMA-RADS-3D (uneindeutig)	CT- morphologisch Hinweis auf Malignität z.B. Lungenrundherd	Keine fokale Tracer-Aufnahme / Weitere Abklärung empfohlen
PSMA-RADS-4 (wahrscheinlich maligne)	Keine eindeutig malignomverdächtige Morphologie im CT	Intensive Tracer-Aufnahme, typisch für PCa / Weitere Abklärung eher nicht empfohlen
PSMA-RADS-5 (PCa fast sicher vorhanden)	PCa- Typische Befunde, Malignitätsverdacht.	Intensive Tracer- Aufnahme, typisch für PCa / Weitere Abklärung eher nicht empfohlen

CT= Computertomografie; PET= Positronen-Emissions-Tomografie; PCa= Prostatakarzinom

Tabelle 6: PSMA-RADS 1.0 -Kriterien (modifiziert nach Rowe et al. [64])

2. Zielsetzung und Fragestellung

Strukturierte Befundung ist in der klinischen Praxis essenziell, da in Zukunft immer mehr PSMA-gerichtete PET/CT Scans in verschiedenen klinischen Settings zum Einsatz kommen werden [79]. Um die Diagnostik für weiterbehandelnde Ärztinnen und Ärzte nachvollziehbar und reproduzierbar darzustellen, ist ein numerisches Klassifizierungssystem effizienter im Vergleich zur bisherigen Praxis, die Befunde einzeln schriftlich zu dokumentieren. Die Dokumentation mit strukturierter Befundung ermöglicht potenziell eine schnellere Dokumentation und gewährleistet eine hohe Nachvollziehbarkeit für alle Beteiligten, darüber hinaus bietet sie eine reproduzierbare Grundlage für die Forschung, insbesondere bei der Analyse von großen Datensätzen [63]. Einheitlichen Befunde können zuverlässig in multizentrische, prospektive klinische Studien integriert werden [63]. Zur Qualitätssicherung kann strukturierte Befundung auch den Vergleich der Befundungsergebnisse zwischen verschiedenen Zentren (Intercenter) sowie innerhalb eines Zentrums (Intracenter) ermöglichen [80]. Definierte Kriterien für die Interpretation von PSMA-gerichteten PET-Scans verbessern die Präzision und Reproduzierbarkeit in der Diagnostik und Therapieüberwachung [63].

PSMA-RADS 1.0 ist eine vielversprechende und empfehlenswerte Methode zur standardisierten Befundung von PSMA PET/CT Scans für Patienten mit Prostatakarzinom. In verschiedenen Studien zeigte sich für das System bereits eine hohe *Interrater-Reliabilität*, auch für Rater mit geringerem Erfahrungsniveau [81-83]. Um die Anwendbarkeit der breiten klinischen Anwendung von PSMA-RADS 1.0 zu gewährleisten, ist weitere Validierung erforderlich. So wurden in der Studie von Werner et al (2018) 50 PET/CT-Scans eingeschlossen. Auch wurde nur die *Interrater-Reliabilität* der Rater überprüft, nicht die *Intrarater-Reliabilität* [81]. Weiterhin muss die Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse validiert werden, indem unabhängige Studien einheitliche Ergebnisse liefern.

Ziel der Studie im Rahmen dieser Dissertation war die Bestimmung sowohl der *Inter-* als auch der *Intrarater-Reliabilität* von PSMA-RADS 1.0. Diese wurde anhand eines Studienkollektivs von 103 PSMA PET/CT-Scans von Patienten mit Prostatakarzinom oder Verdacht auf Prostatakarzinom ermittelt. Zusätzlich wurde untersucht, inwiefern das Erfahrungsniveau der Rater die Zuverlässigkeit

der Ergebnisse beeinflusst, indem die Ergebnisse erfahrene *Rater* mit denen unerfahrene *Rater* verglichen wurden. Vier *Rater* nahmen an der Studie teil. Zwei davon waren Ärztinnen/Ärzte mit über sieben Jahren Erfahrung in der Auswertung von PSMA PET/CT Scans (Experienced reader, ER1 und ER2). Außerdem zwei Ärztinnen/Ärzte mit jeweils etwa einem Jahr Erfahrung in der Befundung. (Inexperienced reader, IR1 und IR2). Die unterschiedlichen Erfahrungsniveaus geben in der Auswertung Aufschluss darüber, ob das System auch für weniger erfahrende *Rater* gut geeignet ist. Die Bestimmung der *Intrarater-Reliabilität* dient einer Aussage darüber, ob die *Rater* bei der Verwendung von PSMA-RADS 1.0 zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten zuverlässig zu konsistenten Ergebnissen kommen.

.

3. Material und Methoden

3.1 Studienkollektiv

Die Erfassung des Studienkollektivs erfolgte über die interne Datenbank der Klinik und Poliklinik für Radiologie des LMU Klinikums. Berücksichtigt wurden Patienten mit Prostatakarzinom oder Verdacht auf PCa, die zwischen Januar 2020 und April 2020 ein PSMA PET/CT durchlaufen hatten. Diese wurden in der Datenbank über die Stichworte „PSMA“ und „Prostatakarzinom“ sowie das Quittierungsdatum des Scans ermittelt. Je Patient wurde ein PSMA PET/CT Scan in die Studie eingeschlossen. Von initial 109 Patienten wurden sechs aus der Analyse exkludiert, bei denen nach den histopathologischen Befunden neben dem Prostatakarzinom weitere onkologische Diagnosen gestellt wurden. Das finale Studienkollektiv umfasste 103 PSMA PET/CT-Scans von Patienten mit Prostatakarzinom oder Verdacht auf Prostatakarzinom. Bei der Auswahl wurde sichergestellt, dass die Stichprobe alle Gesamt-Scan Scores von PSMA-RADS 1 bis PSMA-RADS 5 umfasst. Berücksichtigt wurde dabei die Häufigkeitsverteilung der Scores im klinischen Alltag; Ein Gesamt-Scan Score von PSMA-RADS 2 kommt, einen entsprechenden Selektions-Bias der Patienten vorausgesetzt, deutlich seltener vor als PSMA-RADS 5. Das Patientenkollektiv wurde entsprechend angepasst. Die Auswahl der Scans basierte primär auf den radiologischen Befundtexten.

Über das Studienkollektiv hinaus wurden fünf weitere Scans aus der Datenbank gewählt. Diese wurden den Ratern im Vorfeld der Studie als Übung zur Verfügung gestellt, um sich mit dem PSMA-RADS-1.0-System vertraut zu machen. Die Studie wurde der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München vorgelegt, am 09.12.2020 freigegeben und entsprechend den „Ethischen Grundsätzen der medizinischen Forschung am Menschen“ nach der Deklaration von Helsinki durchgeführt [84, 85].

3.2 Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika wurden den Befundtexten der PSMA PET/CT-Scans, Arztbriefen, histopathologischen Befunden sowie Laborergebnissen entnommen.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug zum Zeitpunkt des Scans 74 Jahre, wobei etwa die Hälfte der Patienten zwischen 71 und 80 Jahren alt war (50,4%). Die Altersspannweite reichte von 47 bis 90 Jahren.

Indikation für die Bildgebung war in den meisten Fällen die Beurteilung des Therapieansprechens bei histologisch gesichertem Prostatakarzinom (47,5%). Fünfunddreißig Prozent der Scans dienten der Abklärung eines biochemischen Rezidivs. Vor der Durchführung des Scans hatten 89 von 103 Patienten bereits eine Therapie erhalten, davon 72 eine Operation, 38 eine Strahlentherapie und vier eine Chemotherapie. Der Gleason-Score (GS) konnte bei 49 der 103 Patienten den Patientenunterlagen entnommen werden und lag im Durchschnitt bei GS 7,7. Dabei war GS7 mit 53% am häufigsten vertreten, gefolgt von GS8 (20,4%) und GS9 (18,4%). Bei 78 der 103 Patienten war der PSA-Wert zum Zeitpunkt des Scans bis maximal drei Monate vor der Aufnahme einsehbar. Der Median lag bei 0,72 ng/ml, wobei sich eine breite Spannweite von PSA <0,03 ng/ml bis PSA >5000 ng/ml zeigte.

Bei 73 der 103 Patienten konnten Metastasen des Prostatakarzinoms nachgewiesen werden (70,9%). Das am häufigsten betroffene Kompartiment war das Skelettsystem, hier wurden Metastasen bei 60 der 103 Patienten beschrieben (58,2%). An zweiter Stelle standen iliakale Lymphknoten (LK) mit Metastasen in 28 Scans (27,2%). Danach folgten Läsionen im Bereich der Prostataloge in 26 von 103 Scans (25,2%). Bei 15 von 103 Patienten wurden Läsionen in den mesenterialen/ paraaortalen Lymphknoten dokumentiert. Nur bei 9,7% der Patienten fanden sich Organmetastasen. Inguinale Lymphknoten waren laut den Befundberichten bei sechs Patienten betroffen. Axilläre oder mesenteriale Lymphknoten-Metastasen wurden nur bei einem Scan beschrieben. Insgesamt zeigte etwa die Hälfte (47,6%) der Scans ein fortgeschrittenes Erkrankungsausmaß mit fünf oder mehr auffälligen Läsionen. Ein Drittel (29,1%) wies keinen Anhalt für

Malignität auf. In 10,7% ließ sich eine einzelne suspekte Läsion darstellen. Zwischen zwei und vier auffällige Areale fanden sich in 12,6% der Scans. *Tabelle 7* stellt die Patientencharakteristika übersichtlich dar [84].

Studienkollektiv	Scans insgesamt	103 (100%)
Alter der Patienten zum Zeitpunkt des Scans	Arithmetisches Mittel \pm SD (Jahre)	74.0 \pm 7.6
	Spannweite: 47-90 Jahre	103 (100%)
	81-90 Jahre	21/ 103 (20,3%)
	71-80 Jahre	52/ 103 (50,4%)
	61-70 Jahre	24/ 103 (23,3%)
	47- 60 Jahre	6/ 103 (5,8%)
Scan-Indikation	Verlaufskontrolle	56/ 103 (54,4%)
	Abklärung Biochemisches Rezidiv	36/ 103 (35%)
	Diagnostik	11/ 103 (10,7%)
Gleason Score (GS)	Mittelwert \pm SD (n=49)	7,7 \pm 1
	GS10	3/ 49 (6,1%)
	GS9	9/ 49 (18,4%)
	GS8	10/ 49 (20,4%)
	GS7	26/ 49 (53%)
	GS6	1/ 49 (2,0%)
PCa-Therapie vor dem Scan	Insgesamt	89/ 103 (86.4%)
	Chemotherapie	4 (3.8%)
	Radiatio	38 (36.8%)
	Operation	72 (69%)
	Andere	7 (6.7%)
Prostata-MRT erfolgt	Ja	9/103 (8,7%)

	Nein	94/103 (91,2%)
PSA-Wert	Median (n=78)	0,72 ng/ml
	Spannweite	0,03 - >5000 mg/ml
Metastasen Verteilung	Metastasen vorhanden	73/ 103 (70,9%)
	Prostataloge	26/ 103 (25,2%)
	Ossäre Metastasen	60/ 103 (58,2%)
	Organmetastasen	10/ 103 (9,7%)
	Lymphknotenmetastasen insgesamt	58/ 103 (56,3%)
	Iliakale LK	28/ 103 (27,2%)
	Retroperitoneale/ para-aortale LK	15/ 103 (14,5%)
	Hiläre/mediastinale LK	7/ 103 (6,7%)
	Inguinale LK	6/ 103 (5,8%)
	Mesenteriale LK	1/ 103 (0,97%)
	Axilläre LK	1/ 103 (0,97%)
Erkrankungsfortschritt	Kein Anhalt für Malignität	30/ 103 (29,1%)
	5 oder mehr maligne Läsionen	49/ 103 (47,6%)
	2-4 maligne Läsionen	13/ 103 (12,6%)
	Eine maligne Läsion	11/ 103 (10,7%)

SD= Standardabweichung; GS= Gleason Score; PSA= Prostataspezifisches Antigen; LK= Lymphknoten

Tabelle 7: Patientencharakteristika (modifiziert nach Grawe et al. [84]).

3.3 Bildgebung

Die Bildgebung erfolgte mittels Siemens Biograph 64 Truepoint w/TrueV (Siemens AG, Healthcare Sector, Erlangen, Deutschland) und Biograph mCT Flow 20-4R (Siemens Healthineers International AG) PET/CT-Scannern.

Die PSMA PET/CT Scans wurden etwa eine Stunde nach intravenöser Injektion von radioaktiven Tracern durchgeführt. Für 100/103 Patienten handelte es sich dabei um [^{18}F]PSMA-1007 mit einer Aktivität von 248 ± 24 Megabequerel (MBq). Drei aus 103 Patienten erhielten 248 ± 24 MBq [^{68}Ga] PSMA-11. Allen Patienten wurde intravenös Furosemid (20 mg) als Diuretikum zusammen mit der Injektion des Tracers verabreicht, sofern keine Kontraindikationen wie Nierenversagen, schwere Elektrolytstörungen oder allergische Reaktionen vorlagen. Durch Förderung der Diurese verringert sich die radioaktive Anreicherung in den ableitenden Harnwegen. Abgebildet wurde der gesamte Rumpf von der Schädelbasis bis zu Mitte des Oberschenkels. Zur Kontrastverstärkung lief zusätzlich eine Computertomographie (CT) mit einer Spannung von 120 Kilovolt (kV) und Strahlendosis von 100-400 Milliampere Sekunden (mAs) in dosismodulierter Technik von Hals, Thorax, Abdomen und Becken in der portalvenösen Phase.

Sofern keine Kontraindikationen vorlagen, wurde dazu das iodhaltige Kontrastmittel (KM) Imeron 350 (Bracco Imaging Deutschland GmbH) mit einer Dosis von 1,5 mL/kg Körpergewicht appliziert. Der PET-Scan dauerte jeweils 2,5 Minuten pro Bettposition. Anschließend wurden die Bilder iterativ rekonstruiert mittels TrueX Rekonstruktionsalgorithmus (Siemens Healthineers International AG), drei Iterationen, 21 Subsets mit *Gaussian post-reconstruction smoothing (2 mm full-width-half-maximum)*.

Die Befundung der PET/CT-Scans erfolgte über die Softwaresysteme *syngo.via* (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) oder *Hermes Hybrid Viever* (Hermes Medical Solutions).

3.4 Studiendurchführung

Für die Studie wurden vier Ärztinnen und Ärzte als *Rater* ausgewählt, die unabhängig voneinander alle 103 Scans auswerteten. Die Studiengruppe setzte sich aus zwei Fachärztinnen und -ärzten für Radiologie mit mehr als sieben Jahren Erfahrung in der Auswertung von PSMA PET/CT-Scans (erfahrene *Rater*, *Experienced Readers*, ER1 und ER2) sowie einem Assistenzarzt der Radiologie und einer Assistenzärztin der Nuklearmedizin mit jeweils etwa einem Jahr Erfahrung in der Auswertung von PSMA PET/CT-Scans (unerfahrene *Rater*, *Inexperienced Readers*, IR1 und IR2) zusammen.

Alle *Rater* waren über die gesamte Studie hinweg hinsichtlich der klinischen Daten der Patienten verblindet, mit Ausnahme des Alters.

Sowohl erfahrene als auch unerfahrene *Rater* wurden in die Studie einbezogen, um zu untersuchen, inwieweit das individuelle Erfahrungsniveau der *Rater* die intuitive Nutzung des Systems beeinflusst.

Die Auswertung aller Scans basierte auf dem strukturierten Befundungssystem PSMA-RADS1.0 [64]. Alle *Rater* waren bereits im Vorfeld mit dem System vertraut. Zusätzlich erhielten sie eine kurze Einführung in den Studienaufbau inklusive einer prägnanten Wiederholung der PSMA-RADS Scores 1 bis 5. Weiterhin stand jedem *Rater* die initiale Veröffentlichung von Rowe et al., 2018 ([64]) zur individuellen Einarbeitung zur Verfügung. Anhand von fünf zusätzlichen PSMA PET/CT Scans, die nicht Teil des Studienkollektivs waren, konnten die *Rater* die Befundung mithilfe von PSMA-RADS 1.0 trainieren.

Die *Rater* wurden darüber informiert, dass alle PSMA-RADS-Gesamt-Scores von 1 bis 5 in der Stichprobe mindestens einmal vertreten waren. Für jeden Scan wählten die *Rater* bis zu fünf einzelne Ziel-Läsionen (*Target Lesions*, TL) aus, wobei die Auswahl individuell ohne spezifische Vorgaben erfolgte. Die *Rater* wurden jedoch darauf hingewiesen, dass die Bewertung besonders großer Läsionen oder solcher mit hohem Tracer-Uptake sinnvoll sei.

