

**Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. Andreas Buck

**Detektionsrate der ^{68}Ga -PSMA-PET/CT bei Patienten mit Rezidiv eines
Prostatakarzinoms und Androgendeprivationstherapie**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Melanie Heider

aus Langenselbold

Würzburg, August 2022



Referent: Univ.- Prof. Dr. med. Andreas Buck

Korreferent: Univ.- Prof. Dr. med. Hubert Kübler

Dekan: Univ.- Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 14.03.2023

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Das Prostatakarzinom.....	1
1.1.1. Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren.....	1
1.1.2. Früherkennungsmaßnahmen	1
1.1.3. Klinik und Primärdiagnostik	1
1.1.4. Klassifikation	2
1.1.5. Therapie des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms	4
1.1.5.1. Kurative Therapieformen.....	4
1.1.5.2. Nicht kurative Therapieformen	4
1.1.6. Androgendeprivation	5
1.1.7. Biochemisches Rezidiv	6
1.1.8. Therapiemöglichkeiten im biochemischen Rezidiv	7
1.2. Konventionelle Bildgebungsverfahren beim Prostatakarzinom.....	8
1.2.1. MRT	8
1.2.2. CT	9
1.2.3. Knochenszintigraphie.....	9
1.3. PSMA-Liganden in der Diagnostik des Prostatakarzinoms	9
1.3.1. Eigenschaften des PSMA.....	9
1.3.2. PSMA-Radioliganden.....	9
1.3.3. Vergleich der PSMA-PET/CT mit anderen bildgebenden Verfahren und Indikationen zur PSMA-PET/CT	10
1.4. Bedeutung der PSMA-PET/CT beim biochemischen Rezidiv.....	12
1.4.1. Detektionsrate.....	12
1.4.2. Einfluss auf die Therapieentscheidung.....	12
1.4.3. Einsatz zielgerichteter Therapien anstelle einer Systemtherapie.....	13
1.4.4. Einflussfaktoren auf die Detektionsrate	13
1.5. Parameter der PSMA-PET/CT	14

1.6. Fragestellung.....	15
1.6.1. Detektionsrate der PSMA-PET/CT unter Androgendeprivation.....	15
1.6.2. Vergleich der Tumorlast bei Patienten mit und ohne Androgendeprivation anhand volumetrischer PET-basierter Parameter.....	15
1.6.3. Einfluss der Androgendeprivation auf den Tracer-Uptake sowie die PET- basierten volumetrischen Parameter und den PSA-Wert.....	16
2. Material und Methoden	17
2.1. Synthese des Radioliganden ⁶⁸ Ga-PSMA I&T.....	17
2.2. Durchführung der PSMA-PET/CT	17
2.3. Erstellung der Datenbank	17
2.4. Ein- und Ausschlusskriterien.....	18
2.5. Gruppenbildung	18
2.6. Propensity Score Matching	20
2.6.1. Auswahl der Kovariaten	20
2.7. Bildanalyse	22
2.7.1. SUV	23
2.7.2. PSMA-TV	23
2.7.3. TL-PSMA	24
2.7.4. CT-PPD.....	24
2.8. Statistische Auswertung.....	24
2.8.1. Überprüfung der Balancierung der Kovariaten vor und nach dem PS- Matching	25
2.8.2. Detektionsraten.....	25
2.8.3. Vergleich der Bildgebungsparameter	26
2.8.4. Korrelationen zwischen dem PSA-Wert und den Bildgebungsparametern	26
2.8.5. Vergleich der morphologischen Tumormasse mit den PET-basierten volumetrischen Parametern.....	26
2.8.6. Einfluss der Kovariaten des PS-Matching und der ADT auf die Detektionsrate anhand einer logistischen Regressionsanalyse	26

2.9. Ethikvotum und Patienteneinverständnis	28
3. Ergebnisse	29
3.1. Balancierung der Kovariaten vor und nach dem PS-Matching	29
3.2. Basischarakteristika der Fall- und Kontrollgruppe	31
3.3. Vergleich der Detektionsraten.....	32
3.4. Vergleich der Bildgebungsparameter	36
3.5. Korrelationen zwischen PSA-Wert und Bildgebungs-Parametern	37
3.6. Vergleich der morphologischen Tumormasse mit den PET-basierten volumetrischen Parametern	41
3.7. Einfluss der Kovariaten des PS-Matching und der ADT auf die Detektionsrate anhand einer logistischen Regressionsanalyse.....	42
4. Diskussion.....	44
4.1. Detektionsrate der PSMA-PET/CT unter Androgendeprivation	44
4.2. Vergleich der Tumorlast bei Patienten mit und ohne Androgendeprivation anhand volumetrischer PET-basierter Parameter	46
4.3. Einfluss der Androgendeprivation auf den Tracer-Uptake sowie die PET- basierten volumetrischen Parameter und den PSA-Wert	47
4.4. Vergleich der morphologischen Tumormasse mit den PET-basierten volumetrischen Parametern	48
4.5. Limitationen	49
4.6. Schlussfolgerungen	50
5. Zusammenfassung.....	53
6. Literaturverzeichnis	55

Appendix

- I. Abkürzungsverzeichnis
- II. Abbildungsverzeichnis
- III. Tabellenverzeichnis
- IV. Danksagung

V. Lebenslauf

VI. Eigene Veröffentlichungen

1. Einleitung

1.1. Das Prostatakarzinom

1.1.1. Epidemiologie, Ätiologie und Risikofaktoren

Jedes Jahr erkranken etwa 60.000 Männer in Deutschland neu an einem Prostatakarzinom [1]. Damit ist das Prostatakarzinom mit einem Anteil von 23,0% an allen Krebsneuerkrankungen der häufigste Tumor bei Männern in Deutschland [1]. Mit einem Anteil von 11,3% an allen Krebssterbefällen ist das Prostatakarzinom nach dem Lungenkarzinom die zweithäufigste Krebstodesursache des Mannes in Deutschland [1]. Das mittlere Erkrankungsalter lag 2014 bei 72 Jahren [1]. Die Ätiologie des Prostatakarzinoms ist bislang unklar [2], jedoch sind zwei wesentliche Risikofaktoren identifiziert worden. Zum einen steigt die Neuerkrankungsrate des Prostatakarzinoms deutlich mit zunehmendem Alter [1]. Zum anderen ist das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken, bei positiver Familienanamnese deutlich erhöht [3, 4]. Hierbei ist das Risiko am höchsten, wenn Familienmitglieder besonders jung erkrankt sind oder mehrere Prostatakarzinomfälle innerhalb einer Familie aufgetreten sind [3, 4].

1.1.2. Früherkennungsmaßnahmen

Mögliche Früherkennungsmaßnahmen sind die digital-rektale Untersuchung (DRU) und die Bestimmung des Prostataspezifischen Antigens (PSA) im Blut [2]. Das PSA ist ein Glykoprotein, das im Prostatagewebe gebildet wird und der Verflüssigung des Samens dient [5]. Ein erhöhter PSA-Wert ist nicht spezifisch für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms [6]. Er kann unter anderem auch auf eine benigne Prostatahyperplasie, eine Prostatitis oder eine Manipulation an der Prostata zurückzuführen sein [6]. Der Nutzen der Früherkennungsmaßnahmen ist aufgrund der daraus resultierenden Überdiagnostik und -therapie umstritten [2]. Die aktuelle Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) [2] empfiehlt eine Aufklärung der Patienten über Vor- und Nachteile der Früherkennungsmaßnahmen und eine Durchführung derselben bei Wunsch des Patienten ab einem Alter von 45 Jahren und einer Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren.

1.1.3. Klinik und Primärdiagnostik

Im Frühstadium verursacht das Prostatakarzinom meist keine Symptome [5]. Im lokal fortgeschrittenen Stadium können Miktionsbeschwerden, eine Hämatospermie, ein

vermindertes Ejakulatvolumen, Impotenz oder eine einseitige Harnstauung auftreten [6]. Anämie und Knochenschmerzen sind mögliche Symptome infolge einer ossären Metastasierung [6]. Eine Infiltration der pelvinen Lymphknoten kann ein Lymphödem der unteren Extremität verursachen [6]. Bei klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom sollen zunächst eine DRU und eine PSA-Wert-Bestimmung erfolgen [2, 6]. Eine transrektale Ultraschalluntersuchung kann ergänzend durchgeführt werden [2]. Bei auffälligem Tastbefund in der DRU oder einem auffälligen PSA-Wert beziehungsweise -Verlauf wird die Diagnose mithilfe einer systematischen Stanzbiopsie unter transrektal-sonographischer Kontrolle gesichert [2]. Abhängig vom Stadium der Erkrankung können weitere bildgebende Verfahren wie eine Computertomographie (CT), eine Magnetresonanztomographie (MRT) oder eine Knochenszintigraphie im Rahmen eines initialen Tumor-Stagings erfolgen [2] (weitere Informationen zum Einsatz konventioneller bildgebender Verfahren beim Prostatakarzinom in Kapitel 1.2).

1.1.4. Klassifikation

Das Prostatakarzinom wird in drei Stadien unterteilt: das lokal begrenzte Prostatakarzinom (T1-2, N0, M0), das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom (T3-4, N0, M0) und das fortgeschrittene oder metastasierte Prostatakarzinom (N1 oder M1) [2]. Grundlage hierfür ist die TNM-Klassifikation (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms [7].

T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor (weder tastbar, noch in Bildgebung sichtbar)
T1a	Zufälliger histologischer Befund in ≤5% des resezierten Gewebes
T1b	Zufälliger histologischer Befund in >5% des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Biopsie diagnostiziert (z.B. wegen erhöhtem PSA-Wert)
T2	Tastbarer Tumor, auf die Prostata beschränkt
T2a	Befall von ≤50% eines Seitenlappens
T2b	Befall von >50% eines Seitenlappens
T2c	Befall beider Seitenlappen
T3	Tumor durchbricht die Kapsel
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung
T3b	Samenblaseninfiltration
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert Nachbarorgane (abgesehen von Samenblasen)
N	Regionäre Lymphknoten
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Metastasen nur in nicht-regionären Lymphknoten
M1b	Knochenmetastasen
M1c	Fernmetastasen in anderen Lokalisationen

Das lokal begrenzte Prostatakarzinom wird wiederum anhand des PSA-Wertes, des Gleason-Scores und der lokalen Tumorausbreitung in Risikogruppen hinsichtlich der Entwicklung eines Rezidivs unterteilt [8]:

- Niedriges Risiko: PSA ≤10 ng/ml und Gleason-Score ≤6 und klinisches Stadium T1c oder T2a
- Intermediäres Risiko: PSA >10-20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder klinisches Stadium T2b
- Hohes Risiko: PSA >20 ng/ml oder Gleason-Score ≥8 oder klinisches Stadium T2c

Der Gleason-Score dient der Bestimmung des Differenzierungsgrades der Tumorzellen und basiert auf der Beurteilung der Drüsenarchitektur in der Prostatastanzbiopsie oder

dem Prostatektomiepräparat. Ein niedriger Gleason-Score entspricht einer hohen Differenzierung, ein hoher Gleason-Score einer geringen Differenzierung [6].

1.1.5. Therapie des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms

1.1.5.1. Kurative Therapieformen

Abhängig vom Stadium der Erkrankung stehen laut der aktuellen Leitlinie der AWMF zum Prostatakarzinom [2] unterschiedliche Therapieoptionen zur Verfügung. Primär kurative Therapiemöglichkeiten für Patienten mit lokal begrenztem Tumor aller Risikogruppen stellen die radikale Prostatektomie, mit oder ohne Lymphadenektomie, und die perkutane Strahlentherapie dar [2]. Bei aggressiven Tumoren kann die perkutane Strahlentherapie mit einer High-Dose-Rate (HDR)-Brachytherapie kombiniert werden [2]. Bei der HDR-Brachytherapie handelt es sich um eine Bestrahlung von innen mittels vorübergehender Implantation einer Strahlenquelle in die Prostata [6]. Bei lokal begrenzten Tumoren mit niedrigem Risiko steht auch eine Low-Dose-Rate (LDR)-Brachytherapie in Monotherapie zu Verfügung [2]. Hierbei werden sogenannte radioaktive Seeds dauerhaft in die Prostata eingepflanzt [6].

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom stehen zwei wesentliche primäre Therapieoptionen zu Verfügung. Zum einen kann eine radikale Prostatektomie mit oder ohne Lymphadenektomie erfolgen [2]. Diese kann bei Vorliegen bestimmter Risikofaktoren wie positiven Schnitträndern im Prostatektomiepräparat oder Samenblaseninfiltration mit einer adjuvanten Strahlentherapie kombiniert werden [2]. Zum anderen kann eine perkutane Strahlentherapie kombiniert mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) von mindestens 24 Monaten erfolgen [2]. Hierbei handelt es sich um eine Suppression oder Blockade der Androgene im Körper [6] (detaillierte Informationen zur ADT finden sich in Kapitel 1.1.6).

1.1.5.2. Nicht kurative Therapieformen

Bei Patienten mit lokal begrenztem Tumor und niedrigem Risiko kann unter bestimmten Voraussetzungen eine sogenannte aktive Überwachung, also eine regelmäßige Kontrolle des Tumors mittels DRU und PSA-Wert-Bestimmung, erfolgen [2]. Bei Patienten mit einer Lebenserwartung von weniger als zehn Jahren besteht die

Möglichkeit, den Tumor zu beobachten und sekundär symptomatisch zu therapieren („Watchful Waiting“) [2]. Eine weitere palliative Therapiealternative ist die sofortige Einleitung einer ADT [2].

1.1.6. Androgendeprivation

Bei der ADT handelt es sich um eine Suppression oder Blockade der Androgene im Körper [6]. Diese Therapieform basiert darauf, dass das Prostatakarzinom ein hormonabhängiger Tumor ist, der durch Androgene zum Wachstum angeregt wird [6]. 90% der Androgene werden in Form des Testosterons in den Leydig-Zellen des Hodens gebildet [5]. Die restlichen 10% entstammen der Nebenniere [6]. In den Prostatazellen erfolgt mittels dem Enzym 5 α -Reduktase die Umwandlung des Testosterons in das zehnfach stärker wirksame Dihydrotestosteron [6]. Die Steuerung des Testosteronspiegels im Körper unterliegt der Hypothalamus-Hypophysen-Achse [6]. Das Luteinisierende-Hormon-Releasing-Hormon (LHRH), welches im Hypothalamus gebildet wird, fördert die Freisetzung des Luteinisierenden Hormons (LH) und des Follikelstimulierenden Hormons (FSH) in der Hypophyse [6]. LH fördert wiederum die Freisetzung des Testosterons im Hoden [6]. Es stehen verschiedene Möglichkeiten der Androgendeprivation zu Verfügung. Zum einen kann eine Blockade der Androgene im Körper mithilfe von Antiandrogenen erfolgen, zum anderen kann eine Senkung des Testosteronspiegels im Blut mittels operativer oder medikamentöser Kastration erreicht werden [6]. Eine Kombination beider Verfahren wird als maximale Androgenblockade bezeichnet [6]. Antiandrogene blockieren kompetitiv die Androgenrezeptoren im Körper und hemmen dadurch die Wirkung der Androgene [6]. Man unterscheidet steroidale und nicht-steroidale Antiandrogene [6]. Bei der operativen Kastration handelt es sich um eine bilaterale Orchiectomie [6]. Dieses Verfahren führt zu einem zügigen Absinken des Testosteronspiegels innerhalb von drei bis zehn Stunden auf Kastrationsniveau (<5 ng/ml) [6]. Eine medikamentöse Kastration wird mit LHRH-Agonisten oder -Antagonisten erreicht [6]. LHRH-Antagonisten blockieren sofort kompetitiv die LHRH-Rezeptoren in der Hypophyse, während LHRH-Agonisten initial zu einem Anstieg des Testosteronspiegels durch kurzfristige Stimulation der LHRH-Rezeptoren führen [6]. Langfristig kommt es jedoch durch die kontinuierliche Rezeptorstimulation zu einer Herunterregulation der Rezeptoren mit konsekutiver Senkung der LH-, FSH- und Testosteronproduktion [6]. Das Absinken des Testosteronspiegels auf Kastrationsniveau wird nach zwei bis vier Wochen erreicht [6]. Um eine Verschlechterung der Symptomatik

durch die initiale Erhöhung des Testostenspiegels unter LHRH-Agonisten zu vermeiden, können zeitlich begrenzt zusätzlich Antiandrogene eingesetzt werden [6]. Als Nebenwirkungen der ADT können ein Libido- und Potenzverlust, Osteoporose, Anämie, Hitzewallungen und eine Gynäkomastie auftreten [6]. Die ADT kann, wie in Kapitel 1.1.5.1 beschrieben, beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom begleitend zu einer Strahlentherapie in kurativer Intention eingesetzt werden. Da man davon ausgeht, dass innerhalb eines Tumors kastrationssensible und -resistente Zelllinien nebeneinander vorliegen, ist eine alleinige ADT allerdings immer von palliativem Charakter [6]. Solange der Patient auf die ADT anspricht, befindet er sich im hormonsensitiven Stadium. Kommt es jedoch unter ADT mit Testosteronspiegel auf Kastrationsniveau (Serumtestosteronwert $<50\text{ng/dl}$) zu einem Progress, spricht man vom kastrationsresistenten Stadium [9]. Hierbei ist ein biochemischer Progress definiert als Anstieg des PSA-Wertes in drei aufeinanderfolgenden Messungen im Abstand von jeweils einer Woche auf einen PSA-Wert $>50\%$ des Nadirs und $>2\text{ng/ml}$ [9]. Als radiologischer Progress wird das Auftreten von mindestens zwei neuen Knochenmetastasen in der Knochenszintigraphie oder mindestens einer neuen Weichteilmetastase gemäß RECIST (response evaluation criteria in solid tumors) gewertet (weitere Informationen zu den RECIST-Kriterien finden sich in Kapitel 1.5 [9]). Im kastrationsresistenten Stadium kann eine Zweitlinien-ADT erfolgen [2]. Hierfür stehen laut aktuell gültiger Leitlinie der AWMF zwei Präparate (Abirateron und Enzalutamid) zu Verfügung [2]. Bei Abirateron handelt es sich um einen Hemmstoff des Enzyms CYP17, welches für die Umwandlung von Pregnenolon und Progesteron in die Testosteron-Vorstufen Dehydroepiandrosteron und Androstendion in Hoden, Nebenniere und Tumorgewebe des Prostatakarzinoms notwendig ist [10]. Abirateron hemmt also vollständig die Androgenbiosynthese im Körper [10]. Enzalutamid bindet wie andere Antiandrogene an den Androgenrezeptor, verhindert jedoch zusätzliche Schritte im Signalweg des Androgenrezeptors wie dessen Internalisierung in den Zellkern und die Bindung an die Desoxyribonukleinsäure [10].

1.1.7. Biochemisches Rezidiv

Bei erfolgreicher radikaler Prostatektomie sinkt der PSA-Wert innerhalb von sechs Wochen auf ein nicht detektierbares Niveau ab [9]. Als nicht detektierbar gilt in diesem Fall ein PSA-Wert $<0,1\text{ ng/ml}$ [9]. Zur Verlaufskontrolle nach kurativer Therapie dient die PSA-Wert-Bestimmung im Serum [2]. Bei 27-53% der Patienten, die primär eine kurativ

intendierte radikale Prostatektomie oder Strahlentherapie erhalten haben, steigt der PSA-Wert im Verlauf an [6, 9]. Steigt der PSA-Wert nach erfolgter radikaler Prostatektomie auf $>0,4$ ng/ml, spricht man laut der aktuell gültigen Leitlinie der European Association of Urology (EAU) [9] von einem biochemischen Rezidiv. In der vorherigen Version der Leitlinie lag der Schwellenwert für die Definition des biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie bei $>0,2$ ng/ml [11]. Im Falle einer primären perkutanen Strahlentherapie handelt es sich um ein biochemisches Rezidiv, wenn der PSA-Wert auf >2 ng/ml über den Nadir, also den niedrigsten postinterventionellen PSA-Wert, ansteigt [12].

1.1.8. Therapiemöglichkeiten im biochemischen Rezidiv

Abhängig davon, ob es sich um ein Lokalrezidiv oder um Metastasen handelt, kommen beim biochemischen Rezidiv unterschiedliche Behandlungsmöglichkeiten in Betracht. Die Differenzierung zwischen lokalem und systemischem Rezidiv kann empirisch anhand der PSA-Verdopplungszeit (PSAdt), dem Gleason-Score im Prostatektomiepräparat und der Zeit zwischen Primärtherapie und biochemischem Rezidiv vorgenommen werden [2]. Dabei sprechen eine niedrige PSAdt, ein hoher Gleason-Score und eine geringe Latenz zwischen Primärtherapie und Rezidiv für ein systemisches Geschehen [13]. Vermutet man ein Lokalrezidiv nach primärer radikaler Prostatektomie, stellt die Salvage-Strahlentherapie die Therapie der Wahl dar [2]. Diese sollte möglichst frühzeitig (PSA-Wert $<0,5$ ng/ml) erfolgen [2]. Beim biochemischen Rezidiv nach primärer Strahlentherapie und geringer Wahrscheinlichkeit einer Metastasierung ist die Salvage-Prostatektomie eine Therapieoption [2]. Nebenwirkungen wie eine Impotenz oder eine Inkontinenz sind allerdings deutlich häufiger als bei primärer Operation [2]. Daher soll in jedem Fall vor der Entscheidung zur Salvage-Prostatektomie eine bioptische Sicherung des Rezidivs erfolgen [2].

