

Aus der Klinik für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Evaluation der diagnostischen Genauigkeit des pelvinen Lymphknotenstaging mittels 3
Tesla MRT im Vergleich zur ⁶⁸Ga-PSMA PET-CT bei Patienten mit Prostatakarzinom

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sebastian Meißner (geb. Schuricht)
aus Karl-Marx-Stadt, jetzt Chemnitz

Datum der Promotion: 04.06.2021

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Meissner, S., J. C. Janssen, V. Prasad, G. Diederichs, B. Hamm, W. Brenner and M. R.

Makowski (2019). "Accuracy of standard clinical 3T prostate MRI for pelvic lymph node staging: Comparison to (68)Ga-PSMA PET-CT." *Sci Rep* 9(1): 10727.

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	4
1.1. <i>Abstrakt Deutsch:</i>	4
1.2. <i>Abstrakt Englisch</i>	6
2. Darstellung des klinischen Forschungsstandes	7
3. Material und Methode	9
3.1. <i>Studienpopulation</i>	9
3.2. <i>Datenerhebung Lymphknoten</i>	10
3.3. <i>Statistische Auswertung</i>	12
4. Wesentliche neue Ergebnisse	13
5. Klinische Anwendung und weiterführende Fragestellungen	16
5.1. <i>Primäres MRT zum Lymphknotenstaging bei Prostatakarzinomen ausreichend?</i>	16
5.2. <i>Die ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT im Vergleich zur MRT im Lymphknotenstaging</i>	17
5.3. <i>Die Hybridisierung aus PET und MRT als Methode der Zukunft?</i>	18
6. Schlussfolgerung	19
Literaturverzeichnis	20
Eidesstattliche Versicherung	23
Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation	24
Auszug aus Journal Summary List	25
Druckexemplar der ausgewählten Publikation	26
Lebenslauf	37
Komplette Publikationsliste	39
Danksagung	40

1. Zusammenfassung

1.1. Abstrakt Deutsch:

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit:

Meissner, S., J. C. Janssen, V. Prasad, G. Diederichs, B. Hamm, W. Brenner and M. R. Makowski (2019). "Accuracy of standard clinical 3T prostate MRI for pelvic lymph node staging: Comparison to (68)Ga-PSMA PET-CT." Sci Rep 9(1): 10727. Übersetzung durch Autor

„Ziel: Die Studie untersuchte die diagnostische Wertigkeit der 3T MRT für das pelvine Lymphknotenstaging bei Patienten mit einem Karzinom der Prostata im Vergleich zum ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT, welches hier als Referenzstandard definiert wurde.

Material und Methodik: Es wurden 130 Patienten mit einem Prostatakarzinom in dieser Studie eingeschlossen. Alle Patienten erhielten eine multiparametrische 3T MRT sowie ein ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT innerhalb von 180 Tagen in der Klinik für Radiologie der Charité. 43 Patienten zeigten 187 Lymphknoten in der ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT. Es erfolgte die Messung der Parameter Fläche, Durchmesser, maximum standardized uptake value (SUVmax) sowie die Einteilung nach anatomischer Lokalisation in iliakale, obturatorische, präsakrale und inguinale Lymphknoten.

Ergebnisse: Die MRT zeigte eine Sensitivität, Spezifität, positiv prädiktiven sowie negativ prädiktiven Wert von 81,6% (CI 71,1% – 88,9%), 98,6% (CI 97,6% - 99,2%), 73,5% (CI 52,1% - 87,6%) und 99,5% (CI 98,8% - 99,8%). In der Analyse der anatomischen Regionen zeigte sich keine signifikant ($p > 0,12$) unterschiedliche Erkennungsrate für Lymphknotenmetastasen in den Regionen. In der Analyse nach Durchmesser zeigte sich zwischen Lymphknoten > 10 mm gegenüber Lymphknoten ≤ 10 mm ebenfalls keine signifikant ($p > 0,09$) unterschiedlichen Erkennungsraten zwischen den Gruppen. Im Vergleich zur alleinigen

Evaluation der T1 Sequenz, kam es durch Hinzunahme der T2 gewichteten Sequenzen zu keiner signifikanten ($p > 0,05$) Verbesserung der Detektion in der MRT.

Schlussfolgerung: Die hochauflösende 3T Prostata MRT ist ein präzises Verfahren zur Entdeckung von Lymphknotenmetastasen verglichen mit dem ^{68}Ga -PSMA PET/CT. Für die Detektion kleinerer Lymphknotenmetastasen zeigte die MRT Limitationen im Vergleich zur ^{68}Ga -PSMA PET/CT.“

1.2. Abstrakt Englisch

Der nachfolgende Text entspricht dem Abstrakt der Arbeit:

Meissner, S., J. C. Janssen, V. Prasad, G. Diederichs, B. Hamm, W. Brenner and M. R. Makowski (2019). "Accuracy of standard clinical 3T prostate MRI for pelvic lymph node staging: Comparison to (68)Ga-PSMA PET-CT." *Sci Rep* 9(1): 10727.

„The aim was to assess the performance of prostate 3T MRI for pelvic lymph node (LN) staging in prostate cancer (PCa), in comparison to ⁶⁸Gallium-prostate specific membrane antigen PET-CT (⁶⁸Ga-PSMA PET-CT) as reference standard for LN detection.

130 patients with PCa underwent non-contrast-enhanced multiparametric prostate 3T MRI and ⁶⁸Ga-PSMA PET-CT within 180 days at our institution. Overall, 187 LN metastases (n = 43 patients) detected by ⁶⁸Ga-PSMA PET-CT were characterized by calculating maximum standardized uptake value (SUV_{max}), area, diameter and anatomical location including iliac, obturator, presacral and inguinal region.

MRI achieved an overall sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of 81.6% (CI 71.1% – 88.9%), 98.6% (CI 97.6% - 99.2%), 73.5% (CI 52.1% - 87.6%) and 99.5% (CI 98.8% - 99.8%), respectively. On a region-based analysis, detection rates differed non-significantly (ps > 0.12) in the anatomical regions. On a size-dependent analysis, detection of LN > 10 mm did not differ significantly (ps > 0.09) from LN ≤ 10 mm. In comparison to single T1 sequence evaluation, additional use of the T2 weighted sequences did not improve the overall performance significantly (p > 0.05).

3T prostate MRI represented an accurate tool for the detection of LN compared to ⁶⁸Ga-PSMA PET-CT. Especially for LN metastases smaller than 10 mm, MRI was less accurate compared to ⁶⁸Ga-PSMA PET-CT.”

2. Darstellung des klinischen Forschungsstandes

Das Prostatakarzinom stellt die weltweit am häufigsten diagnostizierte maligne Tumorerkrankung des Mannes dar mit einer weltweit steigenden Inzidenz (Afshar-Oromieh et al., 2019).

Vor diesem Hintergrund hat die Diagnostik hinsichtlich der resultierenden Therapieoptionen einen besonderen Stellenwert (Meissner et al., 2019).

Der Verdacht auf ein Prostatakarzinom wird üblicherweise mittels digital rektaler Untersuchung sowie einem positiven Screening des prostataspezifischen Antigens (PSA) gestellt, wobei ein erhöhter PSA-Wert allein nicht beweisend für ein Prostatakarzinom ist und seine Nutzung als Screening Tool weiterhin kontrovers diskutiert wird (Ilic et al., 2018). Die PSA-Kinetik wie die Verdopplungszeit oder die Anstiegsgeschwindigkeit des PSA Wertes können prognostischen Wert haben, während eine hohe PSA Dichte in Bezug auf das Prostata-Volumen einen Hinweis auf ein klinisch signifikantes Prostatakarzinom geben kann (Urology, 2020). In diesem Zusammenhang stellt die Ultraschall-gestützte Nadelbiopsie der Prostata den Referenzstandard der Diagnostik dar (Borghesi et al., 2017).

Nach der Diagnose ist zur Planung der Therapie das Wissen um die systemische Ausbreitung der Erkrankung von Nöten (Meissner et al., 2019).

Die europäische Gemeinschaft für Urologie empfiehlt neben den oben genannten Methoden unter anderem die Durchführung einer Ganzkörper-Computertomographie (CT) sowie einer multiparametrischen Magnetresonanztomographie (MRT) zur Erhebung des Lymphknotenstatus, dem Vorhandensein von Fernmetastasen und des Tumorstadiums. Hinsichtlich einer Szintigraphie der Knochen besteht derzeit nur die Empfehlung bei symptomatischen Patienten unabhängig von PSA-Wert oder Tumorstadium. Der Nutzen der Positronenemissionstomographie (PET) zur Erhebung des Lymphknotenstatus hatte bisher aufgrund zu geringer Sensitivitäten und Spezifitäten keine klinische Relevanz, wobei die

Entwicklung vor allem eines neuen Tracers vielversprechende Fortschritte gezeigt hat (Urology, 2020).

Mit der Entwicklung des mit⁶⁸Gallium radioaktiv markierten PSMA Inhibitor Glu-urea-Lys(Ahx)-HBED-CC konnte das prostataspezifische Membranantigen (PSMA), ein bei Patienten mit einem Prostatakarzinom hoch exprimiertes Transmembranprotein an der Zelloberfläche von Tumorzellen der Prostata, radioaktiv markiert werden (Perera et al., 2016, Uprimny et al., 2017). Einige Studien führten bereits umfangreiche Diagnostikstudien zum Lymphknotenstaging mittels ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT durch wobei zwei große Metaanalysen aus dem Jahre 2018 und 2019 eine gebündelte Sensitivität und Spezifität von 74 % und 96 % sowie 61% und 97% beschreiben (Hope et al., 2019, von Eyben et al., 2018).

Auch die MRT hat sich mittlerweile zur Standarddiagnostik vor allem der lokalen Ausbreitung im Sinne der Samenblaseninfiltration sowie extraprostatischer Extension entwickelt, sei aber hinsichtlich des Lymphknotenstaging bisher Limitationen ausgesetzt (Budiharto et al., 2011, Urology, 2020). Da innovative Untersuchungsmethoden wie die ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT häufig nur in spezialisierten Zentren und Universitätskliniken vorhanden sind, ist der zusätzliche Informationsgewinn des ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT im Vergleich zum Staging mittels MRT noch nicht ausreichend untersucht. Dennoch ist die MRT mittlerweile an vielen Kliniken verfügbar und der mögliche Nutzen zum Lymphknotenstaging durch Nutzung der multiparametrischen MRT und der erhöhten Feldstärke von 3T mit verbesserter Auflösung medizinökonomisch relevant (Meissner et al., 2019).

Das Ziel dieser Arbeit war, die diagnostische Genauigkeit des 3T Becken MRT in der Erkennung von Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit Prostatakarzinom gegenüber dem ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT zu untersuchen, wobei das ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT als Referenzstandard definiert wurde. Es sollte gezeigt werden, dass die in vielen Kliniken standardmäßig durchgeführte MRT eine vergleichbare Genauigkeit in der Detektion von Lymphknotenmetastasen aufweist (Meissner et al., 2019).

3. Material und Methode

3.1. Studienpopulation

Zu Beginn der Studie wurde die lokale Datenbank (PACS) der radiologischen Klinik der Charité systematisch nach Patienten durchsucht, die sich einer ^{68}Ga -PSMA PET/CT Untersuchung zwischen Oktober 2013 und Mai 2018 an der Charité unterzogen haben. Im Anschluss wurden alle Patienten identifiziert, die zusätzlich eine 3T MRT des Beckens innerhalb von 180 Tagen um die ^{68}Ga -PSMA PET/CT Untersuchung erhielten. 1.170 Patienten erhielten eine ^{68}Ga -PSMA PET/CT Untersuchung, wovon 855 Patienten aufgrund einer fehlenden 3T MRT sowie weitere 185 Patienten mit mehr als 180 Tagen Abstand zwischen den Untersuchungen aus der Studie ausgeschlossen werden mussten. Im nächsten Schritt wurden alle relevanten Daten, wie Alter, vorangegangene Therapien, PSA-Werte und Gleason Scores der Biopsien aus Arztbriefen aus dem SAP der Charité oder aus Befunden der Radiologie oder Pathologie im PACS oder SAP gesammelt und in einer Excel-Tabelle (Microsoft 2019) dokumentiert. In diesem Rahmen wurden auch die Applikationsdauer, die radioaktive Aktivität des Tracers sowie die applizierte Menge an Kontrastmittel im ^{68}Ga -PSMA PET/CT erhoben (Meissner et al., 2019).

Die finale Patientenkohorte bestand aus 130 Patienten und wies ein mittleres Alter von $72,1 \pm 7,5$ Jahren (Bereich 51 - 89 Jahre) auf. Die Patienten erhielten die Untersuchungen innerhalb von $72,7 \pm 48,4$ Tagen (Bereich 0 - 180 Tage). Da bei einigen Patienten bereits die Diagnose des Prostatakarzinoms vor den Untersuchungen gestellt wurde, lag die mittlere Dauer bei $1,7 \pm 3,4$ Jahren (Bereich 0 – 17 Jahre) bei einem Median von 0 Jahren. Alle Patienten in der Studie wurden in der Zeit zwischen den Untersuchungen weder operiert, noch gab es Änderungen in bereits begonnenen Therapien. Der bei den meisten Patienten durch Biopsie der Prostata erhobene Gleason Score zeigte einen Median von 8 (Bereich 6 - 10) (Meissner et al., 2019).

3.2. Datenerhebung Lymphknoten

Die Untersuchung mittels ^{68}Ga -PSMA PET/CT wurde an der Charité mithilfe eines Gemini TF 16 Astonish PET/CT Scanners (Philips medical systems) durchgeführt. Zur Herstellung des Tracers wurde ein $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ Generator (Eckert & Ziegler) verwendet. Nach Applikation von $129,0 + 26,2 \text{ Mbq}$ von ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC über einen intravenösen Zugang erfolgte innerhalb von $89,0 + 42,5 \text{ min}$ ein low dose CT des Thorax, Abdomens und Beckens (120kVp, 30mAS) mit sich direkt anschließendem PET Scan (Meissner et al., 2019).

