

Aus dem Institut für Radiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Wertigkeit der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT als Nachsorgeuntersuchung des  
metastasierten kastrationssensitiven Prostatakarzinoms

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julia Waschan

aus Berlin

Datum der Promotion: 17. September 2021

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	II
Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Tabellenverzeichnis .....	V
Abbildungsverzeichnis .....	VI
Zusammenfassung .....	VII
Abstract.....	IX
1 Einleitung .....	1
1.1 Das Prostatakarzinom.....	1
1.1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms.....	1
1.1.2 Prostatakarzinom-Screening in Deutschland.....	1
1.1.3 Diagnostik des Prostatakarzinoms .....	2
1.1.4 Primärstaging des Prostatakarzinoms.....	3
1.1.5 Therapie des nicht metastasierten Prostatakarzinoms .....	4
1.1.6 Diagnostik und Therapie eines biochemischen Rezidivs .....	7
1.1.7 Das metastasierte Prostatakarzinom.....	8
1.2 Einsatz der <sup>68</sup> Ga-PSMA-PET/CT in der Prostatakarzinomdiagnostik .....	14
1.3 Fragestellung.....	16
2 Methoden.....	19
2.1 Grundlagen der <sup>68</sup> Ga-PSMA-PET/CT-Bildgebung.....	19
2.1.1 Grundlagen der CT-Bildgebung .....	19
2.1.2 Grundlagen der PSMA-PET-Bildgebung.....	22
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien für die Patientenauswahl .....	28
2.3 Gruppeneinteilung nach Therapien.....	29
2.4 Aufnahmeprotokoll der <sup>68</sup> Ga-PSMA-PET/CT.....	30
2.5 Auswertung der metabolischen Therapieantwort mittels <sup>68</sup> Ga-PSMA-PET/CT .....	32
2.6 Auswertung der morphologischen Therapieantwort mithilfe der CT .....	33
2.7 Auswertung der biochemischen Therapieantwort mittels der PSA-Wert-Verläufe...	36

2.8	Umgang mit Patientendaten und Datenschutz .....	37
2.9	Statistische Datenanalyse.....	37
3	Ergebnisse .....	39
3.1	Gruppenzuordnung der Patienten.....	39
3.2	Demografische und klinische Charakteristika der Gruppen .....	40
3.3	Vergleich der biochemischen und metabolischen Therapieantwort .....	43
3.4	Vergleich der morphologischen und biochemischen Therapieantwort.....	48
3.5	Vergleich der morphologischen und metabolischen Therapieantwort.....	52
3.6	Weitere Befunde in der <sup>68</sup> Ga-PSMA-PET/CT.....	53
3.7	Änderung der Therapie nach der zweiten <sup>68</sup> Ga-PSMA-PET/CT.....	56
4	Diskussion .....	58
4.1	PSA-Wert zur Evaluation der biochemischen Therapieantwort .....	58
4.2	<sup>68</sup> Ga-PSMA-PET/CT zur Evaluation der Therapieantwort beim mCSPC .....	59
4.2.1	Einsatz der <sup>68</sup> Ga-PSMA-PET/CT im Rahmen lokoregionärer Therapien .....	62
4.2.2	Weitere Indikationen der <sup>68</sup> Ga-PSMA-PET/CT zur Evaluation der Therapieantwort.....	64
4.2.3	Limitationen der <sup>68</sup> Ga-PSMA-PET/CT zur Evaluation der metabolischen Therapieantwort .....	66
4.3	Vergleich der <sup>68</sup> Ga-PSMA-PET/CT mit der konventionellen CT zur Evaluation der Therapieantwort .....	68
4.3.1	Limitationen der CT zur Evaluation der morphologischen Therapieantwort .....	70
4.4	Weitere Limitationen der Dissertation .....	73
4.5	Schlussfolgerung und Ausblick .....	74
	Anhang.....	X
	Literaturverzeichnis .....	XII
	Eidesstattliche Versicherung.....	XXII
	Lebenslauf.....	XXIII
	Danksagung.....	XXIV

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
<sup>11</sup> C	<sup>11</sup> Kohlenstoff
<sup>18</sup> F	<sup>18</sup> Fluor
<sup>68</sup> Ga	<sup>68</sup> Gallium
<sup>68</sup> Ga-HBED-CC-PSMA	Glu-NH-CO-NH-Lys-(Ahx)-[ <sup>68</sup> Ga(HBED-CC)]
<sup>68</sup> Ge	<sup>68</sup> Germanium
<sup>177</sup> Lu-PSMA	<sup>177</sup> Lutetium-PSMA-Ligand
<sup>223</sup> RaCl <sub>2</sub>	<sup>223</sup> Radium-Dichlorid
ADT	Androgendeprivationstherapie
AJCC	American Joint Committee on Cancer
CT	Computertomografie
DHT	Dihydrotestosteron
DRU	digital rektale Untersuchung
EANM	European Association of Nuclear Medicine
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FDG	Fluordesoxyglucose
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HBED-CC	N,N'-bis [2-hydroxy-5-(carboxyethyl)benzyl] ethylenediamine-N,N'-diacetic acid
LAD	Längsachsendurchmesser
LOR	Line of response
mCRPC	metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
mCSPC	metastasiertes kastrationssensitives Prostatakarzinom
MIP	Maximumintensitätsprojektion
MLT-Gruppe	Gruppe mit zusätzlicher lokoregionärer Therapie
(m)MRT	multiparametrische Magnetresonanztomografie
OLT-Gruppe	Gruppe ohne zusätzliche lokoregionäre Therapie
PERCIST 1.0	positron-emission-tomography response criteria in solid tumours 1.0
PET	Positronenemissionstomografie
PSA	prostataspezifisches Antigen
PSMA	prostataspezifisches Membranantigen
RECIST 1.1	response evaluation criteria in solid tumours 1.1
ROI	Region of interest
SAD	Kurzachsendurchmesser
SNMMI	Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
SULmax	durch die fettfreie Masse korrigierter SUVmax
SUV(max)	(maximaler) standardized uptake value
UICC	Union internationale contre le cancer

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung des Gleason-Scores in Gradierungsgruppen.....	2
Tabelle 2: Erläuterung der einzelnen TNM-Stadien des Prostatakarzinoms .....	3
Tabelle 3: Ausbreitungsstadien des Prostatakarzinoms.....	4
Tabelle 4: Risikogruppeneinteilung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms .....	5
Tabelle 5: Tracerdosis und Injektionszeit in der ersten und zweiten <sup>68</sup> Ga-PSMA-PET/CT .....	31
Tabelle 6: Kenngrößen des Gemini TF PET/CT Scanners .....	31
Tabelle 7: Einteilung der metabolischen Therapieantwort.....	33
Tabelle 8: Einteilung der morphologischen Therapieantwort .....	35
Tabelle 9: Kriterien für die Auswahl der PSA-Werte .....	36
Tabelle 10: Einteilung der biochemischen Therapieantwort .....	36
Tabelle 11: ADT in der Studienpopulation.....	39
Tabelle 12: Zusätzliche lokoregionäre Therapien der MLT-Gruppe .....	40
Tabelle 13: Gruppencharakteristika .....	41
Tabelle 14: Verteilung der Studienpopulation auf die Kategorien des TNM-Scores .....	41
Tabelle 15: Verteilung der Studienpopulation auf die Kategorien des Gleason-Scores .....	42
Tabelle 16: Metastasenanzahl in der ersten und zweiten <sup>68</sup> Ga-PSMA-PET/CT.....	43
Tabelle 17: Vergleich der biochemischen und metabolischen Therapieantwort .....	44
Tabelle 18: Patienten mit unterschiedlicher biochemischer und metabolischer Therapieantwort .....	44
Tabelle 19: Vergleich der morphologischen und biochemischen Therapieantwort.....	48
Tabelle 20: Patienten mit unterschiedlicher morphologischer und biochemischer Therapieantwort .....	49
Tabelle 21: Vergleich der morphologischen und metabolischen Therapieantworten.....	53
Tabelle 22: Therapieregimeänderung durch die zweite <sup>68</sup> Ga-PSMA-PET/CT.....	57
Tabelle 23: Übersicht über die Patienten der OLT-Gruppe.....	X
Tabelle 24: Übersicht über die Patienten der MLT-Gruppe .....	XI

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Indikationen zur Prostatabiopsie.....	2
Abbildung 2: Therapieoptionen des nicht metastasierten Prostatakarzinoms .....	5
Abbildung 3: Krankheitsverlauf des metastasierten Prostatakarzinoms .....	9
Abbildung 4: Kriterien des mCRPC .....	10
Abbildung 5: Therapieoptionen des metastasiertem Prostatakarzinom .....	10
Abbildung 6: Erzeugung von Röntgenstrahlung in der Röntgenröhre .....	19
Abbildung 7: Aufbau und Funktionsweise der Computertomographie .....	21
Abbildung 8: Schematisch dargestellter $\beta^+$ -Zerfall .....	22
Abbildung 9: $\beta^+$ -Zerfall von $^{68}\text{Ga}$ .....	22
Abbildung 10: Annihilationsstrahlung .....	23
Abbildung 11: Detektion der Annihilationsstrahlung .....	23
Abbildung 12: Verminderung der Ortsauflösung.....	24
Abbildung 13: Informationsgewinn durch die Kombination von PET und CT.....	25
Abbildung 14: Gleichung zur Berechnung des SUV .....	28
Abbildung 15: Darstellung des Studiendesigns und der Ein- und Ausschlusskriterien .....	29
Abbildung 16: Kriterien der Gruppenzurodnung in OLT- und MLT-Gruppe.....	30
Abbildung 17: Indikationen für die erste und zweite $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT .....	42
Abbildung 18: Neue Knochenmetastase in der $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT trotz biochemisch stabiler Erkrankung .....	45
Abbildung 19: Divergente Therapieantwort in der $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT .....	47
Abbildung 20: Neue Knochenmetastase in der $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT bei unauffälliger CT.....	50
Abbildung 21: Neue osteoplastische Metastasen bei biochemisch und metabolisch partieller Remission.....	52
Abbildung 22: Histologisch gesicherte Hoden- und Nebenhodenmetastase eines Prostatakarzinoms.....	54
Abbildung 23: $^{68}\text{Ga}$ -HBED-CC-PSMA und $^{18}\text{F}$ -FDG avide Lebermetastasen .....	55
Abbildung 24: Neue $^{68}\text{Ga}$ -HBED-CC-PSMA-positive/ $^{18}\text{F}$ -FDG-negative Metastase in der PET/CT .....	56

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Der weltweit am häufigsten diagnostizierte Krebs des Mannes ist das Prostatakarzinom und somit ist seine effiziente Nachsorge von entscheidender Bedeutung. Neben der etablierten und prognostisch relevanten Messung des prostataspezifischen Antigens (PSA) werden im Rahmen von Studien auch neue funktionelle Bildgebungsmethoden wie die  $^{68}\text{Ga}$ -Gallium ( $^{68}\text{Ga}$ )-Prostata-spezifisches Membranantigen (PSMA)-Positronenemissionstomografie (PET)/Computertomografie (CT) vor allem beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) zur Evaluation der Therapieantwort eingesetzt. Ziel dieser Dissertation ist es, die Bedeutung der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT als Methode zur Evaluation der Therapieantwort auf eine Androgendeprivationstherapie (ADT) bei Patienten mit metastasierten kastrationssensiblen Prostatakarzinom (mCSPC) zu untersuchen. Zudem soll das Potential der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT als Methode zur Bewertung der Therapieantwort mit denen der CT verglichen und der Einfluss der lokoregionären Therapien dabei untersucht werden.

**Methoden:** Die 17 eingeschlossenen Patienten mit mCSPC erhielten jeweils zwei  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs zwischen 2013 und 2017, die retrospektiv untersucht wurden. Zwischen den  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs bekamen alle Patienten eine ADT. Je nachdem, ob die Patienten zusätzlich zur ADT eine lokoregionäre Therapie erhielten, wurden sie in Subgruppen eingeteilt. So gehörten insgesamt 7 Patienten der Gruppe ohne lokoregionäre Therapie (OLT-Gruppe) und 10 Patienten der Gruppe mit lokoregionärer Therapie (MLT-Gruppe) an. Mithilfe modifizierter *positron-emission-tomography response criteria in solid tumours* 1.0 (PERCIST 1.0) wurde die metabolische Therapieantwort mittels der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT evaluiert. Zudem wurde die biochemische Therapieantwort anhand der PSA-Werte im Serum ausgewertet. Zur Evaluation der morphologischen Therapieantwort wurde eine CT durchgeführt und mithilfe modifizierter *response evaluation criteria in solid tumours* 1.1 (RECIST 1.1) beurteilt.

**Resultate:** Die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT konnte bei 2 von 17 Patienten ein Therapieversagen anzeigen, bevor es zu einem PSA-Wert-Anstieg kam. Somit stimmten biochemische und metabolische Therapieantwort nur bei 15 von 17 Patienten überein und die Konkordanzrate lag bei 88 %. Die morphologische und biochemische Therapieantwort erzielten nur bei 9 von 17 Patienten eine Übereinstimmung und damit eine Konkordanzrate von 53 %. Die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT stimmte eher mit dem PSA-Wert-Verlauf überein als die CT, auch wenn diese Unterschiede nicht statistisch signifikant ( $p = 0,07$ ) waren. Des Weiteren konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der OLT- und MLT-Gruppe hinsichtlich der Konkordanzraten detektiert werden.

**Schlussfolgerung:** Trotz der kleinen und heterogenen Studienpopulation weisen unsere Ergebnisse darauf hin, dass eine  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT bei einigen Patienten mit mCSPC und ADT eine Progression früher anzeigen kann, als ein PSA-Wert-Anstieg. Deswegen könnte es von Vorteil sein, eine  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT zusätzlich zum PSA-Wert zur Evaluation der Therapieantwort bei bestimmten Patienten durchzuführen. Diese These unserer Studie sollte nun in weiteren prospektiven Studien mit größeren Fallzahlen überprüft werden.

## Abstract

**Introduction:** The most frequently diagnosed cancer in men worldwide is prostate cancer and therefore its efficient follow-up is of crucial importance. In addition to the PSA-level, studies investigate the use of modern imaging methods more frequently such as  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT for the treatment response evaluation especially in mCRPC patients. The aim of this study was to analyse the role of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT in evaluating the treatment response in patients with mCSPC and androgen deprivation. Furthermore we wanted to compare the efficacy of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT with CT for the treatment response evaluation and the influence of locoregional therapies on this topic.

**Methods:** Two  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs were performed between 2013 and 2017 in the 17 included mCSPC patients, which were retrospectively analysed. All of these patients received ADT between the scans. Moreover depending on receiving a locoregional therapy in addition to ADT the patients were divided in two subgroups. 7 Patients belonged to the OLT-Group and 10 patients were part of the MLT-Group. Modified PERCIST 1.0 was used to evaluate the metabolic treatment response in  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs. Additionally, the biochemical response was assessed with serum PSA-levels. For evaluating the morphological therapy response, a CT was performed and interpreted with modified RECIST 1.1.

**Results:** In 2 of 17 patients  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT detected a treatment failure prior to a rise in the PSA-level. That is why only 15 of 17 patients (concordance rate 88 %) had concordant biochemical und metabolic responses. The morphological and biochemical therapy responses show only concordance in 9 of 17 patients (concordance rate 53 %). Therefore,  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT shows higher concordance with PSA-levels than CT with PSA-levels even though these differences were not significant ( $p = 0,07$ ). Furthermore we did not find any significant differences between the OLT- Group and MLT-Group with regard to the concordance rates.

**Conclusion:** In spite of the small and heterogeneous study population, our results suggest that  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT might detect a progression in mCSPC patients with ADT prior to a rise in the PSA-level occurs. Therefore, it could be a benefit to perform  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT additionally to PSA measurements to assess the treatment response in selected patients. This theory should be confirmed in further prospective studies with larger study populations.

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Prostatakarzinom

### 1.1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Weltweit gesehen stellt das Prostatakarzinom mit ca. 1,3 Millionen Betroffenen im Jahre 2018 den am zweithäufigsten diagnostizierten Krebs des Mannes dar [1]. Zudem ist es mit ca. 359.000 Todesfällen weltweit der fünfthäufigste Grund für einen krebsbedingten Tod [1]. Insbesondere in den Industrieländern weist es eine hohe Inzidenz auf [1, 2]. So erkrankten im Jahre 2013 in Deutschland 151 von 100.000 Männern an einem Prostatakarzinom [2]. Das durchschnittliche Erkrankungsalter lag bei 71 Jahren und die 10-Jahres-Überlebensrate betrug 91 % [2]. Es war 2013 die dritthäufigste krebsbedingte Todesursache des Mannes in Deutschland, wobei seit 2006 gleichbleibende Mortalitätsraten zu verzeichnen sind [2]. Nachdem sich die Inzidenz des Prostatakarzinoms zwischen 1990 und 2003 nahezu verdoppelt hat, ist diese seit 2003 annähernd stabil geblieben und sinkt bei den Männern, die über 75 Jahre alt sind, sogar [2]. Eine Ursache dafür könnte die kritischere Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnis des PSA-Screenings sein, wobei der PSA-Wert im Serum bestimmt wird [2, 3].

### 1.1.2 Prostatakarzinom-Screening in Deutschland

Deutschlandweit wird für Männer über 45 Jahren, die eine Lebenserwartung von wenigstens zehn Jahren haben, eine Aufklärung über die Früherkennung des Prostatakarzinoms empfohlen [4]. Mögliche Methoden des Screenings sind zum einen die digitale rektale Untersuchung (DRU) und zum anderen die PSA-Wert-Messung [4]. Die Indikationen zur Prostatabiopsie, die sich aus dem Screening ergeben, sind in Abbildung 1 dargestellt [4]. Wenn keine dieser Indikation vorliegt, wird abhängig von der Höhe des PSA-Werts und des Patientenalters das Kontrollintervall festgelegt [4]. Jedoch ist die PSA-Wert-Messung im Rahmen des Screenings wegen des Risikos der Überdiagnostik und der Übertherapie von nicht lebenszeitbegrenzenden Prostatakarzinomen und den damit verbundenen Komplikationen umstritten [4, 5].

**Empfehlung zur Prostatabiopsie bei:**

- einem auffälligen Befund in der DRU
- einem PSA-Wert  $\geq 4$  ng/ml in der Erstuntersuchung
- einem PSA-Wert-Anstieg ab 0,35 - 0,75 ng/ml/Jahr unter Verwendung des gleichen PSA-Wert-Messverfahrens

**Abbildung 1: Indikationen zur Prostatabiopsie**

Diese Abbildung zeigt die Indikationen zur Prostatabiopsie nach den Empfehlungen der deutschen Leitlinie [4].

**1.1.3 Diagnostik des Prostatakarzinoms**

Bei einer auffälligen DRU kann zusätzlich eine transrektale Ultraschalluntersuchung erfolgen. Zur Sicherung einer Prostatakarzinomdiagnose sollte daraufhin eine ultraschallgestützte Prostatabiopsie mit Entnahme von zehn bis zwölf Gewebestanden durchgeführt werden. [4]

Eine gängige histologische Beurteilung des Adenokarzinoms der Prostata, die in Studien auch eine prognostische Relevanz aufweist, ist der Gleason-Score [6, 7]. Hierbei wird die Morphologie des Drüsengewebes des entnommenen Prostatagewebes bewertet und einem Gleason-Grad von eins bis fünf zugeordnet, wobei höhere Zahlen mit einer zunehmenden Entdifferenzierung einhergehen [6, 7]. Der Gleason-Score ergibt sich bei der Auswertung des Präparats einer Prostataektomie oder einer transurethralen Resektion aus der Summierung des häufigsten und des zweithäufigsten Gleason-Grades [6, 7]. Bei der Bewertung von Prostatabiopsien werden hingegen der häufigste Gleason-Grad und das am weitesten entdifferenzierte histologische Muster, also jenes welches den höchsten Gleason-Grad aufweist, zum Gleason-Score addiert [6, 7]. Die Gleason-Score-Werte werden wiederum in prognostisch relevante Gradierungsgruppen eingeteilt, die in Tabelle 1 dargestellt sind [8].

**Tabelle 1: Einteilung des Gleason-Scores in Gradierungsgruppen**

Der Gleason-Score wird in der Publikation von Pierorazio et al. nochmals in Gradierungsgruppen unterteilt [8].

Gradierungsgruppe	Gleason-Score
1	$\leq 6$
2	$3 + 4 = 7a$
3	$4 + 3 = 7b$
4	8
5	9; 10

Wenn trotz eines negativen Befundes in der Biopsie weiterhin ein Karzinomverdacht besteht, soll zur weiteren Abklärung eine multiparametrische Magnetresonanztomografie (mMRT) der Prostata erfolgen [4]. Daraufhin schließt sich eine systematische und eine gezielte mMRT gestützte Biopsie an [4, 9]. Der Einsatz einer  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT zur Lokalisation des

Primärtumors, wird in der aktuellen deutschen Leitlinie nicht empfohlen [4]. Jedoch gibt es in mehreren Studien Hinweise darauf, dass die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/MRT beziehungsweise die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT in Kombination mit der mMRT der alleinigen mMRT in der Lokalisierung des Primärtumors in der Prostata überlegen sein könnte [10, 11]. Damit hätte die PET-Bildgebung möglicherweise eine Berechtigung in der Primärdiagnostik [10, 11].

### 1.1.4 Primärstaging des Prostatakarzinoms

Nach der Diagnose eines Prostatakarzinoms erfolgt dessen Primärstaging [4]. Mithilfe der schon im Rahmen der Diagnostik erhobenen Befunde der DRU und der Bildgebung wird zuerst das klinische T-Stadium des prognostisch relevanten TNM-Scores gebildet [4]. Dieser ist nach den aktuellen Vorschriften des American Joint Committee on Cancer (AJCC) und der Union internationale contre le cancer (UICC) in Tabelle 2 beschrieben [4, 12].

Abhängig des zuvor klinisch ermittelten T-Stadiums, des Gleason-Scores, des aktuellen PSA-Werts und der Symptomatik des Patienten wird in der deutschen Leitlinie zum Primärstaging zusätzlich eine MRT oder eine CT des Beckens sowie eine Skelettszintigraphie empfohlen [4]. Im Gegensatz zur Leitlinie der European Association of Nuclear Medicine (EANM) und der Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI) wird in der aktuellen deutschen Leitlinie der Nutzen einer  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT im Rahmen des Primärstagings als ungeklärt angesehen und diese wird nur im Zusammenhang mit klinischen Studien empfohlen [4, 13].

**Tabelle 2: Erläuterung der einzelnen TNM-Stadien des Prostatakarzinoms**

Diese Tabelle erklärt die Bedeutung der einzelnen Stadien des TNM-Scores nach der UICC und AJCC [12].

Stadium	Erläuterung
<b>cT</b>	klinische Bestimmung der Ausdehnung des Primärtumors
<b>Tx</b>	keine Auswertung des Primärtumors möglich
<b>T0</b>	Primärtumor nicht nachweisbar
<b>T1</b>	asymptomatischer Primärtumor, nicht in der DRU tastbar <ul style="list-style-type: none"> <li>a histologischer Zufallsbefund in <math>\leq 5\%</math> des entnommenen Gewebes</li> <li>b histologischer Zufallsbefund in <math>&gt; 5\%</math> des entnommenen Gewebes</li> <li>c nicht palpabler Tumor, bei einer Nadelbiopsie in einem oder beiden Prostatalappen histologisch nachgewiesen</li> </ul>
<b>T2</b>	Tumor palpabel, auf die Prostata begrenzt <ul style="list-style-type: none"> <li>a Infiltration <math>\leq 50\%</math> eines Seitenlappens der Prostata</li> <li>b Infiltration <math>\geq 50\%</math> eines Seitenlappens der Prostata</li> <li>c Infiltration beider Seitenlappen der Prostata</li> </ul>
<b>T3</b>	Tumor durchbricht die Prostatakapsel, nicht fixiert in der DRU <ul style="list-style-type: none"> <li>a keine Infiltration der Glandulae vesiculosae</li> <li>b Infiltration der Glandulae vesiculosae</li> </ul>

<b>T4</b>	Tumor ist in der DRU fixiert oder/und infiltriert Nachbarstrukturen abgesehen von den Glandulae vesiculosa wie beispielsweise die Blase, das Rektum, den Sphinkter ani externus, den Musculus levator ani und die Beckenwand
<b>pT</b>	histologische Bestimmung der Ausdehnung des Primärtumors
<b>T2</b>	Tumor auf Prostata begrenzt
<b>T3</b>	Tumor nicht auf die Prostata begrenzt
	a Tumor überschreitet Prostatakapsel oder eine Invasion des Blasenhalbes ist histologisch nachweisbar
	b Infiltration der Glandulae vesiculosae
<b>T4</b>	Tumor ist in der DRU fixiert oder/und infiltriert Nachbarstrukturen abgesehen von den Glandulae vesiculosa wie beispielsweise die Blase, das Rektum, den Sphinkter ani externus, den Musculus levator ani und die Beckenwand
<b>N</b>	Metastasierung regionaler Lymphknotenmetastasen (pelvine Lymphknoten unterhalb der Bifurkation der Arteria iliaca communis inklusive pelvine, iliakale sakrale und hypogastrische Lymphknoten sowie die Lymphknoten der Obturatoriusloge)
<b>Nx</b>	keine Beurteilung regionaler Lymphknoten
<b>N0</b>	keine Metastasierung der regionalen Lymphknoten
<b>N1</b>	Metastasierung der regionalen Lymphknoten
<b>M</b>	Fernmetastasierung
<b>M0</b>	keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen
	a nicht regionale Lymphknotenmetastasen
	b Knochenmetastasen
	c Metastasen anderer Organe mit oder ohne Knochenmetastasen

### 1.1.5 Therapie des nicht metastasierten Prostatakarzinoms

Abhängig des TNM-Stadiums wird das Prostatakarzinom in verschiedene Ausbreitungsstadien mit unterschiedlichen Therapieoptionen eingeteilt, die in Tabelle 3 dargestellt sind [4, 12].

**Tabelle 3: Ausbreitungsstadien des Prostatakarzinoms**

Auf Grundlage der TNM-Klassifikation wird das Prostatakarzinom in der deutschen Leitlinie in verschiedene Ausbreitungsstadien eingeteilt [4, 12].

Ausbreitungsstadium	TNM–Stadium
lokal begrenztes Prostatakarzinom	T1/2 N0 M0
lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom	T3/4 N0 M0
fortgeschrittenes/metastasiertes Prostatakarzinom	N1 und/oder M1

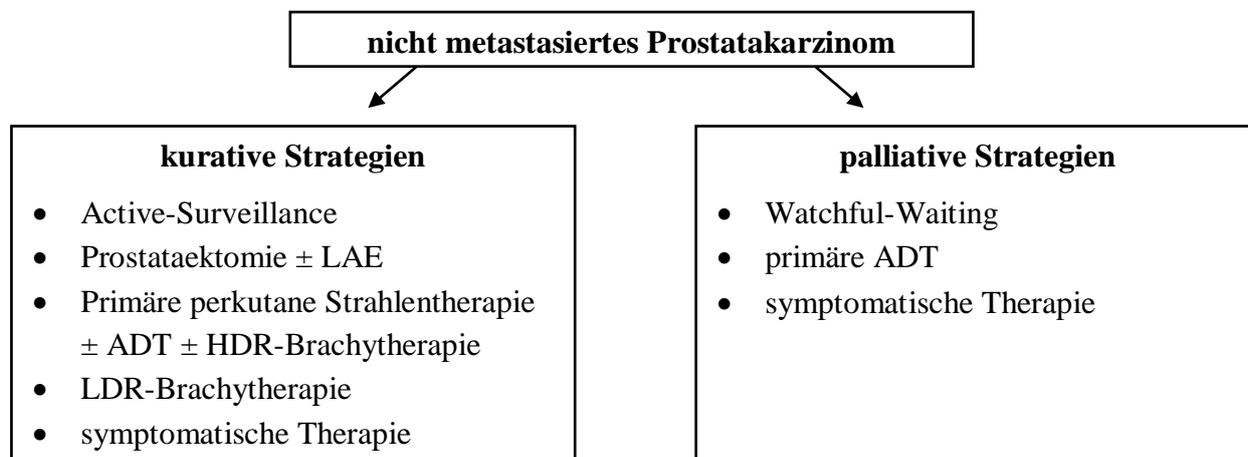
Zusätzlich wird das lokal begrenzte Prostatakarzinom, wie in Tabelle 4 gezeigt, nochmals nach D’Amico et al. in verschiedene therapeutisch relevante Risikogruppen unterteilt [4, 14].

**Tabelle 4: Risikogruppeneinteilung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms**

Das lokal begrenzte Prostatakarzinom wird nach der deutschen Leitlinie auf Grundlage der Klassifikation von D’Amico et al. anhand des klinischen T-Stadiums, des Gleason-Scores und des PSA-Werts in unterschiedliche Risikogruppen eingeteilt [4, 14].

Stadium	cT-Stadium	Gleason-Score	PSA-Wert in ng/ml
niedriges Risiko	≤ 2a	6	≤ 10
intermediäres Risiko	2b	7	> 10 – 20
hohes Risiko	2c	≥ 8	> 20

Ein nicht metastasiertes lokal begrenztes oder lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom kann entweder nach einem kurativen oder palliativen Therapiekonzept behandelt werden, welche schematisch in Abbildung 2 dargestellt sind [4].



**Abbildung 2: Therapieoptionen des nicht metastasierten Prostatakarzinoms**

Abgebildet sind die verschiedenen kurativen und palliativen Therapiemöglichkeiten des nicht metastasierten Prostatakarzinoms nach der deutschen Leitlinie [4].

LAE = Lymphadenektomie, HDR = high-dose-rate, LDR = low-dose-rate

Bei einem kurativen Vorgehen kommt zum einen die radikale Prostataektomie mit oder ohne pelvine Lymphadenektomie in Frage [4, 15]. Wenn nach der Operation ein positiver Resektionsrand vorliegt oder es sich um ein lokal fortgeschrittenes Karzinom mit Risikofaktoren wie einer Samenblaseninfiltration handelt, wird nach der Prostataektomie eine adjuvante perkutane Strahlentherapie empfohlen [4]. Des Weiteren ist die definitive perkutane intensitätsmodulierte und bildgestützte Strahlentherapie gegebenenfalls kombiniert mit einer ADT oder einer high-dose-rate-Brachytherapie eine mögliche kurative Therapiestrategie [4, 15-17]. Zudem stellt auch die low-dose-rate-Brachytherapie eine Möglichkeit der primären Therapie von lokal begrenzten Prostatakarzinomen mit niedrigem Risiko dar [4, 18]. Weitere fokale Therapien des lokal begrenzten Prostatakarzinoms werden nur im Zusammenhang mit klinischen Studien empfohlen [4, 19]. Eine zusätzliche Behandlungsoption von lokal begrenzten,

Niedrigrisiko-Prostatakarzinomen ist unter bestimmten und zwischen den Leitlinien teilweise differierenden Voraussetzungen die Active-Surveillance-Strategie [4, 20]. Hierbei werden zuerst keine therapeutischen Maßnahmen eingeleitet [4, 18]. Stattdessen wird in regelmäßigen Abständen mittels DRU, PSA-Wert-Bestimmungen und erneuten systematischen und mMRT gestützten Biopsien kontrolliert, ob eine Progression stattfindet, um daraufhin gegebenenfalls eine kurative Therapie einzuleiten [4, 20]. Auf diesem Wege sollen nicht notwendige Therapien und deren Komplikationen von nicht lebenszeitbegrenzenden Prostatakarzinomen vermieden werden [4, 5, 20].

Wenn ein Prostatakarzinom nicht kurativ angegangen wird, sind sowohl die Watchful-Waiting-Strategie als auch eine sofortige primäre ADT, für die noch kein kurativer Nutzen in Studien gezeigt wurde, bewährte palliative Therapiestrategien [4, 18]. Insbesondere bei Patienten mit einer eingeschränkter Lebenserwartung und einem lokal begrenzten wenig progredienten Tumor kann eine Watchful-Waiting-Strategie verfolgt werden [4]. Im Gegensatz zur Active-Surveillance-Strategie gibt es hierbei keine festgelegten, sondern patientenangepasste Kontrollintervalle [18]. Erst beim Auftreten von Symptomen oder Wunsch des Patienten sind symptomatische Therapien und die medikamentöse ADT indiziert [4].

Die sofortige ADT führte im Vergleich zu einer erst beim Auftreten von Symptomen oder radiologischen Nachweis von Metastasen begonnenen ADT in einem Cochrane Review von Kunath et al., der allerdings auch Studien mit mCSPC berücksichtigte, zu einem längerem Gesamtüberleben (Hazard Ratio = 0,82) [21]. Jedoch weist die ADT verschiedene Nebenwirkungen wie beispielsweise ein Knochendichteverlust, Sexualfunktionsstörungen und negative metabolische Effekte auf [4, 22, 23]. Deswegen sollte laut deutscher Leitlinie bei einer palliativen Behandlungsstrategie mit dem Patienten eine individuelle Entscheidung getroffen werden, ob er eher eine sofortige ADT oder eine Watchful-Waiting-Strategie präferiert [4]. Zur medikamentösen ADT beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom werden vor allem Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Agonisten, GnRH-Antagonisten und das nicht steroidale Antiandrogen Bicalutamid eingesetzt [4, 24, 25].

Des Weiteren entwickeln Patienten im Endstadium des Prostatakarzinoms häufig verschiedenste Symptome wie beispielsweise Knochenschmerzen, Blasenentleerungsstörungen, Depressionen und einer Fatigue [26, 27]. Um diese symptomatisch zu behandeln, stehen medikamentöse, strahlentherapeutische und operative Strategien zur Verfügung [4, 28].

### 1.1.6 Diagnostik und Therapie eines biochemischen Rezidivs

Nach kurativ intendierter Therapie sollten Kontrolluntersuchungen erfolgen, welche unter anderem regelmäßige PSA-Wert-Messungen und die Erfragung von Symptomen und Therapienebenwirkungen umfassen [18, 29].

Im Verlauf der Erkrankung kann es nach einem kurativen Therapieversuch zu einem biochemischen Rezidiv kommen, welches anhand des PSA-Werts diagnostiziert wird [4, 18]. Wenn als primäre kurative Therapie eine Prostataektomie erfolgte, müssen zwei aufeinanderfolgende PSA-Werte, die mindestens in einem Abstand von zwei Wochen gemessen wurden, über 0,2 ng/ml liegen [4, 30]. Bei einer primär durchgeführten Radiotherapie liegt der Grenzwert bei 2 ng/ml über dem PSA-Nadir, dem tiefsten gemessenen PSA-Wert nach der Intervention [4, 31]. Bei einem biochemischen Rezidiv kann es sich sowohl um ein lokales oder ein systemisches Rezidiv mit Fernmetastasierung handeln [4, 32]. Die Unterscheidung zwischen diesen Krankheitsentitäten wird basierend auf der PSA-Verdopplungszeit, der Zeit zwischen primärer Therapie und PSA-Rezidiv und dem Gleason-Score getroffen [4, 32]. Jedoch vergehen durchschnittlich sieben bis acht Jahre, bis Fernmetastasen in Patienten mit biochemischem Rezidiv auftreten [32].

Zur Lokalisation eines Prostatakarzinomrezidivs eignet sich eine mMRT [4, 18, 33]. Diese kann auch zur mMRT-gestützten Biopsie erfolgen und bei einer Salvagestrahlentherapie zur Individualisierung des Bestrahlungsfeldes genutzt werden [4, 18, 33]. Empfehlenswert ist die Knochenszintigrafie zur Suche von Knochenmetastasen nur bei symptomatischen Patienten oder Patienten mit einem PSA-Wert über 10 ng/ml [4]. Mehrere Studien konnten zeigen, dass die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT als moderne funktionelle Bildgebung im Vergleich zur konventionellen Bildgebung eine höhere Detektionsrate von Metastasen aufweist [34-36]. Laut deutscher Leitlinie kann die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT zur Rezidivdiagnostik genutzt werden, wenn sie voraussichtlich eine Auswirkung auf die Therapie hat [4]. Allerdings sollte eine negative  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT eine Salvagetherapie des Rezidivs nicht verzögern [4].