Geht man von einem systemischen Rezidiv aus, kann eine ADT eingesetzt werden [9]. Diese stellt laut Leitlinie der AWMF [2] und der EAU [9] aufgrund des unzureichenden Nachweises des Nutzens der Therapie anhand klinischer Endpunktstudien und den ausgeprägten Nebenwirkungen jedoch keine Standardtherapie dar. Die Kriterien für den Einsatz der ADT in der Leitlinie der AWMF [2] basieren auf der indirekten Evidenz eines systematischen Reviews zur frühen versus späten ADT als Primärtherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom. Empfohlen wird eine ADT demzufolge nur bei einer PSAdt <3 Monaten, einer symptomatischen lokalen Progression oder bei

nachgewiesener Fernmetastasierung [2]. Die Leitlinien-Kommission der EAU [9] hat dagegen ein systematisches Review durchgeführt, um den Nutzen der ADT bei Patienten im biochemischen Rezidiv zu beurteilen. Fazit des Reviews ist, dass die ADT für Patienten mit einem hohen Risiko für eine Krankheitsprogression, also einer geringen PSA_{dt} und einem hohen Gleason-Score im Prostatektomiepräparat, und einer langen Lebenserwartung vorteilhaft sein kann, während bei anderen Patienten vermutlich die negativen Effekte der ADT überwiegen [14]. Folglich wird in der Leitlinie der EAU [9] die Einleitung einer ADT nur für diese Patientengruppe empfohlen. Im Falle einer mittels Bildgebung nachgewiesenen Metastasierung soll analog zu den Empfehlungen der AWMF immer eine systemische Therapie angeboten werden [9]. Bei Nachweis einer Oligometastasierung, also bei Vorliegen einer begrenzten Anzahl an makroskopisch sichtbaren Metastasen [15], können zudem zielgerichtete Therapien wie eine Salvage-Lymphadenektomie zum Einsatz kommen.

1.2. Konventionelle Bildgebungsverfahren beim Prostatakarzinom

1.2.1. MRT

In der Primärdiagnostik wird die Durchführung der MRT der Prostata mit anschließender gezielter Biopsie der karzinomverdächtigen Areale bei negativer systematischer Biopsie und weiterhin bestehendem Karzinomverdacht empfohlen [2, 9]. Darüber hinaus sollte bei Patienten mit nachgewiesenem Prostatakarzinom, für die eine aktive Überwachung als Therapieoption in Frage kommt, eine MRT der Prostata durchgeführt werden, um die Wahrscheinlichkeit zu verringern, dass in der systematischen Biopsie ein Tumor eines höheren Risikoprofils übersehen wurde [2]. Patienten mit Hochrisiko-Tumoren (Gleason-Score ≥ 8 oder cT3/4) können im Rahmen des Primärstaging zur Beurteilung der lokalen Tumorausdehnung oder des Lymphknotenbefalls eine MRT erhalten, sofern eine Änderung der Therapiestrategie möglich ist [2]. Außerdem kann die MRT zur exakten Bestimmung des Zielvolumens eingesetzt werden, wenn bei bestehendem Verdacht auf ein lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom eine primäre Strahlentherapie geplant ist [2]. In der Leitlinie der EAU [9] wird die Durchführung der MRT zudem zur gezielten Biopsie-Entnahme bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach primärer Strahlentherapie empfohlen, für die eine Salvage-Prostatektomie in Frage kommt.

1.2.2. CT

Die CT wird, hinsichtlich der Beurteilung des Lymphknotenbefalls als äquivalent zu der MRT angesehen und kann demzufolge bei dieser Fragestellung zum Primärstaging bei Patienten mit Hochrisiko-Tumoren ebenfalls eingesetzt werden [2].

1.2.3. Knochenszintigraphie

Die Knochenszintigraphie soll zum Primärstaging bei Patienten mit gesichertem Prostatakarzinom durchgeführt werden, wenn eines der folgenden Kriterien zutrifft: PSA-Wert >10 ng/ml, Gleason-Score ≥ 8 , lokal fortgeschrittener Tumor (cT3/4) oder Knochenschmerzen beziehungsweise eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase [2].

Bei Patienten mit biochemischem Rezidiv kann die Knochenszintigraphie bei einem PSA-Wert >10 ng/ml zum Ausschluss von Knochenmetastasen, beispielsweise vor geplanter Salvage-Prostatektomie, durchgeführt werden [2].

1.3. PSMA-Liganden in der Diagnostik des Prostatakarzinoms

1.3.1. Eigenschaften des PSMA

Das Prostataspezifische Membranantigen (PSMA) ist ein Transmembranprotein bestehend aus einem intrazellulären, einem transmembranären und einem extrazellulären Anteil, welches in allen Arten von Prostatagewebe exprimiert wird [16]. Dabei steigt die PSMA-Expression mit zunehmender Entdifferenzierung der Prostatazellen [17]. Das PSMA ist allerdings nicht spezifisch für Prostatazellen, sondern wird auch in anderen Zellen wie Endothelzellen von Gefäßneubildungen anderer solider Tumoren gebildet [18].

1.3.2. PSMA-Radioliganden

In den letzten Jahren wurde eine Vielzahl an Radioliganden entwickelt, die an PSMA spezifisch binden [19]. Neuere Radiotracer wie ^{68}Ga -PSMA-HBEDCC, ^{68}Ga -PSMA I&T, ^{18}F -PSMA-1007 und ^{18}F -rhPSMA₇ richten sich dabei gegen die extrazelluläre Komponente des PSMA [20]. Aufgrund ihrer radioaktiven Isotopen können sie zur gezielten Darstellung der Tumorzellen im Körper und deren Therapie eingesetzt werden.

Die Detektion des PSMA mittels kombinierter Positronenemissionstomographie (PET) und CT ist heute bereits ein etabliertes Verfahren zur Bildgebung bei Patienten mit Prostatakarzinom. Die diagnostischen Fähigkeiten der unterschiedlichen Radiotracer scheinen vergleichbar zu sein [20]. Sie unterscheiden sich allerdings in ihren physikalischen Eigenschaften und ihrem Stoffwechsel [21]. Verglichen mit den ^{68}Ga -Tracern weisen die ^{18}F -Tracer eine längere Halbwertszeit auf (^{68}Ga -Tracer: 68 Minuten versus ^{18}F -Tracer: 110 Minuten), welche eine Lieferung über eine bestimmte Distanz und somit eine räumliche Trennung von radiopharmazeutischer Produktion und klinischer Anwendung ermöglicht [21]. Zudem haben die ^{18}F -Tracer eine geringere Positronenenergie als die ^{68}Ga -Tracer (^{68}Ga -Tracer: 1,90 MeV versus ^{18}F -Tracer: 0,65 MeV), was zu einer besseren räumlichen Auflösung führt [21]. Die beiden Tracer ^{18}F -PSMA-1007 und ^{18}F -rhPSMA₇ weisen darüber hinaus den Vorteil auf, dass sie kaum renal eliminiert werden und daher nur eine geringe Aktivität in den ableitenden Harnwegen zeigen, was die Beurteilung von Läsionen insbesondere in der Prostataloge erleichtert [20].

1.3.3. Vergleich der PSMA-PET/CT mit anderen bildgebenden Verfahren und Indikationen zur PSMA-PET/CT

Die Rolle der PSMA-PET/CT in der Primärdiagnostik wird noch als unklar angesehen und soll aktuell nur im Rahmen kontrollierter klinischer Studien erfolgen (2,9).

Entsprechend ist die Rezidivdiagnostik das führende klinische Szenario zur Indikationsstellung der PSMA-PET/CT [20]. Konventionelle Bildgebungsverfahren, die beim biochemischen Rezidiv eingesetzt werden können, sind die Knochenszintigraphie zur Detektion von Knochenmetastasen sowie die CT zur Lokalisation von Lymphknotenmetastasen [22]. Die Modalitäten weisen allerdings in diesem Setting, insbesondere bei niedrigen PSA-Werten, eine geringe Sensitivität auf [23]. Die Detektionsrate der CT bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach radikaler Prostatektomie liegt bei 11-14% [24, 25]. In einer retrospektiven Analyse, die direkt die PSMA-PET/CT mit der alleinigen CT hinsichtlich der Detektion von Lymphknotenmetastasen untersuchte, wurden nur 22% der in der PSMA-PET/CT detektierten Lymphknotenmetastasen CT-morphologisch als Lymphknotenmetastasen identifiziert [26]. Rund zwei Drittel der Patienten mit positivem Lymphknotenstatus in der PSMA-PET/CT wären in der CT nicht erkannt worden [26].

Die Detektionsrate der Knochenszintigraphie bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach radikaler Prostatektomie beträgt nur 5-9 % [24, 25]. Die Wahrscheinlichkeit für eine positive Knochenszintigraphie bei einem PSA-Wert <7 ng/ml ist zudem sehr gering [27].

Die PSMA-PET/CT dagegen weist bei Patienten mit biochemischem Rezidiv deutlich höhere Detektionsraten, auch bei niedrigen PSA-Werten, auf und ist den konventionellen Bildgebungsverfahren zur Lokalisation von Lymphknoten- und Fernmetastasen im frühen Rezidivstadium damit überlegen. Hieraus ergibt sich die Indikation zur PSMA-PET/CT bei biochemischem Rezidiv nach radikaler Prostatektomie und primärer Strahlentherapie laut den aktuellen Leitlinien der AWMF [2] und der EAU [9]. Voraussetzung für den Einsatz der Bildgebung ist allerdings eine therapeutische Konsequenz [2, 9]. Sie soll nur eingesetzt werden, wenn der Patient in seiner körperlichen Verfassung für eine Salvage-Therapie in Frage kommt. Die Leitlinie der EAU [9] empfiehlt aktuell die Durchführung der PSMA-PET/CT im biochemischen Rezidiv nach radikaler Prostatektomie erst ab einem PSA-Wert >1 ng/ml. Unterhalb dieses Wertes ist die Wahrscheinlichkeit für ein Lokalrezidiv höher und es soll unabhängig von der Bildgebung eine Salvage-Strahlentherapie der Prostataloge mit einheitlicher Dosis erfolgen [9]. Es gibt jedoch einige Studien, die zeigen, dass die Durchführung der PSMA-PET/CT vor Beginn der Salvage-Strahlentherapie zu einer Änderung im Therapieplan führen kann [28–30]. Änderungen aufgrund der Befunde in der PSMA-PET/CT können eine fokale Dosisescalation, eine Ausweitung des Bestrahlungsfeldes oder ein Verzicht auf die Salvage-Strahlentherapie bei nachgewiesener Fernmetastasierung sein [28]. Ob dies auch zu einem verbesserten Outcome führt, muss in prospektiven Studien mit Vergleichsgruppe evaluiert werden. Aktuell wurde eine randomisierte, kontrollierte Studie initiiert, die der Beurteilung des Nutzens der PSMA-PET/CT zur Strahlentherapieplanung hinsichtlich klinischer Endpunkte wie dem Überleben ohne biochemisches Rezidiv, dem Metastasen-freien Überleben und dem Überleben ohne Bedarf an zusätzlichen Therapien dienen soll [31].

Nach primärer Strahlentherapie soll vor Durchführung einer Salvage-Prostatektomie aufgrund der damit einhergehenden Morbidität immer eine Bestätigung des Rezidivs mittels Biopsie erfolgen [9]. Die multiparametrische MRT ist ein effektives Verfahren zur Lokalisation von Lokalrezidiven [32, 33] und laut aktueller Leitlinie der EAU Methode der Wahl zur gezielten Biopsie-Entnahme bei biochemischem Rezidiv nach primärer Strahlentherapie [9]. In einer aktuellen, retrospektiven Studie, welche die PSMA-PET/CT mit der multiparametrischen MRT zur Detektion von Lokalrezidiven bei Patienten im

biochemischen Rezidiv verglichen, wurden mehr pelvine Läsionen in der PSMA-PET/CT als in der MRT detektiert [34]. Der Unterschied war in dieser Studie nur statistisch signifikant, wenn als unsicher eingestufte Läsionen in beiden Modalitäten als falsch-positiv gewertet wurden. An dieser Stelle sind weitere Studien wünschenswert, welche die Detektionsrate pelviner Läsionen beider Modalitäten bei Patienten im biochemischen Rezidiv nach spezifizierter Primärtherapie untersuchen.

1.4. Bedeutung der PSMA-PET/CT beim biochemischen Rezidiv

1.4.1. Detektionsrate

Die hohe Detektionsrate der PSMA-PET/CT bei Patienten im biochemischen Rezidiv konnte bereits in zahlreichen Studien mit unterschiedlichen Radioliganden gezeigt werden [35–37]. In einer Metaanalyse betrug die gepoolte Detektionsrate der PSMA-PET/CT bei Patienten mit sekundärem Staging 33% (Spannweite: 16-51%) bei PSA <0,2, 45% (Spannweite: 39-52%) bei PSA 0,2- <0,5, 59% (Spannweite: 50-68%) bei PSA 0,5- <1, 75% (Spannweite: 66-84%) bei PSA 1- <2 und 95% (Spannweite: 92-97%) bei einem PSA ≥ 2 [38]. In dieser Auswertung wurden Studien berücksichtigt, die Patienten mit sekundärem Staging, also PSA-Persistenz nach radikaler Prostatektomie oder biochemischem Rezidiv, untersucht haben. Die Art der Primärtherapie wurde nicht berücksichtigt. Die Detektionsrate der PSMA-PET/CT mit ^{68}Ga -PSMA I&T entspricht in etwa den in der Metaanalyse berechneten gepoolten Detektionsraten [35, 39].

1.4.2. Einfluss auf die Therapieentscheidung

Der Nutzen der PSMA-PET/CT kann nicht alleine in der hohen Detektionsrate begründet werden. Von Bedeutung ist es darüber hinaus, ob die Befunde auch eine therapeutische Konsequenz nach sich ziehen. Es existieren bereits einige Studien, die das von Spezialisten empfohlene Therapieschema auf Basis von konventioneller Bildgebung oder Risikostratifizierung mit dem nach Durchführung der PSMA-PET/CT verglichen [40–44]. In einem Review mit insgesamt zwölf eingeschlossenen Studien, die den Einfluss der PSMA-PET/CT auf die Therapieplanung bei Patienten mit biochemischem Rezidiv untersuchten, führte die Bildgebung bei 30-76% der Fälle zu einer Änderung des Therapieplans [45]. In 17-40% der Fälle konnte durch die Bildgebung die Einleitung der

nebenwirkungsreichen ADT aufgeschoben werden und in bis zu 60% der Fälle erfolgte eine PET-geleitete Lokalthherapie wie eine Salvage-Strahlentherapie oder eine Salvage-Therapie bei Oligometastasierung.

1.4.3. Einsatz zielgerichteter Therapien anstelle einer Systemtherapie

Systemtherapien wie die ADT, die im Falle einer ausgedehnten Metastasierung des Prostatakarzinoms zur Verminderung der Tumorausbreitung als palliative Therapieoption zu Verfügung stehen, haben zahlreiche Nebenwirkungen, welche die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen können (siehe Kapitel 1.1.6). Die Lokalisierung des Rezidivs mittels PSMA-PET/CT zu einem frühen Zeitpunkt kann einen Aufschub systemischer Therapien und stattdessen die Durchführung zielgerichteter Salvage-Therapien wie die Salvage-Lymphknotendissektion oder eine stereotaktische Bestrahlung von Metastasen ermöglichen. Der Einfluss dieser Therapieoptionen auf das Outcome ist bislang allerdings noch unklar und muss in randomisierten, kontrollierten Studien untersucht werden [46]. Einige prospektive Studien sind zur Beantwortung dieser Frage bereits in die Wege geleitet worden [46]. Die ORIOLE-Studie [47] untersucht beispielsweise die Effizienz der stereotaktischen Bestrahlung bei Patienten mit nachgewiesener Oligometastasierung im Vergleich zu einer abwartenden Strategie mit einer Progression sechs Monate nach der Randomisierung als primären Endpunkt.

1.4.4. Einflussfaktoren auf die Detektionsrate

Zahlreiche Eigenschaften werden als Einflussfaktoren auf die Detektionsrate der PSMA-PET/CT diskutiert. Dies ist von Bedeutung, um gezielt Patientengruppen zu identifizieren, bei denen die Durchführung einer PSMA-PET/CT lohnenswert ist. Als gesicherter Einflussfaktor gilt der PSA-Wert. Mit steigendem PSA-Wert steigt auch die Detektionsrate der PSMA-PET/CT [38, 48–51]. In einigen retrospektiven Studien mit kleinen Patientenkollektiven wurde zudem eine signifikante Assoziation zwischen der PSA_{dt} und einer positiven PSMA-PET/CT festgestellt [50, 51]. In einer Studie mit einer größeren Patientenkohorte wurde dies allerdings nicht bestätigt [48]. Ein potentieller Einflussfaktor ist der Gleason-Score im Prostatektomiepräparat. Aufgrund der in immunhistochemischen Untersuchungen nachgewiesenen stärkeren PSMA-Expression in stärker entdifferenzierten Zellen [17] wird ein Zusammenhang zwischen einem hohen

Gleason-Score und einer hohen Detektionsrate in der PSMA-PET/CT vermutet. Bislang konnte diese Hypothese allerdings nicht eindeutig bestätigt werden. Genauso verhält es sich mit dem Einfluss der ADT auf die Detektionsrate der PSMA-PET/CT. Es konnte eine gesteigerte PSMA-Expression in Zellen unter Androgendeprivation gezeigt werden [52], weshalb die ADT als Einflussfaktor diskutiert wird. In einigen Studien wurde in der logistischen Regressionsanalyse eine signifikante Assoziation zwischen einem positiven Befund in der PSMA-PET/CT und der ADT festgestellt [48, 53], in einer anderen Studie ergab sich keine signifikante Assoziation [50]. Ein direkter Vergleich der Detektionsrate bei Patienten mit und ohne ADT bei vergleichbaren PSA-Werten in beiden Gruppen liegt bisher nicht vor.

1.5. Parameter der PSMA-PET/CT

Die gängige Befundung einer PSMA-PET/CT umfasst die Dokumentation der Anzahl und der Lokalisation von verdächtigen Läsionen, sowie in manchen Einrichtungen die Bestimmung von semiquantitativen Maßen wie zum Beispiel der maximalen (SUV_{max}) oder mittleren (SUV_{mean}) standardisierten Intensität des Tracer-Uptakes in tumorsuspekten Läsionen. Als Maß für die Gesamt-Tumorlast im Körper ist der SUV allerdings nicht geeignet [54]. In der FDG-PET/CT wurden zu diesem Zweck PET-basierte volumetrische Parameter wie das metabolische Tumervolumen (MTV) und die gesamte Glykolyse einer Läsion (TLG) entwickelt, welche zur Beurteilung der Prognose oder eines Therapieerfolgs bei verschiedenen Tumorerkrankungen eingesetzt werden [55, 56]. Analog hierzu wurde das PSMA-basierte Tumervolumen (TV) und das gesamte PSMA einer Läsion (TL-PSMA) zur Beurteilung der Tumorlast im Körper anhand der PSMA-PET/CT entwickelt [54]. Nähere Informationen zur Berechnung der PET-basierten volumetrischen Parameter finden sich in Kapitel 2.7. Zur morphologischen Beurteilung des Therapieansprechens solider Tumoren in der CT wurden die RECIST-Kriterien entwickelt [57]. Sie spiegeln allerdings nicht die gesamte Tumorlast wider, sondern basieren auf der Auswahl repräsentativer, sogenannter „target lesions“, anhand derer das Therapieansprechen beurteilt wird. Einen CT-basierten Parameter zur Beurteilung der Größe einer Tumorkläsion stellt das PPD (product of perpendicular diameters) dar, welches Anwendung beim Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphom findet [58]. In der Lugano-Klassifikation [58] wird durch das Addieren des PPD der „target lesions“ ein Schätzwert gebildet, welcher die Tumorlast von Lymphomen repräsentiert und im Verlauf beurteilt werden kann. Hiermit lässt sich anschließend ein

bildmorphologisches Therapieansprechen beziehungsweise ein Krankheitsprogress definieren. Die beschriebenen Kriterien zur morphologischen Beurteilung von Tumorerläsionen sind jedoch nicht für (insbesondere osteoblastische) Knochenmetastasen geeignet, weswegen sie bei Karzinomen mit typischerweise ossärer Metastasierung wie dem Prostatakarzinom den Krankheitsstatus nicht adäquat abbilden können [57].

1.6. Fragestellung

1.6.1. Detektionsrate der PSMA-PET/CT unter Androgendeprivation

Das primäre Ziel dieser Studie ist der Vergleich der Detektionsrate mit und ohne ADT. Zwei Studien, welche Einflussfaktoren auf die Detektionsrate der PSMA-PET/CT mithilfe einer logistischen Regressionsanalyse suchten, konnten eine stark ausgeprägte positive und signifikante Assoziation zwischen der ADT und einem positiven Befund in der PSMA-PET/CT nachweisen [48, 53]. In einer anderen Studie konnte in der logistischen Regressionsanalyse keine signifikante Assoziation zwischen der ADT und einem positiven Befund in der PSMA-PET/CT gezeigt werden [50]. Andere Studien verglichen bereits direkt die Detektionsrate bei Patienten mit und ohne ADT in ihrem Studienkollektiv [36, 37], hierbei wurde jedoch nicht auf eine Balancierung anderer Einflussfaktoren, insbesondere den PSA-Wert, geachtet. Die Detektionsrate war in beiden Studien [36, 37] in der Gruppe mit ADT höher, allerdings war auch der PSA-Wert bei den Patienten mit ADT höher, wodurch die Aussagekraft der Ergebnisse stark eingeschränkt ist. Die vorliegende Studie gewährleistet erstmals einen direkten Vergleich der Detektionsrate der PSMA-PET/CT bei Patienten mit und ohne ADT unter Ausschluss anderer Einflussfaktoren.

1.6.2. Vergleich der Tumorlast bei Patienten mit und ohne Androgendeprivation anhand volumetrischer PET-basierter Parameter

Bei Bestätigung des positiven Einflusses der ADT auf die Detektionsrate der PSMA-PET/CT soll im zweiten Schritt die Ursache hierfür erörtert werden. In der Literatur werden zwei Ursachen für eine gesteigerte Detektionsrate der PSMA-PET/CT unter ADT diskutiert: zum einen eine verbesserte Sichtbarkeit von Läsionen aufgrund einer

Steigerung der PSMA-Expression, zum anderen ein weiter fortgeschrittenes Tumorstadium der Patienten mit ADT im Vergleich zu den Patienten ohne ADT mit konsekutiv höherer Tumorlast und demnach einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für einen positiven Befund in der PSMA-PET/CT [59].

Eine Steigerung der PSMA-Expression unter kurzfristiger ADT konnte in vorklinischen Studien gezeigt werden [60, 61]. Außerdem konnte dieser Effekt auch an einzelnen Patienten demonstriert werden [62, 63].

