

Aus dem Bereich Nuklearmedizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
(Direktor: Prof. Dr. med. Samer Ezziddin)

**Prädiktoren für das Auftreten des ungünstigen molekular-bildgebenden Mismatch-
Metastasenphänotypes mit diskrepanter PSMA-Expression und Glukosemetabolismus
bei Patienten mit metastasierendem Prostatakarzinom**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2022

Vorgelegt von: Kalle Ribbat
geb. am 04.05.1989 in Kiel

Tag der Promotion: 07.12.2023

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Erster Prüfer: Prof. Dr. med. Samer Ezziddin

Zweiter Prüfer: Prof. Dr. med. Kerstin Junker

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung.....	5
1.1	Abstract.....	7
2	Einleitung	9
2.1	Das Prostatakarzinom	9
2.1.1	Epidemiologie	9
2.1.2	Klinik	10
2.1.3	Diagnostik	11
2.1.4	Therapie.....	15
2.1.5	Nachsorge.....	19
2.1.6	Prognose.....	20
2.2	Radiologische und Nuklearmedizinische Grundlagen.....	22
2.2.1	Computertomographie (CT).....	22
2.2.2	Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	24
2.2.3	Lutetium-177-PSMA-Radioligandentherapie	31
2.3	Laborchemische Grundlagen	33
2.3.1	Prostata-spezifisches Antigen	33
2.3.2	Neuronenspezifische Enolase	33
2.3.3	Gamma-Glutamyltransferase	34
2.3.4	Alkalische Phosphatase	35
2.4	Fragestellung	37
3	Material und Methoden.....	38
3.1	Studiendesign	38
3.2	Ein- und Ausschlusskriterien	39
3.3	Patienten und Ethik	39
3.4	PET-Erfassung und -Analyse	43
3.5	Blutparameter.....	44
3.6	Statistische Analyse und Scoring System.....	44
3.7	Berechnung des Tumolvolumens.....	45
3.8	Überlebenszeitanalysen	46
4	Ergebnisse	47
4.1	Ergebnisse der Mismatch-Diagnostik	47
4.2	Ergebnisse der Laborwert-Analyse.....	48
4.3	Scoring System	51
4.4	Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen	52
5	Diskussion.....	58
6	Limitationen.....	64

7	Schlussfolgerung.....	66
8	Abkürzungen.....	67
9	Literaturverzeichnis.....	69
10	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	87
10.1	Abbildungsverzeichnis.....	87
10.2	Tabellenverzeichnis.....	89
11	Danksagung.....	90
12	Publikation.....	91
13	Lebenslauf.....	92

1 Zusammenfassung

Hintergrund

Durch die PSMA-gerichtete Radioligandentherapie (PSMA-RLT) wurden bei Patienten mit metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) beeindruckende Ergebnisse erzielt. Für eine erfolgreiche PSMA-RLT ist jedoch eine hohe Expression von PSMA unerlässlich. Im Verlauf der Behandlung entwickeln sich bei einigen Patienten ^{18}F -FDG-averse Läsionen mit geringer oder keiner PSMA-Expression, sogenannte ^{18}F -FDG/ ^{68}Ga -PSMA-11-Mismatch-Befunde, in der PET/CT. Die PSMA-RLT kann diese Läsionen nicht beeinflussen. Dies macht eine Änderung des Therapiemanagements erforderlich. Zur frühzeitigen Erkennung dieser Mismatch-Befunde, wurden mögliche Blutparameter als hinweisend für das Auftreten dieser Läsionen untersucht. In einem weiteren Schritt wurde der Wert der kombinierten ^{18}F -FDG- und ^{68}Ga -PSMA-11-PET-Bildgebung und der Einfluss auf den Krankheitsverlauf untersucht

Methoden

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Studie an $n = 66$ Patienten mit fortgeschrittenen mCRPC, die für eine ^{177}Lu -PSMA-617-Radioligandentherapie überwiesen wurden oder diese erhielten. Alle erhielten eine duale Bildgebung mit ^{68}Ga -PSMA-11- und ^{18}F -FDG -PET/CT-Bildgebung innerhalb von 4 Wochen. Als Indikatoren für das Auftreten von ^{18}F -FDG/ ^{68}Ga -PSMA-11-Mismatch-Befunden wurden Prostata-spezifisches Antigen (PSA), Neuronenspezifische Enolase (NSE), Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT) und alkalische Phosphatase (ALP) getestet. Zusätzlich zu den absoluten Werten dieser Parameter wurden, um die Dynamik zu beurteilen, auch die relativen Veränderungen (ΔPSA , ΔNSE , $\Delta\gamma\text{-GT}$, ΔALP) über einen Zeitraum von 4 ± 1 Wochen vor der ^{18}F -FDG -PET/CT analysiert. Bei $n = 29$ mCRPC-Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung nach durchschnittlich vier Zyklen ^{177}Lu -PSMA-617-RLT, wurde eine kombinierte ^{18}F -FDG - und ^{68}Ga -PSMA-11-PET-Bildgebung durchgeführt, um ^{18}F -FDG -averse Läsionen mit geringer oder keiner PSMA-Expression zu erkennen. Um die prognostische Bedeutung von Mismatch-Befunden besser bewerten zu können, wurden Überlebenszeitanalysen hinsichtlich des Vorhandenseins, der Lage und der von ^{18}F -FDG-PET abgeleiteten Parameter SUV_{max} , metabolisches Tumervolumen (MTV_{m}) und Gesamtläsionsglykolyse (TLG_{m}) von Mismatch-Läsionen durchgeführt.

Ergebnisse

Insgesamt wiesen 41/66 (62 %) Patienten mindestens einen ^{18}F -FDG / ^{68}Ga -PSMA-11-Mismatch-Befund im PET/CT auf. Diese Mismatch-Befunde wurden bei 13/41 (32 %) Patienten beim Screening und bei 28/41 (68 %) Patienten während der PSMA-RLT festgestellt. Die NSE-Serumspiegel ($55,4 \pm 44,6 \mu\text{g/l}$ vs. $18,5 \pm 8 \mu\text{g/l}$, $p < 0,001$) und ΔNSE ($93,8 \pm 124,5\%$ vs. $2,9 \pm 39,5\%$, $p < 0,001$) waren in der Mismatch-Gruppe signifikant höher als in der Non-Mismatch-Gruppe. Keine signifikanten Unterschiede konnten für Serum-PSA ($p = 0,424$), ΔPSA ($p = 0,417$), Serum-ALP ($p = 0,937$), ΔALP ($p = 0,611$), Serum- γ -GT ($p = 0,773$) und $\Delta\gamma$ -GT ($p = 0,971$) festgestellt werden. In der ROC-Analyse für NSE und ΔNSE lag der maximale Wert des Youden-Index bei einem Cut-off-Wert von $26,8 \mu\text{g/l}$ (Sensitivität 78 %, Spezifität 96 %) bzw. bei + 13,9 % (Sensitivität 84 %, Spezifität 75 %). Ein eingeführtes Scoring-System aus der Kombination beider Parameter erreichte eine Sensitivität von 90 % und eine Spezifität von 88 % für das Auftreten von ^{18}F -FDG/ ^{68}Ga -PSMA-11-Mismatch-Befunden. In den Überlebenszeitanalysen wiesen 17/29 Patienten (59 %) mindestens eine Mismatch-Metastase auf. Ab dem Zeitpunkt der kombinierten PET-Bildgebung war das mediane Überleben (OS) der Patienten mit Mismatch-Befunden signifikant ($p = 0,008$) kürzer als das der Patienten ohne Mismatch-Befunde (3,3 vs. 6,1 Monate). Patienten mit einem hohen MTV_m wiesen ein signifikant ($p = 0,034$) kürzeres OS von 2,6 Monaten auf als Patienten mit einem niedrigen MTV_m (5,3 Monate). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass Patienten mit hepatischen Mismatch-Befunden ein signifikant ($p = 0,049$) kürzeres OS aufwiesen als Patienten ohne diese Fehlanpassung (2,9 vs. 5,3 Monate). Hinsichtlich SUV_{max} und TLG_m ließen sich keine signifikanten Unterschiede in den Überlebenszeitanalysen zeigen.

Schlussfolgerung

Es wurde in dieser Arbeit eine signifikant höhere absolute Serumkonzentration und ein höherer relativer Anstieg von NSE bei mCRPC-Patienten mit ^{18}F -FDG/ ^{68}Ga -PSMA-11-Mismatch-Befunden in der PET/CT beobachtet. NSE könnte als potenzieller Laborindikator für ^{18}F -FDG/ ^{68}Ga -PSMA-11-Mismatch-Befunde verwendet werden, wenn diese Beobachtung in künftigen, idealerweise prospektiven, Studien an größeren Patientenkohorten bestätigt werden kann. Bei mCRPC-Patienten, deren Krankheit sich während der PSMA-RLT verschlimmerte, ist eine kombinierte ^{18}F -FDG- und ^{68}Ga -PSMA-11-PET-Bildgebung unerlässlich, um Mismatch-Befunde zu identifizieren, da diese mit signifikant schlechteren Ergebnissen verbunden sind, die eine Änderung des Therapiekonzepts erfordern.

1.1 Abstract

Background

PSMA-targeted radioligand therapy (PSMA-RLT) has shown promising results in patients diagnosed with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). However, for successful therapy, high expression of PSMA is crucial. During the course of treatment, some patients develop ^{18}F -FDG-avid lesions despite no or low PSMA expression, referred to as ^{18}F -FDG/ ^{68}Ga -PSMA-11 mismatch findings, on PET/CT. These lesions remain unaffected by PSMA-RLT. A change in therapy management is necessary. In order to detect these mismatch findings at an early stage, blood parameters were investigated as possible indicators for the occurrence of these lesions. Additionally, the value of combined ^{18}F -FDG and ^{68}Ga -PSMA-11 imaging and its influence on disease progression and overall survival was evaluated.

Methods

This work is a retrospective analysis of $n = 66$ patients with advanced mCRPC who were either referred for or received ^{177}Lu -PSMA-617 radioligand therapy. Within a four weeks time frame all received dual imaging with ^{18}F -FDG-PET/CT and ^{68}Ga -PSMA-11 imaging. Prostate-specific antigen (PSA), neuron-specific enolase (NSE), gamma-glutamyltransferase (γ -GT), and alkaline phosphatase (ALP) were evaluated as potential indicators of the presence of ^{18}F -FDG/ ^{68}Ga -PSMA-11 mismatch findings. In addition to absolute values of these parameters, relative changes (ΔPSA , ΔNSE , $\Delta\gamma\text{-GT}$, ΔALP) were also analyzed over a period of 4 ± 1 weeks prior to the ^{18}F -FDG -PET/CT to assess dynamics. In $n = 29$ mCRPC patients who experienced disease worsening after an average of four cycles of ^{177}Lu -PSMA-617-RLT, combined ^{18}F -FDG- and ^{68}Ga -PSMA-11-PET imaging was conducted to detect ^{18}F -FDG-avid lesions with no or low PSMA expression. To assess the prognostic significance of mismatch findings, overall survival analyses were conducted based on regarding the occurrence, location, and ^{18}F -FDG-PET-derived parameters metabolic tumor volume (MTV_m), SUV_{max} , and total lesion glycolysis (TLG_m) of mismatch lesions.

Results

Out of a total of $n=66$ patients, $41/66$ (62%) patients had at least one ^{18}F -FDG/ ^{68}Ga -PSMA-11 mismatch finding on PET/CT. These mismatch findings were detected in $13/41$ (32%) patients during the screening process and in $28/41$ (68%) patients while undergoing PSMA RLT. Serum NSE levels ($55.4 \pm 44.6 \mu\text{g/l}$ vs. $18.5 \pm 8 \mu\text{g/l}$, $p < 0.001$) and ΔNSE ($93.8 \pm 124.5\%$ vs. $2.9 \pm 39.5\%$, $p < 0.001$) were significantly higher in the mismatch group compared to the non-mismatch group. However there were no significant differences between the two groups for serum ALP ($p = 0.937$), ΔALP ($p = 0.611$), serum PSA ($p = 0.424$), ΔPSA ($p = 0.417$), serum

γ -GT ($p = 0.773$) and $\Delta\gamma$ -GT ($p = 0.971$). In the ROC analysis, the maximum Youden-Index value was achieved at a cut-off value of 26.8 $\mu\text{g/l}$ for NSE (sensitivity 78%, specificity 96%) and + 13.9% for ΔNSE (sensitivity 84%, specificity 75%), respectively. A scoring system that combined both parameters achieved a sensitivity of 90% and a specificity of 88% for detecting the occurrence of ^{18}F -FDG/ ^{68}Ga -PSMA-11 mismatch findings. In survival analyses, 17/29 patients (59%) had at least one mismatch metastasis. From the time of combined PET imaging, the median survival (OS) was significantly ($p = 0.008$) shorter for patients with mismatch findings compared to that of patients without mismatch findings (3.3 vs. 6.1 months). Patients with a high MTV_m had a significantly ($p = 0.034$) shorter OS of 2.6 months than patients with a low MTV_m (5.3 months). In addition, it was shown that patients with hepatic mismatch findings had a significant ($p = 0.049$) shorter OS than patients without this mismatch (2.9 vs. 5.3 months). However, no significant differences were found regarding SUV_{max} and TLG_m in the overall survival analyses.

Conclusion

Significantly higher absolute serum concentration and relative increase of NSE were observed in mCRPC patients with ^{18}F -FDG/ ^{68}Ga -PSMA-11 mismatch findings on PET/CT in this work. The results suggest that NSE could serve as a potential laboratory indicator of ^{18}F -FDG/ ^{68}Ga -PSMA-11 mismatch findings if this observation can be confirmed in future, ideally prospective, studies with larger patient cohorts. In mCRPC patients whose disease worsened during PSMA-RLT it is essential to identify mismatch findings with combined ^{68}Ga -PSMA-11 and ^{18}F -FDG PET imaging, as these lesions are associated with significantly worse outcomes requiring a change in therapeutic approach.

2 Einleitung

2.1 Das Prostatakarzinom

2.1.1 Epidemiologie

Mit über 1.276.000 Neuerkrankungen und 359.000 Todesfällen weltweit im Jahr 2018 ist das Prostatakarzinom die häufigste bösartige Erkrankung bei Männern [30,40]. Ein Anteil von circa 58.000 entfällt dabei auf Deutschland [118]. Dies entspricht, sofern man den Nicht-melanotischen Hautkrebs in der Statistik unberücksichtigt lässt, 22,7 % der Krebsneuerkrankungen der Männer. Die Prävalenz steigt mit dem Alter an. Eine systematische Auswertung zeigte bei unter 30-jährigen Männern eine Prävalenz für inzidentielle Prostatakarzinome von 5 % und einen nichtlinearen Anstieg auf 59 % bei den über 79-Jährigen [17]. Damit stellt das Alter einen der wichtigsten Risikofaktoren für das Prostatakarzinom dar [118]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt in Deutschland bei 72 Jahren [118]. Das Lebenszeitrisiko für das Prostatakarzinom liegt bei 10,9 %, während die Lebenszeitwahrscheinlichkeit, an Prostatakarzinom zu versterben, bei 3,3 % liegt [118]. In Hinblick auf die Tumortodesursachen des Mannes belegt das Prostatakarzinom nach dem

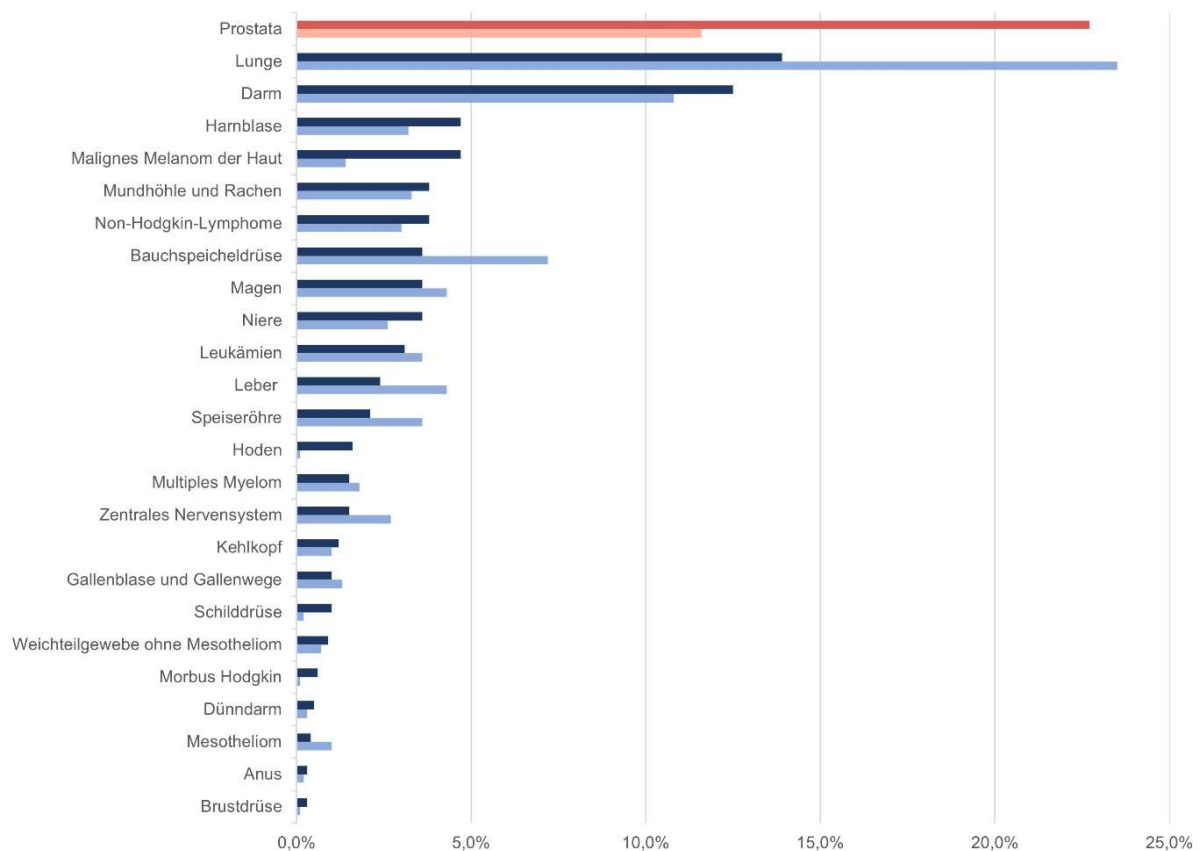


Abbildung 1 Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorkategorien an allen Krebsneuerkrankungen (dunkelblau) sowie an allen Krebssterbefällen (hellblau) in Deutschland. Die Krebsneuerkrankungen und Krebssterbefälle der Prostata sind farblich hervorgehoben. Der Nicht-melanotische Hautkrebs bleibt aus Gründen der Übersichtlichkeit unberücksichtigt. Modifiziert nach [118]

Lungenkarzinom mit 11,6 % den zweiten Rang [118]. Graphisch verdeutlicht wird dies in **Abbildung 1**. Während die Sterblichkeit in Ländern mit niedrigem Wohlstand steigt, sinkt sie in entwickelten Ländern mit hohem Lebensstandard [35]. Ursächlich hierfür wird die Früherkennung im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen und der Einsatz kurativer Therapieansätze angesehen [105].

Hinsichtlich der Prävalenz lassen sich sowohl global als auch regional Unterschiede erkennen. In Nordeuropa, Neuseeland und in den USA werden die höchsten Inzidenzraten verzeichnet, während das Prostatakarzinom in Südostasien seltener vorkommt [105]. Europaweit zeigen sich in skandinavischen Ländern mehr Neuerkrankungen als in Deutschland [35]. Die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate ist innerhalb Deutschlands in Niedersachsen am höchsten [118].