Alle Patienten in dieser Studie erhielten ebenfalls eine MRT des Beckens vor oder nach der ^{68}Ga -PSMA PET/CT Untersuchung, welche ohne Kontrastmittel durchgeführt wurde. Die multiparametrische 3 Tesla MRT beinhaltete eine T2, DWI und T1 gewichtete Sequenzen ohne endorektale Spuleneinlage. Alle Untersuchungen lagen bereits zum Studienbeginn vor.

Als Datenerhebungsprogramm der Lymphknoten wurde Visage 7.1 (Visage Imaging) an einer radiologischen Workstation der Klinik für Radiologie verwendet. Bei einigen Patienten gab es mehrere Untersuchungen, wodurch zur besseren Vergleichbarkeit die Untersuchungen mit dem geringsten zeitlichen Abstand für die Studie verwendet wurden. Die Bilddaten der im PACS ermittelten Patienten wurden im Programm geöffnet, wobei MRT und ^{68}Ga -PSMA PET Bilder getrennt voneinander begutachtet wurden. Da die MRT des Beckens keine komplette Untersuchung des Körperstammes beinhaltete, wurde die Aortenbifurkation als obere anatomische Grenze in beiden Bildgebungen festgelegt (Meissner et al., 2019).

Alle Lymphknoten wurden sechs definierten anatomischen Regionen zugeordnet, um eine regionsabhängige Analyse zu ermöglichen. Den Iliakalregionen rechts und links wurden alle Lymphknoten zugeordnet, die entlang der A. iliaca communis sowie lateral der A. iliaca externa verliefen. Die obturatorische Region rechts und links beinhaltete alle Lymphknoten tief im kleinen Becken medial der A. iliaca externa. Die präsakrale Region definierte alle zentral dorsal gelegenen und die inguinale Region beinhaltete alle inguinalen Lymphknoten (Meissner et al., 2019) (s. Abbildung 1).

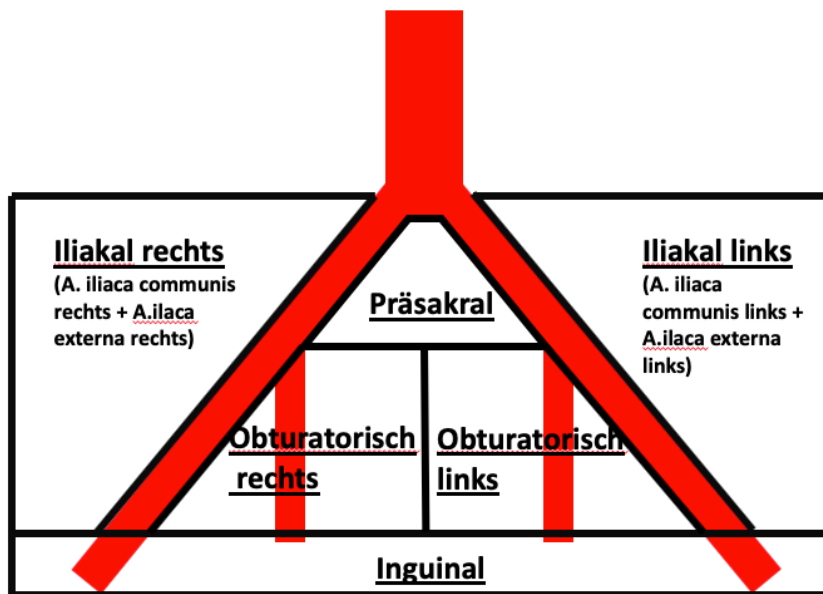


Abbildung 1: Anatomische Zuordnung der Lymphknoten (Meissner et al., 2019)

Alle Messungen der Lymphknoten in der MRT und CT wurden manuell in der axialen Schnittebene durch Bildung einer region of interest (ROI) durchgeführt.

Im ersten Schritt wurden die MRT Untersuchungen ausgewertet und Lymphknoten und ungeachtet der Signalintensität als maligne definiert, deren Längsachsendurchmesser länger als 10 mm war oder dessen Quotient von Kurzachsen- durch Längsachsendurchmesser $> 0,8$ ergab basierend auf der Methodik einer Publikation zur MRT Diagnostik von Lymphknoten (Jager et al., 1996).

Die Bilddaten wurden anonymisiert in einer Excel Tabelle gespeichert mit Lokalisation, Fläche in cm^2 sowie Längsachsen- und Kurzachsendurchmesser in mm. Im Anschluss erfolgte für alle Patienten die Begutachtung der CT Bilder der Patienten mit Messung aller sichtbaren Lymphknoten im vorher definierten Bereich und deren Dokumentation in der Excel-Tabelle unter Zuordnung der anatomischen Lokalisation des betreffenden Lymphknoten zu ebenfalls in der MRT detektierten Lymphknoten. Unter Hinzunahme der ^{68}Ga -PSMA PET Information wurde zusätzlich der maximale standardized uptake value (SUVmax) Wert bei

traceraufnehmenden Lymphknoten erhoben und diese als maligne im ^{68}Ga -PSMA PET/CT definiert.

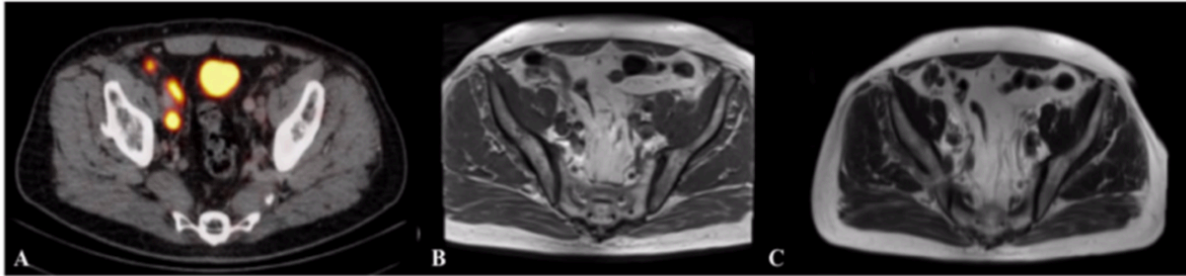


Abbildung 2: Beispiel der Detektion von Lymphknoten mithilfe des ^{68}Ga -PSMA PET/CT sowie in der T1 und T2 Sequenz der MRT (Meissner et al., 2019)

3.3. Statistische Auswertung

Das Studiendesign untersuchte die Effektivität der 3T MRT gegenüber der ^{68}Ga -PSMA PET/CT, sodass die ^{68}Ga -PSMA PET/CT als Referenzstandard definiert wurde. Die deskriptive Statistik wurde mithilfe der statistischen Software MedCalc in der Version 17.6 (MedCalc Software bvba; <http://www.medcalc.org>; 2017) und die schließende Statistik mittels R Software (Version 3.5.0, Vienna, Austria, <https://www.R-project.org>, +lme4-package) durchgeführt. Einflussgrößen wie der zeitliche Abstand oder das Vorhandensein mehrerer Metastasen bei einzelnen Patienten wurden mithilfe der logistischen Regression berechnet. Alle Daten wurden als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben. Ein p-Wert von $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen (zweiseitig) (Meissner et al., 2019).

4. Wesentliche neue Ergebnisse

Im Folgendem sind die wichtigsten Ergebnisse der Arbeit aufgeführt.

Insgesamt 1.317 Lymphknoten konnten in der CT detektiert werden. Unter Hinzunahme der ⁶⁸Ga-PSMA PET Information konnten 187 Lymphknoten als maligne definiert werden. Davon konnten insgesamt 146 Lymphknoten ebenfalls in der MRT als maligne definiert werden. Dies entsprach einer Sensitivität, Spezifität, negativem und positiven prädiktiven Wert von 81,6% (CI 71,1% – 88,9%), 98,6% (CI 97,6% - 99,2%), 73,5% (CI 52,1% - 87,6%) und 99,5% (CI 98,8% - 99,8%). Zusammenfassend zeigte sich die 3T MRT im Vergleich zur ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT als ein präzises Verfahren zur Detektion von Lymphknotenmetastasen. Es konnte kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) zur ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT festgestellt werden. In einer regionalen Analyse anhand der Topographie der Lymphknoten wurde nach signifikanten Unterschieden in der Erkennung von Lymphknotenmetastasen in den definierten Regionen gesucht. Hierbei zeigte sich in keiner der definierten Regionen eine signifikant schlechtere Erkennung in der MRT ($p > 0,05$) (Meissner et al., 2019).

T1+T2	N	Sensitivität + 95 % CI	Spezifität + 95 % CI	Positiv prädiktiver Wert + 95 % CI	Negativ prädiktiver Wert + 95 % CI
Alle Lymphknoten	146 / 187	81.6 % (71.1 % - 88.9 %)	98.6 % (97.6 % - 99.2 %)	73.5 % (52.1 % - 87.6 %)	99.5 % (98.8 % - 99.8)
Iliakal links	23 / 31	80.7 % (60.0 % - 92.1 %)	98.5 % (95.8 % - 99.4 %)	52.5 % (18.4 % - 84.4 %)	99.6 % (98.0 % - 99.9 %)
Iliakal rechts	30 / 47	66.8 % (46.6 % - 82.2 %)	97.2 % (93.7 % - 98.8 %)	72.5 % (37.8 % - 92.0 %)	98.8 % (95.0 % - 99.7 %)
Obturatorisch links	28 / 33	84.9 % (62.8 % - 95.0 %)	98.6 % (95.4 % - 99.6 %)	85.1 % (39.4 % - 98.0 %)	98.3 % (87.1 % - 99.8 %)
Obturatorisch rechts	44 / 52	88.8 % (75.0 % - 95.5 %)	97.1 % (92.7 % - 98.9 %)	91.8 % (66.2 % - 98.5 %)	96.9 % (84.3 % - 99.4 %)
Präsakral	13 / 16	82.0 % (50.0 % - 95.4 %)	100 % (100 % - 100 %)	99.8 % (0 % - 100 %)	95.9 % (0 % - 100 %)
Inguinal	8 / 8	100 % (0 % - 100 %)	99.2 % (0 % - 100 %)	28.5 % (5.3 % - 73.8 %)	100 % (100 % - 100 %)

Abbildung 3: Charakteristika der in der ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT sowie in der MRT detektierten Lymphknoten (Meissner et al., 2019)

In einer weiteren Untersuchung wurden die Sensitivitäten anhand der Lymphknotengröße für die multiparametrische MRT und die alleinige Verwendung der T1 Sequenz ermittelt. Hierbei wurde eine Gruppierung anhand des Durchmessers der langen Achse von > 10mm und < 10mm in der CT festgelegt. Für die multiparametrische MRT konnte in der Gesamtsensitivität kein signifikanter ($p = 0,301$) Unterschied in der Erkennung gefunden werden, wengleich sich ein Trend zur schlechteren Detektion kleiner Metastasen zeigen ließ. In der Analyse anhand der Topographie ließ sich für keine Region eine statistisch schlechtere Erkennung kleinerer Metastasen nachweisen ($p > 0,05$). Dieser Effekt konnte ebenso für die alleinige Evaluation mithilfe der T1 Sequenz gezeigt werden (Meissner et al., 2019).

T1+T2	N	Größe	Sensitivität+ 95 % KI	Spezifität+ 95 % KI	Positiv prädiktiver Wert + 95 % KI	Negativ prädiktiver Wert + 95 % KI	p – Wert
Alle Lymphknoten	146 / 187	All	81.6 % (71.1 % - 88.9 %)	98.6 % (97.6 % - 99.2 %)	73.5 % (52.1 % - 87.6 %)	99.5 % (98.8 % - 99.8 %)	
	60 / 92	≤ 10mm	69.4 % (54.5 % - 81.1 %)	99.5 % (99.0 % - 99.7 %)	74.0 % (43.3 % - 91.4 %)	99.5 % (98.1 % - 99.9 %)	p = 0.301
	86 / 95	> 10mm	92.0 % (83.0 % - 96.5 %)	95.6 % (90.2 % - 98.1 %)	72.9 % (48.8 % - 88.4 %)	99.7 % (99.2 % - 99.9 %)	
Iliakal links	7 / 13	≤ 10mm	63.2 % (33.2 % - 85.6 %)	99.3 % (97.6 % - 99.8 %)	49.3 % (7.0 % - 92.6 %)	99.7 % (96.1 % - 100 %)	p = 0.088
	16 / 18	> 10mm	92.0 % (68.7 % - 99.0 %)	89.0 % (60.1 % - 98.0 %)	53.0 % (16.4 % - 87.0 %)	99.0 % (94.6 % - 100 %)	
Iliakal rechts	5 / 15	≤ 10mm	35.4 % (13.4 % - 65.8 %)	99.1 % (96.8 % - 99.7 %)	62.5 % (10.1 % - 96.1 %)	99.2 % (89.3 % - 99.9 %)	p = 0.715
	25 / 32	> 10mm	80.0 % (59.0 % - 92.0 %)	83.0 % (63.2 % - 93.0 %)	77.0 % (36.7 % - 95.0 %)	96.0 % (81.4 % - 99.0 %)	
Obturatorisch links	14 / 19	≤ 10mm	72.1 % (42.9 % - 89.9 %)	98.2 % (94.0 % - 99.4 %)	61.5 % (12.0 % - 94.9 %)	98.6 % (86.0 % - 99.9 %)	p = 0.193
	14 / 14	> 10mm	100 % (0 % - 100 %)	100 % (0 % - 100 %)	100 % (0 % - 100 %)	100 % (0 % - 100 %)	
Obturatorisch rechts	23 / 31	≤ 10mm	78.6 % (57.9 % - 90.8 %)	97.3 % (93.0 % - 99.0 %)	86.6 % (36.5 % - 98.6 %)	96.9 % (73.5 % - 99.7 %)	p = 0.334
	21 / 21	> 10mm	100 % (0 % - 100 %)	88.0 % (0 % - 100 %)	96.0 % (57.1 % - 100 %)	100 % (0 % - 100 %)	
Präsakral	8 / 11	≤ 10mm	75.4 % (40.2 % - 93.3 %)	100 % (0 % - 100 %)	99.7 % (0 % - 100 %)	95.4 % (0 % - 100 %)	p = 0.334
	5 / 5	> 10mm	100 % a	100 % a	100 % a	100 % a	
Inguinal	3 / 3	≤ 10mm	100 % (0 % - 100 %)	100 % (0 % - 100 %)	100 % (0 % - 100 %)	100 % (0 % - 100 %)	p = 1.0
	5 / 5	> 10mm	100 % (0 % - 100 %)	97.0 % (0 % - 100 %)	21.0 % (3.4 % - 67.0 %)	100 % (0 % - 100 %)	

a = KI konnte nicht berechnet werden, da PET-CT und MRT perfekte Übereinstimmung zeigten