Nach länger bestehender (mindestens sieben Wochen) ADT mit gutem Ansprechen im Sinne eines Absinkens des PSA-Wertes zeigte sich in einer Studie im Durchschnitt eine Verringerung der Anzahl der Läsionen und des Tumorumfanges sowie eine Senkung des SUV_{mean} und SUV_{max} [59]. Entsprechend stellten die Autoren die Hypothese auf, dass die Steigerung der PSMA-Expression nur unter kurzfristiger ADT auftritt und die Ursache für eine höhere Detektionsrate der PSMA-PET/CT bei Patienten mit längerfristiger ADT darin liegt, dass sich die Patienten in einem weiter fortgeschrittenen Tumorstadium mit konsekutiv höherer Tumorlast und dementsprechend höherer Wahrscheinlichkeit für einen positiven Befund in der PSMA-PET/CT befinden [59]. In der vorliegenden Studie soll das Tumorumfang anhand des TL-PSMA und dem PSMA-TV bei Patienten mit und ohne ADT verglichen werden, um eine Aussage darüber treffen zu können, ob sich die Patienten mit ADT in einem weiter fortgeschrittenen Krankheitsstadium befinden als die Patienten ohne ADT.

1.6.3. Einfluss der Androgendeprivation auf den Tracer-Uptake sowie die PET-basierten volumetrischen Parameter und den PSA-Wert

In einer vorangehenden Studie zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem PSA-Wert, der einen Surrogatmarker für die Tumorlast im Körper darstellt, und den beiden PET-basierten volumetrischen Parametern als Maße für die Tumorlast [54]. SUV_{max} und SUV_{mean} korrelierten nicht signifikant mit dem PSA-Wert [54]. In einer anderen Studie zeigte sich ein signifikanter, positiver Zusammenhang des PSA-Wertes sowohl mit dem TL-PSMA und dem PSMA-TV, als auch mit SUV_{max} und SUV_{mean} [64]. In der vorliegenden Studie soll der Einfluss der ADT auf den Zusammenhang zwischen dem PSA-Wert und dem Tracer-Uptake sowie den PET-basierten volumetrischen Parametern in der PSMA-PET/CT evaluiert werden.

2. Material und Methoden

2.1. Synthese des Radioliganden ^{68}Ga -PSMA I&T

Die Herstellung des Radioliganden ^{68}Ga -PSMA I&T erfolgte mithilfe eines kassettenbasierten Synthesemoduls (Scintomics, Fürstfeldbruck, Germany). Das Eluat ($^{68}\text{Ga}^{3+}$ in 0.1 M HCl) eines $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Generator (GalliaPharm®, Eckert & Ziegler AG, Berlin, Germany) wurde in eine Kationenaustauscher-Kartusche überführt, mit 5 M NaCl eluiert, zu einer Lösung aus 20 μg PSMA I&T (Scintomics, Fürstfeldbruck, Germany) in HEPES-Puffer gegeben und für sechs Minuten bei 125°C erhitzt. Anschließend wurde das Produkt auf einer SepPak C18-Kartusche immobilisiert, mit Wasser gewaschen und mit Ethanol/Wasser (50/50) eluiert. Es folgte eine Filtrierung des Eluats in eine sterile Phiole (0,22 μm) und eine Verdünnung mit einer Phosphat-Puffer-Lösung auf ein Volumen von 15 ml. Die radiochemische Reinheit wurde mittels eines Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographen und eines Dünnschicht-Chromatographen bestimmt. Darüber hinaus wurden der Ethanolgehalt, der pH-Wert sowie die Radionuklid-Reinheit des Produktes bestimmt und es erfolgte eine Prüfung auf Sterilität und Endotoxine.

2.2. Durchführung der PSMA-PET/CT

Bei allen Patienten erfolgte die Bildgebung mit ^{68}Ga -PSMA I&T mithilfe eines integrierten PET/CT Scanners (Siemens Biograph mCT 64, Siemens Healthineers, Knoxville, USA). Nach einer 50-minütigen Verteilungsphase wurden die PET Emissionsdaten in einem 3D-Modus mit 2-minütiger Emissionszeit pro Bettposition von den Oberschenkeln bis zur Maxilla akquiriert. Zudem erfolgte eine diagnostische, kontrastmittelgestützte Spiral-CT (Dosismodulation mit einer Referenz von 180 mAs, 120kV, 512 x 512 Matrix, 5 mm Schichtdicke, Inkrement von 30mm/s, Rotationszeit von 0,5 s und Pitchfaktor von 1,4). Die PET-Daten wurden mit einer Standard Software (HD. PET, Siemens Esoft, Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) iterativ (3 Iterationen, 24 Subsets, Gauß-Filter von 2,0 mm Halbwertsbreite) mit CT-basierter Schwächungskorrektur rekonstruiert.

2.3. Erstellung der Datenbank

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden Daten aus den Krankenakten von 1025 Patienten, die zwischen Februar 2014 und September 2018 eine PSMA-PET/CT am

Universitätsklinikum Würzburg (UKW) erhalten haben, gesammelt. Als Grundlage für die Recherche dienten die digitalen Krankenakten der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin sowie der Klinik und Poliklinik für Urologie des UKW, archivierte Arztbriefe niedergelassener Urologen und Strahlentherapeuten sowie Arztbriefe der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, für Strahlentherapie und für Urologie des UKW. Die erhobenen Daten umfassten demographische Daten des Patienten, die Krankengeschichte inklusive initialem Tumorstadium, Primärtherapie, Salvage-Therapien und erhaltenen bildgebenden Untersuchungen. Außerdem wurde die Indikation für die Durchführung der PSMA-PET/CT, der jeweilige PSA-Wert, die injizierte Tracer-Aktivität sowie laufende Therapieverfahren zum Zeitpunkt der Bildgebung dokumentiert. Als PSA-Wert bei Bildgebung galt ein Wert, der innerhalb von drei Monaten vor Durchführung der PSMA-PET/CT entweder in der Klinik und Poliklinik für Urologie des UKW, beim Hausarzt oder beim niedergelassenen Urologen bestimmt wurde. Als ADT zum Zeitpunkt der Bildgebung wurde eine ADT definiert, die innerhalb von sechs Monaten vor der PSMA-PET/CT dokumentiert wurde. Im Anschluss wurden in der Datenbank diejenigen Patienten identifiziert, welche die PSMA-PET/CT aufgrund eines PSA-Anstiegs nach radikaler Prostatektomie erhielten.

2.4. Ein- und Ausschlusskriterien

Als Einschlusskriterien dieser Studie wurden ein PSA-Wert zwischen 0,2 und 20 ng/ml zum Zeitpunkt der PSMA-PET/CT und die Dokumentation des Gleason-Scores im Prostatektomie-Präparat definiert. Ausgeschlossen wurden Patienten, die in ihrem Krankheitsverlauf bereits eine Chemotherapie mittels Docetaxel oder eine Zweitlinien-ADT mittels Abirateron oder Enzalutamid erhalten haben.

2.5. Gruppenbildung

Die Einschlusskriterien trafen auf 399 Patienten zu. Hiervon erhielten 65 Patienten innerhalb von sechs Monaten vor Durchführung der PSMA-PET/CT eine ADT. Diese wurden somit der Gruppe der Patienten mit ADT zugewiesen. Um den Einfluss der ADT auf die Detektionsrate der PSMA-PET/CT zu beurteilen, sollten andere Einflussfaktoren auf die Detektionsrate zwischen Studien- und Kontrollgruppe bestmöglich kontrolliert werden. Eine sehr gute Variante zur gleichmäßigen Verteilung von Patienteneigenschaften bei der Beurteilung eines Therapieeffektes stellt die prospektive

Randomisierung dar [65]. Da eine Randomisierung aufgrund der retrospektiven Natur dieser Arbeit nicht möglich war, wurde mithilfe des Propensity Score (PS) Matchings aus den 334 Patienten ohne ADT eine Kontrollgruppe erstellt. Eine Übersicht über die Generierung des Patientenkollektivs der vorliegenden Studie bietet Abbildung 1.

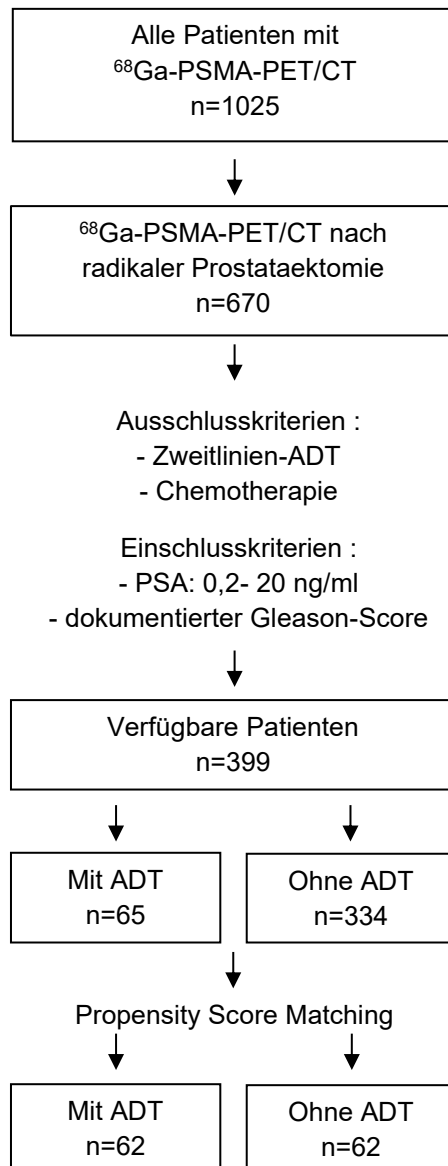


Abbildung 1: Flussdiagramm zur Generierung des Patientenkollektivs der vorliegenden Studie.

2.6. Propensity Score Matching

Das PS Matching ist eine Methode, die dazu dient, den Effekt von messbaren Störgrößen in nicht-randomisierten Studien zu eliminieren [66]. Der PS entspricht der geschätzten Wahrscheinlichkeit, eine Therapie zu erhalten [66]. Zur Schätzung des PS erfolgt oft eine logistische Regression mit der Therapiezuweisung als Gruppenindikator und den Störgrößen als Prädiktoren [66]. Die Prädiktoren werden zuvor durch den Untersucher basierend auf theoretischen Überlegungen und empirischen Daten festgelegt [66]. Schließlich wird jedem Fall anhand des PS eine Kontrolle zugeordnet [66]. Im Anschluss gilt es zu prüfen, ob das Matching anhand des PS auch zu der gewünschten Balancierung der Störgrößen geführt hat [66]. Hierauf kann man durch Festlegung der Abgleichstoleranz (maximal zulässige Differenz des PS für die Übereinstimmung zwischen Fall und Kontrolle) Einfluss nehmen [66]. Eine niedrige Abgleichstoleranz geht in der Regel mit einer besseren Balancierung der Störgrößen, aber auch einer geringeren Anzahl an Übereinstimmungen einher. [66]

In dieser Studie erfolgte das PS Matching mithilfe des PS Abgleichs in SPSS Statistics 25 Premium (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland) als 1-zu-1 Matching ohne Ersetzung. Jedem Fall wurde eine Kontrollgröße zugeordnet und jede Kontrollgröße durfte nur einmal verwendet werden. Die Schätzung des PS anhand der Kovariaten erfolgte in einem logistischen Regressionsmodell. Das PS Matching wurde mit verschiedenen Abgleichstoleranzen wiederholt. Anschließend folgte eine Überprüfung der Balancierung der Kovariaten. Bei guter Balancierung der Kovariaten und einer hohen Anzahl an Übereinstimmungen wurde das Matching angenommen.

2.6.1. Auswahl der Kovariaten

Als Kovariaten sollten Eigenschaften gewählt werden, die einen Einfluss auf das Outcome haben. Bestenfalls sollten sie unabhängig von der Therapiezuweisung sein, da im Falle eines starken Zusammenhangs der Kovariate mit der Therapiezuweisung und nur schwachem Zusammenhang mit dem Outcome eine Verzerrung des Ergebnisses entstehen kann [67]. In der vorliegenden Studie wurden Eigenschaften als Kovariaten ausgewählt, die einen empirisch gesicherten oder potentiellen Einfluss auf die Detektionsrate der PSMA-PET/CT bei Patienten mit PSA-Anstieg nach radikaler Prostatektomie haben und nicht in direktem Zusammenhang mit dem Beginn einer ADT stehen.

Kovariate 1: PSA-Wert zum Zeitpunkt der Bildgebung

Der PSA-Wert zum Zeitpunkt der Bildgebung ist ein empirisch gesicherter Einflussfaktor auf die Detektionsrate der PSMA-PET/CT bei Patienten im biochemischen Rezidiv: mit steigendem PSA-Wert steigt die Detektionsrate in der PSMA-PET/CT [38].

Kovariate 2: adjuvante Strahlentherapie oder Salvage- Strahlentherapie

Der PSA-Wert ist ein wichtiger Einflussfaktor auf die Detektionsrate der PSMA-PET/CT, spiegelt allerdings nicht den Fortschritt der Erkrankung wider [68]. Patienten mit gleichem PSA-Wert können sich in verschiedenen Krankheitsstadien mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit für eine positive PSMA-PET/CT befinden [68]. In einer Studie, welche die Detektionsrate und die Lokalisation der Läsionen in der PSMA-PET/CT in unterschiedlichen Stadien des biochemischen Rezidivs untersuchte, zeigte sich bei den Patienten mit bereits erfolgter Salvage-Strahlentherapie häufiger eine Fernmetastasierung und eine Multimetastasierung sowie eine höhere Detektionsrate als bei den Patienten mit erstmaligem PSA-Anstieg [68]. Um dies zu berücksichtigen, wurde eine bereits erfolgte adjuvante oder Salvage-Strahlentherapie als Kovariate für das PS Matching einbezogen.

Kovariate 3: Gleason-Score im Prostatektomiepräparat

In immunhistochemischen Untersuchungen von Prostatektomiepräparaten wurde eine stärkere PSMA-Expression in entdifferenzierten Zellen nachgewiesen [17]. Dies legt die Vermutung nahe, dass die Detektionsrate in der PSMA-PET/CT bei Patienten mit hohem Gleason Score besser ist. In einer Metaanalyse war die gepoolte Detektionsrate in der Gruppe der Patienten mit hohem Gleason Score (8-10) zwar höher als bei den Patienten mit niedrigem Gleason Score (5-7), allerdings bestand kein statistisch signifikanter Unterschied [38]. Letztlich gibt es jedoch noch keine Studie, die explizit den Einfluss des Gleason Scores auf die Detektionsrate unter Ausschluss anderer Störgrößen untersucht

hat. Daher wurde der Gleason Score im Prostataektomiepräparat als potentieller Einflussfaktor gewertet und als Kovariate für das PS Matching einbezogen.

Kovariate 4: Aktivität des Radiotracers in MBq/kg

Der optimale Wert für die injizierte Aktivität des ^{68}Ga -Tracers ist laut der gemeinsamen Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Nuklearmedizin (EANM) und der Amerikanischen Gesellschaft für Nuklearmedizin und Molekulare Bildgebung (SNMMI) derzeit noch unklar [69]. Außerdem erschwert die kurze Halbwertszeit von ^{68}Ga eine Standardisierung der injizierten Aktivität und die Menge an Tracer, die aus dem $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Radionuklid-Generator gewonnen werden kann, verändert sich im Laufe der Nutzungszeit des Generators. Somit ergibt sich trotz Referenzaktivität von 150 MBq mit gewichtsadaptierter Anpassung eine teils deutliche Variabilität der injizierten Aktivität. In einer Studie konnte keine Assoziation zwischen der Menge an injizierter Aktivität des ^{68}Ga -PSMA-11 und einem positiven PSMA-PET/CT nachgewiesen werden [48]. Allerdings ist aufgrund der oben beschriebenen Begebenheit die injizierte Aktivität heterogen und ein Zusammenhang zwischen der injizierten Tracer-Aktivität und der Detektionsrate der PET nicht auszuschließen. Daher wurde in dieser Studie die injizierte Aktivität an ^{68}Ga -PSMA I&T pro Kilogramm Körpergewicht des Patienten als Kovariate verwendet.

2.7. Bildanalyse

Die PSMA-PET/CT der nach dem PS Matching in die Studie einbezogenen Patienten wurden durch einen Facharzt für Nuklearmedizin und einen Facharzt für Radiologie an einer syngo.via workstation (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) beurteilt. Es wurde die Anzahl an verdächtigen Läsionen, unterteilt in Lokalrezidiv, Lymphknotenmetastasen (pelvin, retroperitoneal, supradiaphragmatisch), Knochenmetastasen und Organmetastasen, erhoben. In der CT galten Lymphknoten mit einem Kurzachsendurchmesser von >5 mm sowie pathologische Läsionen im kleinen Becken und sklerotische Knochenläsionen ohne Assoziation zu degenerativen Veränderungen als metastasenverdächtig. In der PET wurde ein fokaler Uptake von ^{68}Ga -PSMA, der höher war als die umgebende physiologische Tracer-Anreicherung und

einer anatomischen Struktur zugeordnet werden konnte, als verdächtig gewertet. Für alle verdächtigen Läsionen wurden folgende Parameter erhoben: maximale und mittlere standardisierte Tracer-Aufnahme (SUV_{max} , SUV_{mean}), PSMA-basiertes Tumervolumen (PSMA-TV), gesamtes PSMA einer Läsion (TL-PSMA) sowie ein CT-basierter Parameter zur Abschätzung der Tumorlast (CT-PPD).

2.7.1. SUV

Der SUV entspricht der standardisierten Intensität des Tracer-Uptakes. Zur Berechnung des SUV wird die gemessene Aktivitätskonzentration $\lambda(t)$ innerhalb einer morphologischen Struktur in Bezug zur injizierten und auf den Messzeitpunkt zerfallskorrigierten Aktivität $D_{inj}(t)$ pro Gramm Körpergewicht (KG) gesetzt [70].

$$SUV = \frac{\lambda(t)}{D_{inj}(t)/KG} \quad [70]$$

In der vorliegenden Studie wurden die maximale Intensität (SUV_{max}) und die mittlere Intensität (SUV_{mean}) des Tracer-Uptakes für jede verdächtige Läsion bestimmt. In die Auswertung einbezogen wurde jeweils der Maximalwert des SUV_{max} eines jeden Patienten. Die Bestimmung des SUV_{mean} diente der Berechnung des TL-PSMA.

2.7.2. PSMA-TV

Das PSMA-TV wurde in der vorliegenden Studie mithilfe einer dreidimensionalen Segmentationstechnik aus allen Pixeln, deren SUV über 45% des SUV_{max} der jeweiligen Läsion liegt, berechnet. Die Grenze von 45% wurde in einer vorangehenden Studie so festgelegt, weil die dadurch entstehende Kontur die größte Übereinstimmung mit der Kontur der Läsion im CT erbrachte [54]. Für die Auswertung wurde das PSMA-TV aller Läsionen eines Patienten summiert. Im Folgenden wird dieser Wert analog zu einer vorangehenden Studie [64] als whole-body (wb)PSMA-TV bezeichnet.

2.7.3. TL-PSMA

Die Berechnung des TL-PSMA erfolgte durch Multiplikation des PSMA-TV mit dem SUV_{mean} der jeweiligen Läsion. Wie beim PSMA-TV wurde für die Auswertung die Summe des TL-PSMA aller Läsionen eines Patienten gebildet (wbTL-PSMA).

2.7.4. CT-PPD

Als CT-basierter Parameter zur Erfassung der Tumormasse diente in Anlehnung an die Beurteilung der Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome [58] das Produkt aus Kurz- und Längsachsendurchmesser der Läsionen aus dem Schnitt mit dem maximalen Durchmesser. In die Auswertung einbezogen wurde die Summe des CT-PPD aller Läsionen (wbCT-PPD). Aufgrund der eingeschränkten Sensitivität der CT bei Knochenmetastasen [71] wurde auf die Berechnung des CT-PPD bei verdächtigen Knochenläsionen verzichtet.

2.8. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Statistics 25 Premium (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland). Der Anwendung von Tests bei metrischen Daten ging eine Überprüfung der Daten auf Normalverteilung mittels Normalverteilungsdiagrammen sowie der Levene-Test der Varianzgleichheit voraus. Bei normalverteilten Daten mit gleicher Varianz wurden parametrische Tests angewendet. Wenn keine Normalverteilung vorlag und diese sich auch nicht durch Transformation der Daten erreichen ließ, wurde auf nicht-parametrische Tests ausgewichen. Unsere primäre Hypothese war, dass die Detektionsrate der PSMA-PET/CT bei Patienten mit und ohne ADT unterschiedlich ist. Der Vergleich der Bildgebungsparameter in Fall- und Kontrollgruppe, die Berechnung der Korrelationen zwischen dem PSA-Wert und den Bildgebungsparametern sowie der Vergleich der morphologischen Tumormasse mit den PET-basierten volumetrischen Parametern dagegen hatten explorativen Charakter. Aus diesem Grund wurde das Signifikanzniveau für alle Tests auf 0,05 festgelegt. Ein p-Wert $\geq 0,05$ führte zur Annahme der Nullhypothese und Verwerfen der Alternativhypothese. Ein p-Wert $< 0,05$ führte zur Annahme der Alternativhypothese und zum Verwerfen der Nullhypothese. Eine Übersicht über die angewendeten statistischen Tests und ihre Voraussetzungen liefert Tabelle 2.

Tabelle 2: Übersicht über die angewendeten statistischen Tests und ihre Voraussetzungen [72, 73].

Test	Anwendungsbereich
T-Test	<ul style="list-style-type: none"> - Vergleich von zwei unabhängigen Gruppen - Normalverteilung und gleiche Varianzen werden vorausgesetzt
Mann-Whitney-U-Test	<ul style="list-style-type: none"> - Vergleich von zwei unabhängigen Gruppen - Normalverteilung und gleiche Varianzen sind nicht notwendig
Chi-Quadrat-Test	<ul style="list-style-type: none"> - Zusammenhang zweier nominaler/ ordinaler Variablen
Spearman-Korrelation	<ul style="list-style-type: none"> - Zusammenhang zweier metrischer Variablen - Normalverteilung nicht notwendig - Zusammenhang nicht zwingend linear

2.8.1. Überprüfung der Balancierung der Kovariaten vor und nach dem PS-Matching

Die Überprüfung der Balancierung der Kovariaten erfolgte bei metrischen Daten (injizierte Aktivität, PSA-Wert) mithilfe des T-Tests. Im Falle des PSA-Wertes erfolgte vor Anwendung des T-Tests zur Erreichung der Normalverteilung der Daten eine Transformation mithilfe des Logarithmus. Bei ordinalen und nominalen Daten (Gleason-Score, Strahlentherapie) wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet.