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms ist in Teilen noch unklar. Es wird von einem multifaktoriellen Geschehen ausgegangen, in dem neben einer Vielzahl an Risikofaktoren Alter, ethnische Herkunft und familiäre Prädisposition als Hauptrisikofaktoren für das Prostatakarzinom beschrieben werden. Hierbei gilt das Lebensalter als größter Risikofaktor [15,159]. Bei der familiären Disposition unterscheidet man ein familiäres von einem hereditären Prostatakarzinom, wobei das hereditäre seltener und eine Subgruppe der familiären Prostatakarzinome ist [159]. Als weiterer Risikofaktor konnte nach vorangegangener kontroverser Diskussion in den letzten Jahrzehnten 2016 erstmalig in einer Metaanalyse Alkohol als signifikanter Risikofaktor bestätigt werden [219]. Außerdem als gesichert gelten chronische Erkrankungen wie das metabolische Syndrom [55], die chronische Prostatitis sowie Geschlechtskrankheiten [34,128,207]. Auf der anderen Seite wird eine wengleich moderate protektive Wirkung den Phytoöstrogenen, wie sie in Soja vorkommen, und dem in Tomaten vorkommenden Lycopon zugesprochen [56,148].

2.1.2 Klinik

Da das Prostatakarzinom praktisch keine Frühsymptome aufweist, wird die Diagnosestellung oft verzögert. Sporadisch auftretende Beschwerden wie Pollakisurie, Nykturie, Dysurie und Algurie sowie eine erektile Dysfunktion sind unspezifisch und lassen sich durch eine Vielzahl Differentialdiagnosen erklären, was die Sicherung der Karzinom-Diagnose verkompliziert [218]. Im Vergleich zum benignen Prostatasyndrom, welches aus der Transitionszone hervorgeht und somit früh zu einer Kompression der Harnröhre führt, wird die Diagnose des Prostatakarzinoms im Frühstadium durch die meist periphere Lage und die dadurch fehlenden Symptome erschwert [75]. Dieses ist meist nur als Zufallsbefund oder im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen zu diagnostizieren. In 10 % der Fälle spricht man von einem

inzidentiellen Prostatakarzinom, welches im Rahmen der Hyperplasiebehandlung entdeckt wird [66].

Beschwerden treten am ehesten im lokal fortgeschrittenen Stadium auf. Diese äußern sich dann als Impotenz, Harnverhalt mit Harnstauungsniere, Hämaturie oder häufiges Wasserlassen [75]. Absiedlungen in das Knochenskelett äußern sich in Form ossärer Schmerzen und pathologischer Frakturen. Diese Schmerzen in den Knochen können dann bereits für eine ossäre Metastasierung des Prostatakarzinoms sprechen [75].

Im Hinblick auf die Metastasierung des Prostatakarzinoms zeigt sich eine zunächst pelvine, dann retroperitoneale lymphatische Ausbreitung entsprechend der Lymphabflusswege sowie eine hämatogene Aussaat, aus der ossäre Metastasen, später auch Lungen- und Leber- sowie Nebennierenmetastasen resultieren können [75]. Hämatogene Metastasen zeigen sich in absteigender Reihenfolge am häufigsten in Knochen, Lunge, Leber oder cerebral. Die ossären Metastasen sind oftmals in den Wirbelkörpern lokalisiert. [209].

2.1.3 Diagnostik

Ab erreichtem 45. Lebensjahr sollten Männer, bei einer voraussichtlichen Lebenserwartung von mehr als zehn Jahren, über die Möglichkeit von Früherkennungsuntersuchungen informiert werden [75,127]. Standardmäßige Untersuchungen im Rahmen der Früherkennung ist die digital-rektale Untersuchung (DRU) der Prostata und die Bestimmung des PSA-Wertes (PSA = Prostata-spezifischen Antigen) im Serum [75]. Beide Untersuchungen sind notwendig für die Indikationsstellung zur Prostatabiopsie [75,127]. Bei alleiniger Durchführung der digital-rektalen Untersuchung ergeben sich für die Spezifität und die Sensitivität Werte von 83,6 % und 53,2 %. Bei der PSA-Wert-Bestimmung liegen Spezifität und Sensitivität bei 93,2 % und 72,1 % [143]. Durch eine Kombination beider Untersuchungen lassen sich diese Werte noch einmal steigern [16]. Begleitend können bildgebende Verfahren die Diagnostik ergänzen, sollten aber nicht primär eingesetzt werden. Bildgebende Verfahren wie MRT, CT sowie PET/CT können bei konkreten klinischen Fragestellungen zum Einsatz kommen [127]. Besondere Bedeutung kommt der Sonographie im Rahmen der TRUS-gesteuerten Stanzbiopsie zu (TRUS = Transrektaler Ultraschall). Die Sonographie dient in diesem Fall weniger der morphologischen Beurteilung der Prostata als der Führung der Biopsienadel [75,213]. Im Rahmen der Stanzbiopsie werden 10 – 12 Gewebeprobe zur Sicherung der Diagnose entnommen [75,213].

Standard der histopathologischen Einteilung des Prostatakarzinoms ist der Gleason-Score. Gleason vergibt in seiner Originalarbeit Punktwerte, die auf der Beurteilung der Drüsenarchitektur fußen [69]. Anhand vorgegebener Beurteilungskriterien werden

unterschiedliche Wachstumsmuster identifiziert und einem Gleason-Grad zugeordnet. Diese Grade entsprechen einem Punktwert von eins bis fünf, wobei gut differenziertes Gewebe mit einer eins und schlecht entdifferenziertes Gewebe mit einer fünf bewertet wird [11,69]. Beide Grade werden zu einem Score addiert. In den Gleason-Score des Prostatektomiepräparates gehen die Drüsenmorphologien mit der häufigsten und der zweithäufigsten Ausprägung ein, die Punktwerte werden addiert [11,75]. Eine Besonderheit stellt hierbei die Prostatastanzbiopsie dar. Hier wird das vorherrschende und das am schlechtesten differenzierte Wachstumsmuster addiert [11]. Der Gleason-Score korreliert mit der Prognose des Patienten, wobei ein höherer Score mit einer schlechteren Prognose einhergeht [11,75]. Theoretisch möglich sind demnach Punktwerte von zwei bis zehn.

Da die Grade eins und zwei in klinischer Praxis nicht mehr vergeben werden sollen, lassen sich in erster Linie die Grade 3 – 5 finden [53,54,75]. Ab einem Gleason-Grad von 3 kann das Gewebe als Karzinom gewertet werden. Dies führt dazu, dass Patienten mit der Diagnose Prostatakarzinom in aller Regel einen Gleason-Score von mindestens sechs aufweisen [53,54]. Aufgrund schlechter Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, hoher Interobserver-Variabilität [47] und dem Anspruch an ein Scoring-System, bei dem jeder Grad mit einer einzigartigen Prognose einhergeht [53], schlugen Pierorazio et al. die Einteilung der Gleason-Grade in prognostische Gruppen vor [156]. 2014 einigte sich die Internationale Gesellschaft für urologische Pathologie (ISUP) darauf, die ursprüngliche Gradeinteilung zu verlassen, um basierend auf den Vorschlägen von Pierorazio et al. eine bessere Vergleichbarkeit zu schaffen [53].

2.1.3.1 Bildgebende Verfahren

Neben der oben beschriebenen Standarddiagnostik kann die diagnostische Bildgebung um zahlreiche weitere Verfahren ergänzt werden. Allerdings weisen die im Folgenden genannten bildgebenden Verfahren spezifische Vor- und Nachteile auf, die eine gute Indikationsprüfung nötig machen. Während die Magnetresonanztomographie (MRT) aufgrund eines sehr guten Weichteilkontrasts wichtig zur Einschätzung des Tumorstadiums und dementsprechend zur Therapieplanung ist, ist die Computertomographie (CT) aufgrund des geringen Weichteilkontrasts für die Lokaldiagnostik der Prostata ungeeignet, da die Zonen der Prostata weder in der Kontrastmittel(KM)-verstärkten noch in der nativen Aufnahme abgegrenzt werden können [15,213]. Prostatakarzinome ohne Kapselüberschreitung können somit nicht diagnostiziert werden [75,213]. Bedeutung kommt der CT bei der Suche und Beurteilung pelviner Lymphknoten und Fernmetastasen zu [15]. Sowohl MRT als auch CT sind trotz oben beschriebener Vorteile nur in der Lage morphologische Veränderungen darzustellen. Lediglich Verfahren aus der Nuklearmedizin sind in der Lage, Aussagen über physiologische Vorgänge

im Gewebe zu treffen. Zur Darstellung funktioneller Abläufe und Stoffwechselaktivität wie bei der Knochenszintigraphie oder charakteristischem Rezeptorbesatz beim PSMA-PET im Rahmen der Metastasensuche sind Verfahren aus der Nuklearmedizin Mittel der Wahl.

Mit der Skelettszintigraphie lässt sich eine vergleichsweise strahlenarme Darstellung des gesamten Knochenskeletts zum Nachweis ossärer Metastasen erzielen [75,213]. Durch osteoblastische Überaktivität, Hyperperfusion und vermehrten Knochenumbau akkumuliert die Tracersubstanz im Bereich der Knochenmetastasen [213]. Diese Distinktion ist wichtig, da die Skelettszintigraphie nur den Knochenstoffwechsel darstellt und nicht die Tumorzelle selbst [213]. Dies hingegen vermag die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), die in einem gesonderten Kapitel vorgestellt wird. Zur Erfassung ossärer Metastasen konnte eine Überlegenheit der PET/CT gegenüber der Knochenszintigraphie gezeigt werden [58,213]. Beiden Untersuchungen ist zu eigen, dass Prozesse im Körper, die mit einer erhöhten Stoffwechselaktivität einhergehen, zum Beispiel Entzündungen, zu falsch-positiven Ergebnissen führen können. In diesen Fällen ermöglicht es die Erfahrung des Nuklearmediziners, anhand der Bilder, des Erscheinungsbildes des Patienten und der klinischen Fragestellung die wahrscheinlichste Diagnose zu stellen.

2.1.3.2 Tumormarker

Bei Tumormarkern handelt es sich um im Blut oder anderen Körperflüssigkeiten zirkulierende Makromoleküle, deren Konzentration oder Konzentrationsänderung mit dem Vorhandensein von Malignomen assoziiert ist [192]. Die meisten heute bekannten Tumormarker sind auch unter physiologischen Bedingungen im Menschen nachweisbar [93]. Vor diesem Hintergrund ist auch die Bezeichnung Tumormarker ungenau. Die diagnostische Bedeutung liegt somit eher als Verlaufsparemeter im quantitativen als im qualitativen Bereich [192]. Vorteile der Tumormarker sind die geringe Invasivität, die gute Reproduzierbarkeit bei vergleichsweise geringen Kosten und die schnelle und flächendeckende Verfügbarkeit [102].

Im Hinblick auf das Prostatakarzinom eignet sich das Prostata-spezifische Antigen (PSA). Das Prostata-spezifische Antigen ist eine Serinprotease, die physiologischerweise in der Samenflüssigkeit vorkommt und diese verflüssigt, indem es das Protein Semenogelin spaltet [75,94]. Bei Erkrankungen der Prostata ist es erhöht. Für das PSA gibt es altersspezifische Grenzwerte, nach denen sich eine weitere Diagnostik anschließen sollte [75]. Da das PSA nahezu organspezifisch für die Prostata ist, eignet es sich als Biomarker [66,94]. Unspezifisch ist es jedoch im Hinblick auf die Art des Leidens. Beispielsweise können auch die benigne Prostatahyperplasie (BPH), Entzündungen der Prostata, Manipulationen im Rahmen einer digital rektalen Untersuchung (DRU) oder sogar Fahrradfahren zu einer Laborwerterhöhung über das physiologische Maß hinaus und somit zu falsch-positiven Resultaten führen [66,75].

Dadurch ist die Bestimmung des PSA-Wertes im Blutserum zu Detektion und Screening auf Prostatakarzinom nicht unumstritten, da hier die Gefahr einer Übertherapie besteht [83,183]. Dies geschieht gerade vor dem Hintergrund einer höheren Prävalenz des benignen Prostatasyndroms im Vergleich zum Prostatakarzinom. Dennoch ist zu beachten, dass ein auffälliger Anstieg im Vergleich zur Voruntersuchung, ein karzinomverdächtiges Ergebnis in der DRU oder eine Erhöhung des PSA-Wertes auf ≥ 4 ng/ml eine Indikation zur Biopsie darstellt [80,127]. Da es im Bereich von 4 – 10 ng/ml eine starke Überlappung zwischen Patienten mit Prostatakarzinom und wichtigen differentialdiagnostischen Überlegungen, allen voran das benigne Prostatasyndrom, gibt, kommt der PSA-Kinetik besondere Bedeutung zu. Während 20 % der Prostatakarzinom-Patienten PSA-Werte unter 4 ng/ml aufweisen, zeigen sich bei bis zu 50 % der Patienten mit BPS PSA-Werte von über 4 ng/ml [94]. Zur Beurteilung der PSA-Dynamik kann die sogenannte Verdopplungszeit (englisch: doubling time) berechnet werden. Als Verdopplungszeit bezeichnet man den Zeitraum, in dem sich der PSA-Wert verdoppelt. Je kürzer dieser Zeitraum ist, desto wahrscheinlicher ist ein Prostatakarzinom [180].

Auch als Kontrollparameter in der Rezidivdiagnostik nach Prostatektomie nimmt der PSA-Wert eine zentrale Rolle ein [66]. Während ein Abfall erhöhter PSA-Werte hinweisgebend für eine Remission der Erkrankung ist, deutet ein PSA-Wiederanstieg nach initialem PSA-Abfall auf ein Rezidiv hin [66]. Aktuell wichtigstes Diagnosekriterium eines Rezidivs ist die Bestimmung des Serum-PSA. Bei einem PSA-Anstieg in zwei Messungen auf $> 0,2$ ng/ml nach radikaler Prostatektomie respektive > 2 ng/ml nach alleiniger Strahlentherapie spricht man von einem biochemischen Rezidiv (BCR) [63,127]. Dieser PSA-Anstieg gilt als frühester Hinweis auf ein Lokalrezidiv oder eine Metastasierung [127]. Das biochemische Rezidiv geht dem mit bildgebenden Verfahren nachweisbaren Rezidiv oder einer klinischen Symptomatik teilweise bis zu Jahre voraus [75].

Letztendlich dient der PSA-Wert auch als Verlaufsparemeter unter Therapie und zur Kontrolle des Therapieerfolgs [193]. Der Erfolg oder Misserfolg einer systemischen Therapie kann an der Entwicklung der PSA-Werte über die Zeit bemessen werden. Auch hier gilt, dass ein Anstieg des PSA-Wertes während einer Therapiepause einer Reaktivierung und damit einer Indikation zur fortgeführten Behandlung gleichkommt. Dieser Anstieg kann sowohl Hinweis auf ein Lokalrezidiv als auch auf eine Metastasierung sein [193]. Des Weiteren entspricht ein Anstieg unter Therapie einer Progression der Erkrankung, was eine Anpassung der Therapie erfordert [75]. Nach Umstellung auf eine andere Therapie dient auch hier wieder der PSA-Spiegel als Richtwert zur Beurteilung des Verlaufs.

Prognostische Aussagekraft hat auch die PSA-Verdopplungszeit. So konnte gezeigt werden, dass die PSA-Verdopplungszeit unter Androgendeprivation bei Patienten mit

Fernmetastasierung mit 2,5 Monaten im Vergleich zu Patienten ohne Fernmetastasierung mit 7,5 Monaten wesentlich kürzer war [193].

2.1.4 Therapie

Die Therapie des Prostatakarzinoms ist von mehreren Faktoren abhängig. Grundsätzlich ist eine Unterscheidung zwischen metastasiertem und nicht metastasiertem Prostatakarzinom entscheidend für die Wahl der Therapie. In beiden Fällen stehen viele verschiedene Therapieansätze zur Verfügung.

2.1.4.1 Therapie des nicht metastasierten Prostatakarzinoms

Beim klinisch nicht metastasierten, lokal begrenztem Prostatakarzinom sind die drei wichtigsten Äste der Therapie die lokale Therapie mit kurativem Ansatz, das Konzept der Active Surveillance (aktive Überwachung) und das Watchful Waiting, also das beobachtende Abwarten [75].

Bei der lokalen Therapie des Prostatakarzinoms bilden die Strahlentherapie und die operative Resektion des Prostatakarzinoms gleichberechtigte Alternativen [77]. Die perkutane Strahlentherapie wird mit Standardfraktionen von 1,8 – 2,0 Gy (Gray) bis zu einer Gesamtdosis von 74 – 80 Gy (Gray) durchgeführt [127]. Höhere Dosen erhöhen das Risiko von urogenitalen und gastrointestinalen Spättoxizitäten [43,122,127]. Eine Dosisescalation ist in Form einer Kombination von perkutaner Strahlentherapie und Hochdosis-Brachytherapie (HDR-Brachytherapie) möglich. Dies führt zu einer Verlängerung des tumorfreien Überlebens sowie einer Reduktion von Fernmetastasierungen und Lokalrezidiven [122,127,158]. Die radikale Prostatektomie erfolgt mit dem Ziel der vollständigen Exstirpation der Prostata inklusive tumorfreier Resektionsränder (R0-Resektion) [214]. Je nach Befund kann die Operation um eine Lymphknotenadenektomie oder zusätzliche strahlentherapeutische Maßnahmen erweitert werden [32,127].

Bei der Active Surveillance handelt es sich um einen Therapieansatz zur Vorbeugung von Übertherapie, der regelmäßige Kontrolluntersuchungen vorsieht, um einen Tumorprogress zeitnah zu detektieren [75]. Voraussetzungen für die Active Surveillance sollen ein lokal beschränktes Wachstum und eine niedrige Tumorlast im Sinne eines niedrigen PSA-Wertes und Gleason-Scores sein [13,116,117,127]. Weiterhin sind Komorbiditäten und das Alter des Patienten zu berücksichtigen [127]. Die Kontrolluntersuchungen beinhalten eine DRU sowie eine PSA-Bestimmung. Zu beachten sind dabei die absoluten PSA-Werte sowie die Dynamik im Rahmen der PSA-Verdopplungszeit im Vergleich zu Voruntersuchungen [6,116,117,127]. Bei Progress der Erkrankung soll zu einem anderen, kurativen Therapieansatz geraten werden

[75]. Umgekehrt gilt, dass bei mutmaßlicher Lebenserwartung von unter zehn Jahren eher ein Wechsel auf eine symptomorientierte, nicht kurative Behandlung im Sinne eines Watchful Waiting indiziert ist [127]. Nicht zu vernachlässigen ist die Angst der Patienten vor unkontrolliertem Tumorwachstum als psychologische Komponente, die eine intensive ärztliche Begleitung erforderlich macht [19,127,201].

Unter Watchful Waiting versteht man das beobachtende Abwarten im Sinne eines palliativen Therapiekonzeptes [127,150]. Es handelt sich explizit nicht um einen kurativen Ansatz und ist somit von der Active Surveillance abzugrenzen. Geeignete Patienten sind ältere Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten oder einer mutmaßlichen Lebenserwartung von unter 10 Jahren nicht für ein kuratives Behandlungskonzept infrage kommen [75]. Zentraler Pfeiler ist eine symptomorientierte Therapie [127].