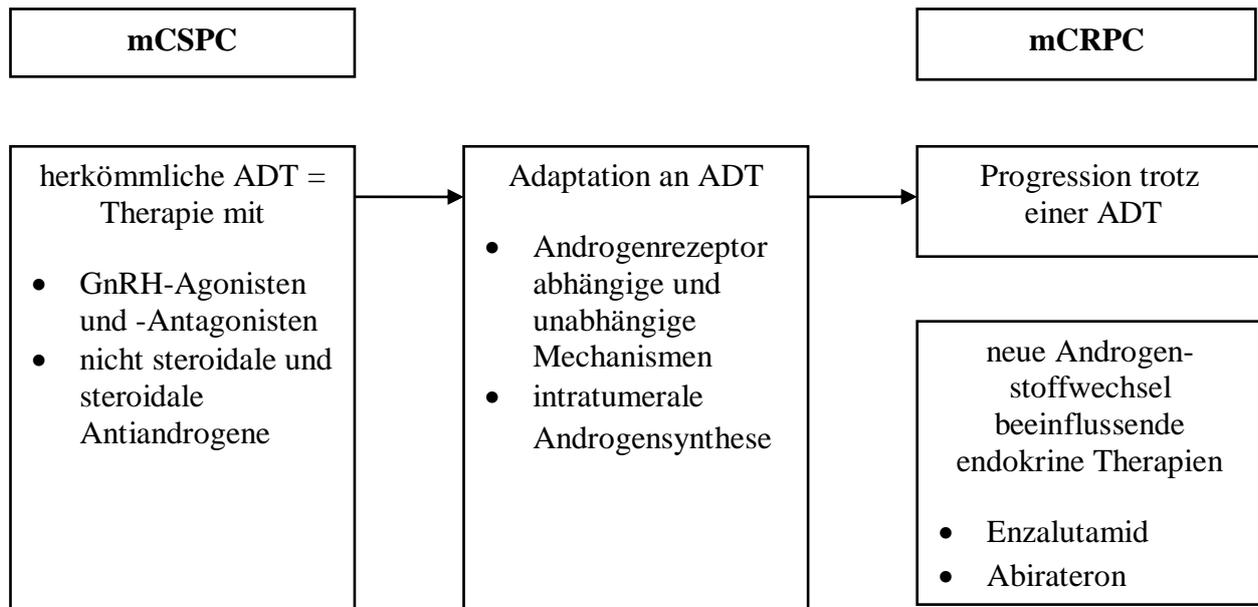
Kommt es nach einer kurativ intendierten Prostataektomie zu einem PSA-Rezidiv ohne Nachweis von Fernmetastasen, kann ohne vorherige Biopsie eine Salvageradiotherapie durchgeführt werden [4, 18, 37]. Im Gegensatz dazu sollte bei erfolgter primär kurativer Bestrahlung zuerst eine bioptische Sicherung des Lokalrezidivs gegebenenfalls unter Zuhilfenahme einer mMRT erfolgen [4, 18, 38]. Als Therapieoptionen stehen daraufhin eine komplikationsreiche Salvageprostatektomie oder eine fokale Therapie im Rahmen von Studien zur Verfügung [4, 18, 38]. Patienten deren PSA-Wert sich innerhalb von drei Monaten

verdoppelt hat, die ein symptomatisches Lokalrezidiv aufweisen oder bei denen Fernmetastasen vorliegen, können zusätzlich eine ADT erhalten [4, 18, 37]. Bei einem lokalen Rezidiv mit einem günstigeren Risikoprofil kann auch eine abwartende Therapiestrategie erwogen werden [4, 18].

### **1.1.7 Das metastasierte Prostatakarzinom**

Generell lässt sich das metastasierte Prostatakarzinom in zwei große Gruppen einteilen. Zum einen in das mCSPC und zum anderen in das mCRPC. Zudem werden Patienten mit mCSPC, die bereits eine immer noch wirksame ADT erhalten haben, noch einmal von Patienten mit hormonnaivem Prostatakarzinom abgegrenzt, welche noch nicht mit einer ADT therapiert wurden, denn nicht alle hormonnaiven Prostatakarzinome sind zwingend hormonsensitiv. Trotzdem werden der Einfachheit halber im Folgenden hormonsensitive als auch hormonnaive Prostatakarzinome als mCSPC zusammengefasst. Zudem ist wichtig, dass Kastrationsresistenz hierbei Resistenz gegenüber dem Einfluss einer herkömmlichen ADT bedeutet, es ist aber nicht gleichbedeutend mit hormonrefraktär, da noch andere neuere Hormontherapien, die den Androgenstoffwechsel beeinflussen, eine Wirkung haben. Diese Begriffe finden sich allerdings gerade im Wandel. Der in den folgenden Absätzen beschriebene Krankheitsverlauf von mCSPC zu mCRPC ist in Abbildung 3 schematisch dargestellt. [4, 39-42]

Das mCSPC exprimiert den nukleären Androgenrezeptor. Wenn Dihydrotestosteron (DHT) an diesen bindet, wird die Transkription von Genen, die Proliferation von Zellen und die Angiogenese modifiziert. Dies sind wichtige Grundeigenschaften von Krebs, die auch Hallmarks of Cancer genannt werden. Das Karzinom ist dementsprechend androgensensibel. Therapeutisch wird deswegen mittels Gabe von GnRH-Agonisten oder -Antagonisten das Testosteron und somit DHT in einem kastrationsäquivalenten Bereich gehalten. Dadurch werden die über die DHT-Bindung an den Androgenrezeptor vermittelten Wachstumssignale vermindert. Antiandrogene hingegen hemmen als kompetitive Antagonisten direkt die Wirkung von DHT am Androgenrezeptor. Somit wird versucht, den Krankheitsprogress des mCSPC aufzuhalten. [24, 39, 43, 44]



**Abbildung 3: Krankheitsverlauf des metastasierten Prostatakarzinoms**

Abgebildet sind der Verlauf und die Mechanismen, wie sich ein mCSPC zu einem mCRPC entwickelt, und die jeweiligen Therapien in diesen Krankheitsstadien des Prostatakarzinoms.

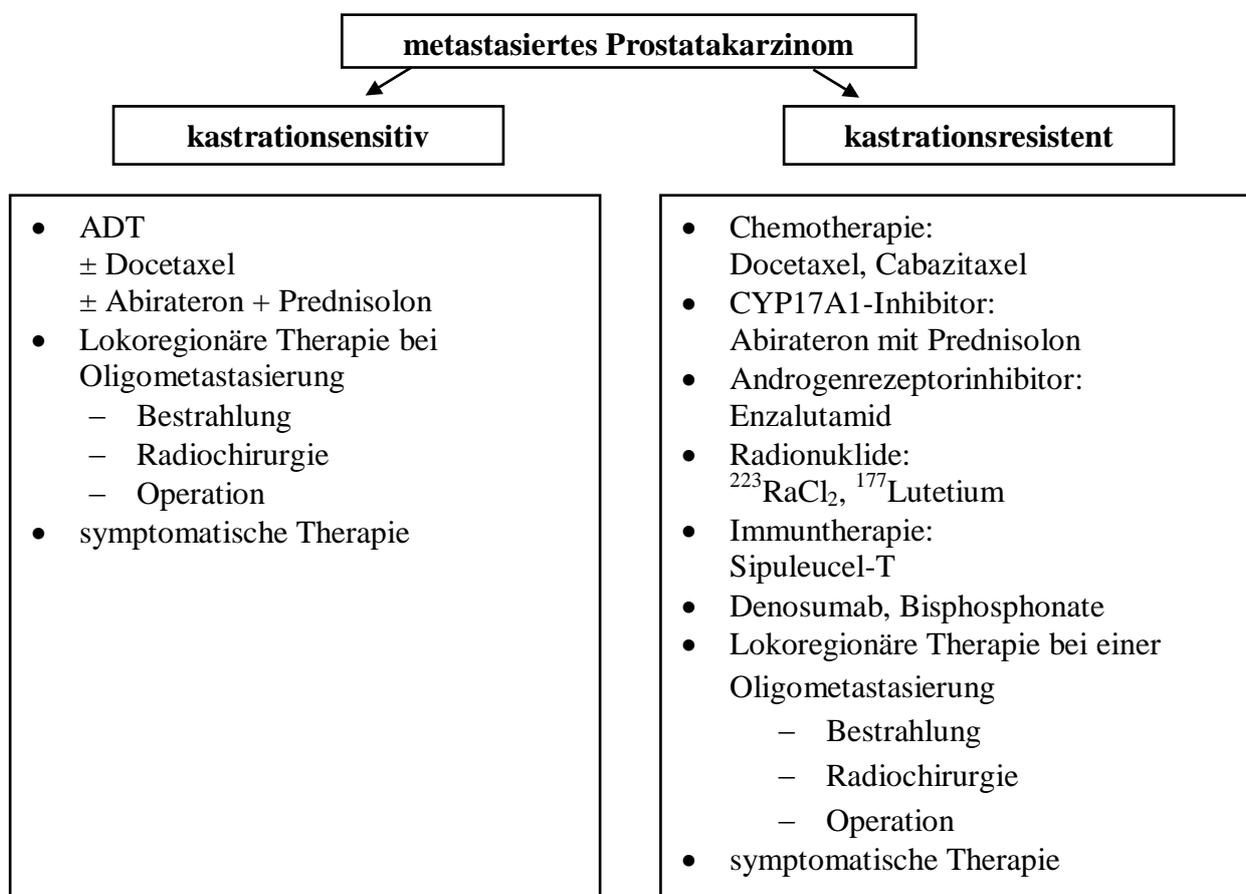
Nach durchschnittlich 16 Monaten kommt es beim mCSPC trotz kontinuierlicher herkömmlicher ADT zu einem Krankheitsprogress [45]. Es findet also ein Therapieversagen der herkömmlichen ADT statt und man spricht nun von einem mCRPC [40, 46]. Auf dieses haben neuere den Androgenstoffwechsel beeinflussende Therapien immer noch eine Wirkung [40, 46]. Die Mechanismen, die zur Resistenz gegenüber einer ADT führen, sind unter anderem die Mutation, die Phosphorylierung, die Splicevariationen und die Überexpression des Androgenrezeptors [40, 46]. Auch durch die intratumorale Androgensynthese und weitere nicht mit dem Androgenrezeptor assoziierte Mechanismen kann es zu einer Progression kommen [40, 46].

Die Definition des mCRPC nach der aktuellen Leitlinie der european association of urology ist in Abbildung 4 gezeigt [18]. Die einzelnen Therapieoptionen des mCSPC und mCRPC sind in Abbildung 5 gegenübergestellt [4, 18].

1. **Serumtestosteron:** < 50 ng/dl oder < 1,7 nmol/l  
und
2. **Biochemische Progression:** dreimal in Folge ansteigendes wöchentlich gemessenes PSA, sodass der PSA-Wert zwei Mal um 50 % gegenüber des PSA-Nadir ansteigt und der PSA-Wert größer als 2 ng/ml ist  
oder
3. **Radiologische Progression:** neue Läsionen mit mindestens zwei neuen Knochenmetastasen oder einer neuen Weichteilmetastase nach RECIST 1.1

**Abbildung 4: Kriterien des mCRPC**

Ein mCRPC kann nach der europäischen Leitlinie diagnostiziert werden, wenn das Serumtestosteron supprimiert ist und eine biochemische oder radiologische Progression vorliegt [18].



**Abbildung 5: Therapieoptionen des metastasiertem Prostatakarzinom**

Abgebildet sind die verschiedenen Therapieoptionen des mCSPC und des mCRPC nach der deutschen und europäischen Leitlinie [4, 18].

<sup>223</sup>RaCl<sub>2</sub> = Therapie mit <sup>223</sup>Radium-Dichlorid, <sup>177</sup>Lutetium = Therapie mit <sup>177</sup>Lutetium-PSMA

### 1.1.7.1 Therapieoptionen des mCSPC

Bei Patienten mit mCSPC ist eine kontinuierliche ADT die Therapie der Wahl. Wenn diese Patienten in einem guten Allgemeinzustand sind, kann zusätzlich zu einer kontinuierlichen ADT entweder eine Therapie mit Docetaxel oder mit Abirateron und Prednisolon eingeleitet werden [4, 47-50].

Zur ADT erfolgten früher auch operative Maßnahmen wie eine Orchiektomie [4, 24]. Heutzutage werden fast ausschließlich medikamentöse Maßnahmen, für eine chemische Kastration eingesetzt [4, 24]. Dafür werden beispielsweise GnRH-Agonisten als Monotherapie verwendet [4, 24]. Diese führen zu einer unphysiologischen kontinuierlichen nicht-pulsatilen Stimulation von Gonadotropin durch die Bindung an den GnRH-Rezeptor [24]. Gonadotropin führt zur Bildung von Testosteron und somit auch zur Produktion von DHT [24]. Durch diesen Reiz kommt es anfänglich zu einem Testosteronanstieg, auch flare-up-Phänomen genannt [24]. Aufgrund dieses unphysiologischen Stimulus, folgt eine Hemmung der Gonadotropin-Freisetzung in der Hypophyse und damit ein Abfall des Testosterons in einen kastrationsäquivalenten Bereich [24]. Um das flare-up-Phänomen zu unterdrücken, kann nach der europäischen Leitlinie in den ersten vier Wochen begleitend zum GnRH-Agonist ein Antiandrogen gegeben werden [18]. Ob man auch danach zusätzlich zu den GnRH-Agonisten weiterhin Antiandrogene im Sinne einer kombinierten Antiandrogenblockade verabreichen sollte, ist umstritten [4, 24]. Die deutsche Leitlinie kommt zu dem Entschluss, dass ein möglicher geringer positiver Effekt auf das Gesamtüberleben nicht die stärkere Toxizität der kombinierten Gabe rechtfertigt und empfiehlt diese somit nicht als Erstlinientherapie [4]. Alternativ zur ADT mit GnRH-Agonisten ist auch eine Monotherapie mit GnRH-Antagonisten denkbar, die ohne flare-up-Phänomen zu einer vergleichbaren Suppression des Testosterons und des DHT führen [24, 51]. Auch steroidale und nicht steroidale Antiandrogene können beim mCSPC eingesetzt werden [4, 24]. Diese verhindern nicht die Bildung von DHT und Testosteron, sondern blockieren kompetitiv den Androgenrezeptor [24]. Eine Monotherapie mit steroidalen oder nicht steroidalen Antiandrogenen wird im metastasierten Prostatakarzinom nicht generell empfohlen, weil unterschiedliche Studien und Metaanalysen ein nur teilweise statistisch signifikantes vermindertes Gesamtüberleben im Vergleich zur GnRH-Agonisten oder Orchiektomie zeigten [24, 52]. Die ADT sollte generell kontinuierlich erfolgen [4, 53]. Nur wenn sieben Monate nach Beginn der ADT der PSA-Wert unter 4 ng/ml sinkt, kann eine intermittierende ADT erwogen werden [4, 53].

Es wird eine Verlaufskontrolle der ADT aller drei bis sechs Monate empfohlen. Diese sollte neben der Compliance und der Symptome der Patienten auch die Nebenwirkungen der ADT wie

zum Beispiel mögliche metabolische Effekte evaluieren. Zudem sollte dabei eine PSA-Wert und gegebenenfalls eine Testosteronkontrolle erfolgen. Abhängig von der Klinik können zusätzlich die alkalische Phosphatase, das Serumkreatinin, die Leberfunktion und das Hämoglobin bestimmt werden. Bildgebene Verfahren zur Verlaufskontrolle sind nur bei neuen Symptomen wie Knochenschmerzen oder einem Anstieg des PSA-Werts unter kastrationsäquivalenten Testosteronwerten und bei einer zur erwartenden Therapiekonsequenz durchzuführen. [4, 18]

Die Metastasen des mCSPC erfordern teilweise eine metastasenspezifische Therapie [4]. Bei symptomatischen Knochenmetastasen oder einer Frakturgefährdung können Analgetika, eine Bestrahlung und auch eine Operation der Knochenmetastasen erwogen werden [4, 39]. Lymphknotenmetastasen können lokal begrenzt operiert oder mit einer Strahlentherapie behandelt werden [4]. Die Patienten sollten mindestens zwei Jahre danach mit einer ADT behandelt werden [4]. In Rahmen von Studien wird der Einsatz solcher lokoregionären Therapien auch ohne begleitende ADT als alleinige Therapieoption beim oligometastasiertem Prostatakarzinom erforscht [54]. Die Oligometastasierung ist ein intermediäres Erkrankungsstadium zwischen einem lokalisiertem und polymetastasiertem Karzinom, welches nur eine begrenzte Anzahl von Metastasen aufweist [55, 56]. Noch herrscht Unstimmigkeit darüber, welche Kriterien erfüllt sein müssen, damit ein Prostatakarzinom als oligometastasiert gilt [42, 54]. So konnte auch in der Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2017 kein Konsens in dieser Frage erzielt werden [42]. Jedoch stimmten die meisten Teilnehmer dafür, dass maximal drei Knochen- oder Lymphknotenmetastasen vorliegen dürfen, um von einem oligometastasiertem Prostatakarzinom zu sprechen [42]. In diesem Stadium der Oligometastasierung könnte über eine gezielte lokoregionäre Therapie der Metastasen teilweise auch ohne begleitende ADT nachgedacht werden [54]. Diese verfolgt das Ziel weniger systemische Nebenwirkung im Vergleich zur systemischen ADT zu generieren und deren Einsatz im Patienten zu verzögern [54, 56]. So könnte beispielsweise beim Vorkommen einiger weniger Lymphknotenmetastasen eine operative Entfernung dieser im Sinne einer Salvage-Lymphadenektomie eine Therapieoption darstellen [56, 57]. Zudem können sowohl lymphogene, ossäre als auch viszerale Metastasen mittels Bestrahlung oder Radiochirurgie behandelt werden [54, 56, 58]. Nach einer gezielten lokoregionären Therapie erleidet laut einem systematischen Review ungefähr die Hälfte der Patienten auch nach ein bis drei Jahren keine Progression [56]. Zudem wird in Studien versucht genetische oder molekulare Marker zu identifizieren, anhand derer man vorhersagen kann, welches Prostatakarzinom wirklich einen anhaltenden Zustand der Oligometastasierung aufweist und bei welchem die sichtbare Oligometastasierung nur ein kurzer Zwischenstand auf dem Weg zur Polymetastasierung ist [54, 59]. Mithilfe solcher Marker könnte

in Zukunft effizienter unterschieden werden, welcher Patient mit vermutlich anhaltender Oligometastasierung von einer gezielten lokoregionären Therapie profitieren würde und welcher Patient, weil eine Polymetastasierung im Verlauf wahrscheinlich ist, eher eine systemische Therapie erhalten sollte [54, 59]. Jedoch ist die lokoregionäre Therapie aufgrund fehlender qualitativ hochwertiger prospektiver Studien umstritten [54, 56].

### 1.1.7.2 Therapieoptionen des mCRPC

Insgesamt entwickeln 10 - 20 % aller Prostatakarzinompatienten nach durchschnittlich fünf Jahren ein mCRPC, dessen mittlere Überlebenszeit 14 Monate beträgt [60]. Da es nicht heilbar ist, sind alle multimodalen Therapiestrategien von einem palliativem Charakter [4].

In verschiedenen Leitlinien wird als Erstlinientherapie für das mCRPC neben dem Chemotherapeutikum Docetaxel auch Abirateron und Enzalutamid als neuere den Androgenstoffwechsel beeinflussende Therapien empfohlen [4, 18]. So inhibiert Abirateron das für die Androgensynthese wichtige Enzym CYP17A1, wodurch es zur Verminderung der Androgensynthese im Tumor und in den Nebennieren kommt [24, 61]. Enzalutamid hingegen ist ein kompetitiver Androgenrezeptorantagonist, der in verschiedene Abläufe im Signalweg des Androgenrezeptors wie die Translokation in den Zellkern und die Aktivierung von Coregulatoren eingreift [24, 61]. Dadurch wird die Expression von Genen beeinflusst, die durch den Androgenrezeptor gesteuert werden [24, 61].

Bei Patienten mit symptomatischen ossären Metastasen, die gleichzeitig keine viszerale Metastasen aufweisen, kann zudem ein mit radioaktivem  $^{223}\text{Radium}$  markiertes Dichlorid ( $^{223}\text{RaCl}_2$ ) verabreicht werden [4, 62]. Dieses wird in die Knochenbereiche mit starkem Metabolismus also vor allem in Knochenmetastasen eingebaut und zeigte in einer großen prospektiven Studie im Vergleich zum Placebo einen Überlebensvorteil [4, 62]. Zur Vermeidung von Komplikationen ossärer Metastasen können beim mCRPC präventiv auch Bisphosphonate oder der monoklonale RANKL-Antikörper Denosumab eingesetzt werden [4, 63, 64].

Des Weiteren kann nach Versagen der anderen Therapieoptionen eine Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie mit einem PSMA-Ligand, der mit dem Radionuklid  $^{177}\text{Lutetium}$  ( $^{177}\text{Lu-PSMA}$ ) markiert ist, versucht werden [4, 65, 66]. Vor kurzem wurde ein Konsenspapier mehrerer deutscher Universitäten publiziert, in dem die Therapie mit  $^{177}\text{Lu-PSMA}$  näher erklärt und Voraussetzungen benannt wurden, unter denen die deutsche Gesetzliche Krankenversicherung diese Leistung übernehmen sollte [65].

In den Vereinigten Staaten steht als eine weitere Option auch eine Immuntherapie mit Sipuleucel-T zur Verfügung [67, 68]. Dies ist eine Krebsimpfung mit patienteneigenen

aktivierten mononukleären Blutzellen, die vorher mit einem Fusionsprotein aktiviert wurden [68]. Die sich darunter befindenden antigenspezifischen T-Zellen sollen die Prostatakarzinomzellen abtöten [68]. Aktuelle Forschungsansätze in der Behandlung des mCRPC sind unter anderem weitere Immuntherapien, Platin-basierte Chemotherapeutika und Poly-ADP-Ribose-Polymerase-Inhibitoren sowie deren effiziente Kombination mit einer ADT [68, 69].

Ebenfalls können die beim oligometastasiertem mCSPC besprochenen lokoregionären Therapiestrategien auch beim oligometastasiertem mCRPC Anwendung finden [42, 70]. Zudem ist die symptomatische Therapie ein wichtiger Bestandteil der Palliativbehandlung vom mCRPC [4, 18].

## **1.2 Einsatz der $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT in der Prostatakarzinomdiagnostik**

Die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT spielt eine zunehmend größere Rolle in der Diagnostik des Prostatakarzinoms und dessen Metastasen [13, 71]. Es wurden viele verschiedene Tracer wie beispielsweise  $^{18}\text{F}$ -Fluor ( $^{18}\text{F}$ )-Fluciclovin oder die Cholin-Tracer wie das  $^{11}\text{C}$ -Kohlenstoff ( $^{11}\text{C}$ )-Cholin und  $^{18}\text{F}$ -Cholin entwickelt [71, 72]. Jedoch scheint der in der vorliegenden Dissertation zur Anwendung kommende Tracer  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA bei der Diagnose von biochemischen Rezidiven vor allem bei niedrigen PSA-Werten den obengenannten Tracern überlegen zu sein [34, 72].

Die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT wird im Rahmen von Studien für verschiedenste Indikationen in der Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms eingesetzt [13, 73, 74]. Seit kurzem gibt es sogar neue Kriterien zur standardisierten Durchführung der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT [13].

Ein Anwendungsbereich der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT könnte die Diagnose von Primärtumoren der Prostata darstellen [13, 73, 74]. In einer Metaanalyse von Eyben et al. wurden dazu vier Studien untersucht, die eine Histopathologie als Vergleich zur  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT durchführten [74]. Die läsions-basierte gepoolte Sensitivität der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT lag bei 70 % und die gepoolte Spezifität bei 84 % [74]. In den Studien, die in einem Review von Barrio et al. eingeschlossen wurden, schien die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT oder PET/MRT insgesamt sensitiver als die alleinige mMRT bei der Diagnose von Primärtumoren zu sein [73]. Jedoch zeigte eine Studie, dass die gemeinsame Betrachtung vom in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT und mMRT bestimmten Tumolvolumen, zu einer Steigerung der Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur isolierten Betrachtung der einzelnen Bildgebungsmodalitäten führt [11]. Ein Grund könnte der schlechtere Weichteilkontrast der PET/CT im Vergleich zur mMRT sein, wodurch das wahre Ausmaß des Prostatakarzinoms unterschätzt werden könnte [10]. Die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/MRT verbindet diese

beiden Modalitäten und könnte somit eine vielversprechende Bildgebung in der Diagnostik von Primärtumoren darstellen [10]. Klinische Anwendungen könnte die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT beziehungsweise  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/MRT bei mittels Bildgebung gestützten Biopsien oder bei der Bestimmung des Tumolvolumens für fokale Therapien finden [11, 13]. Momentan wird die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT sowohl in den europäischen als auch deutschen Leitlinien nicht zur Lokalisation des primären Prostatakarzinoms empfohlen [4, 18].

Der Nutzen der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT beim Primärstaging wird in der aktuellen deutschen Leitlinie als unklar angesehen [4]. Deswegen wird diese nur im Rahmen von klinischen Studien empfohlen [4]. Jedoch zeigte eine Metaanalyse von Eyben et al. eine patienten-basierte gepoolte Sensitivität der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT oder PET/MRT von 61 % und Spezifität von 97 % im Rahmen des Primärstaging von Lymphknotenmetastasen [74]. In der größten untersuchten Studie mit 130 Patienten war die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT der konventionellen Bildgebung bei der Detektion von Lymphknoten überlegen [74, 75]. In der Studie von Herlemann et al. waren zudem 40 % der sowohl in der Histologie als auch in der PET positiven Lymphknotenmetastasen unter 5 mm groß [76]. Diese wären somit nach RECIST 1.1 nicht als Läsionen gewertet worden [76, 77]. Dementsprechend wird in der Leitlinie der EANM und SNMMI darauf hingewiesen, dass eine  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT die CT bei Hochrisikopatienten zur Identifizierung von Lymphknotenmetastasen im Rahmen eines Primärstaging ersetzen könne [13]. Ob die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT auch in der Lage ist, eine Knochenszintigrafie bei der Detektion von Knochenmetastasen zu ersetzen, wird in dieser Leitlinie als unklar angesehen und ist Gegenstand der aktuellen Forschung [13, 36, 78].

Im Rahmen des biochemischen Rezidivs wies die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT in Studien höhere Detektionsraten von Metastasen auf als die konventionelle Bildgebung [34-36, 79]. So wird die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT in der Leitlinie der EANM und SNMMI zur Lokalisation der Tumorausbreitung eines biochemischen Rezidivs vor allem bei geringen PSA-Werten zwischen 0,2 und 10 ng/ml empfohlen [13]. In der aktuellen deutschen Leitlinie wird sie hingegen nur zur Rezidivdiagnostik empfohlen, wenn die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT vermutlich eine Auswirkung auf die Therapie hat [4].

Zunehmend größere therapeutische Implikationen könnte die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT beispielsweise bei der Detektion einer Oligometastasierung in Prostatakarzinompatienten und der Planung ihrer individualisierten lokoregionären Therapie haben [80-82]. Des Weiteren benötigt man die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT zur Identifizierung geeigneter Patienten für eine  $^{177}\text{Lu}$ - oder auch  $^{225}\text{Ac}$ tinium-PSMA-Radio-Rezeptor-Therapie [13, 83]. Denn man kann mittels einer  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT nachvollziehen, ob eine homogene Überexpression von PSMA im

Prostatakarzinom und seinen Metastasen vorliegt [83]. Dies ist eine Bedingung für die Therapie mit radioaktiv markierten PSMA-Liganden [65, 83].

Ein weiterer Anwendungsbereich für die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT stellt die Evaluation der Antwort auf verschiedene Therapien dar [84, 85]. Heutzutage nutzt man zum Monitoring der Therapieantwort vor allem den PSA-Wert-Verlauf und die CT, die eine geringe Detektionsrate von Metastasen im Vergleich zur  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT aufweist [4, 84]. Die ebenfalls verwendete Knochenszintigrafie scheint auch mit einer geringeren Sensitivität und Spezifität Knochenmetastasen im Vergleich zur  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT zu detektieren [36]. Zudem ist es schwierig bei osteoplastischen Metastasen, die häufig beim Prostatakarzinom vorkommen, einen Heilungsprozess von einer Progression oder einer unspezifischen osteoplastischen Aktivität zu unterscheiden [84]. Es gibt bisher nur wenige Studien, in denen die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT als Methode zur Evaluation der Therapieantwort untersucht wurde [86-89].

### 1.3 Fragestellung

Deutschlandweit ist das Prostatakarzinom der häufigste Krebs des Mannes mit einer relativen 10-Jahres-Überlebensrate von 91 %. Deswegen ist sowohl für die Patienten als auch gesellschaftlich betrachtet seine effizient gestaltete Nachsorge von Bedeutung. [2]

Zum standardmäßigen Follow-up von Prostatakarzinomen wird heutzutage vor allem der Verlauf des PSA-Werts betrachtet [4]. Erst bei einem PSA-Wert-Anstieg oder Symptomen wird eine konventionelle Bildgebung zu Hilfe gezogen [4]. Die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT hingegen wird nur empfohlen, wenn absehbar ist, dass sich dadurch eine Änderung des Therapiekonzepts ergibt [4]. Auch die Wirksamkeit einer Therapie wird bei Prostatakarzinompatienten durch den PSA-Wert evaluiert [4, 90, 91]. Ein erneuter PSA-Wert-Anstieg kann eine Krankheitsprogression und damit ein Therapieversagen anzeigen [4, 90, 91].

Eine wichtige Limitation des PSA-Werts ist, dass dieser nicht die Art, Anzahl und Verteilung einzelner Metastasen abbilden kann [88, 89]. Dies ist jedoch wichtig für die Therapieplanung, insbesondere für lokoregionäre Therapien [54, 80, 88, 89]. Eine effektive lokoregionäre Therapie führt zu einem PSA-Wert-Abfall [58, 89]. Diese wirkt jedoch nicht systemisch sondern lokal auf eine oder mehrere Metastasen, sodass es gleichzeitig an Stellen an denen diese lokale Therapie nicht wirkt, zur Neuentstehung von Metastasen und somit zu einer Krankheitsprogression kommen könnte [56, 92]. Möglicherweise könnte eine  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT diese Progression eher darstellen als ein Wiederanstieg des PSA-Werts. Dies könnte aufgrund einer schnelleren Therapieeinleitung ein Überlebensvorteil für den Patienten sein. Damit könnte es ein Vorteil

sein, die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT bei Patienten mit lokoregionärer Therapie in regelmäßigen Abständen zusätzlich zum PSA-Wert zur Verlaufskontrolle einzusetzen.

Einige Studien untersuchten die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT als Methode zur Evaluation der Therapieantwort im Rahmen einer Radiotherapie oder bei verschiedenen Therapieformen eines mCRPC bereits [86-88, 93]. So diskutierten auch Afshar-Oromieh et al. in einer Studie, ob man die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT zur Evaluation von Therapieantworten einsetzen könnte [94]. Sie untersuchten zehn Patienten mit einem mCSPC, die zwischen zwei  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs eine ADT begannen [94]. Diese musste auch zum Zeitpunkt der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT den PSA-Wert effektiv supprimieren [94]. Sie konnten zeigen, dass trotz kompletter beziehungsweise partieller biochemischer Remission, die Traceraktivität in 16,1 % der detektierten Läsionen in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT um mindestens 10 % anstieg [94]. Die Autoren mutmaßten, dass diese Läsionen möglicherweise das Korrelat der Karzinomzellen sind, die im Verlauf der Erkrankung kastrationsresistent werden [94]. Dies würde bedeuten, dass mit einer  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT ein kastrationsresistenter Status des Prostatakarzinoms früher als anhand eines PSA-Wert-Anstiegs diagnostiziert werden könnte [94].

Nun stellt sich die Frage, ob man in Patienten mit mCSPC, die eine ADT erhalten, mittels der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT eine Krankheitsprogression und somit ein Therapieversagen früher als an einem erneutem PSA-Wert-Anstieg erkennen könnte [94]. Eine unwirksame ADT, die mit einigen Nebenwirkungen für die Patienten verbunden ist, könnte somit frühzeitig beendet und andere wirksamere Therapien eher begonnen werden [94]. Dies könnte sogar mit einem Überlebensvorteil für die Patienten verbunden sein [94]. Damit könnte es ein Vorteil sein, die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT bei bestimmten Patienten in regelmäßigen Abständen zur Verlaufskontrolle einzusetzen, auch ohne dass eine PSA-Wert-Änderung vorliegt [94]. Besonders Patienten, die zusätzlich zur ADT mit einer lokoregionären Therapie behandelt wurden, könnten profitieren, weil im Gegensatz zum PSA-Wert die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT den Effekt einer Therapie auf einzelne Metastasen abbilden kann [88].

Zu diesem Zweck untersuchten wir retrospektiv 17 Patienten mit mCSPC, die zwischen Oktober 2013 und Oktober 2017 zwei  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs im Institut für Radiologie an der Charité erhielten und im Zeitraum zwischen den beiden  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs mit einer ADT therapiert wurden. Diese Patienten wurden zudem in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe erhielt zusätzlich zur ADT eine lokoregionäre Therapie im Zeitraum zwischen den zwei  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs. Die Vergleichsgruppe bekam keine zusätzliche lokale Therapie. Es wurden in allen Patienten jeweils die Lokalrezidive und die ossären, lymphogenen und Weichteilmetastasen evaluiert.

Ziel dieser Dissertation ist es zu evaluieren, ob Unterschiede zwischen der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT und den PSA-Wert-Verlauf hinsichtlich der Bewertung der Therapieantwort auf die ADT bei Patienten mit mCSPC bestehen. Zudem soll untersucht werden, ob es einen Einfluss einer lokoregionären Therapie dabei gibt. Des Weiteren wird evaluiert, inwiefern die Einschätzungen des Therapieeffekts zwischen einer  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT und einer konventionellen CT übereinstimmen, um zu überprüfen, ob eine in anderen Studien gezeigte Überlegenheit der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT im Vergleich zur konventionellen CT auch Auswirkungen auf die Bewertung der Therapieantwort und damit auf das weitere Therapieregime beim mCSPC hat [34, 87, 88]. So soll untersucht werden, welche Bedeutung die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT in der Bewertung einer Therapieantwort auf eine ADT bei Patienten mit mCSPC haben könnte.

## 2 Methoden

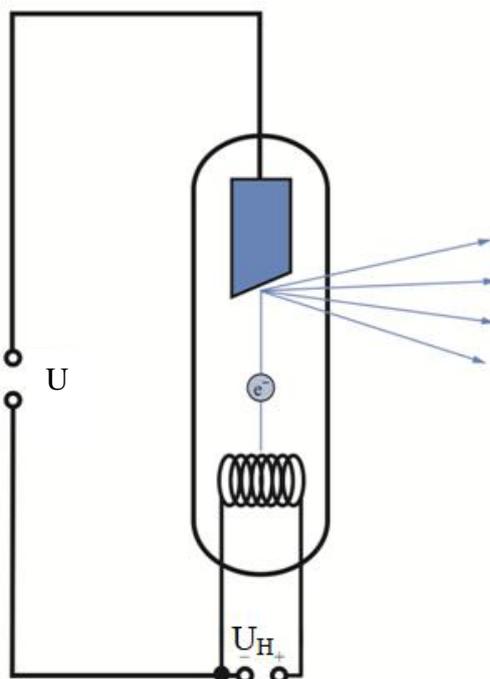
### 2.1 Grundlagen der $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT-Bildgebung

#### 2.1.1 Grundlagen der CT-Bildgebung

Die Computertomografie als bildgebene Methode misst die relative Abschwächung von Röntgenstrahlen durch die verschiedenen Gewebe des Körpers, um überlagerungsfreie Schichten zur präzisen morphologischen Darstellung zu generieren [95].