Abbildung 4: Tabellarische Darstellung der Lymphknotendetektion in der kombinierten T1+T2 Sequenz Evaluation aller Lymphknoten sowie anhand der anatomischen Regionen (Meissner et al., 2019)

Da im klinischen Alltag häufig die T1 Sequenz zur Evaluation von Lymphknotenmetastasen verwendet wird, wurde der Zugewinn an diagnostischer Information unter Hinzunahme weiterer Sequenzen, wie der T2 und DWI Sequenz untersucht. Während in der multiparametrischen MRT Untersuchung 146 der 187 als maligne definierten Lymphknoten

detektiert werden konnte, gelang dies in der alleinigen Evaluation der T1 Sequenzen nur für 130 Lymphknoten. Dies entsprach einer Sensitivität, Spezifität sowie positiv und negativ prädiktivem Wert von 71,8% (CI 58,2% - 82,3%), 99,0% (CI 98,3% - 99,5%), 72,2% (CI 47,9% - 88,0%) und 99,5% (CI 98,5% - 99,8%) im Vergleich zum Referenzstandard. Dennoch zeigte sich dieser Unterschied als nicht signifikant ($p > 0,05$) (Meissner et al., 2019).

Im Rahmen der statistischen Analyse wurden verschiedene Einflussfaktoren auf die Ergebnisse berücksichtigt. So wiesen Patienten unterschiedliche Krankheitsstadien auf. Dieser Einfluss wurde auf Basis histopathologischer Gleason Scores durch vorangegangene Feinnadelbiopsien untersucht und zeigte eine signifikant ($p < 0,05$) erhöhte Erkennungsrate von Lymphknoten in der MRT bei Patienten mit höheren Gleason Score im Vergleich zu Patienten mit niedrigerem Score. In diesem Zusammenhang wurde auch der Einfluss durch das Vorhandensein multipler Metastasen pro Patient auf die Gesamtsensitivität untersucht. Die Patienten wiesen teils deutlich unterschiedliche Anzahl an malignen Lymphknoten auf (Bereich $n = 15$). Dieser Effekt wurde unabhängig vom Gleason Score oder dem Jahr der Erstdiagnose (Bereich 2000 - 2018) als Einflussfaktor auf die Erkennungsrate untersucht und zeigte sich als nicht signifikant ($p = 0,36$).

Ebenfalls wurde eine potentielle Verzerrung der Ergebnisse durch zwischenzeitliches Wachstum der Metastasen und deren erleichterten Erkennung in der MRT untersucht. Der gewählte zeitliche Abstand von maximal 180 Tagen (Bereich 0 – 180 Tage) zeigte keinen signifikanten Einfluss ($p = 0,55$) auf die Ergebnisse (Meissner et al., 2019).

5. Klinische Anwendung und weiterführende Fragestellungen

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen eine hohe diagnostische Wertigkeit des Lymphknotenstaging mithilfe der 3T MRT. Die MRT zeigte sich sowohl in der Gesamtsensitivität als auch in der topographischen Analyse als ein sicheres Diagnostikum. Ein statistisch signifikanter Vorteil durch das Nutzen der T2 und DWI Sequenzen konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden, wenngleich ein Trend zur besseren Detektion von Metastasen erkennbar war (Meissner et al., 2019).

5.1. Primäres MRT zum Lymphknotenstaging bei Prostatakarzinomen ausreichend?

Als Alternative zur Lymphadenektomie erscheint die nicht invasive MRT als eine risikoärmere Methode, da die Lymphadenektomie eine erhöhte Komplikationsrate wie ein erhöhtes Risiko des Auftretens von Thrombosen sowie Ausbildung von Lymphödemen aufweist (Zhang et al., 2017). Ein Vorteil der MRT im Vergleich zu neueren Methoden ist die breite Verfügbarkeit in vielen Kliniken, während zum Beispiel die ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT häufig nur in großen Zentren vorhanden ist (Schwarzenbock et al., 2012).

Alle Bildgebungen, die sich nur auf die Morphologie der Lymphknoten stützen, sind Limitationen ausgesetzt, da auch reaktive Vergrößerungen Metastasen vortäuschen und morphologisch unauffällige Lymphknotenmetastasen beinhalten können (Heesakkers et al., 2008). Dieser Umstand sorgt bei der MRT zwar für eine hohe Spezifität bei oft schwacher Sensitivität in der Diagnostik (Heesakkers et al., 2008, Hovels et al., 2008). Eine Übersichtsarbeit zur diagnostischen Wertigkeit der MRT zum Lymphknotenstaging bei Prostata- und Blasenkarzinomen mit 24 inkludierten Studien aus dem Jahr 2017 zeichnete ein ähnliches Bild. Es zeigte sich auch hier eine schwache Sensitivität von 56% - 57% bei durchweg hoher Spezifität von 94% - 95% für die MRT (Woo et al., 2018). Vergleichbare Ergebnisse konnten auch in der Übersichtsarbeit von Hovels et al. sowie in den Studien von Kim et al. sowie Zattoni et al. gewonnen werden (Hovels et al., 2008, Zattoni et al., 2017, Kim et al.,

2010). Es schienen unter anderem die angewandte Magnetfeldstärke sowie die Nutzung von Kontrastmitteln wie dem ultrakleinen superparamagnetischen Eisenoxid positiven Einfluss auf die Sensitivität zu nehmen wobei für das Eisenoxid eine bisher unzureichende Verfügbarkeit berichtet wird (Woo et al., 2018).

Auch die Anwendung der Ganzkörper MRT zum Staging ist derzeit Teil von Untersuchungen, da der technische Fortschritt nun akzeptable Untersuchungszeiten möglich macht und Strahlungsbelastungen durch einen radioaktiv markierten Tracer vor allem bei Folgeuntersuchungen minimiert werden können. Dem gegenüber stehen Fragen zu den Kosten, der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse und nicht zuletzt dem erhöhten Anfall von Daten, welche der Verbreitung der Ganzkörper MRT zum Staging entgegen stehen könnten (De Visschere et al., 2019).

5.2. Die ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT im Vergleich zur MRT im Lymphknotenstaging

Es existieren neben der vorliegenden Arbeit bisher nur wenige Studien, die die ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT und die MRT vergleichen. Eine Arbeit aus dem Jahr 2017 untersuchte 42 Patienten, die sich einer radikalen Prostatektomie und Lymphadenektomie von insgesamt 621 Lymphknoten unterzogen und präoperativ mittels ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT sowie einer multiparametrischen MRT untersucht wurden. Es zeigten sich sowohl für die ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT als auch für die MRT eine hohe Sensitivität und Spezifität von jeweils 96% und 100% (Zhang et al., 2017). Eindeutige Empfehlungen zur Nutzung der ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT für das Lymphknotenstaging konnten in der Arbeit von Radzina et al. ausgesprochen werden, da sich dort mit einer Sensitivität und Spezifität von 83% und 80% für die ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT und mit einer Sensitivität und Spezifität von 42 % und 94% ein deutlich schlechteres Ergebnis für die MRT zeigte (Radzina et al., 2020). Auch weitere Studien legen eine Überlegenheit der ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT gegenüber der MRT nahe (Petersen et al., 2019, Yilmaz et al., 2019, Gupta et al., 2017).

Die europäische Gesellschaft für Urologie spricht in ihrer derzeitigen Leitlinie derzeit keine klare Empfehlung zur Verwendung von ^{68}Ga -PSMA PET/CT oder der MRT für das Lymphknotenstaging aus (Urology, 2020).

Dies resultiert vor allen aus der noch unsicheren Datenlage bezüglich der Therapiekonsequenz und dem damit einhergehenden Patienten-Outcome (Hope et al., 2018).

Hinsichtlich der Performance der ^{68}Ga -PSMA PET/CT bei biochemischen Rezidiv gegenüber der Histopathologie konnte 2019 eine Übersichtsarbeit mit 14 eingeschlossenen Studien und 462 inkludierten Patienten mit einer gebündelten Sensitivität und Spezifität von 84% und 97% eine hohe diagnostische Wertigkeit für die ^{68}Ga -PSMA PET/CT nachweisen (Kimura et al., 2020). 80% aller im ^{68}Ga -PSMA PET/CT negativ getesteten Männer könnten einer unnötigen Lymphadenektomie aus dem Weg gehen (Yaxley et al., 2019).

Seit Kurzem ist eine Kostenübernahme einer ^{68}Ga -PSMA PET/CT Untersuchung durch die gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland möglich, wobei sich die Diagnostik zuvor nur von den privaten Krankenkassen übernommen oder teilerstattet wurden (2020). Dies könnte zur weiteren Verbreitung beitragen und weitere Evidenz schaffen, um Patienten, die fälschlicherweise N0 kategorisiert wurden korrekt einzuordnen (Barbosa et al., 2018).

5.3. Die Hybridisierung aus PET und MRT als Methode der Zukunft?

Ein vielversprechender Ansatz stellt die Hybridisierung aus PET Information und MRT dar (Barbosa et al., 2018). Die Weiterentwicklung der Technik und dahingehende Verkürzung der Untersuchungsdauer einer Ganzkörper MRT erhöhte sich die Compliance der Patienten und die organisatorische Durchführbarkeit in Kombination mit dem PET (De Visschere et al., 2019). Die bisher veröffentlichten Arbeiten untersuchten vor allem die Erkennung des Primärtumors, während der Nutzen der PET/MRT zum Lymphknotenstaging bisher noch unzureichend untersucht wurde (Hicks et al., 2018, Li et al., 2019). Zu den Arbeiten, die sich dieser Fragestellung widmeten, gehört unter anderem die Untersuchung von Grubmüller et al. aus dem

Jahr 2018 in der sich 80 der 122 Patienten umfassenden Kohorte einer Lymphadenektomie nach PET/MRT unterzogen. Dort zeigte sich eine Sensitivität und Spezifität von 69% und 100% für das PET/MRT im Vergleich zur Histopathologie (Grubmuller et al., 2018). Eine vergleichende Untersuchung hinsichtlich der Performance des ^{68}Ga -PSMA PET/CT versus der ^{68}Ga -PSMA PET/MRT zeigt ähnlich hohe diagnostische Wertigkeiten beider Untersuchungen, was den zusätzlichen Nutzen und vor allem die Kosten einer Untersuchung mit verlängerter Untersuchungsdauer im Gegensatz zur CT in Frage stellt (Guberina et al., 2020). Weitere Studien sind notwendig.

6. Schlussfolgerung

Die 3T MRT zeigte sich als zuverlässige Bildgebung im Lymphknotenstaging bei Patienten mit Prostatakarzinom. Sie zeigte allerdings Limitationen in der Erkennung von Metastasen in komplexen anatomischen Regionen sowie in der Erkennung kleiner Metastasen mit einem Durchmesser ≤ 10 mm. Die Autoren empfehlen daher die Nutzung der ^{68}Ga -PSMA PET/CT zum primären Lymphknotenstaging sowie bei biochemischen Rezidiv (Meissner et al., 2019).