2.8.2. Detektionsraten

Zum Vergleich der Detektionsrate in Fall- und Kontrollgruppe erfolgte die Berechnung der absoluten und relativen Anzahl an positiven und negativen Befunden in der PSMA-PET/CT. Als positiver Befund wurde eine PSMA-PET/CT mit mindestens einer verdächtigen Läsion (Lokalrezidiv, Lymphknotenmetastase, Knochenmetastase, Organmetastase) definiert. Zur Beurteilung des Zusammenhangs zwischen der ADT und der Detektionsrate wurde der Chi-Quadrat-Test angewendet. Die Häufigkeiten wurden ebenfalls für Subgruppen nach PSA-Wert (0,2-<0,5; 0,5-<1; 1-<2 und ≥ 2) und Gleason-Score (5-7; 8-10) berechnet.

2.8.3. Vergleich der Bildgebungsparameter

Ein Vergleich der Bildgebungsparameter in Fall- und Kontrollgruppe (Anzahl an Läsionen, SUV_{max} , wbPSMA-TV und wbTL-PSMA) erfolgte mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests. Da negative Befunde diesen Gruppenvergleich maßgeblich beeinträchtigen können, wurde – um die Tumorlast unabhängig von der Detektionsrate zu vergleichen – die Analyse unter Ausschluss der Patienten mit negativem Befund in der PSMA-PET/CT wiederholt. Beschreibend werden zudem die Bildgebungsparameter der Patienten mit ADT unterteilt in Patienten im kastrationsresistenten und im hormonsensitiven Stadium dargestellt. Auf einen statistischen Vergleich der beiden Subgruppen wurde verzichtet.

2.8.4. Korrelationen zwischen dem PSA-Wert und den Bildgebungsparametern

Außerdem wurde der Zusammenhang zwischen dem PSA-Wert und dem Tracer-Uptake sowie den PET-basierten volumetrischen Parametern für jede der beiden Gruppen mithilfe des Spearman'schen Korrelationskoeffizienten beschrieben. Diese Analyse erfolgte ebenfalls einmal unter Einbezug aller Patienten und einmal unter Ausschluss der Patienten mit negativem Befund in der PSMA-PET/CT.

2.8.5. Vergleich der morphologischen Tumormasse mit den PET-basierten volumetrischen Parametern

Um die morphologische Tumormasse mit den PET-basierten volumetrischen Parametern zu vergleichen, wurden die Korrelationen nach Spearman für das wbCT-PPD mit dem wbTL-PSMA und dem wbPSMA-TV berechnet. Da das CT-PPD nicht für Knochenmetastasen bestimmt wurde, erfolgte diese Analyse unter Ausschluss der Patienten mit Knochenmetastasen. Außerdem wurden nur Patienten mit positivem Befund in der PSMA-PET/CT berücksichtigt.

2.8.6. Einfluss der Kovariaten des PS-Matching und der ADT auf die Detektionsrate anhand einer logistischen Regressionsanalyse

Um den Einfluss aller Faktoren auf die Detektionsrate der PSMA-PET/CT zu evaluieren, wurde eine logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Das binäre

logistische Regressionsmodell wird verwendet, um zu überprüfen, ob ein Zusammenhang zwischen einer abhängigen, binären Variable, und einem oder mehreren Faktoren besteht [74]. Binär bedeutet, dass die abhängige Variable nur zwei Ausprägungen hat, also nur die Werte 0 oder 1 annehmen kann [75]. Die Faktoren können sowohl metrisch als auch kategorial sein [74]. Untersucht wird in der logistischen Regressionsanalyse, ob ein Zusammenhang zwischen den Faktoren und der Wahrscheinlichkeit, dass die abhängige Variable den Wert 1 annimmt, besteht [76]. Im vorliegenden Fall stellte die Detektionsrate (0=negativ; 1=positiv) die abhängige Variable dar. Der PSA-Wert und die injizierte Aktivität wurden als metrische Faktoren in das Modell aufgenommen; eine adjuvante oder Salvage-Strahlentherapie (0=keine Strahlentherapie; 1=Strahlentherapie), der Gleason-Score (0=Gleason 5-7; 1=Gleason 8-10) und die ADT (0=ohne ADT; 1=mit ADT) als kategoriale Faktoren.

Voraussetzungen der logistischen Regression sind der Nachweis der Linearität des Logits, der Ausschluss von Kollinearität (= linearer Zusammenhang zwischen zwei Faktoren) sowie die Abwesenheit von Ausreißern [74]. Zur Überprüfung auf Kollinearität erfolgte die Berechnung der bivariaten Korrelationen nach Pearson zwischen den metrischen Faktoren (log(PSA) und Aktivität/kg). Zum Ausschluss von Ausreißern wurden die standardisierten Residuen des Modells betrachtet. Die Überprüfung der Linearität des Logits erfolgte für die Aktivität mittels Durchführung einer logistischen Regression mit der Detektionsrate als abhängige Variable und folgenden Faktoren: Aktivität und Interaktion aus Aktivität und Logtransformation der Aktivität (Aktivität*log(Aktivität)). Bei nicht signifikanter Interaktion wurde von einer Linearität des Logits ausgegangen. Für den PSA-Wert erfolgte der Nachweis der Linearität des Logits optisch mittels Streudiagramm mit dem log(PSA) auf der X-Achse und den Wahrscheinlichkeiten aus der logistischen Regression auf der Y-Achse. Bei Entstehung einer Gerade wurde die Linearität des Logits angenommen. Der Omnibus-Test der Modellkoeffizienten dient der Überprüfung der Signifikanz des gesamten Modells [76]. Ist er signifikant, kann die Analyse fortgesetzt werden [76]. Cox & Snell R-Quadrat und Nagelkerke R-Quadrat werden zur Beurteilung der Modellgüte verwendet [76]. Umso höher der Wert für das R-Quadrat, desto besser passen Daten und Modell zusammen [76]. Zur Interpretation des logistischen Regressionsmodells werden die Regressionskoeffizienten mit entsprechendem Signifikanztest und die Odds Ratio mit 95%-Konfidenzintervall herangezogen. Anhand des Vorzeichens der Regressionskoeffizienten ist ersichtlich, ob ein positiver oder ein negativer Zusammenhang zwischen einem Faktor und der abhängigen Variablen besteht [76]. Ein

positiver Regressionskoeffizient bedeutet, der Faktor erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass die abhängige Variable den Wert 1 annimmt [76]. Der Wald-Test dient zur Beurteilung der Signifikanz dieses Einflusses [76]. Um den Zusammenhang zwischen den Faktoren und der abhängigen Variablen genauer zu beschreiben, können sogenannte Odds herangezogen werden [76]. Die Odds berechnen sich aus der Wahrscheinlichkeit des Eintretens eines Ereignisses dividiert durch die Gegenwahrscheinlichkeit [76]. Zur Interpretation der Regressionskoeffizienten wird die Odds Ratio genutzt [76]. Diese entsprechen dem Verhältnis der Odds vor und nach Änderung eines Faktors um eine Einheit [76]. Die Odds Ratio eines Faktors beschreibt also die Veränderung der relativen Wahrscheinlichkeit, dass die abhängige Variable den Wert 1 annimmt, bei Erhöhung des Faktors um eine Einheit, angenommen alle anderen Faktoren des Modells bleiben konstant [76]. Eine Odds Ratio >1 bedeutet dabei eine Zunahme der Odds, eine Odds Ratio <1 eine Abnahme der Odds [76]. Um einen signifikanten Einfluss handelt es sich, wenn das 95%-Konfidenzintervall den Wert 1 nicht mit einschließt [76].

2.9. Ethikvotum und Patienteneinverständnis

Die Durchführung der PSMA-PET/CT erfolgte im Rahmen der klinischen Routineversorgung. Das schriftliche Einverständnis der Patienten zu der Untersuchung wurde vor der Untersuchung eingeholt. Gegen die retrospektive Analyse der Patientendaten wurden von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg keine Einwände erhoben (Aktenzeichen: 20200210-02,; 27.02.2020).

3. Ergebnisse

3.1. Balancierung der Kovariaten vor und nach dem PS-Matching

Vor der Durchführung des PS-Matchings unterschieden sich die Patienten der Studienpopulation mit und ohne ADT zum Zeitpunkt der Bildgebung signifikant hinsichtlich des PSA-Wertes ($p < 0,001$), des Gleason-Scores (Patienten mit Gleason 5-7: mit ADT 49,2% versus ohne ADT 71,0%; $p = 0,001$) und einer bereits erfolgten adjuvanten oder Salvage-Strahlentherapie (Patienten nach Strahlentherapie: mit ADT 61,5% versus ohne ADT 33,2%; $p < 0,001$). Die mittlere injizierte Tracer-Aktivität war bereits vor dem PS-Matching in beiden Gruppen nahezu identisch ($p = 0,923$). Durch das PS-Matching mit einer Abgleichstoleranz von 0,05 wurde eine Balancierung aller vier Kovariaten erreicht. Für 62 von 65 Patienten mit ADT konnte ein Match gebildet werden. Für drei Patienten mit ADT gab es kein passendes Match und somit wurden diese aus der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Der PSA-Wert ($p = 0,880$) und die injizierte Traceraktivität ($p = 0,855$) waren nach dem PS-Matching in der Gruppe der Patienten mit ADT (Fallgruppe) und der Gruppe der Patienten ohne ADT (Kontrollgruppe) ausgeglichen. Eine Übersicht über Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median und Spannweite des PSA-Wertes sowie der injizierten Aktivität vor und nach dem Matching liefern Tabelle 3 und Tabelle 4.

Tabelle 3: Vergleich des PSA-Wertes bei Patienten mit und ohne ADT vor und nach dem Propensity Score (PS)-Matching mithilfe des T-Tests. Dargestellt werden die der jeweiligen Berechnung zugrunde liegende Stichprobengröße n , sowie Mittelwert und Standardabweichung (SD), Median und Spannweite des PSA-Wertes in ng/ml. Vor Durchführung des T-Tests erfolgte zur Erreichung der Normalverteilung der Daten die Transformation der PSA-Werte mithilfe des Logarithmus.

	mit ADT			ohne ADT			p-Wert
	n	Mittelwert ± SD	Median (Spannweite)	n	Mittelwert ± SD	Median (Spannweite)	
Alle Patienten (N=399)	65	3,8 ± 4,1	2,1 (0,2-18,4)	334	1,6 ± 2,3	0,8 (0,2-16,4)	<0,001
Nach PS-Matching (N=124)	62	3,6 ± 4,0	2,0 (0,2-18,4)	62	3,4 ± 3,7	2,2 (0,3-16,4)	0,880

Tabelle 4: Vergleich der injizierten Aktivität bei Patienten mit und ohne ADT vor und nach dem Propensity Score (PS)-Matching mithilfe des T-Tests. Dargestellt werden die der jeweiligen Berechnung zugrunde liegende Stichprobengröße n, sowie Mittelwert und Standardabweichung (SD), Median und Spannweite der injizierten Aktivität in Mbq/kg.

	Mit ADT			Ohne ADT			p-Wert
	n	Mittelwert ± SD	Median (Spannweite)	n	Mittelwert ± SD	Median (Spannweite)	
Alle Patienten (N=399)	65	1,5 ± 0,3	1,5 (1,0-2,1)	334	1,5 ± 0,3	1,5 (0,7-2,6)	0,923
Nach PS-Matching (N=124)	62	1,5 ± 0,3	1,5 (1,0-2,1)	62	1,5 ± 0,3	1,5 (0,8-2,2)	0,855

Der Anteil an Patienten mit niedrigem und hohem Gleason-Score wies nach dem PS-Matching keinen signifikanten Unterschied in Fall- und Kontrollgruppe auf (Patienten mit Gleason 5-7: mit ADT= 50,0% versus ohne ADT= 54,8%; p=0,590).

Abbildung 2. veranschaulicht den Anteil an Patienten mit niedrigem und hohem Gleason Score in beiden Gruppen vor und nach dem PS-Matching.

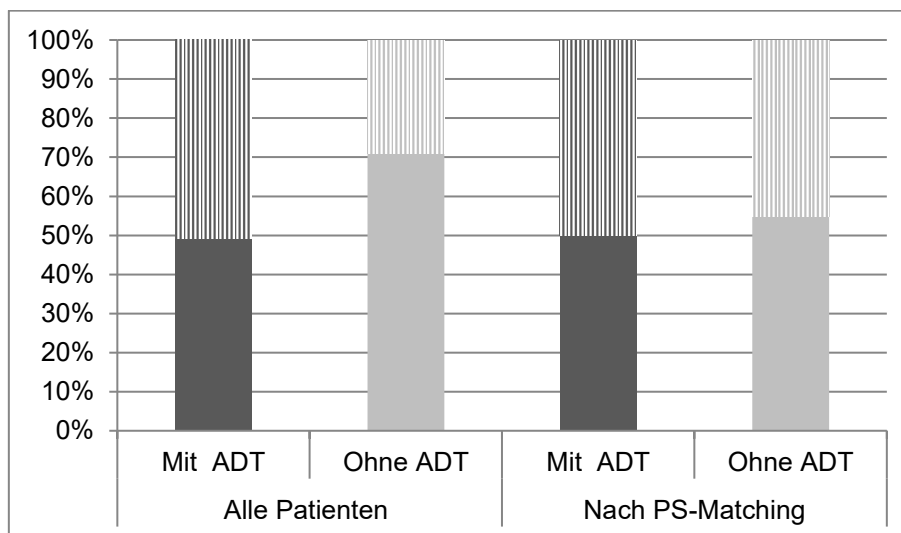


Abbildung 2: Verteilung des Gleason-Score vor und nach dem Propensity Score (PS)-Matching. Dargestellt wird der Anteil an Patienten mit Gleason 5-7 (ausgefüllt) und Gleason 8-10 (schraffiert) in der Gruppe mit ADT und der Gruppe ohne ADT vor und nach dem PS-Matching.

Der Anteil an Patienten mit adjuvanter oder Salvage-Strahlentherapie unterschied sich nach dem PS-Matching nicht mehr signifikant (Patienten mit Strahlentherapie: mit ADT=

59,7% versus ohne ADT= 56,5%; $p=0,716$). Der Anteil an Patienten mit Strahlentherapie vor und nach dem PS-Matching wird in Abbildung 3 dargestellt.

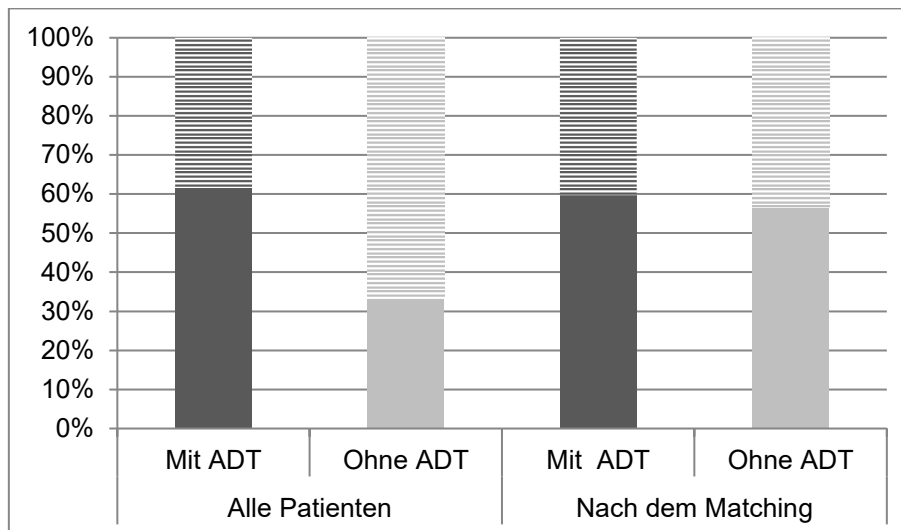


Abbildung 3: Verteilung der Strahlentherapie vor und nach dem Propensity Score (PS)-Matching. Dargestellt wird der Anteil an Patienten mit adjuvanter oder Salvage-Strahlentherapie (ausgefüllt) und ohne Strahlentherapie (schraffiert) in der Gruppe mit ADT und der Gruppe ohne ADT vor und nach dem PS-Matching.

Alle weiteren Analysen berücksichtigen nur noch die durch das Matching ausgewählten 124 Patienten, wovon 62 Patienten mit ADT die Fallgruppe und 62 Patienten ohne ADT die Kontrollgruppe bilden.

3.2. Basischarakteristika der Fall- und Kontrollgruppe

Eine Übersicht über die Basischarakteristika der Fall- und Kontrollgruppe bietet Tabelle 5. Die Werte für Größe und Gewicht waren bei allen Patienten verfügbar. Die Angabe zum Alter bei Erstdiagnose (ED) fehlte bei jeweils einem Patienten in Fall- und Kontrollgruppe. Die Angabe zur Dauer von der Primärtherapie bis zur PSMA-PET/CT fehlte ebenfalls bei einem Patienten mit und einem ohne ADT. Die Einnahmedauer der ADT war in 60 der 62 Fälle bekannt. Von den 62 Patienten der Gruppe mit ADT befanden sich nach klinischer Definition und unter Berücksichtigung der Befunde der PSMA-PET/CT 42 Patienten im hormonsensitiven und 20 im kastrationsresistenten Stadium.

Tabelle 5: Basischarakteristika der Fall- und Kontrollgruppe. Dargestellt werden die Größe in Zentimetern (cm), das Gewicht in Kilogramm (kg), der Body-Mass-Index (BMI) in Kilogramm pro Quadratmeter (kg/m²), das Alter bei Erstdiagnose (ED) in Jahren (y), die Dauer von Primärtherapie (PT) bis zur PSMA-PET/CT in Monaten (mo), die Einnahmedauer der ADT in Monaten (mo), die Ausdehnung des Primärtumors (T-Stadium) gemäß TNM-Klassifikation und das Vorhandensein eines Residualtumors (R-Status) nach radikaler Prostatektomie.

	mit ADT		ohne ADT	
	Mittelwert ± SD	Median (Spannweite)	Mittelwert ± SD	Median (Spannweite)
Größe (cm)	177 ± 7	177 (165-193)	176 ± 6	177 (161-188)
Gewicht (kg)	89 ± 12	86 (66-120)	86 ± 12	84 (59-116)
BMI (kg/m²)	28 ± 4	28 (22-37)	27 ± 3	27 (19-36)
Alter bei ED (y)	62 ± 6	62 (48-74)	64 ± 8	64 (45-80)
Dauer PT- PSMA-PET/CT (mo)	84 ± 56	82 (1-239)	74 ± 50	69 (1-240)
Einnahmedauer der ADT (mo)	42 ± 37	36 (1-188)		
	Absolute Anzahl	Relative Anzahl	Absolute Anzahl	Relative Anzahl
T-Stadium				
<3a	18/59	30,5%	21/55	38,2%
≥3a	41/59	69,5%	34/55	61,8%
R-Status				
0	27/40	67,5%	32/46	69,6%
1	12/40	30,0%	13/46	28,3%
2	1/40	2,5%	1/46	2,2%

3.3. Vergleich der Detektionsraten

Die Detektionsrate war in beiden Gruppen signifikant unterschiedlich (p=0,023). In der Fallgruppe waren 55 von 62 Befunden positiv (88,7%), in der Kontrollgruppe 45 von 62 (72,6%). Innerhalb der Gruppe mit ADT betrug die Detektionsrate bei Patienten im

kastrationsresistenten Stadium 95,0% (19/20) und bei Patienten im hormonsensitiven Stadium 85,7% (36/42).

In der Fallgruppe fand sich in 11 von 62 Patienten (17,7%) ein Lokalrezidiv. 37 von 62 Patienten (59,7%) wiesen Lymphknotenmetastasen auf. Dabei hatten 24 von 62 (38,7%) pelvine Lymphknotenmetastasen, 27 von 62 (43,5%) retroperitoneale Lymphknotenmetastasen und 9 von 62 (14,5%) supradiaphragmale Lymphknotenmetastasen. 20 von 62 Patienten (32,3%) hatten Knochenmetastasen und 3 von 62 (4,8%) Organmetastasen.

In der Kontrollgruppe wiesen 13 von 62 Patienten (21,0%) ein Lokalrezidiv auf. 29 von 62 Patienten (46,8%) hatten Lymphknotenmetastasen, darunter 28 von 62 (45,2%) pelvine Lymphknotenmetastasen, 14 von 62 (22,6%) retroperitoneale Lymphknotenmetastasen, 6 von 62 (9,7%) supradiaphragmale Lymphknotenmetastasen. 14 von 62 Patienten (22,6%) hatten Knochenmetastasen. In der Kontrollgruppe waren keine Patienten mit Organmetastasen.

Wie in Abbildung 4 veranschaulicht, verbesserte sich die Detektionsrate im Trend in beiden Gruppen mit steigendem PSA-Wert. In der Gruppe mit ADT betragen die Detektionsraten in den Subgruppen nach PSA-Wert 60,0% (0,2- <0,5), 85,7% (0,5- <1), 92,9% (1- <2) und 96,8% (≥ 2), in der Gruppe ohne ADT 37,5% (0,2- <0,5), 63,6% (0,5- <1), 88,9% (1- <2) und 79,4% (≥ 2).