#### Erzeugung von Röntgenstrahlung

Die für die CT benötigte Röntgenstrahlung gehört zu den elektromagnetischen Wellen und hat eine Wellenlänge von  $10^{-5}$  bis 0,1 nm. Erzeugt wird Röntgenstrahlung, wie in Abbildung 6 gezeigt, in einer Röntgenröhre in der sich eine Kathode und eine Anode befinden. An der Kathode wird eine Heizspannung angelegt, sodass mittels des sogenannten glühelektrischen Effekts Elektronen aus ihr herausgelöst werden. Durch eine zwischen der Kathode und Anode erzeugte Röhrenspannung werden die Elektronen beschleunigt. In der Anode werden die beschleunigten Elektronen durch eine Wechselwirkung mit den positiv geladenen Atomkernen des Anodenmaterials abgebremst. Dabei wird ein Teil ihrer kinetischen Energie zu geringen Teilen in Röntgenstrahlung umgewandelt. [95-97]



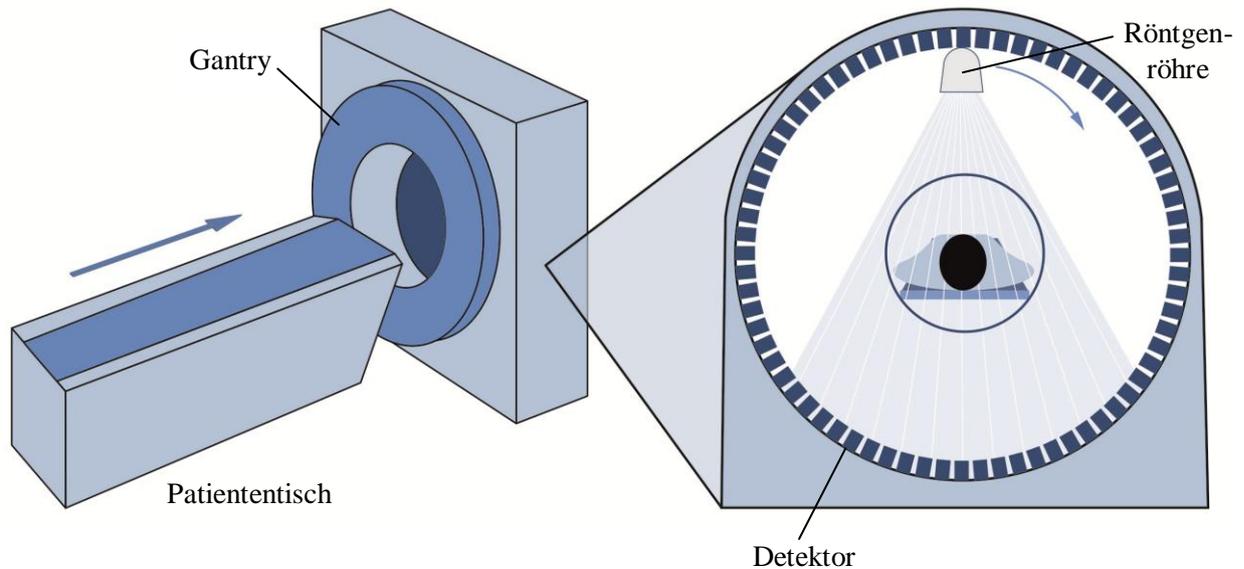
**Abbildung 6: Erzeugung von Röntgenstrahlung in der Röntgenröhre**  
modifiziert nach [97]

An der Kathode wird eine Heizspannung ( $U_H$ ) angelegt, um Elektronen aus ihr heraus zu lösen. Diese werden durch die Röhrenspannung ( $U$ ) in Richtung Anode beschleunigt. An dieser geben die beschleunigten Elektronen ( $e^-$ ) ein Teil ihrer kinetischen Energie in Form von elektromagnetischer Strahlung unter anderem auch als Röntgenstrahlung ab.

**Messprinzip**

Wenn Röntgenstrahlung mit einer bestimmten Ausgangsintensität ein biologisches Gewebe durchdringt, kommt es zu Wechselwirkungen mit den dortigen Elektronen. Dadurch wird die Röntgenstrahlung zu einem gewissen Teil absorbiert. Die Absorption unterscheidet sich von Gewebe zu Gewebe und ist bei einer Röhrenspannung bis etwa 60 kV vor allem vom Photoeffekt und damit von der Ordnungszahl eines Atoms abhängig. Liegt eine Röhrenspannung über 60 kV an, spielt der sogenannte Compton-Effekt eine immer größere Rolle und somit die Elektronendichte des jeweiligen Gewebes. Vereinfacht lässt sich sagen, dass Knochen unter anderem Calcium enthalten, welches eine hohe Ordnungszahl besitzt. Knochen absorbieren dadurch viel Röntgenstrahlung und erscheinen hyperdens auf dem Röntgenfilm. Lufthaltiges Gewebe absorbiert im Vergleich dazu kaum Röntgenstrahlung und erscheint hypodens. Nach Absorption der Röntgenstrahlen im Körper wird durch Detektoren, die gegenüber der Röntgenröhre liegen, registriert wie hoch die Restintensität der Röntgenstrahlung noch ist, um somit auf die Zusammensetzung des Gewebes zurückzuschließen. Im Gewebe unterliegt Röntgenstrahlung auch der Streuung. Der Einfluss der Streuung soll durch Kollimatoren vor den Detektoren, die die Röntgenstrahlen zu einem parallelen Strahlengang bündeln, möglichst gering gehalten werden. [95-97]

Wie Abbildung 7 zeigt, rotiert im Gegensatz zum konventionellen Röntgen die Röntgenröhre in der Gantry bei einer Spiral-CT um den Patienten herum. Durch die Rotation können mehrere Messungen aus verschiedenen Winkeln vorgenommen werden. Gleichzeitig wird der auf einem Tisch liegende Patient entlang der Körperlängsachse vorgeschoben. Viele kleine Detektoreinheiten liegen in Form eines Rings in der CT-Gantry um den Tisch herum und detektieren die abgeschwächten Röntgenstrahlen. In der Mehrschicht-CT liegen mehrere dieser Detektorringe als Mehrzeilen-Detektor hintereinander. Somit können bei einer Umdrehung der CT-Gantry mehrere Schichtebenen gleichzeitig aufgenommen werden. Das gemessene Volumen des Patienten wird in kleine dreidimensionale Würfel, sogenannte Voxel, unterteilt. Für jeden Voxel kann eine eigene Absorptionsabschwächung im Detektor registriert werden, die Rückschlüsse auf das jeweilige Gewebe zulässt. [95, 96]



**Abbildung 7: Aufbau und Funktionsweise der Computertomographie**  
modifiziert nach [96]

Für die Spiral-CT liegt der Patient auf dem mobilen Patiententisch, der in Richtung des blauen Pfeils durch die Gantry fährt. In der Gantry befindet sich eine Röntgenröhre von der aus Röntgenstrahlen emittiert werden. Diese Röntgenstrahlen werden im Körper des Patienten gewebeabhängig absorbiert. Die abgeschwächte Röntgenstrahlung wird durch die ringförmig angeordneten Detektoren registriert. Um ein dreidimensionales Bild zu erzeugen, rotiert die Röntgenröhre um den Patienten herum und generiert Aufnahmen aus verschiedenen Ebenen. Diese werden in einem Rechner durch verschiedene Algorithmen in zweidimensionale Bilder umgewandelt und angezeigt.

### Signalverarbeitung und Bildauswertung

Der Detektor wandelt die gewebeabhängige Intensitätsabschwächung der Röntgenstrahlen jedes einzelnen Voxels in ein elektrisches Signal um. Dieses Signal wird weitergeleitet an einen Rechner. Dieser wandelt mithilfe verschiedener Rekonstruktionsalgorithmen die Signale in ein überlagerungsfreies Bild aus zweidimensionalen Pixeln mit verschiedenen Graustufen um. Gewebe, die wenig Röntgenstrahlung absorbieren, werden durch einen dunklen also hypodensen Bildpunkt repräsentiert. Röntgendichte Gewebe, die viel Röntgenstrahlung absorbieren, werden durch einen hellen also hyperdensen Bildpunkt dargestellt. Standardmäßig wird die Absorptionsfähigkeit von den unterschiedlichen Geweben mittels der Hounsfield-Skala beschrieben. Dabei wird definitionsgemäß Wasser 0 Hounsfield und Luft -1000 Hounsfield zugeordnet. Da das menschliche Auge nur ca. 20 Grauwerte unterscheidet und somit viel weniger als die Hounsfieldskala mit weit mehr als 2000 abbildet, macht man sich die sogenannte Fensterung zu Nutze. Dabei wird ein selbst gewählter Bereich zwischen zwei Hounsfieldwerten, die in den unterschiedlichen Grautönen erscheinen soll, festgelegt. Alle Gewebe, die einen höheren Hounsfieldwert haben und dementsprechend mehr Röntgenstrahlen absorbieren, erscheinen hyperdens und alle mit einem niedrigeren Hounsfieldwert erscheinen hypodens. Die Wahl des jeweiligen Bereichs, auch Fensterweite genannt, ist abhängig davon, welches Gewebe gerade untersucht werden soll. Typisch sind Knochen-, Weichteil- und Lungenfenster. [95, 96]

Die Leistung der CT und die Bildqualität sind unter anderem abhängig von der verwendeten Röntgenröhre, dem Röhrenstrom-Zeitprodukt, der Röhrenspannung, den Detektoren, dem Pitch, dem jeweiligen Rekonstruktionsmechanismus und der errechneten Schichtdicke [95].

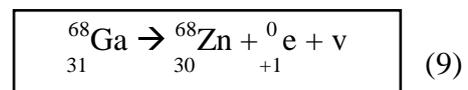
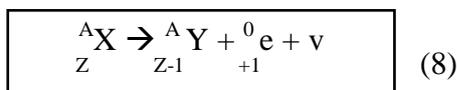
### 2.1.2 Grundlagen der PSMA-PET-Bildgebung

Die PET ist eine funktionelle nuklearmedizinische Bildgebung, die mithilfe von radioaktiv markierten körpereigenen oder -fremden Stoffen, sogenannten Tracern, biochemische Prozesse im Körper sichtbar macht [98, 99].

Zu Beginn einer PET/CT wird dem Patient ein Tracer injiziert. Abhängig vom jeweiligen Trägermolekül reichert sich der Tracer in bestimmten Geweben an. Im Falle einer PSMA-PET/CT ist der verwendete Tracer ein radioaktiv markierter PSMA-Ligand. Dieser reichert sich im Patienten vor allem in PSMA-exprimierenden Geweben wie dem Prostatakarzinom und dessen Metastasen an. Diese spezifische Mehranreicherung im Karzinom kann man nun durch den Zerfall des radioaktiven  $^{68}\text{Ga}$ , das an dem PSMA-Ligand gebunden ist, mithilfe der PET sichtbar machen. [13, 98, 99]

#### Funktionsprinzip der PET

Für die Durchführung einer PET müssen die Tracer mit einem kurzlebigen Positronenstrahler gekoppelt sein. Diese weisen einen Überschuss von Protonen in ihrem Kern auf. Um diesen auszugleichen, emittieren sie, wie in Abbildung 8 gezeigt, Positronen. Im Falle des  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET ist der Positronenstrahler  $^{68}\text{Ga}$ . Dieses weist eine Halbwertszeit von 68 Minuten auf. Wie in Abbildung 9 dargestellt, wandelt sich ein Proton des  $^{68}\text{Ga}$  in ein Neutron um und es entsteht das stabile Nuklid  $^{68}\text{Zn}$ . Bei diesem  $\beta^+$ -Zerfall wird sowohl ein Positron als auch ein Neutrino emittiert. [98-100]



**Abbildung 8: Schematisch dargestellter  $\beta^+$ -Zerfall**  
modifiziert nach [100]

Abgebildet ist ein  $\beta^+$ -Zerfall, bei dem sich ein Proton des Positronenstrahlers in ein Neutron umwandelt. Dabei werden ein Positron und ein Neutrino emittiert.

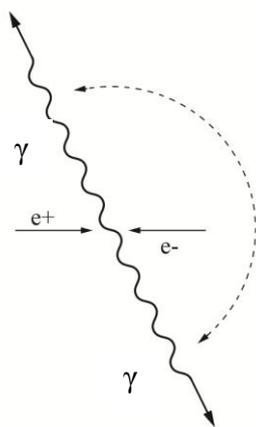
**Abbildung 9:  $\beta^+$ -Zerfall von  $^{68}\text{Ga}$**

modifiziert nach [100]

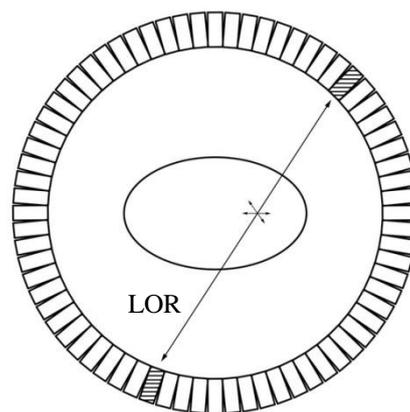
Abgebildet ist der  $\beta^+$ -Zerfall von  $^{68}\text{Ga}$ , welches unter Abgabe eines Positrons und eines Neutrinos in das stabile Nuklid  $^{68}\text{Zn}$  zerfällt.

A = Massenzahl, Z = Kernladungszahl, Zn = Zink,  ${}^0_{+1}\text{e}$  = Positron,  $\nu$  = Neutrino

Im Gegensatz zum emittierten Neutrino ist das emittierte Positron hoch reaktiv. Nach einem gewissen Abstand reagiert es mit einem Elektron. Dieser Abstand ist abhängig von der Energie des emittierten Positrons und beträgt bei  $^{68}\text{Ga}$  im Mittel 3,5 mm. Positronen und Elektronen sind Antiteilchen. Sie besitzen somit entgegengesetzte Ladungen und die exakt gleich große Masse. Jedoch bestehen Elektronen aus Materie und Positronen aus Antimaterie. Wenn sie miteinander reagieren, lösen sie sich wie in der Abbildung 10 gezeigt in einer Materie-Antimaterie-Reaktion auf. Dabei entstehen nach dem Energieerhaltungssatz zwei energieäquivalente  $\gamma$ -Quanten von je 511 keV. Dieser Prozess wird auch als Annihilationsstrahlung bezeichnet. Das hierbei entstandene Paar von  $\gamma$ -Quanten wird aufgrund des Impulserhaltungssatzes in einem Winkel von etwa  $180^\circ$  emittiert. Die  $\gamma$ -Quanten eines Annihilationsprozesses werden, wie Abbildung 11 zeigt, gleichzeitig durch zwei gegenüber liegende Detektoren registriert. Dadurch kann die Linie, auch Line of response (LOR) genannt, auf der die Annihilationsreaktion stattgefunden hat, rekonstruiert werden. Alle Paare von  $\gamma$ -Quanten, die innerhalb eines kleinen Zeitfensters von 3 - 15 ns registriert wurden, werden einem Koinzidenzereignis zugeordnet. Da während eines Koinzidenzereignisses verschiedene Annihilationsreaktionen gleichzeitig und somit mehrere LOR detektiert werden, kann man Rückschlüsse auf die Lokalisation und Konzentration des Tracers im menschlichen Körper schließen. Die Detektion der  $\gamma$ -Quanten gelingt mithilfe von Szintillatoren. Das sind Kristalle, die die Energie des auftreffenden Photons in sichtbares Licht umwandeln. Durch Lichtsensoren und Rechenalgorithmen wird das Signal in ein Bild umgewandelt. [98-100]



(10)



(11)

#### Abbildung 10: Annihilationsstrahlung

modifiziert nach [100]

Bei der Reaktion eines Positrons ( $e^+$ ) mit einem Elektron ( $e^-$ ) werden in Form einer Annihilationsstrahlung zwei  $\gamma$ -Quanten ( $\gamma$ ) in einem  $180^\circ$  Winkel emittiert.

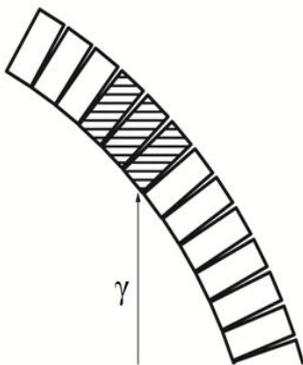
#### Abbildung 11: Detektion der Annihilationsstrahlung

modifiziert nach [100]

Die zwei  $\gamma$ -Quanten einer Annihilationsstrahlung werden als Koinzidenzereignisses im Detektorring registriert und daraus ihre LOR rekonstruiert.

### Bildqualität

Es gibt verschiedene Störmechanismen, die die Bildqualität der PET vermindern. Zum Beispiel weist die PET im Vergleich zu anderen bildgebenden Verfahren wie der CT eine geringe Ortsauflösung auf. Diese beschreibt den Abstand, den zwei Punkte in der PET benötigen, um nicht mehr als ein, sondern als zwei Punkte wahrgenommen zu werden. Ein Grund für die geringe Ortsauflösung ist, dass nicht die Lokalisation des Positronenstrahlers an sich gemessen wird. Stattdessen wird die Lokalisation der Annihilationsstrahlung ermittelt, die einige Millimeter weit vom Ort des  $\beta^+$ -Zerfalls des Tracers entfernt liegt. Zudem wird die Auflösung dadurch vermindert, dass die  $\gamma$ -Quanten nicht exakt in einem  $180^\circ$ -Winkel emittiert werden. Dies wird aber von dem Rekonstruktionsalgorithmus mit einer Kulanz von  $< 0,5^\circ$  angenommen, sodass es zu einer gewissen Unschärfe des Bildes kommt. Auch die radiale Länge des Detektors hat, wie in Abbildung 12 gezeigt, bei der Detektion von seitlich auftreffenden  $\gamma$ -Quanten einen Einfluss auf die Auflösung. [98-100]

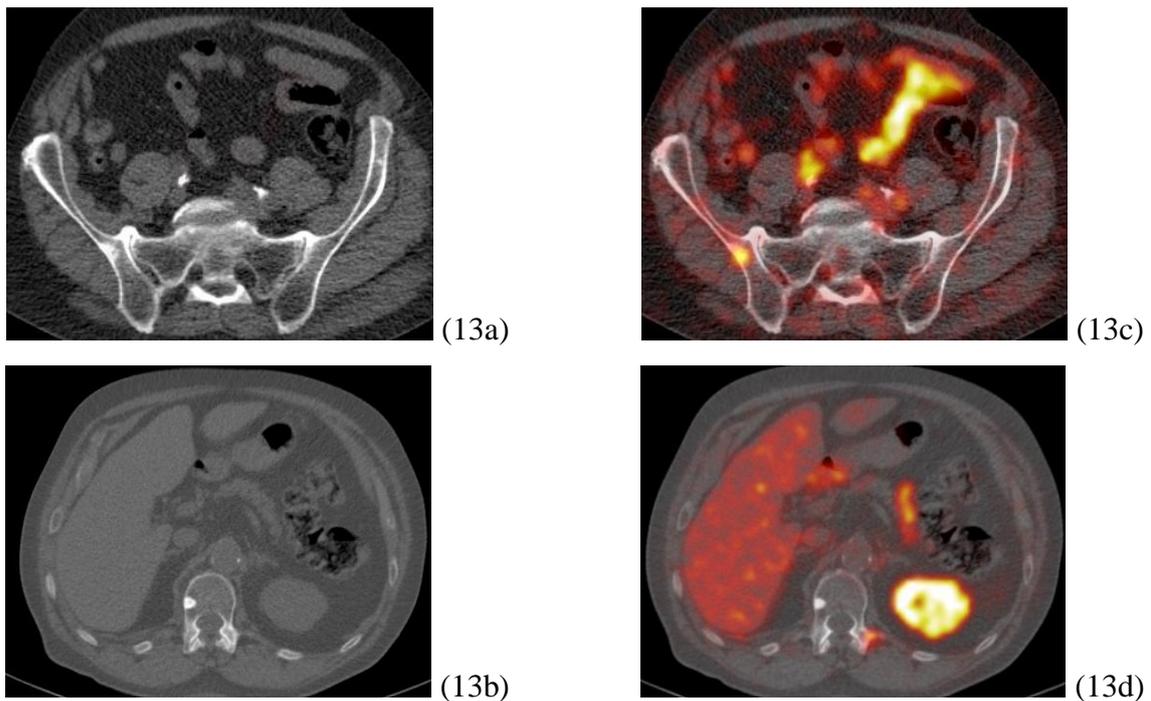


**Abbildung 12: Verminderung der Ortsauflösung**

modifiziert nach [100]

Seitlich auftreffende  $\gamma$ -Quanten ( $\gamma$ ) werden von mehreren Detektoren (schraffiert) registriert, wodurch die Ortsauflösung vermindert wird.

Aufgrund der limitierten Ortsauflösung der PET können Traceranreicherungen meist nur ungenügend anatomischen Strukturen zugeordnet werden. Deswegen wurden Hybridsysteme erfunden, in denen die PET und morphologisch besser auflösende konventionelle Bildgebungsmodalitäten wie die CT hintereinander ohne Umlagerung des Patienten gefahren werden können. Somit kann eine Zuordnung der funktionellen Informationen der PET mit den in der CT dargestellten morphologischen Strukturen erfolgen. Wie Abbildung 13 veranschaulicht, stellt dies einen deutlichen Vorteil in der Diagnostik und damit verbunden auch in der Therapieplanung unter anderem von Prostatakarzinompatienten dar. [98-100]



**Abbildung 13: Informationsgewinn durch die Kombination von PET und CT**

In der CT (13a) ist im rechten Os ileum morphologisch eine hyperdense osteoplastische Läsion abgrenzbar. Diese ist vergleichbar mit der in der CT (13b) darstellbaren hyperdensen osteoplastischen Läsion im ersten Lendenwirbelkörper des gleichen Patienten. Erst die funktionelle Darstellung zeigt durch eine Mehranreicherung des Tracers in der dazugehörigen PET (13c), dass die Läsion in Os ileum wahrscheinlich eine aktive Metastase ist. Die Läsion im ersten Lendenwirbelkörper hingegen zeigt in der entsprechenden PET (13d) keine Mehranreicherung des Tracers und ist dem entsprechend keine aktive Metastase, sondern eher ein Metastase im Heilungsprozess.

Neben der geringen Ortsauflösung gibt es noch einige weitere Störfaktoren, die zur Verminderung der Bildqualität führen. Zum Beispiel werden durch Streuung und Absorption weniger  $\gamma$ -Quanten detektiert, als eigentlich bei Annihilationsstrahlungen entstanden sind. Diesen Effekt nennt man auch Schwächung. Da Annihilationsstrahlungen in Körperregionen nahe der Detektoren eine geringere Schwächung erfahren als Zerfälle in der Körpermitte, benötigt man eine Schwächungskorrektur, die bei Hybridsystemen wie der PET/CT über die konventionelle CT erfolgt. Neben der Schwächung gibt es noch viele weitere Störfaktoren, die sich negativ auf die Bildqualität auswirken. Durch den Einsatz verschiedener Rechenalgorithmen und neuerer Techniken wird versucht den Einfluss der Störfaktoren auf die Bildqualität möglichst gering zu halten. [98-100]

### **PSMA als Zielstruktur für radioaktive Tracer**

Bei der PSMA-PET wird als Zielstruktur, an der der radioaktiv markierte Tracer bindet, das PSMA verwendet [101]. Als transmembranäres Glycoprotein des Typs 2 wird das PSMA physiologisch in verschiedenen Geweben des Körpers, wie beispielsweise im Duodenumepithel

oder in den Nierentubuli, exprimiert [102, 103]. In diesen fungiert es unter anderem als Folathydrolase und Glutamatcarboxypeptidase II [102, 103]. Die Funktion von dem PSMA in der Prostata ist bis jetzt unbekannt [101, 103]. Zudem kommt es auch in einigen anderen Tumoren wie zum Beispiel dem Nierenzellkarzinom vor und könnte zukünftig in deren Diagnostik auch eine Rolle spielen [104]. Hauptsächlich wird es aber in der Prostata und in den meisten Adenokarzinomen der Prostata sowie deren Metastasen exprimiert [101, 102]. Zudem konnten mehrere Studien zeigen, dass die Expression von PSMA, als Zielstruktur des Tracers, in fortgeschrittenen Tumorstadien zunimmt [101, 102, 105, 106]. Des Weiteren erfolgt nach der Bindung des Tracers an das PSMA eine Clathrin-vermittelte Endozytose [101, 103]. Diese führt zu einer vermehrten Anreicherung des Tracers in den intrazellulär gelegenen Endosomen, was mit einer Verbesserung der Bildqualität einhergeht [101, 103]. Diese günstigen Eigenschaften qualifizieren es als eine mögliche Targetstruktur von Tracern in der Prostatakarzinombildgebung [101]. Jedoch ist zu beachten, dass sich bis zu 5 % der Läsionen des Prostatakarzinoms in der PET PSMA-negativ darstellen [13].

### **PSMA-Liganden als Tracer in der Prostatakarzinombildgebung**

Um die Sensitivität, die Spezifität und die Detektionsrate von Primärtumoren und Metastasen in der PET/CT zu steigern, wird nach immer neuen Tracern, die spezifischer an das PSMA und somit an die malignen Zellen binden, gesucht [99, 107]. Im Laufe der Zeit wurden Antikörper entwickelt, die eine hohe Affinität sowie Spezifität für intra- und extrazelluläre Domänen des PSMA aufweisen [99, 107]. Jedoch besitzen sie aufgrund ihres hohen Molekulargewichts eine langsame Pharmakokinetik [99, 107]. Insbesondere durch die langsame Elimination aus dem umgebenden Gewebe und dem Blutkreislauf kann es Tage dauern, bis ein ausreichender Karzinom-Hintergrund-Kontrast für die Bildgebung erreicht werden kann [99, 107]. Niedermolekulare PSMA-Liganden hingegen weisen neben einer hohen Affinität und Spezifität auch eine schnelle Pharmakokinetik auf [99, 107]. Sie reichern sich sowohl nach kurzer Zeit im Zielgewebe an und werden zudem schnell aus anderen Geweben eliminiert, sodass schon früh nach Injektion des Radiotracer ein guter Karzinom-zu-Hintergrund-Kontrast entsteht [99, 107]. Die PSMA-Liganden binden an die extrazelluläre enzymatisch aktive Region des PSMA, die sowohl zwei Zinkionen, eine Bindungsstelle für Glutamat sowie eine argininreiche, nicht pharmakophore, hydrophobe Bindungsstelle enthält [99, 106, 107]. Die Tracer besitzen deswegen optimaler Weise eine zinkbindende Struktur, einen hydrophoben Anteil und Glutamat beziehungsweise eine Glutamat-ähnliche Struktur [99, 107]. Es wurden bisher unter anderem

Phosphonate, Phosphoramidite, Thiole und Cystein- oder Lysin-abgeleitete harnstoffbasierte PSMA-Liganden entwickelt [99, 107].

### **$^{68}\text{Ga}$ -HBED-CC-PSMA als PSMA-PET/CT-Tracer**

Unter den niedermolekularen PSMA-Liganden haben sich vor allem die mit dem Radionuklid  $^{68}\text{Ga}$  markierten und von Lysin abgeleiteten harnstoffbasierten Liganden durchgesetzt [13, 99]. Ein bekannter Vertreter dieser Gruppe ist der PSMA-Ligand Glu-NH-CO-NH-Lys [99, 108]. An diesen wird mittels des Chelators N,N'-Bis[2-hydroxy-5-(carboxyethyl)benzyl]-ethylenediamin-N,N'-diessigsäure (HBED-CC) das Radionuklid  $^{68}\text{Ga}$  chelatisiert [108]. Der nun entstandene Tracer wird im Folgenden als  $^{68}\text{Ga}$ -HBED-CC-PSMA bezeichnet [99]. Der PSMA-Ligand des  $^{68}\text{Ga}$ -HBED-CC-PSMA bindet in vivo an die Bindungstaschen des PSMA [108]. Nach der Bindung wird der Tracer internalisiert und reichert sich überwiegend in PSMA-exprimierenden Geweben und so vor allem in Prostatakarzinomzellen an [108, 109]. Der PSMA-Expression entsprechend zeigt  $^{68}\text{Ga}$ -HBED-CC-PSMA vor allem eine physiologische Anreicherung in den Nieren und den Speicheldrüsen [102, 109]. In geringerem Maße reichert der Tracer auch in den Tränendrüsen, im Dünndarm, in der Leber und der Milz an [109]. Dies könnte auf die Traceraktivität im Blut zurückzuführen sein [109]. Die Lokalisation des Tracers kann durch den Zerfall des Radionuklids  $^{68}\text{Ga}$  in der PET sichtbar gemacht werden [99].

### **Herstellung des Radionuklids $^{68}\text{Ga}$**

Das für das  $^{68}\text{Ga}$ -HBED-CC-PSMA genutzte  $^{68}\text{Ga}$  wird häufig als Radionuklid in Tracern genutzt. Ein Grund dafür ist seine relativ gute Verfügbarkeit und verhältnismäßig simple Radiomarkierungschemie. Denn  $^{68}\text{Ga}$  wird nicht in einem Zyklotron gewonnen, sondern entsteht beim natürlichen Zerfall von  $^{68}\text{Germanium}$  ( $^{68}\text{Ge}$ ). Dazu ist in einem  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Generator das Mutternuklid  $^{68}\text{Ge}$  als Derivat beispielsweise auf Titaniumdioxid oder Zinndioxid immobilisiert.  $^{68}\text{Ge}$  zerfällt mit einer Halbwertszeit von 271 Tagen langsam in das Tochternuklid  $^{68}\text{Ga}$ , welches andere chemische Eigenschaften besitzt. Es kann dadurch mit Salzsäure vom Trägermaterial der Säule ausgewaschen und mittels weiterer Reaktionen gereinigt werden. [99, 110]

### **SUVmax als Maß für die Traceraufnahme**

Zur Quantifizierung der Anreicherung eines Tracers in einer bestimmten Läsion mittels der PET wird der dimensionslose „standardized uptake value“ (SUV) verwendet. Wie in Abbildung 14 gezeigt, misst man zur Berechnung des SUV die zerfallskorrigierte Aktivitätskonzentration in einer selbstbestimmten region of interest (ROI). Diese gemessene Aktivitätskonzentration setzt man ins Verhältnis mit dem Patientenvolumen und der insgesamt applizierten und

zerfallskorrigierten Traceraktivität. Das Patientenvolumen kann aus dem Patientengewicht unter Annahme, dass die Dichte ungefähr 1 g/ml beträgt, berechnet werden. Zur Evaluation der Traceranreicherung wird zudem auch der maximale SUV (SUV<sub>max</sub>) genutzt. Für dessen Berechnung wird die höchste Aktivitätskonzentration in einer vorher bestimmten ROI verwendet. Der mittlere SUV ist hingegen der Durchschnitt aus den SUV einer ROI. [13, 99, 111, 112]

$$\text{SUV} = \frac{\text{Aktivitätskonzentration (kBq} \times \text{ml}^{-1}) \times \text{Patientenvolumen (ml)}}{\text{applizierte Traceraktivität (kBq)}}$$

**Abbildung 14: Gleichung zur Berechnung des SUV**

modifiziert nach [112]

Der SUV einer ROI ergibt sich aus der in einer ROI gemessenen Aktivitätskonzentration, die mit dem Patientenvolumen und der insgesamt applizierten Traceraktivität ins Verhältnis gesetzt wird.

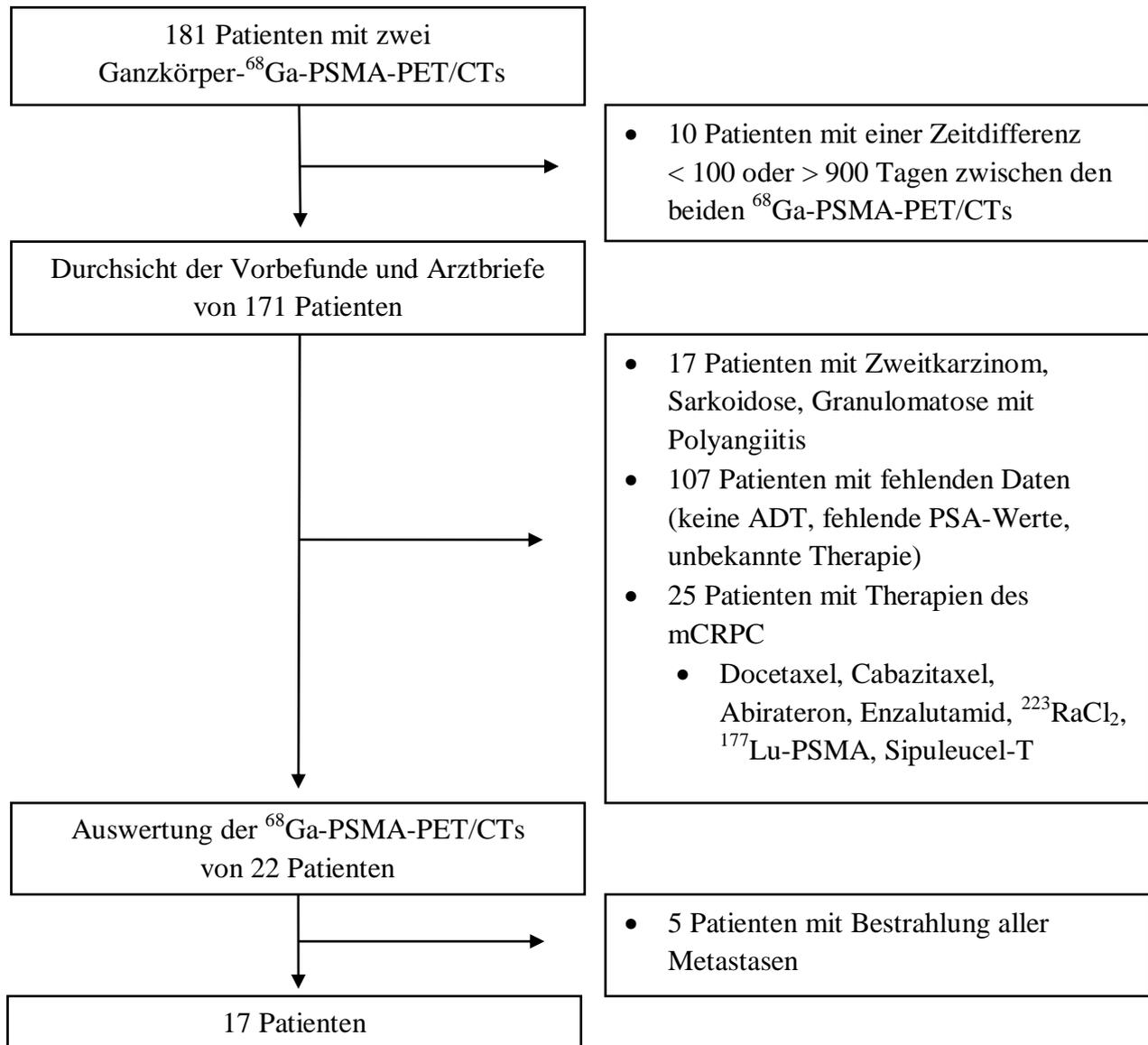
kBq = Kilobequerel

## 2.2 Ein- und Ausschlusskriterien für die Patientenauswahl

Insgesamt wurden 181 Patienten retrospektiv untersucht, die im Zeitraum zwischen Oktober 2013 und Oktober 2017 zwei Ganzkörper-<sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CTs im Abstand von mindestens 100 und maximal 900 Tagen im Institut für Radiologie der Charité erhielten. Zudem mussten die Patienten mit einer medikamentösen ADT zwischen den zwei <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CTs therapiert werden. Diese konnte sowohl vor der ersten als auch nach der ersten <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT beginnen und sollte bis zur zweiten <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT fortgesetzt werden. Wir untersuchten in der ersten <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT sowohl kastrationsnaive als auch kastrationssensitive Patienten. Der Einfachheit halber werden diese im Rahmen der Dissertation als kastrationssensitiv zusammengefasst. Des Weiteren sollten die PSA-Werte zum Zeitpunkt der ersten und zweiten <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT vorliegen, wobei eine zeitliche Abweichung von 90 Tagen toleriert wurde. PSA-Werte, die in dem jeweiligen <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT-Befund als aktuell bezeichnet wurden, fanden ebenfalls Berücksichtigung. Alle eingeschlossenen Patienten mussten mindestens 18 Jahre alt sein.