2.1.4.2 Therapie des rezidierten oder metastasierten Prostatakarzinoms

Die Therapie des rezidierten oder metastasierten Prostatakarzinoms stellt sich komplexer und vielschichtiger als die des lokal begrenzten, nichtmetastasierten Prostatakarzinoms dar.

Die Therapie des Rezidivs richtet sich zuvorderst nach der ursprünglich durchgeführten Therapie. Bei initial alleiniger operativer Prostatektomie soll sich im Falle eines biochemischen Rezidivs eine perkutane Bestrahlung im Sinne einer Salvagestrahlentherapie (SRT) anschließen [127,132]. Bei hohem Progressionsrisiko wird darüber hinaus eine Androgendeprivationstherapie (ADT) oder Bicalutamid angeboten [127]. So konnte gezeigt werden, dass eine zusätzliche Gabe von Bicalutamid das Überleben verlängert und die Rate an Tod durch Prostatakarzinome senkt [185]. Umgekehrt bedarf eine sekundäre Salvageprostatektomie nach vorangegangener Bestrahlung laut Expertenkonsens aufgrund der Schwierigkeiten im vorbestrahlten Gewebe eines erfahrenen Operateurs [75,127]. Außerdem ist zu beachten, dass eine Salvageprostatektomie in erster Linie eingesetzt werden kann, wenn der PSA-Anstieg auf ein Lokalrezidiv und nicht auf eine Metastase zurückzuführen ist. Zu diesem Zweck sollte eine erneute Biopsie durchgeführt werden [75,127].

Den oben genannten lokalen stehen die systemischen Therapieoptionen gegenüber. Im Falle einer Metastasierung ist eine Unterscheidung zwischen einem metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) und einem bereits androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) vonnöten. Für beide Patientengruppen stehen nur noch palliative Therapiekonzepte zur Verfügung [127].

Für Patienten mit metastasiertem hormonsensitiven Prostatakarzinom gibt es die Möglichkeit der Androgendeprivationstherapie (ADT). Darunter kann man alle Substanzklassen zusammenfassen, die schlussendlich die Aktivität der Androgene unterdrücken [99]. Da

Prostatazellen in Hinblick auf Funktion und Proliferation auf Androgene angewiesen sind, bietet sich diese Form der Therapie an [99]. Es stehen verschiedene Formen der Hormontherapie zur Verfügung. Man unterscheidet eine ablative und eine additive Hormontherapie sowie eine Kombination beider Verfahren [209].

Zu den ablativen Verfahren zählen die Orchiectomie, welche chirurgisch bilateral oder medikamentös mit Östrogenen durchgeführt werden kann, und die Therapie mit Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analoga (GnRH-Analoga). Die Wirkung dieser Medikamentengruppe entsteht durch Bindung an den GnRH-Rezeptor in der Hypophyse. Bei dauerhafter Aktivität der Rezeptoren kommt es zu einer Ausschüttung des luteinisierenden Hormons (LH) und folglich zu einem Anstieg des Testosteronspiegels. Durch negative Rückkopplung kommt es anschließend zu einem permanenten Abfall des Testosteronspiegels. [209]. Dieser Anstieg wird als Flare-Phänomen bezeichnet und äußert sich gerade bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium durch eine Verschlechterung der Beschwerdesymptomatik [99]. Eine ähnliche Wirkung erzielen GnRH-Antagonisten. Durch Blockierung der GnRH-Rezeptoren kann Gonadoliberin aus dem Hypothalamus nicht mehr binden. Die Hoden erhalten durch den Wegfall der Gonadotropine kein Signal zur Testosteronproduktion, und die Geschlechtshormonsekretion kommt zum Erliegen. Bei dieser Medikamentengruppe kommt es zu keinem Flare-Phänomen [99].

Zu den additiven Verfahren zählt die Gabe von Antiandrogenen, welche die Androgen-Wirkung aufheben können. Antiandrogene sind Substanzen mit direktem, negativem Einfluss auf die Zielzelle [75]. Einsatz finden Antiandrogene unter anderem in Kombination mit GnRH-Agonisten, da es zu Beginn einer solchen Therapie wie oben erwähnt zu einem kurzfristigen Anstieg der Androgene kommen kann, welcher durch die Antiandrogen-Therapie abgefangen wird [209]. So stehen verschiedene Kombinationen mit den Androgenrezeptorblockern Apalutamid oder Enzalutamid zur Verfügung [127].

Leitliniengerecht kann hier auch eine Kombinationstherapie aus ADT und dem Chemotherapeutikum Docetaxel beziehungsweise ADT und Abirateron in Kombination mit Prednison/Prednisolon gegeben werden [61,70,104,127]. Bei Abirateron handelt es sich um einen steroidalen Hemmstoff mit Wirkung in der Biosynthese von Testosteron. Durch Hemmung der 17α -Steroid-Hydroxylase wird die Synthese von Androstendion sowie Dehydroepiandrosteron blockiert [26]. Da bisher kein klarer Vorteil der einen oder anderen Therapieoption gezeigt werden konnte, erfolgt die Entscheidung aufgrund von Allgemeinzustand beziehungsweise Begleiterkrankungen des Patienten, der Präferenz des Patienten und dem Nebenwirkungsprofil der angewendeten Arzneimittel [127]. Zur Evaluation des Therapieerfolgs der Hormontherapie dienen Verlaufskontrollen des PSA-Wertes [209].

Ein bedeutender Anteil der Prostatakarzinome entwickelt sich in letzter Konsequenz zu einem tödlichen metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) [115,208]. Der Weg dahin führt über das biochemische Rezidiv und verschiedene oben erläuterte Therapieoptionen zur Metastasierung und Kastrationsresistenz. Erster Hinweis ist ein Anstieg des PSA-Spiegels unter laufender ADT. Entsprechend der Definition der European Association of Urology (EAU) spricht man von einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom bei einem Serum-Testosteron von <50ng/dl sowie einem biochemischen oder radiologischen Progress. Ein biochemischer Progress wird definiert als drei aufeinanderfolgende PSA-Anstiege im Abstand von mindestens einer Woche mit einem relativen Anstieg von 50 % gegenüber dem PSA-Nadir und einem absoluten Wert von über 2 ng/ml. Der radiologische Progress wird definiert als zwei oder mehr neu aufgetretene Knochenläsionen oder eine neu aufgetretene Weichteilläsion [38]. Ein Progress aufgrund einer Verschlechterung der Symptomatik reicht nicht aus, um die Diagnose eines kastrationsresistenten Prostatakarzinoms zu stellen [38]. In den letzten zehn Jahren hat die Entwicklung neuer Behandlungsmöglichkeiten für Männer mit mCRPC jedoch zu einer verbesserten Überlebenszeit geführt [37]. Das therapeutische Vorgehen bei Patienten mit mCRPC sollte in einer interdisziplinären Tumorkonferenz besprochen werden [127]. Die Therapieentscheidung sollte auch hier von oben genannten Faktoren sowie der Dynamik und der generellen Tumorlast respektive der Lokalisation der Metastasen abhängig gemacht werden [127]. Je nach Rahmenbedingungen können sich geeignete Patienten für ein abwartendes Vorgehen entscheiden [127]. Anderenfalls sollen die Patienten hinsichtlich der Therapie mit Abirateron, Enzalutamid oder eine Chemotherapie mit Docetaxel beraten werden [14,127,172,194]. Nach erfolgter Chemotherapie mit Docetaxel kommt der Einsatz von Abirateron, Enzalutamid oder Cabazitaxel in Betracht. Diese sind mit einer Verlängerung der Überlebenszeit assoziiert [41,42,127,177]. Bei Nachweis ossärer Metastasierung ohne Hinweis auf eine viszerale Metastasierung ist der Einsatz von Radium-223 möglich, was in Studien eine Verlängerung der Überlebenszeit zeigen konnte [127,151]. Bei Radium-223 handelt es sich um einen α -Strahler, der aufgrund seines Wirkprinzips Doppelstrangbrüche an der Tumorzell-DNA herbeiführt. Dadurch kommt es nicht zu androgen therapieassoziierten Resistenzbildungen [25]. Einschränkend ist der Einsatz von Radium-223 bei Therapie mit Abirateron und Prednisolon aufgrund vermehrter Frakturen nicht empfohlen [187].

In die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU) von 2018 zum Prostatakarzinom hat die Therapie mit Lutetium-177 PSMA aus dem Bereich der Nuklearmedizin erstmalig Eingang gefunden [57]. Aktuell angeboten werden sollte diese Option Patienten mit mCRPC nach Ausschöpfen der anderen therapeutischen Möglichkeiten [81,121,127,160,161,216]. Eine Alternative für die PSMA-gerichtete Radioligandentherapie aus dem Bereich der Nuklearmedizin bietet der α -Strahler Actinium-225, mit dem sich nach

Versagen der Lutetium-177-PSMA-Radioligandentherapie (PRLT) eine antitumorale Wirkung erzielen lässt [60,109,165]. Außerdem kann durch eine Kombination beider Substanzen ein positiver Effekt hinsichtlich der Nebenwirkungen erzielt werden [109]. Somit steht Actinium-225 sowohl als Alternative als auch als Kombinationspartner von Lutetium-177-PSMA-RLT zur Verfügung. Eine detaillierte Erläuterung der PSMA-gerichteten Radioligandentherapie findet sich im Abschnitt 2.2.3. der nuklearmedizinischen Grundlagen.

Eine graphische Darstellung der Therapiemöglichkeiten in Abhängigkeit vom Ausprägungsgrad der Erkrankung bietet **Abbildung 2**.

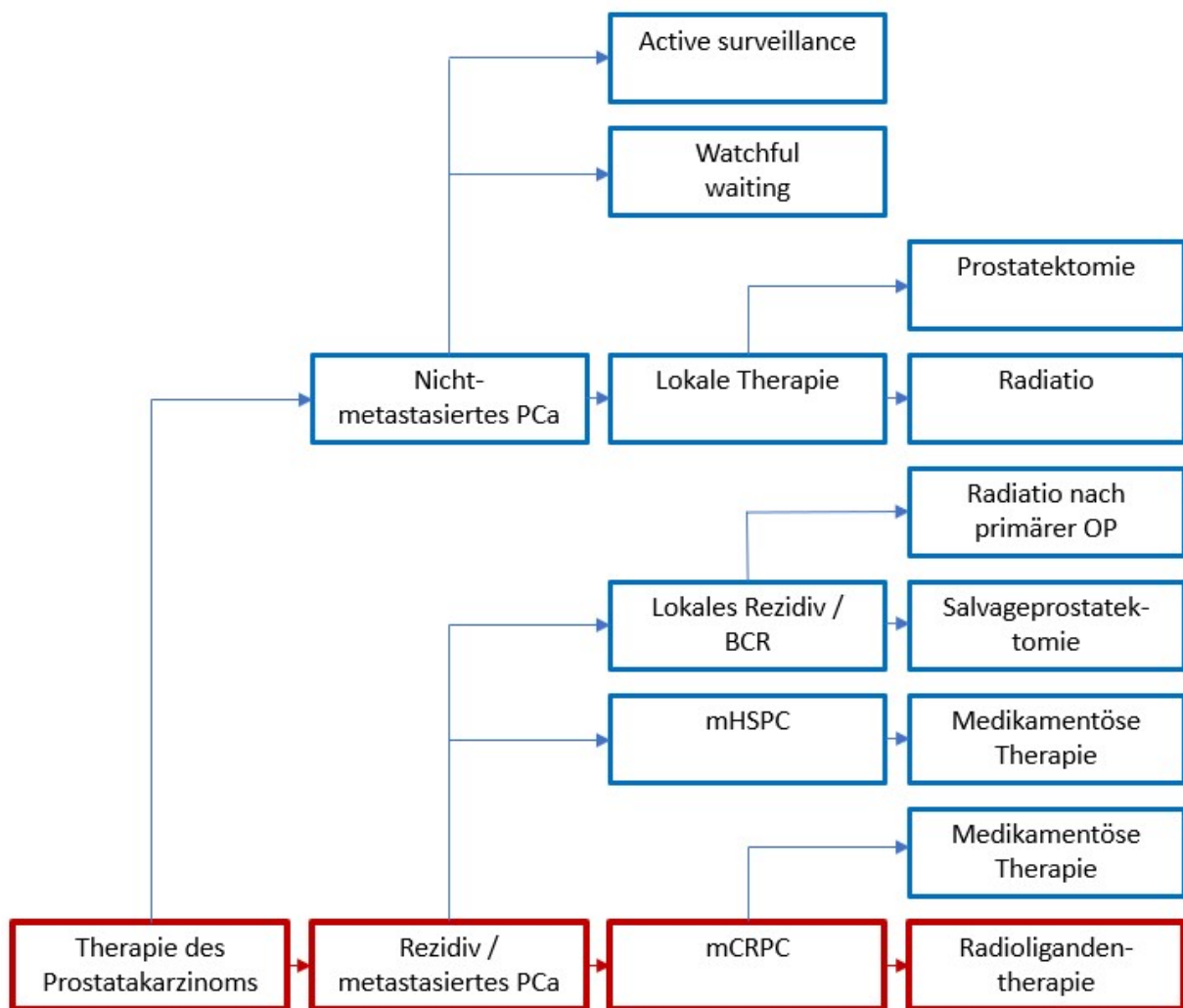


Abbildung 2 Fließschema der Therapieoptionen beim Prostatakarzinom. Rot umrandet ist der Weg von der Diagnose zur Radioligandentherapie. Sonstige Möglichkeiten der Therapie in Blau

2.1.5 Nachsorge

Entsprechend den aktuellen Empfehlungen der DGU sollten die Nachsorgetermine nach lokal kurativ intendierter Therapie bei asymptomatischen Patienten innerhalb von 12 Wochen nach Therapieabschluss und anschließend in größer werdenden Abständen von vierteljährlich in

den ersten zwei Jahren über halbjährlich im dritten und vierten Jahr bis zu jährlichen Nachsorgeuntersuchungen ab dem fünften Jahr nach Ende der Therapie durchgeführt werden [75,127]. Inhalt der Nachsorge ist das Gespräch mit dem Patienten sowie die Bestimmung des Serum-PSA zur Erfolgskontrolle und als wichtigsten Verlaufsparemeter [75,127]. Eine bildgebende Diagnostik soll sich nur bei Symptomen und/oder therapeutischer Konsequenz anschließen [127,142,214]. Die Genauigkeit bildgebender Verfahren hängt von der Größe etwaiger Läsionen ab. In den letzten Jahren hat sich die PET/CT mit PSMA-Liganden als weiteres bildgebendes Verfahren zur Diagnostik eines BCR etabliert [90,127]. Eine Vergleichsanalyse zeigte einen Vorteil der PSMA-gerichteten PET/CT gegenüber der konventionellen CT [91,127]. Diagnostikum der Wahl zur lokalen Tumorabgrenzung ist jedoch nach wie vor die MRT [58,127].

2.1.6 Prognose

Die Prognose des Prostatakarzinoms hängt in erster Linie von Gleason-Score, der TNM-Kategorie sowie den intraoperativen Resektionsrändern bei OP ab [127]. Die Beurteilung der

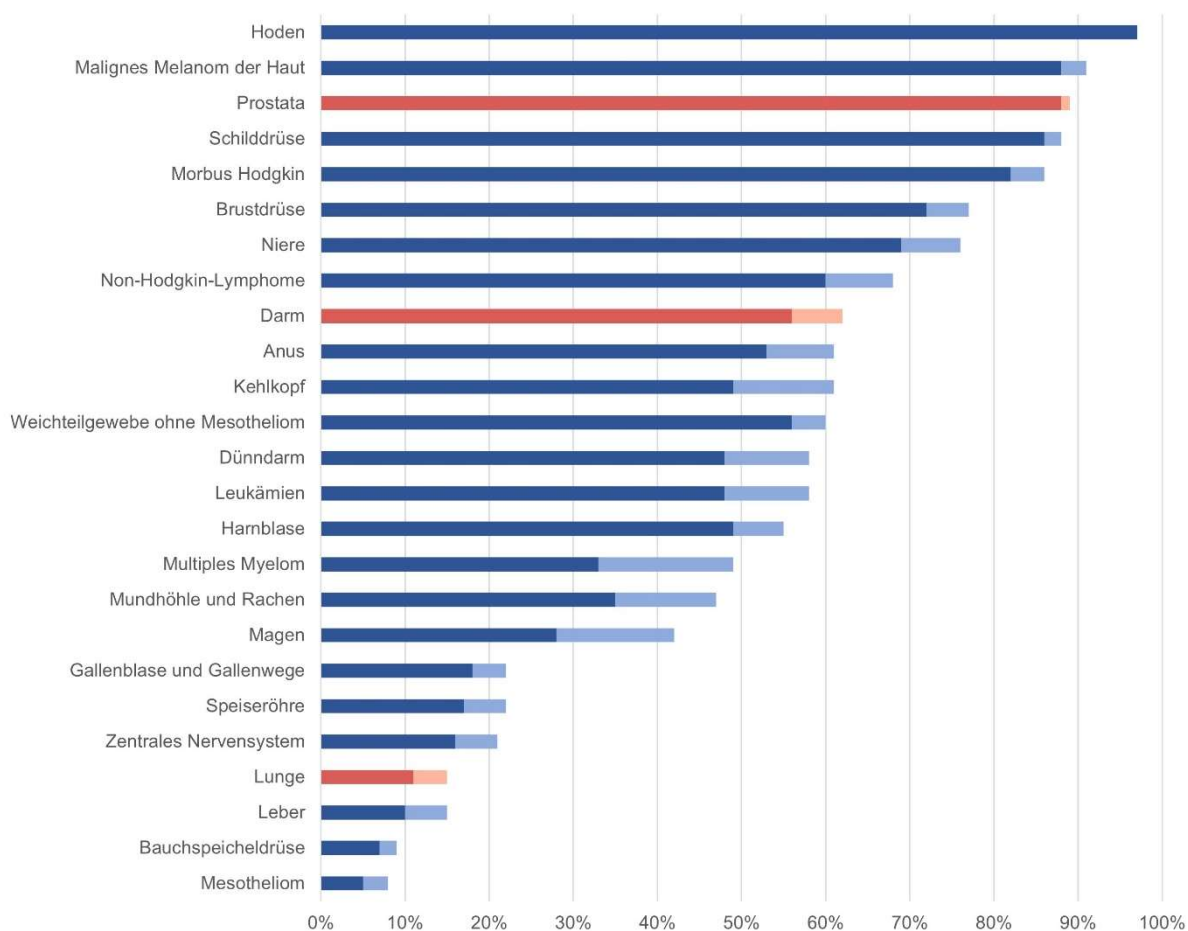


Abbildung 3 Vergleich der relativen 5-/10-Jahres-Überlebensraten (dunkelblau / hellblau) nach Lokalisation. Farbliche Kennzeichnung des Prostatakarzinoms sowie der Karzinome von Lunge und Darm, modifiziert nach [118]

oben genannten Kriterien erfordert ein interdisziplinäres Vorgehen. Ein Prostatakarzinom mit einem Gleason-Score von 7 hat dabei eine signifikant schlechtere Prognose als ein Gleason-Score von 6 [53,127]. Allgemein gilt: Höhere Gleason-Scores gehen mit einer schlechteren Prognose einher [127]. Beim Vergleich der Überlebensraten fällt auf, dass das Prostatakarzinom mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 89 % zu den prognostisch günstigeren Krebserkrankungen gehört [118]. Die anteilmäßig nächsthäufigen Karzinome der Lunge und des Darms mit 13,9 % beziehungsweise 12,5 % haben im Vergleich dazu nur ein 5-Jahresüberleben von 15 % respektive 62 % [118]. Zur Verdeutlichung sind in **Abbildung 3** die drei oben genannten Tumorentitäten farbig hervorgehoben.