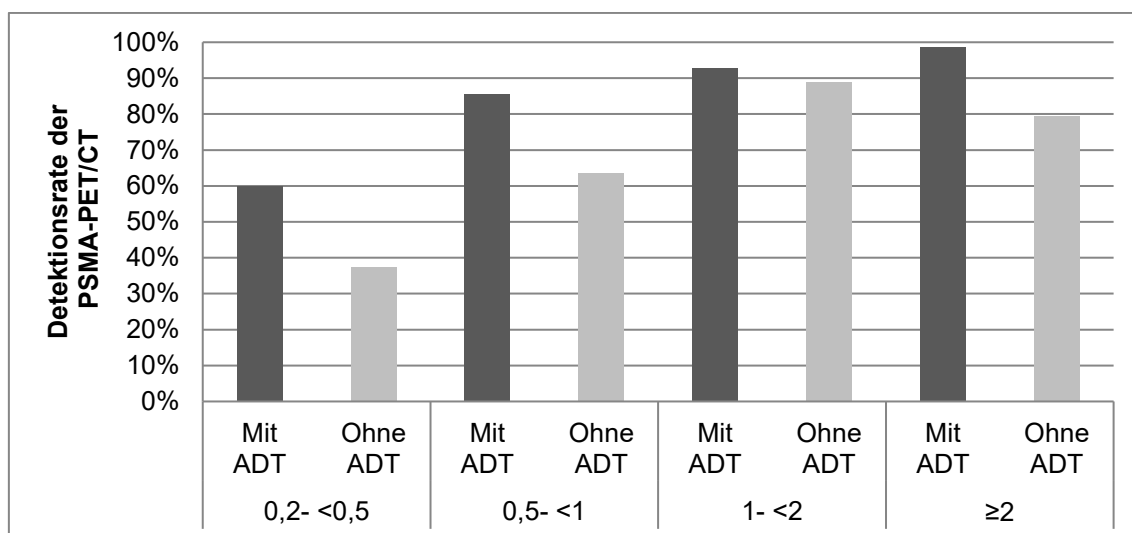


Abbildung 4: Detektionsrate der PSMA-PET/CT bei Patienten mit und ohne ADT in Subgruppen nach PSA-Wert. Die Abbildung zeigt den Anstieg der Detektionsrate in beiden Gruppen mit steigendem PSA-Wert (in ng/ml).

Wie in Abbildung 5 veranschaulicht, war die Detektionsrate in beiden Gruppen bei Patienten mit niedrigem Gleason-Score (5-7) geringer als bei Patienten mit hohem Gleason-Score (8-10). Der Unterschied war jedoch in keiner der beiden Gruppen signifikant. Die Detektionsrate in der Fallgruppe belief sich auf 83,9% (26/31) bei Patienten mit niedrigem Gleason-Score und auf 93,5% (29/31) bei Patienten mit hohem Gleason-Score ($p=0,229$). In der Kontrollgruppe betrug die Detektionsrate 67,6% (23/34) bei Patienten mit niedrigem Gleason Score und 78,6% (22/28) bei Patienten mit hohem Gleason Score ($p=0,337$). Die Detektionsrate unterschied sich in den Subgruppen nach Gleason-Score nicht signifikant zwischen den Patienten mit beziehungsweise ohne ADT (Gleason 5-7: $p=0,129$; Gleason 8-10: $p=0,093$).

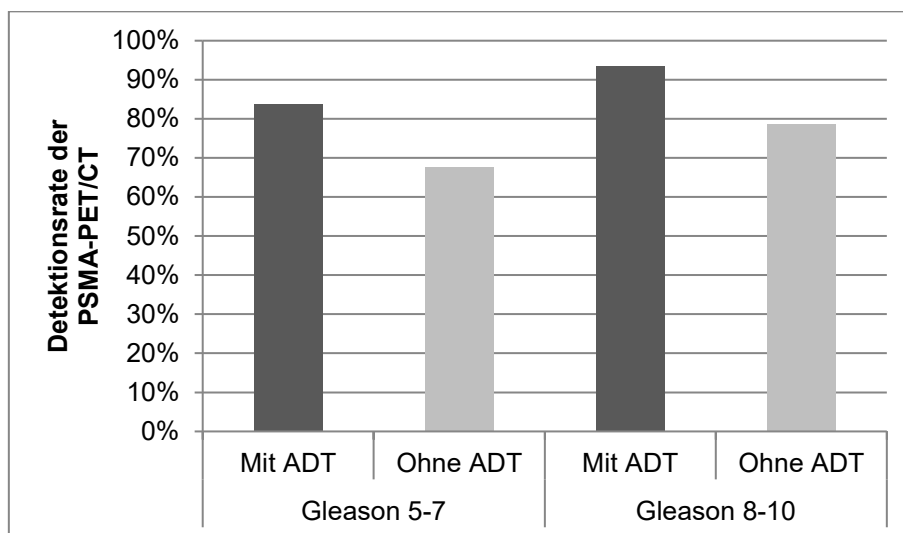


Abbildung 5: Detektionsrate der PSMA-PET/CT bei Patienten mit und ohne ADT in Subgruppen mit niedrigem (5-7) und hohem (8-10) Gleason-Score. Die Abbildung verdeutlicht die höhere Detektionsrate der PSMA-PET/CT in Fall- und Kontrollgruppe bei Patienten mit hohem Gleason Score im Vergleich zu Patienten mit niedrigem Gleason-Score.

In der Fallgruppe betrug der Anteil an Patienten mit adjuvanter oder Salvage-Strahlentherapie in den Subgruppen nach PSA-Wert 30,0% (0,2- <0,5), 42,9% (0,5- <1), 50,0% (1- <2) und 77,4% (≥ 2). Der Anteil an Patienten mit adjuvanter oder Salvage-Strahlentherapie lag in den Subgruppen nach PSA-Wert in der Kontrollgruppe bei 37,5% (0,2- <0,5), 36,4% (0,5- <1), 88,9% (1- <2) und 58,5% (≥ 2). Eine Übersicht über den Anteil an Patienten mit adjuvanter oder Salvage-Strahlentherapie in Fall- und Kontrollgruppe in den Subgruppen nach PSA-Wert liefert Abbildung 6.

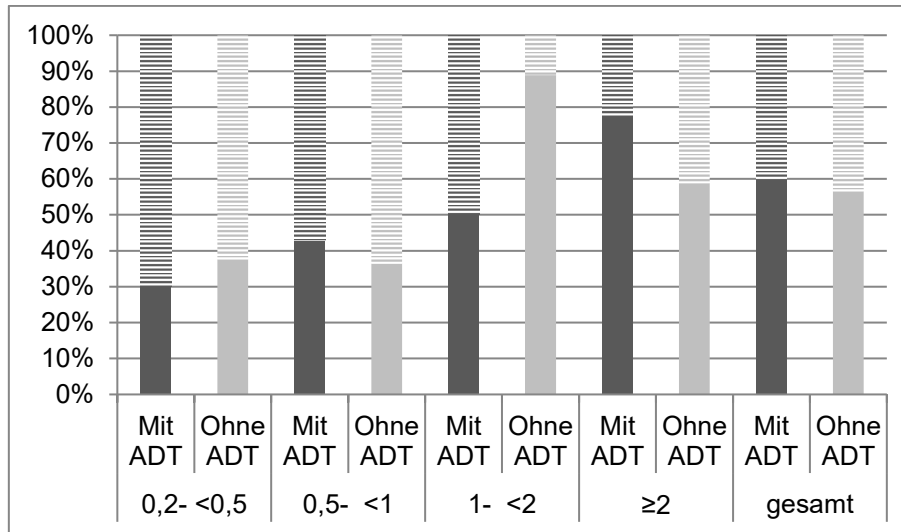


Abbildung 6: Anteil an Patienten mit adjuvanter oder Salvage-Strahlentherapie (ausgefüllt) und ohne Strahlentherapie (schraffiert) unter den Patienten mit und ohne ADT in den Subgruppen nach PSA-Wert.

In der Fallgruppe betrug der Anteil an Patienten mit niedrigem Gleason-Score (5-7) in den Subgruppen nach PSA-Wert 40,0% (0,2- <0,5), 14,3% (0,5- <1), 78,6% (1- <2) und 48,4% (≥2). Der Anteil an Patienten mit niedrigem Gleason-Score (5-7) betrug in den Subgruppen nach PSA-Wert in der Kontrollgruppe 37,5% (0,2- <0,5), 45,5% (0,5- <1), 44,4% (1- <2), 64,7% (≥2). Eine Übersicht über die Verteilung des Gleason-Scores in Fall- und Kontrollgruppe in den Subgruppen nach PSA-Wert bietet Abbildung 7.

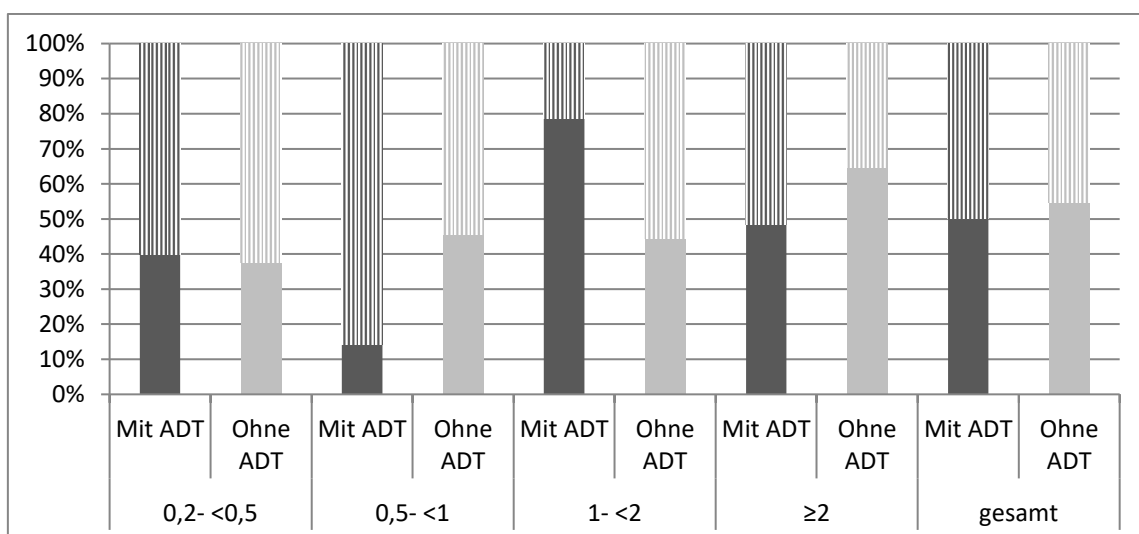


Abbildung 7: Anteil an Gleason 5-7 (ausgefüllt) und 8-10 (schraffiert) unter den Patienten mit und ohne ADT in den Subgruppen nach PSA-Wert.

3.4. Vergleich der Bildgebungsparameter

Beim Vergleich der Bildgebungsparameter unter Einbezug aller Patienten waren in der Gruppe der Patienten mit ADT alle Parameter signifikant höher als bei Patienten ohne ADT. Innerhalb der Fallgruppe sind die Bildgebungsparameter bei den Patienten im kastrationsresistenten Stadium höher als bei den Patienten im hormonsensitiven Stadium (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: Vergleich der Parameter der PSMA-PET/CT in Fall- und Kontrollgruppe anhand des Mann-Whitney-U-Tests. Dargestellt sind Median und Spannweite der Anzahl der Läsionen, des whole-body (wb) TL-PSMA, des wbPSMA-TV und des SUV_{max} für die Fallgruppe (mit zusätzlicher Unterteilung in Patienten im kastrationsresistenten und hormonsensitiven Stadium) und die Kontrollgruppe.

	Mit ADT			Ohne ADT n = 62	p-Wert
	Kastrations- resistent n = 20	Hormon- sensitiv n = 42	Gesamt n=62		
	Median (Spannweite)	Median (Spannweite)	Median (Spannweite)	Median (Spannweite)	
Anzahl der Läsionen	6,5 (0-58,0)	2,0 (0-59,0)	2,5 (0-59,0)	1,0 (0-33,0)	0,009
wbTL- PSMA (cm³)	98,5 (0-1489,7)	16,3 (0-1152,4)	31,5 (0-1489,7)	5,4 (0-481,2)	<0,00 1
wbPSMA -TV (cm³)	7,3 (0-59,3)	2,2 (0-268,1)	3,7 (0-268,1)	1,0 (0-1,0)	<0,00 1
SUV_{max}	28,8 (0-181,1)	11,2 (0-124,5)	14,4 (0-181,1)	10,1 (0-107,1)	0,019

Unter Ausschluss der Patienten mit negativem Befund in der PSMA-PET/CT waren das wbTL-PSMA und das wbPSMA-TV weiterhin signifikant höher in der Gruppe mit ADT. Die Anzahl der Läsionen und der SUV_{max} lagen zwar ebenfalls höher, unterschieden sich allerdings nicht mehr signifikant (siehe Tabelle 7). Innerhalb der Fallgruppe waren auch unter Ausschluss der Patienten mit negativem Befund alle Bildgebungsparameter bei den Patienten im kastrationsresistenten Stadium höher als bei den Patienten im hormonsensitiven Stadium.

Tabelle 7: Vergleich der Parameter der PSMA-PET/CT bei Patienten mit positivem Befund in Fall- und Kontrollgruppe anhand des Mann-Whitney-U-Tests. Dargestellt sind Median und Spannweite der Anzahl der Läsionen, des whole-body (wb) TL-PSMA, des wbPSMA-TV und des SUV_{max} für die Fallgruppe (mit zusätzlicher Unterteilung in Patienten im kastrationsresistenten und hormonsensitiven Stadium) und die Kontrollgruppe.

	Mit ADT			Ohne ADT n = 45	p-Wert
	Kastrations- resistent n = 19	Hormon- sensitiv n = 36	Gesamt n=55		
	Median (Spannweite)	Median (Spannweite)	Median (Spannweite)	Median (Spannweite)	
Anzahl der Läsionen	7,0 (1,0-58,0)	2,0 (1,0-59,0)	3,0 (1,0-59,0)	2,0 (1,0-33,0)	0,153
wbTL-PSMA (cm³)	106,7 (7,0-1489,7)	23,0 (2,8-1152,4)	39,5 (2,8-1489,7)	12,8 (1,3-481,2)	0,006
wbPSMA-TV (cm³)	8,1 (1,8-59,3)	2,9 (0,2-268,1)	4,9 (0,2-268,1)	1,6 (0,1-41,0)	0,005
SUV_{max}	34,5 (6,3-181,1)	12,5 (5,1-124,5)	17,3 (5,1-181,1)	13,9 (4,4-107,1)	0,274

3.5. Korrelationen zwischen PSA-Wert und Bildgebungs-Parametern

In der Gruppe der Patienten mit ADT zeigten sich mäßig ausgeprägte, positive und signifikante Korrelationen zwischen dem PSA-Wert und wbTL-PSMA, wbPSMA-TV und SUV_{max} (siehe Tabelle 8). Bei den Patienten ohne ADT waren die Korrelationen zwischen dem PSA-Wert und allen Bildgebungsparametern (Anzahl der Läsionen, wbTL-PSMA, wbPSMA-TV und SUV_{max}) signifikant und insgesamt stärker ausgeprägt.

Tabelle 8: Korrelationen nach Spearman zwischen PSA-Wert und Bildgebungs-Parametern in Fall- und Kontrollgruppe. Dargestellt sind die Koeffizienten und der p-Wert für die Korrelationen zwischen PSA-Wert und der Anzahl der Läsionen, dem whole-body (wb) TL-PSMA, dem wbPSMA-TV und dem SUV_{max}.

	mit ADT (n=62)		ohne ADT (n=62)	
	Korrelationskoeffizient	p-Wert	Korrelationskoeffizient	p-Wert
Anzahl der Läsionen	0,237	0,063	0,496	<0,001
wbTL-PSMA	0,366	0,003	0,523	<0,001
wbPSMA-TV	0,381	0,002	0,508	<0,001
SUV_{max}	0,324	0,010	0,393	0,002

Unter Ausschluss der Patienten mit negativem Befund waren die Korrelationen zwischen dem PSA-Wert und allen Bildgebungsparametern in der Fallgruppe noch schwächer ausgeprägt als in der Analyse mit allen Patienten (siehe Tabelle 9). In der Kontrollgruppe waren die positiven Korrelationen zwischen dem PSA-Wert und der Anzahl der Läsionen, dem wbTL-PSMA und dem wbPSMA-TV unter Ausschluss der Patienten mit negativem Befund in der PSMA-PET/CT dagegen ausgeprägter als in der Analyse mit allen Patienten. Lediglich die Korrelation zwischen dem PSA-Wert und dem SUV_{max} war schwächer als in der Analyse mit allen Patienten.

Tabelle 9: Korrelationen nach Spearman zwischen PSA-Wert und Bildgebungs-parametern bei den Patienten mit positivem Befund in der PSMA-PET/CT in Fall- und Kontrollgruppe. Dargestellt sind die Koeffizienten und der p-Wert für die Korrelationen zwischen PSA-Wert und der Anzahl der Läsionen, dem whole-body (wb) TL-PSMA, dem wbPSMA-TV und dem SUV_{max}.

	mit ADT (n=55)		ohne ADT (n=45)	
	Korrelationskoeffizient	p-Wert	Korrelationskoeffizient	p-Wert
Anzahl der Läsionen	0,070	0,612	0,556	<0,001
wbTL-PSMA	0,241	0,076	0,597	<0,001
wbPSMA-TV	0,263	0,052	0,579	<0,001
SUV_{max}	0,183	0,181	0,320	0,032

Abbildung 8, Abbildung 9 und Abbildung 10 verdeutlichen den Zusammenhang zwischen dem PSA-Wert und den volumetrischen PET-Parametern, dem SUV_{max} und der Anzahl der Läsionen in beiden Gruppen.

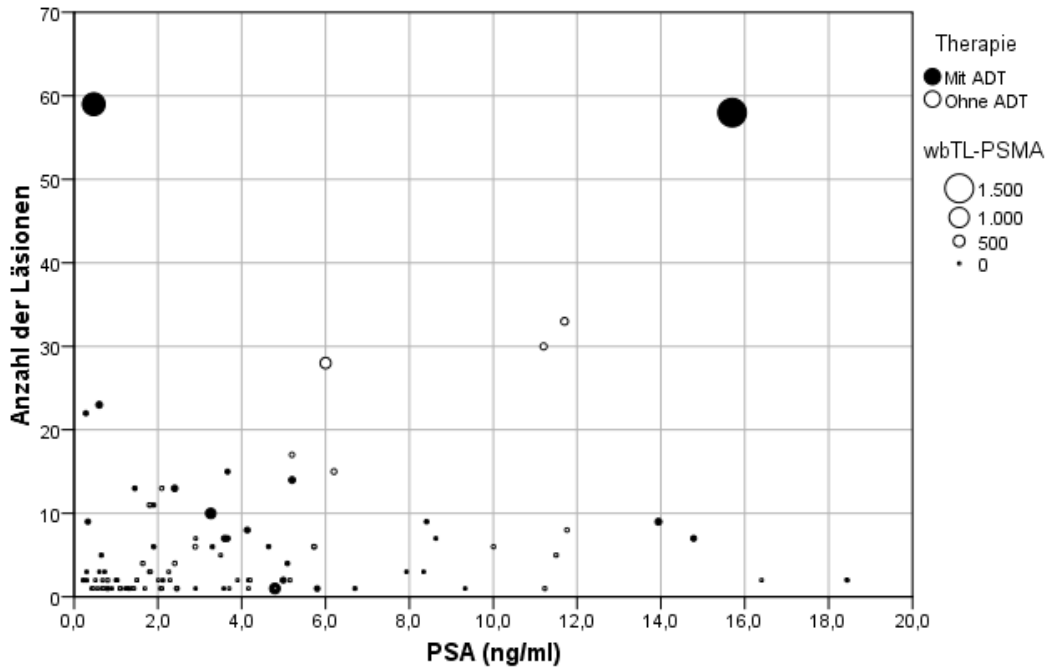


Abbildung 8: Korrelation zwischen dem PSA-Wert, der Anzahl der Läsionen und dem wbTL-PSMA. Dargestellt sind nur die Parameter der Patienten mit positivem Befund in der PSMA-PET/CT (mit ADT: 55, ohne ADT: 45). Neun Patienten mit ADT wiesen einen PSA-Wert $<2\text{ng/ml}$, aber ≥ 5 Läsionen in der PSMA-PET/CT auf, während dies nur auf einen Patienten ohne ADT zutraf.

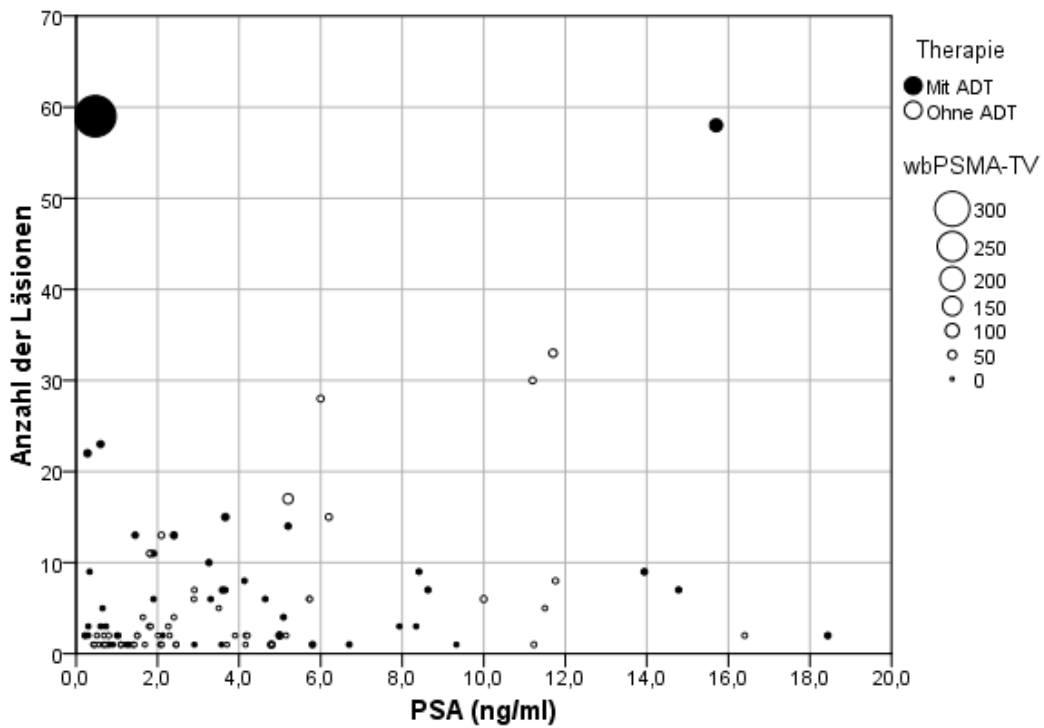


Abbildung 9: Korrelation zwischen dem PSA-Wert, der Anzahl der Läsionen und dem wbPSMA-TV. Dargestellt sind nur die Parameter der Patienten mit positivem Befund in der PSMA-PET/CT (mit ADT: 55, ohne ADT: 45).