Ausgeschlossen wurden alle Patienten mit einem bekannten Zweitkarzinom oder einer anderen Erkrankung, die eine exakte Zuordnung der Metastasen zum Prostatakarzinom unmöglich machte. Zudem wurde jeder Patient, der eine in der aktuellen deutschen Leitlinie empfohlene Therapieform des mCRPC vor dem ersten <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT oder im Zeitraum der beiden <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CTs erhielt, ausgeschlossen, um nur Patienten mit mCSPC zu betrachten. Des Weiteren berücksichtigten wir keine Metastasen in der Analyse, die mit einer anderen Therapieform als einer medikamentösen ADT behandelt wurden. Dementsprechend wurden alle

Patienten mit einer systemischen Chemotherapie oder Patienten, die allein Metastasen aufwiesen, die möglicherweise lokal bestrahlt oder operiert wurden, ausgeschlossen. Wie in Abbildung 15 gezeigt, konnten von den 181 Patienten durch unsere Ein- und Ausschlusskriterien insgesamt 17 Patienten eingeschlossen werden.

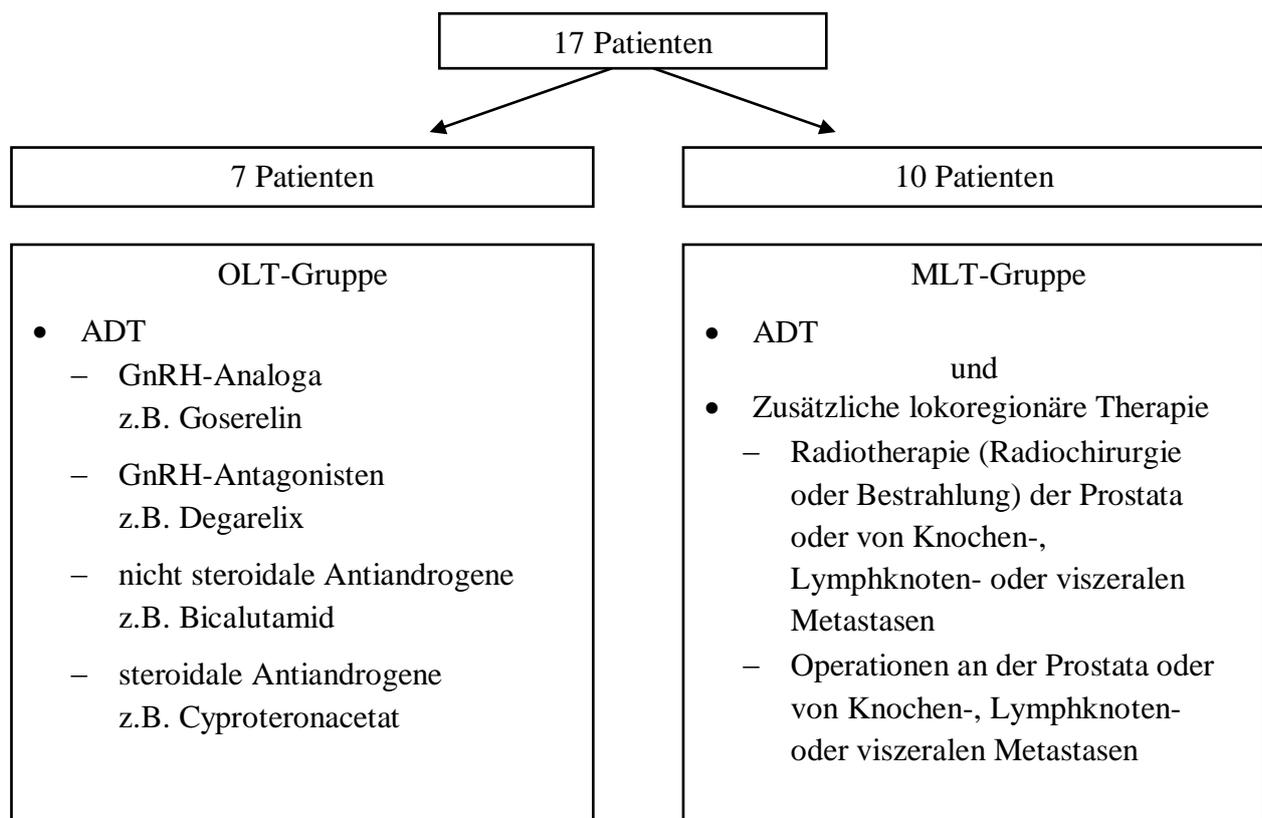


**Abbildung 15: Darstellung des Studiendesigns und der Ein- und Ausschlusskriterien**  
Dieses Schema zeigt die Entstehung der untersuchten Studienpopulation.

### 2.3 Gruppeneinteilung nach Therapien

Zur Bestimmung der Therapieantwort mittels  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT auf die ADT wurden 17 Patienten analysiert. Um den Einfluss der lokoregionären Therapie dabei zu untersuchen, wurden die Patienten in Abhängigkeit der zwischen den beiden  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT erhaltenen Therapien zusätzlich in zwei Subgruppen eingeteilt. Die genauen Kriterien für die Zuordnung in

die OLT-Gruppe, die nur mit einer ADT therapiert wurde, oder die MLT-Gruppe, die sowohl eine ADT und eine lokoregionäre Therapie erhielt, sind in Abbildung 16 dargestellt. Es sei an dieser Stelle explizit darauf hingewiesen, dass die Patienten der MLT-Gruppe zusätzlich zur ADT eine Operation, Bestrahlung oder Radiochirurgie eines Lokalrezidivs oder der Fernmetastasen erhielten. Die von dieser lokoregionären Therapie gezielt oder durch die örtliche Nähe möglicherweise beeinflussten Metastasen wurden jedoch nicht in die weitere Analyse mit einbezogen. Somit wurden nur Metastasen berücksichtigt, die durch eine alleinige ADT therapiert wurden oder die zwischen den beiden  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs neu auftraten.



**Abbildung 16: Kriterien der Gruppenzuordnung in OLT- und MLT-Gruppe**

Dieses Schema zeigt die Kriterien zur Einteilung der Studienpopulation in die OLT- und die MLT-Gruppe.

## 2.4 Aufnahmeprotokoll der $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT

Jeder unserer eingeschlossenen Patienten erhielt zwei  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs, die wir retrospektiv auswerteten. Für die PET wurde als Tracer  $^{68}\text{Ga}$ -HBED-CC-PSMA (ABX GmbH, Radeberg, advanced biochemical compounds, Deutschland) verwendet. Das Radionuklid  $^{68}\text{Ga}$  wurde in einem  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Generator (Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH, Berlin, Deutschland) gewonnen. In der Tabelle 5 sind sowohl die injizierte radioaktivmarkierte Tracerdosis als auch die Zeit zwischen Tracerinjektion und PET-Emissionsmessung der ersten und zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT dargestellt.

**Tabelle 5: Tracerdosis und Injektionszeit in der ersten und zweiten <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT**

Diese Tabelle zeigt jeweils den Median und die Interquartilabstände für die verwendete Tracerdosis und die Zeit zwischen Tracerinjektion und PET-Emissionsmessung für die erste und zweite <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT. Median (Interquartilabstand), MBq = Megabequerel

<b>Kenngößen</b>	<b>1. <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT</b>	<b>2. <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT</b>	<b>p-Wert</b>
<b>radioaktivmarkierte Tracerdosis in MBq</b>	109 (96; 133)	133 (110; 137)	0,156
<b>Zeit zwischen Tracerinjektion und PET-Emissionsmessung in min</b>	69 (40; 107)	68 (48; 91)	0,48

Für die PET wurde der Gemini TF 16 Astonish PET/CT Scanner (Philips Health Systems) mit 3D-Akquisition genutzt, dessen Kenngößen in Tabelle 6 dargestellt sind. Die <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT wurde jeweils von der Schädelbasis bis zur Mitte der Femura gefahren. Mithilfe des voreingestellten Rekonstruktionsalgorithmus der Software wurden axiale, sagittale und koronare Schichten generiert. Zur Schwächungskorrektur und Fusion mit der PET wurde eine unmittelbar zuvor gefahrene low-dose-CT verwendet. Einigen Patienten wurde vorher ein Kontrastmittel (Ultravist® 370, Bayer Schering Pharma, Berlin, Deutschland) injiziert. Insgesamt sind 24 der 34 untersuchten CTs (71 %) mit Kontrastmittel durchgeführt worden.

**Tabelle 6: Kenngößen des Gemini TF PET/CT Scanners**

Diese Tabelle zeigt die Charakteristika des für die Untersuchungen verwendeten PET/CT-Scanners. kVp = Kilovolt peak, mAs = Milliamperesekunde

<b>Kenngöße</b>	<b>Gemini TF 16 Astonish PET/CT Scanner von Philips Health Systems</b>
<b>Röhrenspannung</b>	120 kVp
<b>Röhrenstrom-Zeit-Produkt</b>	30 - 40 mAs
<b>Pitch</b>	0.812
<b>Schichtdicke</b>	5 mm
<b>Rotationszeit</b>	0,4 s
<b>PET-Scandauer pro Bettposition</b>	1,5 min mit 50% Überlappung
<b>Größe der Matrix</b>	144 x 144
<b>Größe der isotropischen Voxel</b>	4 mm <sup>3</sup>
<b>Rekonstruktionsincrement</b>	3,5 mm

## 2.5 Auswertung der metabolischen Therapieantwort mittels $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT

Alle  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs wurden mittels Visage 7.1 (Visage Imaging GmbH, Berlin, Deutschland) durch zwei Personen, von denen einer Facharzt für Nuklearmedizin war, unabhängig voneinander analysiert und in einer Konsenskonferenz besprochen.

In der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT wurden Lokalrezidive der Prostata sowie Lymphknoten-, Knochen- und viszerale Metastasen getrennt voneinander untersucht. Es wurden für die Analyse sowohl die metabolischen Informationen aus der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET als auch die morphologischen Informationen aus der CT berücksichtigt. Für eine standardisierte Betrachtung wurde der SUV anfangs zwischen 10 und 50 skaliert. Zur Messung der Traceranreicherung wurde mittels einer 3D-ROI der SUVmax einer möglichen Läsion bestimmt. Der gemessene SUVmax musste doppelt so hoch wie die Blutpoolaktivität sein, damit eine Traceranreicherung als Läsion gewertet wurde. Die Bestimmung der Blutpoolaktivität erfolgte mittels einer 2 x 2 x 2 cm 3D-ROI, die über die thorakale Aorta descendens des Patienten in der axialen Schnittebene gelegt wurde, um den dortigen SUVmax zu bestimmen. [111]

Für die Bestimmung der Anzahl der Metastasen wurden alle Läsionen des jeweiligen Patienten betrachtet. Somit wurden auch Metastasen berücksichtigt, die zwischen den  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs zusätzlich zur ADT mit einer lokoregionären Therapie behandelt wurden. Als Ziel- oder Nicht-Zielläsionen wurden hingegen nur Läsionen gewertet, die in der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT neu auftraten oder Läsionen, die zwischen den beiden  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs nur mittels einer ADT behandelt wurden und nicht im Bestrahlungsfeld oder Operationsfeld lagen. Von den verbliebenen Läsionen wurden in der ersten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT je fünf gut reproduzierbar zu messende Läsionen mit dem jeweils höchsten SUVmax als Zielläsion ausgewählt. Dabei wurden pro Läsionsart maximal zwei Läsionen berücksichtigt. Alle anderen Läsionen wurden als Nicht-Zielläsion betrachtet. Die fünf Zielläsionen wurden in der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT aufgesucht und von den gleichen Läsionen der SUVmax bestimmt. Den Empfehlungen von PERCIST 1.0 folgend, wurden zuerst die SUVmax aller gemessenen Zielläsionen der ersten beziehungsweise alle der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT pro Patient jeweils summiert. Die relative Änderung der summierten SUVmax wurde dann in die Bestimmung der Therapieantwort mit einbezogen. In Anlehnung an PERCIST 1.0 wurde die in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT ermittelte metabolische Therapieantwort auf die ADT, wie in Tabelle 7 gezeigt, in verschiedene Kategorien eingeteilt. [111]

**Tabelle 7: Einteilung der metabolischen Therapieantwort**

Die metabolische Therapieantwort ergab sich aus der Auswertung der ersten und zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT und wurde nach den in dieser Tabelle gezeigten modifizierten PERCIST 1.0 eingeteilt [111].

<b>metabolische Therapieantwort</b>	<b>Kriterien</b>
<b>komplette Remission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>keine Ziel- oder Nicht-Zielläsionen vorhanden</li> </ul>
<b>partielle Remission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>keine neuen Ziel- oder Nicht-Zielläsionen und</li> <li>Abfall der Summe der SUVmax aller gemessenen Zielläsionen um <math>\geq 30\%</math> und <math>\geq 0,8</math></li> </ul>
<b>stabile Erkrankung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>keine neuen Ziel- oder Nicht-Zielläsionen und</li> <li>Anstieg der Summe der SUVmax aller gemessenen Zielläsionen um <math>&lt; 30\%</math> oder <math>&lt; 0,8</math> und</li> <li>Abfall der Summe der SUVmax aller gemessenen Zielläsionen um <math>&lt; 30\%</math> oder <math>&lt; 0,8</math></li> </ul>
<b>Progression</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Auftreten einer neuen Ziel- oder Nicht-Zielläsion oder</li> <li>Anstieg der Summe der SUVmax aller gemessenen Zielläsionen um <math>\geq 30\%</math> und <math>\geq 0,8</math></li> </ul>

## 2.6 Auswertung der morphologischen Therapieantwort mithilfe der CT

Ein verblindeter Radiologe analysierte die low-dose-CTs, die im Rahmen der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT aufgenommen wurde, ohne Zuhilfenahme der jeweiligen PET ebenfalls in Visage 7.1 (Visage Imaging GmbH, Berlin, Deutschland). In der Analyse der CT-Daten wurden ebenfalls zwischen Lokalrezidiven der Prostata sowie Lymphknoten-, Knochen- und viszerale Metastasen differenziert [77]. Zudem wurden Lokalrezidive, Knochen- und viszerale Metastasen auch als nicht-nodale Läsionen zusammengefasst [77].

Als Läsion wurden alle Lymphknoten betrachtet, die einen Kurzachsendurchmesser (SAD)  $\geq 10$  mm und bei pelvin gelegenen Lymphknoten  $\geq 8$  mm aufwiesen [77, 113]. Als Lokalrezidiv wurde eine inhomogene Gewebsvermehrungen in der Prostataloge gewertet. Als Weichteilmetastasen wurden hypodense oder hyperdense Rundherde in für das Prostatakarzinom typischen Lokalisationen betrachtet. Sowohl osteoplastische als auch osteolytische Herde wurden als Knochenmetastasen gewertet.

Als Ziel- oder Nicht-Zielläsionen zählten nur Läsionen, die in der zweiten CT neu auftraten oder Läsionen, die nur mittels ADT therapiert wurden. Läsionen, die schon in der ersten CT innerhalb

von Bestrahlungs- und Operationsfeldern lagen, wurden nicht analysiert. Als Zielläsionen wurden nach RECIST 1.1 nur Lymphknoten berücksichtigt, deren Kurzachsensdurchmesser größer als 15 mm waren. Es wurden in der ersten CT die zwei Lymphknotenmetastasen mit dem jeweils größten SAD ermittelt und vermessen. Die gleichen Läsionen wurden auch in der zweiten CT aufgesucht und vermessen. Alle anderen Lymphknoten-Läsionen wurden als Nicht-Zielläsion betrachtet. Bei nicht-nodalen Läsionen wurden jeweils die zwei Zielläsionen mit dem größten Längsachsensdurchmesser (LAD) gemessen, der mindestens 10 mm betragen musste. Die gleichen Zielläsionen wurden dann in der zweiten CT aufgesucht und vermessen. Die anderen Läsionen wurden ebenfalls als Nicht-Zielläsion betrachtet. Generell wurden osteoplastische Knochenmetastasen RECIST 1.1 folgend immer als nicht messbare Läsion und somit als Nicht-Zielläsion betrachtet. Neu aufgetretene osteoplastische Knochenherde können sowohl ein Heilungsprozess als auch eine Metastase darstellen. Neue osteoplastische Läsionen galten deswegen nur bei einer biochemisch stabilen Erkrankung oder Progression als neue Läsion und wurden nur dann als morphologische Progression gewertet. [77]

Für die Abschätzung der morphologischen Therapieantwort wurden für jeden Patienten die SAD und LAD aller gemessenen Zielläsionen jeweils für die erste und zweite CT summiert und die relative Änderung der Summen bewertet. Angelehnt an RECIST 1.1 wurden die in Tabelle 8 dargestellten Kriterien zur Einteilung der morphologischen Therapieantwort verwendet. [77]

**Tabelle 8: Einteilung der morphologischen Therapieantwort**

Die morphologische Therapieantwort ergab sich aus der Auswertung der ersten und zweiten CT und wurde nach den in dieser Tabelle gezeigten modifizierten RECIST 1.1 eingeteilt [77].

LN = Lymphknotenmetastasen

<b>morphologische Therapieantwort</b>	<b>Kriterien</b>
<b>komplette Remission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kein Vorhandensein von Ziel- oder Nicht-Ziel-Läsionen oder nicht analysierter Läsionen im Bestrahlungs- oder Operationsfeld und</li> <li>• Normalisierung der PSA-Werte</li> </ul>
<b>partielle Remission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine neuen Läsionen und</li> <li>• Abfall der Summe der SAD von LN und LAD von nicht-nodalen Läsionen aller gemessenen Zielläsionen um <math>\geq 30\%</math></li> </ul>
<b>stabile Erkrankung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine neuen Läsionen und</li> <li>• Anstieg der Summe der SAD von LN und LAD von nicht-nodalen Läsionen aller Zielläsionen um <math>&lt; 20\%</math> oder <math>&lt; 5\text{ mm}</math> oder</li> <li>• Abfall der Summe der SAD von LN und LAD von nicht-nodalen Läsionen aller gemessenen Zielläsionen um <math>&lt; 30\%</math> oder</li> <li>• keine Zielläsionen aber Vorhandensein von Nicht-Zielläsionen oder nicht analysierter Läsionen im Bestrahlungs- oder Operationsfeld</li> </ul>
<b>Progression</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Auftreten einer neuen Läsion (osteoplastische Knochenmetastasen nur bei biochemisch stabiler Erkrankung oder Progression) oder</li> <li>• Anstieg der Summe der SAD von Lymphknoten und LAD von nicht-nodalen Läsionen aller gemessenen Zielläsionen um <math>\geq 20\%</math> und <math>\geq 5\text{ mm}</math></li> </ul>
<b>unauffällige CT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kein Vorhandensein von Ziel- oder Nicht-Zielläsionen oder nicht analysierter Läsionen im Bestrahlungs- oder Operationsfeld und</li> <li>• erhöhte PSA-Werte</li> </ul>

## 2.7 Auswertung der biochemischen Therapieantwort mittels der PSA-Wert-Verläufe

Für die Analyse der biochemischen Therapieantwort wurden aus den vorliegenden PSA-Wert-Verläufen nach den in Tabelle 9 dargestellten Kriterien, die entsprechenden PSA-Werte für jeden Patienten herausgesucht und analysiert.

**Tabelle 9: Kriterien für die Auswahl der PSA-Werte**

Diese Tabelle zeigt die Kriterien für die Auswahl der PSA-Werte aus den PSA-Wert-Verläufen. Die ausgewählten PSA-Werte gehen in die Analyse der Therapieantwort mit ein.

1. PSA-Wert	2. PSA-Wert	3. PSA-Wert
<ul style="list-style-type: none"> <li>PSA-Wert zum Zeitpunkt der 1. <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT ± 90 Tage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bei steigenden/fallenden PSA-Werten der niedrigste/höchste PSA-Wert innerhalb von 200 Tagen vor der 2. <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT ansonsten</li> <li>der zeitlich dichteste PSA-Wert an der 2. <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PSA-Wert zum Zeitpunkt der 2. <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT ± 90 Tage</li> </ul>

Die biochemische Antwort auf die ADT zwischen der ersten und zweiten <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT wurde durch die prozentuale Änderung des dritten im Vergleich zum zweiten PSA-Wert bestimmt. In Anlehnung an zwei Studien wurde die biochemische Therapieantwort in die in Tabelle 10 gezeigten Kategorien aufgeteilt [87, 114].

**Tabelle 10: Einteilung der biochemischen Therapieantwort**

Die biochemische Therapieantwort ergibt sich aus der Analyse des 2. und 3. PSA-Werts und wird nach den in dieser Tabelle gezeigten Kriterien eingeteilt. Diese Kriterien wurden modifiziert nach Seitz et al. und Flaig et al. [87, 114].

biochemische Therapieantwort	Kriterien
<b>komplette Remission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>3. PSA-Wert &lt; 0,2 ng/ml</li> </ul>
<b>partielle Remission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abfall des PSA-Werts ≥ 50 %</li> <li>3. PSA-Wert zwischen 0,2 - 4,0 ng/ml</li> </ul>
<b>stabile Erkrankung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abfall des PSA-Werts &lt; 50 %</li> <li>Anstieg des PSA-Werts &lt; 25 %</li> <li>3. PSA-Wert &gt; 0,2 ng/ml</li> </ul>
<b>Progression</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anstieg des PSA-Werts ≥ 25 %</li> </ul>

## 2.8 Umgang mit Patientendaten und Datenschutz

Ein Ethikvotum liegt für diese Dissertation von der Ethikkommission der Charité vor. Die Antragsnummer lautet EA1/161/19. Während der Erstellung der Dissertation wurde nach bestem Wissen die „Satzung der Charité zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis“ berücksichtigt. Zur retrospektiven Datenauswertung wurden nur in der Bilddatenbank der Charité digital gespeicherte  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs, die in der Klinik für Radiologie im Zeitraum zwischen Oktober 2013 und Oktober 2017 angefertigt wurden, berücksichtigt. Die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs waren dabei auf klinikinternen Rechnern gespeichert, zu denen nur das Personal Zugang hatte. Weiterhin wurden für jeden Patienten sämtliche Therapien vor und während des Zeitraums der zwei  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs und die PSA-Wert-Verläufe gesammelt. Des Weiteren wurde der TNM- und Gleason-Score zum Zeitpunkt der Erstdiagnose herausgesucht. Dazu wurden die in den klinikinternen digitalen Patientenakten gespeicherten Arztbriefe, Laborbefunde, Verlaufsdokumentationen, radiologischen Befunde und Anforderungen zu Hilfe gezogen. Es wurden keine Charité-externen Daten verwendet. Um die Gründe für die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs zu ermitteln, wurden die rechtfertigenden Indikationen der radiologischen Befunde ausgewertet. Die Bewertung, ob eine Veränderung des Therapieregimes stattfand, wurde anhand von Arztbriefen getroffen, in denen explizit der Befund der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT diskutiert wurde und es daraufhin zu einer im Arztbrief beschriebenen Veränderung des Therapieregimes kam. All diese Daten wurden getrennt von den persönlichen Daten in pseudonymisierter Form auf geschützten Computern gespeichert, zu denen nur die wissenschaftlichen Mitarbeiter dieser Studie Zugang hatten. Zur Pseudonymisierung wurde eine Patientenidentifikationsnummer verwendet. Nach Abschluss der Arbeit werden alle Primärdaten 10 Jahre lang in pseudonymisierter Form gespeichert. Alle anderen erhobenen Daten werden sachgerecht gelöscht.

## 2.9 Statistische Datenanalyse

Die statistische Datenauswertung erfolgte mithilfe von IBM SPSS Statistics 24.0 (IBM-Corporation, New York, Vereinigte Staaten).

Zuerst wurde auf eine Normalverteilung mittels Histogrammen und Shapiro-Wilk-Test getestet. Als Lage- beziehungsweise Streuungsmaß wurden für normalverteilte Daten jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung und für nicht normalverteilte Daten der Median und der Interquartilabstand angegeben. Bei unverbundenen quantitativ normalverteilten Merkmalen wurde der t-Test für unverbundene Stichproben verwendet. Dies betraf nur das Alter der

Patienten zum Zeitpunkt der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT. Zur statistischen Analyse unverbundener quantitativ nicht normalverteilter Merkmale wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Dazu zählten der Vergleich der OLT- und MLT-Gruppe hinsichtlich des zeitlichen Abstands zwischen der ersten und zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT und der zeitliche Abstand der PSA-Werte zur jeweiligen  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT. Bei verbundenen quantitativ nicht normalverteilten Merkmalen wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test verwendet. Dies betraf die injizierte Tracerdosis und die Zeit zwischen der Tracerinjektion und der PET-Emissionsmessung im Vergleich zwischen den beiden  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs. Zur statistischen Analyse der kategorialen unverbundenen Merkmale wurden absolute und relative Häufigkeiten und der exakte Test nach Fisher verwendet. Darunter fielen der Vergleich zwischen der MLT- und OLT-Gruppe hinsichtlich der zur Erstdiagnose vorliegenden TNM- und Gleason-Scores, der Anzahl der Metastasen in beiden  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs, der unterschiedlichen Therapieformen zwischen beiden  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs und der Konkordanzrate zwischen den morphologischen, biochemischen und metabolische Therapieantworten. Bei der Analyse von verbundenen kategorialen Merkmalen wurde der McNemar-Test verwendet. Dazu zählte der Vergleich der Konkordanzrate der biochemischen und morphologischen Therapieantwort mit der Konkordanzrate der biochemischen und metabolischen Therapieantwort. Von einer statistischen Signifikanz wurde bei einem p-Wert  $< 0,05$  ausgegangen, der aufgrund der geringen Stichprobengröße stets als exakte zweiseitige Signifikanz angegeben wurde.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Gruppenzuordnung der Patienten

Alle der 17 untersuchten Patienten erhielten zwischen den beiden  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs eine ADT. Während dieses Zeitraums bekamen jeweils zwei Patienten der MLT- und der OLT-Gruppe mindestens zwei Präparate mit unterschiedlichem Wirkmechanismus. Wie in Tabelle 11 dargestellt, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der OLT- und MLT-Gruppe im Bezug auf die Einnahme unterschiedlicher Wirkstoffgruppen zur ADT.

**Tabelle 11: ADT in der Studienpopulation**

Diese Tabelle zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten der verschiedenen Wirkstoffgruppen zur ADT in der gesamten Studienpopulation. Dies ist ebenfalls für die MLT- und OLT-Gruppe dargestellt und wurde auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen durch den exakten Test nach Fisher untersucht.

absolute (relative) Häufigkeit

ADT	gesamte Population	MLT-Gruppe	OLT-Gruppe	p-Wert
<b>GnRH-Agonisten</b>	6 (35 %)	4 (40 %)	2 (29 %)	1,000
<b>GnRH-Antagonisten</b>	8 (41 %)	4 (40 %)	4 (57 %)	0,637
<b>nicht-steroidale Antiandrogene</b>	8 (47 %)	5 (50 %)	3 (43 %)	1,0
<b>steroidale Antiandrogene</b>	1 (6 %)	-	1 (14 %)	0,421

Diese 17 Patienten wurden anhand der zwischen den zwei  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs erhaltenen Therapien in Subgruppen aufgeteilt. So konnten 10 Patienten der MLT-Gruppe und die restlichen 7 Patienten der OLT-Gruppe zugeordnet werden. Eine Übersicht über alle Patientendaten ist in den Tabellen 23 und 24 im Anhang zu finden. Welche zusätzlichen lokoregionären Therapien die Patienten der MLT-Gruppe zwischen den beiden  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs erhielten, ist in Tabelle 12 aufgeführt. Mehr als eine zusätzliche lokoregionäre Therapie bekamen vier Patienten der MLT-Gruppe. Zusätzlich erhielten je zwei Patienten der OLT- und MLT-Gruppe zwischen den beiden  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs eine Gynäkomastieprophylaxe. Außerdem wurde je ein Patient der OLT- und der MLT-Gruppe währenddessen mit Bisphosphonaten therapiert. Ansonsten fanden keine weiteren Therapien zwischen den  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs statt.

**Tabelle 12: Zusätzliche lokoregionäre Therapien der MLT-Gruppe**

Diese Tabelle zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten der lokoregionären Therapien, die die Patienten zusätzlich zur ADT zwischen dem ersten und zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT erhielten.

absolute (relative) Häufigkeit, Radiotherapie = Bestrahlung oder Radiochirurgie

<b>zusätzliche Therapien</b>	<b>MLT-Gruppe</b>
<b>Radiotherapie der Knochenmetastasen</b>	5 (50 %)
<b>Radiotherapie der Lymphknotenmetastasen</b>	4 (40 %)
<b>Radiotherapie der Prostata</b>	3 (30 %)
<b>Lymphadenektomie</b>	2 (20 %)
<b>Operation viszeraler Metastasen</b>	1 (10 %)

### 3.2 Demografische und klinische Charakteristika der Gruppen

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT lag bei 72 Jahren und unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant ( $p = 0,433$ ). Der mediane Abstand zwischen den beiden  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs lag insgesamt bei 268 Tagen und war in der OLT-Gruppe signifikant kürzer als in der MLT-Gruppe ( $p = 0,001$ ). Zwischen der OLT- und MLT-Gruppe gibt es keinen signifikanten Unterschied im Bezug auf die zeitlichen Abstände zwischen den PSA-Wert-Messungen und den  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs. Da auch PSA-Werte, die in den radiologischen Befunden als aktuell bezeichnet wurden, analysiert wurden, ist bei 14 von 51 betrachteten PSA-Werten die exakte zeitliche Zuordnung nicht möglich. Die genauen Daten für jede Gruppe sind in der Tabelle 13 dargestellt.

Zudem gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der prognostisch relevanten TNM-Score-Kategorien zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Die genaue Patientenverteilung ist in Tabelle 14 gezeigt.

**Tabelle 13: Gruppencharakteristika**

Diese Tabelle zeigt zum einen das Alter der gesamten Studienpopulation in Jahren zum Zeitpunkt der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT. Dies ist ebenfalls für die MLT- und OLT-Gruppe dargestellt und wurde auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen durch den t-Test für unverbundene Stichproben geprüft. Des Weiteren sind die zeitlichen Abstände zwischen den PSA-Wert-Messungen und den  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs in Tagen für die gesamte Studienpopulation dargestellt. Dies ist auch für die MLT- und OLT-Gruppe gezeigt und wurde auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen jeweils durch den Mann-Whitney-U-Test untersucht.

normalverteilte Daten: Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung,

nicht normalverteilte Daten: Median (Interquartilabstand)

Gruppencharakteristika	gesamte Population	MLT-Gruppe	OLT-Gruppe	p-Wert
Alter zum Zeitpunkt der 2. $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT	72 $\pm$ 7	71 $\pm$ 7	74 $\pm$ 8	0,433
Abstand zwischen der 1. und 2. $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT	268 (211; 472)	442 (265; 584)	205 (186; 224)	0,001
Abstand zwischen 1. PSA-Wert und 1. $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT	11 (-17; 21)	-1 (-24; 20)	16 (-5; 63)	0,248
Abstand zwischen 2. PSA-Wert und 2. $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT	-177 (-216; -152)	-169 (-251; -119)	-181 (-221; -167)	0,758
Abstand zwischen 3. PSA-Wert und 2. $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT	-18 (-28; 2)	-19 (-40; -3)	-11 (-26; 21)	0,476

**Tabelle 14: Verteilung der Studienpopulation auf die Kategorien des TNM-Scores**

Diese Tabelle zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten des Vorkommens der einzelnen TNM-Score-Kategorien in der gesamten Studienpopulation zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Dies ist ebenfalls für die MLT- und OLT-Gruppe dargestellt und wurde auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen durch den exakten Test nach Fisher geprüft.

absolute (relative) Häufigkeit

TNM-Score	gesamte Population	MLT-Gruppe	OLT-Gruppe	p-Wert
<b>T1</b>	1 (8 %)	1 (12 %)	-	1,000
<b>T2</b>	3 (25 %)	2 (25 %)	1 (25 %)	1,000
<b>T3</b>	6 (50 %)	4 (50 %)	2 (50 %)	1,000
<b>T4</b>	2 (18 %)	1 (12 %)	1 (25 %)	1,000
<b>N0</b>	5 (42 %)	4 (50 %)	1 (25 %)	0,576
<b>N1</b>	7 (58 %)	4 (50 %)	3 (75 %)	0,576
<b>M0</b>	9 (75 %)	7 (87 %)	2 (50 %)	0,236
<b>M1</b>	3 (25 %)	1 (12 %)	2 (50 %)	0,236
<b>fehlende Patientendaten</b>	5	2	3	-

Zusätzlich ist in Tabelle 15 für die gesamte Studienpopulation der jeweilige Gleason-Score zum Zeitpunkt der Erstdiagnose dargestellt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der MLT- und OLT-Gruppen in der Zuordnung zu den ebenfalls prognostisch relevanten Gleason-Score-Kategorien.

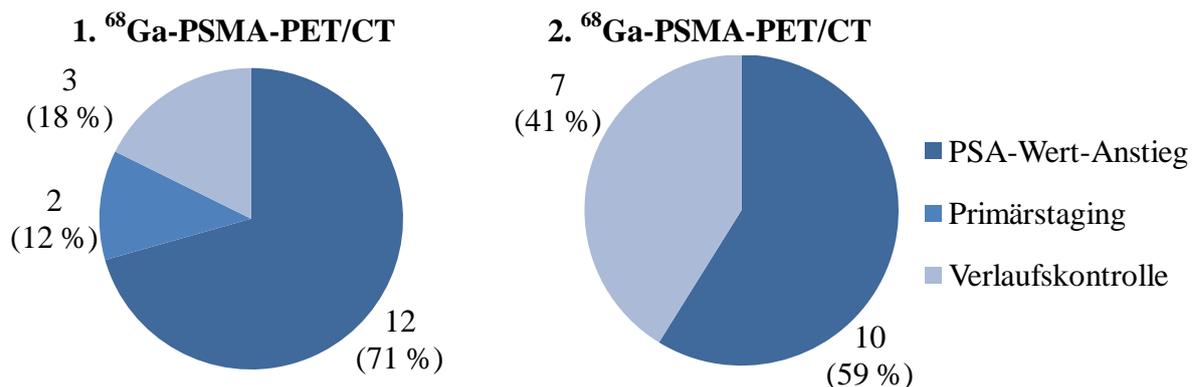
**Tabelle 15: Verteilung der Studienpopulation auf die Kategorien des Gleason-Scores**

Diese Tabelle zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten des Vorkommens der einzelnen Gleason-Score-Kategorien in der gesamten Studienpopulation zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Dies ist ebenfalls für die MLT- und OLT-Gruppe dargestellt und wurde auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen durch den exakten Test nach Fisher geprüft.

absolute (relative) Häufigkeit, GS = Gleason-Score

Gleason-Score	gesamte Population	MLT-Gruppe	OLT-Gruppe	p-Wert
<b>GS6</b>	1 (8 %)	1 (12 %)	-	1,000
<b>GS7a</b>	-	-	-	-
<b>GS7b</b>	1 (8 %)	1 (12 %)	-	1,000
<b>GS8</b>	1 (8 %)	-	1 (25 %)	0,333
<b>GS9</b>	8 (67 %)	6 (75 %)	2 (50 %)	0,547
<b>GS10</b>	1 (8 %)	-	1 (25 %)	0,333
<b>fehlende Patientendaten</b>	5	2	3	-

Sowohl die erste als auch die zweite  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT wurden, wie in Abbildung 17 dargestellt, am häufigsten aufgrund einer PSA-Wert-Erhöhung durchgeführt. Als weitere rechtfertigende Indikationen wurden in den jeweiligen Radiologiebefunden eine Verlaufskontrolle oder ein Primärstaging angegeben.



**Abbildung 17: Indikationen für die erste und zweite  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT**

In diesen Grafiken sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der rechtfertigenden Indikationen jeweils für die erste und zweite  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT dargestellt.

absolute (relative) Häufigkeit

Die Anzahl aller Metastasen, die in der ersten beziehungsweise zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT detektiert wurden, ist in der Tabelle 16 dargestellt und unterscheidet sich zwischen der OLT- und MLT-Gruppe nicht signifikant. Dabei wurden alle Metastasen des Prostatakarzinoms in diese Analyse mit einbezogen. Die Metastasen der MLT-Patienten durften auch im Operations- oder Bestrahlungsfeld liegen.