2.2 Radiologische und Nuklearmedizinische Grundlagen

2.2.1 Computertomographie (CT)

Das Grundprinzip der Bildentstehung bei der CT (schematische Darstellung in **Abbildung 4**) beruht auf der Messung von Röntgenstrahlen [106,164,204]. Die Röntgenstrahlung wird von einer Röntgenröhre abgegeben, die um den Patienten kreist [106,164]. Da die Röntgenröhre und mit ihr der Strahlengang sich kreisförmig um den Patienten bewegen, werden die Strukturen von verschiedenen Punkten aus durchleuchtet. Bei der Spiral-CT wird die Röntgenstrahlung unter kontinuierlichem Vorschub des Tisches und kontinuierlicher Rotation der Röntgenröhre in den Patienten gebracht [7,164]. Dies erlaubt die Rekonstruktion vieler planarer Bilder in dreidimensionale Bilder [204].

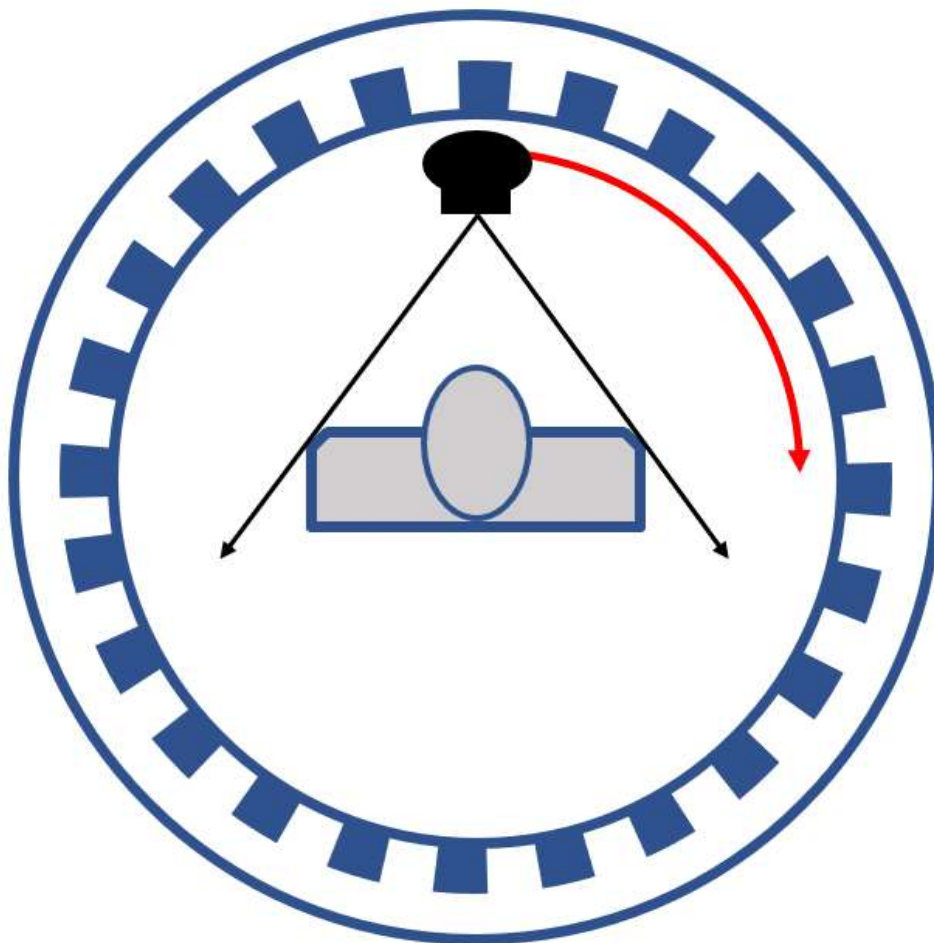


Abbildung 4 Funktionsweise einer CT

Abhängig von der Dichte des durchstrahlten Gewebes werden die Röntgenstrahlen unterschiedlich stark abgeschwächt und von den der Röntgenröhre gegenüberliegenden Detektoren aufgenommen [106,164,204]. Die Gewebedichte kann durch Vergleich von ausgesandter und gemessener Strahlungsintensität ermittelt werden. Diese Intensitätsunterschiede setzt der Detektor in elektrische Signale um, die wiederum von einem Bildprozessor zu Schnittbildern, bestehend aus Voxeln, der kleinsten Volumeneinheit der CT,

rekonstruiert werden [7,164,204]. Analog zum konventionellen Röntgen gilt auch bei der CT: Je stärker die Absorption der Röntgenstrahlung, beispielsweise bei Knochen, desto heller wird das Voxel dargestellt [106].

Da die Schwächung der Röntgenstrahlung nicht nur von der Dichte des Gewebes, sondern auch von der Strahlungsenergie abhängt, werden in der CT die Hounsfield-Einheiten (HE) verwendet, um den Einfluss der Strahlungsenergie zu beseitigen und eine bessere Vergleichbarkeit der Absorption zu ermöglichen [164,204]. Die Hounsfield-Einheit ist ein Maß für die Dichte und errechnet sich nach folgender Formel [7,164,204]:

$$HE = \frac{1000 \cdot \mu(\text{Objekt}) - \mu(\text{Wasser})}{\mu(\text{Wasser})}$$

Definierte Bezugsgrößen sind Wasser mit 0 HE und Luft mit -1000 HE. Dazwischen lassen sich die verschiedenen Gewebe mit ihren relativen Schwächungskoeffizienten (μ) auf der Hounsfield-Skala anordnen [106,164].

Die Dichtewerte entsprechen in der CT einer Graustufe [106,204]. CT-Geräte sind in der Lage Graustufen von -1024 bis +3071 HE aufzulösen [204]. Demgegenüber steht die Fähigkeit des menschlichen Auges, lediglich circa 40 – 100 Graustufen aufzulösen [204]. Aufgrund dieses Unvermögens und zur besseren Differenzierbarkeit der jeweils relevanten Strukturen setzt man die Fenstertechnik ein [164,204]. Dichtewerte außerhalb des gewählten Fensters erscheinen einheitlich schwarz oder weiß. Dies führt zu einer Optimierung des Bildkontrasts [164,204]. Häufig betrachtet werden Lungenfenster, Knochenfenster, und Weichteilfenster [164].

Entscheidender Nachteil der CT ist die Höhe der Strahlenexposition [164]. Ein Vergleich einer konventionellen Röntgen-Thorax-Aufnahme und einer CT-Thorax-Aufnahme zeigt bei der CT eine 100 mal höhere Strahlenbelastung [164]. Dementsprechend streng muss die Indikation durch einen fachkundigen Arzt gestellt werden [106,164]. Ganz allgemein formuliert steht dem Risiko der Strahlenexposition das Risiko der nicht durchgeführten Untersuchung gegenüber [7]. Auch bei der Dosisberechnung muss bedacht werden, dass eine bessere Bildqualität auf Kosten höherer Strahlendosen erreicht werden kann [106,162]. Es muss also ein Abwägen zwischen Strahlenbelastung und Bildqualität stattfinden, und der Nutzen muss stets das Risiko überwiegen [106,162].

Grundsatz des Handelns, und in Leitlinien sowie Gesetzgebung etabliert, ist das ALARA-Prinzip [7,106]. Das Akronym ALARA steht für „As Low As Reasonably Achievable“ und fordert die Strahlenbelastung so gering wie vernünftigerweise möglich zu halten, also ohne Einbuße der diagnostischen Genauigkeit [7,88,106]. Ansatzpunkte zur Strahlendosiseinsparung bei gleichbleibender Bildqualität sind daher von besonderem Interesse [7,137]. Beispielhaft zu

nennen sind die Einblendung des Nutzstrahlenkegels, wodurch eine Strahlenexposition außerhalb des Untersuchungsbereichs vermieden werden kann, die Anpassung der Spannung (in kV) in Abhängigkeit vom Körperdurchmesser und die Modulation der Strahlungsenergie (in mAS) während eines Scans bei unterschiedlichen Körperregionen sowie eine Verbesserung der Bildqualität durch eine Änderung des Rekonstruktionsalgorithmus [7,136,137,164]. Man unterscheidet bei der CT die gefilterte Rückprojektion und die iterative Rekonstruktion, wobei Letztere in der Lage ist, das Bildrauschen, welches normalerweise mit einer Dosisreduktion einherginge, durch rechenintensive Prozesse herauszufiltern [7,106,137,162].

2.2.2 Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Die PET ist eine Schnittbilduntersuchung aus dem Bereich der funktionellen Bildgebung und ist im Gegensatz zur CT, die die Morphologie darstellt, in der Lage, die physiologischen Vorgänge von Geweben darzustellen [68,164]. So eignet sich die PET unter anderem in der Tumordiagnostik zur genauen Differenzierung zwischen Tumor und dem umliegenden Gewebe [190]. Unter Zuhilfenahme sogenannter Tracer besitzt die PET die Fähigkeit, Stoffwechselfvorgänge und zelluläre Merkmale, z. B. Rezeptorbesatz, darzustellen und zu quantifizieren [164]. Dieses Verfahren wird bei fast allen nuklearmedizinischen Untersuchungen angewandt und als Tracerprinzip bezeichnet [164]. Tracer sind Radiopharmaka und bestehen aus einer Kombination eines Radionuklids und eines Trägerstoffs, der sich bestenfalls ausschließlich im Zielgewebe anreichert. So erreicht man eine hohe Gewebespezifität und verhindert, dass sich der Tracer in Geweben anreichert, die nicht dem Zielgewebe entsprechen [68]. Je nach Indikation stehen in der Nuklearmedizin verschiedene PET-Tracer zur Auswahl. Zur Darstellung der Prostata eignet sich beispielsweise ^{68}Ga -PSMA-11, das sehr spezifisch das Prostatakarzinom und dessen Metastasen detektieren kann [4,58]. Um allgemein Glukosemetabolismus darzustellen, eignet sich ^{18}F FDG, ein unspezifischer Tracer, der neben bösartigen Tumoren mit erhöhtem Glucosestoffwechsel auch gutartige Erkrankungen wie Entzündungsprozesse anzeigt [199].

Allgemein werden in der PET β^+ -Emitter eingesetzt, also Radionuklide, die Positronen freisetzen [68,164]. Im Gegensatz zu einem stabilen Atomkern besteht ein Positronenstrahler aus einem durch Protonenüberschuss destabilisierten Verhältnis aus Protonen und Neutronen. Durch diese Instabilität strahlt der Kern bei seinem Zerfall, dem β^+ -Zerfall, Positronen ab [68,164]. Beim neutronenarmen Radionuklid besteht der Positronenzerfall in der Umwandlung eines Protons in ein Neutron unter Emission eines Positrons und eines Neutrinos [199]. Das Positron wird im Gewebe stark abgebremst und trifft auf ein Elektron. Zusammen wird dieses Antiteilchen/Teilchen-Paar unter Aussendung zweier Photonen vernichtet. Man

spricht von Vernichtungsstrahlung oder Annihilationsstrahlung (lat. annihilare – zunichtemachen) [106,164]. Die entstandenen Photonen beziehungsweise γ -Quanten bewegen sich aufgrund der Impuls- und Energieerhaltung diametral auseinander und besitzen eine Energie von 511 keV [68,106]. Ein Detektorring im Inneren des Tomographen detektiert das nahezu zeitgleiche Auftreffen, die sogenannte Koinzidenz, der Photonen auf einer 180°-Ebene [58,106,164]. Damit lassen sich Rückschlüsse auf den Ort des β^+ -Zerfalls ziehen [106,164]. Wesentlicher Bestandteil dieser Detektoren sind die Szintillatorkristalle, Lichtsensoren und ein Rechner zur Bildverarbeitung [68,199]. Aus den Rohdaten werden anschließend über einen Algorithmus die PET-Bilder rekonstruiert [68]. Zur Verdeutlichung des oben beschriebenen Prinzips siehe **Abbildung 5**.

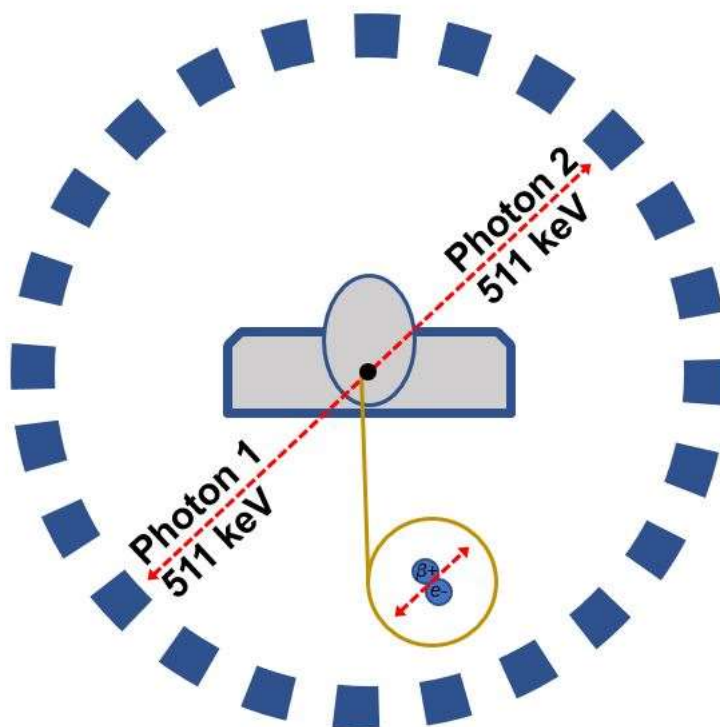


Abbildung 5 Funktionsweise eines PET. Beta+-Zerfall zur detaillierten Darstellung gelb umrandet

Die PET bietet auch die Möglichkeit, mithilfe der Berechnung des Standardized Uptake Value (SUV) quantitative Aussagen zur Anreicherung von Positronenstrahlern im Körper zu machen [23,58,114,205]. Es handelt sich beim SUV um die auf das Körpergewicht des Patienten normierte Aktivitätskonzentration in einer Region of Interest (ROI) in Bezug auf die injizierte Aktivität, unter der Annahme, dass sich der Tracer gleichmäßig im gesamten Körper verteilt hat [205]. Bei gleichmäßiger Aufnahme im ganzen Körper würde der SUV überall 1,0 betragen. Es handelt sich also um ein relatives Maß [129]. Ein erhöhter SUV in einer ROI spricht für eine

erhöhte metabolische Aktivität im entsprechenden Gewebe [170]. Der SUV berechnet sich nach folgender Formel [45]:

$$SUV = (\text{Aktivitätskonzentration}[Bq/g] \times \text{Körpergewicht}[g]) / \text{applizierte Aktivität}[Bq]$$

Verbreitete Größen der SUV-Messungen sind der maximale, der mittlere und der peak SUV [31]. Der Hauptvorteil bei der Verwendung des maximalen SUV (SUV_{max}) ist die Einfachheit der Messung. Aus diesem Grund ist es die am häufigsten verwendete Methode zur SUV-Berechnung [205]. Unter dem SUV_{max} versteht man den höchsten Einzelwert eines Voxels in der Region of Interest [58,114,205]. Der SUV_{max} kann ohne Interobserver-Variabilität berechnet werden und macht ihn in dieser Hinsicht zu einem sehr sicheren Parameter [98,114]. Ein wichtiger Nachteil der SUV_{max} -Berechnung ist die Beeinträchtigung durch Bildrauschen [31]. Da der Wert eines einzelnen Voxels Grundlage dieser Methode ist, besteht die Möglichkeit, dass Bildrauschen zu einer positiven Verzerrung bei der SUV_{max} -Messung und somit zu einer Überschätzung der Stoffwechselaktivität führt, die bei größerem Bildrauschen und größeren und intensiveren Läsionen stärker ausgeprägt ist [31,114].

Das mittlere SUV (SUV_{mean}) bildet einen Durchschnittswert, der über alle Voxel in der ROI gemittelt wird [31]. Der Vorteil von SUV_{mean} ist die geringere Anfälligkeit durch Bildrauschen. Dies führt zu einer besseren Test-Retest-Wiederholbarkeit [124]. Aufgrund von Inkonsistenzen bei der ROI-Definition ist die Interobserver-Variabilität bei SUV_{mean} größer als bei SUV_{max} [31]. Darüber hinaus können Nekrosebereiche innerhalb der Läsion die SUV_{mean} -Messung in Richtung eines falsch-niedrigen Wertes verfälschen [129].

Der SUV_{peak} wird berechnet, indem eine ca. 1,2 cm große Kugel (1 cm^3 Volumen) als ROI um die Region mit der meisten Traceraufnahme im Tumor platziert und aus diesem Volumen ein durchschnittliches SUV berechnet wird [205]. Dies kann mit der Lage des SUV_{max} übereinstimmen, ist aber nicht immer der Fall. Diese Methode ist von den PERCIST-Kriterien empfohlen [205]. Durch die Verwendung der heißesten Aufnahme-region im Tumor anstelle der gesamten Läsion wird die Einbeziehung von Nekrosebereichen vermieden, die bei Verwendung des SUV_{mean} die gemessene Aktivität verringern können [129]. Außerdem wird der SUV_{peak} weniger durch Bildrauschen beeinträchtigt als SUV_{max} , da er nicht von einem Voxel abhängt, sondern ein Mittelwert über einen größeren Bereich darstellt [31].

Die Unterschiede der einzelnen SUV-Messwerte sind zum besseren Verständnis in **Abbildung 6** abgebildet. Die Kombination von CT und PET ist die integrierte PET/CT. Hierbei werden die Vorteile beider Verfahren genutzt. Auf der einen Seite die CT, die Einblicke in die Anatomie und Morphologie gibt, auf der anderen Seite die PET, die Aufschluss über physiologische Abläufe gibt [21,50,164]. In einem Hybridgerät können beide Untersuchungen

nahezu zeitgleich durchgeführt und die Aufnahmen einander zugeordnet werden [164]. Dies ermöglicht einen intuitiveren Zugang zu den Befunden als die alleinige PET [181]. Durch die zusätzlichen Informationen, die die CT liefert, lässt sich die Zahl der nur unsicher zu beurteilenden Läsionen der PET reduzieren [79,152]. Metaanalysen konnten zeigen, dass die kombinierte PET/CT mit 95 % eine höhere Sensitivität bei ähnlicher Spezifität hatte als die isolierte PET (85 % Sensitivität) oder die isolierte CT (80 %) [64].