Literaturverzeichnis

2020. *PET/CT Untersuchung Kostenübernahme TK* [Online]. Available: <https://www.tk.de/techniker/gesundheit-und-medizin/igv-vertraege/ambulante-krebsdiagnostik-pet-und-ct-in-berlin-2011766> [Accessed 05.07. 2020].
- AFSHAR-OROMIEH, A., VOLLNBERG, B., ALBERTS, I., BÄHLER, A., SACHPEKIDIS, C., DIJKSTRA, L., HAUPT, F., BOXLER, S., GROSS, T., HOLLAND-LETZ, T., THALMANN, G., HEVERHAGEN, J., ROMINGER, A., HARMA, K. & MAURER, M. H. 2019. Comparison of PSMA-ligand PET/CT and multiparametric MRI for the detection of recurrent prostate cancer in the pelvis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 46, 2289-2297.
- BARBOSA, F. G., QUEIROZ, M. A., NUNES, R. F., MARIN, J. F. G., BUCHPIGUEL, C. A. & CERRI, G. G. 2018. Clinical perspectives of PSMA PET/MRI for prostate cancer. *Clinics (Sao Paulo)*, 73, e586s.
- BORGHESI, M., AHMED, H., NAM, R., SCHAEFFER, E., SCHIAVINA, R., TANEJA, S., WEIDNER, W. & LOEB, S. 2017. Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. *Eur Urol*, 71, 353-365.
- BUDIARTO, T., JONIAU, S., LERUT, E., VAN DEN BERGH, L., MOTTAGHY, F., DEROOSE, C. M., OYEN, R., AMEYE, F., BOGAERTS, K., HAUSTERMANS, K. & VAN POPPEL, H. 2011. Prospective evaluation of 11C-choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. *Eur Urol*, 60, 125-30.
- DE VISSCHERE, P. J. L., STANDAERT, C., FUTTERER, J. J., VILLEIRS, G. M., PANEBIANCO, V., WALZ, J., MAURER, T., HADASCHIK, B. A., LECOUVET, F. E., GIANNARINI, G. & FANTI, S. 2019. A Systematic Review on the Role of Imaging in Early Recurrent Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*, 2, 47-76.
- GRUBMÜLLER, B., BALTZER, P., HARTENBACH, S., D'ANDREA, D., HELBICH, T. H., HAUG, A. R., GOLDNER, G. M., WADSAK, W., PFAFF, S., MITTERHAUSER, M., BALBER, T., BERROTERAN-INFANTE, N., GRAHOVAC, M., BABICH, J., SEITZ, C., KRAMER, G., SUSANI, M., MAZAL, P., KENNER, L., SHARIAT, S. F., HACKER, M. & HARTENBACH, M. 2018. PSMA Ligand PET/MRI for Primary Prostate Cancer: Staging Performance and Clinical Impact. *Clin Cancer Res*, 24, 6300-6307.
- GUBERINA, N., HETKAMP, P., RUEBBEN, H., FENDLER, W., GRUENEISEN, J., SUNTHARALINGAM, S., KIRCHNER, J., PUELLEN, L., HARKE, N., RADTKE, J. P., UMUTLU, L., HADASCHIK, B. A., HERRMANN, K., FORSTING, M. & WETTER, A. 2020. Whole-Body Integrated [(68)Ga]PSMA-11-PET/MR Imaging in Patients with Recurrent Prostate Cancer: Comparison with Whole-Body PET/CT as the Standard of Reference. *Mol Imaging Biol*, 22, 788-796.
- GUPTA, M., CHOUDHURY, P. S., HAZARIKA, D. & RAWAL, S. 2017. A Comparative Study of 68Gallium-Prostate Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography-Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Lymph Node Staging in High Risk Prostate Cancer Patients: An Initial Experience. *World J Nucl Med*, 16, 186-191.
- HEESAKKERS, R. A. M., HOVELS, A. M., JAGER, G. J., VAN DEN BOSCH, H. C. M., WITJES, J. A., RAAT, H. P. J., SEVERENS, J. L., ADANG, E. M. M., VAN DER KAA, C. H., FUTTERER, J. J. & BARENTS, J. 2008. MRI with a lymph-node-specific contrast agent as an alternative to CT scan and lymph-node dissection in patients with prostate cancer: a prospective multicohort study. *Lancet Oncology*, 9, 850-856.

- HICKS, R. M., SIMKO, J. P., WESTPHALEN, A. C., NGUYEN, H. G., GREENE, K. L., ZHANG, L., CARROLL, P. R. & HOPE, T. A. 2018. Diagnostic Accuracy of (68)Ga-PSMA-11 PET/MRI Compared with Multiparametric MRI in the Detection of Prostate Cancer. *Radiology*, 289, 730-737.
- HOPE, T. A., AFSHAR-OROMIEH, A., EIBER, M., EMMETT, L., FENDLER, W. P., LAWHN-HEATH, C. & ROWE, S. P. 2018. Imaging Prostate Cancer With Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT and PET/MRI: Current and Future Applications. *AJR Am J Roentgenol*, 211, 286-294.
- HOPE, T. A., GOODMAN, J. Z., ALLEN, I. E., CALAIS, J., FENDLER, W. P. & CARROLL, P. R. 2019. Metaanalysis of (68)Ga-PSMA-11 PET Accuracy for the Detection of Prostate Cancer Validated by Histopathology. *J Nucl Med*, 60, 786-793.
- HOVELS, A. M., HEESAKKERS, R. A., ADANG, E. M., JAGER, G. J., STRUM, S., HOOGEVEEN, Y. L., SEVERENS, J. L. & BARENTSZ, J. O. 2008. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*, 63, 387-95.
- ILIC, D., DJULBEGOVIĆ, M., JUNG, J. H., HWANG, E. C., ZHOU, Q., CLEVES, A., AGORITSAS, T. & DAHM, P. 2018. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 362, k3519.
- JAGER, G. J., BARENTSZ, J. O., OOSTERHOF, G. O., WITJES, J. A. & RUIJS, S. J. 1996. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional TI-weighted magnetization-prepared-rapid gradient-echo sequence. *AJR Am J Roentgenol*, 167, 1503-7.
- KIM, B., BREAU, R. H., PAPADATOS, D., FERGUSSON, D., DOUCETTE, S., CAGIANNOS, I. & MORASH, C. 2010. Diagnostic accuracy of surface coil magnetic resonance imaging at 1.5 T for local staging of elevated risk prostate cancer. *Can Urol Assoc J*, 4, 257-62.
- KIMURA, S., ABUFARAJ, M., JANISCH, F., IWATA, T., PARIZI, M. K., FOERSTER, B., FOSSATI, N., BRIGANTI, A., EGAWA, S., HARTENBACH, M. & SHARIAT, S. F. 2020. Performance of [(68)Ga] Ga-PSMA 11 PET for detecting prostate cancer in the lymph nodes before salvage lymph node dissection: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 23, 1-10.
- LI, M., HUANG, Z., YU, H., WANG, Y., ZHANG, Y. & SONG, B. 2019. Comparison of PET/MRI with multiparametric MRI in diagnosis of primary prostate cancer: A meta-analysis. *Eur J Radiol*, 113, 225-231.
- MEISSNER, S., JANSSEN, J. C., PRASAD, V., DIEDERICHS, G., HAMM, B., BRENNER, W. & MAKOWSKI, M. R. 2019. Accuracy of standard clinical 3T prostate MRI for pelvic lymph node staging: Comparison to (68)Ga-PSMA PET-CT. *Sci Rep*, 9, 10727.
- PERERA, M., PAPA, N., CHRISTIDIS, D., WETHERELL, D., HOFMAN, M. S., MURPHY, D. G., BOLTON, D. & LAWRENTSCHUK, N. 2016. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*.
- PETERSEN, L. J., NIELSEN, J. B., LANGKILDE, N. C., PETERSEN, A., AFSHAR-OROMIEH, A., DE SOUZA, N. M., DE PAEPE, K., FISHER, R. V., ARP, D. T., CARL, J., HABERKORN, U. & ZACHO, H. D. 2019. (68)Ga-PSMA PET/CT compared with MRI/CT and diffusion-weighted MRI for primary lymph node staging prior to definitive radiotherapy in prostate cancer: a prospective diagnostic test accuracy study. *World J Urol*.
- RADZINA, M., TIRANE, M., ROZNERE, L., ZEMNIECE, L., DRONKA, L., KALNINA, M., MAMIS, E., BIEDERER, J., LIETUVIETIS, V., FREIMANIS, A. & VJATERS, E. 2020. Accuracy of (68)Ga-PSMA-11 PET/CT and multiparametric MRI for the

- detection of local tumor and lymph node metastases in early biochemical recurrence of prostate cancer. *Am J Nucl Med Mol Imaging*, 10, 106-118.
- SCHWARZENBOCK, S., SOUVATZOGLOU, M. & KRAUSE, B. J. 2012. Choline PET and PET/CT in Primary Diagnosis and Staging of Prostate Cancer. *Theranostics*, 2, 318-30.
- UPRIMNY, C., KROISS, A. S., DECRISTOFORO, C., FRITZ, J., VON GUGGENBERG, E., KENDLER, D., SCARPA, L., DI SANTO, G., ROIG, L. G., MAFFEY-STEFFAN, J., HORNINGER, W. & VIRGOLINI, I. J. 2017. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 44, 941-949.
- UROLOGY, E. A. O. 2020. *Prostate cancer* [Online]. Available: https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#note_345 [Accessed 08.06. 2020].
- VON EYBEN, F. E., PICCHIO, M., VON EYBEN, R., RHEE, H. & BAUMAN, G. 2018. (68)Ga-Labeled Prostate-specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*, 4, 686-693.
- WOO, S., SUH, C. H., KIM, S. Y., CHO, J. Y. & KIM, S. H. 2018. The Diagnostic Performance of MRI for Detection of Lymph Node Metastasis in Bladder and Prostate Cancer: An Updated Systematic Review and Diagnostic Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol*, 210, W95-W109.
- YAXLEY, J. W., RAVEENTHIRAN, S., NOUHAUD, F. X., SAMARTUNGA, H., YAXLEY, A. J., COUGHLIN, G., DELAHUNT, B., EGEVAD, L., MCEWAN, L. & WONG, D. 2019. Outcomes of Primary Lymph Node Staging of Intermediate and High Risk Prostate Cancer with (68)Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computerized Tomography Compared to Histological Correlation of Pelvic Lymph Node Pathology. *J Urol*, 201, 815-820.
- YILMAZ, B., TURKAY, R., COLAKOGLU, Y., BAYTEKIN, H. F., ERGUL, N., SAHIN, S., TUGCU, V., INCI, E., TASCI, A. I. & CERMIK, T. F. 2019. Comparison of preoperative locoregional Ga-68 PSMA-11 PET-CT and mp-MRI results with postoperative histopathology of prostate cancer. *Prostate*, 79, 1007-1017.
- ZATTONI, F., KAWASHIMA, A., MORLACCO, A., DAVIS, B. J., NEHRA, A. K., MYNDERSE, L. A., FROEMMING, A. T. & JEFFREY KARNES, R. 2017. Detection of recurrent prostate cancer after primary radiation therapy: An evaluation of the role of multiparametric 3T magnetic resonance imaging with endorectal coil. *Pract Radiat Oncol*, 7, 42-49.
- ZHANG, Q., ZANG, S., ZHANG, C., FU, Y., LV, X., ZHANG, Q., DENG, Y., ZHANG, C., LUO, R., ZHAO, X., WANG, W., WANG, F. & GUO, H. 2017. Comparison of 68Ga-PSMA-11 PET-CT with mpMRI for preoperative lymph node staging in patients with intermediate to high-risk prostate cancer. *J Transl Med*, 15, 230.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Sebastian Meißner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Evaluation der diagnostischen Genauigkeit des pelvinen Lymphknotenstagings mittels 3 Tesla MRT im Vergleich zur ⁶⁸Ga-PSMA PET-CT bei Patienten mit Prostatakarzinom“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation: Meissner, S., J. C. Janssen, V. Prasad, G. Diederichs, B. Hamm, W. Brenner and M. R. Makowski (2019). "Accuracy of standard clinical 3T prostate MRI for pelvic lymph node staging: Comparison to (68)Ga-PSMA PET-CT." Sci Rep 9(1): 10727.

Beitrag im Einzelnen:

Die Erarbeitung des Promotionsthemas, der Problemstellung sowie der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgte in Zusammenarbeit mit meinem Betreuer Prof. Dr. med. Marcus R. Makowski. Nach der Literaturrecherche wurde durch mich die klinikinterne Datenbank nach Patienten durchsucht, die die Einschlusskriterien erfüllten und alle zusätzlichen klinischen Daten mithilfe einer Excel-Tabelle erhoben. Der wissenschaftliche Garant für diese Publikation ist S.M.. S.M. und M.R.M. haben die Studie konzipiert, die Methodik entwickelt und waren federführend bei der Durchführung dieser Studie. S.M. und J.C.J. haben die Datenbank gescreent und die für die Messung in Frage kommende Bevölkerung. S.M. führte die Messung durch, analysierte die Daten und schrieb das Manuskript. Alle Ergebnisse und Grafiken wurden durch mich erstellt und die Statistik erfolgte ebenfalls eigenständig durch mich mithilfe der statistischen Beratung durch Frau Linda Regber und Herrn Dr. Paul Schmidt. Die Diskussion mit Einordnung der Ergebnisse in den aktuellen Forschungskontext, sowie Herausarbeiten von Limitationen und zukünftigen Forschungsfragen erfolgte durch mich. Der Publikationstext wurde eigenständig durch mich verfasst und alle Nebenaufgaben halfen bei der Finalisierung des Textes. Die Veröffentlichung und Revision des Artikels erfolgte eigenständig durch mich, während Herr Daniel Schulze mir für die Revision statistisch beratend zur Seite stand. Mein Betreuer Herr Prof. Dr. med. Marcus R. Makowski unterstützte mich durchgehend in allen Belangen dieser Arbeit.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Auszug aus Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2017** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"MULTIDISCIPLINARY SCIENCES"** Selected Category
 Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 64 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Cites	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	NATURE	710,766	41.577	1.355810
2	SCIENCE	645,132	41.058	1.127160
3	Nature Communications	178,348	12.353	0.926560
4	Science Advances	10,194	11.511	0.057080
5	PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA	637,268	9.504	1.108220
6	National Science Review	952	9.408	0.004340
7	GigaScience	1,694	7.267	0.011030
8	Scientific Data	1,567	5.305	0.008550
9	Journal of Advanced Research	1,843	4.327	0.003820
10	Annals of the New York Academy of Sciences	46,160	4.277	0.033270
11	Science Bulletin	1,952	4.136	0.005900
12	Scientific Reports	192,841	4.122	0.718960
13	Journal of the Royal Society Interface	11,357	3.355	0.030960
14	Research Synthesis Methods	1,374	3.218	0.006030
15	PLoS One	582,877	2.766	1.862350
16	PHILOSOPHICAL TRANSACTIONS OF THE ROYAL SOCIETY A-MATHEMATICAL PHYSICAL AND ENGINEERING SCIENCES	17,807	2.746	0.028220
17	Royal Society Open Science	2,145	2.504	0.009260
18	PROCEEDINGS OF THE ROYAL SOCIETY A-MATHEMATICAL PHYSICAL AND ENGINEERING SCIENCES	17,157	2.410	0.018270
19	PeerJ	7,377	2.118	0.031600
20	NPJ Microgravity	94	2.000	0.000350
21	SCIENCE AND ENGINEERING ETHICS	1,496	1.859	0.002520
22	COMPLEXITY	1,369	1.829	0.002380
23	Science of Nature	324	1.789	0.001260