**Tabelle 16: Metastasenanzahl in der ersten und zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT**

Diese Tabelle zeigt die absoluten und relativen Häufigkeiten der einzelnen Metastasenarten und deren jeweilige Anzahl in der MLT- und OLT-Gruppe jeweils für die erste und zweite  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT. Mittels des exakten Tests nach Fisher wurde auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen geprüft.

absolute (relative) Häufigkeit, Met. = Metastasen

Metastasenart	1. $^{68}\text{Ga}$ - PSMA-PET/CT			2. $^{68}\text{Ga}$ - PSMA-PET/CT		
	MLT-Gruppe	OLT-Gruppe	p-Wert	MLT-Gruppe	OLT-Gruppe	p-Wert
<b>Lymphknotenmet.</b>	7 (70 %)	5 (71 %)	1,0	7 (70 %)	5 (71 %)	1,0
• 1 - 5 Met.	4 (40 %)	2 (29 %)	-	4 (40 %)	3 (43 %)	-
• 6 - 10 Met.	1 (10 %)	1 (14 %)	-	2 (20 %)	-	-
• > 10 Met.	2 (20 %)	2 (29 %)	-	1 (10 %)	2 (29 %)	-
<b>Knochenmet.</b>	5 (50 %)	2 (29 %)	0,622	7 (70 %)	3 (43%)	0,350
• 1 - 5 Met.	4 (40 %)	-	-	3 (30 %)	1 (14 %)	-
• 6 - 10 Met.	-	-	-	2 (20 %)	-	-
• > 10 Met.	1 (10 %)	2 (29 %)	-	2 (20 %)	2 (29 %)	-
<b>Weichteilmet.</b>	2 (20 %)	-	0,485	1 (10 %)	-	1,000
• 1 - 5 Met.	2 (20 %)	-	-	1 (10 %)	-	-
• 6 - 10 Met.	-	-	-	-	-	-
• > 10 Met.	-	-	-	-	-	-
<b>Lokalrezidiv</b>	2 (20 %)	1 (14 %)	1,000	3 (30 %)	1 (14 %)	0,603

### 3.3 Vergleich der biochemischen und metabolischen

#### Therapieantwort

Die biochemische und metabolische Therapieantwort jedes Patienten auf die ADT wurde anhand der PSA-Wert-Verläufe und der Analyse der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs kategorisiert. Diese Therapieantworten wurden in Tabelle 17 für die gesamte Studienpopulation vergleichend gegenübergestellt. Insgesamt stimmte die Einschätzung der Therapieantwort mittels PSA-Wert und der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT bei 15 von 17 Patienten überein. Die Konkordanzrate betrug somit 88 %. Eine Übereinstimmung der biochemischen und metabolischen Therapieantwort fand sich bei 6 von 7 Patienten (86 %) der OLT-Gruppe und bei 9 von 10 Patienten der MLT-Gruppe (90 %). Der Unterschied der Konkordanzrate zwischen den Gruppen war nicht signifikant ( $p = 1,0$ ).

**Tabelle 17: Vergleich der biochemischen und metabolischen Therapieantwort**

In dieser Tabelle wird die biochemische Therapieantwort mit der jeweiligen metabolischen Therapieantwort der einzelnen Patienten miteinander verglichen. Die Verteilung der Patienten auf die jeweiligen Therapieantwortkategorien wird jeweils in absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. Es wird die gesamte Studienpopulation betrachtet. absolute (relative) Häufigkeit

gesamte Studienpopulation		biochemische Therapieantwort			
		komplette Remission	partielle Remission	stabile Erkrankung	Progression
metabolische Therapieantwort	komplette Remission	-	-	-	-
	partielle Remission	-	2 (12 %)	-	-
	stabile Erkrankung	-	1 (6 %)	1 (6 %)	-
	Progression	-	-	1 (6 %)	12 (70 %)

Die zwei Patienten, bei denen die metabolische nicht mit der biochemischen Therapieantwort übereinstimmte, sind in Tabelle 18 charakterisiert. Bei beiden Patienten wurde durch die zweite  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT trotz einer biochemisch stabilen Erkrankung oder sogar einer partiellen Remission ein zumindest partielles Versagen der ADT detektiert. Aufgrund der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT kam es bei beiden Patienten zu einer Änderung des Therapieregimes.

**Tabelle 18: Patienten mit unterschiedlicher biochemischer und metabolischer Therapieantwort**

Diese Tabelle zeigt wichtige Charakteristika der Patienten, bei denen sich die biochemische von der metabolischen Therapieantwort unterscheidet.

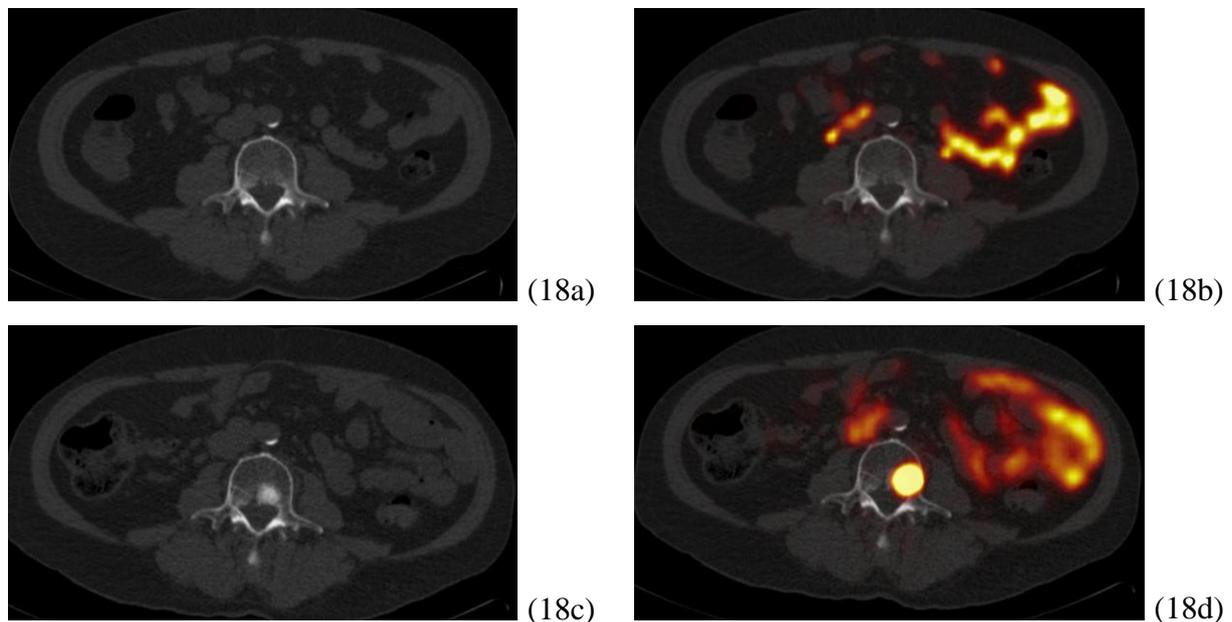
VK = Verlaufskontrolle, TXA = Therapieantwort, TXÄ = Therapieänderung,

Abi = Abirateron,  $^{177}\text{Lu}$  =  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA

Patient	Gruppe	Indikation 2. PSMA-PET/CT	bio-chemische TXA	meta-bolische TXA	morpho-logische TXA	TXÄ nach 2. PSMA-PET/CT
16	OLT	VK	partielle Remission	stabile Erkrankung	partielle Remission	Docetaxel
74	MLT	VK	stabile Erkrankung	Progression	Progression	Abi + $^{177}\text{Lu}$ + Operation

### Metabolische Progression trotz biochemisch stabiler Erkrankung

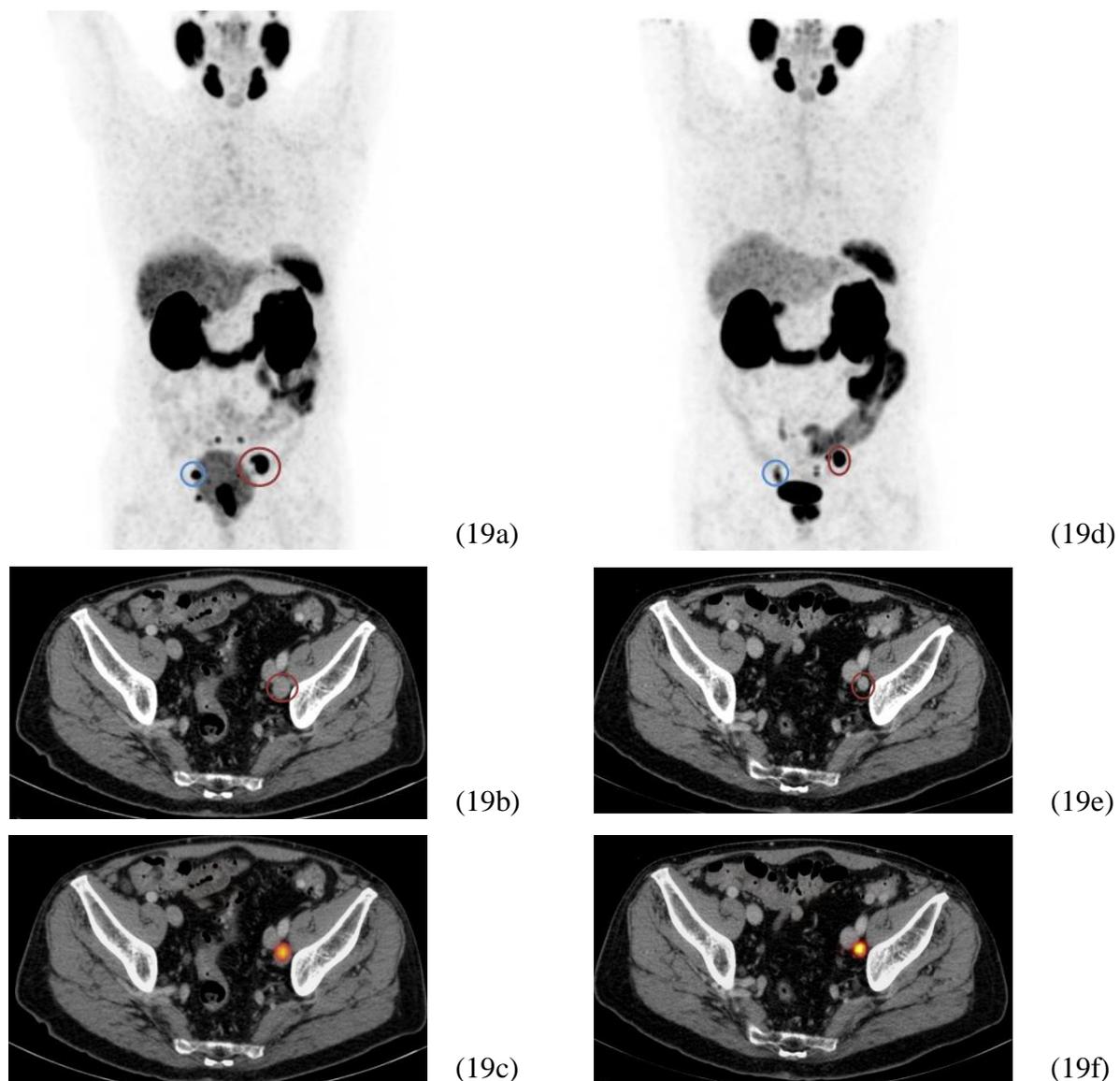
Der Patient 74 erhielt zwischen der ersten und der 248 Tage späteren zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT eine Bestrahlung des rechten Hüftbeins und eine schon vor der ersten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT begonnene ADT mit Degarelix. Zum Zeitpunkt der ersten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT lag der PSA-Wert bei 900 ng/ml. Er stieg dann weiter auf 957 ng/ml an und fiel nach der Bestrahlung um 16 % auf 800 ng/ml ab. Dies entsprach nach unseren Kriterien einer biochemisch stabilen Erkrankung. Die bei neuen Hüft- und Kreuzschmerzen zur Verlaufskontrolle durchgeführte zweite  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT zeigte neu abgrenzbare Knochenmetastasen beispielsweise im Sternum, im 3. Brustwirbelkörper und die in Abbildung 18 gezeigte neue osteoplastische Knochenmetastase im 4. Lendenwirbelkörper. Zudem waren neue osteoplastische Knochenmetastasen in der CT zu sehen. Diese wurden trotz PSA-Wert-Abfall bei immer noch biochemisch stabiler Erkrankung als neue Läsionen gewertet. Somit ist morphologisch und metabolisch von einer Progression auszugehen. Auf Grundlage der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT wurde eine Therapie mit Abirateron begonnen, die später aufgrund von Nebenwirkungen beendet wurde. Daraufhin folgte eine Peptid-Radio-Rezeptor-Therapie mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA. Zusätzlich wurde eine dorsolaterale Spondylodese und spinale Dekompression durchgeführt.



**Abbildung 18: Neue Knochenmetastase in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT trotz biochemisch stabiler Erkrankung**  
 In der ersten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT (18b) lässt sich keine Tracer anreichernde Läsion im 4. Lendenwirbelkörper abgrenzen. Auch die erste CT (18a) zeigt keine metastasenverdächtige Läsion in dieser Region. In der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT (18d) hingegen zeigte sich eine neue traceravide Läsion mit einem SUVmax von 29,42. In der gleichzeitig gefahrenen CT (18c) sieht man eine neue osteoplastische Läsion mit einem LAD von 18,1 mm, die am ehesten einer Knochenmetastase des 4. Lendenwirbelkörpers entsprach. Gleichzeitig fällt der PSA-Wert von 957 ng/ml auf 800 ng/ml, was nach unseren Kriterien als biochemisch stabile Erkrankung zu werten war.

**Partielle Kastrationsresistenz bei biochemisch partieller Remission**

In der ersten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT von Patient 16, die zum Primärstaging durchgeführt wurde, wurden mehrere Lymphknotenmetastasen entdeckt. Der PSA-Wert lag zu diesem Zeitpunkt bei 33,65 ng/ml. Daraufhin wurde eine ADT mittels Flutamid und Buserelin eingeleitet. Der PSA-Wert sank durch die ADT auf 0,76 ng/ml zum Zeitpunkt der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT. Dies entsprach nach unseren Kriterien einer biochemisch partiellen Remission. Zwischen den beiden CTs sank der summierte SAD der Lymphknotenmetastasen um 33 %, sodass auch morphologisch eine partielle Remission vorlag. Aufgrund der biochemisch partiellen Remission plante man die initial gesehenen Lymphknotenmetastasen möglicherweise mit einer kurativen lokoregionären Bestrahlung zu behandeln. Eine zweite  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT sollte deswegen evaluieren, ob die biochemisch partielle Remission auch durch die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT bestätigt werden kann. In dieser sah man wider Erwarten, wie Abbildung 19 zeigt, eine divergente Therapieantwort. Manche Metastasen reagierten auf die ADT mit einem Abfall des SUVmax, andere wiesen einen stabilen SUVmax oder sogar einen Anstieg des SUVmax auf. Insgesamt lag durch die Summierung der SUVmax aller Zielläsionen eine metabolisch stabile Erkrankung vor. In der Zusammenschau wurden der PSA-Wert-Verlauf und die Befunde der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT jedoch als partielle Kastrationsresistenz mit nur geringer PSA-Produktion eingeordnet. Daraufhin entschied man sich für eine Therapie mit Docetaxel.



#### Abbildung 19: Divergente Therapieantwort in der $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT

Bei biochemisch partieller Remission zeigte der Patient 16 ein divergentes metabolisches Ansprechen auf die ADT. Exemplarisch sind zwei Lymphknotenmetastasen auf der Maximumintensitätsprojektion (MIP) der ersten und zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT (19a, d) farblich markiert. So sank zum einen der SUVmax der blau markierten pelvinen Lymphknotenmetastase nahe des rechten Os Ileums zwischen der ersten (19a) und zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT (19d) von 21,76 auf 11,18 ab. Im Gegensatz dazu stieg der SUVmax der Lymphknotenmetastase an der linken Arteria iliaca externa, die auf der ersten und zweiten MIP (19a, d) mit rot markiert wurde, von 35,92 (19a, c) auf 44,25 (19d, f). Insgesamt entspricht dies durch die Summierung aller SUVmax der Zielläsionen einer metabolisch stabilen Erkrankung. In der CT sah man im Vergleich dazu bei allen Zielläsionen eine Verkleinerung des SAD. So sank beispielsweise der SAD der rot markierten Lymphknotenmetastase von 15 mm zum Zeitpunkt der ersten CT (19b) auf 10 mm zum Zeitpunkt der zweiten CT (19e). Dies entsprach morphologisch insgesamt einer partiellen Remission.

### 3.4 Vergleich der morphologischen und biochemischen Therapieantwort

Die morphologische und biochemische Therapieantwort stimmte bei 9 von 17 Patienten überein. Die Konkordanzrate betrug somit 53 %. In der MLT-Gruppe betrug die Konkordanzrate 50 % (5 von 10 Patienten) und unterschied sich somit nicht signifikant ( $p = 1,0$ ) von der der OLT-Gruppe, die bei 57 % (4 von 7 Patienten) lag. Die morphologische Therapieantwort (Konkordanzrate = 53 %) stimmte nicht signifikant seltener ( $p = 0,07$ ) mit der biochemischen Therapieantwort überein als metabolische Therapieantwort (Konkordanzrate = 88 %). Eine Gegenüberstellung der biochemischen und morphologischen Therapieantwort auf die ADT ist in Tabelle 19 dargestellt.

**Tabelle 19: Vergleich der morphologischen und biochemischen Therapieantwort**

In dieser Tabelle wird die morphologische Therapieantwort mit der jeweiligen biochemischen Therapieantwort der einzelnen Patienten miteinander verglichen. Die Verteilung der Patienten auf die jeweiligen Therapiearten wird jeweils in absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. Es wird die gesamte Studienpopulation betrachtet. absolute (relative) Häufigkeit

gesamte Studienpopulation		biochemische Therapieantwort			
		komplette Remission	partielle Remission	stabile Erkrankung	Progression
morphologische Therapieantwort	komplette Remission	-	-	-	-
	partielle Remission	-	1 (6 %)	-	-
	stabile Erkrankung	-	2 (12 %)	1 (6 %)	3 (18 %)
	Progression	-	-	1 (6 %)	7 (41 %)
	unauffällige CT	-	-	-	2 (12 %)

Insgesamt sechs Patienten wiesen sowohl keine messbaren Zielläsionen als auch keine neuen Läsionen auf. Da die morphologische Therapieantwort nicht durch Messungen näher bestimmt werden konnte, wurde von einer morphologisch stabilen Erkrankung ausgegangen. Bei fünf dieser Patienten führte dies zu einer unterschiedlichen Einordnung der morphologischen und biochemischen Therapieantwort. Diese und weitere Patienten, bei denen sich die biochemische und morphologische Therapieantwort unterschieden, sind in Tabelle 20 näher charakterisiert.

**Tabelle 20: Patienten mit unterschiedlicher morphologischer und biochemischer Therapieantwort**

Diese Tabelle zeigt wichtige Charakteristika der Patienten, bei denen sich die morphologische von der biochemischen Therapieantwort unterscheidet.

PSA↑ = PSA-Wert-Anstieg, VK = Verlaufskontrolle, TXA = Therapieantwort, TXÄ = Therapieänderung, fehlt = fehlende Daten, RTX = Radiotherapie, Abi = Abirateron, <sup>177</sup>Lu = <sup>177</sup>Lu-PSMA

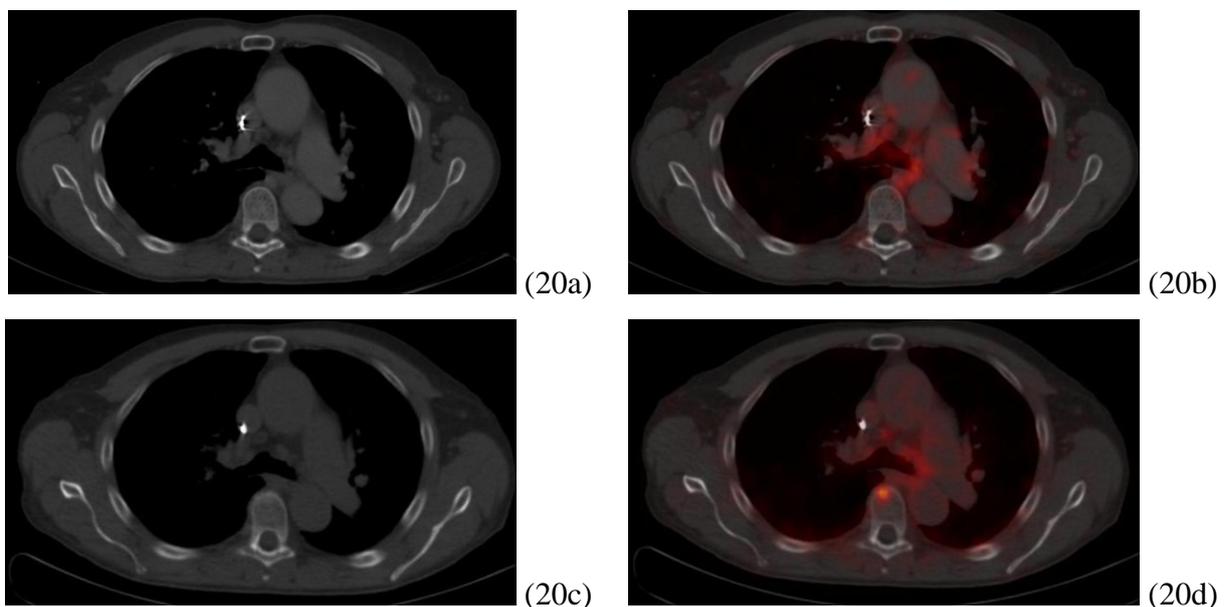
Patient	Gruppe	Indikation 2. PSMA- PET/CT	morpho- logische TXA	bio- chemische TXA	meta- bolische TXA	TXÄ
36	OLT	VK	stabile Erkrankung	partielle Remission	partielle Remission	fehlt
69	OLT	VK	stabile Erkrankung	partielle Remission	partielle Remission	fehlt
64	MLT	PSA↑	stabile Erkrankung	Progression	Progression	RTX
73	MLT	PSA↑	stabile Erkrankung	Progression	Progression	systemische Therapie
76	MLT	PSA↑	stabile Erkrankung	Progression	Progression	<sup>223</sup> RaCl <sub>2</sub> , RTX
74	MLT	VK	Progression	stabile Erkrankung	Progression	Abi + <sup>177</sup> Lu + Operation
3	OLT	PSA↑	unauffällig	Progression	Progression	Enzalutamid
144	MLT	PSA↑	unauffällig	Progression	Progression	RTX

### Unauffällige CT trotz biochemischer und metabolischer Progression

Es gibt zwei Patienten, die ebenfalls in Tabelle 20 beschrieben sind, in deren erster und zweiter CT keine metastasenverdächtige Läsionen detektiert wurden. Bei beiden Patienten liegt sowohl biochemisch als auch metabolisch eine Progression vor. Jedoch wurde jeweils zur zweiten CT dieser Patienten kein Kontrastmittel verabreicht. Wenn man die gesamte Studienpopulation betrachtet, sind von den 34 untersuchten CTs insgesamt 10 CTs (29 %) ohne Kontrastmittel durchgeführt worden.

Exemplarisch sind in Abbildung 20 die unauffälligen CTs und die jeweils dazugehörigen <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CTs des Patienten 144 gezeigt. Bei diesen fand man in der zweiten <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT zwei neue Knochenmetastasen im 6. Brustwirbelkörper und 3. Lendenwirbelkörper, die in der ersten <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT noch nicht abgrenzbar waren. Somit wurde von einer metabolischen Progression als Therapieantwort auf die ADT mit Degarelix, Bicalutamid und

Leuprorelinacetat ausgegangen. Zwischen den beiden  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs erhielt der Patient zusätzlich eine radiochirurgische Behandlung der rechten 8. Rippe. Der PSA-Wert zum Zeitpunkt der ersten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT lag bei 1,07 ng/ml und fiel dann nach der Radiochirurgie bis auf 0,21 ng/ml ab. Dies entsprach nach unseren Kriterien dem zweiten PSA-Wert. Bis zur zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT stieg der PSA-Wert im Sinne einer biochemischen Progression auf 0,99 ng/ml an. Sowohl in der ersten CT mit Kontrastmittel als auch in der zweiten CT ohne Kontrastmittel konnten keinerlei metastasenverdächtige Läsionen abgegrenzt werden. Somit wurden auch nicht die in der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT darstellbaren Knochenmetastasen in der CT detektiert, die daraufhin mit einer lokoregionären Radiochirurgie therapiert wurden.

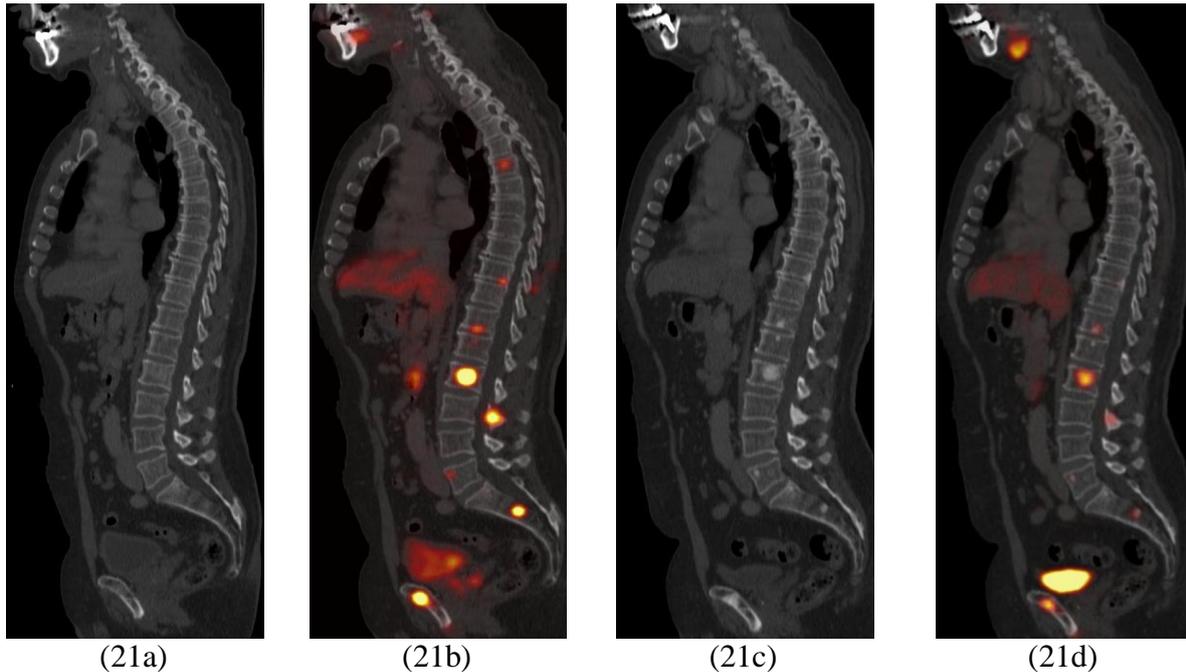


**Abbildung 20: Neue Knochenmetastase in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT bei unauffälliger CT**

Sowohl die erste CT (20a) als auch die erste  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT (20b) des Patienten sind unauffällig. Die zweite  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT (20d) zeigt hingegen eine mehranreichernde Läsion im 6. Brustwirbelkörper mit einem SUVmax von 3,46. Die dazugehörige CT (20c) ist zu diesem Zeitpunkt immer noch unauffällig. Der laut unseren Kriterien zweite PSA-Wert war im Vorfeld von 0,21 auf 0,99 ng/ml gestiegen, was einer biochemischen Progression entsprach. Mithilfe der in der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT (20d) erfolgten Lokalisation der Knochenmetastasen im 6. Brustwirbelkörper und im hier nicht dargestellten 3. Lendenwirbelkörper konnten diese einer lokoregionären Radiochirurgie als Therapieoption einer Oligometastasierung zugeführt werden.

**Evaluation der morphologischen Therapieantwort bei osteoplastischen Knochenläsionen**

Neu aufgetretene osteoplastische Knochenläsionen wurden jeweils bei einer biochemischen Progression und bei einer biochemisch stabilen Erkrankung als neue Läsionen gewertet. So wurden die neuen osteoplastischen Knochenläsionen des Patienten 74 (siehe Abbildung 18) trotz eines PSA-Wert-Abfalls von 16 % als morphologische Progression erkannt. Dies stand im Einklang mit der metabolischen Progression in der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT. Bei Patient 36 hingegen waren die multiplen neuen osteoplastischen Läsionen vermutlich das morphologische Korrelat einer Heilungsreaktion. So sank der PSA-Wert im Sinne einer biochemisch partiellen Remission zwischen erster und zweiter  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT von 13 auf 2,48 ng/ml als Antwort auf die Therapie mit Degarelix und Bisphosphonat. Ebenfalls sah man eine metabolisch partielle Remission in der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT, welche 186 Tage nach der ersten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT erfolgte. Morphologisch konnte man in der ersten CT, wie Abbildung 21 zeigt, keine metastasenverdächtigen Läsionen abgrenzen. Erst in der zweiten CT fand man mehr als zehn neu abgrenzbare osteoplastische Herde an mehreren Lokalisationen, die man möglicherweise auch als neu aufgetretene Metastasen hätte werten können. Erst in Zusammenschau mit den PSA-Wert-Verläufen und der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT sind die neuen osteoplastischen Herde eher als morphologisches Korrelat eines Heilungsprozesses anzusehen und nicht als neue Metastasen. Da der Patient nur neue osteoplastische Herde aufwies, konnten wir keine messbaren Läsionen detektieren und gingen deswegen von einer morphologisch stabilen Erkrankung aus.



**Abbildung 21: Neue osteoplastische Metastasen bei biochemisch und metabolisch partieller Remission**

Die erste  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT (21b) zeigt mehrere Tracer anreichernde metastasenverdächtige Läsionen deren summierter SUVmax bis zur zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT (21d) um 59 % abfällt. Insgesamt entspricht die metabolische Therapieantwort einer partiellen Remission. Dementsprechend fällt auch der PSA-Wert zwischen den beiden  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs von 13 auf 2,48 ng/ml im Sinne einer partiellen Remission. Die erste CT (21a) stellt sich trotz erhöhter PSA-Werte unauffällig dar. Erst in der zweiten CT (21c) lassen sich mehrere osteoplastische Läsionen in der Brust und Lendenwirbelsäule sowie im Os pubis darstellen. Erst in Zusammenschau mit dem PSA-Werten und der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT lässt sich sagen, dass diese multiplen osteoplastischen Läsion eher das morphologische Korrelat eines Heilungsprozesses sind und keine neuen Metastasen darstellen.

### 3.5 Vergleich der morphologischen und metabolischen Therapieantwort

Die morphologische und metabolische Therapieantwort stimmte bei 9 von 17 Patienten überein. Die Konkordanzrate betrug somit 53 %. In der MLT-Gruppe betrug die Konkordanzrate 60 % (6 von 10 Patienten) und unterschied sich somit nicht signifikant ( $p=0,637$ ) von der OLT-Gruppe (3 von 7 Patienten), die bei 43 % lag. Eine Gegenüberstellung der metabolischen und morphologischen Therapieantwort auf die ADT ist in Tabelle 21 gezeigt. Alle Patienten, bei denen die morphologische von der metabolischen Therapieantwort abweicht, sind bereits in den Tabellen 18 und 20 charakterisiert.

**Tabelle 21: Vergleich der morphologischen und metabolischen Therapieantworten**

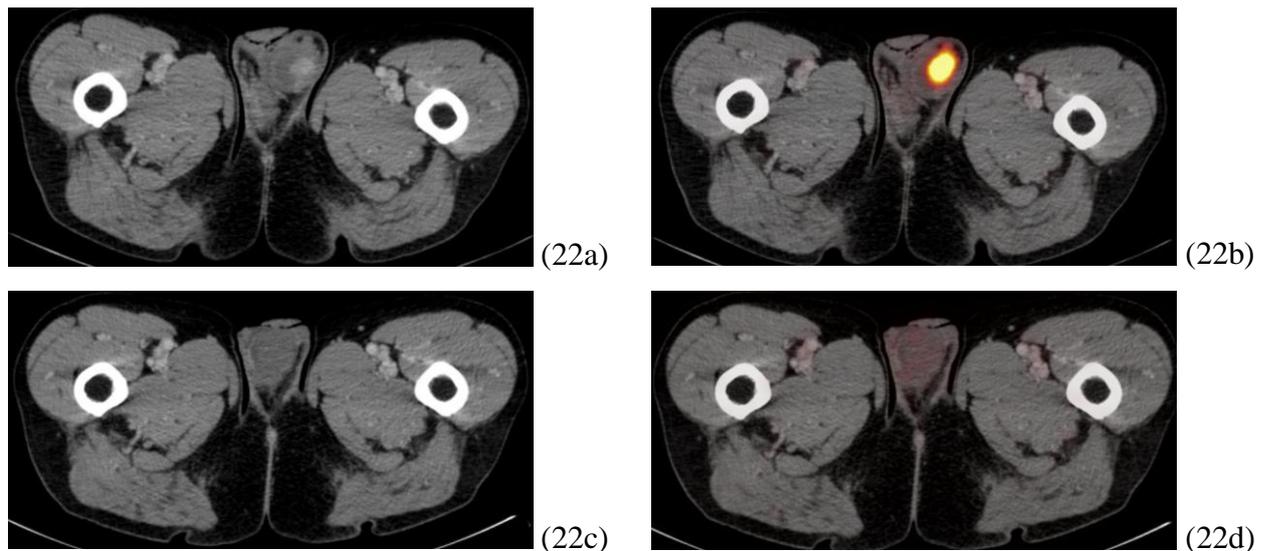
In dieser Tabelle wird die morphologische Therapieantwort mit der jeweiligen metabolischen Therapieantwort der einzelnen Patienten miteinander verglichen. Die Verteilung der Patienten auf die jeweiligen Therapieantwortkategorien wird jeweils in absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben. Es wird die gesamte Studienpopulation betrachtet. absolute (relative Häufigkeit)

gesamte Studienpopulation		metabolische Therapieantwort			
		komplette Remission	partielle Remission	stabile Erkrankung	Progression
morphologische Therapieantwort	komplette Remission	-	-	-	-
	partielle Remission	-	-	1 (6 %)	-
	stabile Erkrankung	-	2 (12 %)	1 (6 %)	3 (18 %)
	Progression	-	-	-	8 (47 %)
	unauffällige CT	-	-	-	2 (12 %)

### 3.6 Weitere Befunde in der $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT

#### PSMA-avide histologisch gesicherte Nebenhodenmetastase

Nebenbefundlich ließ sich in der ersten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT des Patienten 43, wie die Abbildung 22 zeigt, eine Tracer anreichernde Läsion im Bereich des Hodens und Nebenhodens abgrenzen. Auch die gleichzeitig gefahrene CT mit Kontrastmittel zeigte einen morphologisch auffälligen Hoden- beziehungsweise Nebenhoden. In Zusammenschau der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT und dem zu diesem Zeitpunkt erhöhten PSA-Wert von 8,1 ng/ml entschied man sich trotz der Seltenheit einer Hoden- und Nebenhodenmetastasierung eines Prostatakarzinoms zu einer chirurgischen Entfernung des Hodens und Nebenhodens. Der PSA-Wert war bis zur Operation auf 17 ng/ml angestiegen. Histologisch konnte man im Resektat Infiltrationen des Prostatakarzinoms in Hoden, Nebenhoden und Samenstrang nachweisen. Nach der Orchi- und Epididymektomie, in deren Rahmen auch eine Lymphadenektomie stattfand, sank der PSA-Wert. In der zweiten CT beziehungsweise  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT stellte sich die Skrotalregion unauffällig dar.