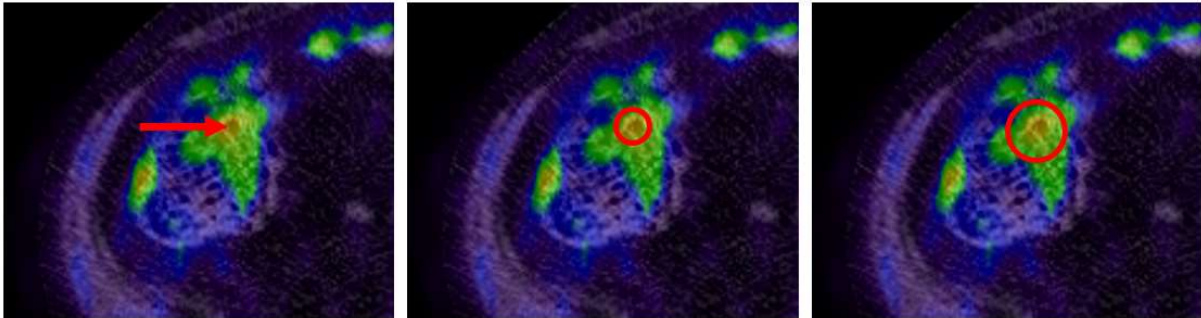


Abbildung 6 Schematische Darstellung der einzelnen SUV-Parameter. Von links nach rechts: SUV_{max} , SUV_{peak} und SUV_{mean} . Hohe SUV-Werte sind rot, niedrige SUV-Werte in Grün dargestellt. Der rote Kreis entspricht der Region of Interest (ROI)

Zu Beginn der Untersuchung wird eine Low-Dose-CT durchgeführt. Diese dient zur Erhebung der Daten für die Schwächungskorrektur der PET-Bilder [58,113,144,198]. Auch eine eingeschränkte Diagnostik sowie die anatomische Zuordnung der Traceranreicherungen im Patienten ist damit möglich [58]. Im Anschluss erfolgt die Akquisition der PET-Daten. Auch bei der PET/CT ist eine klare Indikationsstellung unter Berücksichtigung des Strahlenschutzes entscheidend. Die kombinierte PET/CT nimmt in der Reihe der bildgebenden Verfahren eine Sonderrolle ein, da sie verschiedene Aspekte einer Krankheit im Rahmen einer Untersuchung beleuchten und so wichtige Informationen liefern kann [144,164].

2.2.2.1 ^{18}F FDG PET in der Diagnostik

Die ^{18}F -Fluorodesoxyglukose(^{18}F -FDG)-PET/CT ist der am häufigsten eingesetzte PET-Tracer und beruht auf der Darstellung des Glukosemetabolismus [68,129]. Der Tracer ist dadurch vielseitig einsetzbar und findet unter anderem Anwendung in der Tumordiagnostik, in der Entzündungsdiagnostik, in der Neurologie oder der Kardiologie [9,12,174]. Die mit Abstand häufigste Indikation ist die Tumordiagnostik [119]: Durch die gesteigerte Proliferation der Tumorzellen und den dadurch erhöhten Energiebedarf kommt es zu einer Überexprimierung der Glukosetransporter (GLUT) und einer erhöhten Traceraufnahme [133,188]. Im Rahmen der Glykolyse wird ^{18}F -FDG statt Glukose in die Zelle aufgenommen und dort durch Hexokinasen phosphoryliert. Im Gegensatz zur Glukose kann das FDG in phosphoryliertem Zustand nicht weiter verstoffwechselt werden [62]. Das nächste Enzym in der Glykolyse, die Phosphohexose-Isomerase, benötigt für die Reaktion jedoch eine Hydroxylgruppe am C2-Atom. Somit ist FDG als FDG-6-Phosphat in der Zelle gebunden, welches weder für die

Phosphohexose-Isomerase noch für die Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase aus dem Pentose-Phosphatweg ein Substrat darstellt [129]. Bei im Vergleich zur Phosphorylierung sehr niedriger Dephosphorylierungsrate ist das Molekül in der Zelle praktisch eingeschlossen (Vergleiche **Abbildung 7B**). Dieser Zustand kann in der Bildgebung genutzt werden und wird als "metabolic trapping" bezeichnet [129]. Diese intrazelluläre Anreicherung ist proportional zum Glukosemetabolismus. Eine besonders stoffwechselaktive Struktur reichert dementsprechend mehr FDG an [62]. Diese lässt sich anschließend visualisieren und quantifizieren [129]. Diese Visualisierung ist in **Abbildung 7C** abgebildet.

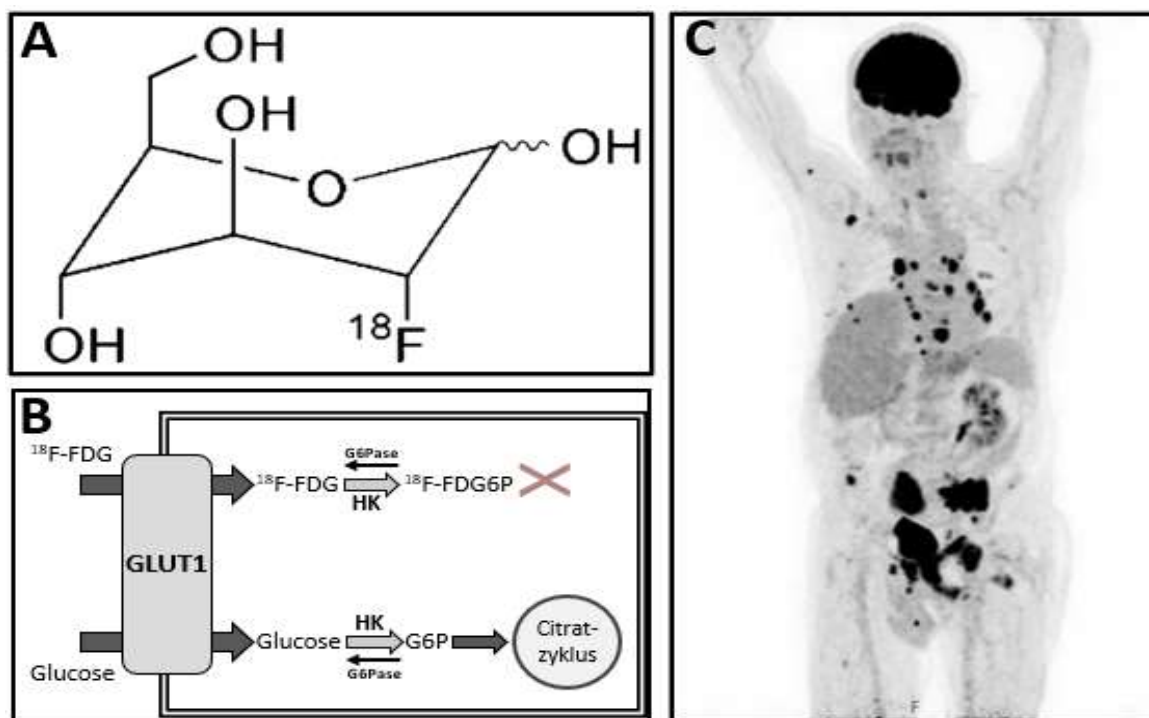


Abbildung 7 Strukturformel von ^{18}F -FDG (A), schematische Darstellung des "metabolic trapping" (B) und Minimal Intensity Projection (MIP) bei einer ^{18}F -FDG-PET/CT (C)

Während Tumore wie das Lymphom und das Lungenkarzinom einen hohen Glukosemetabolismus aufweisen, gibt es auch Tumore mit sehr wenig Glukosemetabolismus [39]. Beispielhaft sind hier das Prostatakarzinom und das muzinöse Adenokarzinom zu nennen [39]. Im Hinblick auf den niedrigen Glukosebedarf aufgrund des langsamen Wachstums des Prostatakarzinoms hat die ^{18}F -FDG-PET/CT sowohl im Staging als auch in der Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms einen geringen Stellenwert [15]. Ursächlich hierfür ist die Energiegewinnung der Prostatakarzinomzellen durch Lipide und andere energetische Moleküle, die einen niedrigen Glukosestoffwechsel aufweisen [49]. Im Vergleich zur unten beschriebenen ^{68}Ga -PSMA-PET/CT verfügt die ^{18}F -FDG-PET/CT über eine geringere Sensitivität bei der Ausbreitungsdiagnostik des Prostatakarzinoms [62]. Eine Zunahme der Sensitivität konnte bei Patienten mit hohen PSA-Werten und einem aggressiven Tumorwachstum gezeigt werden [182].

2.2.2.2 ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET in der Diagnostik

Das Prostataspezifische Membranantigen (PSMA), auch bekannt als Folathydrolase I und Glutamatcarboxypeptidase II, ist eines der Proteine, das in der Regel auf der Oberfläche von Prostatakarzinomzellen überexprimiert ist. Es handelt sich dabei um ein Typ-II-Glykoprotein und ist als Zielstruktur sowohl für die Therapie als auch die bildgebende Diagnostik geeignet [15,28,29]. Das PSMA besteht aus drei Komponenten: einem transmembranösen Teil sowie einer kleinen intrazellulären, N-terminalen und einer größeren extrazellulären C-terminalen Komponente, die über den transmembranösen Teil miteinander verbunden sind [27,67,86,100]. Der Aufbau des PSMA ist in **Abbildung 8** schematisch dargestellt. Trotz seines Namens ist PSMA nicht vollkommen spezifisch für Prostatazellen oder Prostatakrebs. Dies sollte bei der Interpretation der PSMA-basierten Bildgebung bedacht werden. Physiologischerweise wird PSMA auf der Oberfläche von Epithelzellen der Prostata, des Dünndarms, der renalen Tubuli und der Speicheldrüsen exprimiert [51,125,186,211]. Zudem wurde die PSMA-Expression des prostataspezifischen Membranantigens in der PET/CT bei einer Vielzahl von soliden, nicht-prostatistischen Malignomen beobachtet. PSMA gilt als geeigneter Marker für die maligne Transformation der Prostata [8,27,123,134,173]. So kann die Expression beispielsweise beim Prostatakarzinom und dessen Metastasen auf das 100- bis 1000-fache gesteigert sein [62,125,153,211]. Mit steigender Aggressivität des Tumors steigt auch die PSMA-Expression [58,62,153,211]. Des Weiteren konnte ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Gleason-Scores und der PSMA-Expression gezeigt werden [22,51,171]. Im Gegensatz dazu kann ein schlecht differenziertes Prostatakarzinom oder ein Prostatakarzinom mit neuroendokriner Differenzierung beide mit fehlender oder geringer PSMA-Expression bei der PSMA-gerichteten Bildgebung negativ erscheinen [211].

Durch seine Verankerung in der Zellmembran und die Fähigkeit, extrazellulär gebundene Liganden zu internalisieren, ist das PSMA ein attraktiver Ansatzpunkt für Bildgebung und Therapie [51,134,186,211]. Nach der Bindung des Radioliganden an die extrazelluläre Domäne des PSMA erfolgt die Clathrin-vermittelte Internalisierung [120,130]. Dadurch kommt es zu einer intrazellulären Anreicherung des Tracers in Endosomen, woraus im Rahmen der Bildgebung eine bessere Bildqualität und im Rahmen der Therapie eine höhere lokale Strahlendosis folgt [48].

Während der Entwicklung geeigneter PSMA-Tracer kamen in der Vergangenheit verschiedene Liganden zum Einsatz [4]. Aktuell hat sich das ⁶⁸Ga-PSMA-11 in der Diagnostik des Prostatakarzinoms etablieren können [2,58]. Grund dafür ist die im Vergleich zu anderen Tracern bessere Gewebepenetration, die hohe Bindungsaffinität zum PSMA und die höhere Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik [2–4,46].

Entsprechend der gemeinsamen Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Nuklearmedizin (EANM) und der Gesellschaft für Nuklearmedizin und molekulare Bildgebung (SNMMI) sind die Indikationen für den Einsatz der ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT die Tumorsuche bei biochemischem Rezidiv, das Primärstaging in gewissen Risikokonstellationen und das Staging vor und während einer PSMA-gerichteten Radioligandentherapie zur Kontrolle der PSMA-Expression der Tumorzellen [58].

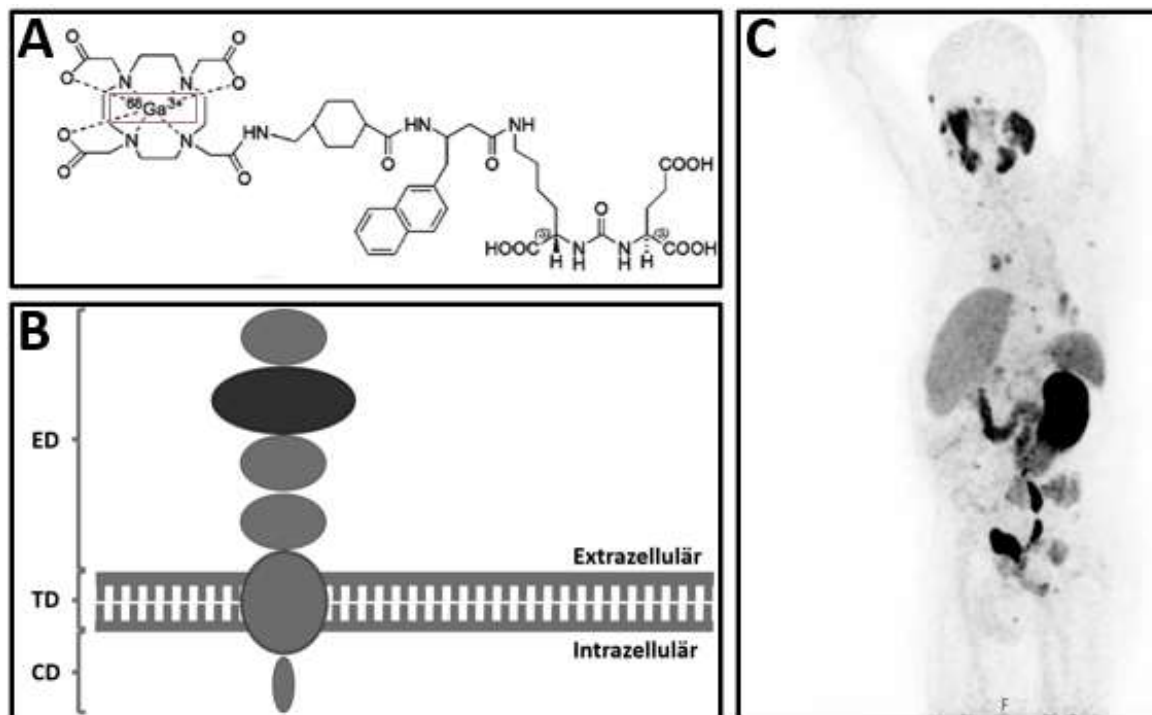


Abbildung 8 Strukturformel von ^{68}Ga -PSMA-11 (A), schematische Darstellung PSMA mit cytosolischer Domäne, transmembranöser Domäne und großer extrazellulärer Domäne (B) und Minimal Intensity Projection (MIP) bei einer ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT (C)

Bei spezifisch anreichernden Tracern wie dem ^{68}Ga -PSMA-11 ist der große Vorteil eine gute Tumor-zu-Hintergrund-Diskrimination [161]. Da der Tracer nur auf den tumorspezifischen Oberflächenmerkmalen anreichert und dementsprechend nicht auf umliegendem Gewebe, lassen sich Läsionen mit hoher Sensitivität detektieren [68]. Eine PET/CT mit radiomarkiertem PSMA zeigt beispielsweise bei der Suche nach Prostatakrebs-Metastasen eine höhere Genauigkeit als die Bildgebung mittels CT und Knochenszintigraphie [127]. Dadurch konnte das Therapie-Management dieser Patienten signifikant verändert werden [4,78]. Vor allem bei Patienten der mittleren und hohen Risikogruppe war der Nachweis von Lymphknotenbeteiligung in der PSMA-PET/CT besonders präzise [4,112,153]. Die Detektionsrate reichte von 64 % bei einem PSA-Wert von unter 2 ng/ml bis 97 %, wenn der PSA-Wert zum Zeitpunkt der PET/CT über 2 ng/ml lag im Vergleich zur histopathologischen Validation als Goldstandard [96]. Studien zeigten zudem einen Zusammenhang zwischen der PSA-Kinetik im Sinne einer kürzeren PSA-Verdopplungszeit und der positiven Befunde in der PSMA-PET bei Patienten mit biochemischem Rezidiv [138]. Rosar et al. konnten sogar zeigen,

dass der von der Ganzkörperbildgebung abgeleitete Parameter TLP (engl. total lesion PSMA) unabhängig vom PSA-Wert Aussagen über die Überlebenszeit treffen kann. TLP könnte in diesem Setting in Zukunft als differenzierterer Biomarker als das PSA angesehen werden [166].

2.2.3 Lutetium-177-PSMA-Radioligandentherapie

Äquivalent zum oben genannten PSMA-PET/CT richtet sich auch die PSMA-Radioligandentherapie gegen das prostataspezifische Membranantigen. Für therapeutische Zwecke können PSMA-Liganden mit hochenergetischen α - oder β -Strahlern markiert werden [100]. In diesem Zusammenhang existiert in der Nuklearmedizin der Begriff „Theranostics“, bei dem eine spezifische molekulare Zielstruktur wie das PSMA sowohl zu diagnostischen Zwecken als auch zu therapeutischen Zwecken eingesetzt werden kann [100]. Zunehmend häufig eingesetzter Tracer ist das ^{177}Lu -PSMA-617 [4]. Die physikalischen Eigenschaften des Lutetium-177 wie die Reichweite von 1,5 mm und die Halbwertszeit von 6,7 Tagen ermöglichen eine hohe und langandauernde Aktivität an Prostatakarzinomzellen, die umliegendes Gewebe schont [51]. Die vom Lutetium-177 emittierte γ -Strahlung wird zur Dosimetrie und Bildgebung genutzt [51]. Unter Dosimetrie versteht man die Berechnung der Strahlendosis für Gewebe und Organe. Sie dient der Überwachung der applizierten Dosis und der Therapieeffekte zur Erhebung optimaler Dosen bei geringen Nebenwirkungen [44].

Ist bildgebend eine erhöhte PSMA-Expression nachweisbar, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass Patienten von der Therapie mit ^{177}Lu -PSMA-617 profitieren [100]. Dementsprechend ist eine hohe PSMA-Expression Voraussetzung für den Beginn und den Erfolg der Lutetium-177-PSMA-Therapie. Ein Vorteil gegenüber der knochengerichteten Radionuklidtherapie, bei der der Ansatzpunkt ein veränderter Knochenstoffwechsel ist, ist der lokalisationsunabhängige tumorspezifische Ansatz des Pharmakons [89].

Bislang empfiehlt die S3-Leitlinie der DGU diese PSMA-gerichtete Radioligandentherapie Patienten im metastasierten kastrationsresistentem Stadium (mCRPC) als letzte Behandlungsoption nach Ausschöpfen der anderen therapeutischen Möglichkeiten [81,121,127,160,161]. Allerdings konnte die Sicherheit und Effektivität bereits in Studien belegt werden [161]. Eine prospektive Phase-II-Studie zeigte sogar eine Überlegenheit der PSMA-RLT im Vergleich zur etablierten Zweitlinien-Therapie mit dem Chemotherapeutikum Cabazitaxel bei weniger Nebenwirkungen [92]. In der prospektiven Phase-III-Studie, der VISION-Studie aus dem September 2021, konnte erstmalig eine Verlängerung des Überlebens gezeigt werden, wenn die Therapie mit ^{177}Lu -PSMA-617 zusätzlich zur Standardbehandlung durchgeführt wurde [175]. So ergab die statistische Auswertung einen Überlebensvorteil von vier Monaten in der ^{177}Lu -PSMA-617-Gruppe im Hinblick auf das Gesamtüberleben im

Vergleich zur Kontrollgruppe (15,3 Monate vs. 11,3 Monate) sowie eine Verlängerung des bildgebungsbasierten progressionsfreien Überlebens (8,7 Monate vs. 3,4 Monate) [175]. Diese wegweisende Studie zeigte zwar eine Zunahme unerwünschter Ereignisse in der Therapiegruppe, dies jedoch ohne Beeinträchtigung der Lebensqualität [175]. Außerhalb randomisiert kontrollierter Studien wie der VISION Study konnte die REALITY Study von Khreish et al. als Single-Center-Studie ein Überlebensvorteil auch in weiter fortgeschrittenem Krankheitsstadium zeigen. Selbst bei Vorliegen negativer prognostischer Faktoren wie dem Vorhandensein viszeraler Metastasen war die PSMA-RLT mit einem besseren Überleben assoziiert [110].