Druckexemplar der ausgewählten Publikation

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN

Accuracy of standard clinical 3T prostate MRI for pelvic lymph node staging: Comparison to ^{68}Ga -PSMA PET-CT

Received: 10 December 2018
Accepted: 28 June 2019
Published online: 24 July 2019

Sebastian Meißner¹, Jan-Carlo Janssen¹, Vikas Prasad², Gerd Diederichs¹, Bernd Hamm¹, Winfried Brenner² & Marcus R. Makowski¹

The aim was to assess the performance of prostate 3T MRI for pelvic lymph node (LN) staging in prostate cancer (PCa), in comparison to ^{68}Ga -prostate specific membrane antigen PET-CT (^{68}Ga -PSMA PET-CT) as reference standard for LN detection. 130 patients with PCa underwent non-contrast-enhanced multiparametric prostate 3T MRI and ^{68}Ga -PSMA-PET-CT within 180 days at our institution. Overall, 187 LN metastases (n = 43 patients) detected by ^{68}Ga -PSMA-PET-CT were characterized by calculating maximum standardized uptake value (SUVmax), area, diameter and anatomical location including iliac, obturator, presacral and inguinal region. MRI achieved an overall sensitivity, specificity, positive and negative predictive value of 81.6% (CI 71.1–88.9%), 98.6% (CI 97.6–99.2%), 73.5% (CI 52.1–87.6%) and 99.5% (CI 98.8–99.8%), respectively. On a region-based analysis, detection rates differed non-significantly (ps > 0.12) in the anatomical regions. On a size-dependent analysis, detection of LN > 10 mm did not differ significantly (ps > 0.09) from LN ≤ 10 mm. In comparison to single T1 sequence evaluation, additional use of the T2 weighted sequences did not improve the overall performance significantly (p > 0.05). 3T prostate MRI represented an accurate tool for the detection of LN compared to ^{68}Ga -PSMA-PET-CT. Especially for LN metastases smaller than 10 mm, MRI was less accurate compared to ^{68}Ga -PSMA-PET-CT.

Prostate cancer (PCa) is the second leading cause of death in men and the most common tumor in men in the western hemisphere¹. Therapeutic strategies are highly dependent on the assessment of the lymph node (LN) status, since it affects the therapy regimen and overall prognosis in newly diagnosed PCa². Prior to radical prostatectomy, current guidelines recommend CT or MRI for local and LN staging as well as bone scintigraphy for osseous metastasis for patients with intermediate to high risk of recurrence according to D'Amico's classification^{2,3}. Even though choline PET is associated with certain limitations regarding the sensitivity and specificity for LN detection, it has been established as part of the clinical routine in certain centers⁴. Regarding MRI, especially T1 and T2 sequences are known to provide excellent anatomical information to demarcate structures and are commonly used for evaluation of local tumor infiltrations for instance in the seminal vesicles as well as local LN evaluation^{5–12}. With the introduction of 3T scanners into the clinical setting, higher signal to noise ratios could be realized and a more reliable detection of LN metastases could be achieved^{8,13–15}.

Recently, PET was put back into focus for PCa staging, when novel probes targeting cell-surface receptors of PCa cells were introduced^{16–18}. The prostate membrane antigen (PSMA) is a highly expressed protein located at the cell surface of PCa cells and the use of ^{68}Ga -radiolabeled PSMA inhibitor Glu-urea-Lys(Ahx)-HBED-CC showed promising results in detection of primary and recurrent disease^{19,20}.

The aim of this study was to assess the performance of clinical routine prostate 3T MRI for pelvic LN staging in PCa, compared to ^{68}Ga -prostate specific membrane antigen PET-CT (^{68}Ga -PSMA PET-CT) as reference standard for LN detection.

¹Department of Radiology, Charité, Charitéplatz 1, 10117, Berlin, Germany. ²Department of Nuclear Medicine, Charité, Charitéplatz 1, 10117, Berlin, Germany. Correspondence and requests for materials should be addressed to S.M. (email: sebastian.meissner@charite.de)

	Count	Area \pm SD [cm ²] (mean)	LAdm \pm SD [mm] (mean)	SAdm \pm SD [mm] (mean)	Size ratio \pm SD [mm] (mean)
All LN	1317	0.5 \pm 0.5	9.2 \pm 3.8	6.2 \pm 2.4	0.7 \pm 0.2
Iliac left	243	0.4 \pm 0.6	8.3 \pm 3.7	5.4 \pm 2.4	0.7 \pm 0.2
Iliac right	210	0.5 \pm 0.8	9.2 \pm 4.4	6.0 \pm 2.9	0.7 \pm 0.2
Obturator left	104	0.5 \pm 0.6	8.2 \pm 4.3	5.8 \pm 3.1	0.7 \pm 0.2
Obturator right	106	0.5 \pm 0.6	8.9 \pm 4.9	5.9 \pm 2.6	0.7 \pm 0.2
Presacral	26	0.3 \pm 0.4	8.1 \pm 2.7	6.0 \pm 2.1	0.7 \pm 0.1
Inguinal	628	0.6 \pm 0.4	9.9 \pm 3.2	6.7 \pm 2.0	0.7 \pm 0.2

Table 1. Characteristics of all investigated lymph nodes in ⁶⁸Gallium-Prostate specific membrane antigen PET-CT. This table presents the main characteristics of all lymph nodes (LN) depicted in ⁶⁸Gallium-Prostate specific membrane antigen PET-CT including all benign and malignant LN. Count, area, long-axis diameter, short-axis diameter and size-ratio of the LN are presented in the columns. The size ratio is described as quotient of short-axis diameter divided through long-axis diameter. The rows show all LN together and fielded in the six defined anatomical regions iliac left and right, obturator left and right, presacral and inguinal region. Data are given in means and standard deviations. Abbreviations: LN = Lymph nodes, LAdm = Long-axis diameter, SAdm = Short-axis diameter, SD = Standard deviation.

	Area \pm SD [cm ²] (mean)	LAdm \pm SD [mm] (mean)	SAdm \pm SD [mm] (mean)	Size-ratio \pm SD (mean)
All LN	1.0 \pm 1.2	11.4 \pm 6.3	8.4 \pm 4.0	0.8 \pm 0.5
Iliac left	1.0 \pm 1.8	11.7 \pm 7.3	8.7 \pm 5.2	0.7 \pm 0.2
Iliac right	1.3 \pm 1.3	14.2 \pm 6.3	9.8 \pm 4.4	0.7 \pm 0.2
Obturator left	1.0 \pm 1.1	10.3 \pm 6.6	8.3 \pm 4.4	1.0 \pm 0.7
Obturator right	0.8 \pm 1.0	11.1 \pm 5.5	7.7 \pm 2.6	0.9 \pm 0.6
Presacral	0.5 \pm 0.4	8.6 \pm 3.0	6.7 \pm 2.6	0.8 \pm 0.2
Inguinal	1.0 \pm 1.2	12.5 \pm 7.1	8.5 \pm 4.8	0.7 \pm 0.2

Table 2. Characteristics of all PET-positive lymph nodes depicted in MRI using T1 combined with T2 and DWI-sequences. This table presents the main characteristics of all malignant lymph nodes (LN) depicted in ⁶⁸Gallium-Prostate specific membrane antigen PET-CT and MRI. Area, long-axis diameter, short-axis diameter and size ratio of the LN are presented in the columns. The size ratio is described as quotient of short-axis diameter divided through long-axis diameter. The rows show all LN together and fielded in the six defined anatomical regions iliac left and right, obturator left and right, presacral and inguinal region. Data are given in means and standard deviations. Abbreviations: LN = Lymph nodes, LAdm = Long-axis diameter, SAdm = Short-axis diameter, SD = Standard deviation.

Results

Detection of lymph node metastases in MRI. Of 130 patients, 43 patients harbored 187 LN metastases in ⁶⁸Ga-PSMA PET-CT with a mean area, size ratio and SUVmax of 0.9 ± 1.1 cm² (range 0.1–9.2 cm²), 0.7 ± 0.2 (range 0.3–1.5) and 10.2 ± 11.5 (range 0.7–75.5). MRI detected 146 LN with a mean area of 1.0 ± 1.2 cm² (range 0.1–9.1 cm²) and a size-ratio of 0.8 ± 0.5 (range 0.3–3.5). MRI achieved an overall sensitivity, specificity, PPV and NPV of 81.6% (CI 71.1–88.9%) 98.6% (CI 97.6–99.2%), 73.5% (CI 52.1–87.6%) and 99.5% (CI 98.8–99.8%). 41 false negative LN had a mean area, size ratio and SUVmax of 0.4 ± 0.3 cm² (range 0.1–1.8 cm²), 0.7 ± 0.1 (range 0.4–1.0) and 6.1 ± 3.8 (range 0.7–18.9) in ⁶⁸Ga-PSMA-PET-CT. 1130 true negative LN were measured in ⁶⁸Ga-PSMA-PET-CT with a mean area of 0.5 ± 0.3 cm² (range 0.1–3.5 cm²) and a size-ratio of 0.7 ± 0.2 (range 0.2–4.5). An overall of 35 false positive LN were detected in MRI with a mean area of 1.1 ± 0.7 cm² (range 0.2–3.0 cm²) and a size-ratio of 0.7 ± 0.2 (range 0.4–1.0). Characteristics for all 1317 LN in ⁶⁸Ga-PSMA-PET-CT are presented in Table 1 and descriptive statistics of the LN found in MRI are displayed in Table 2.

We thus were interested in possible impacts, that may have altered the results. The time between the two measures PET-CT and MRI varied between 0 to 180 days but the diagnostic accuracy did not suffer significantly from longer time intervals between the scans ($\chi^2(2) = 1.2$, $p = 0.55$). The impact of patients with multiple lesions to diagnostic accuracy was not significant ($\chi^2(2) = 2.1$, $p = 0.36$) and was deducted in all results given.

Detection of lymph node metastases in MRI dependent on anatomical regions. In the analysis dependent on anatomical regions the sensitivities differed between 66.8% and 100% while specificities ranged between 97.1% and 100%. The highest detection rate was presented in the inguinal region with a 100% (CI 0–100%) followed by the obturator right and left region with 88.8% (CI 75.0–95.5%) and 84.9% (CI 62.8–95.0%). Presacral LN were detected with a sensitivity was 82.0% (CI 50.0–95.4%). The lowest sensitivity was presented in the iliac region with 80.7% (CI 60.0–92.1%) for the left and 66.8% (CI 46.6–82.2%) for the right region. Next, we evaluated possible differences in MRI diagnostic accuracy in the different anatomical regions. The six regions had a significant additional impact on diagnostic accuracy beyond the MRI judgments ($\chi^2(10) = 18.7$, $p < 0.05$). However, the source of this impact could not be pinpointed, as all single interaction effects were non-significant

T1 + T2	N	Sensitivity + 95% CI	Specificity + 95% CI	PPV + 95% CI	NPV + 95% CI
All LN	146/187	81.6% (71.1–88.9%)	98.6% (97.6–99.2%)	73.5% (52.1–87.6%)	99.5% (98.8–99.8%)
Iliac left	23/31	80.7% (60.0–92.1%)	98.5% (95.8–99.4%)	52.5% (18.4–84.4%)	99.6% (98.0–99.9%)
Iliac right	30/47	66.8% (46.6–82.2%)	97.2% (93.7–98.8%)	72.5% (37.8–92.0%)	98.8% (95.0–99.7%)
Obturator left	28/33	84.9% (62.8–95.0%)	98.6% (95.4–99.6%)	85.1% (39.4–98.0%)	98.3% (87.1–99.8%)
Obturator right	44/52	88.8% (75.0–95.5%)	97.1% (92.7–98.9%)	91.8% (66.2–98.5%)	96.9% (84.3–99.4%)
Presacral	13/16	82.0% (50.0–95.4%)	100% (100–100%)	99.8% (0–100%)	95.9% (0–100%)
Inguinal	8/8	100% (0–100%)	99.2% (0–100%)	28.5% (5.3–73.8%)	100% (100–100%)

Table 3. Overall and region-based detection rate using combined T1 + T2 + DWI sequence MRI evaluation. This table summarizes the region-based analysis of the lymph node metastases in MRI using T1 combined with T2 and DWI sequence evaluation. The columns present number, sensitivities, specificities, positive and negative predictive value including 95% confidence interval. The rows are fielded in the six defined anatomical regions iliac left and right, obturator left and right, presacral and inguinal region. Abbreviations: LN = Lymph nodes, PPV = positive predictive value, NPV = Negative predictive value, CI = 95% Confidence interval.

in logistic regression ($p > 0.12$). Differences in the diagnostic accuracy were calculated relative to the iliac left region, which was arbitrary and was non-significant as can be seen at the overlapping CI of the sensitivities and specificities throughout the regions. Please refer to Table 3 for further details.

Assessment of histopathological data compared to MRI sensitivity. To assess a possible impact of histopathological data to the readings, an interaction test was performed in this study. The diagnostic accuracy of MRI was significantly influenced by the results of the biopsy ($\chi^2(1) = 4.8$, $p < 0.05$). Sensitivity increases with greater Gleason scores from biopsy, i.e., $p = 0.21$ for a Gleason score of 6 and $p = 0.97$ for a score of 10. Gleason scores at the time of biopsy ranged from 6 to 10 with a mean of 7.8. Due to missing final Gleason scores after prostatectomy in most patients, no reliable statements could be made apart from biopsy.