Eine Mindestanzahl an zu bewertenden Läsionen pro Scan gab es nicht. Nicht mehr als 3 Läsionen innerhalb derselben Organregion, (Lymphknoten, nicht-lymphatisches Weichgewebe, Leber, Lunge, Schilddrüse, Prostata/Lokalrezidiv, Knochen) sollten beschrieben werden. Jede ausgewählte Läsion wurde einzeln anhand des PSMA-RADS 1.0 - Systems klassifiziert.

Zusätzlich wurde für jeden Scan eine Gesamtwertung vorgenommen. Diese entspricht automatisch dem Score der am höchsten eingestufteten Ziel-Läsion. Die Befundungsergebnisse wurden schriftlich in einer Excel-Tabelle festgehalten. Die Anzahl der gefundenen Läsionen pro Scan, die betroffenen Organregionen und die entsprechenden PSMA-RADS-Scores wurden für jeden Patienten erfasst, wie in *Tabelle 8* dargestellt.

Quittierungsdatum	Patienten-ID	Geburtsdatum	Rater	t	TL1	TL2	TL3	TL4	TL5	Gesamt-Scan	Bemerkungen
x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

t= Befundungszeitpunkt; *TL*= Target Lesion (Zielläsion)

Tabelle 8: PSMA-RADS-1.0- Befundung: Dokumentationsschema

Nach der Auswertung aller 103 Scans folgte für alle *Rater* eine Karenzzeit von mindestens vier Wochen, in der sie keinen Zugang zu ihren Ergebnissen hatten. Diese Pause ermöglichte es den *Ratern*, ihre Bewertungen aus der ersten Runde zu vergessen. Nach Ablauf der vier Wochen wurde die Studie unter fast identischen Bedingungen wiederholt. Die Scans wurden den *Ratern* in der zweiten Runde allerdings in einer veränderten Reihenfolge präsentiert.

Durch diese Maßnahmen sollten Erinnerungseffekte minimiert werden, was eine wesentliche Voraussetzung für die Beurteilung der *Intrarater-Reliabilität* und damit der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse darstellt.

Durch die zweite Studienrunde wurde außerdem eine höhere Anzahl von insgesamt ausgewerteten Läsionen erzielt, um einen umfangreicheren Datensatz zu generieren.

3.4.1 Statistische Auswertung

Zur Validierung des PSMA-RADS 1.0-Systems stand die Bestimmung der *Inter-rater-Reliabilität* und der *Intrarater-Reliabilität* im Fokus. Diese Kennwerte erfassen die Zuverlässigkeit und Vergleichbarkeit der Ergebnisse sowohl zwischen verschiedenen Ratern als auch für denselben Rater zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Zur Berechnung der Übereinstimmung wurde der Intraklassen-Korrelationskoeffizient (ICC) mit einem 95% Konfidenzintervall (CI) verwendet. Der ICC ist eines der am häufigsten verwendeten Maße zur Quantifizierung der *Inter-* und *Intrarater-Reliabilität*. Er eignet sich besonders für kontinuierliche Datensätze und kann auch für ordinale Daten eingesetzt werden.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte unter Verwendung der Statistiksoftware IPM SPSS (Version 25, Armonk, New York, USA). Kategoriale Daten wurden in Form von Häufigkeiten (n) und Prozentsätzen (%) dargestellt.

Kontinuierliche Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert. Analog zu früheren Publikationen, die auf dem Modell von Cicchetti (initial 1994 vorgestellt, [86]) basieren, wurden die *Interrater-Reliabilität* und die *Intrarater-Reliabilität* anhand des ICC-Wertes in eine geringe, mäßige, gute und exzellente Übereinstimmung eingestuft, wie in *Tabelle 10* dargestellt.

Übereinstimmung	gering	mäßig	gut	exzellent
Intraklassen- Korrelationskoeffizient (ICC)	$< 0,4$	zwischen 0,4 und 0,59,	zwischen 0,6 und 0,74	$> 0,74$

Tabelle 9: Maß der Übereinstimmung nach ICC (modifiziert nach Cicchetti et al. [86]).

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

4.1.1 Insgesamt ausgewertete Zielläsionen

Es bestand für die *Rater* keine Vorgabe zur Mindestanzahl der zu bewertenden Läsionen. Dennoch wählte jeder *Rater* pro Scan mindestens eine Läsion zur Klassifizierung aus. Insgesamt wurden 2092 Zielläsionen (Target Lesions, TL) von allen vier Ratern bewertet. In der ersten Auswertung (t1) wurden 1083 TL untersucht, in der zweiten Auswertung (t2) 1009 TL. *Experienced Reader 1* (ER1) analysierte mit 405 Läsionen die geringste Anzahl an TL aller Rater, davon 231 TL in t1 und 174 TL in t2. Im Gegensatz dazu bewertete *Experienced Reader 2* (ER2) die höchste Anzahl an TL: insgesamt 706 Läsionen, davon 350 in t1 und 356 in t2. *Inexperienced Reader 1* (IR1) bewertete 527 Läsionen (272 in t1, 255 in t2), während *Inexperienced Reader 2* (IR2) 454 Läsionen (230 in t1, 224 in t2) auswertete. Eine tabellarische Übersicht der bewerteten TL findet sich in *Tabelle 11*.

Anzahl insgesamt ausgewerteter TL			
Rater	t1	t2	Insgesamt
ER1	231	174	405
ER2	350	356	706
IR1	272	255	527
IR2	230	224	454
Insgesamt	1083	1009	2092

t1= Auswertungszeitpunkt 1; t2= Auswertungszeitpunkt 2; TL= Target Lesion (Zielläsion); ER1/ER2= Erfahrener Rater 1/2; IR1/ IR2= Unterfahrener Rater 1/2

Tabelle 10: Anzahl insgesamt bewerteter Zielläsionen (TL)

4.1.2 Identisch gewählte Zielläsionen

238 identische Zielläsionen wurden von allen vier *Ratern* unabhängig voneinander in beiden Auswertungen gewählt und befundet. 118 identische TL in der ersten Auswertung, 120 in der zweiten Auswertung. Die Identifizierung identischer TL ist essenziell, da sie einen direkten Vergleich der Befundungen ermöglicht und die *Interrater-Reliabilität* aussagekräftige Ergebnisse liefert.

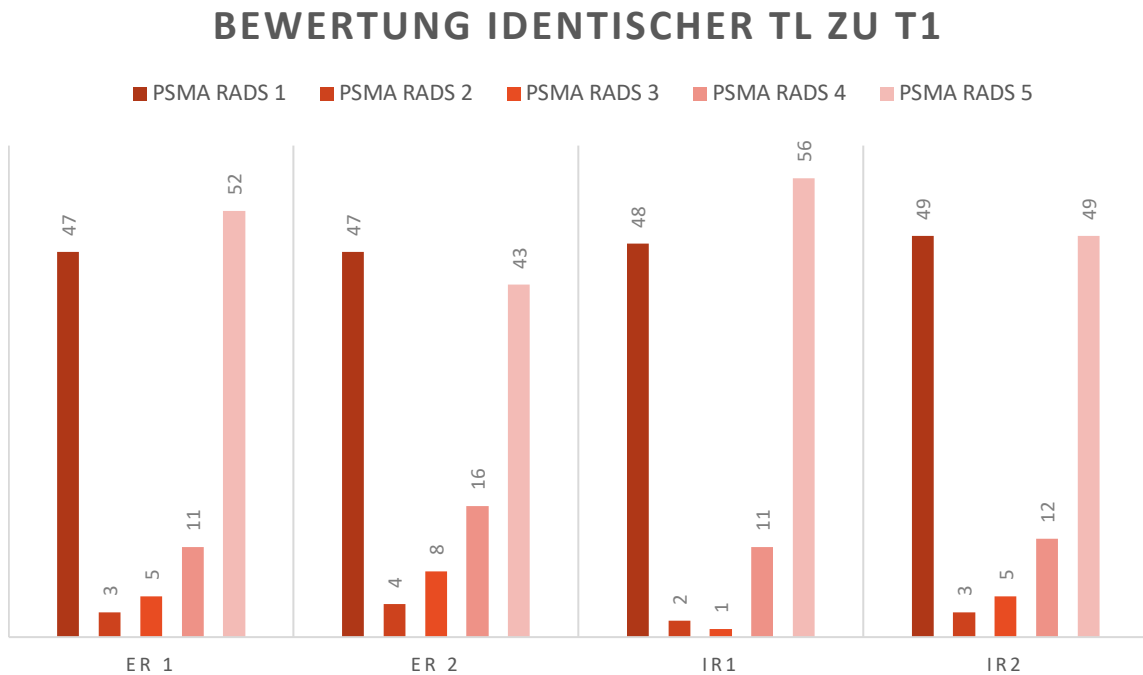
Tabelle 12 zeigt die genauen Verteilungen der vergebenen PSMA-RADS-1.0 Scores für die 118 von allen *Ratern* bewertenden Läsionen zu Zeitpunkt 1 (t1). Zur Veranschaulichung sind PSMA-RADS 1A und 1B zu PSMA-RADS 1 zusammengefasst. Es zeigt sich eine große Übereinstimmung zwischen den *Ratern*. Die meisten identischen Zielläsionen wurden von allen *Ratern* zu t1 entweder mit PSMA RADS 1 A oder B (191 der 472 Läsionen, 40,4%) oder mit PSMA RADS 5 (200 der 472 Läsionen, 42,4%) bewertet.

Bewertung der identisch gewählten TL aller Rater zu t1									
Score	1	2	3A	3B	3C	3D	4	5	insg
ER1	47	3	0	4	0	1	11	52	118
ER2	47	4	0	7	0	1	16	43	118
IR1	48	2	0	1	0	0	11	56	118
IR2	49	3	0	4	0	1	12	49	118
Insg	191	12	0	16	0	3	50	200	472

t1= Auswertungszeitpunkt 1; ER1/ER2= Erfahrener Rater 1/2; IR1/ IR2= Unterfahrender Rater 1/2; TL= Target Lesion (Zielläsion)

Tabelle 11: Bewertung der identisch gewählten TL aller Rater nach PSMA-RADS 1.0 zu t1

Die folgende *Abbildung 1* verdeutlicht zusätzlich, wie alle *Rater* die meisten identisch gewählten Zielläsionen als PSMA-RADS 1 (A oder B) oder PSMA-RADS 5 klassifizierten. PSMA-RADS 3 A, B, C und D wurden in dieser Darstellung zu PSMA-RADS 3 zusammengefasst. Auch in der Verteilung der Zwischenkategorien zeichnen sich große Ähnlichkeiten zwischen den *Ratern* ab.



t1= Auswertungszeitpunkt 1; *TL*= Target Lesion (Zielläsion); *ER1/ER2*= Erfahrener Rater 1/2 ; *IR1/ IR2*= Unterfahrener Rater 1/2

Abbildung 1: Bewertung identisch gewählter *TL*, erste Auswertungsrunde

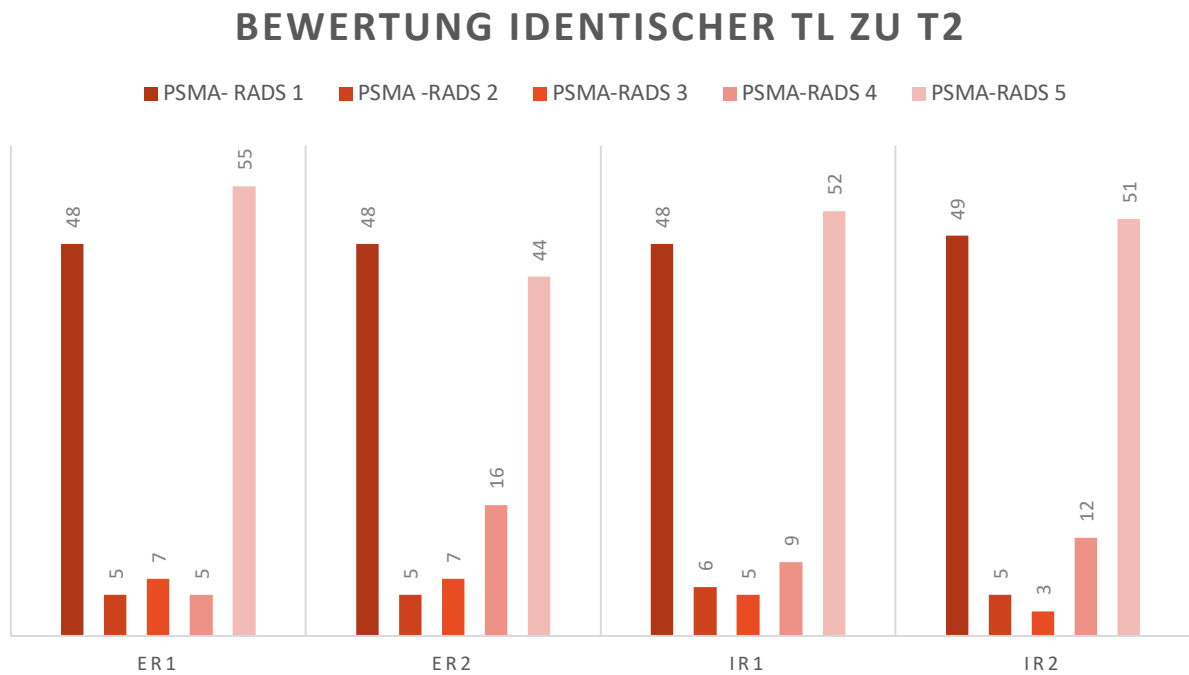
Tabelle 13 zeigt für Befundungszeitpunkt 2 (*t2*), dass sich die Verteilung in der zweiten Runde sehr ähnlich darstellt. Auch hier gibt es große Übereinstimmungen, die identischen Läsionen wurden von allen vier *Ratern* am häufigsten mit PSMA- RADS-Score 5 (202/480, 42,1%) oder PSMA-RADS 1 A oder B (193/480, 40,2%) bewertet.

Bewertung der identisch gewählten TL aller Rater zu t2									
Score	1	2	3A	3B	3C	3D	4	5	insg
ER1	48	5	1	3	0	3	5	55	120
ER2	48	5	1	3	0	3	16	44	120
IR1	48	6	0	1	2	2	9	52	120
IR2	49	5	0	1	0	2	12	51	120
Insg	193	21	2	8	2	10	42	202	480

t2= Auswertungszeitpunkt 2; ER1/ER2= Erfahrener Rater 1/2 ; IR1/ IR2= Unterfahrender Rater 1/2; TL= Target Lesion (Zielläsion)

Tabelle 12: Bewertung der identisch gewählten TL aller Rater nach „PSMA-RADS 1.0“ zu t2

Die folgende *Abbildung 2* zeigt analog zu *Abbildung 1* die Bewertung der identischen gewählten TL zu t2 für alle *Rater*. Auch hier zeigt sich, dass die meisten Läsionen von allen vier *Ratern* den PSMA-RADS Kategorien 1 und 5 zugeordnet wurden.



t2= Auswertungszeitpunkt 2; TL= Target Lesion (Zielläsion); ER1/ER2= Erfahrener Rater 1/2 ; IR1/ IR2= Unterfahrener Rater 1/2

Abbildung 2: Bewertung identisch gewählter Zielläsionen, zweite Auswertungsrunde

Zusätzlich wurde die Zuordnung der von allen vier *Ratern* identisch gewählten Zielläsionen zu den verschiedenen Organsystemen dokumentiert. In der ersten Auswertungsrunde wurden 48 Skelettläsionen, 47 Läsionen des nicht-prostatichen Weichteilgewebes, 18 Lymphknotenläsionen, vier Prostata-/Lokalrezidivläsionen sowie eine Läsion in der Leber von allen *Ratern* zur Bewertung ausgewählt. In der zweiten Runde (*t2*) zeigte sich ein ähnliches Bild: Alle *Rater* wählten dieselben 50 Skelettläsionen, 48 Weichteilgewebsläsionen, 20 Lymphknotenläsionen, zwei Prostata-/ Lokalrezidivläsionen und diesmal keine Läsion in der Leber. Skelett- und Weichteil-Läsionen waren in beiden Auswertungen mit etwa 40% am häufigsten vertreten, gefolgt von Lymphknotenläsionen mit ca. 16 Prozent. Prostata-Läsionen wurden selten (ca. 2%) und Leberläsionen äußerst selten (<1%) ausgewählt. Eine detaillierte Übersicht findet sich in *Tabelle 14*.