Die Nebenwirkungen der Therapie begründen sich auf der physiologischen PSMA-Expression in den entsprechenden Organen, da ein Teil der Strahlendosis auch an diese Organe abgegeben wird [4,51]. Beispielsweise kann es aufgrund der PSMA-Expression auf den Speicheldrüsen im Verlauf der Therapie zu Xerostomie kommen [4,51,100]. Weiterhin lassen sich Begleiterscheinungen wie Übelkeit und Fatigue sowie Veränderungen des Blutbildes im Sinne einer Anämie, Leukopenie oder Thrombozytopenie beobachten [51,100,161]. Diese Organe sind auch ein limitierender Faktor in der Höhe der Strahlendosis, die dem Patienten, ohne signifikante Strahlenschäden an Nicht-Zielorganen zu erzeugen, verabreicht werden kann [4,51]. Die Dosisbestimmung erfolgt anhand von Nebenwirkungsspektrum, Schwere der Erkrankung, Patientengewicht und Nierenfunktion [51].

Empfohlen werden bis zu sechs Zyklen im Abstand von mindestens sechs Wochen [51,100].

Abbildung 9 bietet eine Übersicht des Therapieschemas, unterteilt in ambulante und stationäre Untersuchung. Zur Evaluation des Therapieerfolgs kann der PSA-Spiegel dienen [4,100,161]. Patienten, die einen therapiebedingten PSA-Abfall hatten, überlebten signifikant länger als Patienten ohne [90,100]. Auch eine Kontrolle mittels ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT kann erfolgen [100].

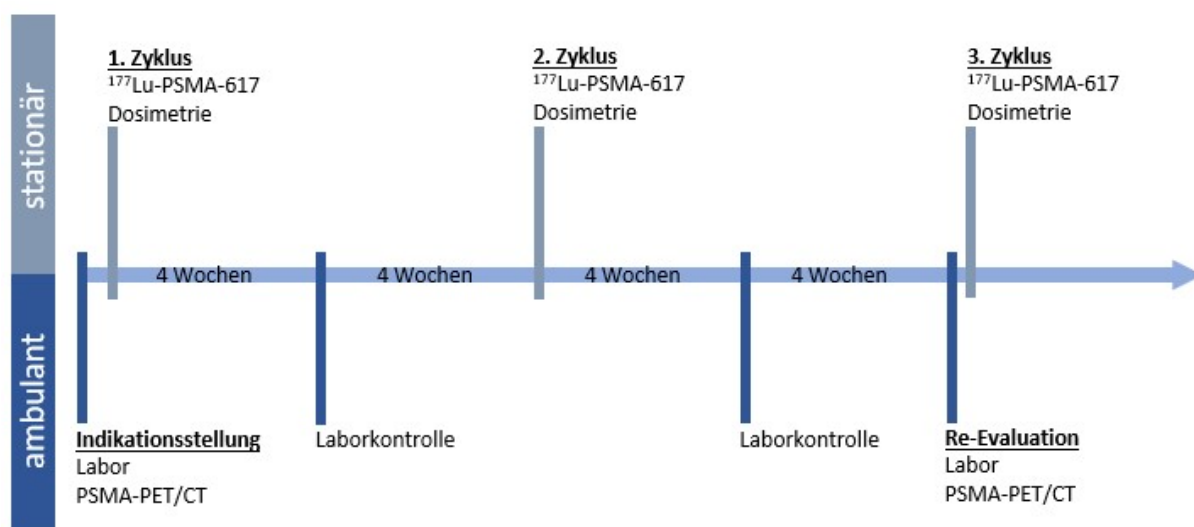


Abbildung 9 Schematische Darstellung der Therapie und Nachsorge bei PSMA-RLT nach [128]

2.3 Laborchemische Grundlagen

Im Folgenden werden von uns ausgewählte Laborparameter hinsichtlich ihrer biochemischen Grundlagen, laborchemischer Bedeutung im klinischen Alltag und ihrer Bedeutung im Rahmen eines Prostatakarzinoms erläutert.

2.3.1 Prostataspezifisches Antigen

Aufgrund seiner diagnostischen Bedeutung und seiner herausragenden Stellung als Verlaufskontrollparameter wurde das Prostataspezifische Antigen bereits im Abschnitt 2.1.3 ausführlich behandelt und wird hier nur der Vollständigkeit halber erneut erwähnt.

2.3.2 Neuronenspezifische Enolase

Bei der Neuronenspezifischen Enolase (NSE) handelt es sich um ein Isoenzym der Enolase. In der Glykolyse katalysiert die Enolase unter Wasserabspaltung die Reaktion von 2-Phosphoglycerat zu Phosphoenolpyruvat. Man unterscheidet die α -Enolase, die ubiquitär im menschlichen Körper vorkommt, die muskelspezifische β -Enolase und die Neuronenspezifische γ -Enolase [101]. Die Neuronenspezifische Enolase ist ein vorwiegend in Neuronen des Nervensystems und in neuroendokrinen Zellen vorkommendes Enzym [95]. Da NSE als Dimer vorliegt und als Homodimer aus den Untereinheiten γ/γ oder als Heterodimer aus den Untereinheiten α/γ besteht, wird synonym der Begriff γ -Enolase verwendet [95]. Die Expression von NSE tritt spät während der neuronalen Differenzierung auf, sodass sie ein wichtiger Hinweis für die neuronale Reifung ist [101]. Zu den endokrinen Geweben, in denen NSE vorkommt, zählen Schilddrüse, Pankreas und Hypophyse sowie deren Tumore [95].

Obwohl NSE nicht tumorspezifisch ist, sind die höchsten Werte bei Erwachsenen beim kleinzelligen Lungenkarzinom sowie bei Kindern mit Neuroblastom zu finden [95]. Sie eignet sich daher in erster Linie zur Verlaufskontrolle von neuroendokrinen Tumoren bzw. deren Rezidiverkennung [95]. Im Falle des kleinzelligen Lungenkarzinoms ist NSE aktuell der zuverlässigste Tumormarker in Hinblick auf Diagnose, Nachsorge und Prognose. Es zeigte sich eine Korrelation der Konzentration mit der Tumormasse, dem Ansprechen auf die Behandlung und der Anzahl der Metastasen [101].

Weitere Erhöhungen der NSE-Spiegel zeigten sich bei Karzinoiden, Teratomen, Phäochromozytomen sowie bei den nicht malignen, neurologischen Krankheitsbildern Guillain-Barré-Syndrom sowie der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit. Eine Besonderheit bietet die Diagnostik der Neuroblastome, bei der eine NSE-Bestimmung im Nabelschnurblut erste Möglichkeit bietet, die Diagnose beim Neugeborenen zu sichern [101].

Des Weiteren dient NSE als Indikator für die Prognose ischämischer Hirninfarkte und das Ausmaß des ischämischen Areals. Da NSE aus untergegangenen Neuronen freigesetzt wird, ist eine Korrelation von Infarktgröße und Höhe des NSE möglich [147,154]. Gleiches gilt für intrazerebrale Blutungen und traumatische Hirnverletzungen. In der internistischen Intensivmedizin ermöglicht NSE auch eine Beurteilung komatöser Patienten nach kardiopulmonaler Reanimation bei Herzkreislaufstillstand [101].

Im Falle eines PSMA-negativen / FDG-positiven Mismatch-Befundes in der PET/CT und die Möglichkeit der neuroendokrinen Differenzierung bietet sich NSE als Parameter an, ein solches Geschehen anzuzeigen. Nach Berruti et al. sind erhöhte NSE-Spiegel bei Patienten im hormonrefraktären Stadium mit einer schlechten Prognose verbunden [20]. Diese Ergebnisse wurden in einigen anderen Studien bestätigt. So fanden Kamiya et al. heraus, dass das Überleben bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom bei hohen NSE-Werten signifikant kürzer war [107]. Mit Augenmerk auf mögliche Lebermetastasierung berichteten Wang et al. von einem Zusammenhang zwischen hohen NSE-Konzentrationen und einem kürzeren Überleben von Prostatakarzinom-Patienten mit hepatischer Metastasierung [206].

2.3.3 Gamma-Glutamyltransferase

Bei der Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT) handelt es sich um ein nahezu ubiquitär vorkommendes membrangebundenes Enzym. Zu den Hauptaufgaben zählen der Aminosäuretransport über die Zellmembran und die Regulation des Glutathion-Stoffwechsels [71]. Die größte Menge des Enzyms kommt in der Leber vor. Hier wird der Transfer der γ -Glutamylreste durch die Zellmembran auf geeignete Akzeptoren katalysiert [71].

Neben der GOT und GPT ist die γ -GT als Serumparameter sämtlicher hepatobiliärer Erkrankungen etabliert [71]. Sie gilt in diesem Krankheitsspektrum mit Aktivitätserhöhungen von 95 % auch als sensitivster Marker [71]. Da es sich bei der γ -GT um ein Enzym handelt, das unter physiologischen Bedingungen in der Zellmembran fest verankert ist, sind bereits leichte Erhöhungen für einen Leberzellschaden hinweisgebend [87]. Der hohen Sensitivität steht aufgrund der Vielzahl an Einflussfaktoren eine geringe Spezifität gegenüber.

Die Höhe des Anstiegs lässt Rückschlüsse auf die Ätiologie der Erkrankung zu. Physiologische Zustände wie Schwangerschaft oder Knochenwachstum können eine leichte Erhöhung der Aktivität zur Folge haben. Die Langzeiteinnahme einiger Medikamente wie Phenytoin oder Barbiturate, aber auch weitverbreitete Medikamente wie das Phenprocoumon, können eine Erhöhung der γ -GT begünstigen [71]. Mäßige Erhöhungen sind typisch für alkoholtoxische Hepatitiden und Zirrhosen im Rahmen eines Alkoholabusus. Aber auch bei primären und sekundären Lebertumoren lassen sich solche γ -GT Erhöhungen messen. Die höchsten

Anstiege sind bei intrahepatischer oder posthepatischer Gallengangsobstruktion beschrieben [71].

In Studien konnte eine Korrelation zwischen der Höhe der Serum- γ -GT und dem Vorkommen kardiovaskulärer Ereignisse gezeigt werden. Es wird davon ausgegangen, dass durch die γ -GT entstehende reaktive Sauerstoffspezies aus dem Glutathion-Stoffwechsel dafür verantwortlich sind [146]. Weiterhin besteht eine Korrelation der zirkulierenden γ -GT mit der Höhe des CRP. Somit ist die γ -GT außerdem in der Lage, eine gesteigerte inflammatorische Aktivität anzuzeigen [126].

Kawakami et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass die γ -GT-Aktivität in Patienten mit Prostatakarzinom gegenüber Patienten mit benignem Prostatasyndrom signifikant erhöht war und somit ein möglicher Marker sein könnte, zwischen beiden Entitäten zu differenzieren. Damit einher ging die Frage, inwieweit auch andere Krebsformen damit differenziert werden können [108]. Da die γ -GT neben einer Erhöhung bei hepatischer Metastasierung auch eine hohe spezifische Aktivität beim Prostatakarzinom hat, wurde dieser Parameter in dieser Studie mit untersucht [71,108].

2.3.4 Alkalische Phosphatase

Die Alkalische Phosphatase (ALP) gehört zur Enzym-Gruppe der Phosphatspaltenden Esterasen, die organische Phosphorsäuremonoester hydrolytisch spalten [72]. Durch diese Hydrolyse entsteht anorganisches Phosphat, welches die Mineralisierung im Knochen fördert [202]. Ebenso wie die γ -GT handelt es sich bei der alkalischen Phosphatase um eine nahezu ubiquitär vorkommende Enzymgruppe. Wirkoptimum der alkalischen Phosphatase ist ein alkalisches Milieu (pH Optimum 9-10) [72].

Bei gesunden Menschen verteilt sich die Gesamtaktivität der ALP im Serum mit jeweils 40 – 50 % zu etwa gleichen Teilen auf die Leber und das Knochenskelett [84]. Die Alkalische Phosphatase ist ein Marker der osteoblastären Aktivität sowie der Knochenneubildung [84]. In klinischer Routine wird die ALP-Bestimmung demnach zur Diagnose und Identifizierung von skelettalen Erkrankungen durchgeführt [72]. Da ein erhöhter ALP-Wert mit erhöhter Osteoblastenaktivität einhergeht gilt die ALP als Indikator für Osteogenese [157]. Neben primären Erkrankungen des Skelettsystem dient die ALP aufgrund des hohen Anteils an Aktivität in der Leber außerdem der Diagnose maligner oder benigner Prozesse im hepatobiliärer Bereich [72]. Außerdem eignet sich die ALP-Bestimmung bei Fragestellung von Metastasierungen in den Knochen oder die Leber [72].

Die Bestimmung der Gesamt-ALP ist flächendeckend möglich und mit geringen Kosten verbunden [84]. Ihre Aussagekraft ist aufgrund des breiten Anwendungsspektrum bei

konkreten Fragestellungen jedoch begrenzt und bedarf in der Regel weiterer Zusatzbestimmungen [72,75]. Eine Steigerung von Sensitivität und Spezifität lässt sich durch Bestimmung der Knochenspezifischen ALP erreichen [65]. Bei der Knochenspezifischen ALP handelt es sich um ein Enzym, das in der Osteoklasten-Membran lokalisiert ist [84]. Durch die höhere Sensitivität scheint sie der Bestimmung der Gesamt-ALP bei Fragestellungen zum Knochenstoffwechsel überlegen zu sein. Nichtsdestotrotz zeigt sich auch hier noch eine Kreuzreaktivität mit der Leber-ALP von 16 % [65]. In Abwesenheit hepatischer Erkrankungen ist die Bestimmung der Gesamt-ALP ausreichend, da sich eine Erhöhung auf ossäre Prozesse zurückführen lässt [84].

Zur Beurteilung des Knochenumbaus wird bei Patienten mit Prostatakarzinom und dem Verdacht der ossären Metastasierung laborchemisch die alkalische Phosphatase als Biomarker herangezogen [84,139]. Gerade im Hinblick auf knochenspezifische Therapieverfahren und den Grad knochendominanter Filiarisierung beim Prostatakarzinom zeigt die ALP eine Überlegenheit gegenüber dem PSA-Wert, der ansonsten als wichtiger Richtwert und etablierter Verlaufsparemeter unter Therapie gilt [33,84].

2.4 Fragestellung

Eine adäquate PSMA-Expression ist für den Erfolg der PSMA-gerichteten Radioligandentherapie (PSMA-RLT) entscheidend und wird durch PSMA-gerichtete Positronen-Emissions-Tomographie (PET) / Computertomographie (CT) mit radioaktiv markierten PSMA-Liganden wie ^{68}Ga -PSMA-11 vor und während der Therapie überprüft. Trotz der vielversprechenden Ergebnisse der PSMA-RLT zeigen einige Patienten kein ausreichendes Ansprechen, und bei anderen mit anfänglich gutem Ansprechen kommt es im Verlauf der PSMA-RLT zu einer Aggravierung der Erkrankung. Einige dieser Patienten mit einer Verschlechterung der Erkrankung entwickeln Läsionen mit fehlender oder geringer PSMA-Expression, die jedoch mit zusätzlich durchgeführter FDG-PET/CT nachgewiesen werden können.

Solche sogenannte „Mismatch“-Befunde, also Läsionen mit intensivem Glukosestoffwechsel (in der ^{18}F -FDG-PET/CT), aber fehlender oder geringer PSMA-Expression (in der ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT), können durch PSMA-RLT nur unzureichend erreicht und beeinflusst werden und erfordern möglicherweise eine Änderung des Therapiemanagements. Bisher ist jedoch wenig über die Bedeutung und den Wert der Diagnose von Mismatch-Befunden während der Behandlung bekannt.

Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, ob zum einen serologische Prädiktoren für das Vorhandensein von PSMA/FDG-Mismatch-Befunden bei mCRPC-Patienten mit Aggravierung des Krankheitsgeschehens. Serologische Prädiktoren könnten die Vortestwahrscheinlichkeit für einen Mismatch-Befund erhöhen und damit einen spezifischeren Einsatz der FDG/PET-CT ermöglichen, was wiederum zusätzlichen Aufwand, zusätzliche Kosten und zusätzliche Strahlenbelastung reduziert. Zum anderen wurde untersucht, welche Auswirkungen Mismatch-Befunde auf die Überlebenszeit haben.

Mit diesen Erkenntnissen soll die Diagnostik und das therapeutische Vorgehen bei mCRPC-Patienten mit Mismatch-Befunden optimiert werden.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive monozentrische Studie an mCRPC-Patienten, die von Oktober 2015 bis August 2019 an die Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes für eine ^{177}Lu -PSMA-617-Radioliganden-Therapie überwiesen wurden oder dort eine solche erhielten und im Rahmen dessen eine duale PSMA- und FDG-PET/CT-Bildgebung zum Nachweis möglicher Mismatch-Befunde erhielten.

Entsprechend der Fragestellung wurden verschiedene Laborparameter als mögliche Mismatch-Prädiktoren evaluiert. Ausgewählt wurden das Prostataspezifische Antigen, die alkalische Phosphatase, die Gamma-Glutamyltransferase und die Neuron-spezifische Enolase, bei denen Veränderungen im Zusammenhang mit malignen Veränderungen im Körper belegt sind. Das PSA als Routinekontroll- und Reaktionsparameter [155], die alkalische Phosphatase (ALP), von der bekannt ist, dass sie bei ossärer Metastasierung erhöht ist [84], Gamma-Glutamyltransferase (γ -GT) als Kontroll-Parameter der durch Lebermetastasen beeinflussten Leberfunktion [210] und die Neuronenspezifische Enolase (NSE) als möglicher Parameter für die Differenzierung zu einem neuroendokrinen Typ von Prostatakarzinom [73]. Diese Laborwerte wurden zu zwei Zeitpunkten erhoben. Zum Zeitpunkt der FDG-PET/CT und zum Zeitpunkt einer Voruntersuchung 4 ± 1 Wochen vorher. Zur besseren Übersicht dient **Abbildung 10**. Zwischen den Werten wurde die relative Veränderung berechnet, um die Dynamik des Prozesses beurteilen zu können.