Impact of the additional T2 and DWI sequences in lymph node staging. Since LN detection in MRI is commonly related to T1 sequence evaluation, we assessed the performance of T1 plus T2 and DWI compared to single T1 sequence evaluation. 130 LN were detected in the single T1 evaluation presenting an overall sensitivity, specificity, PPV and NPV of 71.8% (CI 58.2–82.3%), 99.0% (CI 98.3–99.5%), 72.2% (CI 47.9–88.0%) and 99.5% (CI 98.5–99.8%). Like T1 + T2, single T1 sequence evaluation displayed substantial diagnostic accuracy. Mean area was $1.0 \pm 1.2 \text{ cm}^2$ (range 0.1–9.1 cm^2) and a mean size ratio of 0.8 ± 0.2 (range 0.3–1.1) in MRI. False negative LN had a mean area, size ratio and SUVmax of $0.5 \pm 0.3 \text{ cm}^2$ (range 0.1–1.8 cm^2), 0.7 ± 0.2 (range 0.3–1.5) and 6.4 ± 4.0 (range 0.7–18.9) in ^{68}Ga -PSMA-PET-CT. False positive LN had a mean area of $1.2 \pm 0.7 \text{ cm}^2$ (range 0.3–3.0 cm^2) and a size ratio of 0.7 ± 0.2 (range 0.4–1.0) in MRI. The sensitivities in single T1 sequence evaluation differed between 65.0% and 100% while specificities ranged between 97.7% and 100%. The highest detection rate was presented in the inguinal region with a 100% (CI 0–100%) followed by the presacral region with 82.3% (48.8–95.8%). LN in the obturator left region were detected with a sensitivity of 75.9% (CI 50.0–91.0%) followed by iliac left with 73.1% (CI 48.9–88.5%) and the obturator right region with 67.5% (CI 47.2–83.0%). The lowest sensitivity was seen in the iliac right region with 65.0% (CI 43.2–81.9%). Although the sensitivity from T1 alone was lower than combined with T2 + DWI, this difference was not significant, as can be seen from the overlapping CIs between single T1 versus T1 combined with T2 and DWI sequence evaluation. Please refer to Table 4 and Fig. 1 for all details.

Discussion

This study demonstrated that high resolution 3 T prostate MRI represents an accurate tool for the detection of LN metastases. Especially for LN metastases smaller than 10 mm, MRI was less accurate compared to ^{68}Ga -PSMA-PET-CT. In the region-based analysis, the performance of MRI was not significantly ($p > 0.05$) different throughout the anatomical regions. The highest detection rate for MRI was achieved for the inguinal, obturator and presacral region, while the lowest sensitivities were achieved in the iliac regions. This may be owed to the challenging anatomical conditions and flow artifacts resulting from these vessels. Detection rates were higher in areas where LN can be better delineated from surrounding structures. Figures 2 and 3 present examples of direct and challenging detection of LN in PET-CT and MRI.

In comparison to single T1 sequence evaluation, T1 combined with T2 and DWI sequence evaluation showed no statistically significant ($p > 0.05$) higher overall sensitivity and in the region-based analysis, underlining the relevance of sole T1 sequence evaluation. An example of additional T2 sequence evaluation is presented in Fig. 4.

On a size-based analysis, $\text{LN} \leq 10 \text{ mm}$ in the iliac, obturator and presacral region were frequently missed, whereas $\text{LN} \leq 10 \text{ mm}$ were detected more reliable in all anatomical regions but no statistically significant ($p > 0.05$) lower detection rate was seen for $\text{LN} \leq 10 \text{ mm}$ compared to $\text{LN} > 10 \text{ mm}$. Similar non-significant

Single T1	N	Sensitivity + 95% CI	Specificity + 95% CI	PPV + 95 95% CI	NPV + 95% CI
All LN	130/187	71.8% (58.2–82.3%)	99.0% (98.3–99.5%)	72.2% (47.9–88.0%)	99.5% (98.5–99.8%)
Iliac left	21/31	73.1% (48.9–88.5%)	99.0% (97.1–99.6%)	53.9% (19.5–83.1%)	99.6% (98.1–99.9%)
Iliac right	28/47	65.0% (43.2–81.9%)	98.0% (95.2–99.2%)	71.7% (38.2–92.4%)	98.7% (98.7–99.7%)
Obturator left	24/33	75.9% (50.0–91.0%)	99.7% (98.3–99.8%)	98.4% (86.0–99.6%)	98.2% (85.9–99.6%)
Obturator right	36/52	67.5% (47.2–83.0%)	97.8% (95.0–99.0%)	86.2% (65.0–97.1%)	93.5% (86.6–98.9%)
Presacral	13/16	82.3% (48.8–95.8%)	100% (100–100%)	99.9% (0–100%)	97.0% (0–100%)
Inguinal	8/8	100% (0–100%)	99.3% (0–100%)	28.5% (18.4–36.6%)	100% (100–100%)

Table 4. Overall and region-based detection rate using single T1 sequence MRI evaluation. This table summarizes the region-based analysis of the lymph node metastases in MRI using single T1 sequence evaluation. The columns present number, sensitivities, specificities, positive and negative predictive value including 95% confidence interval. The rows are fielded in the six defined anatomical regions iliac left and right, obturator left and right, presacral and inguinal region. Abbreviations: LN = Lymph nodes, N = number of positive LN in MRI versus PET-CT, PPV = positive predictive value, NPV = Negative predictive value, CI = 95% Confidence interval.

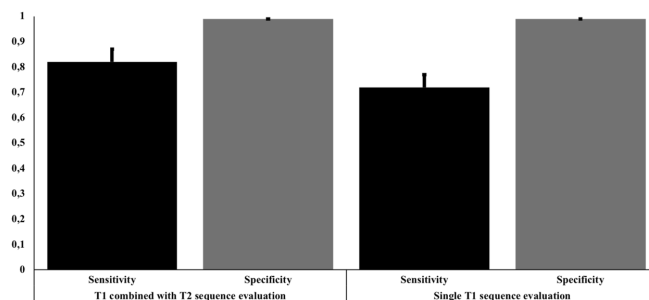


Figure 1. Visualisation of the detection rates of lymph node metastases according to the used MRI sequences. This bar chart presents the accuracy of the detection for lymph node (LN) metastases in T1 combined with T2 sequence evaluation versus single T1 sequence evaluation showing the overall sensitivities and specificities.

($p > 0.05$) effects were found for single T1 sequence evaluation showing no significant additional impact of T2 evaluation based on LN size. For additional details please refer to the supplementary dataset.

^{68}Ga -PSMA-HBEDD-CC is an inhibitor of the glutamate carboxypeptidase II, labelled with $^{68}\text{Gallium}^{21}$. PSMA is a cell-surface transmembrane protein found in the prostate, brain, lacrimal and salivary glands, tumor neovasculature, tubules of the kidney and intestine²². It is a 110 kDa highly glycosylated peptidase and belongs to a family of zinc-dependent exopeptidases with glutamate carboxypeptidase activity^{22,23}. It is highly active in prostatic intraepithelial neoplasia and metastatic PCa²². As of today, only few numbers of studies assessed the performance of ^{68}Ga -PSMA PET-CT for LN staging in PCa patients and the diagnostic accuracy was tested regularly against histopathology as standard reference. Recently, Hamed *et al.* presented a prospective study with 106 out of 165 patients presenting with local recurrence and extraprostatic metastases, in which sensitivity, specificity and accuracy of ^{68}Ga -PSMA was 99.0%, 100% and 98.8%, respectively, compared to histopathology²⁴. In 2016, a study was published by Herlemann *et al.* on 34 patients undergoing a ^{68}Ga -PSMA PET-CT prior to pelvic lymph node dissection (PLND) reporting an overall sensitivity, specificity, NPV and PPV of 84.0%, 82.0%, 84.0% and 82.0%, respectively²⁵. Subsequent studies also demonstrated favorable detection rates for ^{68}Ga -PSMA PET-CT in comparison to histopathology^{26,27}. These results underline the value of this imaging technique, while PLND is an invasive procedure associated with perioperative risks such as lymphedema and venous thromboembolism²⁸. Another major limitation of histopathological assessment is the sampling error⁸. Skip metastases near the common and internal iliac vessels can be missed due to the limited exploration in the surgery⁸.

Histopathological evaluation of LN is mainly dependent on morphologic criteria such as enlarged diameter or rounded LN or an increased LN volume²⁹. Another input is set through the extranodal extension of LN metastases which is defined as a perforation of the LN capsule resulting in an expansion into extranodal tissues³⁰. In 1998 Cheng *et al.* published a study including 269 patients, with LN metastases, presenting a significant correlation between nodal cancer volume and Gleason score recommending, that the diameter of the largest LN should be evaluated as prognostic factor of progression to distant metastasis rather than the number of LN³⁰. In a follow-up

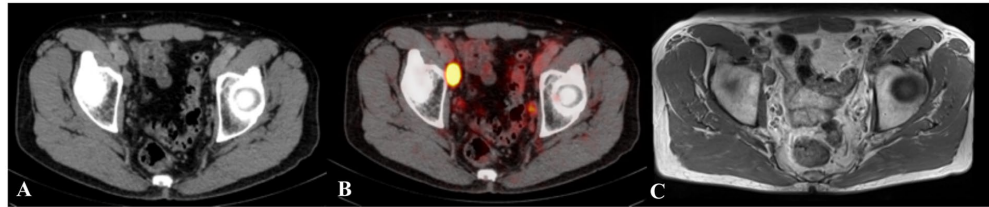


Figure 2. Example of a lymph node which is directly detectable on T1 MRI and ^{68}Ga -Prostate specific membrane antigen PET-CT. This figure shows a lymph node (LN) which is directly detectable on T1 MRI and ^{68}Ga -Prostate specific membrane antigen PET-CT. This large suspect LN is located at the right external iliac artery. The LN is visualized in corresponding axial plane slices using CT, ^{68}Ga -Prostate specific membrane antigen PET-CT and T1 sequence MRI presented left to right. (A) Lymph node depicted in CT, (B) Lymph node depicted in ^{68}Ga -Prostate specific membrane antigen PET-CT; (C) Lymph node depicted in the T1 sequence of MRI.



Figure 3. Example of a lymph node which is challenging to detect on T1 MRI compared to the ^{68}Ga -Prostate specific membrane antigen PET-CT. This figure presents an example of a lymph node close to the iliac bifurcation. The right and left external and internal iliac bifurcations are visualized in corresponding axial plane slices using CT, ^{68}Ga -Prostate specific membrane antigen PET-CT and T1 sequence MRI presented left to right. (A) Lymph node depicted in CT, (B) Lymph node depicted in ^{68}Ga -Prostate specific membrane antigen PET-CT; (C) Lymph node depicted in the T1 sequence of MRI.

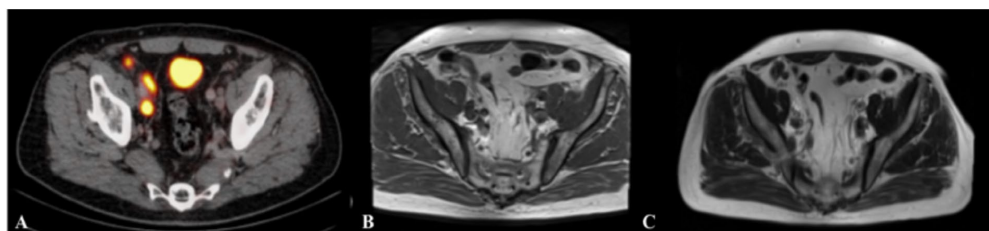


Figure 4. Lymph node evaluation depicted in ^{68}Ga -Prostate specific membrane antigen PET-CT and multiparametric MRI. This figure shows an example of lymph node (LN) detection using multiparametric MRI. The lymph node is visualized in corresponding axial plane slices using ^{68}Ga -Prostate specific membrane antigen PET-CT, T1 and T2 sequences of MRI presented left to right. The additional use of the T2 weighted sequence improved the detection of a LN in risk to be missed. This suspect LN is located at the right external iliac artery and is challenging to depict in the T1 sequence. (A) Lymph node depicted in ^{68}Ga -Prostate specific membrane antigen PET-CT, (B) Lymph node depicted in the T1 sequence in MRI; (C) Lymph node depicted in the T2 sequence in MRI.

study in 2000, Cheng *et al.* investigated the distant metastasis free and cancer-specific 5 year survival showing that extranodal extension was not significantly ($p > 0.05$) associated with distant metastasis free and cancer-specific 5 year survival in contrast to nodal cancer volume which was significantly ($p > 0.05$) associated with poorer 5 year survival³¹. A meta-analysis published in 2017 by Luchini *et al.* investigated the risk of recurrence through

extranodal extension resulting in an elevated risk for patients with extranodal extension in PLND to develop a biochemical recurrence or distant metastasis³².

Today, MRI of the prostate is a clinical routine and highly sensitive imaging procedure for staging of patients and detection of extracapsular and seminal vesicle infiltration due to its excellent anatomical resolution^{11,12}. The performance for LN staging is still considered to be challenging¹². A meta-analysis of Hövels *et al.* included 24 studies with a mean sensitivity and specificity of 39.0% and 82.0% with ranges of sensitivities and specificities of 6.0–83.0% and 65.0–99.0%, respectively for LN detection by MRI prior to PLND while magnetic field strength however remained unknown for all investigated studies⁵. Sensitivity, specificity, PPV and NPV of 71.4%, 94.7%, 62.5% and 96.4%, respectively, were presented in a study by Kim *et al.* in 2010 for non-contrast enhanced T1 and T2 sequences of 1.5T MRI using surface coils for LN staging in comparison to histopathology⁶. In 2017, Gupta *et al.* reported sensitivity, specificity, PPV and NPV of 25.9%, 98.6%, 70.0% and 91.4%, respectively for LN detection using non contrast enhanced 1.5T MRI⁹.