Organ-system	Weichgewebe	Skelett	LK	Leber	Lokalre-zidiv
t1	47/118 (39,8%)	48/118 (40,6%)	18/118 (15,2%)	1/118 (0,8%)	4/118 (3,3%)
t2	48/120 (40,0%)	50/120 (41,6%)	20/120 (16,7%)	0/120 (0,0%)	2/120 (1,6%)

t1= Auswertungszeitpunkt 1; t2= Auswertungszeitpunkt 2; LK= Lymphknoten

Tabelle 13: Verteilung der *identischen Zielläsionen* auf einzelne Organsysteme

4.1.3 Beurteilung des Gesamt-Scan Scores

Dokumentiert wurde zusätzlich die Häufigkeitsverteilung der Gesamt-Scan Scores, die von den *Ratern* zu t1 (*Tabelle 15*) und t2 (*Tabelle 16*) erhoben wurden. PSMA-RADS 1A und 1B wurden in dieser Darstellung zu PSMA-RADS 1 zusammengefasst. Die Daten zeigen, dass die *Rater* dazu neigten, die Scans den Kategorien PSMA-RADS 1 und 5 zuzuordnen. Beispielsweise vergab ER1 zu t1 den Score 1 in 31,0 % der Fälle (32/103) und den Score 5 in 46,6 % der Fälle (48/103). Ähnliche Trends lassen sich bei den anderen *Ratern* beobachten: IR1 vergab den Score 1 zu t1 in 28,1 % der Fälle (29/103) und den Score 5 in 50,4 % der Fälle (52/103). Die Zwischenkategorien 2 bis 4 wurden deutlich seltener vergeben. Betrachtet man die zusammengefassten Daten aller *Rater* wird dieser Trend für die erste Auswertungsrunde bestätigt: 23,7 % der Scans wurden als PSMA-RADS 1 (89/412) und 45,6 % als PSMA-RADS 5 (188/412) klassifiziert. Die Zwischenkategorien machten zusammen nur etwa 30,7 % der Bewertungen aus. *Tabelle 15* zeigt alle Gesamt-Scan Scores für die erste Auswertungsrunde im Detail.

	1	2	3A	3B	3C	3D	4	5
ER1	32/103 (31,0%)	6/103 (5,8%)	1/103 (0,9%)	5/103 (4,8%)	1/103 (0,9%)	5/103 (4,8%)	5/103 (4,8%)	48/103 (46,6%)
ER2	14/103 (13,5%)	6/103 (5,8%)	7/103 (6,7%)	15/103 (14,5%)	0/103 (0,0%)	3/103 (2,9%)	16/103 (15,5%)	42/103 (40,7%)
IR1	29/103 (28,1%)	2/103 (1,9%)	4/103 (3,8%)	4/103 (3,8%)	0/103 (0,0%)	0/103 (0,0%)	15/103 (14,5%)	52/103 (50,4%)
IR2	14/103 (13,5%)	7/103 (6,7%)	6/103 (5,8%)	4/103 (3,8%)	8/103 (7,7%)	3/103 (2,9%)	15/103 (14,5%)	46/103 (44,66%)
Alle Rater	89/412 (23,7%)	21/412 (5,1%)	18/412 (4,3%)	28/412 (6,7%)	9/412 (2,1%)	11/412 (2,6%)	51/412 (12,3%)	188/412 (45,6%)

t1= Auswertungszeitpunkt 1; ER1/ER2= Erfahrener Rater 1/2; IR1/ IR2= Unterfahrener Rater 1/2

Tabelle 14: PSMA-RADS Gesamt-Scan Scores aller 103 Scans zu t1 (modifiziert nach Grawe et al. [84]).

Die zweite Runde (t2) zeigte sehr ähnliche Ergebnisse. Auch hier wurden die meisten Scans entweder als PSMA-RADS 1 oder PSMA-RADS 5 klassifiziert. ER1 vergab einen PSMA-RADS Gesamt-Scan Score 1 in 32,0 % der Fälle (33/103), IR1 in 31,1 % (32/103), und IR2 in 21,4 % (22/103). In den aggregierten Daten aller *Rater* wurde PSMA-RADS 1 in 24,27 % der Fälle (100/412) vergeben. PSMA-RADS 5 wurde noch häufiger vergeben, insbesondere von ER1 (46,6 %, 48/103) und IR1 (47,5 %, 49/103). In den aggregierten Daten machte PSMA-RADS 5 43,7 % der Bewertungen aus (184/412). Die Zwischenkategorien (2, 3A, 3B, 3C, 3D, 4) wurden auch in der zweiten Auswertungsrunde deutlich seltener vergeben und machen insgesamt etwa 30,8 % der Bewertungen aus. PSMA-RADS 3C wurde in der zweiten Auswertungsrunde in keinem Fall verwendet.

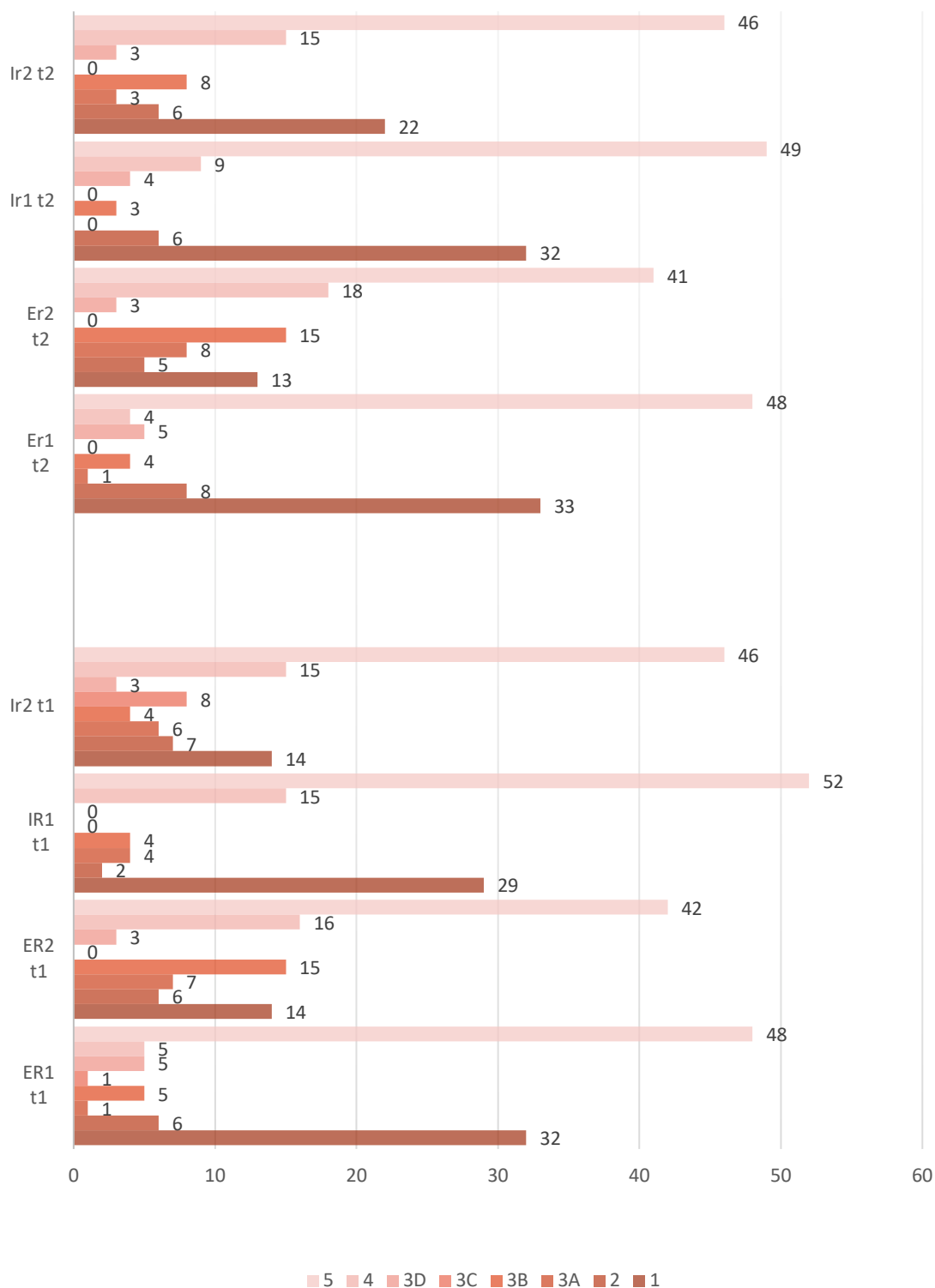
	1	2	3A	3B	3C	3D	4	5
ER1	33/103 (32,0%)	8/103 (7,7%)	1/103 (0,9%)	4/103 (3,8%)	0/103 (0,0%)	5/103 (4,8%)	4/103 (3,8%)	48/103 (46,6%)
ER2	13/103 (12,6%)	5/103 (4,8%)	8/103 (7,7%)	15/103 (14,5%)	0/103 (0,0%)	3/103 (2,9%)	18/103 (17,4%)	41/103 (39,8%)
IR1	32/103 (31,1%)	6/103 (5,8%)	0/103 (0,0%)	3/103 (2,9%)	0/10 (0,0%)	4/103 (3,8%)	9/103 (8,7%)	49/103 (47,5%)
IR2	22/103 (21,4%)	6/103 (5,8%)	3/103 (2,9%)	8/103 (7,7%)	0/103 (0,0%)	3/103 (2,9%)	15/103 (14,5%)	46/103 (44,6%)
Alle Rater	100/412 (24,27%)	25/412 (6,1%)	12/412 (2,9%)	30/412 (7,2%)	0/412 (0,0%)	15/412 (3,6%)	46/412 (11,1%)	184/412 (43,7%)

t2= Auswertungszeitpunkt 2; ER1/ER2= Erfahrener Rater 1/2; IR1/ IR2= Unterfahrener Rater 1/2

Tabelle 15: PSMA-RADS Gesamt-Scan Scores aller 103 Scans zu t2 (modifiziert nach Grawe et al. [84]).

Die folgende *Abbildung 3* verdeutlicht die Beurteilungen der Gesamt-Scan Scores gemäß PSMA-RADS 1.0 für alle *Rater* und zu beiden Auswertungszeitpunkten.

PSMA-RADS GESAMTBEWERTUNG



t2= Auswertungszeitpunkt 2; t1= Auswertungszeitpunkt 1; ER1/ER2= Erfahrener Rater 1/2; IR1/ IR2= Unterfahrener Rater 1/2

Abbildung 3: Gesamtbewertung aller Rater nach PSMA-RADS 1.0 zu t1 und t2 (modifiziert nach Grawe et al. [81])

4.2 Reliabilitätsanalyse

4.2.1 Interrater-Reliabilität

4.2.1.1 Interrater-Reliabilität für identische Läsionen

Die *Interrater-Reliabilität* gibt Auskunft darüber, wie gut verschiedene *Rater* bei der Einschätzung desselben Phänomens übereinstimmen. Insbesondere wenn subjektive Einschätzungen in der Bewertung eine Rolle spielen, ist eine hohe *Interrater-Reliabilität* essenziell für die Gewährleistung der Zuverlässigkeit der Ergebnisse. Die Ergebnisse wurden, wie im Kapitel 3.1.4 „Statistische Auswertung“ erläutert, über den Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) mit 95%-Konfidenzintervall dargestellt und nach Cicchetti et al. interpretiert [86].

Die *Interrater-Reliabilität* für die von allen *Ratern* identisch ausgewählten TL war mit einem Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) von 99% sowohl in der ersten (t1) als auch in der zweiten Auswertung (t2) exzellent.

Dabei ergab sich zu beiden Zeitpunkten eine etwas höhere Übereinstimmung bei erfahrenen *Ratern* mit einem ICC von rund 99% im Vergleich zu etwa 97% bei unerfahrenen *Ratern*. Zum Zeitpunkt t1 betrug der ICC für *Erfahrene Rater* 99,0% [0.983; 0.994] und für *Unerfahrene Rater* 97,1% [0.957; 0.960].

Zum Zeitpunkt t2 liegt der ICC für *Erfahrene Rater* mit 99,2% [0.988; 0.995] sogar noch etwas höher als in der ersten Auswertungsrunde. Für *Unerfahrene Rater* bleibt die Übereinstimmung zum Zeitpunkt t2 mit einem ICC von 97% [0.958; 0.979] auf einem ähnlich hohen Niveau wie zu t1. *Tabelle 17* stellt diese Ergebnisse übersichtlich dar.

Interrater-Reliabilität ICC [95%-CI] nach Ratern, alle Organsysteme		
Zeitpunkt	t1	t2
ER	0.990 [0.983; 0.994]	0.992 [0.988; 0.995]
IR	0.971 [0.957; 0.960]	0.970 [0.958; 0.979]
Alle Rater	0.992 [0.990; 0.994]	0.992 [0.990; 0.994]

ICC= Intraklassen- Korrelationskoeffizient; t2= Auswertungszeitpunkt 2; t1= Auswertungszeitpunkt 1; ER= Erfahrene Rater; IR= Unterfahrene Rater

Tabelle 16: Interrater-Reliabilität ICC [95%-CI] für ER und IR zu beiden Auswertungszeitpunkten

4.2.1.2 Interrater-Reliabilität nach Organsystemen

Die Analyse der *Interrater-Reliabilität* der einzelnen Organsysteme zu beiden Auswertungszeitpunkten zeigte eine exzellente Übereinstimmung mit einem ICC von über 92% für alle Kompartimente. Die Organsysteme „Weichgewebe“ und „Prostataloge/Lokalrezidiv“ zeigen eine perfekte Übereinstimmung für alle *Rater* mit einem ICC von 100%, sowohl zu t1 als auch zu t2. Die niedrigste Übereinstimmung fand sich für Läsionen des Skelettsystems mit einem ICC vom 92,6% [0.883; 0.955] zu t1 und 93,6% [0.901; 0.961] zu t2, was dennoch eine exzellente Übereinstimmung darstellt.

Betrachtet man alle Organsysteme kombiniert, lag der ICC zu t1 bei 99,2 % [0.990; 0.994] und zu t2 ebenfalls bei 99,2% [0.990; 0.994]. Dies zeigt, dass die Übereinstimmung für Organsysteme exzellent und über beide Befundungszeitpunkte hinweg stabil ist. *Tabelle 18* bietet eine strukturierte Darstellung der ICC-Ergebnisse für die verschiedenen Organsysteme.

Interrater-Reliabilität ICC [95%-CI] nach Organsystemen		
Zeitpunkt	t1	t2
Skelett	0.926 [0.883; 0.955]	0.936 [0.901; 0.961]
Weichgewebe	1.000 [1.000; 1.000]	1.000 [1.000; 1.000]
Lymphknoten	0.959 [0.900; 0.984]	0.948 [0.897; 0.977]
Leber	N/A	N/A
Prostataloge/Lokalre- zidiv	1.000 [1.000; 1.000]	1.000 [1.000; 1.000]
Alle Organsysteme	0.992 [0.990; 0.994]	0.992 [0.990; 0.994]

ICC= Intraklassen-Korrelationskoeffizient; t2= Auswertungszeitpunkt 2; t1= Auswertungszeitpunkt 1

Tabelle 17: Interrater-Reliabilität ICC [95%-CI] nach Organsystemen zu t1 und t2 (modifiziert nach Grawe et al. [84])

4.2.1.3 Interrater-Reliabilität für den gesamten Scan

Die *Interrater-Reliabilität* für alle vier Rater hinsichtlich des Gesamt-Scan-Scores zeigte insgesamt ebenfalls eine exzellente Übereinstimmung zwischen den *Ratern*.

Für die erste Auswertungsrunde lag der ICC für *Erfahrene Rater* mit 87,9% [0.809; 0.922] klar im Bereich einer exzellenten Übereinstimmung. Für *Un-erfahrene Rater* lag der ICC mit 74,6% [0.652; 0.829] in der ersten Auswertungsrunde vergleichsweise niedriger, aber immer noch knapp im Bereich einer exzellenten Übereinstimmung. In der zweiten Auswertungsrunde zeigte sich bei den *Erfahrenen Ratern* im Vergleich zu t1 eine etwas geringere Übereinstimmung mit einem ICC von 82,6% [0.725; 0.888]. Für IR verbesserte sich der ICC für t2 leicht auf 76,7% [0.657; 0.842]. Beide Werte liegen weiterhin im Bereich einer exzellenten Übereinstimmung.

Analysiert man die für alle *Rater* kombinierte *Interrater-Reliabilität*, lag der ICC in der ersten Auswertungsrunde bei 91,7% [0.887; 0.940] und blieb für t2

mit 90,9% [0.877; 0.935] nahezu unverändert hoch. Insgesamt wurde die *Inter-rater-Reliabilität* für den Gesamt-Scan Score nach Cicchetti für alle *Rater* als exzellent eingestuft [86]. Die höchste Zuverlässigkeit ergab sich bei der Kombination der Bewertungen aller *Rater*. *Tabelle 19* stellt diese Ergebnisse im Detail dar.