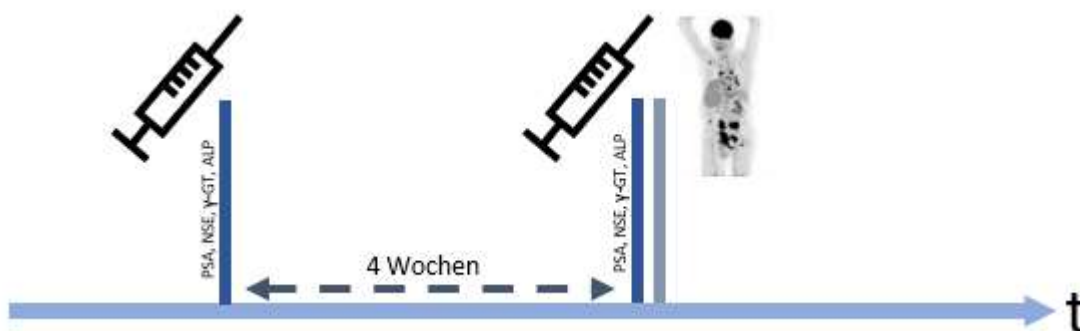


Abbildung 10 Zeitpunkte der Blutentnahme markiert durch eine Spritze und relevante Laborwerte, die PET/CT ist durch eine MIP gekennzeichnet

Um bei Patienten mit Verschlechterung der Erkrankung den Einfluss von Mismatch-Befunden auf die Überlebenszeit zu ermitteln, wurden in einem zweiten Teil der Arbeit die Überlebenszeiten von Patienten mit Mismatch-Befunden, mit denen von Patienten ohne Mismatch-Befunde verglichen. Zur Vermeidung eines möglichen Flare-Phänomens wurden in diesen Teil der Studie nur die Patienten aus dem ursprünglichen Kollektiv aufgenommen, die mindestens 2 Zyklen ^{177}Lu -PSMA-617-RLT erhielten. Diese Maßnahme erlaubte eine

Homogenisierung des Kollektivs. Innerhalb der Mismatch-Gruppe erfolgten zusätzlich weitere Analysen hinsichtlich möglicher Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die von Oktober 2015 bis August 2019 zur PSMA-RLT an die Einrichtung überwiesen wurden, in diesem Zeitraum im Abstand von vier Wochen eine duale Bildgebung bestehend aus PSMA-PET/CT und FDG-PET/CT erhielten, vollständige Laborwerte mit in 3.5. aufgeführten Laborparametern aufwiesen und keine Ausschlusskriterien vorlagen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit sekundären Malignomen, um eine Beeinträchtigung der Bildauswertung zu vermeiden. Eine detaillierte tabellarische Aufarbeitung der Ein- und Ausschlusskriterien bietet **Tabelle 1**.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde das ursprüngliche Kollektiv insofern angepasst, als dass Patienten aus dem ursprünglichen Kollektiv eingeschlossen wurden, die mindestens zwei Zyklen PSMA-RLT erhalten haben und deren Krankheitsverlauf sich unter Therapie verschlechtert hatte. Als Verschlechterung galt ein biochemischer Progress mit einem Anstieg des PSA-Wertes um mehr als 25 % gemäß PCWG3-Leitlinie [178], ein radiologischer Progress im Sinne einer auffälligen Bildgebung und ein klinischer Progress mit einer Verschlechterung der Symptomatik ohne radiologisches oder biochemisches Korrelat. Eine graphische Aufarbeitung der Ein- und Ausschlusskriterien beider Teile im Sinne einer flow-chart bietet **Abbildung 11**.

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Erster Studienteil	Patienten mit mCRPC	Sekundäre Malignome
	Zeitraum von Oktober 2015 – August 2019	
	Duale Bildgebung innerhalb 4 Wochen (PSMA-PET/CT und FDG-PET/CT)	
	Vollständige Laborwerte (PSA, NSE, γ -GT, ALP)	
Zweiter Studienteil	Mindestens zwei Zyklen PSMA-RLT	Störung der Bildinterpretation (z. B. Entzündungen, Paravasat, Knochenmarksaktivierung)
	Progress unter Therapie	

Tabelle 1 Ein- und Ausschlusskriterien

3.3 Patienten und Ethik

Von insgesamt 167 mCRPC-Patienten, die an der Klinik für Nuklearmedizin in Homburg von Oktober 2015 bis August 2019 für eine PSMA-RLT überwiesen wurden oder eine PSMA-RLT

erhielten, konnten entsprechend oben genannter Kriterien letztendlich n=66 Patienten eingeschlossen werden. 71 der ursprünglich 167 Patienten verfügten über eine duale Bildgebung bestehend aus FDG-PET/CT und PSMA-PET/CT. 69/71 Patienten wiesen die zu untersuchenden Laborwerte (PSA, NSE, γ -GT, ALP) auf. Drei Patienten wurden wegen sekundärer Malignome aufgeschossen, sodass letztendlich 66 Patienten in die Studie eingeschlossen werden konnten.

Charakteristik	Erster Studienteil n=66	Zweiter Studienteil n=29
Alter [a]	69 (45-89)	70 (51 - 88)
PSA [ng/dl]	70 (0.3 - 4742)	205 (37 - 4742)
Zeit ab der Erstdiagnose [a]		
≤2	18 (27.3%)	8 (28%)
>2 - ≤5	20 (30.3%)	11 (38%)
>5	28 (42.4%)	10 (34%)
Vorangegangene Therapie		
Prostatektomie	29 (44%)	14 (48%)
Radiatio	39 (59%)	14 (48%)
ADT	66 (100%)	29 (100%)
Enzalutamid	50 (76%)	25 (86%)
Abiraterone	47 (71%)	24 (83%)
Docetaxel	37 (56%)	20 (69%)
Cabazitaxel	24 (36%)	13 (45%)
Radium 233	7 (11%)	4 (14%)
ECOG PS vor dem ersten Zyklus		
0	18 (27%)	8 (28%)
1	41 (62%)	17 (59%)
2	5 (8%)	3 (10%)
3	2 (3%)	1 (3%)
Metastasierung		
Knochen	60 (91%)	28 (97%)
Lymphknoten	49 (74%)	20 (69%)
Leber	29 (44%)	11 (38%)
Lunge	10 (15%)	5 (17%)

Die Daten werden als n (%) oder Median (Bereich) angegeben.

Abkürzungen: PSA = prostataspezifisches Antigen, ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ADT = Androgendeprivationstherapie

Tabelle 2 Patientencharakteristika

Die Daten werden als n (%) oder Median (Bereich) angegeben.

Abkürzungen: PSA = prostataspezifisches Antigen, ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ADT = Androgendeprivationstherapie

Von diesen 66 Patienten erhielten n=14/66 eine PSMA-PET/CT und eine FDG-PET/CT im Rahmen eines Therapiescreenings vor dem beabsichtigten Beginn einer PSMA-RLT oder im Verlauf einer PSMA-RLT (n=52/66). Das mittlere Alter der Patienten betrug 69 Jahre [45 – 89 Jahre]. Alle Patienten erhielten mehrere Vorbehandlungen inklusive operativer, strahlentherapeutischer, pharmakologischer und chemotherapeutischer Verfahren. Der ECOG-Punktwert (Eastern Cooperative Oncology Group) der Patienten lag bei einem Großteil der Patienten bei 0 oder 1 (89 %). Es zeigte sich eine sehr heterogene Metastasierung mit einem Schwerpunkt im Bereich der Knochen. Detaillierte Informationen zu den Vorbehandlungen und den Patientencharakteristika sind in **Tabelle 2** in der zweiten Spalte dargestellt.

Für den zweiten Teil der Studie wurden von oben genannten 66 Patienten nur die Patienten eingeschlossen, die die Mindestanzahl von zwei Zyklen erhalten hatten. 28 von diesen hatten zu diesem Zeitpunkt keinen oder nur einen Zyklus PSMA-RLT erhalten. Von den verbleibenden 38 Patienten konnten letztendlich 29 eingeschlossen werden. Die Patienten erhielten im Median 4 Zyklen (Bereich: 2 – 10 Zyklen) von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-RLT, bevor eine kombinierte ¹⁸F-FDG- und ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET-Bildgebung durchgeführt wurde. Detaillierte Informationen zu den Patientenmerkmalen sind ebenfalls in **Tabelle 2** in der dritten Spalte aufgeführt. Ein Fließdiagramm zur Verdeutlichung der Ein- und Ausschlusskriterien zeigt **Abbildung 11**.

Die PSMA-RLT wurde in allen Fällen im Rahmen des "compassionate use" gemäß §13 (2b) des deutschen Arzneimittelgesetzes durchgeführt. Alle Patienten wurden im Rahmen eines prospektiven Patientenregisters (REALITY-Studie, NCT04833517) behandelt. Die Patienten

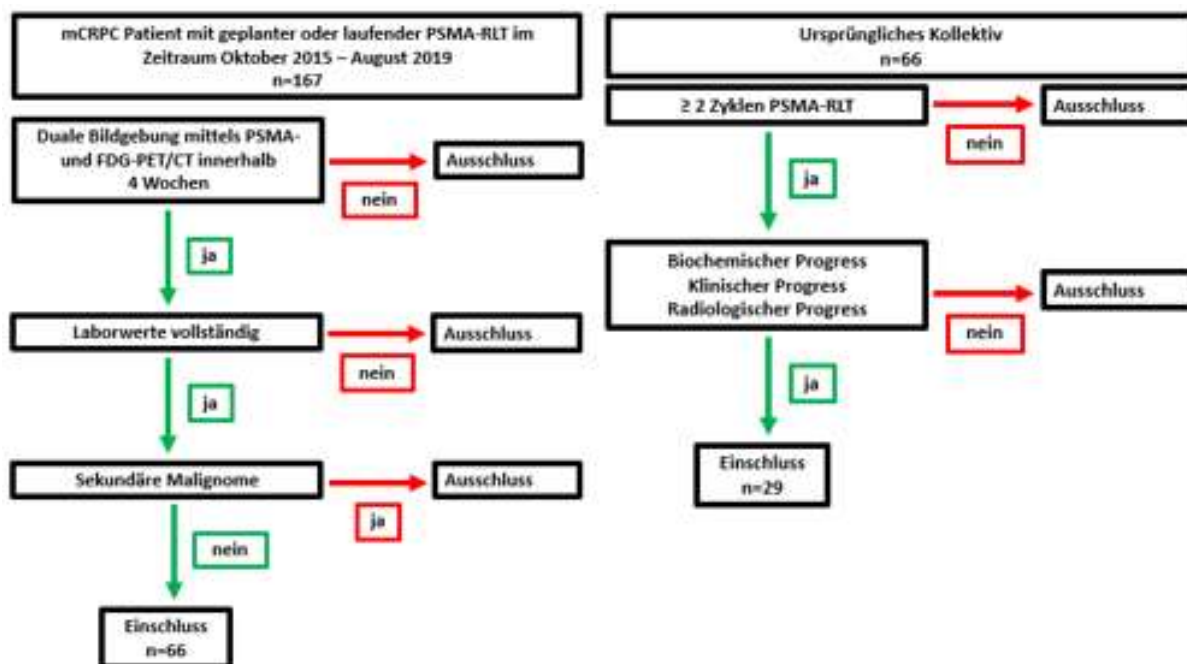


Abbildung 11 Ein- und Ausschlusskriterien

gaben ihr schriftliches Einverständnis, nachdem sie ausführlich über die Risiken und möglichen Nebenwirkungen dieser Intervention informiert worden waren. Außerdem erklärten sich die Patienten gemäß der Deklaration von Helsinki mit der Nutzung und Veröffentlichung der gewonnenen Daten in anonymisierter Form im Rahmen wissenschaftlicher Arbeiten einverstanden. Oben genannte Studie wurde von der lokalen Ethikkommission genehmigt (Genehmigungsnummer 140/17, 13. Juli 2017).

3.4 PET-Erfassung und -Analyse

Appliziert wurde ^{68}Ga -PSMA-11 und ^{18}F -FDG intravenös als Bolusinjektion. Die mittlere Zeit zwischen beiden PET/CT-Scans betrug $7,3 \pm 10,7$ Tage (95 % Konfidenzintervall des Mittelwertes). In diesem Kollektiv wurde im ersten Studienteil für die PET-Bildgebung eine mittlere Aktivität von $124,1 \pm 14,4$ MBq ^{68}Ga -PSMA-11 und $268,6 \pm 28,7$ MBq ^{18}F -FDG verabreicht. Im Anschluss daran erhielten alle Patienten eine 500 ml-Infusion 0,9 % NaCl. Vor der Verabreichung von FDG wurde der Nüchtern-Blutzuckerwert ermittelt. Diese betrug im Mittel $98,1 \pm 17,3$ mg/dl. Die mittlere Aufnahmezeit betrug für ^{68}Ga -PSMA-11 nach dem Standardverfahren für die Prostatakrebs-Bildgebung [58] etwa 60 Minuten ($61,8 \pm 6,6$ min) und 90 Minuten ($91,6 \pm 8,7$ min) für FDG, entsprechend dem Standardverfahren und der deutschen Richtlinie für die Tumorbildgebung [26]. Vor der Datenerfassung wurde allen Patienten empfohlen, ihre Blase zu entleeren. Es wurden keine Diuretika verabreicht.

Alle PET/CT-Scans wurden mit einem Biograph 40 mCT PET/CT-Scanner (Siemens Medical Solutions, Knoxville, TN, USA) mit Akkreditierung der EANM Research Ltd. durchgeführt. Die PET-Erfassung wurde vom Scheitel bis zur Mitte des Femurs mit einer Erfassungszeit von 3 Minuten (^{68}Ga -PSMA-11) bzw. 2 Minuten (^{18}F -FDG) pro Bettposition durchgeführt. Eine Bettposition umfasst ein sogenanntes extended field-of-view (EFOV) von 21,4 cm. Die Arme des Patienten wurden, soweit dies für die Dauer der Untersuchung toleriert wurde, standardmäßig nach oben gelagert. Die PET-Datensätze wurden mit einem iterativen 3-dimensionalen OSEM-Algorithmus (ordered subset expectation maximization) (3 Iterationen; 24 Subsets) mit Gaussfilterung und einer Schichtdicke von 5 mm rekonstruiert. Es wurden Zufallskorrektur, Zerfallskorrektur, Streuabschwächung und Abschwächungskorrektur angewendet.

Die CT wurde in Low-Dose-Technik mit einer Röntgenröhrenspannung von 120 keV und einer Modulation des Röhrenstroms durch Anwendung von CARE Dose4D mit einem maximalen Röhrenstrom-Zeit-Produkt von 30 mAs durchgeführt. Alle PET/CT-Datensätze wurden mit zertifizierter Analysesoftware (Sectra PACS - Sectra Medical Systems GmbH, Köln, Deutschland) visuell analysiert. FDG und PSMA-PET/CT wurden gleichzeitig von drei erfahrenen Ärzten (mindestens 5 Jahre Erfahrung in der PET-Bildgebung) befundet.

Ein Mismatch-Befund wurde definiert als Metastasierung mit auffälliger FDG-Aufnahme und keiner oder wesentlich weniger übereinstimmender PSMA-11-Aufnahme in der visuellen Analyse der Bilder. Die Entscheidung für einen Mismatch-Befund wurde im Konsens aller befundenden Ärzte getroffen. Typische entzündliche Veränderungen auf dem ^{18}F -FDG-PET/CT (z. B. entzündliche Veränderungen in der Lunge, reaktiv-entzündliche Lymphknoten) wurden nicht berücksichtigt.

Eine detaillierte Erläuterung des Algorithmus zur Quantifizierung des metabolischen Tumorumfangs wird in Kapitel 3.7. aufgeführt.

3.5 Blutparameter

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie wurden in dieser Analyse ausgewählte Serumparameter als Mismatch-Prädiktoren evaluiert, die in dieser Kohorte routinemäßig bestimmt wurden. Somit wurden die unter 2.3 eingehend beschriebenen Parameter (PSA, NSE, γ -GT, ALP) als Indikatoren für das Auftreten von FDG/PSMA-Mismatch-Befunden im PET/CT evaluiert.

Die Absolutwerte wurden bei allen 66 Patienten getestet. Zusätzlich konnten bei 55/66 Patienten (83,3 %) relative Veränderungen (Δ PSA, Δ NSE, $\Delta\gamma$ -GT, Δ ALP) über einen Zeitraum von 4 ± 1 Wochen vor der FDG-PET/CT analysiert werden, um Rückschlüsse auf die Dynamik des Geschehens zu ziehen. In 11/66 Fällen (16,7 %) waren keine Labordaten aus früheren Blutproben verfügbar.

3.6 Statistische Analyse und Scoring System

Um die zu untersuchenden Werte auf Normalverteilung zu überprüfen, wurde der Shapiro-Wilk-Test durchgeführt. Da alle Parameter nicht-normalverteilt waren, wurde für die statistische Analyse und zur Bestimmung signifikanter Unterschiede der Mann-Whitney-U-Test angewandt, ein nicht-parametrisches Testverfahren zum Vergleich zweier Gruppen. Dabei wurde bei allen angewendeten Test-Verfahren ein p-Wert $<0,05$ als statistisch signifikant erachtet. Für die Berechnung der statistischen Power des Mann-Whitney-U-Tests berechneten wir die Effektgröße; Werte über 0,5 wurden als starke Effektgröße angesehen.

Für jeden Parameter, der sich als statistisch signifikant erwies, wurde zur Findung des optimalen Grenzwertes eine Analyse der Receiver Operating Characteristics (ROC) durchgeführt und ein Cutoff-Punkt unter Verwendung des Maximalwertes des Youden-Index bestimmt. Der Youden-Index berechnet sich aus der Addition der Sensitivität und der Spezifität-1 eines Wertes. Der maximale Wert dieser Addition ist als Cutoff-Punkt gut geeignet.

Darüber hinaus wurde ein Scoring-System eingeführt, das alle signifikanten Parameter kombiniert. Dieses Scoring-System wurde für eine einfache klinische Anwendung und auf der Grundlage einer Sensitivitäts-Spezifitäts-Analyse konstruiert. Ziel war es, durch die Kombination der Werte im Rahmen eines Scoring-System die Aussagekraft und Genauigkeit im Vergleich zu den Einzelwerten zu verbessern.

Zur Statistischen Analyse wurde das Programm IBM SPSS Statistics Version 25 (IBM Deutschland GmbH, Ehningen, Deutschland) genutzt.

3.7 Berechnung des Tumervolumens

Für jede detektierte Mismatch-Läsion wurde der maximale standardisierte Uptake (SUV_{max}) gemessen und das metabolische Tumervolumen (engl. metabolic tumor volume, MTV) sowie die totale Glukoseaufnahme (engl. total lesion glycolysis, TLG) quantifiziert. Es handelt sich hierbei um etablierte Parameter der ^{18}F -FDG-PET/CT-Bildgebung [24,74]. Alle PET-Quantifizierungen wurden mit Syngo.via VB 40 (Siemens Medical Solutions, Knoxville, TN, USA) durchgeführt. Das MTV wurde durch präzise Segmentierung unter Verwendung eines individuellen Schwellenwerts (engl. threshold, TS) berechnet, wie von Schaefer et al. beschrieben [176]. Dieser Algorithmus wurde für die präzise PET-basierte volumetrische Analyse entwickelt. Hierbei wird der SUV_{mean} einer 70 % SUV_{max} -Isokontur der jeweiligen Tumorkläsion und des die Tumorkläsion umgebenden Hintergrunds verwendet, um einen individuellen TS, der für das Auto-Contouring des Tumervolumens verwendet wird, zu berechnen. Der Hintergrund (engl. background, BG) wurde durch Einzeichnen einer „region of interest“ in das Zielgewebe und Bestimmen des SUV_{mean} ebendort ermittelt. Die erforderlichen systemspezifischen Kalibrierungsparameter, die im Algorithmus verwendet werden, wurden durch interne Phantommessungen ermittelt [176]. Der Algorithmus von Schaefer et al. ist in **Abbildung 12** bildlich verdeutlicht.

Das TLG jeder Läsion wurde als Produkt aus dem MTV und dem jeweiligen SUV_{mean} berechnet. Das metabolische Tumervolumen aller Mismatch-Läsionen (MTV_m) wurde als die Summe der MTV aller Mismatch-Metastasen definiert. Analog dazu wurde die gesamte Läsions-Glykolyse aller Mismatch-Läsionen (TLG_m) als die Summe der TLG aller Mismatch-Metastasen definiert.