Since area, LAdm, SAdm and size ratio are major signs for malignancy in MRI, high resolution 3T MRI showed an improved detection rate of small LN ≤ 10 mm in our study. Interestingly, a generally lower threshold for malignancy (LAdm of < 10 mm) presented a better performance in comparison to histopathology than a higher threshold in a previous study, which is comparable to our findings⁵. In 2016, Barchetti *et al.* compared the performance of 1.5T MRI with non-contrast enhanced T1 plus T2 sequences in comparison to ¹⁸F-Choline PET-CT exams in 152 patients with biochemical recurrence reporting a sensitivity, specificity, PPV and NPV of 98.0%, 99.0%, 97.0% and 98.0%, respectively¹⁰. This good performance of 1.5T MRI has to be seen in the context of the chosen reference standard. Tulsyan *et al.* examined the usefulness of ⁶⁸Ga-PSMA PET-CT in 36 patients with a biopsy proven PCa with a minimum Gleason score of 8 and PSA blood levels > 20 ng/ml for LN staging in comparison to non-contrast enhanced 1.5T MRI¹¹. 29 out of 36 patients presented LN in ⁶⁸Ga-PSMA PET-CT in contrast to 20 MRI positive patients, which resulted in a concordance of 72% between both modalities without sensitivities or specificities given in the manuscript¹¹.

Regarding the use of 3T MRI, Zattoni *et al.* published a study on recurrent PCa after failure of primary radiation therapy using histopathology as reference standard for LN detection by contrast enhanced 3T MRI applying an endorectal coil. They reported a sensitivity and specificity of 60.0% and 85.7%, respectively, for an unknown number of LN¹⁵. A further study from Zhang *et al.* compared contrast enhanced multiparametric MRI at 3T and ⁶⁸Ga-PSMA PET-CT against histopathology for a cohort of 42 patients prior undergoing radical prostatectomy with PLND and found to be equal regarding the diagnostic accuracy¹⁴. A total of 51 LN out of 621 resected LN were defined malignant in histopathology and sensitivities, specificities, PPV and NPV of 96.1%, 99.5%, 94.2% and 99.7% for MRI and 96.1%, 99.7%, 96.1% and 99.7% for ⁶⁸Ga-PSMA PET-CT were reported¹⁴. In our study ⁶⁸Ga-PSMA-PET-CT was set as reference standard with an overall sensitivity, specificity, PPV and NPV of 81.6%, 98.6%, 73.5% and 99.5% for MRI.

In contrast to our study, Zhang *et al.* did not present LN detection rates according to anatomical regions while showing a higher overall detection rates with comparable results in the size-based analysis compared to our study. This may be due to the rather small cohort of 42 patients and the elevated mean PSA blood level with 52.3 ng/ml in Zhang *et al.* compared to 15.8 ng/ml in our study. Furthermore, the delay between PET-CT, MRI and surgery remained unknown. Moreover, the used malignancy criteria for MRI in Zhang *et al.* were SAdm > 10 mm, a rounded LN with a SAdm > 8 mm, increased contrast enhancement or a diffusion restriction in DWI and ADC map¹⁴. Our study chose a stricter malignancy criteria with a LAdm excess of 10 mm or a rounded LN defined through the quotient of SAdm divided through LAdm was present. In contrast to Zhang *et al.*, the investigated MRI sequences in this study did not include the examination of DCE sequences and no use of contrast agent in our study, since gadolinium is associated with certain risks including nephrogenic systemic fibrosis especially in patients with chronic kidney disease³³.

In summary, higher PSA blood levels may indicate more advanced tumor stages, the unknown delay of the procedures, the additional use of DCE sequences and contrast agent may have resulted in the slightly higher detection rates in Zhang *et al.* compared to our study. The comparable results of our study underline the validity of ⁶⁸Ga-PSMA-PET-CT as reference standard compared to histopathology.

Limitations are the retrospective character of this study and the relatively small number of patients involved. No histopathological confirmation of the metastases seen in ⁶⁸Ga-PSMA PET-CT was performed. A delay of up to 180 days between both imaging techniques might have influenced the size of the LN, but because PCa is a slow growing cancer entity, this time delay was considered of minor relevance. The performance of MRI detection was shortened through challenging localization near big vessels, and therefore interobserver variability cannot be excluded. Pitfalls of physiological tracer uptake were limited through parallel evaluation in CT. Size variations or necrosis of LN may have biased the examination as well. Given that size is a determining factor of malignancy in MRI, the size-based analysis could be biased leading to better sensitivities for LN > 10 mm compared to LN ≤ 10 mm. To limit this effect, the examination was done by two experienced readers and a size ratio was included to detect small but malignant LN based on a previous study in T1 sequences²⁹.

In conclusion, high resolution 3T prostate MRI represents an accurate tool for the detection of LN metastases. The detection rates of MRI were lower for metastases in complex anatomical regions, compared to ⁶⁸Ga-PSMA PET-CT. Especially for LN metastases smaller than 10 mm, MRI was less accurate compared to ⁶⁸Ga-PSMA-PET-CT. The authors suggest that ⁶⁸Ga-PSMA-PET-CT should be used for primary lymph node staging and for patients with biochemical recurrence.

	mean	SD	median	range
Age (years)	72.1	7.5	73	51–89
Days ⁶⁸ Ga-PSMA-PET to MRI	72.7	48.4	63	0–180
Days PSA to ⁶⁸ Ga-PSMA-PET	26.5	43	0	0–193
PSA (ng/ml)	15.8	23.6	9.7	0.2–196
T-Stage	2.5	0.7	2.5	1–4
Prostate volume (ml)	68.8	36.0	68	10–188
Gleason score biopsy	7, 9	1.0	8	6–10
Gleason score after surgery	7.7	0.9	7	7–9

Table 5. Basic characteristics of study collective. The basic characteristics of the prostate cancer patients who received a ⁶⁸Gallium-Prostate specific membrane antigen (⁶⁸Ga-PSMA) PET-CT and a multiparametric MRI within 180 days investigated in this study are presented in this table. This included the age of the patients, the delay between both imaging modalities, the prostate specific antigen blood level, the delay towards the ⁶⁸Ga-PSMA PET-CT, prostate volumes, the Gleason scores from biopsy and after surgery and the tumor stages. Data are given in means, standard deviations, medians and ranges. Abbreviations: PSMA = Prostate specific membrane antigen, PET = Positron emission tomography, MRI = Magnetic resonance imaging, PSA = Prostate specific antigen blood level.

Methods

Study population. The institutional ethics review board of the Department of Radiology at the Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany approved this retrospective study and it was performed in accordance to current guidelines. The local database was screened for patients, who received a ⁶⁸Ga-PSMA PET-CT and a 3 Tesla prostate MRI within 180 days. 1170 patients received a ⁶⁸Ga-PSMA PET-CT between October 2013 and May 2018. No MRI or external MRI was available in the local database in 855 cases. 185 cases exceeded the maximum time interval of 180 days. The remaining cohort consisted of 130 patients. All Patients had histological proven prostate cancer with mean age of 72.1 ± 7.5 years (range 51–89 years) and received a ⁶⁸Ga-PSMA PET-CT and a 3T MRI within 72.7 ± 48.4 days (range 0–180 days). The mean delay between diagnosis and the first examined scan (PET-CT or MRI) in this study was 1.7 ± 3.4 years (range 0–17 years) with a median of 0 years. When multiple studies were present, the scans with the shortest delay were used in this investigation. All other examinations were not used as part of the reading. Patients in this study did not receive any surgery, radiotherapy, change in the regime of chemotherapy or change of hormonal treatment within the delay between both modalities. There was no artificial delay of treatment in the patients investigated in this study. Prostate specific antigen (PSA) blood levels were 15.8 ± 23.6 ng/ml (range 0.2–196 ng/ml) collected within 26.5 ± 43.0 days (range 0–193 days) to the ⁶⁸Ga-PSMA PET-CT and a median core needle biopsy Gleason score of 8 (range 6–10) was reported. Patients characteristics are presented in Table 5.

⁶⁸Ga-PSMA PET-CT and 3T MRI acquisition protocols. A standard ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga generator (Eckert and Ziegler) was used for elution of ⁶⁸Ga prior to labelling with PSMA-HBED-CC (ABX GmbH, Radeberg, Germany)^{22,23,34}. After injection of 129.0 ± 26.2 MBq of ⁶⁸Ga-PSMA-HBED-CC, a low dose CT for attenuation correction (120 kVp, 30 mAs) and anatomical mapping was acquired within 89.0 ± 42.5 min immediately before the PET scan, using a Gemini TF 16 Astonish PET-CT scanner (Philips medical systems)³⁵. All 130 patients underwent a non-contrast-enhanced prostate multiparametric MRI at our institution at 3T (Magentom Skyra, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany). Standard prostate MRI acquisition protocol included high resolution T2 weighted high resolution turbo spin echo sequences (T2 HR TSE, 25 slices, thickness 3 mm, gap 3 mm, TR 4040 ms, TE 116 ms, resolution: 0.47×0.47 mm), including DWI sequences (DWI, 25 slices, thickness 3 mm, gap 3 mm, TR 4800 ms, TE 58 ms, resolution 1.4×1.4 mm and b-factors $0/160/1200$ s/mm²) with generation of an ADC map from b 0, b 160 and b 1200 images of the DWI. Native T1 high resolution isotropic volume sequences (T1 TSC, 49 slices thickness 5 mm, gap 6 mm, TE 11 ms, TR 800 ms, resolution 0.63×0.63 mm). No endorectal coils were used throughout all exams.

Image analysis. Visage 7.1 (Visage Imaging) was used as the standard software package. Low dose whole body CT sequences and ⁶⁸Ga-PSMA PET sequences were automatically fused for the evaluation process. Since the acquisition of a MRI of the pelvis is limited to a localized area while ⁶⁸Ga-PSMA PET-CT covered the whole body, the aortic bifurcation was set as the upper border for positive LN in ⁶⁸Ga-PSMA PET-CT. Consensus reading was performed by two readers. All images were analysed independently in a blinded and random order.

Assessment of lymph node metastasis in MRI. For LN examination in 3T MRI data sets, T1 TSE, T2 TSE and DWI sequences were used. T1 sequences were used in the first step, followed by high resolution T2 TSE and DWI to assess their additional value. The diameter of suspicious LN were measured in axial planes through manual delineation of a ROI, resulting in size, long-axis diameter (LAdm) and short axis diameter (SAdm). SAdm was defined as the rectangular line of the LAdm. A LN was defined as positive in MRI when the SAdm divided through LAdm exceeded the size ratio of 0.8 or if the LAdm was ≥ 10 mm, based on a previous study on LN detection in T1 sequences²⁹. Signal intensity was no criteria for definition of a LN as metastatic. The size ratio is reported throughout the manuscript. All LN were characterized in six levels according to the adjacent anatomical structures dividing them into presacral, inguinal LN and alongside the large arterial vessels. LN alongside the

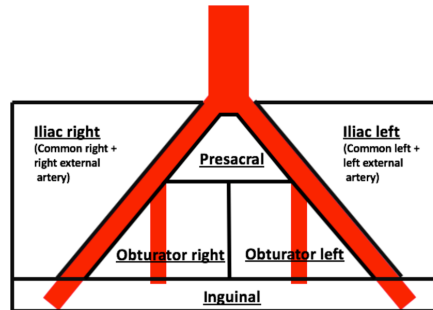


Figure 5. Template of Lymph node stations used in the region-based analysis. This figure shows the template of the lymph node (LN) stations examined in this study. The iliac left and right region included all LN around the common iliac and external iliac artery. The obturator left and right region included all LN around the internal iliac artery and its branches. The presacral region defined the area anterior of the sacrum without strict allocation to vessels. LN of the inguinal region were defined below the inguinal bands.

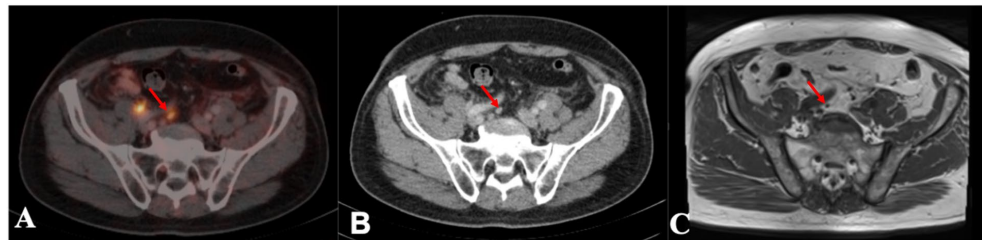


Figure 6. Example of a lymph node smaller than 10 mm in ^{68}Ga -Prostate specific membrane antigen PET-CT compared to T1 MRI. This figure shows a suspicious lymph node smaller than 10 mm diameter. The lymph node is visualized in corresponding axial plane slices using CT, ^{68}Ga -Prostate specific membrane antigen PET-CT and T1 MRI from left to right. The suspected lymph node is located at the right common iliac artery and is challenging to detect in T1 MRI. The lymph node is highlighted through red arrows. (A) Lymph node depicted in CT, (B) Lymph node depicted in ^{68}Ga -Prostate specific membrane antigen PET-CT, (C) Lymph node depicted in the T1 sequence in MRI.

common and external iliac arteries were characterized as the iliac right and iliac left region as superordinate levels and LN near the internal iliac and obturator artery were characterized as obturator right and obturator left region. Please refer to Fig. 5 for visualization of the defined regions.

Measurement of lymph node metastasis in ^{68}Ga -PSMA PET-CT. All ^{68}Ga -PSMA avid LN were measured in the axial plane at maximum diameter using the CT sequence for delineation of the ROI after evaluation of tracer uptake in ^{68}Ga -PSMA PET overlay at isocontour of 50%. LN were defined positive, when an abnormal focal tracer signal with a higher signal intensity than the surrounding background was detected in ^{68}Ga -PSMA PET and a LN in CT could be allocated to the signal¹⁴. LN size evaluation did not affect the definition of positivity in ^{68}Ga -PSMA PET-CT, which is comparable to a previously published study¹⁴. In addition, maximum standardized uptake values (SUVmax) were assessed. All visible LN on CT without tracer uptake were measured in LAdm and SAdm to be defined as true negatives. All LN depicted in PET-CT were divided into the 2 subgroups LN > 10 mm and LN ≤ 10 mm. MRI sensitivity was calculated for both size groups and for each anatomical region. Please refer to Fig. 6 for an example of a LN < 10 mm and Fig. 7 for a LN > 10 mm using PET-CT and MRI.