Interrater-Reliabilität ICC [95%-CI] für den Gesamt-Scan Score			
Rater	ER	IR	Alle Rater
t1	0.879 [0.809; 0.922]	0.746 [0.652; 0.829]	0.917 [0.887; 0.940]
t2	0.826 [0.725; 0.888]	0.767 [0.657; 0.842]	0.909 [0.877; 0.935]

ICC= Intraklassen- Korrelationskoeffizient; t1= Auswertungszeitpunkt 1; t2= Auswertungszeitpunkt 2; ER= Erfahrene Rater; IR= Unterfahrene Rater

Tabelle 18: Interrater-Reliabilität ICC [95%-CI] für den Gesamt-Scan Score nach PSMA-RADS 1.0

4.2.2 Intrarater-Reliabilität

4.2.2.1 Intrarater-Reliabilität für identische Läsionen

Die *Intrarater-Reliabilität* zeigt an, wie konsistent ein *Rater* die gleichen Daten oder das gleiche Phänomen zu unterschiedlichen Zeitpunkten bewertet. Sie gibt Auskunft über die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Die *Intrarater-Reliabilität* wurde ebenfalls über den ICC [95%-CI] für jeden *Rater* bestimmt, sowohl für einzelne Organsysteme als auch für alle Kompartimente zusammen. Die Ergebnisse zeigen fast überall eine exzellente Übereinstimmung innerhalb der *Rater*.

Erfahrener Rater 1 zeigte für die Kompartimente „Weichgewebe“ und die Prostataloge/Lokalrezidiv eine perfekte Übereinstimmung von 100%. Für das Skelettsystem lag der ICC bei 97% [0.948; 0.983], bei den Lymphknoten bei 98,2% [0.963; 0.992], beide im Bereich einer fast perfekten Übereinstimmung. Für Läsionen der Leber lag der ICC bei 94,1% [0.412; 0.996]. Dies weist auf eine exzellente Übereinstimmung hin, jedoch mit einem relativ breiten Konfidenzintervall. Zu beachten ist in diesem Zusammenhang, dass insgesamt sehr

wenige Läsionen der Leber bewertet wurden. Daher sind die Ergebnisse nur eingeschränkt belastbar.

Die kombinierte *Intrarater-Reliabilität* aller Organsysteme betrug für ER1 99,3% [0.990; 0.995] und war damit fast perfekt.

Für den *Erfahrenen Rater* ER2 wurde eine perfekte Übereinstimmung von 100% für die Kompartimente „Weichgewebe“, „Leber und „Prostata/Lokalrezidiv“ festgestellt. Diese Organsysteme wurden durch ER1 in beiden Auswertungsrunden exakt gleich beurteilt.

Für das Skelettsystem lag der ICC bei 98,9% [0.983; 0.992] und für Läsionen der Lymphknoten bei 94,4% [0.902; 0.968], was in beiden Fällen ebenfalls auf eine nahezu perfekte Übereinstimmung hindeutet. Die kombinierte Übereinstimmung aller Organsysteme lag für ER2 bei 99,4 % [0.992; 0.995].

Tabelle 20 zeigt übersichtlich alle Ergebnisse der *Erfahrenen Rater* ER1 und ER2.

Intrarater-Reliabilität ICC [95%-CI] für ER1 und ER2, einzelne Organsysteme		
Rater	ER1	ER2
Weichgewebe	1.000 [1.000; 1.000]	1.000 [1.000; 1.000]
Skelett	0.970 [0.948; 0.983]	0.989 [0.983; 0.992]
Lymphknoten	0.982 [0.963; 0.992]	0.944 [0.902; 0.968]
Leber	0.941 [0.412; 0.996]	1.000 [1.000; 1.000]
Lokalrezidiv	1.000 [1.000; 1.000]	1.000 [1.000; 1.000]
Alle Kompartimente	0.993 [0.990; 0.995]	0.994 [0.992; 0.995]

ICC= Intraklassen-Korrelationskoeffizient; ER1/2 = Erfahrener Rater 1/2

Tabelle 19: Intrarater-Reliabilität ICC [95%-CI] für ER1 und ER2, einzelne Organsysteme

Unerfahrener Rater IR1 zeigte für „Weichgewebe“, „Leber“ und die „Prostata-loge/Lokalrezidiv“ eine perfekte Übereinstimmung von 100%. Für Läsionen des Skelettsystems lag der ICC bei 85,7% [0.766; 0.912], was eine sehr hohe Übereinstimmung anzeigt, jedoch im Vergleich zu den *Erfahrenden Ratern* etwas niedriger liegt. Für „Lymphknoten“ betrug der ICC 89,5% [0.766; 0.953] was ebenfalls eine hohe Reliabilität darstellt, jedoch mit einem etwas breiteren Konfidenzintervall im Vergleich zu ER1 und ER2. Die kombinierte Übereinstimmung aller Organsysteme lag bei 97,9% [0.971; 0.985].

Für den *Unterfahrenen Rater* IR2 wurde ebenfalls eine perfekte Übereinstimmung für „Weichgewebe“, „Leber“ und „Prostata/Lokalrezidiv“ festgestellt (100%). Für das Skelettsystem lag der ICC bei 98,9% [0.983; 0.993] und für Lymphknoten-Läsionen bei 99,7% [0.996; 0.998]. In beiden Fällen zeigt sich also eine fast perfekte Übereinstimmung. Die kombinierte Übereinstimmung aller Organsysteme lag für IR2 bei 99,6% [0.995; 0.997]. *Tabelle 21* stellt die Ergebnisse für die *Unerfahrenen Rater* IR1 und IR2 übersichtlich dar.

Intrarater-Reliabilität ICC [95%-CI] für IR1 und IR2, einzelne Organsysteme

Rater	IR1	IR2
Weichgewebe	1.000 [1.000; 1.000]	1.000 [1.000; 1.000]
Skelett	0.857 [0.766; 0.912]	0.989 [0.983; 0.993]
Lymphknoten	0.895 [0.766; 0.953]	0.997 [0.996; 0.998]
Leber	1.000 [1.000; 1.000]	1.000 [1.000; 1.000]
Lokalrezidiv	1.000 [1.000; 1.000]	1.000 [1.000; 1.000]
Alle Organe	0.979 [0.971; 0.985]	0.996 [0.995; 0.997]

ICC= Intraklassen-Korrelationskoeffizient; IR1/2= Unerfahrener Rater 1/2

Tabelle 20: Intrarater-Reliabilität ICC [95%-CI] für IR1 und IR2, einzelne Organsysteme

Tabelle 22 unterscheidet zwischen ER und IR, um den Unterschied in der Erfahrung der *Rater* herauszuarbeiten. Hier liegt die *Intrarater-Reliabilität* für *Erfahrene Rater* insgesamt bei 99,35% [0.991; 0.995] und für *Unerfahrene Rater* bei 98,8% [0.983; 0.991]. Alle vier *Rater* zeigten eine perfekte Übereinstimmung von 100% für Läsionen in „Weichgewebe“ und „Prostataloge/Lokalrezidiv“ (100%). Mit 95,1% [0.920; 0.970] war die *Intrarater-Reliabilität* für alle vier *Rater* für Läsionen des „Skelettsystems“ am niedrigsten. Betrachtet man die Ergebnisse für Alle *Rater* und alle Kompartimente, zeigt sich eine *Intrarater-Reliabilität* von 99,1% [0.987; 0.993].

Intrarater-Reliabilität ICC [95%-CI] für alle Rater, alle Organsysteme	
Einteilung nach Erfahrungsniveau, alle Organsysteme	
ER1 + ER2	0.9935 [0.991; 0.995]
IR1 + IR2	0.988 [0.983; 0.991]
Aufteilung nach Organsystem, alle Rater	
Weichgewebe	1.000 [1.000; 1.000]
Skelett	0.951 [0.920; 0.970]
Lymphknoten	0.955 [0.906; 0.978]
Leber	0.985 [0.853; 0.999]
Prostataloge/ Lokalrezidiv	1.000 [1.000; 1.000]
Kombinierte Ergebnisse	
Alle Rater, alle Organe	0.991 [0.987; 0.993]

ICC= Intraklassen-Korrelationskoeffizient; *ER1/ER2*= Erfahrener Rater 1/2; *IR1/ IR2*= Unerfahrener Rater 1/2

Tabelle 21: Intra-Rater-Reliabilität ICC [95%-CI] für alle Rater, alle Organsysteme (modifiziert nach Grawe et al. [84]).

In der Analyse stellt sich heraus, dass die *Intrarater-Reliabilität* für alle *Rater* und alle Organsysteme exzellent bis perfekt ist. Die *Erfahrenen Rater* ER1 und ER2 zeigen durchgehend eine höhere Übereinstimmung als die *Unerfahrenen Rater* IR1 und IR2. Besonders deutlich wird dies für die Kompartimente „Skelettsystem“ und „Lymphknoten“, innerhalb derer insgesamt im Rahmen der Studie die meisten Läsionen bewertet wurden. Allerdings erreichen auch die *Unerfahrenen Rater* für alle Kategorien eine exzellente Übereinstimmung.

Insbesondere IR2 erzielte nahezu perfekte Ergebnisse. Die zusammengefassten Ergebnisse aller Organsysteme zeigen eine sehr hohe Übereinstimmung mit ICC-Werten über 97% für alle *Rater*. Die Ergebnisse zeigen, dass die Bewertungen sowohl bei *Erfahrenen* als auch bei *Unerfahrenen Ratern* zuverlässig und konsistent sind. Die Erfahrung der *Rater* spielt dabei eine gewisse Rolle.

4.2.2.2 Intrarater-Reliabilität für den Gesamt-Scan Score

Für alle vier *Rater* wurde zusätzlich die *Intrarater-Reliabilität* mittels ICC [95%-CI] für den Gesamt-Scan Score für alle 103 PSMA PET/CT Scans erfasst.

In dieser Darstellung wurden die PSMA-RADS-Kategorien PSMA-RADS 1A und 1B zu PSMA-RADS 1 sowie PSMA-RADS 3A, 3B, 3C und 3D zu PSMA-RADS 3 zusammengefasst.

Für ER1 lag der ICC bei 91,5% [0.874; 0.942] und damit klar im Bereich einer exzellenten Übereinstimmung. Für ER2 lag der ICC sogar noch höher mit 97,6% [0.964; 0.984]. Den niedrigsten Übereinstimmungswert zeigte IR1 mit 86,1% [0.795; 0.906], was immer noch klar im Bereich einer exzellenten Übereinstimmung liegt. Mit einem ICC von 99,4% [0.991; 0.996] war die *Intrarater-Reliabilität* für IR2 fast perfekt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich auch für den Gesamt-Scan Score insgesamt eine exzellente Übereinstimmung zeigt, sowohl für *Erfahrene* als auch für *Unerfahrene Rater*. Tendenziell weisen die *Erfahrenen Rater* eine minimal höhere Übereinstimmung auf als die IR, wobei insbesondere ER2 und IR2 mit

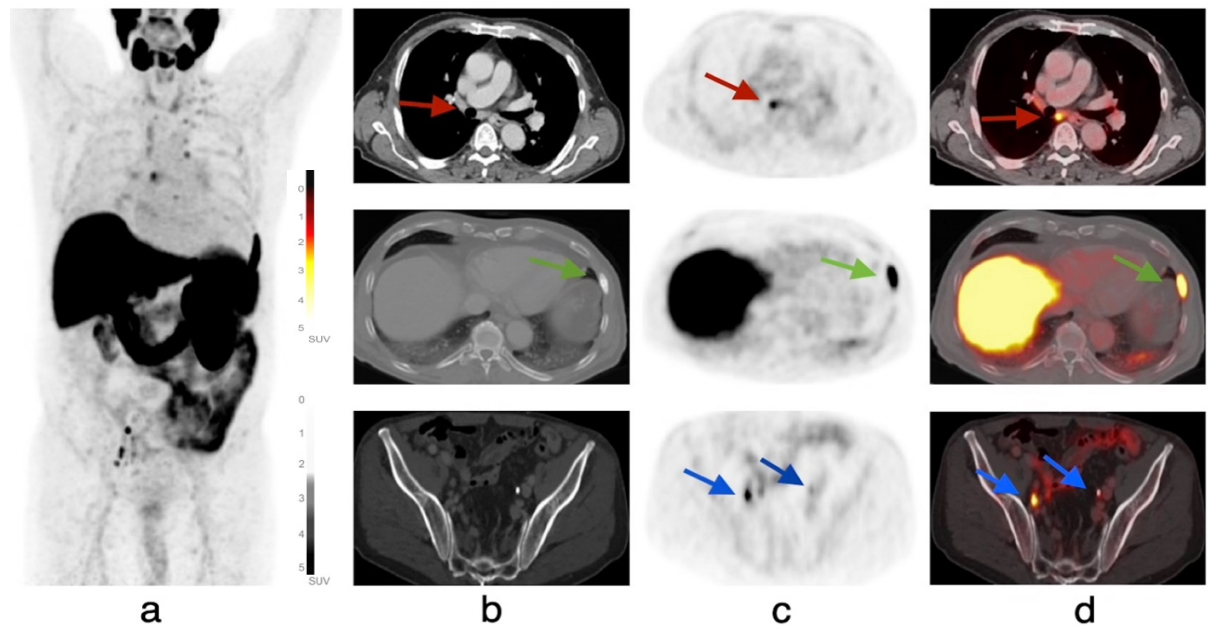
ICC-Werten von fast 1,00 eine nahezu perfekte *Intrarater-Reliabilität* zeigen. *Tabelle 23* stellt diese Ergebnisse übersichtlich dar.

Intra-Rater-Reliabilität ICC [95%-CI] für den Gesamt-Scan Score				
Rater	ER1	ER2	IR1	IR2
ICC	0.915	0.976	0.861	0.994
[95%-CI]	[0.874; 0.942]	[0.964; 0.984]	[0.795; 0.906]	[0.991; 0.996]

ICC= Intraklassen-Korrelationskoeffizient; ER1/ER2= Erfahrener Rater 1/2; IR1/ IR2= Unterfahrener Rater 1/2

Tabelle 22: Intrarater-Reliabilität ICC [95%-CI] für den Gesamt-Scan Score.

4.3 Patientenbeispiel



SUV= Standardized uptake value

Abbildung 4: Patientenbeispiel (modifiziert nach Grawe et al. [84]).

Abbildung 4 zeigt die Ganzkörper-Maximumintensitätsprojektion (MIP) in Spalte (a), axiale CT- Bilder in Spalte (b), axiale [¹⁸F]PSMA PET- Bilder in Spalte (c) sowie axiale fusionierte [¹⁸F] PSMA PET/CT-Bilder in Spalte (d) eines Patienten mit histologisch gesichertem Prostatakarzinom.

In der Ganzkörper-MIP (a) zeigen sich - dunkel dargestellt - mehrere Areale mit erhöhter Radiotracer-Aufnahme. Dazu zählt der physiologische Tracer-Uptake entsprechend der Biodistribution des Markers, beispielsweise in den Glandulae Lacrimales, den Glandulae Salivariae, den Nieren und der Leber [84].

Zusätzlich zeigt sich eine erhöhte Aufnahme im rechten unteren Abdomen, ossär auf Höhe der siebten Rippe links sowie mehrere fokale Läsionen im Bereich des Mediastinums. In den axialen Aufnahmen fällt in der oberen Reihe im [¹⁸F]PSMA PET (c) und [¹⁸F]PSMA PET/CT (d) eine moderate Radiotracer-Aufnahme in einem subkarinalen Lymphknoten auf. Dieser stellt sich im CT (b) nicht pathologisch vergrößert dar (rote Pfeile). Ein *Unerfahrener Rater* bewertete diese Läsion

aufgrund der Tracer-Aufnahme als PSMA-RADS- 4 (wahrscheinlich maligne). Beide *Erfahrenen Rater* stuften sie hingegen als PSMA-RADS-2 (wahrscheinlich benigne) ein [84]. Die mehrjährige Befundungserfahrung ermöglichte die Abwägung für die *Erfahrenen Rater*: Ein fehlendes bildmorphologisches Korrelat sowie die unspezifische und im Verlauf stabil bleibende Tracer-Aufnahme sprechen gegen eine Malignität. Zudem verläuft die typische lymphogene PCa-Metastasierung über pelvine und paraaortale Lymphknoten, daher sind mediastinale Metastasen in diesem Tumorstadium ungewöhnlich. Eine wahrscheinlichere Ursache für den isolierten Uptake in einem subkarinalen Lymphknoten wären entzündliche oder reaktive Prozesse. In Folgeuntersuchungen zeigte diese Läsion weder eine Größenzunahme noch einen malignitätsverdächtigen Tracer-Uptake, während andere Läsionen auf eine Progredienz des Prostatakarzinoms hinwiesen [84]. Die *Erfahrenen Rater* ER1 und ER2 hatten den Lymphknoten richtigerweise als PSMA RADS 2 (wahrscheinlich benigne) kategorisiert [84].