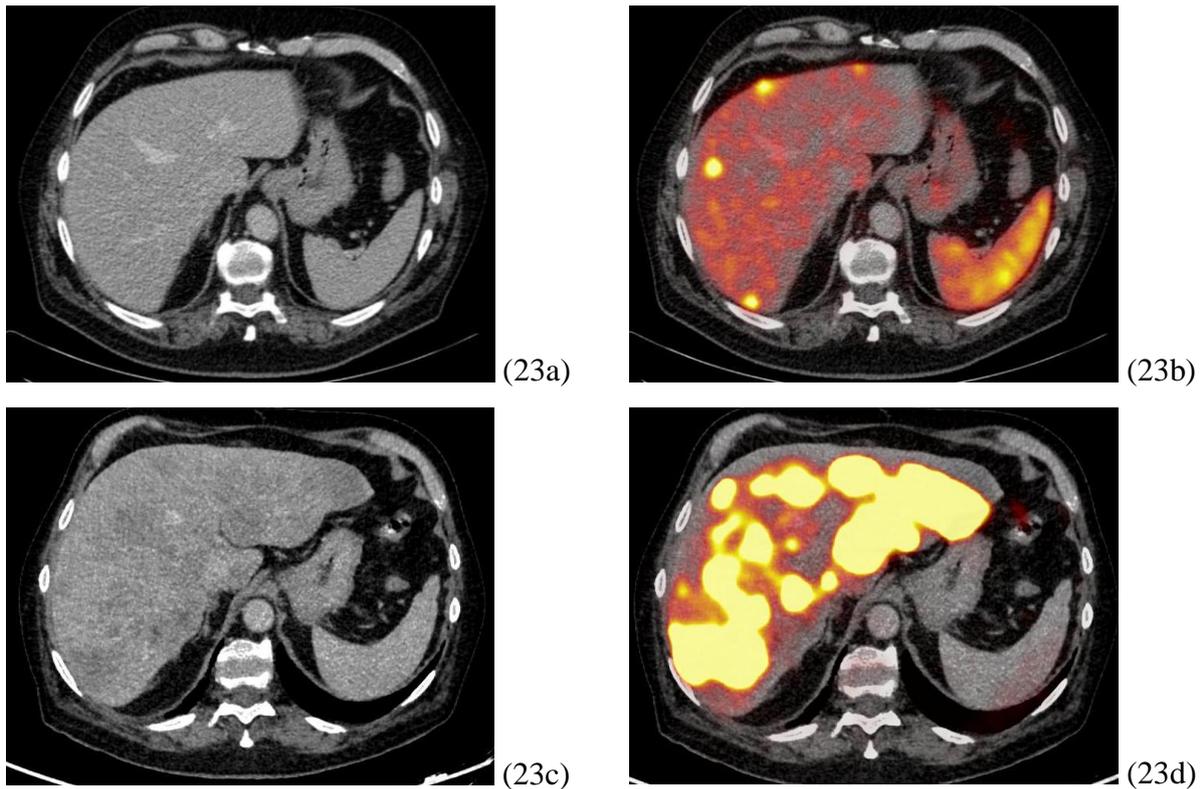


**Abbildung 22: Histologisch gesicherte Hoden- und Nebenhodenmetastase eines Prostatakarzinoms in der CT und in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT**

In der ersten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT (22b) kann man eine Tracer anreichernde Läsion mit einem SUVmax von 24,64 im Bereich des Hodens und Nebenhodens abgrenzen. Auch die gleichzeitig gefahrene CT (22a) mit Kontrastmittel zeigte einen vergrößerten inhomogenen Hoden und Nebenhoden mit teilweise Kontrastmittel aufnehmenden Arealen und einem LAD von 44 mm. Durch die chirurgische Entfernung des Hodens und Nebenhodens konnte histologisch eine Infiltration des Nebenhodens, Hodens und Samenstrangs durch das Prostatakarzinom gesichert werden. In der zweiten CT (22c) beziehungsweise der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT (22d) stellte sich die Skrotalregion unauffällig dar.

### **PSMA-avide Lebermetastasen eines neuroendokrinen Karzinoms**

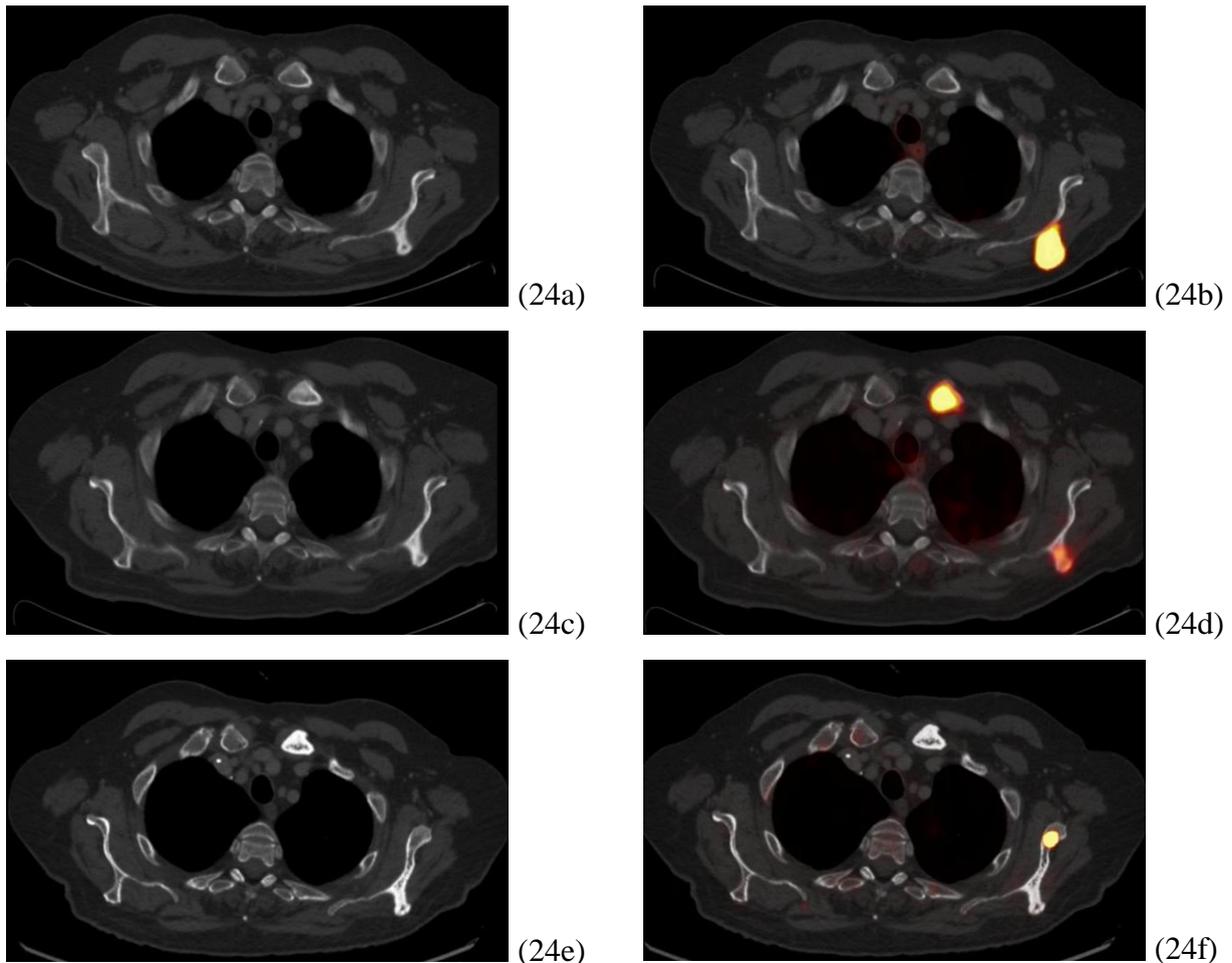
In der ersten und zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT des Patienten 55 wurden, die in Abbildung 23 dargestellten,  $^{68}\text{Ga}$ -HBED-CC-PSMA anreichernden Läsionen der Leber detektiert. Diese wurden damals als Lebermetastasen des bekannten Prostatakarzinoms gewertet. Nach der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT entschied man sich zu einer Abiraterontherapie. Ein Jahr später und somit nach Beginn unserer retrospektiven Datenanalyse kam es zu einem sichtbaren Progress der Lebermetastasen in einer erneuten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT trotz eines stabilen PSA-Werts von 0,8 ng/ml. Aus diesem Grunde entschloss man sich nach unserer Datenerhebung zu einer CT gestützten Punktion der Lebermetastasen und stellte fest, dass diese nicht dem Prostatakarzinom zuzuordnen waren, sondern histologisch vielmehr einem großzelligen neuroendokrinen Karzinom als Zweitneoplasie entsprachen. Im Folgenden wurde eine  $^{18}\text{F}$ -Fluordesoxyglucose-(FDG)-PET/CT durchgeführt in der  $^{18}\text{F}$ -FDG anreichernde Lebermetastasen dargestellt werden konnten.



**Abbildung 23:  $^{68}\text{Ga}$ -HBED-CC-PSMA und  $^{18}\text{F}$ -FDG averse Lebermetastasen**

Der Patient 55 zeigt in seiner zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT (23b)  $^{68}\text{Ga}$ -HBED-CC-PSMA averse Läsionen mit einem SUVmax von 15,5. Die gleichzeitig durchgeführte CT mit Kontrastmittel (23a) zeigt in dieser Schicht keine auffälligen Läsionen. In anderen Schichten sind hypodense runde Läsionen abgrenzbar, die nicht  $^{68}\text{Ga}$ -HBED-CC-PSMA averse sind. In einer folgenden CT gestützten Punktion der Metastasen konnte man nicht das Prostatakarzinom sondern ein neuroendokrines Karzinom als Primarius feststellen. Die ein Jahr nach der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT erfolgende  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT (23d) zeigte zahlreiche  $^{18}\text{F}$ -FDG anreichernde Lebermetastasen, die sich in der CT (23c) als hypodense konfluierende rundliche Läsionen darstellten.

Daraufhin untersuchten wir die zwischen den beiden  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT neu aufgetretenen Metastasen auch in der späteren  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT. So konnte gezeigt werden, dass die neu aufgetretenen Metastasen, wie zum Beispiel die in Abbildung 24 exemplarisch gezeigte Knochenmetastase in der linken Clavicula, in der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT zwar vermehrt  $^{68}\text{Ga}$ -HBED-CC-PSMA anreicherten, aber nicht vermehrt  $^{18}\text{F}$ -FDG in der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT aufnahmen. Sie sind somit wahrscheinlich zwischen den beiden  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs neu entstandene Metastasen des Prostatakarzinoms, sodass immer noch von einer metabolischen Progression des Prostatakarzinoms zwischen den beiden  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT ausgegangen werden kann. Die metabolische Progression steht im Einklang mit der biochemischen und morphologischen Progression. Alle Metastasen, die sowohl in der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT als auch in der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT vermehrt Tracer anreicherten, wurden aus der Analyse ausgeschlossen und fanden somit auch keine Berücksichtigung in der in Tabelle 16 dargestellten Analyse der Metastasenanzahl.



**Abbildung 24: Neue  $^{68}\text{Ga}$ -HBED-CC-PSMA-positive/ $^{18}\text{F}$ -FDG-negative Metastase in der PET/CT**

Die linke Clavicula des Patienten 55 stellte sich in der ersten CT (24a) und  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT (24b) unauffällig dar. In der zweiten CT (24c) beziehungsweise  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT (24d) zeigt sich in der linken Clavicula eine  $^{68}\text{Ga}$ -HBED-CC-PSMA anreichernde neu aufgetretene osteoplastische Läsion mit einem LAD von 22,3 mm und einem SUVmax von 29,17. Diese Region stellt sich in der ein Jahr späteren  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT in der CT (24e) zwar auch osteoplastisch dar, aber reicherte kein  $^{18}\text{F}$ -FDG an. Dementsprechend ist von einer zwischen der ersten und zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT neu aufgetretenen Metastase des Prostatakarzinoms und damit von einer metabolischen Progression auszugehen.

### 3.7 Änderung der Therapie nach der zweiten $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT

Bei der Analyse, ob es zu einer Therapieregimeänderung durch die Befunde der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT kam, konnten aufgrund fehlender Daten 5 Patienten nicht berücksichtigt werden. Bei den eingeschlossenen 12 Patienten wurde bei 11 Patienten (92 %) das Therapieregime infolge der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT verändert. Diesbezüglich gab es auch keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0,25$ ) zwischen der OLT- und MLT-Gruppe. Die genauen Daten zur Änderung des Therapieregimes sind in Tabelle 22 dargestellt.

**Tabelle 22: Therapieregimeänderung durch die zweite  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT**

Diese Tabelle zeigt jeweils für die gesamte Studienpopulation, die MLT- und OLT-Gruppe, ob und inwiefern nach Durchführung der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT das Therapieregime angepasst wurde.

absolute (relative) Häufigkeiten

<b>Therapieänderung</b>	<b>gesamte Population</b>	<b>MLT-Gruppe</b>	<b>OLT-Gruppe</b>
<b>neue Therapeutika für das mCRPC</b>	6 (50 %)	4 (44 %)	2 (67 %)
<b>Einleitung einer lokoregionären Therapie</b>	6 (50 %)	6 (67 %)	0
<b>Intensivierung der Systemtherapie</b>	1 (8 %)	1 (11 %)	-
<b>keine Therapieänderung</b>	1 (8 %)	-	1 (33 %)
<b>fehlende Patientendaten</b>	5	1	4

Die bestehende Therapie wurde aufgrund der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT auf drei verschiedenen Arten verändert. Zum einen wurden neue Therapeutika wie Enzalutamid, Abirateron, Docetaxel,  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA oder  $^{223}\text{RaCl}_2$  verschrieben, die bei einem mCRPC indiziert sind. Zum anderen wurden durch die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT Metastasen lokalisiert, die anschließend mit einer lokoregionären Therapie in Form einer Bestrahlung, Radiochirurgie oder Operation behandelt wurden. Bei zwei MLT-Patienten wurde in Folge der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT sowohl eine lokoregionäre Therapie als auch eine medikamentöse Therapie des mCRPC geplant. Bei einem Patienten sollte es zu einer nicht näher beschriebenen Intensivierung der Systemtherapie kommen. Bei dem OLT-Patienten, der eine  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT erhielt, ohne dass dies zu einer Veränderung des Therapieregimes führte, wurde eine Empfehlung für die Weiterführung der bisherigen ADT ausgesprochen und eine Eskalation des Therapieregimes zu diesem Zeitpunkt abgelehnt.

## 4 Diskussion

Ziel dieser Dissertation ist es, die Bedeutung der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT als Nachsorgeuntersuchung speziell bei der Beurteilung der Therapieantwort von Patienten mit mCSPC unter ADT mit oder ohne zusätzlicher lokoregionärer Therapie zu evaluieren. Dazu wurden die Einschätzung der Therapieantwort mittels der PSA-Wert-Verläufe, der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT und der konventionellen CT miteinander verglichen. Primär sollte untersucht werden, ob es zu Unterschieden in der Bewertung der Therapieantwort zwischen der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT und den PSA-Wert-Verläufen kommt und ob man mittels der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT ein Therapieansprechen oder -versagen früher erkennen könnte. Sekundär sollte überprüft werden, inwiefern die Bewertungen der Therapieantwort zwischen der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT und der CT übereinstimmen, um zu evaluieren, ob die in anderen Studien gezeigte Überlegenheit der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT gegenüber der konventionellen Bildgebung auch Auswirkungen auf die Einstufung der Therapieantwort beim mCSPC hat [34, 75, 87, 88].

### 4.1 PSA-Wert zur Evaluation der biochemischen Therapieantwort

Der PSA-Wert ist als Tumormarker des Prostatakarzinoms eine etablierte und weit verbreitete Methode, um die Antwort auf eine Therapie zu evaluieren [90]. Der Verlauf des PSA-Werts zeigte in mehreren großen Studien eine Korrelation mit dem Gesamtüberleben und ist somit auch ein prognostischer Marker [91]. Jedoch müssen einige Limitationen des PSA-Werts als Marker für die Therapieantwort bedacht werden [115].

Eine Limitation des PSA-Werts ist, dass er nicht Art, Lokalisation und Anzahl der Metastasen abbilden kann, was wichtig für die Planung des weiteren Therapieregimes, insbesondere auch für die Planung einer lokoregionären Therapie ist [80, 88]. Zudem weist das Prostatakarzinom eine intratumorale Heterogenität - unter anderem hinsichtlich der Genetik, der Epigenetik und den Stoffwechselprozessen - auf [116]. Diese kann zu einer divergenten Antwort einzelner Metastasen in ein und demselben Patienten auf eine Therapie führen [116]. Die dadurch bedingte unterschiedliche Entwicklung einzelner Metastasen könnte durch eine funktionelle Bildgebung früher entdeckt werden als durch eine Veränderung des PSA-Werts [88, 94, 115]. So könnte mit einer  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT möglicherweise früher als anhand eines PSA-Wert-Anstiegs eine neue Kastrationsresistenz des Prostatakarzinoms erkannt werden [94].

Auch bei der Evaluation der Therapieantwort des mCRPC weist der PSA-Wert einige Limitationen auf [90, 91, 115, 117]. So führt beispielsweise Docetaxel als eine Erstlinientherapie des mCRPC zu einer Senkung der PSA-Expression beziehungsweise Sekretion [117]. Dies

könnte eine Überschätzung des Therapieeffekts zu Folge haben und eine Erklärung dafür sein, warum in einigen großen Studien mit Docetaxel die mittels PSA-Wert gemessene Therapieantwort die mittels konventioneller Bildgebung bestimmte Therapieantwort übersteigt [90, 117-119]. Einschränkend ist anzuführen, dass die Sensitivität und Spezifität der konventionellen Bildgebung beim Prostatakarzinom begrenzt ist [87, 120]. Interessanterweise scheint die Expression des PSMA, als Zielstruktur der PSMA-PET/CT, durch eine Docetaxeltherapie unbeeinflusst zu sein [117]. Da es initial trotz wirksamer Therapie bei manchen Patienten sogar zu einem PSA-Wert-Anstieg kommen kann, empfiehlt die Leitlinie zum Design von Studien mit mCRPC erst zwölf Wochen nach Therapieeinleitung eine Therapieantwort anhand des PSA-Werts abzulesen [90, 121]. Gegebenenfalls sollen auch ein möglicher PSA-Wert-Anstieg in dieser Zeit ignoriert werden, wenn keine anderen Anzeichen des Therapieversagens vorliegen und das Therapieregime frühestens nach zwölf Wochen bei persistierender PSA-Wert-Erhöhung geändert werden [90]. Im Zweifelsfall würde so auch eine zytotoxische Chemotherapie, die mit reichlichen Nebenwirkungen für den Patienten verbunden ist, mindestens zwölf Wochen auch bei Wirkungslosigkeit verabreicht werden [90, 122].

Trotz einiger Limitationen ist der PSA-Wert ein wichtiger und in seiner Anwendung weitverbreiteter Marker, um die Therapieantwort zu evaluieren [90, 91]. Er sollte aber zumindest im Rahmen von Studien mit anderen Methoden, die die Therapieantwort messen, kombiniert werden [90, 91]. Eine dieser Methoden könnte die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT darstellen [87, 88].

## **4.2 $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT zur Evaluation der Therapieantwort beim mCSPC**

Es sollte in dieser Dissertation untersucht werden, ob die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT ergänzend zur PSA-Wert-Messung eine Möglichkeit zur Evaluation der metabolischen Therapieantwort bei Patienten mit mCSPC unter ADT darstellt. Beim Vergleich der PSA-Verläufe und der beiden  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs fiel auf, dass diese bei 15 der insgesamt 17 untersuchten Patienten (Konkordanzrate 88 %) übereinstimmten. Bei den zwei Patienten, in denen sich die biochemische von der metabolischen Therapieantwort unterschied, fiel der PSA-Wert jeweils vor der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT, sodass biochemisch eine stabile Erkrankung oder sogar eine partielle Remission vorlag. Die zweite  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT detektierte in dem einen Patienten mehrere neue Knochenmetastasen, die als metabolische Progression und somit als Therapieversagen gewertet wurden. Daraufhin konnte eine Therapie mit Abirateron und  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA eingeleitet werden. Zudem wurden die Wirbelsäulenmetastasen operiert. Der andere

Patient wies biochemisch eine partielle Remission auf. Die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT zeigte allerdings ein divergentes Ansprechen der Metastasen. Durch die Summierung der SUVmax aller Zielläsionen kam man zu der Einschätzung, dass metabolisch eine stabile Erkrankung vorlag. In manchen Metastasen stieg der SUVmax allerdings deutlich an. Dies wurde als metabolisches Korrelat einer partiellen Kastrationsresistenz gewertet, die zudem nur wenig PSA expremierte. Durch die durchgeführte  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT konnte trotz des abfallenden PSA-Werts frühzeitig auf diese Kastrationsresistenz reagiert werden, indem man eine Therapie mit Docetaxel einleitete. Dieser Fall zeigt jedoch auch, dass unsere Kriterien, bei denen jeweils die summierten SUVmax aller Zielläsionen miteinander verglichen wurden, eine divergente Therapieantwort schlecht abbilden konnten. Auch die ebenfalls in PERCIST 1.1 empfohlene Methode, sowohl den höchsten SUVmax in der ersten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT mit den höchsten SUVmax in der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT zu vergleichen, hätte mit einer prozentualen Änderung des SUVmax von 23 % eine stabile Erkrankung gezeigt [111]. Es sollte deswegen immer auch die SUVmax-Änderung einzelner Metastasen beachtet werden, um eine partielle Kastrationsresistenz nicht zu übersehen. Insgesamt lässt sich sagen, dass in diesen zwei Patienten durch die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT ein Therapieversagen erkannt wurde und dies früher als es durch die alleinige Beobachtung des PSA-Werts möglich gewesen wäre. Dadurch konnte in beiden Patienten früher eine wirksamere Therapie eingeleitet werden. Darüber hinaus muss man bedenken, dass bei 12 der 17 untersuchten Patienten (71 %) schon von vornherein eine biochemische Progression vorlag. Dies ist auf das retrospektive Studiendesign und den damit verbundenen Selektionsbias zurückzuführen, denn die deutsche Leitlinie des Prostatakarzinoms empfiehlt die Durchführung einer  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT nur wenn dadurch eine Änderung des Therapieregimes erwartet wird [4]. Somit wird in den meisten Fällen die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT aufgrund eines vorherigen PSA-Wert-Anstiegs durchgeführt [4]. Letztendlich lassen diese zwei Patienten vermuten, dass eine Evaluation der Therapieantwort mittels einer  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT zusätzlich zur PSA-Wert-Messung zu einer schnelleren Detektion einer Progression der Erkrankung und Diagnose einer Kastrationsresistenz führen könnte. Durch eine schnellere Einleitung einer Therapieform des mCRPC könnte dies zu einem Überlebensvorteil der Patienten führen.

Eine retrospektive Studie von Afshar-Oromieh et al. diskutierte ebenfalls den Einsatz der PSMA-PET/CT zur Therapieevaluation bei einem mCSPC [94]. Sie untersuchten im Rahmen ihrer Studie 10 Patienten, bei denen zwischen zwei  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs jeweils eine ADT begonnen wurde [94]. Zum Zeitpunkt der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT musste diese ADT den PSA-Wert immer noch effektiv supprimieren [94]. Bei 6 der 10 untersuchten Patienten lag zu diesem

Zeitpunkt sogar eine biochemisch komplette Remission vor [94]. Jedoch konnten in der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT bei 4 dieser 6 Patienten immer noch 33,3 % der initial detektierten Läsionen dargestellt werden [94]. Bei der Betrachtung aller 10 Patienten fiel zudem auf, dass trotz biochemisch kompletter beziehungsweise partieller Remission der SUVmax-Anstieg in 16,1 % der detektierten Läsionen mindestens 10 % betrug [94]. Die Autoren mutmaßten, dass es sich bei diesen Läsionen, die trotz biochemisch kompletter beziehungsweise partieller Remission noch darstellbar waren oder sogar einen SUVmax-Anstieg zeigten, um das metabolische Korrelat der Prostatakarzinomzellen handeln könnte, die im Verlauf der Erkrankung kastrationsresistent werden [94]. Deswegen vermuteten sie ebenfalls, dass in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT früher als an einem PSA-Wert-Anstieg ein mCRPC erkannt werden könnte, was im Einklang mit unseren Resultaten steht [94]. Des Weiteren überlegten sie, dass es sinnvoll sein könnte, auch unabhängig vom PSA-Wert eine  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT nach Initiierung einer ADT durchzuführen [94]. So könnte man überprüfen, ob noch immer PSMA-avide Metastasen als Korrelat einer möglichen Kastrationsresistenz darstellbar sind [94]. Gegebenenfalls könnte bei diesen Patienten zusätzlich zur ADT mit einer Chemotherapie oder neuartigen den Androgenstoffwechsel ebenfalls beeinflussenden Therapien wie Abirateron begonnen werden [94]. Große prospektive Studien wie STAMPEDE, CHAARTED und LATITUDE zeigen bereits, dass die Therapie mit Docetaxel sowie Abirateron und Prednisolon zusätzlich zur ADT bei Patienten mit einem mCSPC zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens führte [4, 47-50, 94]. Dieser Effekt wurde zumindest in der CHAARTED-Studie nur für Patienten mit einem großen Tumorzellenvolumen gefunden [47]. Ein großes Tumorzellenvolumen war dabei definiert, als das Vorkommen von mindestens einer viszeralen Metastase oder mindestens vier Knochenmetastasen, wobei wenigstens eine davon jenseits der Wirbelsäule oder des Beckens vorkommen musste [47]. Möglicherweise könnten auch Patienten unter ADT und weiterhin PSMA-aviden Läsionen besonders von einer Therapie mit Docetaxel oder Abirateron beim mCSPC profitieren, sodass die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT eventuell auch bei der Patientenselektion für eine solche Therapie helfen könnte [94].

Sowohl die Studie von Afshar-Oromieh et al. als auch unsere Ergebnisse liefern Hinweise dafür, dass die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT ein Versagen der ADT und somit eine Kastrationsresistenz möglicherweise früher als ein PSA-Wert-Anstieg erkennen könnte [94]. Zum einen müssten diese Resultate in anderen möglichst prospektiven Studien mit größeren Patientenzahlen nachvollzogen werden [94]. Zum anderen stellt sich die Frage, ob dies wirklich einen Vorteil für die Patienten beispielsweise durch eine Verlängerung der Überlebenszeit darstellt, der die Strahlenexposition und die Kosten einer  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT rechtfertigen könnte. Auch dies

müsste in prospektiven Studien mit größeren Fallzahlen und längeren Beobachtungszeiträumen untersucht werden.

#### **4.2.1 Einsatz der $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT im Rahmen lokoregionärer Therapien**

Des Weiteren wurde untersucht, ob eine zusätzlich zur ADT durchgeführte lokoregionäre Therapie einen Einfluss auf die Evaluation der Therapieantwort mittels einer  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT hat. Dazu wurden die Konkordanzraten zwischen biochemischer und metabolischer Therapieantwort verglichen. Diese lag in der OLT-Gruppe bei 86 % (6/7 Patienten) und in der MLT-Gruppe bei 90 % (9/10 Patienten). Die Konkordanzraten unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen nicht statistisch signifikant voneinander. Von den zwei Patienten, bei denen durch die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT trotz biochemisch stabiler Erkrankung oder partieller Remission ein Therapieversagen erkannt wurde, gehörten je ein Patient der OLT- und einer der MLT-Gruppe an. Jedoch muss bedacht werden, dass zum einen die Intervallzeit zwischen den zwei  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs signifikant kürzer in der OLT- im Vergleich zur MLT-Gruppe war. Dies könnte zu einer erhöhten Konkordanz in der OLT-Gruppe geführt haben. Zum anderen variierte die Art der lokoregionären Therapie, die die Patienten der MLT-Gruppe während der beiden  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs erhielten, voneinander. Die MLT-Patienten erhielten entweder eine Operation, eine Bestrahlung oder einen radiochirurgischen Eingriff, sodass durch die Heterogenität der Therapiearten ein möglicher Einfluss einzelner Therapien nicht zu sehen war. Des Weiteren befanden sich nur 10 Patienten in der MLT-Gruppe und 7 Patienten in der OLT-Gruppe. Aufgrund der geringen Patientenzahl könnte ein möglicher Einfluss lokoregionärer Therapien verborgen bleiben, sodass man unsere Ergebnisse diesbezüglich zurückhaltend interpretieren sollte.

Nur eine andere retrospektive Studie von Baumann et al. betrachtete bisher ebenfalls den Einsatz der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT zur Evaluation der Therapieantwort bei lokoregionären Therapien [86]. Die 5 untersuchten Patienten erhielten jeweils eine bildgestützte Strahlentherapie aller Metastasen, die in der ersten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT detektiert wurden [86]. Nach ca. 2 bis 15 Monaten wurde eine zweite  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT aufgrund eines PSA-Wert-Anstiegs durchgeführt [86]. In allen Patienten konnte dies mittels einer  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT nachvollzogen werden [86]. In allen Scans fanden sich neue Läsionen außerhalb des Bestrahlungsfeldes, sodass alle Patienten eine metabolische Progression aufwiesen [86]. Jedoch zeigte sich zumindest bei 14 der 18 behandelten Läsionen einem Abfall des SUVmax von mindestens 30 % [86]. Der Abfall des SUVmax korrelierte dabei statistisch signifikant mit der Intervallzeit zwischen Strahlentherapie und der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT [86]. So konnten

die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs, die nach 5 Monaten durchgeführt wurden, in allen bestrahlten Läsionen eine metabolische Remission feststellen, welche als SUVmax-Abfall von mindestens 30 % definiert war [86]. So ist vermutlich erst nach mehr als 5 Monaten der gesamte Effekt der Bestrahlung in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT zu sehen [86]. Diese Ergebnisse sollten aufgrund der geringen Patientenzahl nur mit großer Vorsicht verallgemeinert werden [86].

In dieser Dissertation wurden die neuen Metastasen, die mittels der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT gefunden wurden, bei insgesamt 6 von 17 Patienten einer lokoregionären Therapie zugeführt. Zudem konnte die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT auch Metastasen in ungewöhnlichen Lokalisationen detektieren. Zum Beispiel fanden wir bei einem unserer Patienten mithilfe der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT eine histologisch gesicherte Hoden- und Nebenhodenmetastase seines Prostatakarzinoms. In der Literatur sind bisher nur wenige Fallberichte über Hoden- und Nebenhodenmetastasen von Prostatakarzinomen zu finden, von denen einige ebenfalls durch eine PSMA-PET/CT detektiert wurden [123-125]. Bei unserem Patienten konnte nach einer Entfernung des Hodens und Nebenhodens in der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT keine Mehranreicherung des Tracers im Bereich des Skrotums mehr nachgewiesen werden.

Generell ist für eine lokoregionäre Therapie die Identifizierung von Metastasen mit einer hohen Sensitivität und Spezifität durch die Bildgebung wichtig [80]. Eine Möglichkeit des Stagings bietet die funktionelle Bildgebung wie beispielsweise die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT [80]. Jedoch wies die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT in einem systematischen Review von Corfield et al. im Kontext des Primärstagings eine stark variierende Sensitivität von 33 - 92 % und eine generell hohe Spezifität von 82 - 100 % pro Läsion auf [126]. Diese starke Variation führten die Autoren auf die große Heterogenität der untersuchten meist retrospektiven Studien mit größtenteils geringen Patientenzahlen zurück [126]. Im Rahmen des biochemischen Rezidivs hingegen zeigte die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT in einem Review von Barrio et al. hohe Detektionsraten zwischen 54 - 100 %, wobei die Patienten in den untersuchten Studien einen mittleren PSA-Wert von 0,2 - 4,6 ng/ml aufwiesen [73]. Die Wahrscheinlichkeit einer positiven  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT steigt beim biochemischen Rezidiv zudem abhängig vom PSA-Wert an [34, 35, 79]. Ein anderer systematischer Review von Perera et al. untersuchte 5 Studien, die die Befunde der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT im Rahmen des Primärstagings oder eines biochemischen Rezidivs jeweils histologisch überprüften [35]. Die Metaanalyse dieser Studien zeigte in der Läsions-basierten Analyse eine Sensitivität von 80 % und Spezifität von 97 % der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT [35]. Damit scheint die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT der konventionellen Bildgebung bei der Identifizierung von Metastasen überlegen [34, 35, 75, 80, 81]. Dementsprechend konnte eine retrospektive Studie von Wong et al. mit 131 Patienten zeigen, dass die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT im Rahmen des Primärstagings im

Vergleich zur konventionellen CT, MRT oder Knochenszintigrafie bei 17 Patienten (13 %) zu einer höheren Einstufung und bei 20 Patienten (15 %) zu einer geringeren Einstufung des Tumorstadiums führte [81]. Dies führte bei 24 Patienten (18 %) zu einer Änderung der Therapieplanung [81]. Interessant ist, dass bei allen 11 Patienten, bei denen nur in einer einzigen konventionellen Bildgebungsmodalität eine Oligometastasierung vorlag, diese mittels der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT ausgeschlossen wurde [81]. So empfiehlt die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Imaging Group bei der Planung von Studien zu lokoregionären Therapien für die Identifizierung von Metastasen und die Diagnosestellung einer Oligometastasierung zusätzlich zur konventionellen Bildgebung eine funktionelle Bildgebung wie unter anderem die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT einzusetzen [80].

Der Einfluss der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT oder PET/MRT auf die klinische Praxis wurde in einer retrospektiven Studie von Müller et al. untersucht [82]. Dafür betrachteten Sie die Patienten, die innerhalb des ersten Jahres nach Einführung der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET in Zürich eine solche erhielten [82]. Durch die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET kam es bei 60 % der 203 untersuchten Patienten zu einer Therapieänderung im Vergleich zu den Therapieoptionen, die vor deren Einführung nach den aktuellen Leitlinien bestanden hätten [82]. Es konnte gezeigt werden, dass durch die Einführung der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET vermehrt lokoregionäre Therapien durchgeführt wurden, wodurch der Anteil an Patienten, die mit einer systemischen Therapie behandelt werden sollten, statistisch signifikant von 60 % auf 34 % sank [82]. Insgesamt wurden 29 % der Patienten nur mit einer lokoregionären Therapie therapiert und weitere 10 % der Patienten erhielten zusätzlich dazu noch eine ADT [82]. Insgesamt lässt sich feststellen, dass die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT nicht nur in Rahmen von Studien, sondern auch in der klinischen Praxis den Einsatz lokoregionärer Therapien beim Prostatakarzinom beeinflusst [82].

#### **4.2.2 Weitere Indikationen der $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT zur Evaluation der Therapieantwort**

Eine weitere Indikation für eine  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT ist die Peptid-Rezeptor-Radionuklid-Therapie mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA [65, 83]. Dies ist eine mögliche Therapieform des mCRPC beim Versagen der Erst- und Zweitlinientherapie [4, 65, 83]. Dabei bindet der mit dem  $\beta$ -Strahler  $^{177}\text{Lu}$  markierte PSMA-Ligand an das PSMA, welches an der Zelloberfläche von den Prostatakarzinomzellen überexprimiert wird [83]. Die positive  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT, die durch die Traceranreicherung indirekt eine PSMA-Überexpression in den Metastasen zeigen sollte, ist eine Voraussetzung für die Therapie mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA [65, 83]. Auch zur Evaluation der Therapieantwort auf  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA könnte sie zusätzlich zur der PSA-Wert-Bestimmung eine

bedeutende Rolle spielen [83]. Zumal einige Studien berichten, dass sich die biochemische von der metabolischen Therapieantwort in manchen Patienten unterscheiden kann [83, 127]. Des Weiteren konnte man mit der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT in einer prospektiven Studie von Emmet et al. verschiedene metabolische Verteilungsmuster der Therapieantwort unterscheiden, die auch Implikationen für die weitere Therapieplanung haben könnten [128]. So konnte zum einen ein homogener SUVmax-Abfall in allen Metastasen als Therapieansprechen gezeigt werden [128]. Zum anderen konnten zwei Arten des Therapieversagens unterschieden werden [128]. Einerseits konnte eine metabolische Progression mit neuen Metastasen, die eine hohe Expression des PSMA in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT aufwiesen, einhergehen [128]. Andererseits konnte es auch zu einer Progression der Erkrankung mit geringer PSMA-Expression kommen [128]. In einem der Patienten trat sogar eine neue  $^{18}\text{F}$ -FDG-avide Metastase auf, die kein  $^{68}\text{Ga}$ -HBED-CC-PSMA anreicherte [128]. Diese mittels  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT detektierten unterschiedlichen Antwortmuster könnten entscheidend für die weitere Therapieplanung der Patienten sein, auch wenn dies noch in größeren prospektiven Studien validiert werden muss [128]. Im Gegensatz dazu konnten zwei retrospektive Studien mit 38 beziehungsweise 48 Patienten mit einer  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Therapie jeweils keinen Zusammenhang des mittleren SUV mit dem Gesamtüberleben sehen [93, 129]. Dies führten die Autoren teilweise auf die niedrige Patientenzahl zurück [93]. Die eine Studie von Grubmüller et al. konnte jedoch zumindest einen Zusammenhang des PSA-Werts und des mittels einer  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT oder PET/MRT bestimmten totalen Tumolvolumens mit dem Gesamtüberleben feststellen [129]. Zudem korrelierte nur das totale Tumolvolumen und nicht der mittlere SUV mit den PSA-Wert-Änderungen [129]. Dementsprechend konnte in der Studie von Heinzl et al. ein PSA-Wert-Abfall um  $> 50\%$  in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT nur mit einer Sensitivität von  $85\%$  und einer Spezifität von  $55 - 65\%$  festgestellt werden [93]. Als Gründe führten die Autoren zum einen die zum Teil unterschiedliche Kinetik von PSA und PSMA an [93]. Zum anderen gab es viele falsch positive Befunde bei einer diffusen Knochenmetastasierung [93]. Um Klarheit über den Nutzen einer  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT zur Evaluation einer  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Therapie zu schaffen, werden weitere prospektive Studien benötigt [93, 128, 129].