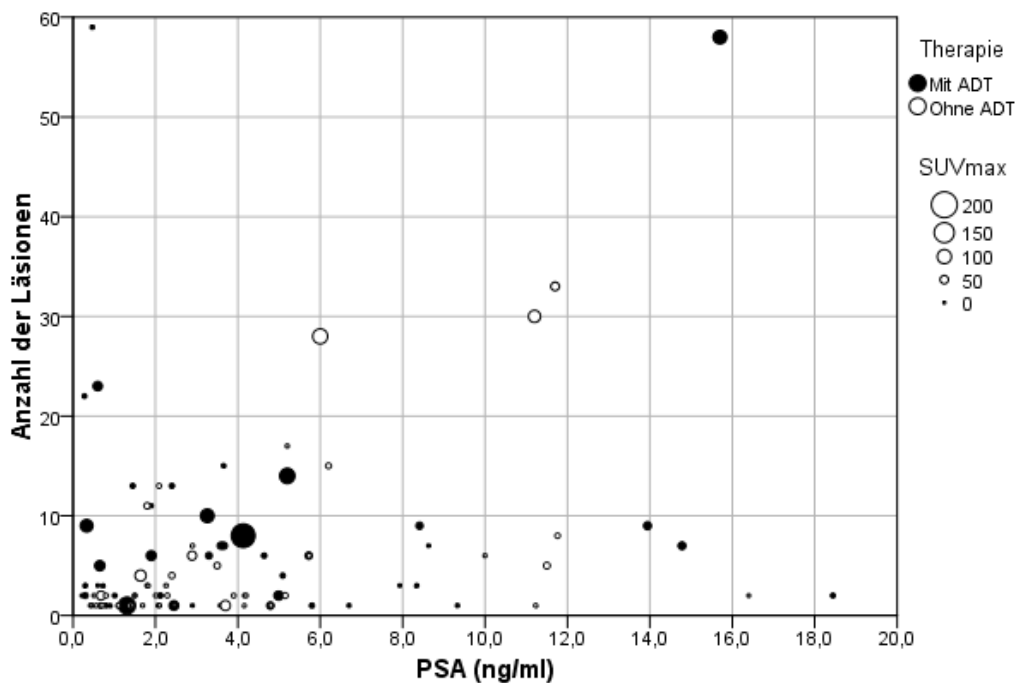


Abbildung 10: Korrelation zwischen dem PSA-Wert, der Anzahl an Läsionen und dem SUVmax. Dargestellt sind nur die Parameter der Patienten mit positivem Befund in der PSMA-PET/CT (mit ADT: 55, ohne ADT: 45).

3.6. Vergleich der morphologischen Tumormasse mit den PET-basierten volumetrischen Parametern

Das CT-basierte und das ^{68}Ga -PSMA-PET-basierte Tumolvolumen korrelierten signifikant. Die Korrelation des wbCT-PPD mit dem wbTL-PSMA war etwas ausgeprägter als mit dem wbPSMA-TV (wbTL-PSMA: $\sigma = 0,875$, $p < 0,001$; wbPSMA-TV: $\sigma = 0,8108$, $p < 0,001$). Dies galt auch innerhalb beider Gruppen (wbTL-PSMA, mit ADT: $\sigma = 0,845$, $p < 0,001$; wbTL-PSMA, ohne ADT: $\sigma = 0,917$, $p < 0,001$; wbPSMA-TV, mit ADT: $\sigma = 0,778$, $p < 0,001$; wbPSMA-TV, ohne ADT: $\sigma = 0,822$, $p < 0,001$). Abbildung 11 und Abbildung 12 verdeutlichen den positiven Zusammenhang zwischen dem wbCT-PPD und dem wbTL-PSMA sowie dem wbPSMA-TV.

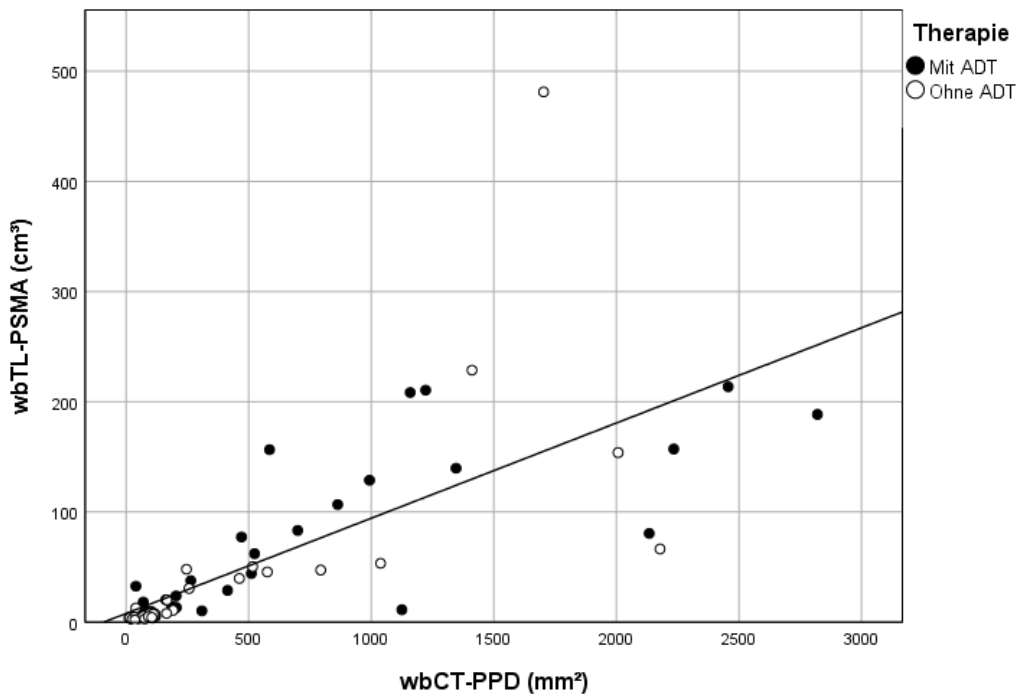


Abbildung 11: Korrelation zwischen dem wbTL-PSMA in cm^3 und dem wbCT-PPD in mm^2 . Dargestellt sind nur Patienten ohne Knochenmetastasen und mit positivem Befund in der PSMA-PET/CT (mit ADT: 35, ohne ADT: 31).

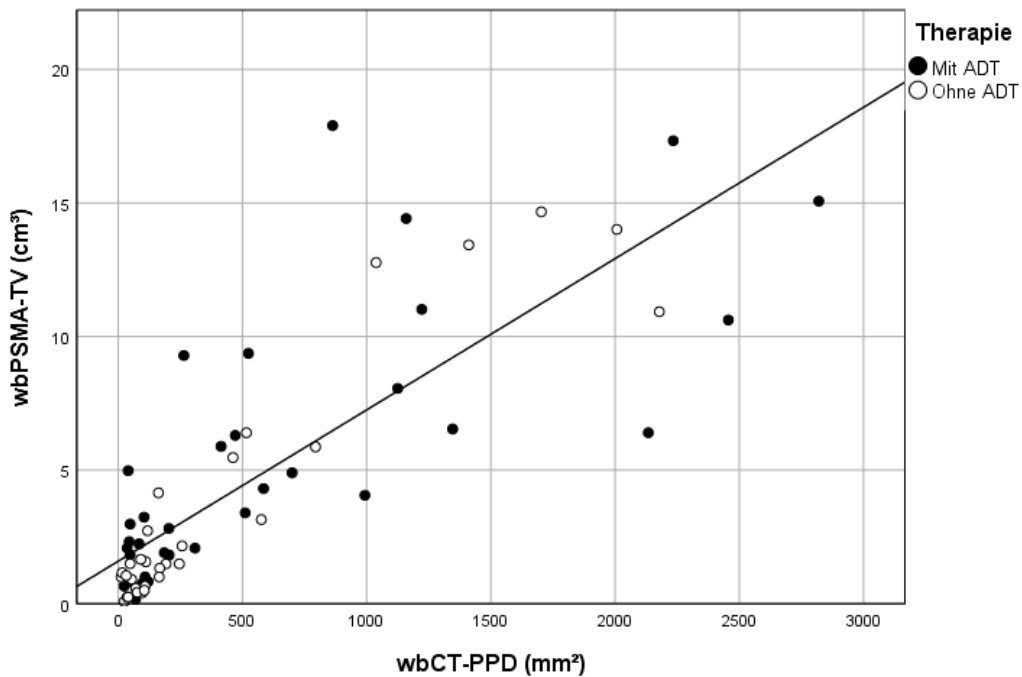


Abbildung 12: Korrelation zwischen dem wbPSMA-TV in cm³ und dem wbCT-PPD in mm². Dargestellt sind nur Patienten ohne Knochenmetastasen und mit positivem Befund in der PSMA-PET/CT (mit ADT: 35, ohne ADT: 31).

3.7. Einfluss der Kovariaten des PS-Matching und der ADT auf die Detektionsrate anhand einer logistischen Regressionsanalyse

Der Omnibus-Test der Modellkoeffizienten war signifikant ($p < 0,001$). Cox & Snell R-Quadrat und Nagelkerke R-Quadrat betragen 0,183 und 0,293. Die Voraussetzungen der logistischen Regression waren erfüllt. Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse der logistischen Regression.

Tabelle 10: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse. Beurteilt wurde der Einfluss der Aktivität, der Strahlentherapie, des Gleason-Scores, des PSA-Wertes und der ADT auf die Detektionsrate der PSMA-PET/CT. Dargestellt wird der Regressionskoeffizient mit der Teststatistik nach Wald sowie die Odds Ratio des Regressionskoeffizienten mit entsprechendem 95%-Konfidenzintervall (KI).

	Regressionskoeffizient	Standardfehler	Wald	df	Signifikanz	Odds Ratio	95% KI für Odds Ratio
Injizierte Aktivität	-0,042	0,870	0,002	1	0,962	0,959	0,174-5,274
Radiotherapie	0,514	0,553	0,863	1	0,353	1,672	0,565-4,948
Gleason-Score	1,140	0,586	3,781	1	0,052	3,125	0,991-9,857
log(PSA)	0,933	0,293	10,169	1	0,001	2,543	1,433-4,512
ADT	1,356	0,558	5,913	1	0,015	3,882	1,301-11,584
Konstante	-0,173	1,407	0,015	1	0,902	0,841	

Abbildung 13 veranschaulicht den Zusammenhang zwischen der in der logistischen Regression berechneten Wahrscheinlichkeit für einen positiven Befund in der PSMA-PET/CT und den beiden signifikanten Einflussfaktoren auf die Detektionsrate, dem PSA-Wert und der ADT.

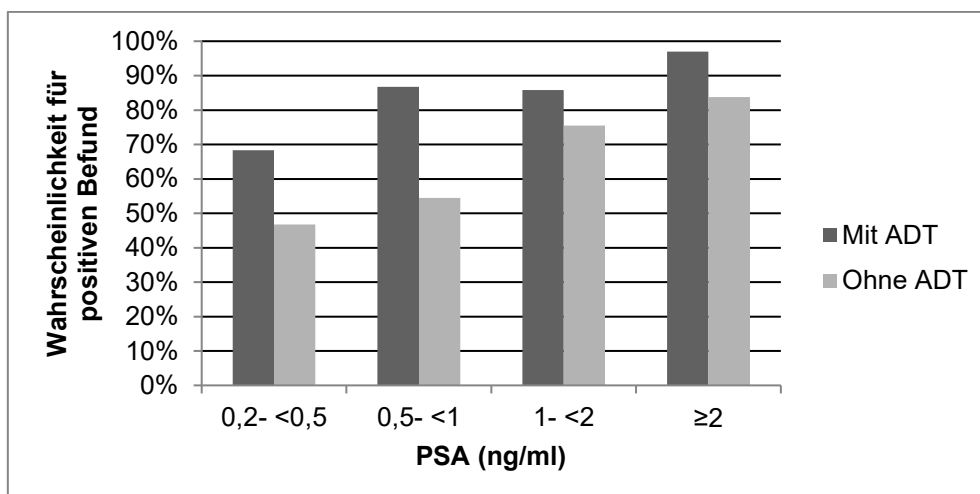


Abbildung 13: Mittlere Wahrscheinlichkeit für einen positiven Befund in der PSMA-PET/CT bei Patienten mit und ohne ADT in Abhängigkeit vom PSA-Wert. Das Diagramm veranschaulicht die höhere Wahrscheinlichkeit für einen positiven Befund in der PSMA-PET/CT bei Patienten mit ADT und den Anstieg der Wahrscheinlichkeit mit zunehmendem PSA-Wert.

4. Diskussion

4.1. Detektionsrate der PSMA-PET/CT unter Androgendeprivation

In der vorliegenden Studie konnte erstmals eine signifikant höhere Detektionsrate der PSMA-PET/CT bei Patienten mit ADT im Vergleich zu Patienten ohne ADT (mit ADT: 88,7% versus ohne ADT: 72,6%; $p=0,023$) unter Ausschluss anderer Einflussfaktoren gezeigt werden. Auch in jeder Subgruppe nach PSA-Wert war die Detektionsrate bei Patienten mit ADT höher als bei Patienten ohne ADT (siehe Abbildung 4). Die logistische Regressionsanalyse, die zusätzlich zu dem direkten Vergleich der Detektionsrate in beiden Gruppen durchgeführt wurde, ergab ebenfalls, dass ein Patient unter ADT eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen positiven Befund in der PSMA-PET/CT aufweist (siehe

Abbildung 13).

Dieses Ergebnis bestätigt die in vorangehenden Studien vermutete positive Assoziation zwischen der ADT und einem positiven Befund in der PSMA-PET/CT [48, 53]. Auch wurde in Studien mit anderen Radiotracer wie ^{18}F -PSMA-1007 und ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC, die direkt die Detektionsrate der PSMA-PET/CT bei Patienten mit und ohne ADT in ihren Studienkollektiven verglichen, eine höhere Detektionsrate der PSMA-PET/CT bei Patienten mit ADT gezeigt [36, 37]. Allerdings unterschieden sich die in diesen beiden Studien verglichenen Gruppen deutlich hinsichtlich des PSA-Wertes. Weitere Einflussfaktoren blieben gänzlich unbeachtet, was die Aussagekraft weiter einschränkt. In der vorliegenden Studie konnte demnach erstmals eine höhere Detektionsrate der PSMA-PET/CT bei Patienten mit ADT im Vergleich zu Patienten ohne ADT unter Balancierung anderer relevanter Einflussfaktoren nachgewiesen werden. Trotzdem ist es wichtig festzustellen, dass sich auch in Studien mit anderen Radiotracer eine höhere Detektionsrate der PSMA-PET/CT bei Patienten mit ADT abzeichnet. Hieraus kann man ableiten, dass die Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht nur für die PSMA-PET/CT mit ^{68}Ga -PSMA I&T gelten, sondern auch auf andere Radiotracer übertragbar sind.

Die hohe Detektionsrate der PSMA-PET/CT in der vorliegenden Studie ist konkordant zu früheren Ergebnissen. So lag die Detektionsrate in der Kontrollgruppe ohne ADT (72,6%) genau zwischen den Detektionsraten zweier Vorstudien (69,9% und 76,7%) mit dem gleichen Radiotracer [35, 39]. Dabei ist anzumerken, dass in einer der Studien auch Patienten mit ADT eingeschlossen wurden, allerdings machten diese mit 15% nur einen

geringen Anteil der gesamten Patientenkohorte aus [39]. In der anderen Studie werden hierzu keine näheren Angaben gemacht [35]. Erwartungsgemäß lag die Detektionsrate der Kontrollgruppe in der vorliegenden Studie mit dem Radiotracer ^{68}Ga -PSMA I&T etwas niedriger als jene in Studien mit anderen Radiotracern wie ^{18}F -PSMA-1007 (78,0%) und ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC (87,1%) welche bekanntermaßen über eine bessere Detektionsrate verfügen [36, 37].

Eine weitere Übereinstimmung mit vorherigen Ergebnissen ist der nachgewiesene Einfluss des PSA-Wertes auf die Detektionsrate. In der logistischen Regressionsanalyse stellte der PSA-Wert einen signifikanten Prädiktor eines positiven Befundes in der PSMA-PET/CT dar (siehe Tabelle 10). Bei der Betrachtung der Detektionsrate in Abhängigkeit vom PSA-Wert stieg die Detektionsrate in der Fallgruppe kontinuierlich mit steigendem PSA-Wert (siehe Abbildung 4). In der Kontrollgruppe war in der Tendenz ebenfalls ein Anstieg der Detektionsrate mit steigendem PSA-Wert nachweisbar, entgegen der Erwartung war jedoch die Detektionsrate in der Subgruppe mit $\text{PSA} \geq 2$ ng/ml niedriger als in der Subgruppe mit $\text{PSA} 1 - < 2$ ng/ml (siehe Abbildung 4).

Um mögliche Erklärungsansätze für diese Abweichung zu finden, wurde die Verteilung der anderen potentiellen Einflussfaktoren (adjuvante oder Salvage-Strahlentherapie und Gleason-Score) in den Subgruppen nach PSA-Wert betrachtet. Hierbei zeigte sich, dass der Anteil an Patienten mit adjuvanter oder Salvage-Strahlentherapie in der Subgruppe der Patienten ohne ADT mit $\text{PSA} \geq 2$ ng/ml dem Gesamtdurchschnitt in der Kontrollgruppe entsprach (siehe Abbildung 6). Der Anteil an Patienten mit niedrigem Gleason-Score war allerdings überdurchschnittlich hoch. Er war in der Subgruppe der Patienten ohne ADT und mit $\text{PSA} \geq 2$ ng/ml höher als der Gesamtdurchschnitt in Fall- und Kontrollgruppe und entsprach dem maximalen Wert in der Kontrollgruppe (siehe Abbildung 7). Dies erklärt nicht vollständig die geringere Detektionsrate in dieser Subgruppe, kann diese allerdings begünstigt haben. Insgesamt konnte der in zahlreichen Vorstudien [35, 38, 39] bereits hinreichend gesicherte, signifikante Einfluss des PSA-Wertes auf die Detektionsrate der PSMA-PET/CT auch in der vorliegenden Studie nachgewiesen werden.

Des Weiteren war die Detektionsrate in der vorliegenden Studie sowohl in der Kontrollgruppe (Gleason: 5-7: 68% versus Gleason 8-10: 79%, $p=0,337$) als auch in der Fallgruppe (Gleason 5-7: 84% versus Gleason 8-10: 94%, $p=0,229$) im Trend höher bei Patienten mit hohem Gleason Score, der Unterschied jedoch nicht signifikant. Die logistische Regressionsanalyse erbrachte das gleiche Ergebnis. Patienten mit hohem

initialem Gleason-Score hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen positiven Befund in der PSMA-PET/CT, allerdings war der Einfluss des Gleason-Scores nicht signifikant (siehe Tabelle 10). Dieses Ergebnis passt zu vorangehenden Studien, in denen ebenfalls eine höhere Detektionsrate bei Patienten mit hohem Gleason-Score gezeigt wurde [36–38]. Dadurch, dass dieser Zusammenhang in der vorliegenden Studie sowohl in der Fall- als auch der Kontrollgruppe nachweisbar war, kann die ADT als Störfaktor ausgeschlossen werden. Der Zusammenhang zwischen einem hohen Gleason-Score und einem positiven Befund in der PSMA-PET/CT scheint also nicht nur dadurch zustande zu kommen, dass Patienten mit hohem Gleason-Score häufiger eine ADT erhalten.

4.2. Vergleich der Tumorlast bei Patienten mit und ohne Androgendeprivation anhand volumetrischer PET-basierter Parameter

In der Literatur werden zwei Hypothesen für die höhere Detektionsrate der PSMA-PET/CT unter ADT diskutiert: eine bessere Sichtbarkeit der Läsionen durch eine gesteigerte PSMA-Expression unter kurzfristiger ADT oder eine höhere Tumorlast der Patienten mit ADT aufgrund eines weiter fortgeschrittenen Tumorstadiums [59].

In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Patienten mit ADT eine höhere Tumorlast aufwiesen als die Patienten der Vergleichsgruppe ohne ADT. Das wbTL-PSMA und das wbPSMA-TV waren sowohl beim Vergleich unter Einbezug aller Patienten des Studienkollektivs als auch bei Ausschluss der Patienten mit negativem Befund in der Gruppe mit ADT signifikant höher. Der SUV_{max} unterschied sich dagegen bei Ausschluss der Patienten mit negativem Befund nicht mehr signifikant in beiden Gruppen (siehe Tabelle 7). Darüber hinaus fiel auf, dass auch der Anteil an Patienten mit Knochen- und Organmetastasen in der Fallgruppe höher war (Patienten mit ADT: 32,3% Knochenmetastasen, 4,8% Organmetastasen versus Patienten ohne ADT: 22,6% Knochenmetastasen, 0% Organmetastasen). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die in der Studie nachgewiesene höhere Detektionsrate der PSMA-PET/CT in der Fallgruppe nicht auf eine gesteigerte PSMA-Expression zurückzuführen ist, sondern vielmehr darauf, dass sich die Patienten mit ADT in einem weiter fortgeschrittenen Tumorstadium mit konsekutiv höherer Tumorlast befinden als die Patienten der Kontrollgruppe. Dies geht wiederum auf die Kriterien für den Beginn einer ADT bei Vorliegen eines biochemischen Rezidivs oder einer PSA-Progression zurück. Laut

Leitlinie der AWMF [2] sollte eine ADT in diesen Fällen nur in Betracht gezogen werden, wenn die PSA_{dt} unter drei Monaten beträgt, eine symptomatische lokale Progression oder eine Fernmetastasierung vorliegt. Es ist also davon auszugehen, dass die Ursache der höheren Detektionsrate der PSMA-PET/CT bei Patienten mit ADT letztlich darauf basiert, dass Patienten in einem weiter fortgeschrittenen Tumorstadium eher eine ADT erhalten.