In der mittleren Reihe zeigt sich im axialen CT (Knochenfenster) deutlich eine ossäre Läsion im Bereich der siebten Rippe links, vereinbar mit einer osteoblastischen PCa- Metastase. Auch das axiale [¹⁸F] PSMA PET (c) und das axiale fusionierte [¹⁸F] PSMA PET/CT (d) weisen in diesem Bereich eine entsprechend intensive Radiotracer-Aufnahme auf (grüne Pfeile). Diese Läsion wurde von allen *Ratern* in beiden Auswertungsrunden als PSMA-RADS-5 (fast sicher maligne) eingestuft [84]. Die untere Reihe zeigt bilateral iliakale Lymphknoten, die sich im CT nicht pathologisch vergrößert darstellen. Allerdings weisen sie einen erhöhten Radiotracer-Uptake auf (blaue Pfeile). Da das bildmorphologische Korrelat in der CT-Bildgebung fehlte, wurden die Läsionen von allen *Ratern* als PSMA-RADS-4 (wahrscheinlich maligne) klassifiziert [84]. Im Unterschied zu der Läsion in der ersten Reihe entspricht die Tracer-Aufnahme in den iliakalen Lymphknoten dem „typischen Metastasierungsmuster des Prostatakarzinoms. In Kombination mit der ossären Metastase kann von einem malignen Geschehen ausgegangen werden. Der Gesamt-Scan-Score wurde von allen vier *Ratern* in beiden Auswertungsrunden entsprechend des Scores der ossären Metastase als PSMA-RADS-5 eingestuft, da die Metastase in der siebten linken Rippe sowohl einen intensiven Radiotracer-Uptake als auch osteosklerotische Veränderungen in den CT-Bildern zeigte [84].

5. Diskussion

5.1 Hinweis: PSMA-RADS Version 2.0

Im Rahmen dieser wissenschaftlichen Arbeit ist zu beachten, dass die vorliegende Studie zur Validierung von PSMA-RADS 1.0 im Jahr 2021 durchgeführt wurde. Kürzlich (2023) stellten Werner, Hartrampf et al. im *European Radiology Journal* eine aktualisierte Version des strukturierten Befundungssystems vor: PSMA-RADS Version 2.0 [87].

In dieser Version wurde auf verschiedene Limitationen von PSMA-RADS 1.0 eingegangen und das System optimiert. Zu den Einschränkungen der ersten Version gehört unter anderem, dass die Unterteilung in PSMA RADS 1A und 1B in der klinischen Praxis oft nicht relevant ist. In einigen Validierungsstudien, einschließlich der Studie im Rahmen dieser Dissertation, wurden PSMA RADS 1A und 1B in der statistischen Auswertung zu PSMA RADS 1 zusammengefasst, da sich aus der Unterteilung keine klinische Konsequenz ableiten lässt [81, 84, 88].

Weiterhin sollten Läsionen im Kontext des gesamten Krankheitsverlaufs eingeordnet werden. PSMA/RADS 3C und 3D -Läsionen sind oft zu komplex und diese Kategorie wird von den Ratern häufig nicht ausgewählt. Zudem sollten PSMA-RADS 4/5 Läsionen nach einer Behandlung erneut kategorisiert werden. Läsionen, die ohne eine Therapie im Verlauf stabil bleiben und keine Progression zeigen, sollten als benigne eingestuft werden. Schließlich bedarf es einer klaren Definition dafür, was unter einem „typischen Manifestationsort für PCa“ zu verstehen ist [87].

Zusätzlich soll für jeden Scan ein *Overall-Scan-Score* definiert werden, was im Rahmen dieser Studie ohnehin erfolgt ist. Dieser entspricht automatisch dem Score der am höchsten bewerteten Läsion [87].

In der kürzlich aktualisierten Version PSMA RADS 2.0 werden PSMA RADS 1A und 1B zu PSMA RADS 1 zusammengefasst. Außerdem sollen bei mehr als fünf malignen Befunden in einem Scan Läsionen statt mit PSMA RADS 3A 3B und 3D als PSMA- RADS 4 klassifiziert werden. PSMA RADS 3D bezeichnet nun alle Läsionen, die weiter abgeklärt werden sollten (nicht nur malignitätsverdächtige). Therapeutisch behandelte Metastasen nach der Therapie werden in der neuen

Version als PSMA RADS 5 (5T) kategorisiert und der *Overall-Scan-Score* wurde in die Befundung implementiert [87].

Die folgenden Abschnitte beziehen sich auf die erste Version des Systems, PSMA-RADS 1.0.

5.2 Zusammenfassung der Ergebnisse

Das Strukturierte Befundungssystem PSMA-RADS 1.0, welches initial von Rowe et al. (2018) vorgestellt wurde, wurde im Rahmen dieser Dissertation durch eine Multi-Reader-Single-Center-Studie hinsichtlich seiner Anwendbarkeit für die klinische Praxis validiert [64, 84].

Die Ergebnisse zeigen, dass PSMA-RADS 1.0 ein zuverlässiges und reproduzierbares Bewertungssystem ist um PSMA-gerichtete PET-Scans für Patienten mit Prostatakarzinom zu beurteilen. Die Eignung des Systems für die klinische Praxis wurde bestätigt. Sowohl *Erfahrene* als auch *Unerfahrene Rater* können PSMA-RADS zuverlässig anwenden [84].

Die *Inter- und Intrarater-Reliabilität* wurden bestimmt und nach den Kriterien von Cicchetti et al. (1994) [86] interpretiert, wonach ICC-Werte unter 0,4 einer geringen, zwischen 0,4 und 0,59 einer mäßigen, zwischen 0,6 und 0,74 einer guten/substanziellen und Werte über 0,74 einer exzellenten Übereinstimmung entsprechen.

Die *Interrater-Reliabilität* für identisch gewählte Target Lesions (TL) zeigte sich mit Übereinstimmungswerten von 99,2% für alle *Rater* in beiden Auswertungsrunden herausragend hoch. Für *Erfahrene Rater* lag sie mit etwa 99% in beiden Auswertungen etwas höher als für *Unerfahrene Rater* mit etwa 97% [84].

Betrachtet man einzelne Organsysteme, zeigte sich für „Weichgewebe“ und „Prostata/Lokalrezidiv“ eine perfekte *Interrater-Reliabilität* von 100% für alle *Rater*. In diesen Kompartimenten lassen sich auffällige Läsionen sowohl CT-Morphologisch als auch anhand der PSMA-Expression leicht von gesundem Gewebe abgrenzen. Die niedrigsten Übereinstimmungswerte ergaben sich für das Skelettsystem. Die *Interrater-Reliabilität* lag hier bei 92,6% in der ersten und 93,6%

in der zweiten Auswertung. Damit befand sie sich immer noch klar im Bereich einer exzellenten Übereinstimmung [84].

Die niedrigere *Interrater-Reliabilität* könnte hier darauf zurückzuführen sein, dass insgesamt eine hohe Anzahl an „Skelettläsionen“ im Rahmen der Studie bewertet wurde, da sich in diesem Kompartiment die meisten Metastasen fanden (gemäß den Befundtexten in 60 von 103 Scans). Zusätzlich kann die Klassifizierung von Skelett-Läsionen mitunter schwierig sein, da die Prävalenz degenerativer ossärer Prozesse bei älteren Patienten steigt und das Prostatakarzinom mit einem mittleren Erkrankungsalter von 71 Jahren eine Erkrankung des höheren Alters ist [1]. Diese ossären Läsionen können insbesondere von weniger erfahrenen *Ratern* fälschlicherweise als malignitätsverdächtig klassifiziert werden [84].

Die Analyse der *Interrater-Reliabilität* für den Gesamt-Scan Score aller 103 Scans ergab ebenfalls exzellente Übereinstimmungswerte. Für Alle *Rater* lag der ICC in der ersten Auswertungsrunde bei 91,7%, in der zweiten Runde bei 90,0% [84].

Erfahrene Rater zeigten in beiden Auswertungsrunden mit 87,9% zu t1 und 82,6% zu t2 eine höhere Übereinstimmung als *Unerfahrene Rater* mit 74,6% zu t1 und 76,7% zu t2. Dennoch liegen die Ergebnisse für beide Erfahrungsniveaus im exzellenten Bereich [84].

Zusätzlich wurde die *Intrarater-Reliabilität* für alle *Rater* bestimmt. Hier wird deutlich, dass alle *Rater*, auch die mit weniger Erfahrung in der Befundung, zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten zuverlässig sehr ähnliche und reproduzierbare Ergebnisse erzielten [84].

In der Betrachtung einzelner Organsysteme finden sich für alle *Rater* und alle Kompartimente exzellente Übereinstimmungswerte von mindestens 85%. Für „Weichgewebe“ und „Prostata/ Lokalrezidiv“ ergab sich analog zur *Interrater-Reliabilität* eine perfekte *Intrarater-Reliabilität* von 100%. *Erfahrene Rater* kommen auf ein exzellentes Ergebnis von 99,4%, *Unerfahrene Rater* liegen mit 98,8% auf einem ähnlich hohen Niveau. Die geringste Übereinstimmungsrate findet sich auch hier für das Kompartiment „Skelettsystem“ mit 95,1% für alle *Rater* [84].

Die *Intrarater-Reliabilität* für den Gesamt-Scan Score war ebenfalls durchweg exzellent. IR1 zeigte mit etwa 86% die niedrigste *Intrarater-Reliabilität*, IR2 mit 99%

die höchste. Dies bedeutet nicht zwangsläufig, dass IR2 alle Läsionen richtig eingeschätzt hat. Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse ist jedoch in jedem Fall gewährleistet.

Zu beachten ist, dass die *Intrarater-Reliabilität* grundsätzlich höher ist als die *Interrater-Reliabilität*. Dies könnte darauf hindeuten, dass die *Rater* bestimmte Läsion zu beiden Auswertungszeitpunkten wiederholt falsch bewerten. Die Richtigkeit der Bewertungen wurde im Rahmen dieser Studie nicht untersucht und könnte Gegenstand zukünftiger Forschung sein.

5.3 Einordnung in den wissenschaftlichen Kontext

Angesichts der steigenden Lebenserwartung und des demografischen Wandels in Deutschland liegt die hohe Relevanz des Prostatakarzinoms für den klinischen Alltag auf der Hand [89]. Um den steigenden PCa-Inzidenzen gerecht zu werden ist weitere Forschung erforderlich, unter anderem zur Verbesserung der Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Karzinoms [6].

Da in unserer Studie primär (in 100 von 103 Scans) [¹⁸F]PSMA-1007 PET/CT Scans verwendet wurden ist eine Gegenüberstellung der häufig verwendeten PSMA-Radiotracer sinnvoll, um die Aussagekraft der Studienergebnisse einzuordnen. Die Biodistribution von [¹⁸F]PSMA-1007 unterscheidet sich von der von [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 und [¹⁸F]DCFPyL (2-(3-{1-Carboxy-5-[(6-[¹⁸F]fluoropyridin-3-carbonyl)amino]-pentyl}[18]Ureido)-Pentan-1,5-dicarbonsäure). [¹⁸F]PSMA-1007 wird primär hepato-biliär eliminiert, [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 sowie [¹⁸F]DCFPyL zeigt eine primär renale Exkretion [90, 91]. Dies könnte einen Vorteil von [¹⁸F]PSMA-1007 bei der Detektion von Läsionen in der Prostata- und Beckenregion aufgrund der geringen Aktivität in den Ableitenden Harnwegen bedeuten, dies wurde jedoch in bisherigen Studien nicht eindeutig bestätigt [92-94].

Insgesamt ergaben sich in mehreren Vergleichsstudien für alle häufig verwendeten Radiotracer hervorragende Detektionsraten mit hoher diagnostischer Aussagekraft, wie im Folgenden aufgeführt [92, 94-96]:

Studien von Giesel et al. (2019) und Inal et al. (2025) ergaben vergleichbar hohe Detektionsraten von [¹⁸F]PSMA-1007 und [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11, insbesondere für

Lymphknotenmetastasen zeigte sie sich für [^{18}F]PSMA-1007 moderat höher [94, 97].

Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass [^{18}F]PSMA-1007 insbesondere bei Läsionen mit geringer Tracer-Aufnahme eine höhere Sensitivität aufweist [92, 95, 96]. Dies kann allerdings mit einer erhöhten Rate unspezifischer oder falsch-positiver Befunde einhergehen, wie unter anderem Rauscher et al. (2020) aufzeigen [95].

In einem systematischen Review von Evangelista et al. (2022) bestätigte sich für [^{18}F]PSMA-1007 sowie [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 die insgesamt exzellente Detektionsrate, für primäres PCa sowie PCa-Rezidiv. Auch hier ergaben sich für [^{18}F]PSMA-1007 im Vergleich vermehrt falsch-positive Befunde [96]. Ähnliche Ergebnisse zeigte eine Studie von Kuten et al. im Jahr 2020 [92].

Giesel et al. verglichen 2018 in einer Pilotstudie die ^{18}F -basierten PSMA- Radiotracer [^{18}F]DCFPyL und [^{18}F]PSMA-1007, hier ergab sich abermals für beide Tracer einer exzellente diagnostische Aussagekraft. [^{18}F]PSMA-1007 zeigte aufgrund der unterschiedlichen Eliminierungswege einen geringeren Uptake in Nieren und Harnblase [91].

Huang et al. wiesen in einer Metaanalyse von 2024 darauf hin, dass [^{18}F]PSMA-1007 den beiden anderen Tracern [^{18}F]DCFPyL und [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 in der Detektion leicht unterlegen war, was auf eine im Vergleich erhöhte unspezifische Tracer Aufnahme im Knochengewebe (UBU: unspecific bone uptake) zurückgeführt wird [93]. Grünig et al. beschrieben bereits 2021, dass der UBU insbesondere bei digitalen PET Scans mit [^{18}F]PSMA-1007 berücksichtigt werden müsse, um ein Overstaging zu vermeiden [98].

Insgesamt zeigen alle häufig verwendeten Radiotracer eine sehr hohe diagnostische Zuverlässigkeit, insbesondere für Läsionen mit klinischer Relevanz. Die Wahl des Tracers wird in der klinischen Praxis oft durch die jeweilige Verfügbarkeit bestimmt [92, 93, 96].

Farolfi et al. (2021) zeigten in einem Review die große Bedeutung von PSMA PET/CT Untersuchungen für Patienten mit PCa in verschiedenen klinischen Settings [99]. Die PSMA PET/CT ist für den Primärtumor konventioneller Bildgebung wie CT und MRT bei der Detektion von Metastasen überlegen [99]. Gleiches gilt für das PCa-Rezidiv, das oligometastatische PCa oder für Patienten mit Verdacht auf PCa-Rezidiv nach radikaler Prostatatektomie (rPE) [99]. Carioli et al. (2020) zeigten, dass die im Vergleich zur Inzidenz niedrigen Sterberaten für PCa in der EU maßgeblich auf Verbesserungen in der Therapie sowie auf Früherkennung zurückzuführen sind [100]. Daher werden auch in kleineren Zentren mit weniger erfahrenen Ärztinnen und Ärzten in Zukunft mehr PSMA-gerichtete Scans durchgeführt [101].

Die Ergebnisse unserer Studie stimmten grundsätzlich mit vorangegangener Forschung zu strukturierter Befundung überein. Bereits Werner et al. (2018) zeigten in einer Studie zu PSMA-RADS 1.0 mit einem kleineren Kollektiv von 50 [¹⁸F]DCFPyL PET/CT-Untersuchungen eine hohe *Interrater-Reliabilität* für vier Rater mit unterschiedlichem Erfahrungsniveau mit guten bis exzellenten Übereinstimmungsraten [81].

In einer Studie von Toriihara et al. wurde im Jahr 2020 erstmals sowohl die *Inter-* als auch die *Intra-Rater-Reliabilität* von PSMA-RADS 1.0 für [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT Scans mit zwei Ratern erfasst. Die Ergebnisse waren auch hier vielversprechend mit substanziellen bis fast perfekten Übereinstimmungswerten. Allerdings nahmen nur *Rater* mit hohem Erfahrungsniveau an der Studie teil und das Studienkollektiv war mit 57 Scans auch hier relativ klein [102].

Unsere Studie umfasste ein größeres Studienkollektiv von 103 PSMA PET/CT Scans. Die teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte waren sowohl im Bereich der Radiologie als auch der Nuklearmedizin tätig. Zusätzlich wurde sowohl die *Inter-* als auch die *Intrarater-Reliabilität* bestimmt und hier der Unterschied zwischen *Erfahrenen* und *Unerfahrenen Ratern* herausgearbeitet. Es zeigt sich, dass die Ergebnisse auch für IR mit einer hohen *Intrarater-Übereinstimmung* reproduzierbar und zuverlässig sind [84].

Durch den Aufbau unserer Studie standen den *Ratern* in beiden Auswertungsrunden keine klinischen Patientendaten zur Verfügung, mit Ausnahme des Alters.