Auch bei der Therapie des ossär metastasierten CRPC mit  $^{223}\text{RaCl}_2$  könnte die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT eine Rolle spielen [130]. Das mit dem  $\alpha$ -Strahler  $^{223}\text{Ra}$  markierte Dichlorid reichert sich vorwiegend in Bereichen des Knochens mit erhöhtem Stoffwechsel an und zeigte eine Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zum Placebo [62]. Zum einen könnte es ein Vorteil sein, eine PSMA-PET/CT zur Identifizierung von Patienten durchzuführen, die für die Therapie mit  $^{223}\text{RaCl}_2$  geeignet sind [130]. So konnte in einer Studie von Ahmadzadehfar et al.

gezeigt werden, dass die 32 Patienten, die zur Therapieplanung zusätzlich zur Knochenszintigrafie eine  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT erhielten, statistisch signifikant häufiger einen PSA-Wert-Abfall zeigten als die 31 Patienten, die zusätzlich eine CT erhielten [130]. Jedoch werden noch weitere prospektive Studien benötigt, die den Einsatz der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT zur Planung oder Verlaufskontrolle einer Therapie mit  $^{223}\text{RaCl}_2$  untersuchen [130].

#### **4.2.3 Limitationen der $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT zur Evaluation der metabolischen Therapieantwort**

Einschränkend auf den Einsatz der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT zur Bestimmung der Therapieantwort könnte die Beeinflussung der PSMA-Expression durch eine ADT sein. Eine Studie von Hope et al. zeigte an Mausmodellen, dass eine kurzzeitige ADT von 7 Tagen den mittleren SUV im  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT erhöhen könnte [131]. Dies konnte in der gleichen Studie auch anhand eines Patienten nachvollzogen werden [131]. Nachdem der Patient eine  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/MRT erhielt, wurde einmalig 7,5 mg Leuprorelin verabreicht und eine 30-tägige Therapie mit 50 mg Bicalutamid pro Tag initiiert [131]. Danach erhielt er eine zweite  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/MRT [131]. Zwischen der ersten und zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/MRT kam es zu einem signifikanten Anstieg des SUVmax und es wurden 13 neue Läsionen in der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/MRT entdeckt, die im Nachhinein auch in der ersten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/MRT sichtbar gewesen wären [131]. Man könnte somit vermuten, dass die ADT die Sensitivität der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET aufgrund einer erhöhten PSMA-Expression steigert [94]. Dies ist auch mit den Ergebnissen einer retrospektiven Studie von Afshar-Oromieh et al. in Einklang zu bringen [79]. Bei den 1007 untersuchten Patienten, korrelierte die Diagnose eines Rezidivs des Prostatakarzinoms mittels  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT neben dem PSA-Wert auch mit einer ADT der Patienten [79]. Jedoch wird bei Hochrisikofaktoren für eine Progression oder fortgeschrittenen Prostatakarzinomen auch eher eine ADT initiiert [79].

Eine präklinische Studie von Liu et al. hingegen untersuchte den Einfluss einer langfristigen ADT auf die PSMA-Expression in Prostatakarzinomzellen [132]. Dabei konnte eine Abnahme der PSMA-Expression gezeigt werden [132]. Auch eine retrospektive Studie von Afshar-Oromieh et al. konnte zeigen, dass der SUVmax von 23 Läsionen (74 %) zwischen zwei  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT während einer ADT signifikant sank [94]. Zudem waren nur noch 45 % der initial darstellbaren Läsionen in der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT detektierbar [94]. Dabei war die erste  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT vor Beginn der ADT durchgeführt wurden [94]. Die zweite  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT erfolgte durchschnittlich 229 Tage nach Beginn der ADT [94]. Der PSA-Wert musste zu diesem Zeitpunkt immer noch durch die ADT supprimiert sein [94]. Insgesamt scheint

eine effektive ADT somit langfristig die Traceraktivität zu senken, sodass die metabolische Therapieantwort auf eine ADT anhand der Änderung des SUVmax in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT ermittelt werden könnte [94]. Wichtig ist hierbei zu bedenken, dass vermutlich nach Beginn einer ADT die PSMA-Expression und damit der SUVmax in der PSMA-PET/CT kurzzeitig ansteigt [94, 131]. Dies eröffnet die Frage, in welchem Intervall die PSMA-PET/CT nach Initiierung der ADT durchgeführt werden sollte, um diesen SUVmax-Anstieg trotz wirkungsvoller Therapie zu umgehen und verlässlich die Therapieantwort zu bestimmen. Um diese Frage näher zu untersuchen, werden ebenfalls prospektive Studien benötigt.

Zudem muss bei der Auswertung einer  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT generell und auch zur Therapieevaluation bedacht werden, dass diese bei bis zu 5 % der Patienten mit Prostatakarzinom falsch negativ sein kann, da die Läsionen kein PSMA exprimieren [13]. Zum Beispiel untersuchte eine Studie von Mannweiler et al. sowohl die primären Adenokarzinome der Prostata als auch chirurgisch entfernte Fernmetastasen von 51 Patienten immunhistochemisch [133]. Immerhin 2 Primärtumore und 8 Fernmetastasen wiesen eine PSMA-Expression der Karzinomzellen unter 10 % auf, was als PSMA-negativ gewertet wurde [133]. Ein Patient von den 51 untersuchten wies sogar keine einzige PSMA-positive Läsion auf [133]. Auch Läsionen, die eine hohe PSMA-Expression in dieser Studie zeigten, enthielten immer wieder Areale ohne PSMA-Expression [133]. Zudem konnte gezeigt werden, dass insbesondere neuroendokrin differenzierte Prostatakarzinome oft keine PSMA-Expression aufweisen [134]. In einigen Fallberichten konnte zudem demonstriert werden, dass in den untersuchten Patienten mit einem neuroendokrin differenzierten Prostatakarzinom die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET falsch negativ war [135, 136]. Tracer, die beispielsweise den Somatostatin-Rezeptor als Zielstruktur aufweisen, scheinen neuroendokrin differenzierte Prostatakarzinome und deren Metastasen in der PET detektieren zu können [136, 137]. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass bei der Auswertung einer  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT zur Evaluation einer Therapieantwort, daran gedacht werden sollte, dass es in seltenen Fällen zu falsch negativen PET-Scans kommen kann oder zumindest aufgrund der fehlenden PSMA-Expression einiger Läsionen nicht immer das gesamte Ausmaß des Tumolvolumens in einem Patienten erfasst werden kann [13, 104].

Auf der anderen Seite können sich auch falsch positive Befunde negativ auf den Einsatz der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT zur Evaluation der metabolischen Therapieantwort auswirken. Allein in unserem kleinen Patientenkollektiv von 17 Patienten wurden in dem Patient 55 mehrere  $^{68}\text{Ga}$ -HBED-CC-PSMA-avide Lebermetastasen detektiert, die nach einer histologischen Untersuchung einem großzelligen neuroendokrinen Karzinom zugeordnet werden konnten. Trotz des Kriteriums Patienten mit Zweitneoplasie nicht in die Studie mit einzubeziehen, entschlossen wir

uns, den Patienten nicht nachträglich auszuschließen. Zum einen, weil erst ein Jahr nach der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT und somit nach der Datenauswertung während der statistischen Analyse in einer dritten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT auffiel, dass trotz eines konstant niedrigen PSA-Werts eine Progression der  $^{68}\text{Ga}$ -HBED-CC-PSMA-aviden Lebermetastasen stattfand. Erst daraufhin wurde eine CT gestützte Punktion zur histologischen Sicherung durchgeführt, in deren Rahmen man feststellte, dass die Lebermetastasen nicht wie angenommen von einem Prostatakarzinom sondern von einem großzelligen neuroendokrinen Karzinom stammten. Diese stellten sich daraufhin in einer  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT auch  $^{18}\text{F}$ -FDG-avid dar. Zum anderen konnte man beim Vergleich dieser  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT und der ersten und zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT feststellen, dass zwischen den beiden  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs neue Knochenmetastasen auftraten, die  $^{68}\text{Ga}$ -HBED-CC-PSMA-avid aber nicht  $^{18}\text{F}$ -FDG-avid waren. Auch wenn keine histologische Sicherung stattfand, können diese Metastasen wahrscheinlich dem Prostatakarzinom zugeordnet werden. Trotz allem kann deswegen von einer metabolischen Progression des Prostatakarzinoms zwischen der ersten und zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT ausgegangen werden. Somit wurde der Patient nicht nachträglich aus der Studie ausgeschlossen, auch um zu zeigen, dass falsch positive Befunde in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT auftreten können und Metastasen gerade in selteneren Lokalisationen des Prostatakarzinoms durchaus mittels Biopsie gesichert werden sollten. In einem 2017 publizierten Review von Sheikhbahei et al. wurden bisher publizierte Fallberichte über falsch positive  $^{68}\text{Ga}$ -HBED-CC-PSMA-avid benigne Erkrankungen wie beispielsweise Morbus Paget, Sarkoidose, Hämangiome oder Meningeome gesammelt [104]. Zudem fand man auch viele Fallberichte, in denen sich maligne Erkrankungen wie das Nierenzellkarzinom ebenfalls als  $^{68}\text{Ga}$ -HBED-CC-PSMA-avid darstellten, was möglicherweise auch diagnostisch genutzt werden könnte [104].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass einige Limitationen zu bedenken sind, die sich negativ auf die Zuverlässigkeit der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT zur Evaluation der Therapieantwort auf eine ADT auswirken können.

### **4.3 Vergleich der $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT mit der konventionellen CT zur Evaluation der Therapieantwort**

Beim Vergleich der biochemischen und metabolischen Therapieantwort konnte man eine übereinstimmende Einschätzung bei 15 von den 17 untersuchten Patienten (88 %) beobachten. Die biochemische und morphologische Therapieantwort stimmte hingegen nur bei 9 von 17 Patienten (53 %) überein. Dabei ist zu bedenken, dass nur 71 % der CTs mit Kontrastmittel

gefahren wurden, was insbesondere die Evaluation von Lymphknotenmetastasen erschwerte. Jedoch stimmte die morphologische nicht signifikant seltener mit der biochemischen Therapieantwort überein als die metabolische mit der biochemischen Therapieantwort. Dies könnte auch durch unsere geringe Patientenzahl bedingt sein. Zudem muss bedacht werden, dass bei den zwei Patienten, bei denen die metabolische und biochemische Therapieantwort nicht übereinstimmte, die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT ein Therapieversagen zeigte, welches durch den PSA-Wert zu diesem Zeitpunkt noch nicht detektiert wurde.

Generell gibt es nur wenige Studien, die ebenfalls die mittels CT und  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT ermittelten Therapieantworten hinsichtlich ihrer jeweiligen Übereinstimmung mit der biochemischen Therapieantwort miteinander verglichen [87, 88]. Zum einen untersuchte eine retrospektive Studie von Seitz et al. 7 Patienten mit mCSPC, die mit Docetaxel therapiert wurden [87]. Diese Studie ermittelte beim Vergleich der biochemischen und metabolischen Therapieantwort eine Konkordanzrate von 86 %, die mit der in dieser Arbeit ermittelten Rate vergleichbar war [87]. Diese war ebenfalls höher als die Konkordanzrate zwischen morphologischer und biochemischer Therapieantwort, die 50 % betrug und damit auch in einer Größenordnung mit der in dieser Arbeit ermittelten Rate liegt [87]. In der gleichen Studie wurden zudem 16 Patienten mit mCRPC untersucht [87]. Bei diesen Patienten lag die Konkordanzrate zwischen der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT und dem PSA-Wert bei 56 % und damit höher als die Konkordanzrate zwischen der CT und dem PSA-Wert, die 33 % betrug [87]. In beiden Patientengruppen waren diese Unterschiede vermutlich wegen der geringen Patientenzahl nicht signifikant [87]. Auffällig ist, dass die Konkordanzraten beim mCSPC höher sind als beim mCRPC, auch wenn dies bezüglich keine statistischen Auswertungen stattfanden [87]. Natürlich sind diese Ergebnisse wie auch unsere mit Einschränkungen aufgrund der geringen Patientenzahlen zu betrachten [87].

Eine andere retrospektive Studie von Gupta et al. verglich ebenfalls die Übereinstimmung der metabolischen beziehungsweise morphologischen Therapieantwort auf ihre Konkordanz mit der durch die Einschlusskriterien festgelegten biochemischen Progression [88]. Die 88 Patienten erhielten zwischen zwei  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs eine Therapieform des mCSPC oder mCRPC [88]. In der Studie wurden die PERCIST 1.0 und die EORTC-Kriterien zur Evaluation der metabolischen Therapieantwort genutzt [88]. Die morphologische Therapieantwort wurde mit RECIST 1.1 und den Kriterien des University of Texas MD Anderson Cancer Center bestimmt [88]. Dabei konnte ebenfalls gezeigt werden, dass die metabolische Therapieantwort von mehr Patienten als Progression gewertet wurde und damit eher mit der durch die Einschlusskriterien festgelegten biochemischen Progression übereinstimmte als die morphologische Therapieantwort

[88]. Zudem gab es keine signifikanten Unterschiede der metabolischen Kriterien beziehungsweise der morphologischen Kriterien untereinander im Bezug auf die Übereinstimmung mit der biochemischen Progression [88].

Die Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse mit denen der Studien von Seitz et al. und Gupta et al. ist dadurch eingeschränkt, dass die Kriterien zur Einordnung der Therapieantwort variierten [87, 88]. Zwar lag allen Studien PERCIST 1.0 zugrunde, diese Kriterien wurden allerdings für die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT und nicht für die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT entwickelt [87, 88, 111]. So verglich beispielsweise Gupta et al. jeweils den höchsten SUVmax einer Läsion in der ersten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT mit dem höchsten gemessenen SUVmax einer Läsion in der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT, um die metabolische Therapieantwort zu bestimmen [88]. Es mussten nicht die SUVmax derselben Läsion verglichen werden [88]. In der Studie von Seitz et al. und in dieser Studie wurde hingegen jeweils die Summe der mittleren SUV beziehungsweise SUVmax von maximal fünf Zielläsionen zwischen erster und zweiter  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT verglichen [87]. In einer Studie von Pinker et al. wurde die metabolische Therapieantwort sowohl mit dem Vergleich des jeweils höchsten SULmax in der ersten und zweiten PET/CT als auch mit dem Vergleich des summierten SULmax von fünf Zielläsionen bestimmt [138]. Der SULmax, entspricht dem SUVmax, der durch die fettfreie Masse korrigiert wird (SULmax) [111, 138]. In 57 von 60 Patienten (95 %) konnte mit beiden Methoden die gleiche metabolische Therapieantwort detektiert werden, was einem kappa-Maß von 0,96 und somit einer fast vollkommenen Übereinstimmung entsprach [138]. Jedoch wurden diese Daten mittels  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT in Brustkrebspatienten erhoben und sind nur mit Einschränkungen verallgemeinerbar [138]. Zudem maß Seitz et al. den mittleren SUV [87]. In der Studie von Gupta et al. sowie auch in dieser Studie wurde hingegen der SUVmax verwendet [88]. Dies könnte zu einer unterschiedlichen Einordnung der metabolischen Therapieantwort geführt haben und macht deutlich, dass einheitliche Kriterien für die Bestimmung der metabolischen Therapieantwort mittels der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT benötigt werden [87, 88].

#### **4.3.1 Limitationen der CT zur Evaluation der morphologischen Therapieantwort**

Eine Ursache für die zumindest in der Studie von Gupta et al. statistisch signifikant seltenere Übereinstimmung von der CT mit dem PSA-Wert im Vergleich zur  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT könnte die niedrigere Detektionsrate von Metastasen der CT im Vergleich zur funktionellen Bildgebung in Prostatakarzinompatienten sein [34, 75, 87, 88]. Zum Beispiel verglich eine retrospektive Studie von Maurer et al. die diagnostischen Fähigkeiten der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET mit denen der

konventionellen Bildgebung bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen im Rahmen des Primärstaging [75]. Dazu wurden 130 Patienten mit einer  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET und einer CT oder MRT untersucht [75]. Die patientenbasierte Sensitivität und Spezifität der konventionellen Bildgebung lag bei 43,9 % beziehungsweise 85,4 % [75]. Die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET hingegen zeigte in der patientenbasierten Analyse eine statistisch signifikant bessere Sensitivität und Spezifität von 65,9 % beziehungsweise 98,9 % [75]. Eine andere retrospektive Studie von Eiber et al. mit 248 Patienten verglich die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET mit der CT im Rahmen eines biochemischen Rezidivs [34]. Sie konnte zeigen, dass sich 81 Patienten (32,7 %) nur positiv in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET und nicht in der CT darstellten und die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET in 61 Patienten (24,6 %) zusätzlich zur CT noch weitere Läsionen detektierte [34].

Des Weiteren ist die Analyse der morphologischen Therapieantwort in der CT vor allem durch die Evaluation osteoplastischer Knochenmetastasen erschwert [88]. Jedoch sind diese aufgrund ihres häufigen Vorkommens vor allem beim fortgeschrittenen Prostatakarzinoms von besonderer Bedeutung für die Analyse der Therapieantwort [88, 139]. So wiesen 73 % von den insgesamt 8820 untersuchten Patienten mit mCRPC in einer Metaanalyse von Halabi et al. Knochenmetastasen auf [139]. Die Mehrheit der Knochenmetastasen im Prostatakarzinom ist osteoplastisch und weist teilweise eine zusätzliche osteolytischen Komponente auf [88]. Der Umgang mit osteoplastischen Knochenmetastasen bei Prostatakarzinompatienten stellt jedoch eine Herausforderung in der Analyse der morphologischen Therapieantwort in der CT dar [88]. Zum einen werden osteoplastische Knochenmetastasen in RECIST 1.1 und so auch in unserer Studie als nicht messbare Läsionen klassifiziert [77]. Insgesamt wiesen drei unserer 17 Patienten nur osteoplastische Knochenmetastasen als nicht messbare Läsionen auf und entwickelten zudem auch keine neuen Läsionen. Diese Patienten wurden ähnlich wie in der Studie von Gupta et al. einer morphologisch stabilen Erkrankung zugeordnet, da die morphologische Therapieantwort aufgrund fehlender Zielläsionen nicht näher zu bestimmen war [88]. Das Problem ist, dass osteoplastische Metastasen durchaus noch eine metabolische Aktivität aufweisen können [88]. Diese ist morphologisch nicht nachvollziehbar und so kommt es zu einer ungenaueren Einschätzung der Therapieantwort durch die CT im Vergleich zur  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT [88]. Zum Beispiel beschrieb Gupta et al. in seiner Studie einen Patienten, der sowohl in der ersten als auch zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT multiple osteoplastische Metastasen aufwies ohne neue Läsionen zu entwickeln und deswegen morphologisch trotz biochemischer Progression eine stabile Erkrankung aufwies [88]. Im Vergleich dazu zeigte die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT eine deutliche Zunahme des SUVmax der bereits bekannten osteoplastischen Knochenmetastasen, sodass im Einklang mit dem PSA-Wert-Anstieg von einer metabolischen Progression

auszugehen war [88]. Morphologisch konnte man die Progression aufgrund der fehlenden Messbarkeit osteoplastischer Läsionen nicht nachvollziehen [88]. Insgesamt wiesen in der Studie von Gupta et al. 82 Patienten Knochenmetastasen auf, wovon 79 Patienten (96 %) nur osteoplastische oder osteoplastisch/osteolytische Metastasen zeigten [88]. Bei 47 Patienten waren alle Knochenmetastasen immer noch  $^{68}\text{Ga}$ -HBED-CC-PSMA-avide und somit metabolisch aktiv [88]. Immerhin bei 33 Patienten reicherten noch ein Teil der Knochenmetastasen  $^{68}\text{Ga}$ -HBED-CC-PSMA an [88]. Nur in zwei Patienten waren alle Knochenmetastasen nicht mehr  $^{68}\text{Ga}$ -HBED-CC-PSMA-avide, was auf einen Heilungsprozess und im selteneren Fall auf einen Verlust der PSMA-Expression zurückgeführt werden kann [88, 104].

Zum anderen bleibt die Bewertung neu aufgetretener osteoplastischer Metastasen schwierig [88]. So wird in RECIST 1.1 darauf hingewiesen, dass neu aufgetretene osteoplastische Knochenmetastasen nicht zwingend als neue Läsion und damit als morphologische Krankheitsprogression gewertet werden müssen, sondern auch als Heilungsprozess angesehen werden können [77]. Ein gutes Beispiel ist der Patient 36 aus unserer Studie bei dem zwischen den zwei CTs mehrere neue osteoplastische Läsionen in der Wirbelsäule und im Os pubis auftraten. Da eine biochemisch partielle Remission vorlag, sind diese neuen osteoplastischen Knochenmetastasen als ein Heilungsprozess anzusehen, was auch mit der metabolisch partiellen Remission übereinstimmte. Jedoch kann eine neu aufgetretene osteoplastische Knochenmetastase auch Korrelat einer Progression des Prostatakarzinoms sein [77]. Insgesamt wurde die Therapieantwort von fünf Patienten aufgrund neu aufgetretener osteoplastischer Knochenmetastasen als eine morphologische Progression bewertet. Dies stand bei vier Patienten im Einklang mit der biochemischen und auch metabolischen Progression. Im Gegensatz dazu fiel der PSA-Wert bei Patient 74 vor der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT um 16 %, was einer biochemisch stabilen Erkrankung entsprach. Jedoch wies dieser Patient in der zweiten CT neue osteoplastische Knochenläsionen auf. Gleichzeitig zeigte die aufgrund neuer Kreuzschmerzen durchgeführte  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT, dass die osteoplastischen Knochenläsionen auch neu aufgetretene  $^{68}\text{Ga}$ -HBED-CC-PSMA-avide Läsionen waren. Dieser Patient zeigt, dass neu aufgetretene osteoplastische Knochenmetastasen bei einem moderaten PSA-Abfall nicht nur Ausdruck eines Heilungsprozesses sondern auch Hinweis auf eine morphologische Progression sein können. Aufgrund der beim Prostatakarzinom häufig vorkommenden osteoplastischen Knochenmetastasen ist die Einordnung der morphologischen Therapieantwort dadurch erheblich erschwert [88]. Wir entschieden uns aufgrund dieser Problematik zumindest bei einer biochemisch stabilen Erkrankung oder biochemischen Progression, neue osteoplastische

Knochenherde als neue Läsionen und somit als morphologische Progression zu werten. Gupta et al. hingegen wertete osteoplastische Knochenmetastasen nur als neue Läsion, wenn der PSA-Wert anstieg [88]. Diese Unterschiede im Studiendesign führten höchstwahrscheinlich bei einigen Patienten zu einer unterschiedlichen Einordnung der morphologischen Therapieantwort [88]. Dies zeigt auch den Bedarf einheitlicher Kriterien für den Umgang mit neuen osteoplastischen Knochenmetastasen in der CT speziell beim Prostatakarzinom [88].

#### 4.4 Weitere Limitationen der Dissertation

Neben den bereits genannten Einschränkungen ist das retrospektive Studiendesign eine wesentliche Limitation dieser Dissertation. Dieses führte zu teilweise unvollständigen und sehr heterogenen Patientendaten. Zum Teil kann durch den dadurch bedingten erheblichen Patientenausschluss auch die geringe Patientenzahl erklärt werden, die als weiterer Kritikpunkt zu nennen ist. Zudem ist durch das retrospektive Studiendesign auch von einem starken Selektionsbias auszugehen. Zumal nach deutscher Leitlinie die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT nur empfohlen wird, wenn sie voraussichtlich auch zu einer Änderung des Therapieregimes führt [4]. Deswegen sind die meisten der untersuchten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs aufgrund einer biochemischen Progression durchgeführt wurden. Zudem erhielten einige Patienten schon vor der ersten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT und die anderen erst danach ihre ADT. Jedoch mussten alle Patienten zumindest zum Zeitpunkt der zweiten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT unter Einfluss einer ADT stehen. Die Patienten erhielten zur ADT unterschiedliche Präparate. Teilweise wechselte auch die Zusammensetzung der ADT bei den Patienten im Beobachtungszeitraum. Zudem variierte der Abstand zwischen den beiden untersuchten  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CTs zwischen den Patienten stark. Insgesamt lässt sich sagen, dass in dieser Studie eine sehr kleine und heterogene Patientengruppe untersucht wurde, sodass unsere Resultate nur zurückhaltend verallgemeinert werden sollten.

Eine weitere Limitation ist die Tatsache, dass sich die Evaluation der metabolischen Therapieantwort größtenteils an PERCIST 1.0 orientierte. Diese Kriterien wurden allerdings für die Evaluation der Therapieantwort in der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET entwickelt [111]. Zum Zeitpunkt unserer Studiendesignplanung und Datenerhebung gab es nach unserem Kenntnisstand noch keine prospektiven Studien in der die Verwendung von PERCIST 1.0 zur Bestimmung der metabolischen Therapieantwort in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT evaluiert wurde oder gar eigene Kriterien für diesen Zweck. Jedoch basiert PERCIST 1.0 auf dem SULmax, da dieser im Vergleich zum SUVmax eine geringere Interindividualität in der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET aufweist [111]. In dieser Dissertation wurde hingegen der SUVmax betrachtet, der auch in der aktuellen Leitlinie

der EANM und SNMMI für die Evaluation einer  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT empfohlen wird [13]. Diese Änderung von SULmax zu SUVmax, könnte zu einigen Abweichungen in der Einschätzung der metabolischen Therapieantwort führen. Jedoch entspricht die relative Änderung des SUVmax zwischen zwei PET/CTs in einem Patienten mit konstanten Körpergewicht annähernd der relativen Änderung des SULmax [111]. Im Dezember 2018 wurde eine retrospektive Datenanalyse mit 88 Patienten, die mit unterschiedlichen Therapieformen des mCSPC und mCRPC behandelt wurden, veröffentlicht [88]. Diese verglich zum ersten Mal retrospektiv verschiedene Kriterien zur Einschätzung der metabolischen Therapieantwort in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT beim metastasierten Prostatakarzinom [88]. Generell werden prospektive Studien benötigt, die die Übertragbarkeit von PERCIST 1.0 auf die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT untersuchen.

Zu guter Letzt wurden die Lokalrezidive sowie Knochen-, Lymphknoten- und Weichteilmetastasen größtenteils nicht histologisch gesichert, sondern nur aufgrund morphologischer Eigenschaften in der CT beziehungsweise metabolischer Eigenschaften in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT als Metastasen gewertet. Dies könnte auch zu einer Fehlbeurteilung der Therapieantwort geführt haben.

## 4.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Zusammenfassend konnte diese Studie zeigen, dass die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT in einigen Patienten mit mCSPC und ADT eine Progression früher anzeigen kann als ein PSA-Wert-Anstieg. Somit könnte es von Vorteil sein, eine  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT zusätzlich zum PSA-Wert zur Evaluation der Therapieantwort in bestimmten Patienten durchzuführen. Zu bedenken sind dabei die Limitationen der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT wie falsch positive oder falsch negative Befunde und ein möglicher Einfluss einer ADT auf die PSMA-Expression.

Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die Konkordanzrate zwischen metabolischer und biochemischer Therapieantwort bei 88 % lag und somit höher war als die Konkordanzrate zwischen morphologischer und biochemischer Therapieantwort, die 53 % betrug. Die Nichtübereinstimmung der Konkordanzraten erlangte aber keine statistische Signifikanz. Zudem konnte auch kein Einfluss einer zusätzlichen lokoregionären Therapie auf die Evaluation der morphologischen, biochemischen und metabolischen Therapieantwort und deren Übereinstimmung untereinander festgestellt werden.

Limitierend auf diese Dissertation wirkt sich neben der geringen Größe und der Heterogenität unserer Studienpopulation auch das retrospektive Studiendesign aus. Somit sollten diese Ergebnisse in größeren möglichst auch prospektiven Studien kontrolliert werden. Zudem müsste

in prospektiven Studien überprüft werden, ob der Einsatz einer  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT zur Therapieevaluation zusätzlich zum PSA-Wert einen Vorteil für den Patienten hinsichtlich des Gesamtüberlebens oder der Lebensqualität bringt, der die Strahlenexposition und die Kosten einer solchen funktionellen Bildgebung rechtfertigen würde.

Nicht nur in Bezug auf das mCSPC oder die ADT, sondern auch generell gibt es wenige zumeist auch retrospektive Studien mit niedrigen Patientenzahlen, die die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT als Methode zur Evaluation der metabolischen Therapieantwort im Prostatakarzinom untersuchten, sodass generell ein großer Forschungsbedarf auf diesem Feld besteht.

# Anhang

**Tabelle 23: Übersicht über die Patienten der OLT-Gruppe**

Diese Tabelle zeigt die wichtigsten Charakteristika aller Patienten der OLT-Gruppe.  
 ID = Identifikationsnummer, NEC = neuroendokrines Karzinom, Ind. = Indikation, PSA↑ = PSA-Wert-Anstieg, PS = Primärstaging,  
 VK = Verlaufskontrolle, 1./2./3. PSA = 1./2./3. PSA-Wert in ng/ml, Met = Metastasen, LN = Lymphknotenmetastase, OSS = Knochenmetastase,  
 VM = viszerale Metastase, LR = Lokalrezidiv, 1. - 2. PET = Abstand zwischen beiden <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CTs in Tagen  
 TX = Therapie zwischen der 1. und 2. <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT, GnRH = GnRH-Agonist, Cyp = Cyproteronacetat, Dega = Degarelix,  
 nsAA = nicht-steroidale Antandrogene, GP = Gynäkomastieprophylaxe, BP = Bisphosphonat, LAE = Lymphadenektomie, RTX = Radiotherapie,  
 OE = Orchiektomie, PSA-TXA = biochemische Therapieantwort, CT-TXA = morphologische Therapieantwort,  
 PET-TXA = metabolische Therapieantwort, PR = partielle Remission, SD = stabile Erkrankung, P = Progression, L+ = neue Läsion,  
 ØL = keine Läsionen/unauffällige CT, nmL = ausschließlich nicht messbare Läsionen, TXÄ = Therapieänderung nach der 2. <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT,  
 Enza = Enzalutamid, Abi = Abirateron, system. TX = Intensivierung der systemischen Therapie, <sup>223</sup>Ra = <sup>223</sup>RaCl<sub>2</sub>, <sup>177</sup>Lu = <sup>177</sup>Lu-PSMA

ID	1. <sup>68</sup> Ga-PSMA-PET/CT			1. PET - 2. PET	2. PSA	2. <sup>68</sup> Ga-PSMA-PET/CT			TX	PSA-TXA	CT-TXA	PET-TXA	TXÄ
	Ind.	1. PSA	Met			Ind.	3. PSA	Met					
108	PSA↑	6,90	LN	301	7,65	PSA↑	20,78	LN, OSS	Cyp	PD 172%	PD L+(LN)	PD, L+ (LN, OSS)	fehlt
3	PSA↑	2,60	-	205	2,60	PSA↑	11,00	LN	GnRH, Dega, nsAA	PD 323%	ØL	PD L+(LN)	Enza
16	PS	33,65	LN	202	33,65	VK	0,76	LN	GnRH, nsAA, GP	PR -98%	PR -33%	SD -4%	Doce- taxel
24	VK	0,21	LR, OSS	224	0,21	VK	10,00	LR, OSS	nsAA	PD 4662%	PD L+(OSS)	PD 45%	fehlt
36	PSA↑	13,00	LN, OSS	186	13,00	VK	2,48	OSS	Dega, BP	PR -81%	SD nmL	PR -59%	fehlt
69	VK	5,40	LN	167	5,40	VK	0,97	LN	Dega	PR -82%	SD nmL	PR -31%	fehlt
173	PSA↑	19,60	LN	217	1,55	VK	1,49	LN	Dega	SD -4%	SD nmL	SD -22%	keine

**Tabelle 24: Übersicht über die Patienten der MLT-Gruppe**

Diese Tabelle zeigt die wichtigsten Charakteristika aller Patienten der MLT-Gruppe.