4.3. Einfluss der Androgendeprivation auf den Tracer-Uptake sowie die PET-basierten volumetrischen Parameter und den PSA-Wert

In der vorliegenden Studie waren die Korrelationen zwischen dem PSA-Wert und dem wbPSMA-TV, dem wbTL-PSMA und dem SUV_{max} in der Kontrollgruppe sowohl in der Auswertung mit allen Patienten, als auch unter Ausschluss der Patienten mit negativem Befund mäßig positiv ausgeprägt und signifikant. Diese Ergebnisse sind vereinbar mit den Ergebnissen vorangehender Studien [54, 64, 77].

Die Korrelationen zwischen dem PSA-Wert und den PET-basierten volumetrischen Parametern bei Patienten mit ADT waren dagegen deutlich schwächer ausgeprägt. In der Auswertung mit allen Patienten waren die Korrelationen zwischen dem PSA-Wert und dem wbPSMA-TV, dem wbTL-PSMA und dem SUV_{max} zwar signifikant positiv, jedoch schwächer ausgeprägt als in der Kontrollgruppe. In der Auswertung unter Ausschluss der Patienten mit negativem Befund waren die Korrelationen nicht signifikant.

Bei der Betrachtung des Zusammenhangs zwischen dem PSA-Wert, der Anzahl an Läsionen und den volumetrischen PET-basierten Parametern in einem Diagramm (siehe Abbildung 8 und Abbildung 9) fällt auf, dass es in der vorliegenden Patientenkohorte neun Patienten mit ADT gibt, die einen PSA-Wert <2 ng/ml, aber >5 Läsionen in der PSMA-PET/CT aufweisen. Im Vergleich dazu trifft dies nur auf einen Patienten ohne ADT zu. In der Gruppe mit ADT waren also deutlich mehr Patienten, die trotz hoher Tumorlast nur einen geringen PSA-Wert aufwiesen.

Typisch ist ein niedriger PSA-Wert trotz hoher Tumorlast unter ADT für das therapieassoziierte neuroendokrin entdifferenzierte Prostatakarzinom [78]. Hierbei handelt es sich um einen aggressiven Subtyp des Prostatakarzinoms, welcher sich durch eine fehlende PSA-Sekretion, Androgenresistenz, dem Vorliegen von Knochen- und

Organmetastasen, einer schnellen Krankheitsprogression, zusammenfassend also einen niedrigen PSA-Wert trotz fortgeschrittener, metastasierter Erkrankung auszeichnet [78]. Zur Bestätigung der Diagnose ist eine Histopathologie notwendig [78]. Allerdings weist das neuroendokrin entdifferenzierte Prostatakarzinom eine geringe PSMA-Expression auf und lässt sich daher in der PSMA-PET/CT nicht gut darstellen [79]. Die meisten der oben genannten Patienten mit hoher Anzahl an Läsionen bei niedrigem PSA-Wert weisen jedoch einen mäßig hohen SUV_{max} (siehe Abbildung 10) auf, was diese Hypothese unwahrscheinlich macht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der PSA-Wert als Surrogatmarker für die Tumorlast unter ADT weniger gut geeignet zu sein scheint. Worauf dies zurückzuführen ist, kann im Rahmen dieser Studie nicht beantwortet werden.

4.4. Vergleich der morphologischen Tumormasse mit den PET-basierten volumetrischen Parametern

Der Vergleich der morphologischen Tumormasse mit den PET-basierten volumetrischen Parametern erbrachte eine hohe Übereinstimmung. Das wbCT-PPD wies eine stark ausgeprägte, positive Korrelation sowohl mit dem wbTL-PSMA als auch dem wbPSMA-TV auf (siehe Abbildung 11 und Abbildung 12). In vorangehenden Studien, in denen die diagnostische Genauigkeit der CT mit der PSMA-PET/CT zur Beurteilung des Therapieansprechens verglichen wurde, zeigte sich nur eine mäßige Übereinstimmung der beiden Modalitäten (50-61%) [64, 80], was vor allem auf die Überlegenheit der PSMA-PET/CT zur Evaluation von Knochenmetastasen zurückgeführt wird. In der vorliegenden Studie wurde aus diesem Grund der Vergleich der morphologischen Tumormasse mit den PET-basierten volumetrischen Parametern unter Ausschluss von Knochenmetastasen durchgeführt, was die höhere Übereinstimmung der beiden Modalitäten erklärt. Ziel des Vergleichs war es, einen starken Einfluss der aktuellen PSMA-Expression (durch Einbezug des SUV in die Berechnung) auf die PET-basierten volumetrischen Parameter auszuschließen. Bei der stark positiven Korrelation zwischen der morphologischen Tumormasse mit beiden PET-basierten volumetrischen Parametern erscheint ein starker Einfluss der aktuellen PSMA-Expression unwahrscheinlich.

4.5. Limitationen

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf, welche bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns war die PSAdt bei der Mehrheit der Patienten nicht verfügbar. Sie konnte daher nicht als Kovariate in die Studie einbezogen werden, obwohl in einigen Studien eine signifikante Assoziation zwischen der PSAdt und einem positiven Befund in der PSMA-PET/CT gezeigt wurde [50, 51] und man diese folglich als potentiellen Einflussfaktor werten könnte. Die Assoziation zwischen der PSAdt und einem positiven Befund in der PSMA-PET/CT wurde in einer Studie mit einer größeren Patientenkohorte allerdings nicht bestätigt und ein Zusammenhang zwischen dem Proliferationsindex der Prostatazellen und der PSMA-Expression ist auch nicht zu erwarten [48]. Darüber hinaus wird die PSAdt in der Leitlinie der AWMF [2] als Kriterium zur Einleitung einer ADT im biochemischen Rezidiv herangezogen. Mit diesem Hintergrund erscheint die PSAdt in theoretischen Überlegungen als größerer Einflussfaktor auf die Therapiezuweisung als auf die Detektionsrate. In solchen Fällen ist bei Einbezug in das PS-Matching mit einer Senkung der Präzision des Modells zu rechnen ohne eine Verminderung der Verzerrung des Ergebnisses zu erzielen [67].

Eine weitere Schwäche der Studie stellt die hohe Spannweite der Einnahmedauer der ADT dar (1-188 Monate). Darüber hinaus wurden sowohl Patienten in die Studie einbezogen, bei denen aufgrund eines biochemischen Rezidivs eine ADT angesetzt wurde, als auch solche mit beginnender Kastrationsresistenz. Die Tumorkläsionen von Patienten im kastrationsresistenten Stadium unterscheiden sich auf biologischer Ebene von denen im hormonsensitiven Stadium [81]. In der vorliegenden Studie zeigte sich eine höhere Detektionsrate in der PSMA-PET/CT bei Patienten im kastrationsresistenten Stadium im Vergleich zu Patienten im hormonsensitiven Stadium. Auch die Bildgebungsparameter waren bei den Patienten im kastrationsresistenten Stadium sowohl in der Analyse mit allen Patienten als auch unter Ausschluss der Patienten mit negativem Befund in der PSMA-PET/CT höher als bei den Patienten im hormonsensitiven Stadium (siehe Tabelle 6 und Tabelle 7). Aufgrund des retrospektiven Charakters der vorliegenden Studie gab es jedoch kein standardisiertes Protokoll für die Diagnostik und Nachverfolgung der Patienten. Somit ist es nicht auszuschließen, dass sich tatsächlich ein höherer Anteil der Patienten bereits im kastrationsresistenten Stadium befand. Darüber hinaus war der PSA-Wert bei den Patienten im kastrationsresistenten Stadium höher als bei den Patienten im hormonsensitiven

Stadium. Aus diesem Grund wurde auf einen Vergleich beider Gruppen anhand eines statistischen Tests verzichtet. Eine Aussage darüber, welchen Einfluss die Kastrationsresistenz auf das PSMA-Uptake hat, kann im Rahmen dieser Studie nicht getroffen werden. Um Rückschlüsse über die Dynamik des PSA-Wertes und des Befundes in der PSMA-PET/CT unter ADT ziehen zu können, sind Längsschnittstudien nötig, bei denen der Zeitpunkt der Krankheitsprogression und des Therapiebeginns genau berücksichtigt wird und regelmäßig standardisierte radiologische und biochemische Kontrollen erfolgen.

Hinsichtlich der Primärtherapie war die vorliegende Patientenkohorte dagegen sehr homogen. Es wurden analog zu zwei vorangehenden Studien, welche den Einfluss der ADT auf die Detektionsrate der PSMA-PET/CT untersuchten [36, 37] nur Patienten in die Studie einbezogen, die primär eine radikale Prostatektomie erhalten haben. Zudem wurden Patienten ausgeschlossen, die bereits eine Zweitlinien-ADT oder eine Chemotherapie mit Docetaxel erhielten. In anderen Studien wurden Patienten einbezogen, die primär eine radikale Prostatektomie, eine primäre Strahlentherapie oder auch gar keine definitive Therapie erhalten haben, sondern nur eine ADT [48, 53]. Die Einnahmedauer der ADT war in keiner der vorangehenden Studien bekannt [36, 37, 48, 53].

Eine weitere Limitation der vorliegenden Studie ist die fehlende histopathologische Bestätigung der Befunde in der PSMA-PET/CT. Es wurde eine höhere Detektionsrate bei Patienten mit ADT nachgewiesen, Sensitivität und Spezifität konnten jedoch wegen eines fehlenden definitiven Nachweises nicht bestimmt werden. Allerdings haben bereits einige Studien, in denen die Befunde der PSMA-PET/CT mit den histopathologischen Ergebnissen nach Lymphknotendisektion abgeglichen wurden, eine hohe diagnostische Genauigkeit der PSMA-PET/CT mit Sensitivitäten zwischen 77,9% und 94% und Spezifitäten zwischen 82% und 99% gezeigt [82–84].

4.6. Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Studie konnte erstmals eine signifikant höhere Detektionsrate der PSMA-PET/CT bei Patienten mit ADT im Vergleich zu Patienten ohne ADT bei vergleichbarem PSA-Wert nachgewiesen werden. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass sich die Patienten mit ADT in einem weiter fortgeschrittenen Tumorstadium mit höherer Tumorlast befinden als die Patienten ohne ADT, was als Grund für die höhere

Detektionsrate angenommen wird. In einer vorangehenden Studie wurde im Durchschnitt eine Verringerung des Tumolvolumens, der Anzahl an Läsionen und des Tracer-Uptakes unter ADT gezeigt [59]. Hieraus leiteten die Autoren die Empfehlung ab, dass im Falle eines biochemischen Rezidivs die PSMA-PET/CT vor Ansetzen einer ADT durchgeführt werden sollte, um den vollen Umfang der Erkrankung zu erfassen. In der vorliegenden Studie war die Detektionsrate der PSMA-PET/CT unter ADT auch bei niedrigen PSA-Werten hoch. Es erscheint daher nicht unbedingt erforderlich, eine länger bestehende ADT zum Staging abzusetzen und damit das Risiko einer schnelleren Krankheitsprogression einzugehen. Trotz der in der vorliegenden Studie gezeigten hohen Detektionsrate bei niedrigen PSA-Werten unter ADT kann nicht ausgeschlossen werden, dass unter ADT Läsionen maskiert sind, die durch das Absetzen der ADT demaskiert werden könnten. Um ein Understaging unter ADT nachzuweisen oder auszuschließen sind Studien notwendig, die den Befund der PSMA-PET/CT bei Patienten im biochemischen Rezidiv unter ADT vor und nach Absetzen der ADT vergleichen.

Es gibt die Hypothese, dass bei noch bestehender PSA-Response die Durchführung einer PSMA-PET/CT unter ADT hilfreich sein könnte, um bei Vorliegen von detektierbaren Läsionen in der Bildgebung noch vor Anstieg des PSA-Wertes eine Therapieeskalation vornehmen zu können [59]. In der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass der Nutzen des PSA-Wertes als Surrogatmarker der Tumorlast unter ADT eingeschränkt ist. Dabei fiel insbesondere auf, dass Patienten mit ADT teilweise eine sehr hohe Tumorlast bei niedrigem PSA-Wert aufweisen. Solche sogenannten „PSA-Versager“ könnten folglich von einer regelmäßigen Durchführung einer PSMA-PET/CT zur Überwachung der Krankheitsprogression profitieren. Das wbTL-PSMA und das wbPSMA-TV könnten dabei zur Erfassung der Tumorlast genutzt werden. Allerdings bleibt eine Kosten-Nutzen-Analyse hierbei abzuwarten, da die Durchführung einer PSMA-PET/CT sich deutlich aufwendiger und teurer gestaltet als die Bestimmung des PSA-Wertes.

Die manuelle Bestimmung der volumetrischen PET-Parameter ist insbesondere bei einer hohen Anzahl an Läsionen mit einem großen zeitlichen Aufwand verbunden und daher schwierig in den klinischen Alltag zu integrieren. Es gibt allerdings bereits Systeme zur semiautomatisierten Erfassung des PSMA-TV und des TL-PSMA in der PET/CT, die im Vergleich eine hohe Übereinstimmung mit der manuellen Bestimmung der Tumolvolumina aufwiesen [77]. Durch eine effizientere Bestimmung der volumetrischen

PET-basierten Parameter mithilfe semiautomatisierter Systeme wird eine Bestimmung der Tumervolumina im klinischen Alltag realistischer.

5. Zusammenfassung

Hintergrund: Die Detektion des Prostataspezifischen Membranantigens (PSMA) mittels kombinierter Positronenemissions- und Computertomographie (PET/CT) ist ein neues diagnostisches Verfahren, das bei Patienten mit Prostatakarzinom zunehmend eingesetzt wird. Bei einem pathologischen Anstieg des Tumormarkers „prostataspezifisches Antigen (PSA)“ nach initial radikaler Prostatektomie ermöglicht sie bei zahlreichen Patienten eine genaue Lokalisation von PSMA-exprimierenden Tumorzellen, welche anschließend gezielt therapiert werden können. Hierbei ist bislang unklar, ob und wie eine bereits eingeleitete Androgendeprivationstherapie (ADT) die diagnostische Genauigkeit der PSMA-PET/CT beeinflusst. Ziel dieser Arbeit ist es, die Detektionsrate der PSMA-PET/CT mit ^{68}Ga -PSMA I&T unter laufender ADT in Abhängigkeit des PSA-Wertes zu evaluieren und mit einer Kontrollgruppe ohne ADT zu vergleichen.

Methoden: In dieser retrospektiven Studie wurden Daten von Patienten mit biochemischem Rezidiv nach radikaler Prostatektomie analysiert, welche zwischen 2014 und 2018 eine PSMA-PET/CT am Universitätsklinikum Würzburg erhalten haben. Als Einschlusskriterien wurden ein PSA-Wert zwischen 0,2 und 20 ng/ml zum Zeitpunkt der Bildgebung (<3 Monate) und ein dokumentierter Gleason-Score (im Prostatektomiepräparat) definiert. Ausgeschlossen wurden Patienten, die in ihrem Krankheitsverlauf bereits eine Chemotherapie mittels Docetaxel oder eine Zweitlinien-ADT mittels Abirateron oder Enzalutamid erhalten haben. Die Einschlusskriterien trafen auf 399 Patienten zu, von welchen 65 Patienten innerhalb der letzten sechs Monate vor Durchführung der PSMA-PET/CT eine ADT erhielten. Mittels Propensity Score Matching wurde aus den 334 Patienten ohne ADT unter Berücksichtigung folgender Kovariaten eine Kontrollgruppe erstellt: PSA-Wert, Gleason-Score, adjuvante Strahlentherapie oder Salvage-Strahlentherapie der Prostataloge und Aktivität des Radiotracers in Mbq/kg. Die Balancierung der Kovariaten wurde für metrische Daten mittels T-Test und für nominale und ordinale Daten mittels Chi-Quadrat-Test überprüft. Alle PSMA-PET/CT wurden hinsichtlich des Vorliegens eines Lokalrezidivs, von Lymphknoten-, Knochen- und Organmetastasen evaluiert. Neben der Anzahl an PSMA-positiven Läsionen wurden für jede einzelne Läsion folgende Parameter erhoben: SUV_{max} , SUV_{mean} , PSMA-basiertes Tumolvolumen (TV), gesamtes PSMA einer Läsion (TL-PSMA) sowie CT-basiertes Volumen (CT-PPD) für Lymphknoten- und Organmetastasen. Die Detektionsrate der beiden Gruppen wurde anhand des Chi-Quadrat-Tests verglichen. Der Vergleich der

Parameter erfolgte anhand des Mann-Whitney-U-Tests. Außerdem wurde der Zusammenhang zwischen PSA-Wert und Parametern der Bildgebung für jede der beiden Gruppen mithilfe des Spearman'schen Korrelationskoeffizienten beschrieben.

Ergebnisse: Für 62 von 65 Patienten mit ADT konnte ein Match gebildet werden. Für drei Patienten mit ADT gab es kein passendes Match und diese wurden somit aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Die Detektionsrate in beiden Gruppen war signifikant unterschiedlich (mit ADT: 88,7%, ohne ADT: 72,6%, $p=0,02$) und verbesserte sich in beiden Gruppen mit steigendem PSA-Wert (mit ADT: 60,0% (0,2- <0,5), 85,7% (0,5- <1), 92,9% (1- <2), 96,8% (>2); ohne ADT 37,5% (0,2- <0,5), 63,6% (0,5- <1), 88,9% (1- <2), 79,4% (>2)). Die Detektionsrate war in beiden Gruppen bei Patienten mit niedrigem Gleason-Score (5-7) geringer als bei Patienten mit hohem Gleason-Score (8-10) (mit ADT: 83,9% versus 93,5%; ohne ADT: 67,6% versus 78,6%). Das TL-PSMA ($p<0,01$) und das PSMA-TV ($p<0,01$) waren bei Patienten mit positivem Befund in der Gruppe mit ADT signifikant höher als in der Gruppe ohne ADT. Bei den Patienten ohne ADT zeigten sich für alle Bildgebungs-Parameter signifikante, positive Korrelationen mit dem PSA-Wert. Für die Gruppe der Patienten mit ADT zeigten sich schwächer ausgeprägte Korrelationen nur zwischen PSA-Wert und PSMA-TV, TL-PSMA sowie SUV_{max} .

Fazit: Die vorliegende Studie zeigt, dass die PSMA-PET/CT bei Patienten mit PSA-Anstieg nach radikaler Prostatektomie für Patienten unter ADT eine signifikant höhere Detektionsrate aufweist als für Patienten ohne ADT mit vergleichbarem PSA-Wert. Die ebenfalls signifikanten Unterschiede bei den PET- basierten volumetrischen Parametern deuten darauf hin, dass die höhere Detektionsrate bei Patienten mit ADT im Vergleich zu Patienten ohne ADT durch ein weiter fortgeschrittenes Krankheitsstadium mit entsprechend höherer Tumorlast bedingt ist. Aufgrund der hohen Detektionsrate bei Patienten mit einem PSA-Wert <2 ng/ml erscheint ein Absetzen der ADT vor PSMA-PET/CT im biochemischen Rezidiv nicht erforderlich, wodurch ein damit verbundenes Risiko einer Beschleunigung des Krankheitsprogresses vermieden werden kann.

6. Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut (RKI) und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland | 2013/2014.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. 2019. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-022OL.html>.
3. Zeegers MPA, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis [eng]. *Cancer*. 2003; doi:10.1002/cncr.11262.
4. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int*. 2003; doi:10.1046/j.1464-410X.2003.04232.x.
5. Hautmann R, Huland H. Urologie [ger]. 3rd ed. Springer-Lehrbuch. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2006.
6. Schmelz H-U, Sparwasser C, Weidner W. Facharztwissen Urologie. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014.
7. Wittekind C, editor. TNM - Klassifikation maligner Tumoren [ger]. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2017.
8. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update [eng]. *J Urol*. 2007; doi:10.1016/j.juro.2007.03.003.
9. European Association of Urology. Guidelines on Prostate Cancer. 2018. Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/?type=archive>.
10. Geisslinger G, Mutschler E, Kroemer HK. Mutschler Arzneimittelwirkungen: Pharmakologie - Klinische Pharmakologie - Toxikologie : mit 316 Tabellen und ca. 1400 Strukturformeln. 11th ed.; 2020.
11. European Association of Urology. Guidelines on Prostate Cancer. 2017. Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/?type=archive>.
12. Roach M, Hanks G, Thames H, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. 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 [eng]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; doi:10.1016/j.ijrobp.2006.04.029.
13. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural History of Progression After PSA Elevation Following Radical Prostatectomy. *JAMA*. 1999;281(17):1591–7.
14. van den Bergh RCN, van Casteren NJ, van den Broeck T, Fordyce ER, Gietzmann WKM, Stewart F, et al. Role of Hormonal Treatment in Prostate Cancer Patients with Nonmetastatic Disease Recurrence After Local Curative Treatment: A Systematic Review [eng]. *Eur Urol*. 2016; doi:10.1016/j.eururo.2015.11.023.
15. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases [eng]. *J Clin Oncol*. 1995; doi:10.1200/JCO.1995.13.1.8.
16. Israeli RS, Powell CT, Fair WR, Heston WD. Molecular cloning of a complementary DNA encoding a prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res*. 1993;53(2):227–30.

17. Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, Roche P, Murphy GP. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma. *Cancer*. 1998; doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19980601)82:11<2256::AID-CNCR22>3.0.CO;2-S.
18. Chang SS, O'Keefe DS, Bacich DJ, Reuter VE, Heston WD, Gaudin PB. Prostate-specific membrane antigen is produced in tumor-associated neovasculature [eng]. *Clin Cancer Res*. 1999;5(10):2674–81.
19. Virgolini I, Decristoforo C, Haug A, Fanti S, Uprimny C. Current status of theranostics in prostate cancer [eng]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; doi:10.1007/s00259-017-3882-2.
20. Maurer T, Hadaschik B, Budäus L, Steuber T, Salomon G, Horn T, et al. PSA-Anstieg nach definitiver Therapie. [PSA increase after definitive treatment] [ger]. *Urologe A*. 2019; doi:10.1007/s00120-019-0931-4.
21. Kesch C, Kratochwil C, Mier W, Kopka K, Giesel FL. 68Ga or 18F for Prostate Cancer Imaging? [eng]. *J Nucl Med*. 2017; doi:10.2967/jnumed.117.190157.
22. Rouvière O, Vitry T, Lyonnet D. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? [eng]. *Eur Radiol*. 2010; doi:10.1007/s00330-009-1647-4.
23. Sathianathan NJ, Butaney M, Konety BR. The utility of PET-based imaging for prostate cancer biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis [eng]. *World J Urol*. 2019; doi:10.1007/s00345-018-2403-7.
24. Kane CJ, Amling CL, Johnstone PA, Pak N, Lance RS, Thrasher J, et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology*. 2003; doi:10.1016/S0090-4295(02)02411-1.
25. Johnstone PA, Tarman GJ, Riffenburgh R, Rohde DC, Puckett ML, Kane CJ. Yield of imaging and scintigraphy assessing biochemical failure in prostate cancer patients. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 1997; doi:10.1016/S1078-1439(98)00007-6.
26. Giesel FL, Fiedler H, Stefanova M, Sterzing F, Rius M, Kopka K, et al. PSMA PET/CT with Glu-urea-Lys-(Ahx)-⁶⁸Ga(HBED-CC) versus 3D CT volumetric lymph node assessment in recurrent prostate cancer [eng]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; doi:10.1007/s00259-015-3106-6.
27. Gomez P, Manoharan M, Kim SS, Soloway MS. Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated? [eng]. *BJU Int*. 2004; doi:10.1111/j.1464-410X.2004.04927.x.
28. Bluemel C, Linke F, Herrmann K, Simunovic I, Eiber M, Kestler C, et al. Impact of 68Ga-PSMA PET/CT on salvage radiotherapy planning in patients with prostate cancer and persisting PSA values or biochemical relapse after prostatectomy [eng]. *EJNMMI Res*. 2016; doi:10.1186/s13550-016-0233-4.
29. Frenzel T, Tienken M, Abel M, Berliner C, Klutmann S, Beyersdorff D, et al. Der Einfluss von 68Ga-PSMA-I&T-PET/CT auf die Radiotherapieplanung bei Patienten mit Prostatakarzinom. [The impact of 68GaPSMA I&T PET/CT on radiotherapy planning in patients with prostate cancer] [eng]. *Strahlenther Onkol*. 2018; doi:10.1007/s00066-018-1291-5.
30. van Leeuwen PJ, Stricker P, Hruby G, Kneebone A, Ting F, Thompson B, et al. (68) Ga-PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the

- prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment [eng]. *BJU Int.* 2016; doi:10.1111/bju.13397.
31. Calais J, Czernin J, Fendler WP, Elashoff D, Nickols NNG. Randomized prospective phase III trial of 68Ga-PSMA-11 PET/CT molecular imaging for prostate cancer salvage radiotherapy planning PSMA-SRT [eng]. *BMC Cancer.* 2019; doi:10.1186/s12885-018-5200-1.
 32. Barchetti F, Panebianco V. Multiparametric MRI for recurrent prostate cancer post radical prostatectomy and postradiation therapy [eng]. *Biomed Res Int.* 2014; doi:10.1155/2014/316272.
 33. Mertan FV, Greer MD, Borofsky S, Kabakus IM, Merino MJ, Wood BJ, et al. Multiparametric Magnetic Resonance Imaging of Recurrent Prostate Cancer [eng]. *Top Magn Reson Imaging.* 2016; doi:10.1097/RMR.000000000000088.
 34. Afshar-Oromieh A, Vollnberg B, Alberts I, Bähler A, Sachpekidis C, Dijkstra L, et al. Comparison of PSMA-ligand PET/CT and multiparametric MRI for the detection of recurrent prostate cancer in the pelvis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019; doi:10.1007/s00259-019-04438-w.
 35. Berliner C, Tienken M, Frenzel T, Kobayashi Y, Helberg A, Kirchner U, et al. Detection rate of PET/CT in patients with biochemical relapse of prostate cancer using 68GaPSMA I&T and comparison with published data of 68GaPSMA HBED-CC [eng]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017; doi:10.1007/s00259-016-3572-5.
 36. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, et al. Evaluation of Hybrid ⁶⁸Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy [eng]. *J Nucl Med.* 2015; doi:10.2967/jnumed.115.154153.
 37. Giesel FL, Knorr K, Spohn F, Will L, Maurer T, Flechsig P, et al. Detection Efficacy of 18F-PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy [eng]. *J Nucl Med.* 2019; doi:10.2967/jnumed.118.212233.
 38. Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis [eng]. *Eur Urol.* 2019; doi:10.1016/j.eururo.2019.01.049.
 39. Schmuck S, Nordlohne S, Klot C-A von, Henkenberens C, Sohns JM, Christiansen H, et al. Comparison of standard and delayed imaging to improve the detection rate of 68GaPSMA I&T PET/CT in patients with biochemical recurrence or prostate-specific antigen persistence after primary therapy for prostate cancer [eng]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017; doi:10.1007/s00259-017-3669-5.
 40. Albisinni S, Artigas C, Aoun F, Biau I, Grosman J, Gil T, et al. Clinical impact of 68 Ga-prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in patients with prostate cancer with rising prostate-specific antigen after treatment with curative intent: preliminary analysis of a multidisciplinary approach [eng]. *BJU Int.* 2017; doi:10.1111/bju.13739.
 41. Bari B de, Mazzola R, Aiello D, Fersino S, Gregucci F, Alongi P, et al. Could 68-Ga PSMA PET/CT become a new tool in the decision-making strategy of prostate

- cancer patients with biochemical recurrence of PSA after radical prostatectomy? A preliminary, monocentric series [eng]. *Radiol Med*. 2018; doi:10.1007/s11547-018-0890-7.
42. Bashir U, Tree A, Mayer E, Levine D, Parker C, Dearnaley D, et al. Impact of Ga-68-PSMA PET/CT on management in prostate cancer patients with very early biochemical recurrence after radical prostatectomy [eng]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019; doi:10.1007/s00259-018-4249-z.
 43. Calais J, Fendler WP, Eiber M, Gartmann J, Chu F-I, Nickols NG, et al. Impact of 68Ga-PSMA-11 PET/CT on the Management of Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence [eng]. *J Nucl Med*. 2018; doi:10.2967/jnumed.117.202945.
 44. Roach PJ, Francis R, Emmett L, Hsiao E, Kneebone A, Hruby G, et al. The Impact of 68Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study [eng]. *J Nucl Med*. 2018; doi:10.2967/jnumed.117.197160.
 45. Ekmekcioglu O, Busstra M, Klass ND, Verzijlbergen F. Bridging the imaging gap: PSMA PET/CT has a high impact on treatment planning in prostate cancer patients with biochemical recurrence - a narrative review of literature [eng]. *J Nucl Med*. 2019; doi:10.2967/jnumed.118.222885.
 46. Slaoui A, Albisinni S, Aoun F, Assenmacher G, Al Hajj Obeid W, Diamand R, et al. A systematic review of contemporary management of oligometastatic prostate cancer: fighting a challenge or tilting at windmills? [eng]. *World J Urol*. 2019; doi:10.1007/s00345-019-02652-7.
 47. Radwan N, Phillips R, Ross A, Rowe SP, Gorin MA, Antonarakis ES, et al. A phase II randomized trial of Observation versus stereotactic ablative Radiation for OLigometastatic prostate CancEr (ORIOLE) [eng]. *BMC Cancer*. 2017; doi:10.1186/s12885-017-3455-6.
 48. Afshar-Oromieh A, Holland-Letz T, Giesel FL, Kratochwil C, Mier W, Haufe S, et al. Diagnostic performance of 68Ga-PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: evaluation in 1007 patients [eng]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017; doi:10.1007/s00259-017-3711-7.
 49. Aydin AM, Haberal B, Artykov M, Bilen CY, Yazici S. Clinicopathological predictors of positive 68Ga-PSMA-11 PET/CT in PSA-only recurrence of localized prostate cancer following definitive therapy [eng]. *Ann Nucl Med*. 2019; doi:10.1007/s12149-019-01340-1.
 50. Ceci F, Uprimny C, Nilica B, Geraldo L, Kendler D, Kroiss A, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? [eng]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; doi:10.1007/s00259-015-3078-6.
 51. Verburg FA, Pfister D, Heidenreich A, Vogg A, Drude NI, Vöö S, et al. Extent of disease in recurrent prostate cancer determined by (68)GaPSMA-HBED-CC PET/CT in relation to PSA levels, PSA doubling time and Gleason score [eng]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016; doi:10.1007/s00259-015-3240-1.
 52. Denmeade SR, Sokoll LJ, Dalrymple S, Rosen DM, Gady AM, Bruzek D, et al. Dissociation between androgen responsiveness for malignant growth vs.

- expression of prostate specific differentiation markers PSA, hK2, and PSMA in human prostate cancer models [eng]. *Prostate*. 2003; doi:10.1002/pros.10199.
53. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer [eng]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; doi:10.1007/s00259-014-2949-6.
 54. Schmuck S, Klot CA von, Henkenberens C, Sohns JM, Christiansen H, Wester H-J, et al. Initial Experience with Volumetric 68Ga-PSMA I&T PET/CT for Assessment of Whole-Body Tumor Burden as a Quantitative Imaging Biomarker in Patients with Prostate Cancer [eng]. *J Nucl Med*. 2017; doi:10.2967/jnumed.117.193581.
 55. Husby JA, Reitan BC, Biermann M, Trovik J, Bjørge L, Magnussen IJ, et al. Metabolic Tumor Volume on 18F-FDG PET/CT Improves Preoperative Identification of High-Risk Endometrial Carcinoma Patients [eng]. *J Nucl Med*. 2015; doi:10.2967/jnumed.115.159913.
 56. Mikhaeel NG, Smith D, Dunn JT, Phillips M, Møller H, Fields PA, et al. Combination of baseline metabolic tumour volume and early response on PET/CT improves progression-free survival prediction in DLBCL [eng]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016; doi:10.1007/s00259-016-3315-7.
 57. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [eng]. *Eur J Cancer*. 2009; doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026.
 58. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification [eng]. *J Clin Oncol*. 2014; doi:10.1200/JCO.2013.54.8800.
 59. Afshar-Oromieh A, Debus N, Uhrig M, Hope TA, Evans MJ, Holland-Letz T, et al. 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; doi:10.1007/s00259-018-4079-z.
 60. Evans MJ, Smith-Jones PM, Wongvipat J, Navarro V, Kim S, Bander NH, et al. Noninvasive measurement of androgen receptor signaling with a positron-emitting radiopharmaceutical that targets prostate-specific membrane antigen. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2011; doi:10.1073/pnas.1106383108.
 61. Meller B, Bremmer F, Sahlmann CO, Hijazi S, Bouter C, Trojan L, et al. Alterations in androgen deprivation enhanced prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate cancer cells as a target for diagnostics and therapy. *EJNMMI Res*. 2015; doi:10.1186/s13550-015-0145-8.
 62. Hope TA, Truillet C, Ehman EC, Afshar-Oromieh A, Aggarwal R, Ryan CJ, et al. 68Ga-PSMA-11 PET Imaging of Response to Androgen Receptor Inhibition: First Human Experience [eng]. *J Nucl Med*. 2017; doi:10.2967/jnumed.116.181800.
 63. Leitsmann C, Thelen P, Schmid M, Meller J, Sahlmann C-O, Meller B, et al. Enhancing PSMA-uptake with androgen deprivation therapy - a new way to detect prostate cancer metastases? [eng]. *Int Braz J Urol*. 2019; doi:10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0305.

64. Schmidkonz C, Cordes M, Schmidt D, Bäuerle T, Goetz TI, Beck M, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT-derived metabolic parameters for determination of whole-body tumor burden and treatment response in prostate cancer [eng]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; doi:10.1007/s00259-018-4042-z.
65. Kuss O, Blettner M, Bürgermann J. Propensity Score: an Alternative Method of Analyzing Treatment Effects [eng]. *Dtsch Arztebl Int*. 2016; doi:10.3238/arztebl.2016.0597.
66. Thoemmes F. Propensity score matching in SPSS; 2012.
67. Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, Glynn RJ, Avorn J, Stürmer T. Variable selection for propensity score models [eng]. *Am J Epidemiol*. 2006; doi:10.1093/aje/kwj149.
68. Ceci F, Castellucci P, Graziani T, Farolfi A, Fonti C, Lodi F, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in recurrent prostate cancer: efficacy in different clinical stages of PSA failure after radical therapy [eng]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019; doi:10.1007/s00259-018-4189-7.
69. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Ceci F, Cho S, et al. 68Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0 [eng]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017; doi:10.1007/s00259-017-3670-z.
70. Mix M. Positronen-Emissions-Tomographie. In: Schlegel W, Karger CP, Jäkel O, editors. *Medizinische Physik*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. pp. 349–64.
71. Yang H-L, Liu T, Wang X-M, Xu Y, Deng S-M. Diagnosis of bone metastases: a meta-analysis comparing ¹⁸F-FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy [eng]. *Eur Radiol*. 2011; doi:10.1007/s00330-011-2221-4.
72. Budrich B, Keller D, Schmidt L. *Wie schreibe ich eine Doktorarbeit?* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018.
73. Müllner M, editor. *Erfolgreich wissenschaftlich arbeiten in der Klinik: Evidence Based Medicine* [ger]. Vienna: Springer-Verlag/Wien; 2005.
74. Tabachnick BG, Fidell LS. *Using multivariate statistics*. 6th ed. Always learning. Harlow, Essex: Pearson Education; 2014.
75. Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R. *Logistische Regression*. In: Backhaus K, Erichson B, Plinke W, Weiber R, editors. *Multivariate Analysemethoden*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2018. pp. 267–336.
76. Universität Zürich. UZH - Methodenberatung - Logistische Regressionsanalyse. Universität Zürich. Available from: https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss/zusammenhaenge/ireg.html. Accessed 14 Oct 2019.
77. Brito AET, Mourato FA, Oliveira RPM de, Leal ALG, Filho PJA, Filho JLL de. Evaluation of whole-body tumor burden with 68Ga-PSMA PET/CT in the biochemical recurrence of prostate cancer [eng]. *Ann Nucl Med*. 2019; doi:10.1007/s12149-019-01342-z.
78. Wang HT, Yao YH, Li BG, Tang Y, Chang JW, Zhang J. Neuroendocrine Prostate Cancer (NEPC) progressing from conventional prostatic adenocarcinoma: factors associated with time to development of NEPC and survival from NEPC diagnosis-a

- systematic review and pooled analysis [eng]. *J Clin Oncol*. 2014; doi:10.1200/JCO.2013.54.3553.
79. Alipour R, Azad A, Hofman MS. Guiding management of therapy in prostate cancer: time to switch from conventional imaging to PSMA PET? [eng]. *Ther Adv Med Oncol*. 2019; doi:10.1177/1758835919876828.
 80. Seitz AK, Rauscher I, Haller B, Krönke M, Luther S, Heck MM, et al. Preliminary results on response assessment using 68Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT in patients with metastatic prostate cancer undergoing docetaxel chemotherapy [eng]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; doi:10.1007/s00259-017-3887-x.
 81. Pienta KJ, Bradley D. Mechanisms underlying the development of androgen-independent prostate cancer [eng]. *Clin Cancer Res*. 2006; doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-0067.
 82. Hijazi S, Meller B, Leitsmann C, Strauss A, Meller J, Ritter CO, et al. Pelvic lymph node dissection for nodal oligometastatic prostate cancer detected by 68Ga-PSMA-positron emission tomography/computerized tomography [eng]. *Prostate*. 2015; doi:10.1002/pros.23091.
 83. Rauscher I, Maurer T, Beer AJ, Graner F-P, Haller B, Weirich G, et al. Value of 68Ga-PSMA HBED-CC PET for the Assessment of Lymph Node Metastases in Prostate Cancer Patients with Biochemical Recurrence: Comparison with Histopathology After Salvage Lymphadenectomy [eng]. *J Nucl Med*. 2016; doi:10.2967/jnumed.116.173492.
 84. Herlemann A, Wenter V, Kretschmer A, Thierfelder KM, Bartenstein P, Faber C, et al. 68Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer [eng]. *Eur Urol*. 2016; doi:10.1016/j.eururo.2015.12.051.

Appendix

I. Abkürzungsverzeichnis

ADT	Androgendeprivationstherapie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body-Mass-Index
C	Kohlenstoff
CT	Computertomographie
CT-PPD	CT-basierter Parameter zur Abschätzung der Tumorlast
DRU	digital-rektale Untersuchung
dt	doubling time
EANM	European Association of Nuclear Medicine
EAU	European Association of Urology
ED	Erstdiagnose
F	Fluor
FDG	Fluordesoxyglucose
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
Ga	Gallium
Ge	Germanium
HCl	Chlorwasserstoff
HDR	High-Dose-Rate
LDR	Low-dose-Rate
LH	Luteinisierendes Hormon
LHRH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
MRT	Magnetresonanztomographie
MTV	metabolic tumor volume
NaCl	Natriumchlorid
PET	Positronenemissionstomographie
PPD	product of perpendicular diameters
PS	Propensity Score
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
PSMA-PET/CT	Prostata-spezifisches Membranantigen-Positronenemissionstomographie/Computertomographie
PSMA-TV	PSMA-basiertes Tumolvolumen

RECIST	response evaluation criteria in solid tumors
SD	standard deviation
SNMMI	Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
SUV	standardized uptake value
SUV _{max}	maximaler standardized uptake value
SUV _{mean}	mittlerer standardized uptake value
TL	total lesion
TLG	total lesion glycolysis
TL-PSMA	gesamtes PSMA einer Läsion
TV	tumor volume
UKW	Universitätsklinikum Würzburg
wb	whole-body
wbCT-PPD	Summe des CT-PPD aller Läsionen eines Patienten
wbPSMA-TV	Summe des PSMA-TV aller Läsionen eines Patienten
wbTL-PSMA	Summe des TL-PSMA aller Läsionen eines Patienten

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm zur Generierung des Patientenkollektivs der vorliegenden Studie.	19
Abbildung 2: Verteilung des Gleason-Score vor und nach dem Propensity Score (PS)-Matching.	30
Abbildung 3: Verteilung der Strahlentherapie vor und nach dem Propensity Score (PS)-Matching.	31
Abbildung 4: Detektionsrate der PSMA-PET/CT bei Patienten mit und ohne ADT in Subgruppen nach PSA-Wert.	33
Abbildung 5: Detektionsrate der PSMA-PET/CT bei Patienten mit und ohne ADT in Subgruppen mit niedrigem (5-7) und hohem (8-10) Gleason-Score.	34
Abbildung 6: Anteil an Patienten mit adjuvanter oder Salvage-Strahlentherapie (ausgefüllt) und ohne Strahlentherapie (schraffiert) unter den Patienten mit und ohne ADT in den Subgruppen nach PSA-Wert.	35
Abbildung 7: Anteil an Gleason 5-7 (ausgefüllt) und 8-10 (schraffiert) unter den Patienten mit und ohne ADT in den Subgruppen nach PSA-Wert.	35
Abbildung 8: Zusammenhang zwischen dem PSA-Wert, der Anzahl der Läsionen und dem wbTL-PSMA.	39
Abbildung 9: Zusammenhang zwischen dem PSA-Wert, der Anzahl der Läsionen und dem wbPSMA-TV.	40
Abbildung 10: Zusammenhang zwischen dem PSA-Wert, der Anzahl an Läsionen und dem SUVmax.	40
Abbildung 11: Zusammenhang zwischen dem wbTL-PSMA in cm ³ und dem wbCT-PPD in mm ²	41
Abbildung 12: Zusammenhang zwischen dem wbPSMA-TV in cm ³ und dem wbCT-PPD in mm ²	42
Abbildung 13: Mittlere Wahrscheinlichkeit für einen positiven Befund in der PSMA-PET/CT bei Patienten mit und ohne ADT in Abhängigkeit vom PSA-Wert.	43

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms (7).	3
Tabelle 2 : Übersicht über die angewendeten statistischen Tests und ihre Voraussetzungen (73,74).....	25
Tabelle 3: Vergleich des PSA-Wertes bei Patienten mit und ohne ADT vor und nach dem Propensity Score (PS)-Matching mithilfe des T-Tests.	29
Tabelle 4: Vergleich der injizierten Aktivität bei Patienten mit und ohne ADT vor und nach dem Propensity Score (PS)-Matching mithilfe des T-Tests.....	30
Tabelle 5: Basischarakteristika der Fall- und Kontrollgruppe.....	32
Tabelle 6: Vergleich der Parameter der PSMA-PET/CT in Fall- und Kontrollgruppe anhand des Mann-Whitney-U-Tests.....	36
Tabelle 7: Vergleich der Parameter der PSMA-PET/CT bei Patienten mit positivem Befund in Fall- und Kontrollgruppe anhand des Mann-Whitney-U-Tests.	37
Tabelle 8: Korrelationen nach Spearman zwischen PSA-Wert und Bildgebungsparametern in Fall- und Kontrollgruppe.....	38
Tabelle 9: Korrelationen nach Spearman zwischen PSA-Wert und Bildgebungsparametern bei den Patienten mit positivem Befund in der PSMA-PET/CT in Fall- und Kontrollgruppe.	38
Tabelle 10: Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse.....	43

IV. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Professor Dr. med. Andreas Buck für die Überlassung des Promotionsthemas und die konstruktive Kritik, meinem Betreuer Dr. med. Joachim Brumberg für die hervorragende Betreuung während des gesamten Entstehungsprozesses der Dissertationsarbeit, dem Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten, meinem Ehemann und meinen Eltern für die fortwährende Unterstützung während des gesamten Studiums und dem Promotionsvorhaben.

V. Lebenslauf

VI. Eigene Veröffentlichungen

Brumberg J, Beckl M, Dierks A, et al. Detection Rate of ⁶⁸Ga-PSMA Ligand PET/CT in Patients with Recurrent Prostate Cancer and Androgen Deprivation Therapy.

Biomedicines. 2020;8. doi:10.3390/biomedicines8110511.