Insbesondere hatten sie bei der Bewertung keine Kenntnis über die Prostataspezifisches Antigen (PSA) -Werte der Patienten. Trotz fehlender klinischer Informationen waren die Studienergebnisse exzellent -selbst für weniger erfahrene *Rater*. Dies kann im klinischen Alltag relevant sein, wenn Patientendaten zum Zeitpunkt der Befundung der PSMA PET/CT Scans nicht zur Verfügung stehen. Oder wenn im Rahmen von klinischen Studien oder zentralen Reviews keine Patientendaten vorliegen [84, 88]. Diese Ergebnisse stimmen mit einer Studie von Bundschuh et al. (2023) überein, die eine exzellente *Interrater*-Übereinstimmung für den Gesamt-Scan Score bei der Interpretation von PSMA PET/CT unter Verwendung von PSMA-RADS 1.0 zeigte, bei der den *Ratern* in der ersten von zwei Auswertungsrunden keine Patientendaten zur Verfügung standen [88]. Auch diese Studie wurde nur mit 60 Scans durchgeführt und auch hier nahmen nur *Erfahrene Rater* an der Studie teil.

Trotz exzellenter Ergebnisse bei der Anwendung von PSMA-RADS 1.0 ohne klinische Patienteninformationen stellt das Prostataspezifische Antigen (PSA) einen wichtigen Biomarker in der Bewertung von Prostatakarzinomen dar. PSA-Werte sind nicht in das PSMA-RADS 1.0 System integriert. Dadurch könnten wichtige Informationen zur Risikostratifizierung der Patienten verloren gehen. Die PSA-Werte, falls der Zugang zu klinischen Patientendaten möglich ist, sollten stets in die Diagnostik, Therapieentscheidung und -überwachung mit einbezogen werden.

Entscheidungen sollten interdisziplinär unter Berücksichtigung aller relevanten Daten getroffen werden. Schmidkonz et al. (2019) [103] fanden eine hochsignifikante Korrelation zwischen Änderungen der Serum PSA-Werte und der Tumordarstellung im [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET [103].

Darüber hinaus wird die Nukleare Theranostik für Patienten mit Prostatakarzinom in Zukunft in vielen Zentren eingesetzt werden [4, 45, 101]. Die sichere Beurteilung des Gesamt-Scan-Scores für PCa wird daher zunehmend von entscheidender Bedeutung sein, um geeignete Patienten für eine Radioligandentherapie mit therapeutischen Isotopen wie [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 auszuwählen und das Therapieansprechen sicher zu überwachen [104]. Gafita et al. (2022) zeigten in einer retrospektiven Studie mit einem Studienkollektiv aus 124 Patienten mit mCRPC,

dass standardisierte PET/CT-Befundungssysteme für die Auswahl und Überwachung der Radioligandentherapie hilfreich sind [105].

Nicht nur die strukturierte Befundung ist wichtig für die Verbesserung der Berichterstattung hinsichtlich der Tumorausbreitung, Therapieanpassung und Prognoseabschätzung des PCa. Auch technologische Fortschritte in der Bildgebung tragen dazu bei, dass die Befundung von PSMA-gerichteten Scans in Zukunft vereinfacht und durch eine erhöhte Sensitivität der technischen Geräte auch für weniger erfahrene *Rater* zugänglicher wird. Ermöglicht wird dies beispielsweise durch die Entwicklung von modernen Total-Body-PET/CT Scannern (vorgestellt durch Cherry et al. (2018) [106]) oder digitalen PET/CT Scannern [107].

Eine Veröffentlichung von Alberts et al. (2021) [107] untersuchte den Einfluss von digitalen PET/CT (dPET/CT) im Vergleich zu den traditionell analogen PET/CTs (aPET/CT). Die digitalen PET/CTs verwenden Festkörper-Detektionssysteme und bieten unter anderem eine höhere Sensitivität, bessere Bildauflösung und kürzere Totzeit als aPET/CT. Die Ergebnisse zeigten eine höhere Detektionsrate pathologischer Läsionen in [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT für das dPET/CT, ohne dass dadurch diagnostische Ungenauigkeiten entstanden, mehr unspezifische Läsionen detektiert wurden oder sich die *Interrater-Reliabilität* verringerte [107]. Durch die Weiterentwicklung der Bildgebung wird die Befundung von PSMA-gerichteten Scans in Zukunft auch für weniger erfahrene *Rater* leichter zugänglich sein.

Neben PSMA-RADS 1.0 wurden weitere Modelle für die strukturierte Befundung in der hybriden Bildgebung für Patienten mit Prostatakarzinom vorgeschlagen.

Beispielsweise stellten Fanti et al. (2017) initial das „European Association of Nuclear Medicine“ (EANM) Konsenspapier vor, welches 2021 zur Version E-PSMA v1.0 aktualisiert wurde. Ceci et al. (2021) definierten darin Befundungskriterien für [⁶⁸Ga] PSMA PET/CT Scans für Patienten mit biochemischem Rezidiv nach kurativer PCa-Therapie. Die Befundungsstrategien wurden nach der initialen Einführung des Systems durch verschiedene internationale Experten unabhängig validiert und in einem nicht anonymisierten Delphi-Konsensverfahren weiter optimiert [67, 68, 108]. Die strukturierte Befundung nach E-PSMA v1.0 umfasst ein detailliertes Bildgebungsprotokoll, einen strukturierten Befundbericht – inklusive

der Patientenhistorie, die Analyse einzelner Organsysteme wie Prostata/Prostatologe, Lymphknoten, Skelett und nicht-nodalem Weichgewebe sowie eine prägnante Zusammenfassung der Befunde.

Ein weiteres standardisiertes Klassifikationssystem ist „Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation“ (PROMISE) vorgestellt durch Eiber et al. (2018). Hier wird ein „molecular imaging“-TNM („miTNM“, Version 1.0) - Klassifikationssystem für PSMA-gerichtete PET/CT Scans und PET/MRT vorgeschlagen. Es handelt sich um eine Integration molekularer Bildgebungsdaten in die TNM-Klassifikation: PROMISE beinhaltet Informationen über das Verteilungsmuster des Prostatakarzinoms, die Lokalisation, das Level der PSMA-Expression und die Sicherheit des Vorliegens eines Prostatakarzinoms [66, 80].

Ebenso zeigt der PRIMARY-Score, vorgestellt durch Emmett et al. (2022), der über eine 5-Punkte-Skala intraprostatistische PSMA-Muster in [⁶⁸Ga] PSMA PET/CT Scans bewertet, vielversprechende Ergebnisse [69]. Für intraprostatistische Läsionen im multiparametrischen MRT (mpMRT) wird das etablierte und 2019 aktualisierte PI-RADS v2-System verwendet [109].

PSMA-RADS bietet Vorteile gegenüber anderen vorgestellten Systemen: Die 5-Punkte-Skala von PSMA-RADS 1 (benigne) bis PSMA-RADS 5 (maligne) ist für alle Nutzer intuitiv zu lernen und leicht zu merken. Das System ist ähnlich aufgebaut wie andere „RADS“-Systeme, beispielsweise BI-RADS für Brustläsionen in der Mammographie [72] oder LUNG-RADS für die Klassifizierung von Bronchialkarzinomen im CT [74]. Daher sind viele Nutzer mit dem Aufbau des Systems vertraut und die Implementierung in die klinische Praxis fällt leichter [80].

Darüber hinaus fällt PSMA-RADS unter den Oberbegriff „Molecular Imaging Reporting and Data Systems“ (MI-RADS) und ist dem Somatostatin-Rezeptor Reporting and Data System (SSTR-RADS) für die Interpretation von Somatostatin-Rezeptor-PET/CT (SSR-PET/CT) für Neuroendokrine Tumoren (NET) in seinem Aufbau sehr ähnlich. Auch hier wird eine 5-Punkte-Likert-Skala verwendet. Kennt man eins der Systeme, fällt es dem Nutzer leicht, das andere System zuverlässig anzuwenden [80, 110, 111]. SSTR-RADS wurde bereits in mehreren Studien validiert und zeigt vielversprechende Ergebnisse zu *Inter- und Intra-rater-Reliabilität* [112-114].

Der große Vorteil von PSMA-RADS 1.0 liegt in seiner Einfachheit, ohne dass darunter die Präzision der Befundung oder die Zuverlässigkeit der Ergebnisse leidet [80]. Je einfacher ein System zu erlernen ist, desto leichter lässt es sich verinnerlichen und auch für weniger erfahrene Rater in die klinische Praxis integrieren.

Darüber hinaus verbindet PSMA-RADS 1.0 die Einschätzung einer Läsion mit einer direkten Handlungsempfehlung für die weiterbehandelnden Kolleginnen und Kollegen. So ist für Läsionen mit PSMA-RADS 3 immer eine weitere Abklärung, beispielsweise durch Biopsien oder Follow-up-Scans, indiziert. Bei Läsionen der Kategorie PSMA-RADS 5 besteht in der Regel keine Notwendigkeit für weitere Untersuchungen [64, 84]. Durch diese Anweisungen gestalten sich Handlungsabläufe im klinischen Alltag effizienter.

Derzeit fehlen in den vorgestellten strukturierten Befundungssystemen wie PSMA-RADS 1.0 oder PROMISE klare Empfehlungen zur Therapie des PCa. Angesichts der rasanten Entwicklungen wie etwa in der Radioligandentherapie mit [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, wären konkrete Anweisungen sinnvoll, um festzulegen, für welche Patienten diese Behandlungen eingeleitet werden sollen. Zukünftige Versionen der Systeme könnten um gezielte Therapieempfehlungen ergänzt werden [80].

Weiterhin zeigt sich in unserer Studie, dass *Erfahrene Rater* den Score PSMA-RADS 1 innerhalb des Studienkollektivs häufiger vergeben als *Unerfahrene Rater* [84].

Grund dafür könnte sein, dass es den *Ratern* mit zunehmender Erfahrung in der Befundung leichter fällt, eine gutartige Läsion als PSMA-RADS 1 zu klassifizieren. Da ein Score von PSMA-RADS 1 klar benigne ist und hier keine Folgeuntersuchungen zur sicheren Abklärung indiziert sind, sollte sich der *Rater* mit dieser Einschätzung möglichst sicher sein.

Mit steigender Befundungserfahrung wächst auch das Selbstvertrauen in die eigene Einschätzung. *Erfahrene Rater* erkennen potenziell zuverlässiger physiologische und anatomischen Variationen benignen Läsionen, die in der Bildgebung malignitätsverdächtige Läsionen imitieren können. *Unerfahrene Rater* würden mutmaßlich im Zweifel höhere Scores wählen als ER, um sich in ihrer Entscheidung durch Folgeuntersuchungen wie Biopsien oder Follow-Up-Untersuchungen

abzusichern. Dies zeigt das Risiko für Überdiagnostik bei *Ratern* mit weniger Erfahrung auf. Überdiagnostik und Überbehandlungen sind gegebenenfalls mit erheblichen Kosten und Nebenwirkungen verbunden [14]. Auf der anderen Seite minimieren Rater mit weniger Erfahrung durch diese Absicherungen das Risiko, relevante Befunde zu übersehen.

5.4 Einschränkungen der Studie

Zu den Einschränkungen der Studie gehört der Umstand, dass die Auswahl des Studienkollektivs durch die Doktorandin vorgenommen wurde, um die *Rater* gegenüber allen möglichen klinischen Informationen über die Patienten zu verblinden. Zu diesem Zeitpunkt verfügte sie über keine Erfahrung in der Radiologie oder Nuklearmedizin und ihre Auswahl basierte auf den vorliegenden Befundtexten der PSMA PET/CT Scans. Dies führte möglicherweise dazu, dass die Gesamt-Scan Scores des Studienkollektivs ungleich verteilt waren oder die Doktorandin einzelne Scans der falschen PSMA-RADS Kategorie zugeordnet hat.

Dieser Umstand hat jedoch keinen Einfluss auf die Ergebnisse der *Inter-* und *Intrarater-Reliabilität*. Die Ergebnisse der Studie können daher als belastbar gelten.

Weiterhin sind aufgrund des Fehlens einer histopathologischen Korrelation der ausgewählten Ziel-Läsionen falsch-positive und falsch-negative Befunde möglich. So könnte es vorkommen, dass alle *Rater* eine Läsion mit einer *Interrater-*Übereinstimmung von 100% als malignitätsverdächtig einstufen, sich diese aber in einer Folgeuntersuchung als benigne herausstellt. Eine exzellente *Interrater-Reliabilität* und *Intrarater-Reliabilität* geben keinen Aufschluss darüber, ob die Läsionen richtig bewertet wurden. Allerdings kann man aufgrund der jahrelangen Berufserfahrung und Expertise in der Befundung davon ausgehen, dass mindestens *Erfahrene Rater* den Großteil der Läsionen richtig kategorisiert haben.

Weiterhin ist nicht auszuschließen, dass es trotz der Karenzzeit von mindestens vier Wochen und der geänderten Reihenfolge, in der die Scans im zweiten Durchlauf präsentiert wurden, zu Erinnerungseffekten bei den *Ratern* gekommen ist und sich die *Intrarater-Reliabilität* dadurch verzerrt hat.

Hinzu kommt, dass die hohen Übereinstimmungsraten möglicherweise nicht für alle Organkompartimente übertragbar sind.

Beispielsweise war die Anzahl der Weichteilläsionen, die als Ziel-Läsionen ausgewählt wurden, relativ hoch. Siebenundvierzig der 118 identisch gewählten Läsionen zu t1 und 48 der 120 identisch gewählten Läsionen zu t2 waren „Weichteilläsionen“.

Für das Skelettsystem wurden ähnlich viele identische Läsionen gewählt (48/118 zu t1 und 50/120 zu t2). Anhand von diesen jeweils fast 50 Läsionen lassen sich zuverlässigere Aussagen zur *Interrater-Reliabilität* treffen als für Läsionen in der Prostataloge. Hier wählten die *Rater* zu t1 nur vier von 188 identischen Läsionen und zu t2 sogar nur zwei von 120. Die *Interrater-Reliabilität* lag für Läsionen der Prostataloge bei 100% für alle *Rater* zu beiden Zeitpunkten. Dies legt eine perfekte Übereinstimmung nahe, allerdings lassen sich anhand der geringen Anzahl an Läsionen keine allgemeingültigen Aussagen treffen.

Zur Gewährleistung der Reproduzierbarkeit der herausragenden Ergebnisse dieser Studie könnte weitere Forschung zur *Inter-* und *Intrarater-Reliabilität* durchgeführt werden, gegebenenfalls mit noch größeren Studienkollektiven.

Auch der Vergleich der PSMA-RADS 1.0- Ergebnisse zwischen Zentren mit viel Befundungserfahrung, wie der Universitätsklinik der LMU München, und kleineren Zentren mit weniger erfahrenen *Ratern* (*Intercenter-Reliabilität*) könnte hilfreich sein, da die PSMA PET/CT -Scans zukünftig auch dort verbreitet bewertet werden [45].

5.5 Fazit

Die Vereinheitlichung der Befundung in der PSMA PET/CT-Bildgebung für Patienten mit Prostatakarzinom ist unabdingbar. Einerseits zur Erleichterung der Kommunikation zwischen Ärztinnen und Ärzten, außerdem zur Erschaffung einer Datenbasis für retrospektive Multicenter-Studien sowie die Durchführung von Metaanalysen [63]. Weiterhin ist die korrekte Interpretation von PSMA PET/CT - Scans die Grundlage für moderne theranostische Ansätze, dazu zählt die Auswahl geeigneter Patienten sowie die Therapieüberwachung für die PSMA-gerichtete Radioligandentherapie [48-52, 66].

PSMA-RADS 1.0 ist ein vielversprechendes strukturiertes Befundungssystem mit großem Potenzial für den regulären Einsatz in der klinischen Praxis. Es kann die Diagnostik und Therapieplanung für Prostatakarzinom-Patienten zuverlässig optimieren. Die Ergebnisse dieser Studie zu *Reliabilität* und *Reproduzierbarkeit* von PSMA-RADS 1.0 für PSMA-gerichtete PET/CT Scans für PCa-Patienten sind herausragend. PSMA-RADS 1.0 weist eine hohe Übereinstimmung sowohl zwischen den *Ratern* als auch innerhalb der *Rater* auf. Insbesondere auch *Unerfahrene Rater* können sich schnell mit dem System vertraut machen und zuverlässige, reproduzierbare Ergebnisse liefern. Das Scoring-System ist ein nützliches Instrument zur Vereinfachung und Verbesserung des Managements von Prostatakarzinomen. Zukünftige Studien könnten untersuchen, wie gut *Unerfahrene Rater* in der Richtigkeit ihrer Auswertung im Vergleich zu einem optimierten Maßstab abschneiden. Dieser könnte durch einen Konsens mehrerer *Erfahrener Rater* (ER) festgelegt werden, oder aber durch den Abgleich mit allen klinischen Informationen der Patienten [84].

Die Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms unterliegen dank moderner Forschung stetiger Innovation. PSMA-RADS 1.0 bietet eine zuverlässige Basis für die Diagnostik und Therapieüberwachung und kann zukünftige Entwicklungen auf diesem Gebiet unterstützen.