Statistical analysis. ^{68}Ga -PSMA PET-CT was set as reference standard in this study.

Descriptive statistics were done using MedCalc Statistical Software version 17.6 (MedCalc Software bvba; <http://www.medcalc.org>; 2017) and R software (Version 3.5.0, Vienna, Austria, <https://www.R-project.org>, +lme4-package) was used for multi-level logistic regression. We used logistic regression in order to assess the diagnostic quality of MRI in contrast to our gold standard. The overall fit of a logistic regression model corresponds to the overall predictive accuracy and is as such related to comparable analysis techniques like ROC analysis. We utilized likelihood-ratio chi-square tests to calculate p-values within logistic regression. More specifically, we applied multi-level logistic regression to satisfy our hierarchical data structure (lymph nodes within patients) Multi-level regression adjusts for clusterings in data, i.e., for effects that some patients a conspicuous lymph

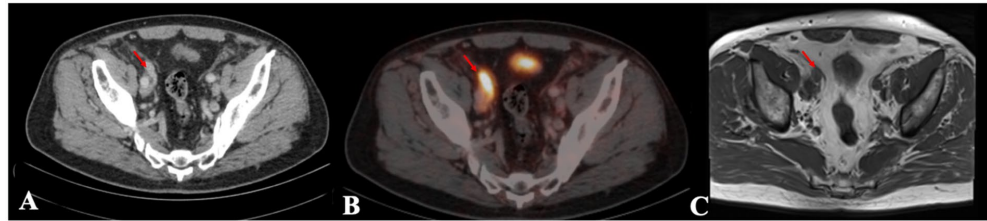


Figure 7. Example of a lymph node larger than 10 mm in 68 Gallium-Prostate specific membrane antigen PET-CT compared to T1 MRI. This figure shows a suspicious lymph node larger than 10 mm diameter. The lymph node is visualized in corresponding axial plane slices using CT, 68 Gallium-Prostate specific membrane antigen PET-CT and T1 MRI from left to right. The lymph node is located at the right external artery. The lymph node is highlighted through red arrows. (A) Lymph node depicted in CT, (B) Lymph node depicted in 68 Gallium-Prostate specific membrane antigen PET-CT, (C) Lymph node depicted in the T1 sequence in MRI.

node might be more likely to have more conspicuous lymph nodes³⁶. Multi-level models include such effects and can even capture person-wise differences in diagnostic accuracy (called random slope models). In our analyses below, we tested for each predictive model whether such person-wise differences were statistically significant. The common properties of a diagnostic test (sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value) were calculated from logistic regression and confidence intervals (CI 95%) were given through logistic regression using the method proposed by Coughlin *et al.*³⁷. When no confidence intervals could be calculated due to perfect agreement of MRI and PET-CT, it is highlighted in the tables. A p-value $p < 0.05$ was considered statistically significant.

References

1. Siegel, R. L., Miller, K. D. & Jemal, A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* **66**, 7–30, <https://doi.org/10.3322/caac.21332> (2016).
2. Budiharto, T. *et al.* Prospective evaluation of 11C-choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. *Eur Urol* **60**, 125–130, <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.01.015> (2011).
3. Urology, E. A. O., <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer?type=pocket-guidelines>.
4. Schwarzenbock, S., Souvatzoglou, M. & Krause, B. J. Choline PET and PET/CT in Primary Diagnosis and Staging of Prostate Cancer. *Theranostics* **2**, 318–330, <https://doi.org/10.7150/thno.4008> (2012).
5. Hovels, A. M. *et al.* The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* **63**, 387–395, <https://doi.org/10.1016/j.crad.2007.05.022> (2008).
6. Kim, B. *et al.* Diagnostic accuracy of surface coil magnetic resonance imaging at 1.5 T for local staging of elevated risk prostate cancer. *Can Urol Assoc J* **4**, 257–262 (2010).
7. Heesakkers, R. A. M. *et al.* MRI with a lymph-node-specific contrast agent as an alternative to CT scan and lymph-node dissection in patients with prostate cancer: a prospective multicohort study. *Lancet Oncology* **9**, 850–856, [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70203-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70203-1) (2008).
8. Harisinghani, M. G. *et al.* Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *The New England journal of medicine* **348**, 2491–2499, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022749> (2003).
9. Gupta, M., Choudhury, P. S., Hazarika, D. & Rawal, S. A Comparative Study of 68 Gallium-Prostate Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography-Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Lymph Node Staging in High Risk Prostate Cancer Patients: An Initial Experience. *World J Nucl Med* **16**, 186–191, <https://doi.org/10.4103/1450-1147.207272> (2017).
10. Barchetti, F. *et al.* Unenhanced whole-body MRI versus PET-CT for the detection of prostate cancer metastases after primary treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* **20**, 3770–3776 (2016).
11. Tulsyan, S. *et al.* Comparison of 68 Ga-PSMA PET/CT and multiparametric MRI for staging of high-risk prostate cancer 68 Ga-PSMA PET and MRI in prostate cancer. *Nuclear medicine communications*, <https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000749> (2017).
12. Wang, L. *et al.* Combined endorectal and phased-array MRI in the prediction of pelvic lymph node metastasis in prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* **186**, 743–748, <https://doi.org/10.2214/AJR.04.1682> (2006).
13. Kirkham, A. P., Emberton, M. & Allen, C. How good is MRI at detecting and characterising cancer within the prostate? *Eur Urol* **50**, 1163–1174, discussion 1175, <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2006.06.025> (2006).
14. Zhang, Q. *et al.* Comparison of 68 Ga-PSMA-11 PET-CT with mpMRI for preoperative lymph node staging in patients with intermediate to high-risk prostate cancer. *J Transl Med* **15**, 230, <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1333-2> (2017).
15. Zattoni, F. *et al.* Detection of recurrent prostate cancer after primary radiation therapy: An evaluation of the role of multiparametric 3T magnetic resonance imaging with endorectal coil. *Pract Radiat Oncol* **7**, 42–49, <https://doi.org/10.1016/j.prro.2016.06.003> (2017).
16. Silver, D. A., Pellicer, I., Fair, W. R., Heston, W. D. & Cordon-Cardo, C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res* **3**, 81–85 (1997).
17. Afshar-Oromieh, A. *et al.* Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18 F)-choline based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **41**, 11–20, <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2525-5> (2014).
18. Herlemann, A. *et al.* 68 Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer. *Eur Urol* **70**, 553–557, <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.12.051> (2016).
19. Perera, M. *et al.* Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68 Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.06.021> (2016).
20. Uprimny, C. *et al.* 68 Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **44**, 941–949, <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3631-6> (2017).

21. Eder, M., Eisenhut, M., Babich, J. & Haberkorn, U. PSMA as a target for radiolabelled small molecules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **40**, 819–823, <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2374-2> (2013).
22. Prasad, V. *et al.* Biodistribution of [(68)Ga]PSMA-HBED-CC in Patients with Prostate Cancer: Characterization of Uptake in Normal Organs and Tumour Lesions. *Mol Imaging Biol* **18**, 428–436, <https://doi.org/10.1007/s11307-016-0945-x> (2016).
23. Afshar-Oromieh, A. *et al.* PET imaging with a [(68)Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **40**, 486–495, <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2298-2> (2013).
24. Hamed, M. A. G. *et al.* (68)Ga-PSMA PET/CT in Patients with Rising Prostatic-Specific Antigen After Definitive Treatment of Prostate Cancer: Detection Efficacy and Diagnostic accuracy. *Acad Radiol*, <https://doi.org/10.1016/j.acra.2018.05.020> (2018).
25. Herlemann, A. *et al.* (68)Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer. *Eur Urol* **70**, 553–557, <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.12.051> (2016).
26. Pfister, D. *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. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **43**, 1410–1417, <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3366-9> (2016).
27. Rauscher, I. *et al.* Value of (68)Ga-PSMA HBED-CC PET for the Assessment of Lymph Node Metastases in Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence: Comparison with Histopathology After Salvage Lymphadenectomy. *J Nucl Med* **57**, 1713–1719, <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.173492> (2016).
28. Incerti, E., Mapelli, P., Gianolli, L. & Picchio, M. PET imaging for lymph node dissection in prostate cancer. *World J Urol* **35**, 507–515, <https://doi.org/10.1007/s00345-016-1954-8> (2017).
29. Jager, G. J., Barentsz, J. O., Oosterhof, G. O., Witjes, J. A. & Ruijs, S. J. Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional T1-weighted magnetization-prepared-rapid gradient-echo sequence. *AJR Am J Roentgenol* **167**, 1503–1507, <https://doi.org/10.2214/ajr.167.6.8956585> (1996).
30. Cheng, L. *et al.* Cancer volume of lymph node metastasis predicts progression in prostate cancer. *The American journal of surgical pathology* **22**, 1491–1500 (1998).
31. Cheng, L. *et al.* Extranodal extension in lymph node-positive prostate cancer. *Mod Pathol* **13**, 113–118, <https://doi.org/10.1038/modpathol.3880019> (2000).
32. Luchini, C. *et al.* Extranodal extension of lymph node metastasis influences recurrence in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* **7**, 2374, <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02577-4> (2017).
33. Schieda, N. *et al.* Gadolinium-Based Contrast Agents in Kidney Disease: A Comprehensive Review and Clinical Practice Guideline Issued by the Canadian Association of Radiologists. *Can J Kidney Health Dis* **5**, 2054358118778573, <https://doi.org/10.1177/2054358118778573> (2018).
34. Dietlein, M. *et al.* Comparison of [(18)F]DCFPyL and [(68)Ga]Ga-PSMA-HBED-CC for PSMA-PET Imaging in Patients with Relapsed Prostate Cancer. *Mol Imaging Biol* **17**, 575–584, <https://doi.org/10.1007/s11307-015-0866-0> (2015).
35. Surti, S. *et al.* Performance of Philips Gemini TF PET/CT scanner with special consideration for its time-of-flight imaging capabilities. *J Nucl Med* **48**, 471–480 (2007).
36. Genders, T. S. *et al.* Methods for calculating sensitivity and specificity of clustered data: a tutorial. *Radiology* **265**, 910–916, <https://doi.org/10.1148/radiol.12120509> (2012).
37. Coughlin, S. S. *et al.* The logistic modeling of sensitivity, specificity, and predictive value of a diagnostic test. *J Clin Epidemiol* **45**, 1–7 (1992).

Acknowledgements

The author MRM is grateful for the financial support from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, 5943/31/41/91). We acknowledge support from the German Research Foundation (DFG) and the Open Access Publication Funds of Charité - Universitätsmedizin Berlin. Linda Regber, Dr. Paul Schmidt and Daniel Schulze kindly provided statistical advice for this manuscript.

Author Contributions

Guarantor: The scientific guarantor of this publication is S.M., S.M. and M.R.M. designed the study, developed the methodology and was the leading supervisor of this study. S.M. and J.C.J. screened the database and collected the population eligible for measurement. S.M. performed the measurement, analysed the data and wrote the manuscript. The authors V.P., W.B., G.D. and B.H. were involved in the planning of this study and supervision. All authors have read and approved submission of the manuscript.

Additional Information

Supplementary information accompanies this paper at <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46386-3>.

Competing Interests: The authors declare no competing interests.

Publisher's note: Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons license, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons license and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2019

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

Komplette Publikationsliste

Meissner, S., J. C. Janssen, V. Prasad, G. Diederichs, B. Hamm, W. Brenner and M. R. Makowski (2019). "Accuracy of standard clinical 3T prostate MRI for pelvic lymph node staging: Comparison to (68)Ga-PSMA PET-CT." *Sci Rep* 9(1): 10727.

Meissner S, Janssen JC, Prasad V, Brenner W, Diederichs G, Hamm B, et al. Potential of asphericity as a novel diagnostic parameter in the evaluation of patients with (68)Ga-PSMA-HBED-CC PET-positive prostate cancer lesions. *EJNMMI Res.* 2017;7(1):85.

Janssen JC, Meissner S, Woythal N, Prasad V, Brenner W, Diederichs G, et al. Comparison of hybrid (68)Ga-PSMA-PET/CT and (99m)Tc-DPD-SPECT/CT for the detection of bone metastases in prostate cancer patients: Additional value of morphologic information from low dose CT. *Eur Radiol.* 2018;28(2):610-9.

Janssen JC, Woythal N, Meissner S, Prasad V, Brenner W, Diederichs G, et al. [(68)Ga]PSMA-HBED-CC Uptake in Osteolytic, Osteoblastic, and Bone Marrow Metastases of Prostate Cancer Patients. *Mol Imaging Biol.* 2017;19(6):933-43.

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Marcus R. Makowski aus der Klinik für Radiologie für die Überlassung des Promotionsthemas sowie für die ausgezeichnete Betreuung bedanken. Ihr hohes Engagement sowie Ihre konstruktive Kritik leisteten mir eine große Hilfe. Sie schafften Verbindlichkeiten und waren stets erreichbar. Weiterhin danke ich meinen Ko-Autoren sowie der AG Makowski für Ihren Beitrag an der Publikation. Ich möchte mich bei Herrn Daniel Schulze für seine statistische Beratung bedanken.

Großer Dank gilt meiner Frau Henrike für ihre uneingeschränkte Unterstützung und Motivation während dieser Arbeit. Ich danke meiner Familie, insbesondere meiner Schwester Stefanie für den positiven Zuspruch und Unterstützung.

Die Dissertation widme ich meinen Kindern Julius Fridolin und Mira Karlotta.