ID = Identifikationsnummer, NEC = neuroendokrines Karzinom, Ind. = Indikation, PSA↑ = PSA-Wert-Anstieg, PS = Primärstaging, VK = Verlaufskontrolle, 1./2./3. PSA = 1./2./3. PSA-Wert in ng/ml, Met = Metastasen, LN = Lymphknotenmetastase, OSS = Knochenmetastase, VM = viszerale Metastase, LR = Lokalrezidiv, 1. - 2. PET = Abstand zwischen beiden <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CTs in Tagen,

TX = Therapie zwischen der 1. und 2. <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT, GnRH = GnRH-Agonist, Cyp = Cyproteronacetat, Dega = Degarelix,

nsAA = nicht-steroidale Antiandrogene, GP = Gynäkomatieprophylaxe, BP = Bisphosphonat,

LAE = Lymphadenektomie, RTX = Radiotherapie, OE = Orchiektomie, PSA-TXA = biochemische Therapieantwort, CT-TXA = morphologische Therapieantwort,

PET-TXA = metabolische Therapieantwort, PR = partielle Remission, SD = stabile Erkrankung, P = Progression, L+ = neue Läsion,

ØL = keine Läsionen/unauffällige CT, nml = ausschließlich nicht messbare Läsionen, TXÄ = Therapieänderung nach der 2. <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT,

Enza = Enzalutamid, Abi = Abirateron, system. TX = Intensivierung der systemischen Therapie, <sup>223</sup>Ra = <sup>223</sup>RaCl<sub>2</sub>, <sup>177</sup>Lu = <sup>177</sup>Lu-PSMA

ID	1. <sup>68</sup> Ga-PSMA-PET/CT		1. PET		2. PSA	2. <sup>68</sup> Ga-PSMA-PET/CT			TX	PSA-TXA	CT-TXA	PET-TXA	TXÄ
	Ind.	1. PSA	Met	2. PET		Ind.	3. PSA	Met					
85	PSA↑	8,39	LN, LR	430	1,63	PSA↑	15,9	LN, LR, OSS	Dega, LAE	PD 875%	PD L+ (LN, OSS)	PD L+ (LN, OSS)	fehlt
55 + NEC	PSA↑	0,84	OSS	455	0,18	VK	1,35	OSS	nsAA, BP, RTX	PD 650%	PD L+ (OSS)	PD L+ (OSS)	Abi
64	PSA↑	3,00	LN, OSS	573	1,13	PSA↑	9,81	LN, LR, OSS	GnRH, nsAA, RTX	PD 768%	SD nml	PD L+ (LN, LR)	RTX
76	PSA↑	14,50	OSS	490	7,46	PSA↑	23,87	OSS	nsAA, RTX	PD 220%	SD nml	PD L+ (OSS)	RTX, <sup>223</sup> Ra
43	PSA↑	8,10	LN, VM	257	0,01	PSA↑	0,40	LN, OSS	nsAA, LAE, OE	PD 3900%	PD L+ (OSS)	PD L+ (OSS)	RTX
73	PS	18,27	LN	273	1,38	PSA↑	9,00	LN	GnRH, RTX, GP	PD 552%	SD nml	PD L+ (LN)	system. Tx
74	VK	900,0	LN, OSS, VM, LR	248	957	VK	800,0	LN, OSS, VM, LR	Dega, RTX	SD -16%	PD L+ (OSS)	PD L+ (LN, OSS)	Abi, Op <sup>177</sup> Lu
126	PSA↑	5,45	LN	616	1,53	PSA↑	3,38	LN	GnRH, RTX	PD 121%	PD L+ (LN)	PD L+ (LN)	RTX
131	PSA↑	1,73	LN	268	0,52	PSA↑	3,28	LN	Dega, RTX	PD 537%	PD L+ (LN)	PD L+ (LN)	Abi
144	PSA↑	1,07	OSS	887	0,21	PSA↑	0,99	OSS	GnRH, RTX Dega, nsAA	PD 371%	Ø L	PD L+ (OSS)	RTX

## Literaturverzeichnis

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
2. Barnes B, Bertz J, Buttman-Schweiger N, Castell S, Deleré Y, Fiebig J, Grabow D, Jordan S, Kraywinkel K, Kaatsch P, Multmeier J, Niemann H, Nowossadeck E, Poethko-Müller C, Prütz F, Rattay P, Schönfeld I, Starker A, Spix C, Tenckhoff B, Wienecke A, Wolf U. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016 [Internet]. Berlin: Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (Hrsg); 2016 [zitiert am: 28.02.2018], Seite 21, 40-43 verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebsgeschehen/Krebsgeschehen_node.html)
3. Barocas DA, Mallin K, Graves AJ, Penson DF, Palis B, Winchester DP, Chang SS. Effect of the USPSTF Grade D Recommendation against Screening for Prostate Cancer on Incident Prostate Cancer Diagnoses in the United States. *J Urol.* 2015 Dec;194(6):1587-93.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1 2019 [Internet]. AWMF, DKH, DKG; AWMF Registernummer: 043/022OL; 2019 Mai [zitiert am: 07.06.19]. Seite 2-250. verfügbar unter: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>
5. Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, Tammela TL, Penson DF, Carter HB, Carroll P, Etzioni R. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *European urology.* 2014 Jun;65(6):1046-55.
6. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016 Feb;40(2):244-52.
7. Epstein JI, Amin MB, Reuter VE, Humphrey PA. Contemporary Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: An Update With Discussion on Practical Issues to Implement the 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2017 Apr;41(4):e1-e7.
8. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int.* 2013 May;111(5):753-60.
9. Porpiglia F, DE Luca S, Passera R, Manfredi M, Mele F, Bollito E, DE Pascale A, Cossu M, Aimar R, Veltri A. Multiparametric-Magnetic Resonance/Ultrasound Fusion Targeted Prostate Biopsy Improves Agreement Between Biopsy and Radical Prostatectomy Gleason Score. *Anticancer Res.* 2016 Sep;36(9):4833-9.
10. Eiber M, Weirich G, Holzapfel K, Souvatzoglou M, Haller B, Rauscher I, Beer AJ, Wester HJ, Gschwend J, Schwaiger M, Maurer T. Simultaneous <sup>68</sup>Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI Improves the Localization of Primary Prostate Cancer. *European urology.* 2016 Nov;70(5):829-36.
11. Zamboglou C, Drendel V, Jilg CA, Rischke HC, Beck TI, Schultze-Seemann W, Krauss T, Mix M, Schiller F, Wetterauer U, Werner M, Langer M, Bock M, Meyer PT, Grosu AL. Comparison of <sup>68</sup>Ga-HBED-CC PSMA-PET/CT and multiparametric MRI for gross tumour volume detection in patients with primary prostate cancer based on slice by slice comparison with histopathology. *Theranostics.* 2017 Jan;7(1):228-37.
12. Buyyounouski MK, Choyke PL, McKenney JK, Sartor O, Sandler HM, Amin MB, Kattan MW, Lin DW. Prostate cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017 May;67(3):245-53.
13. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Ceci F, Cho S, Giesel F, Haberkorn U, Hope TA, Kopka K, Krause BJ, Mottaghy FM, Schöder H, Sunderland J, Wan S, Wester HJ, Fanti S, Herrmann K. <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Jun;44(6):1014-24.

14. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998 Sep;280(11):969-74.
15. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, Davis M, Peters TJ, Turner EL, Martin RM, Oxley J, Robinson M, Staffurth J, Walsh E, Bollina P, Catto J, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Powell P, Prescott S, Rosario DJ, Rowe E, Neal DE, ProtecT Study Group. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2016 Oct;375(15):1415-24.
16. Lee SU, Cho KH. Multimodal therapy for locally advanced prostate cancer: the roles of radiotherapy, androgen deprivation therapy, and their combination. *Radiat Oncol J*. 2017 Sep;35(3):189-97.
17. Serrell EC, Pitts D, Hayn M, Beaulé L, Hansen MH, Sammon JD. Review of the comparative effectiveness of radical prostatectomy, radiation therapy, or expectant management of localized prostate cancer in registry data. *Urol Oncol*. 2018 Apr;36(4):183-92.
18. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Cornford P, De Santis M, Fanti S, Gillessen S, Grummet J, Henry AM, Lam TB, Mason MD, van der Kwast TH, van der Poel HG, Rouvière O, Tilki D, Wiegel T, Guidelines Associates: Van den Broeck T, Cumberbatch M, Fossati N, Gross T, Lardas M, Liew M, Moris L, Schoots IG, Willemse PM. members of the EAU – ESTRO – ESUR – SIOG Prostate Cancer Guidelines Panel. EEAU – ESTRO – ESUR – SIOG Guidelines on Prostate Cancer [Internet]. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2018 [cited 08.06.19] verfügbar unter: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
19. van der Poel HG, van den Bergh RCN, Briers E, Cornford P, Govorov A, Henry AM, Lam TB, Mason MD, Rouvière O, De Santis M, Willemse PM, van Poppel H, Mottet N. Focal Therapy in Primary Localised Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018. *European urology*. 2018 Jul;74(1):84-91.
20. Komisarenko M, Martin LJ, Finelli A. Active surveillance review: contemporary selection criteria, follow-up, compliance and outcomes. *Transl Androl Urol*. 2018 Apr;7(2):243-55.
21. Kunath F, Jensen K, Pinart M, Kahlmeyer A, Schmidt S, Price CL, Lieb V, Dahm P. Early versus deferred standard androgen suppression therapy for advanced hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;6:CD003506.
22. Nguyen PL, Alibhai SM, Basaria S, D'Amico AV, Kantoff PW, Keating NL, Penson DF, Rosario DJ, Tombal B, Smith MR. Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *European urology*. 2015 May;67(5):825-36.
23. Rhee H, Gunter JH, Heathcote P, Ho K, Stricker P, Corcoran NM, Nelson CC. Adverse effects of androgen-deprivation therapy in prostate cancer and their management. *BJU Int*. 2015 Apr;115 Suppl 5:3-13.
24. Saad F, Fizazi K. Androgen Deprivation Therapy and Secondary Hormone Therapy in the Management of Hormone-sensitive and Castration-resistant Prostate Cancer. *Urology*. 2015 Sep;86(5):852-61.
25. Iversen P, Johansson JE, Lodding P, Kylmala T, Lundmo P, Klarskov P, Tammela TL, Tasmimir I, Morris T, Armstrong J, Scandinavian Prostate Cancer G. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care for patients with early non-metastatic prostate cancer: updated results from the Scandinavian Prostate Cancer Period Group-6 Study after a median follow-up period of 7.1 years. *Scand J Urol Nephrol*. 2006 Jun;40(6):441-52.
26. Watts S, Leydon G, Birch B, Prescott P, Lai L, Eardley S, Lewith G. Depression and anxiety in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of prevalence rates. *BMJ Open*. 2014 Mar;4(3):e003901.
27. Drudge-Coates L, Oh WK, Tombal B, Delacruz A, Tomlinson B, Ripley AV, Mastris K, O'Sullivan JM, Shore ND. Recognizing Symptom Burden in Advanced Prostate Cancer: A Global Patient and Caregiver Survey. *Clin Genitourin Cancer*. 2018 Apr;16(2):e411-e419.

28. Lycken M, Drevin L, Garmo H, Stattin P, Adolfsson J, Lissbrant IF, Holmberg L, Bill-Axelsson A. The use of palliative medications before death from prostate cancer: Swedish population-based study with a comparative overview of European data. *Eur J Cancer*. 2018 Jan;88:101-8.
29. Noonan EM, Farrell TW. Primary Care of the Prostate Cancer Survivor. *Am Fam Physician*. 2016 May;93(9):764-70.
30. Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, Aronson WJ. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. *Prostate-specific antigen. Urology*. 2003;61(2):365-9.
31. Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Jul;65(4):965-74.
32. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 1999 May;281(17):1591-7.
33. Panebianco V, Barchetti F, Grompone MD, Colarieti A, Salvo V, Cardone G, Catalano C. Magnetic resonance imaging for localization of prostate cancer in the setting of biochemical recurrence. *Urol Oncol*. 2016 Jul;34(7):303-10.
34. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, Graner FP, Kübler H, Haberkorn U, Eisenhut M, Wester HJ, Gschwend JE, Schwaiger M. Evaluation of Hybrid <sup>68</sup>Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med*. 2015 May;56(5):668-74.
35. Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, Bolton D, Lawrentschuk N. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive <sup>68</sup>Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology*. 2016 Dec;70(6):926-37.
36. Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, Tauber R, Retz M, Heck M, Tamaki N, Schwaiger M, Maurer T, Eiber M. Comparison of bone scintigraphy and Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 Nov;43(12):2114-21.
37. Carrie C, Hasbini A, de Laroche G, Richaud P, Guerif S, Latorzeff I, Supiot S, Bosset M, Lagrange JL, Beckendorf V, Lesaunier F, Dubray B, Wagner JP, N'Guyen TD, Suchaud JP, Créhange G, Barbier N, Habibian M, Ferlay C, Fournieret P, Ruffion A, Dussart S. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jun;17(6):747-56.
38. Matei DV, Ferro M, Jereczek-Fossa BA, Renne G, Crisan N, Bottero D, Mazzarella C, Terracciano D, Autorino R, De Cobelli O. Salvage radical prostatectomy after external beam radiation therapy: a systematic review of current approaches. *Urol Int*. 2015 May;94(4):373-82.
39. Sartor O, de Bono JS. Metastatic Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018 Feb;378(7):645-57.
40. Tilki D, Schaeffer EM, Evans CP. Understanding Mechanisms of Resistance in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: The Role of the Androgen Receptor. *Eur Urol Focus*. 2016, Dec;2(5):499-505.
41. Pezaro CJ, Omlin A, Mastris K, Panel ACA, Attard G, Beer TM, Chi KN, Chowdhury S, Davis ID, Drake CG, de Bono JS, Efsthathiou E, Gravis G, Higano CS, Hussain M, James N, Logothetis CJ, Morgans A, Parker C, Ryan CJ, Saad F, Sartor O, Small EJ, Sternberg CN, Sweeney CJ, Tannock I, Tombal B, Gillessen S. Precision, complexity and stigma in advanced prostate cancer terminology: it is time to move away from 'castration-resistant' prostate cancer. *Ann Oncol*. 2017 Aug;28(8):1692-4.

42. Gillessen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bossi A, Bristow R, Carver B, Castellano D, Chung BH, Clarke N, Daugaard G, Davis ID, de Bono J, Borges Dos Reis R, Drake CG, Eeles R, Efstathiou E, Evans CP, Fanti S, Feng F, Fizazi K, Frydenberg M, Gleave M, Halabi S, Heidenreich A, Higano CS, James N, Kantoff P, Kellokumpu-Lehtinen PL, Khauli RB, Kramer G, Logothetis C, Maluf F, Morgans AK, Morris MJ, Mottet N, Murthy V, Oh W, Ost P, Padhani AR, Parker C, Pritchard CC, Roach M, Rubin MA, Ryan C, Saad F, Sartor O, Scher H, Sella A, Shore N, Smith M, Soule H, Sternberg CN, Suzuki H, Sweeney C, Sydes MR, Tannock I, Tombal B, Valdagni R, Wiegel T, Omlin A. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *European urology*. 2018 Feb;73(2):178-211.
43. Wadosky KM, Koochekpour S. Therapeutic Rationales, Progresses, Failures, and Future Directions for Advanced Prostate Cancer. *Int J Biol Sci*. 2016 Feb 12(4):409-26.
44. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar;144(5):646-74.
45. Ross RW, Xie W, Regan MM, Pomerantz M, Nakabayashi M, Daskivich TJ, Sartor O, Taplin ME, Kantoff PW, Oh WK. Efficacy of androgen deprivation therapy (ADT) in patients with advanced prostate cancer: association between Gleason score, prostate-specific antigen level, and prior ADT exposure with duration of ADT effect. *Cancer*. 2008 Mar;112(6):1247-53.
46. Wadosky KM, Koochekpour S. Molecular mechanisms underlying resistance to androgen deprivation therapy in prostate cancer. *Oncotarget*. 2016 Sep;7(39):64447-70.
47. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, Shevrin DH, Dreicer R, Hussain M, Eisenberger M, Kohli M, Plimack ER, Vogelzang NJ, Picus J, Cooney MM, Garcia JA, DiPaola RS, Sweeney CJ. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol*. 2018 Apr;36(11):1080-7.
48. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, Özgüroğlu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A, De Porre P, Kheoh T, Park YC, Todd MB, Chi KN, LATITUDE Investigators. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *The New England journal of medicine*. 2017 Jul;377(4):352-60.
49. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, Ritchie AW, Parker CC, Russell JM, Attard G, de Bono J, Cross W, Jones RJ, Thalmann G, Amos C, Matheson D, Millman R, Alzouebi M, Beesley S, Birtle AJ, Brock S, Cathomas R, Chakraborti P, Chowdhury S, Cook A, Elliott T, Gale J, Gibbs S, Graham JD, Hetherington J, Hughes R, Laing R, McKinna F, McLaren DB, O'Sullivan JM, Parikh O, Peedell C, Protheroe A, Robinson AJ, Srihari N, Srinivasan R, Staffurth J, Sundar S, Tolan S, Tsang D, Wagstaff J, Parmar MK, STAMPEDE investigators. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Mar;387(10024):1163-77.
50. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, Ozguroglu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A, Sulur G, Luna Y, Li S, Mundle S, Chi KN. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(5):686-700.
51. Crawford ED, Shore ND, Moul JW, Tombal B, Schröder FH, Miller K, Boccon-Gibod L, Malmberg A, Olesen TK, Persson BE, Klotz L. Long-term tolerability and efficacy of degarelix: 5-year results from a phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix. *Urology*. 2014;83(5):1122-8.
52. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2000;132(7):566-77.
53. Magnan S, Zarychanski R, Pilote L, Bernier L, Shemilt M, Vigneault E, Fradet V, Turgeon AF. Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2015;1(9):1261-9.

54. Foster CC, Weichselbaum RR, Pitroda SP. Oligometastatic prostate cancer: Reality or figment of imagination? *Cancer*. 2019 Feb;125(3):340-52.
55. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995 Jan;13(1):8-10.
56. Ost P, Bossi A, Decaestecker K, De Meerleer G, Giannarini G, Karnes RJ, Roach M, Briganti A. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *European urology*. 2015 May;67(5):852-63.
57. Suardi N, Gandaglia G, Gallina A, Di Trapani E, Scattoni V, VizzIELLO D, Cucchiara V, Bertini R, Colombo R, Picchio M, Giovacchini G, Montorsi F, Briganti A. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: results of a single-institution series with a minimum follow-up of 5 years. *European urology*. 2015;67(2):299-309.
58. Conde Moreno AJ, Ferrer Albiach C, Muelas Soria R, González Vidal V, García Gómez R, Albert Antequera M. Oligometastases in prostate cancer: restaging stage IV cancers and new radiotherapy options. *Radiat Oncol*. 2014 Dec;9:258.
59. Sonpavde G. The biology of prostate cancer metastases: does oligo differ from polymetastatic? *Curr Opin Urol*. 2017;27(6):542-6.
60. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2011 Nov;65(11):1180-92.
61. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Luber B, Nakazawa M, Roeser JC, Chen Y, Mohammad TA, Fedor HL, Lotan TL, Zheng Q, De Marzo AM, Isaacs JT, Isaacs WB, Nadal R, Paller CJ, Denmeade SR, Carducci MA, Eisenberger MA, Luo J. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2014 Sep;371(11):1028-38.
62. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland Ø, Sartor O, ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2013 Jul;369(3):213-23.
63. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Zheng M, Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(11):879-82.
64. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011;377(9768):813-22.
65. Ahmadzadehfar H, Albers P, Bockisch A, Boegemann M, Böhme C, Burchert W, Dietlein M, Drzezga A, Fabry U, Feldmann G, Heidenreich A, Heinzl A, Herrmann K, Heyll A, Höhling C, Kreuzer C, Laufer D, Mengel R, Mottaghy FM, Müller HW, Müller SC, Ost E, Rahbar K, Reifenhäuser W, Schäfers M, Schlenkhoff C, Schmidt M, Schmidt-Wolf I, Wildenhain C, Zimmer B, Essler M. Lutetium-177-PSMA radioligand therapy : Consensus within the framework of GKV-funded care between the university hospitals in Aachen, Bonn, Düsseldorf, Essen, and Cologne and the MDK Nordrhein. *Urologe A*. 2018 Jun;57(6):709-13.
66. Calopedos RJS, Chalasani V, Asher R, Emmett L, Woo HH. Lutetium-177-labelled anti-prostate-specific membrane antigen antibody and ligands for the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2017 Sep;20(3):352-60.
67. Virgo KS, Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, Rumble RB, Carducci MA, Nordquist L, Taplin ME, Winquist E, Singer EA. Second-Line Hormonal Therapy for Men With Chemotherapy-Naïve, Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. *J Clin Oncol*. 2017 Jun;35(17):1952-64.
68. Gamat M, McNeel DG. Androgen deprivation and immunotherapy for the treatment of prostate cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2017 Dec;24(12):T297-T310.

69. Nuhn P, De Bono JS, Fizazi K, Freedland SJ, Grilli M, Kantoff PW, Sonpavde G, Sternberg CN, Yegnasubramanian S, Antonarakis ES. Update on Systemic Prostate Cancer Therapies: Management of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in the Era of Precision Oncology. *European urology*. 2019 Jan;75(1):88-99.
70. Triggiani L, Alongi F, Buglione M, Detti B, Santoni R, Bruni A, Maranzano E, Lohr F, D'Angelillo R, Magli A, Bonetta A, Mazzola R, Pasinetti N, Francolini G, Ingrosso G, Trippa F, Fersino S, Borghetti P, Ghirardelli P, Magrini SM. Efficacy of stereotactic body radiotherapy in oligorecurrent and in oligoprogressive prostate cancer: new evidence from a multicentric study. *Br J Cancer*. 2017;116(12):1520-5.
71. Cuccurullo V, Di Stasio GD, Mansi L. Nuclear Medicine in Prostate Cancer: A New Era for Radiotracers. *World J Nucl Med*. 2018 Apr-Jun;17(2):70-8.
72. Evans JD, Jethwa KR, Ost P, Williams S, Kwon ED, Lowe VJ, Davis BJ. Prostate cancer-specific PET radiotracers: A review on the clinical utility in recurrent disease. *Pract Radiat Oncol*. 2018 Jan-Feb;8(1):28-39.
73. Barrio M, Fendler WP, Czernin J, Herrmann K. Prostate specific membrane antigen (PSMA) ligands for diagnosis and therapy of prostate cancer. *Expert Rev Mol Diagn*. 2016 Nov;16(11):1177-88.
74. von Eyben FE, Picchio M, von Eyben R, Rhee H, Bauman G. <sup>68</sup>Ga-Labeled Prostate-specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus*. 2018 Sep;4(5):686-93.
75. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, Wester HJ, Heck M, Kübler H, Beer AJ, Schwaiger M, Eiber M. Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *J Urol*. 2016 May;195(5):1436-43.
76. Herlemann A, Wenter V, Kretschmer A, Thierfelder KM, Bartenstein P, Faber C, Gildehaus FJ, Stief CG, Gratzke C, Fendler WP. <sup>68</sup>Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer. *European urology*. 2016 Oct;70(4):553-7.
77. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228-47.
78. Janssen JC, Meißner S, Woythal N, Prasad V, Brenner W, Diederichs G, Hamm B, Makowski MR. Comparison of hybrid <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT and <sup>99m</sup>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 Feb;28(2):610-9.
79. Afshar-Oromieh A, Holland-Letz T, Giesel FL, Kratochwil C, Mier W, Haufe S, Debus N, Eder M, Eisenhut M, Schäfer M, Neels O, Hohenfellner M, Kopka K, Kauczor HU, Debus J, Haberkorn U. Diagnostic performance of <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: evaluation in 1007 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Aug;44(8):1258-68.
80. Lecouvet FE, Oprea-Lager DE, Liu Y, Ost P, Bidaut L, Collette L, Deroose CM, Goffin K, Herrmann K, Hoekstra OS, Kramer G, Lievens Y, Lopci E, Pasquier D, Petersen LJ, Talbot JN, Zacho H, Tombal B, deSouza NM. Use of modern imaging methods to facilitate trials of metastasis-directed therapy for oligometastatic disease in prostate cancer: a consensus recommendation from the EORTC Imaging Group. *Lancet Oncol*. 2018 Oct;19(10):e534-e545.
81. Wong HS, Leung J, Bartholomeusz D, Sutherland P, Le H, Nottage M, Iankov I, Chang JH. Comparative study between <sup>68</sup>Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography and conventional imaging in the initial staging of prostate Cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2018 Dec;62(6):816-22.

82. Müller J, Ferraro DA, Muehlematter UJ, Garcia Schüler HI, Kedzia S, Eberli D, Guckenberger M, Kroeze SGC, Sulser T, Schmid DM, Omlin A, Müller A, Zilli T, John H, Kranzbuehler H, Kaufmann PA, von Schulthess GK, Burger IA. Clinical impact of <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET on patient management and outcome, including all patients referred for an increase in PSA level during the first year after its clinical introduction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 Apr;46(4):889-900.
83. Kulkarni HR, Singh A, Langbein T, Schuchardt C, Mueller D, Zhang J, Lehmann C, Baum RP. Theranostics of prostate cancer: from molecular imaging to precision molecular radiotherapy targeting the prostate specific membrane antigen. *Br J Radiol*. 2018 Nov;91(1091):20180308.
84. Wallitt KL, Khan SR, Dubash S, Tam HH, Khan S, Barwick TD. Clinical PET Imaging in Prostate Cancer. *Radiographics*. 2017 Sept-Oct;37(5):1512-36.
85. Lenzo NP, Meyrick D, Turner JH. Review of Gallium-68 PSMA PET/CT Imaging in the Management of Prostate Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2018 Feb;8(1):16.
86. Baumann R, Koncz M, Luetzen U, Krause F, Dunst J. Oligometastases in prostate cancer : Metabolic response in follow-up PSMA-PET-CTs after hypofractionated IGRT. *Strahlenther Onkol*. 2018;194(4):318-24.
87. Seitz AK, Rauscher I, Haller B, Krönke M, Luther S, Heck MM, Horn T, Gschwend JE, Schwaiger M, Eiber M, Maurer T. Preliminary results on response assessment using <sup>68</sup>Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT in patients with metastatic prostate cancer undergoing docetaxel chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Apr;45(4):602-12.
88. Gupta M, Choudhury PS, Rawal S, Goel HC, Rao SA. Evaluation of RECIST, PERCIST, EORTC, and MDA Criteria for Assessing Treatment Response with Ga68-PSMA PET-CT in Metastatic Prostate Cancer Patient with Biochemical Progression: a Comparative Study. *Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Dec;52(6):420-9.
89. Zschaek S, Wust P, Beck M, Wlodarczyk W, Kaul D, Rogasch J, Budach V, Furth C, Ghadjar P. Intermediate-term outcome after PSMA-PET guided high-dose radiotherapy of recurrent high-risk prostate cancer patients. *Radiat Oncol*. 2017 Aug;12(1):140.
90. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, Antonarakis ES, Beer TM, Carducci MA, Chi KN, Corn PG, de Bono JS, Dreicer R, George DJ, Heath EI, Hussain M, Kelly WK, Liu G, Logothetis C, Nanus D, Stein MN, Rathkopf DE, Slovin SF, Ryan CJ, Sartor O, Small EJ, Smith MR, Sternberg CN, Taplin ME, Wilding G, Nelson PS, Schwartz LH, Halabi S, Kantoff PW, Armstrong AJ, Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol*. 2016 Apr;34(12):1402-18.
91. Armstrong AJ, Febbo PG. Using surrogate biomarkers to predict clinical benefit in men with castration-resistant prostate cancer: an update and review of the literature. *Oncologist*. 2009 Aug;14(8):816-27.
92. Ost P, Jereczek-Fossa BA, As NV, Zilli T, Muacevic A, Olivier K, Henderson D, Casamassima F, Orecchia R, Surgo A, Brown L, Tree A, Miralbell R, De Meerleer G. Progression-free Survival Following Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Prostate Cancer Treatment-naive Recurrence: A Multi-institutional Analysis. *European urology*. 2016 Jan;69(1):9-12.
93. Heinzl A, Boghos D, Mottaghy FM, Gaertner F, Essler M, von Mallek D, Ahmadzadehfar H. <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT for monitoring response to <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 radioligand therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate Cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 May;46(5):1054-62.
94. Afshar-Oromieh A, Debus N, Uhrig M, Hope TA, Evans MJ, Holland-Letz T, Giesel FL, Kopka K, Hadaschik B, Kratochwil C, Haberkorn U. Impact of long-term androgen deprivation therapy on PSMA ligand PET/CT in patients with castration-sensitive prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Nov;45(12):2045-54.
95. Alkadhi H, Leschka S, Stolzmann P, Scheffel H. Wie funktioniert CT? eine Einführung in Physik, Funktionsweise und klinische Anwendungen der Computertomographie. 1. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2011. Seite 4-29.
96. Kauffmann GnW, Moser E, Sauer R. Radiologie: bildgebende Verfahren, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Strahlenschutz. 3. Auflage. München: Elsevier, Urban & Fischer; 2006. Seite 12-26, Seite 103-107.

97. Harten U. Physik für Mediziner. 12. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2007. Seite 297-302.
98. Basu S, Kwee TC, Surti S, Akin EA, Yoo D, Alavi A. Fundamentals of PET and PET/CT imaging. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011 Jun;1228:1-18.
99. Attenberger U, Ritter M, Wenz F. MR- und PET-Bildgebung der Prostata- Diagnostik und Therapieplanung. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1. Auflage. 2017. Seite 19-49.
100. Turkington TG. Introduction to PET instrumentation. *J Nucl Med Technol*. 2001 Mar;29(1):4-11.
101. Eiber M, Fendler WP, Rowe SP, Calais J, Hofman MS, Maurer T, Schwarzenboeck SM, Kratochwil C, Herrmann K, Giesel FL. Prostate-Specific Membrane Antigen Ligands for Imaging and Therapy. *J Nucl Med*. 2017 Sep;58(Suppl 2):67S-76S.
102. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res*. 1997 Jan;3(1):81-5.
103. Ghosh A, Heston WD. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem*. 2004 Feb;91(3):528-39.
104. Sheikhabaehi S, Afshar-Oromieh A, Eiber M, Solnes LB, Javadi MS, Ross AE, Pienta KJ, Allaf ME, Haberkorn U, Pomper MG, Gorin MA, Rowe SP. Pearls and pitfalls in clinical interpretation of prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Nov;44(12):2117-36.
105. Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, Roche P, Murphy GP. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. *Cancer*. 1998 Jun;82(11):2256-61.
106. Bouchelouche K, Turkbey B, Choyke PL. PSMA PET and Radionuclide Therapy in Prostate Cancer. *Semin Nucl Med*. 2016 Nov; 46(6):522-35.
107. Mease RC, Foss CA, Pomper MG. PET imaging in prostate cancer: focus on prostate-specific membrane antigen. *Curr Top Med Chem*. 2013;13(8):951-62.
108. Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Hull WE, Wängler C, Mier W, Haberkorn U, Eisenhut M. <sup>68</sup>Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjug Chem*. 2012 Apr;23(4):688-97.
109. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Hadaschik BA, Holland-Letz T, Giesel FL, Kratochwil C, Haufe S, Haberkorn U, Zechmann CM. PET imaging with a [<sup>68</sup>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*. 2013 Apr;40(4):486-95.
110. Roesch F, Riss PJ. The renaissance of the <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga radionuclide generator initiates new developments in <sup>68</sup>Ga radiopharmaceutical chemistry. *Curr Top Med Chem*. 2010;10(16): 1633-68.
111. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009 May;50 Suppl 1:122S-50S.
112. Kinahan PE, Fletcher JW. Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy. *Semin Ultrasound CT MR*. 2010;31(6):496-505.
113. McMahon CJ, Rofsky NM, Pedrosa I. Lymphatic metastases from pelvic tumors: anatomic classification, characterization, and staging. *Radiology*. 2010 Jan;254(1):31-46.
114. Flaig TW, Plets M, Hussain MHA, Agarwal N, Mitsiades N, Deshpande HA, Vaishampayan UN, Thompson IM. Abiraterone Acetate for Metastatic Prostate Cancer in Patients With Suboptimal Biochemical Response to Hormone Induction. *JAMA Oncol*. 2017 Nov;3(11):e170231.
115. Emmenegger U, Ko YJ. PSA-based treatment response criteria in castration-resistant prostate cancer: promises and limitations. *Can Urol Assoc J*. 2009 Oct;3(5):375-6.
116. Wang G, Zhao D, Spring DJ, DePinho RA. Genetics and biology of prostate cancer. *Genes Dev*. 2018 Sep;32(17-18):1105-40.
117. Kuroda K, Liu H, Kim S, Guo M, Navarro V, Bander NH. Docetaxel down-regulates the expression of androgen receptor and prostate-specific antigen but not prostate-specific membrane antigen in prostate cancer cell lines: implications for PSA surrogacy. *Prostate*. 2009 Dec;69(14):1579-85.

118. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA, TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2004 Oct;351(15):1502-12.
119. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moinpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2004 Oct;351(15):1513-20.
120. Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, Severens JL, Barentsz JO. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol*. 2008 Apr;63(4):387-95.
121. Berthold DR, Pond GR, Roessner M, de Wit R, Eisenberger M, Tannock AI, TAX-327 investigators. Treatment of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel or mitoxantrone: relationships between prostate-specific antigen, pain, and quality of life response and survival in the TAX-327 study. *Clin Cancer Res*. 2008 May;14(9):2763-7.
122. Templeton AJ, Vera-Badillo FE, Wang L, Attalla M, De Gouveia P, Leibowitz-Amit R, Knox JJ, Moore M, Sridhar SS, Joshua AM, Pond GR, Amir E, Tannock IF. Translating clinical trials to clinical practice: outcomes of men with metastatic castration resistant prostate cancer treated with docetaxel and prednisone in and out of clinical trials. *Ann Oncol*. 2013 Dec;24(12):2972-7.
123. Mittal J, Dorairajan LN, Manikandan R, Bade BA, Mishra A. Testicular and Epididymal Metastasis from Prostate Carcinoma: A Rare Manifestation of Common Disease. *J Clin Diagn Res*. 2017 Sep;11(9):PD01-PD2.
124. Polverari G, Ceci F, Graziani T, Cozzarini C, Castellucci P, Fanti S. A Rare Case of Epididymal Metastasis After Radical Prostatectomy Detected by <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT. *Clin Genitourin Cancer*. 2017 Jun;15(3):e525-e7.
125. Serfling S, Luther A, Kosmala A, Bluemel C. Epididymal Metastasis of Prostate Cancer Detected With <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2016 Oct;41(10):792-3.
126. Corfield J, Perera M, Bolton D, Lawrentschuk N. <sup>68</sup>Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. *World J Urol*. 2018 Apr;36(4):519-27.
127. Kulkarni HR, Singh A, Schuchardt C, Niepsch K, Sayeg M, Leshch Y, Wester HJ, Baum RP. PSMA-Based Radioligand Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The Bad Berka Experience Since 2013. *J Nucl Med*. 2016 Oct;57(Suppl 3):97S-104S.
128. Emmett L, Crumbaker M, Ho B, Willowson K, Eu P, Ratnayake L, Epstein R, Blanksby A, Horvath L, Guminski A, Mahon K, Gedye C, Yin C, Stricker P, Joshua AM. Results of a Prospective Phase 2 Pilot Trial of <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Including Imaging Predictors of Treatment Response and Patterns of Progression. *Clin Genitourin Cancer*. 2019 Feb;17(1):15-22.
129. Grubmüller B, Senn D, Kramer G, Baltzer P, D'Andrea D, Grubmüller KH, Mitterhauser M, Eidherr H, Haug AR, Wadsak W, Pfaff S, Shariat SF, Hacker M, Hartenbach M. Response assessment using <sup>68</sup>Ga-PSMA ligand PET in patients undergoing <sup>177</sup>Lu-PSMA radioligand therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019 May;46(5):1063-72.
130. Ahmadzadehfar H, Azgomi K, Hauser S, Wei X, Yordanova A, Gaertner FC, Kürpig S, Strunk H, Essler M. <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET as a Gatekeeper for the Treatment of Metastatic Prostate Cancer with <sup>223</sup>Ra: Proof of Concept. *J Nucl Med*. 2017 Mar;58(3):438-44.
131. Hope TA, Truillet C, Ehman EC, Afshar-Oromieh A, Aggarwal R, Ryan CJ, Carroll PR, Small EJ, Evans MJ. <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET Imaging of Response to Androgen Receptor Inhibition: First Human Experience. *J Nucl Med*. 2017 Jan;58(1):81-4.
132. Liu T, Wu LY, Fulton MD, Johnson JM, Berkman CE. Prolonged androgen deprivation leads to downregulation of androgen receptor and prostate-specific membrane antigen in prostate cancer cells. *Int J Oncol*. 2012 Dec;41(6):2087-92.
133. Mannweiler S, Amersdorfer P, Trajanoski S, Terrett JA, King D, Mehes G. Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate carcinoma with distant metastasis. *Pathol Oncol Res*. 2009 Jun;15(2):167-72.

134. Parimi V, Goyal R, Poropatich K, Yang XJ. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer: a review. *Am J Clin Exp Urol*. 2014 Dec;2(4):273-85.
135. Chakraborty PS, Tripathi M, Agarwal KK, Kumar R, Vijay MK, Bal C. Metastatic poorly differentiated prostatic carcinoma with neuroendocrine differentiation: negative on 68Ga-PSMA PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2015 Feb;40(2):e163-6.
136. Usmani S, Ahmed N, Marafi F, Rasheed R, Amanguno HG, Al Kandari F. Molecular Imaging in Neuroendocrine Differentiation of Prostate Cancer: 68Ga-PSMA Versus 68Ga-DOTA NOC PET-CT. *Clin Nucl Med*. 2017 May;42(5):410-3.
137. Gofrit ON, Frank S, Meirovitz A, Nechushtan H, Orevi M. PET/CT With 68Ga-DOTA-TATE for Diagnosis of Neuroendocrine: Differentiation in Patients With Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Clin Nucl Med*. 2017 Jan;42(1):1-6.
138. Pinker K, Riedl CC, Ong L, Jochelson M, Ulaner GA, McArthur H, Dickler M, Gonen M, Weber WA. The Impact That Number of Analyzed Metastatic Breast Cancer Lesions Has on Response Assessment by 18F-FDG PET/CT Using PERCIST. *J Nucl Med*. 2016;57(7):1102-4.
139. Halabi S, Kelly WK, Ma H, Zhou H, Solomon NC, Fizazi K, Tangen CM, Rosenthal M, Petrylak DP, Hussain M, Vogelzang NJ, Thompson IM, Chi KN, de Bono J, Armstrong AJ, Eisenberger MA, Fandi A, Li S, Araujo JC, Logothetis CJ, Quinn DI, Morris MJ, Higano CS, Tannock IF, Small EJ. Meta-Analysis Evaluating the Impact of Site of Metastasis on Overall Survival in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 May;34(14):1652-9.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Julia Waschan, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Wertigkeit der <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT als Nachsorgeuntersuchung des metastasierten kastrationssensitiven Prostatakarzinoms“ 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](http://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.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. 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

## **Lebenslauf**

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

## **Danksagung**

Zuallererst gilt mein Dank meinem Doktorvater Professor Doktor Marcus Makowski für die Überlassung dieses Themas, seinen wissenschaftlichen Rat und seine Unterstützung während dieser Promotion.

Des Weiteren danke ich PhD Andreas Pfeifer für seine Beratung und Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank für die vielseitige Hilfe gilt zudem meinen Freunden Anett Jenichen, Laura Herlitz und Henning Windeck sowie meiner Familie für ihre Unterstützung in allen Lebenslagen.