Literaturverzeichnis

- [1] "Krebs in Deutschland für 2019/2020." Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?_blob=publicationFile (accessed april 20th, 2024).
- [2] F. Bray *et al.*, "Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," (in eng), *CA Cancer J Clin*, vol. 74, no. 3, pp. 229-263, May-Jun 2024, doi: 10.3322/caac.21834.
- [3] O. Bergengren *et al.*, "2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors- A Systematic Review," (in eng), *Eur Urol*, vol. 84, no. 2, pp. 191-206, Aug 2023, doi: 10.1016/j.eururo.2023.04.021.
- [4] D. K. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, AWMF). "S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 7.01." https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/LL_Prostatakarzinom_Langversion_7.01_Konsultationsfassung.pdf (accessed April 24th, 2024).
- [5] K. C. Altekruise SF, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Ruhl J, Howlander N, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Cronin K, Chen HS, Feuer EJ, Stinchcomb DG, Edwards BK (eds). "SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute." https://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/, (accessed April 21st, 2024).
- [6] A. S. Quante *et al.*, "Projections of cancer incidence and cancer-related deaths in Germany by 2020 and 2030," (in eng), *Cancer Med*, vol. 5, no. 9, pp. 2649-56, Sep 2016, doi: 10.1002/cam4.767.
- [7] M. P. A. Zeegers, A. Jellema, and H. Ostrer, "Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma - A meta-analysis," *Cancer*, vol. 97, no. 8, pp. 1894-1903, Apr 2003, doi: 10.1002/cncr.11262.
- [8] J. I. Epstein *et al.*, "The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma," (in English), *Am. J. Surg. Pathol.*, Article vol. 29, no. 9, pp. 1228-1242, Sep 2005, doi: 10.1097/01.pas.0000173646.99337.b1.
- [9] G. P. Haas, N. Delongchamps, O. W. Brawley, C. Y. Wang, and G. de la Roza, "The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies," (in eng), *Can J Urol*, vol. 15, no. 1, pp. 3866-71, Feb 2008.
- [10] L. K. Dennis and D. V. Dawson, "Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer," (in eng), *Epidemiology*, vol. 13, no. 1, pp. 72-9, Jan 2002, doi: 10.1097/00001648-200201000-00012.
- [11] L. K. Dennis, C. F. Lynch, and J. C. Torner, "Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer," (in eng), *Urology*, vol. 60, no. 1, pp. 78-83, Jul 2002, doi: 10.1016/s0090-4295(02)01637-0.
- [12] S. W. D. Merriel, G. Funston, and W. Hamilton, "Prostate Cancer in Primary Care," (in eng), *Adv Ther*, vol. 35, no. 9, pp. 1285-1294, Sep 2018, doi: 10.1007/s12325-018-0766-1.
- [13] F. H. Schröder *et al.*, "Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up," (in eng), *Lancet*, vol. 384, no. 9959, pp. 2027-35, Dec 6 2014, doi: 10.1016/s0140-6736(14)60525-0.
- [14] D. Ilic, M. M. Neuberger, M. Djulbegovic, and P. Dahm, "Screening for prostate cancer," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, no. 1, 2013, Art no. Cd004720, doi: 10.1002/14651858.CD004720.pub3.

- [15] D. Ilic *et al.*, "Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis," (in eng), *Bmj*, vol. 362, p. k3519, Sep 5 2018, doi: 10.1136/bmj.k3519.
- [16] J. J. Fenton, M. S. Weyrich, S. Durbin, Y. Liu, H. Bang, and J. Melnikow, "Prostate-Specific Antigen-Based Screening for Prostate Cancer: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force," (in eng), *Jama*, vol. 319, no. 18, pp. 1914-1931, May 8 2018, doi: 10.1001/jama.2018.3712.
- [17] K. Mistry and G. Cable, "Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma," (in eng), *J Am Board Fam Pract*, vol. 16, no. 2, pp. 95-101, Mar-Apr 2003, doi: 10.3122/jabfm.16.2.95.
- [18] P. A. Humphrey, "Histological variants of prostatic carcinoma and their significance," (in eng), *Histopathology*, vol. 60, no. 1, pp. 59-74, Jan 2012, doi: 10.1111/j.1365-2559.2011.04039.x.
- [19] C. H. Lee, O. Akin-Olugbade, and A. Kirschenbaum, "Overview of prostate anatomy, histology, and pathology," (in eng), *Endocrinol Metab Clin North Am*, vol. 40, no. 3, pp. 565-75, viii-ix, Sep 2011, doi: 10.1016/j.ecl.2011.05.012.
- [20] K. Eichler, S. Hempel, J. Wilby, L. Myers, L. M. Bachmann, and J. Kleijnen, "Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: A systematic review," *Journal of Urology*, vol. 175, no. 5, pp. 1605-1612, May 2006, doi: 10.1016/s0022-5347(05)00957-2.
- [21] D. F. Gleason, "Classification of prostatic carcinomas," (in eng), *Cancer Chemother Rep*, vol. 50, no. 3, pp. 125-8, Mar 1966.
- [22] J. I. Epstein *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.*, vol. 40, no. 2, pp. 244-252, Feb 2016, doi: 10.1097/pas.0000000000000530.
- [23] J. I. Epstein, L. Egevad, M. B. Amin, B. Delahunt, J. R. Srigley, and P. A. Humphrey, "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," (in eng), *Am J Surg Pathol*, vol. 40, no. 2, pp. 244-52, Feb 2016, doi: 10.1097/pas.0000000000000530.
- [24] L. Egevad *et al.*, "Standardization of Gleason grading among 337 European pathologists," *Histopathology*, vol. 62, no. 2, pp. 247-256, Jan 2013, doi: 10.1111/his.12008.
- [25] C. Wittekind, Klimpfner, M. and L.H. Sobin, *TNM : Klassifikation maligner Tumoren. 8th ed.* Weinheim: Wiley-VCH., 2017.
- [26] D. K. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft and AWMF). "S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.0, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL." <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (accessed May 27th, 2021).
- [27] D. K. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, AWMF). "S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2." https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostatakarzinom/Version_6/LL_Prostatakarzinom_Langversion_6.2.pdf (accessed July 6th, 2023).
- [28] I. Thompson *et al.*, "Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: 2007 Update," *Journal of Urology*, vol. 177, no. 6, pp. 2106-2131, 2007, doi: 10.1016/j.juro.2007.03.003.
- [29] W. R. D'Amico AV, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A, *Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer.* *Jama* 280, 1998.
- [30] M. S. Hofman *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," (in eng), *Lancet*, vol. 395, no. 10231, pp. 1208-1216, Apr 11 2020, doi: 10.1016/s0140-6736(20)30314-7.
- [31] D. Pfister *et al.*, "Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with (68)Ga-PSMA-HBED-CC than with (18)F-Fluoroethylcholine PET/CT," (in eng), *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 43, no. 8, pp. 1410-7, Jul 2016, doi: 10.1007/s00259-016-3366-9.
- [32] R. Manikandan *et al.*, "Routine use of magnetic resonance imaging in the management of T(1c) carcinoma of the prostate: is it necessary?," (in eng), *J Endourol*, vol. 21, no. 10, pp. 1171-4, Oct 2007, doi: 10.1089/end.2007.9912.
- [33] S. S. Chang, "Overview of prostate-specific membrane antigen," *Reviews in urology*, vol. 6 Suppl 10, pp. S13-8, 2004 2004. [Online]. Available: <Go to ISI>://MEDLINE:16985927.
- [34] D. A. Silver, I. Pellicer, W. R. Fair, W. D. W. Heston, and C. CordonCardo, "Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues," *Clinical Cancer Research*, vol. 3, no. 1, pp. 81-85, Jan 1997. [Online]. Available: <Go to ISI>://WOS:A1997WY36300012.
- [35] D. G. Bostwick, A. Pacelli, M. Blute, P. Roche, and G. P. Murphy, "Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma - A study of 184 cases," *Cancer*, vol. 82, no. 11, pp. 2256-2261, Jun 1 1998, doi: 10.1002/(sici)1097-0142(19980601)82:11<2256::Aid-cnrc22>3.0.Co;2-s.
- [36] S. Mannweiler, P. Amersdorfer, S. Trajanoski, J. A. Terrett, D. King, and G. Mehes, "Heterogeneity of Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Expression in Prostate Carcinoma with Distant Metastasis," *Pathology & Oncology Research*, vol. 15, no. 2, pp. 167-172, Jun 2009, doi: 10.1007/s12253-008-9104-2.
- [37] J. K. Troyer, M. L. Beckett, and G. L. Wright, "DETECTION AND CHARACTERIZATION OF THE PROSTATE-SPECIFIC MEMBRANE ANTIGEN (PMSA) IN TISSUE-EXTRACTS AND BODY-FLUIDS," *International Journal of Cancer*, vol. 62, no. 5, pp. 552-558, Sep 4 1995, doi: 10.1002/ijc.2910620511.
- [38] T. Maurer *et al.*, "Prostate-specific Membrane Antigen-radioguided Surgery for Metastatic Lymph Nodes in Prostate Cancer," *European Urology*, vol. 68, no. 3, pp. 530-534, Sep 2015, doi: 10.1016/j.eururo.2015.04.034.
- [39] M. I. Davis, M. J. Bennett, L. M. Thomas, and P. J. Bjorkman, "Crystal structure of prostate-specific membrane antigen, a tumor marker and peptidase," (in English), *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, Article vol. 102, no. 17, pp. 5981-5986, Apr 2005, doi: 10.1073/pnas.0502101102.
- [40] B. T. Ristau, D. S. O'Keefe, and D. J. Bacich, "The prostate-specific membrane antigen: lessons and current clinical implications from 20 years of research," (in eng), *Urol Oncol*, vol. 32, no. 3, pp. 272-9, Apr 2014, doi: 10.1016/j.urolonc.2013.09.003.
- [41] R. C. Mease, C. A. Foss, and M. G. Pomper, "PET Imaging in Prostate Cancer: Focus on Prostate-Specific Membrane Antigen," *Current Topics in Medicinal Chemistry*, vol. 13, no. 8, pp. 951-962, Apr 2013, doi: 10.2174/1568026611313080008.
- [42] R. Fonti, M. Conson, and S. Del Vecchio, "PET/CT in radiation oncology," (in eng), *Semin Oncol*, vol. 46, no. 3, pp. 202-209, Jun 2019, doi: 10.1053/j.seminoncol.2019.07.001.
- [43] M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales, and C. R. MacKenzie, "A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation," (in eng), *J Chronic Dis*, vol. 40, no. 5, pp. 373-83, 1987, doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
- [44] A. S. o. Anesthesiologists. "Statement on ASA Physical Status Classification System." <https://www.asahq.org/standards-and-practice-parameters/statement-on-asa-physical-status-classification-system> (accessed).
- [45] O. Sartor *et al.*, "Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 385, no. 12, pp. 1091-1103, Sep 16 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2107322.

- [46] M. J. Morris *et al.*, "Phase III study of lutetium-177-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION)," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 39, no. 18_suppl, pp. LBA4-LBA4, 2021, doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.LBA4.
- [47] M. Sonnet, "Radioligandentherapie neu zugelassen," *InFo Hämatologie + Onkologie*, vol. 26, no. 4, pp. 56-56, 2023/04/01 2023, doi: 10.1007/s15004-023-9906-0.
- [48] A. Afshar-Oromieh *et al.*, "The diagnostic value of PET/CT imaging with the Ga-68-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer," *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 42, no. 2, pp. 197-209, Feb 2015, doi: 10.1007/s00259-014-2949-6.
- [49] A. Afshar-Oromieh *et al.*, "The Rise of PSMA Ligands for Diagnosis and Therapy of Prostate Cancer," (in English), *J. Nucl. Med.*, Article vol. 57, pp. 79S-89S, Oct 2016, doi: 10.2967/jnumed.115.170720.
- [50] T. Maurer *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," *Journal of Urology*, vol. 195, no. 5, pp. 1436-1442, May 2016, doi: 10.1016/j.juro.2015.12.025.
- [51] K. Rahbar, A. Afshar-Oromieh, H. Jadvar, and H. Ahmadzadehfar, "PSMA Theranostics: Current Status and Future Directions," (in eng), *Mol Imaging*, vol. 17, p. 1536012118776068, Jan-Dec 2018, doi: 10.1177/1536012118776068.
- [52] M. Schäfer *et al.*, "A dimerized urea-based inhibitor of the prostate-specific membrane antigen for 68Ga-PET imaging of prostate cancer," (in eng), *EJNMMI Res*, vol. 2, no. 1, p. 23, Jun 6 2012, doi: 10.1186/2191-219x-2-23.
- [53] F. L. Giesel *et al.*, "Biochemical Recurrence of Prostate Cancer: Initial Results with F-18 PSMA-1007 PET/CT," *J. Nucl. Med.*, vol. 59, no. 4, pp. 632-635, Apr 1 2018, doi: 10.2967/jnumed.117.196329.
- [54] J. Calais *et al.*, "Ga-68-PSMA-11 PET/CT Mapping of Prostate Cancer Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy in 270 Patients with a PSA Level of Less Than 1.0 ng/mL: Impact on Salvage Radiotherapy Planning," *J. Nucl. Med.*, vol. 59, no. 2, pp. 230-237, Feb 1 2018, doi: 10.2967/jnumed.117.201749.
- [55] S. Sheikhabaei *et al.*, "Pearls and pitfalls in clinical interpretation of prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted PET imaging," *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 44, no. 12, pp. 2117-2136, Nov 2017, doi: 10.1007/s00259-017-3780-7.
- [56] S. Sheikhabaei *et al.*, "Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)-Targeted PET Imaging of Prostate Cancer: An Update on Important Pitfalls," (in eng), *Semin Nucl Med*, vol. 49, no. 4, pp. 255-270, Jul 2019, doi: 10.1053/j.semnuclmed.2019.02.006.
- [57] D. K. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, AWMF). "S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.0." <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (accessed May 27th, 2021).
- [58] W. P. Fendler *et al.*, "Ga-68-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0," *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 44, no. 6, pp. 1014-1024, Jun 2017, doi: 10.1007/s00259-017-3670-z.
- [59] S. P. Rowe *et al.*, "Uptake of F-18 DCFPyL in Paget's Disease of Bone, an Important Potential Pitfall in the Clinical Interpretation of PSMA PET Studies," *Tomography*, vol. 1, no. 2, pp. 81-84, Dec 2015, doi: 10.18383/j.tom.2015.00169.
- [60] R. A. Werner *et al.*, "Patterns of uptake of prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted F-18-DCFPyL in peripheral ganglia," *Annals of Nuclear Medicine*, vol. 31, no. 9, pp. 696-702, Nov 2017, doi: 10.1007/s12149-017-1201-4.
- [61] W. P. Fendler *et al.*, "Ga-68-PSMA-11PET/CT Interobserver Agreement for Prostate Cancer Assessments: An International Multicenter Prospective Study," *J. Nucl. Med.*, vol. 58, no. 10, pp. 1617-1623, Oct 2017, doi: 10.2967/jnumed.117.190827.

- [62] G. Polverari *et al.*, "Solitary Mucinous Prostate Adenocarcinoma Lung Metastasis Detected by Ga-68-PSMA-11 PET/CT," *Clinical Genitourinary Cancer*, vol. 17, no. 1, pp. E53-E55, Feb 2019, doi: 10.1016/j.clgc.2018.09.003.
- [63] F. Ceci and S. Fanti, "Standardisation of PSMA images interpretation: why do we need it?," (in English), *Clin. Transl. Imaging*, Editorial Material vol. 6, no. 5, pp. 331-333, Oct 2018, doi: 10.1007/s40336-018-0301-z.
- [64] S. P. Rowe, K. J. Pienta, M. G. Pomper, and M. A. Gorin, "Proposal for a Structured Reporting System for Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted PET Imaging: PSMA-RADS Version 1.0," (in English), *J. Nucl. Med.*, Article vol. 59, no. 3, pp. 479-485, Mar 2018, doi: 10.2967/jnumed.117.195255.
- [65] S. P. Rowe, K. J. Pienta, M. G. Pomper, and M. A. Gorin, "PSMA-RADS Version 1.0: A Step Towards Standardizing the Interpretation and Reporting of PSMA-targeted PET Imaging Studies," (in English), *European Urology*, Editorial Material vol. 73, no. 4, pp. 485-487, Apr 2018, doi: 10.1016/j.eururo.2017.10.027.
- [66] M. Eiber *et al.*, "Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed miTNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT," *J. Nucl. Med.*, vol. 59, no. 3, pp. 469-478, Mar 1 2018, doi: 10.2967/jnumed.117.198119.
- [67] F. Ceci *et al.*, "E-PSMA: the EANM standardized reporting guidelines v1.0 for PSMA-PET," (in eng), *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 48, no. 5, pp. 1626-1638, May 2021, doi: 10.1007/s00259-021-05245-y.
- [68] S. Fanti *et al.*, "Development of standardized image interpretation for 68Ga-PSMA PET/CT to detect prostate cancer recurrent lesions," *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, vol. 44, no. 10, pp. 1622-1635, Sep 2017, doi: 10.1007/s00259-017-3725-1.
- [69] L. Emmett *et al.*, "The PRIMARY Score: Using Intraprostatic (68)Ga-PSMA PET/CT Patterns to Optimize Prostate Cancer Diagnosis," (in eng), *J Nucl Med*, vol. 63, no. 11, pp. 1644-1650, Nov 2022, doi: 10.2967/jnumed.121.263448.
- [70] S. Fanti, B. Hadaschik, and K. Herrmann, "Proposal for Systemic-Therapy Response-Assessment Criteria at the Time of PSMA PET/CT Imaging: The PSMA PET Progression Criteria," (in eng), *J Nucl Med*, vol. 61, no. 5, pp. 678-682, May 2020, doi: 10.2967/jnumed.119.233817.
- [71] A. Gafita *et al.*, "Novel Framework for Treatment Response Evaluation Using PSMA PET/CT in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (RECIP 1.0): An International Multicenter Study," (in eng), *J Nucl Med*, vol. 63, no. 11, pp. 1651-1658, Nov 2022, doi: 10.2967/jnumed.121.263072.
- [72] S. G. Orel, N. Kay, C. Reynolds, and D. C. Sullivan, "BI-RADS categorization as a predictor of malignancy," (in English), *Radiology*, Article; Proceedings Paper vol. 211, no. 3, pp. 845-850, Jun 1999, doi: 10.1148/radiology.211.3.r99jn31845.
- [73] J. C. Weinreb *et al.*, "PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2," (in English), *European Urology*, Article vol. 69, no. 1, pp. 16-40, Jan 2016, doi: 10.1016/j.eururo.2015.08.052.
- [74] B. J. McKee, S. M. Regis, A. B. McKee, S. Flacke, and C. Wald, "Performance of ACR Lung-RADS in a Clinical CT Lung Screening Program," (in English), *J. Am. Coll. Radiol.*, Article vol. 12, no. 3, pp. 273-276, Mar 2015, doi: 10.1016/j.jacr.2014.08.004.
- [75] A. S. Purysko, E. M. Remer, C. P. Coppa, H. M. Leao, C. R. Thupili, and J. C. Veniero, "LI-RADS: A Case-based Review of the New Categorization of Liver Findings in Patients with End-Stage Liver Disease," (in English), *Radiographics*, Article vol. 32, no. 7, pp. 1977-1995, Nov-Dec 2012, doi: 10.1148/rg.327125026.
- [76] F. N. Tessler *et al.*, "ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee," (in English), *J. Am. Coll. Radiol.*, Article vol. 14, no. 5, pp. 587-595, May 2017, doi: 10.1016/j.jacr.2017.01.046.
- [77] E. F. Dola, O. L. Nakhla, and E. A. Genidi, "Assessing the validity of Prostate Imaging Reporting and Data System version 2 (PI-RADS v2) scoring system in diagnosis of

- peripheral zone prostate cancer," (in eng), *Eur J Radiol Open*, vol. 4, pp. 19-26, 2017, doi: 10.1016/j.ejro.2017.02.001.
- [78] S. Hoberück *et al.*, "Intraindividual comparison of [(68) Ga]-Ga-PSMA-11 and [(18)F]-F-PSMA-1007 in prostate cancer patients: a retrospective single-center analysis," (in eng), *EJNMMI Res*, vol. 11, no. 1, p. 109, Oct 19 2021, doi: 10.1186/s13550-021-00845-z.
- [79] L. Emmett *et al.*, "3-Year Freedom from Progression After (68)Ga-PSMA PET/CT-Triaged Management in Men with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy: Results of a Prospective Multicenter Trial," (in eng), *J Nucl Med*, vol. 61, no. 6, pp. 866-872, Jun 2020, doi: 10.2967/jnumed.119.235028.
- [80] R. A. Werner *et al.*, "Novel Structured Reporting Systems for Theranostic Radiotracers," (in eng), *J Nucl Med*, vol. 60, no. 5, pp. 577-584, May 2019, doi: 10.2967/jnumed.118.223537.
- [81] R. A. Werner *et al.*, "Interobserver Agreement for the Standardized Reporting System PSMA-RADS 1.0 on F-18-DCFPyL PET/CT Imaging," (in English), *J. Nucl. Med.*, Article vol. 59, no. 12, pp. 1857-1864, Dec 2018, doi: 10.2967/jnumed.118.217588.
- [82] E. Demirci *et al.*, "Interobserver and intraobserver agreement on prostate-specific membrane antigen PET/CT images according to the miTNM and PSMA-RADS criteria," *Nuclear Medicine Communications*, vol. 41, no. 8, pp. 759-767, Aug 2020, doi: 10.1097/mnm.0000000000001219.
- [83] Y. Yin *et al.*, "Follow-up of Lesions with Equivocal Radiotracer Uptake on PSMA-Targeted PET in Patients with Prostate Cancer: Predictive Values of the PSMA-RADS-3A and PSMA-RADS-3B Categories," (in eng), *J Nucl Med*, vol. 60, no. 4, pp. 511-516, Apr 2019, doi: 10.2967/jnumed.118.217653.
- [84] F. Grawe *et al.*, "Reliability and practicability of PSMA-RADS 1.0 for structured reporting of PSMA-PET/CT scans in prostate cancer patients," (in eng), *Eur Radiol*, vol. 34, no. 2, pp. 1157-1166, Feb 2024, doi: 10.1007/s00330-023-10083-7.
- [85] W. D. o. Helsinki. [Online]. Available: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>.
- [86] D. V. Cicchetti, "Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology," *Psychological Assessment*, vol. 6, no. 4, pp. 284-290, 1994, doi: 10.1037/1040-3590.6.4.284.
- [87] P. E. H. Rudolf A. Werner, Wolfgang P. Fendler c, Sebastian E. Serfling , Thorsten Derlin, Takahiro Higuchi , and A. G. Kenneth J. Pienta, Thomas A. Hope , Martin G. Pomper,Matthias Eiber , Michael A. Gorin , Steven P. Rowe, "Prostate-specific Membrane Antigen Reporting and Data System Version 2.0," *European Urology*, 2023, doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.06.008>.
- [88] R. A. Bundschuh *et al.*, "High Interobserver Agreement on PSMA PET/CT Even in the Absence of Clinical Data," (in eng), *Clin Nucl Med*, vol. 48, no. 3, pp. 207-212, Mar 1 2023, doi: 10.1097/rlu.0000000000004524.
- [89] S. Bundesamt. "Durchschnittliche Lebenserwartung bei Geburt bis 2060." <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Tabellen/bevoelkerungsvorausberechnung-lebenserwartung.html> (accessed May 16th, 2021).
- [90] C. E. Popescu *et al.*, "Evaluating the biodistribution for [(68)Ga]Ga-PSMA-11 and [(18)F]F-PSMA-1007 PET/CT with an inter- and intrapatient based analysis," (in eng), *EJNMMI Res*, vol. 14, no. 1, p. 36, Apr 5 2024, doi: 10.1186/s13550-024-01097-3.
- [91] F. L. Giesel *et al.*, "Intraindividual Comparison of (18)F-PSMA-1007 and (18)F-DCFPyL PET/CT in the Prospective Evaluation of Patients with Newly Diagnosed Prostate Carcinoma: A Pilot Study," (in eng), *J Nucl Med*, vol. 59, no. 7, pp. 1076-1080, Jul 2018, doi: 10.2967/jnumed.117.204669.
- [92] J. Kuten *et al.*, "Head-to-Head Comparison of (68)Ga-PSMA-11 with (18)F-PSMA-1007 PET/CT in Staging Prostate Cancer Using Histopathology and Immunohistochemical Analysis as a Reference Standard," (in eng), *J Nucl Med*, vol. 61, no. 4, pp. 527-532, Apr 2020, doi: 10.2967/jnumed.119.234187.

- [93] S. Huang *et al.*, "Comparison of (18)F-based PSMA radiotracers with [(68)Ga]Ga-PSMA-11 in PET/CT imaging of prostate cancer-a systematic review and meta-analysis," (in eng), *Prostate Cancer Prostatic Dis*, vol. 27, no. 4, pp. 654-664, Dec 2024, doi: 10.1038/s41391-023-00755-2.
- [94] G. Inal *et al.*, "Comparative evaluation of the performance of (18)F-PSMA-1007 PET/CT and (68)Ga-PSMA-11 PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence," (in eng), *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)*, p. 500178, Jun 21 2025, doi: 10.1016/j.remnie.2025.500178.
- [95] I. Rauscher *et al.*, "Matched-Pair Comparison of (68)Ga-PSMA-11 PET/CT and (18)F-PSMA-1007 PET/CT: Frequency of Pitfalls and Detection Efficacy in Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy," (in eng), *J Nucl Med*, vol. 61, no. 1, pp. 51-57, Jan 2020, doi: 10.2967/jnumed.119.229187.
- [96] L. Evangelista *et al.*, "[68Ga]Ga-PSMA Versus [(18)F]PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Staging of Primary and Recurrent Prostate Cancer. A Systematic Review of the Literature," (in eng), *Eur Urol Oncol*, vol. 5, no. 3, pp. 273-282, Jun 2022, doi: 10.1016/j.euo.2022.03.004.
- [97] F. L. Giesel *et al.*, "Detection Efficacy of F-18-PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy," (in English), *J. Nucl. Med.*, Article vol. 60, no. 3, pp. 362-368, Mar 2019, doi: 10.2967/jnumed.118.212233.
- [98] H. Grünig *et al.*, "Focal unspecific bone uptake on [(18)F]-PSMA-1007 PET: a multicenter retrospective evaluation of the distribution, frequency, and quantitative parameters of a potential pitfall in prostate cancer imaging," (in eng), *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 48, no. 13, pp. 4483-4494, Dec 2021, doi: 10.1007/s00259-021-05424-x.
- [99] A. Farolfi *et al.*, "Current and Emerging Clinical Applications of PSMA PET Diagnostic Imaging for Prostate Cancer," (in eng), *J Nucl Med*, vol. 62, no. 5, pp. 596-604, May 10 2021, doi: 10.2967/jnumed.120.257238.
- [100] G. Carioli *et al.*, "European cancer mortality predictions for the year 2020 with a focus on prostate cancer," (in eng), *Ann Oncol*, vol. 31, no. 5, pp. 650-658, May 2020, doi: 10.1016/j.annonc.2020.02.009.
- [101] K. Herrmann *et al.*, "Joint EANM, SNMMI and IAEA enabling guide: how to set up a theranostics centre," (in eng), *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 49, no. 7, pp. 2300-2309, Jun 2022, doi: 10.1007/s00259-022-05785-x.
- [102] A. Toriihara *et al.*, "Comparison of 3 Interpretation Criteria for (68)Ga-PSMA11 PET Based on Inter- and Intrareader Agreement," (in eng), *J Nucl Med*, vol. 61, no. 4, pp. 533-539, Apr 2020, doi: 10.2967/jnumed.119.232504.
- [103] C. Schmidkonz *et al.*, "68Ga-PSMA-11 PET/CT derived quantitative volumetric tumor parameters for classification and evaluation of therapeutic response of bone metastases in prostate cancer patients," (in eng), *Ann Nucl Med*, vol. 33, no. 10, pp. 766-775, Oct 2019, doi: 10.1007/s12149-019-01387-0.
- [104] R. Seifert *et al.*, "PSMA PET total tumor volume predicts outcome of patients with advanced prostate cancer receiving [(177)Lu]Lu-PSMA-617 radioligand therapy in a bicentric analysis," (in eng), *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 48, no. 4, pp. 1200-1210, Apr 2021, doi: 10.1007/s00259-020-05040-1.
- [105] A. Gafita *et al.*, "Measuring response in metastatic castration-resistant prostate cancer using PSMA PET/CT: comparison of RECIST 1.1, aPCWG3, aPERCIST, PPP, and RECIP 1.0 criteria," (in eng), *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 49, no. 12, pp. 4271-4281, Oct 2022, doi: 10.1007/s00259-022-05882-x.
- [106] S. R. Cherry, T. Jones, J. S. Karp, J. Qi, W. W. Moses, and R. D. Badawi, "Total-Body PET: Maximizing Sensitivity to Create New Opportunities for Clinical Research and Patient Care," (in eng), *J Nucl Med*, vol. 59, no. 1, pp. 3-12, Jan 2018, doi: 10.2967/jnumed.116.184028.

- [107] I. Alberts *et al.*, "The influence of digital PET/CT on diagnostic certainty and interrater reliability in [(68)Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT for recurrent prostate cancer," (in eng), *Eur Radiol*, vol. 31, no. 10, pp. 8030-8039, Oct 2021, doi: 10.1007/s00330-021-07870-5.
- [108] W. P. Fendler *et al.*, "PSMA PET/CT: joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0," (in eng), *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, vol. 50, no. 5, pp. 1466-1486, Apr 2023, doi: 10.1007/s00259-022-06089-w.
- [109] B. Turkbey *et al.*, "Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2.1: 2019 Update of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2," (in eng), *Eur Urol*, vol. 76, no. 3, pp. 340-351, Sep 2019, doi: 10.1016/j.eururo.2019.02.033.
- [110] R. A. Werner *et al.*, "SSTR-RADS Version 1.0 as a Reporting System for SSTR PET Imaging and Selection of Potential PRRT Candidates: A Proposed Standardization Framework," *J. Nucl. Med.*, vol. 59, no. 7, pp. 1085-1091, Jul 1 2018, doi: 10.2967/jnumed.117.206631.
- [111] R. A. Werner *et al.*, "Molecular imaging reporting and data systems (MI-RADS): a generalizable framework for targeted radiotracers with theranostic implications," (in eng), *Ann Nucl Med*, vol. 32, no. 8, pp. 512-522, Oct 2018, doi: 10.1007/s12149-018-1291-7.
- [112] R. Ebner *et al.*, "Validation of the standardization framework SSTR-RADS 1.0 for neuroendocrine tumors using the novel SSTR-targeting peptide [(18)F]SiTATE," (in eng), *Eur Radiol*, vol. 34, no. 11, pp. 7222-7232, Nov 2024, doi: 10.1007/s00330-024-10788-3.
- [113] F. Grawe *et al.*, "Validation of the SSTR-RADS 1.0 for the structured interpretation of SSTR-PET/CT and treatment planning in neuroendocrine tumor (NET) patients," (in eng), *Eur Radiol*, vol. 33, no. 5, pp. 3416-3424, May 2023, doi: 10.1007/s00330-023-09518-y.
- [114] R. A. Werner *et al.*, "High Interobserver Agreement for the Standardized Reporting System SSTR-RADS 1.0 on Somatostatin Receptor PET/CT," (in eng), *J Nucl Med*, vol. 62, no. 4, pp. 514-520, Apr 2021, doi: 10.2967/jnumed.120.245464.

Danksagung

Ich möchte mich von Herzen bei meinen Eltern bedanken. Liebe Mama, lieber Papa, ihr habt mich immer unterstützt und mir diese gesamte Ausbildung ermöglicht, nicht nur finanziell. Danke für alles, insbesondere für eure Unterstützung in schwierigen Phasen - ihr wisst, dass ich weiß, dass das alles andere als selbstverständlich ist.

Ich widme euch diese Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt außerdem Herrn Prof. Dr. Johannes Rübenthaler. Vielen Dank für Ihre sehr strukturierte Betreuung, Geduld und Flexibilität. Insbesondere dann, wenn es kompliziert wurde oder ich Hilfe benötigte, wäre der erfolgreiche Abschluss dieser Dissertation ohne Ihre kontinuierliche Unterstützung und Hilfsbereitschaft nicht möglich gewesen.

Herzlichen Dank für alles, ich weiß das sehr zu schätzen.

Mein Dank gilt außerdem PD Dr. Freba Grawe und PD Dr. Thomas Geyer für die sehr gute und strukturierte Betreuung meiner Dissertation. Danke für eure Geduld und Unterstützung zu jedem Zeitpunkt, die gute Zusammenarbeit und gelegentlich den nötigen Schubs in die richtige Richtung.

Herzlichen Dank.

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Blom, Franziska Nora

Name, Vorname

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

Das Prostatakarzinom: Validierung der Interrater- und Intrarater- Reliabilität von PSMA-RADS 1.0 zur strukturierten Befundung in der hybriden Bildgebung

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, 16.05.2025

Ort, Datum

Franziska Nora Blom

Unterschrift Doktorandin

Publikation

Grawe F, Blom F, Winkelmann M, Burgard C, Schmid-Tannwald C, Unterrainer LM, Sheikh GT, Pfitzinger PL, Kazmierczak P, Cyran CC, Ricke J, Stief CG, Bartenstein P, Ruebenthaler J, Fabritius MP, Geyer T. *Reliability and practicability of PSMA-RADS 1.0 for structured reporting of PSMA PET/CT scans in prostate cancer patients*. Eur Radiol. 2024 Feb;34(2):1157-1166. doi: 10.1007/s00330-023-10083-7. Epub 2023 Aug 25. PMID: 37624414; PMCID: PMC10853294.