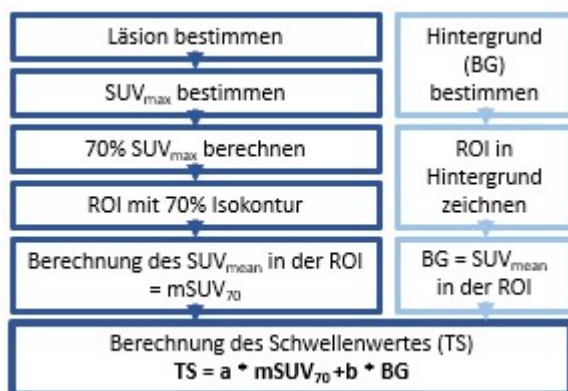


Abbildung 12 Algorithmus zur Bestimmung des metabolischen Tumervolumens. SUV = standardized uptake value; ROI = region of interest; BG = background; TS = threshold

3.8 Überlebenszeitanalysen

Zur Analyse der Gesamtüberlebens (engl. overall survival, OS) wurden im zweiten Teil der Studie Kaplan-Meier-Kurven erstellt.

Das OS wurde definiert als das Intervall zwischen dem Beginn der PSMA-RLT beziehungsweise der Durchführung der FDG-PET/CT und dem Auftreten eines der folgenden Ereignisse: Tod aus beliebiger Ursache, dem letzten Studienbesuch oder dem Beginn einer anderen Behandlung (z. B. Chemotherapie). Der Stichtag für die Nachbeobachtung war der 30. April 2021. Zusätzlich wurden innerhalb der Mismatch-Gruppe die Patienten nach Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Lebermetastasen sowie nach dem Medianwert der von der ^{18}F -FDG-PET abgeleiteten Parameter (SUV_{mean} , TLG, MTV) in Gruppen eingeteilt. Da die Stichprobengröße zu gering war, um einen zuverlässigen optimalen Cut-off-Wert abzuleiten, wurden die Medianwerte als Cut-off-Werte verwendet. Es wurde eine Cox-Regression für die univariate Analyse zwischen dem OS (ab dem Zeitpunkt der Diagnose von Mismatch-Läsionen) und den von ^{18}F -FDG-PET abgeleiteten Parametern durchgeführt. Zur Überprüfung einer Abhängigkeit wurde zwischen den von der ^{18}F -FDG-PET abgeleiteten Parametern und den PSA-Serumspiegeln eine Korrelation mit dem Spearman-Rangkorrelationstest berechnet.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der Mismatch-Diagnostik

Die Auswertung der Daten der 66 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, ergab einen Anteil von 41/66 (62 %) Patienten mit mindestens einem FDG/PSMA-Mismatch-Befund in der PET/CT, wohingegen bei 25/66 (38 %) der untersuchten Patienten keine Mismatch-Läsionen vorlagen.

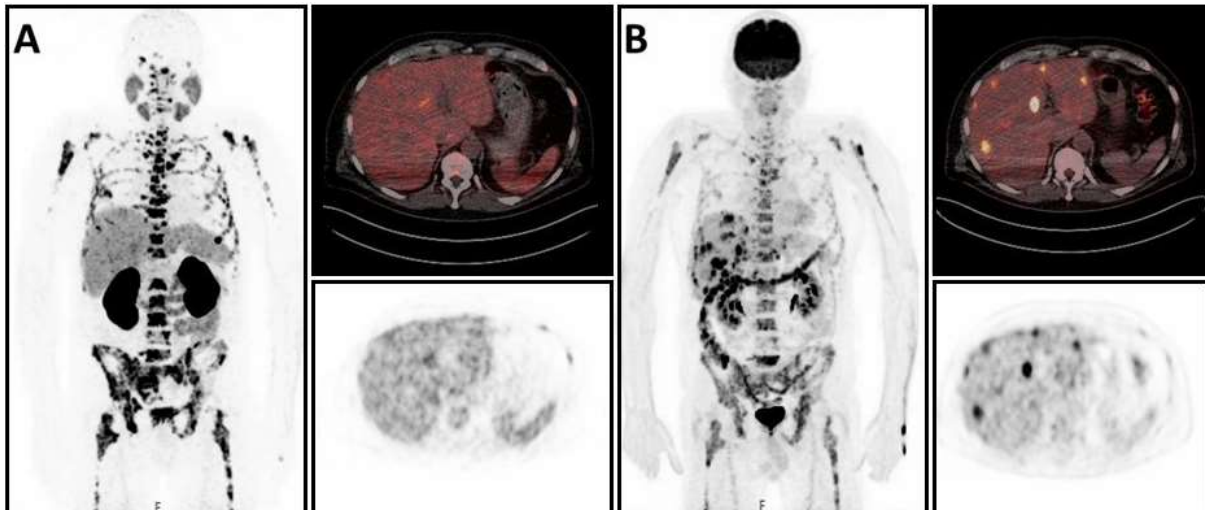


Abbildung 13 Patient mit hepatischem Mismatch-Befund. Maximale Intensitätsprojektion (MIP), sowie exemplarische Transversalschnitte der PET/CT und PET-Daten von ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT (A) und von ^{18}F -FDG-PET/CT (B)

Es wurden insgesamt 390 Mismatch-Läsionen festgestellt: Mit 211 Läsionen befand sich ein Großteil dieser Befunde im Knochenskelett (bei 24/41 Patienten), 62 Mismatch-Befunde zeigten sich in Lymphknoten (bei 21/41 Patienten), 100 in der Leber (bei 20/41 Patienten), 4 in der Lunge (bei 1/41 Patienten) und 13 an anderen Lokalisationen (bei 9/41 Patienten).

Abbildung 13 zeigt beispielhaft ein Patient mit multiplen Mismatch-Befunden in der Leber. Bei Gegenüberstellung beider Bilder ist die intensive hepatische Tracer-Mehranreicherung in der FDG-PET/CT (B) im Vergleich zur PSMA-PET/CT (A) deutlich zu sehen.

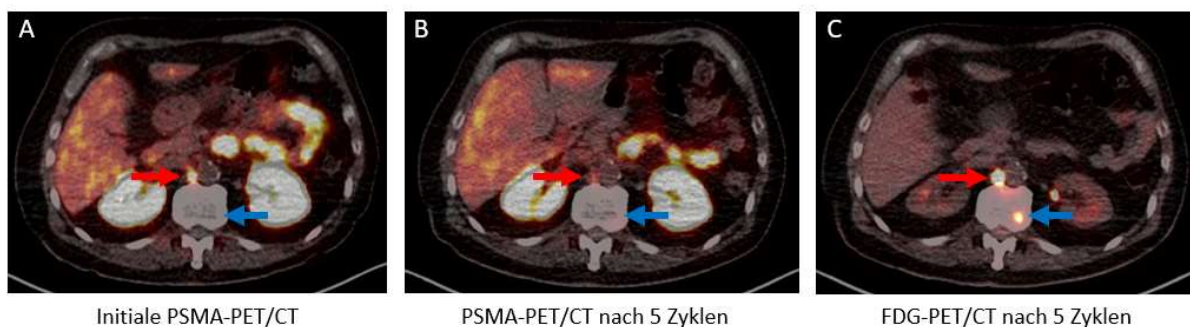


Abbildung 14 Beispiel für zwei Mismatch-Läsionen, die nach 5 Zyklen PSMA-RLT entdeckt wurden: eine intensiv PSMA-positive (roter Pfeil) und eine nicht identifizierbare (blauer Pfeil) Läsion auf der initialen ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT als Ausgangsbefund vor der PSMA-RLT (A). ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT (B) und ^{18}F -FDG-PET/CT (B) nach 5 Zyklen PSMA-RLT mit deutlichem ^{18}F -FDG/ ^{68}Ga -PSMA-11-Mismatch in beiden Läsionen

Eine weitere Analyse innerhalb der Mismatch-Gruppe zeigte, dass bei 13/41 (32 %) Patienten der Mismatch-Befund (121/390 Mismatch-Läsionen) bereits bei der Erstuntersuchung vor dem geplanten Beginn der PSMA-RLT festgestellt, während bei den übrigen 28/41 (68 %) Patienten der Mismatch-Befund (269/390 Mismatch-Läsionen) erst im Verlauf der PSMA-RLT diagnostiziert wurde, nachdem sie im Mittel 4 ± 2 Zyklen PSMA-RLT erhalten hatten. Vergleicht man diese 269 im Verlauf entstandenen Mismatch-Läsionen mit der anfänglichen PSMA-PET/CT vor Beginn der PSMA-RLT als Ausgangswert, so waren 29/269 (11 %) anfänglich intensiv PSMA-positiv, 52/269 (19 %) waren mäßig PSMA-positiv und die Mehrheit, 188/269 (70 %), war in der anfänglichen PSMA-PET/CT nicht identifizierbar. Als exemplarisches Beispiel für den zeitlichen Verlauf von zwei Mismatch-Läsionen dient **Abbildung 14**. Sie zeigt eine PSMA-positive (roter Pfeil) und eine nicht identifizierbare Läsion (blauer Pfeil) auf der ursprünglichen PSMA-PET/CT (A). Nach fünf Zyklen zeigt sich in der PSMA-PET/CT (B) eine reduzierte Traceraufnahme im Bereich der ehemals PSMA-positiven Läsion, wohingegen die Läsion in der FDG-PET/CT eine intensive Traceraufnahme zeigt (C). Als zweite Läsion wird erstmalig auch eine ausschließlich FDG-positiv Mismatch-Läsion sichtbar.

4.2 Ergebnisse der Laborwert-Analyse

Die Auswertung der Laborergebnisse mittels Mann-Whitney-U-Test zeigte folgende Ergebnisse: Die NSE-Serumspiegel ($55,4 \pm 44,6 \mu\text{g/l}$ vs. $18,5 \pm 8 \mu\text{g/l}$, $p < 0,001$) waren in der Mismatch-Gruppe signifikant höher als in der Nicht-Mismatch-Gruppe. Für die Serumparameter PSA ($p = 0,424$), und ALP ($p = 0,937$) konnten keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden. Im Hinblick auf die Dynamik des Geschehens zeigte sich ein identisches Bild. Für ΔPSA ($p = 0,417$) und ΔALP ($p = 0,611$) konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der Mismatch- und der Non-Mismatch-Gruppe gezeigt werden, wohingegen sich ΔNSE ($93,8 \pm 124,5 \%$ vs. $2,9 \pm 39,5 \%$, $p < 0,001$) zwischen beiden Gruppen signifikant unterschied. In einer Subgruppenanalyse innerhalb der Patienten mit Lebermetastasen (29/66), hatten 20/29 mindestens einen Mismatch-Befund in der Leber. Bei Patienten mit Lebermetastasen zeigten $\gamma\text{-GT}$ ($p = 0,773$) und $\Delta\gamma\text{-GT}$ ($p = 0,971$) ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen der Mismatch- und der Non-Mismatch-Gruppe. Für NSE und ΔNSE betrug die Effektgröße 0,70 und 0,59, die als stark angesehen wurden. Zusammenfassende Statistiken der Daten sind in **Tabelle 3** dargestellt.

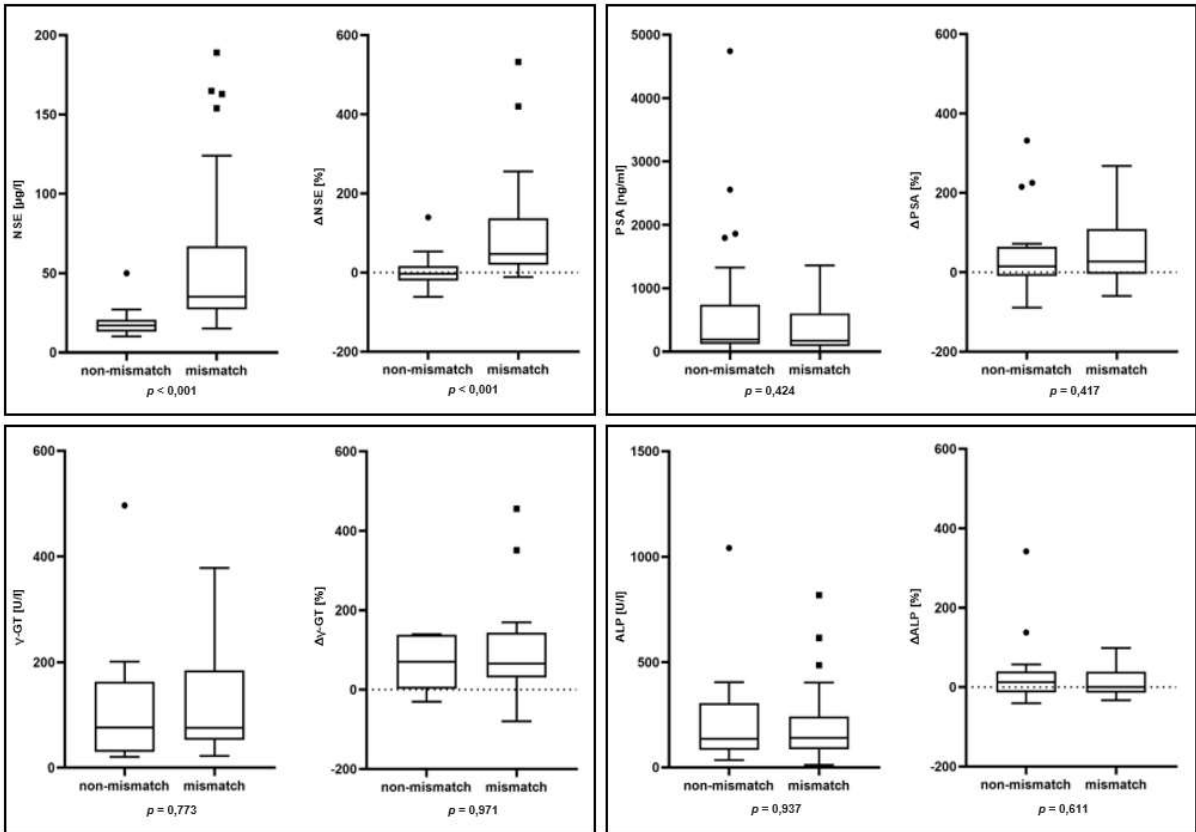


Abbildung 15 Vergleich der Serumwerte sowie der relativen Veränderungen von NSE (oben links), PSA (oben rechts) und ALP (unten rechts) zwischen allen Mismatch- und Non-Mismatch-Patienten. Vergleich der Serum- γ -GT sowie der relativen Veränderung (unten links) von Patienten mit Mismatch- und Non-Mismatch-Lebermetastasen. Extreme Ausreißer sind nicht dargestellt

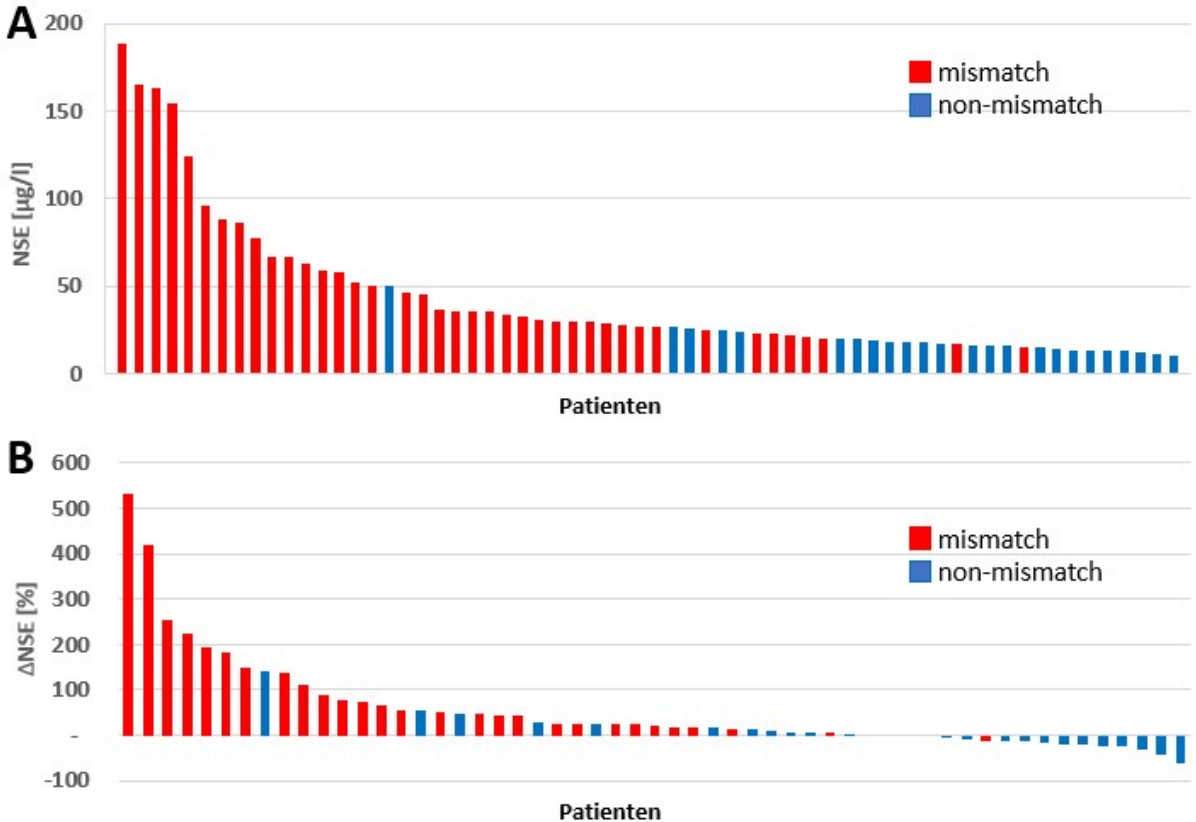


Abbildung 16 Wasserfalldiagramm der NSE- (A) und ΔNSE -Werte (B) in absteigender Reihenfolge und Farbcodierung in Mismatch (rot) und Non-mismatch (blau)

Die statistischen Vergleiche sind zur besseren Übersicht für jeden getesteten Parameter in

Form eines Box-Plot-Diagramms dargestellt (**Abbildung 15**).

Da sich der Serum-NSE-Wert als statistisch signifikant erhöht herausstellte, erfolgte eine weitere Subgruppenanalyse innerhalb der Mismatch-Gruppe zwischen den Patienten, bei denen ein Mismatch während des Screenings auf PSMA-RLT diagnostiziert wurde, und den Patienten, bei denen ein Mismatch erst nach mehreren Zyklen PSMA-RLT auftrat. Hier ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen (Serum-NSE-Wert ($67,5 \pm 51,7 \mu\text{g/l}$ vs. $49,9 \pm 40,8 \mu\text{g/l}$, $p=0,12$).

	Gruppe	n	Median (IQA)	Mittelwert (\pm SD)	Minimum	Maximum	p-Wert
NSE [$\mu\text{g/l}$]	Mismatch	41	35 (30-66,9)	55,4 (\pm 44,6)	15	188,6	<0,001
	Non-Mismatch	25	16,9 (13-20,4)	18,5 (\pm 8)	10	50	
PSA [ng/l]	Mismatch	41	168 (83-602,3)	367,6 (\pm 408)	0.3	1360	0,424
	Non-Mismatch	25	190 (116,8-743)	666,3 (\pm 1086,8)	3	4742	
γ-GT [U/l]	Mismatch	22	75 (52,5-184,5)	122,6 (\pm 104,5)	22	378	0,781
	Non-Mismatch	9	76 (20-163)	127 (\pm 149,9)	20	497	
AP [U/l]	Mismatch	41	140 (86-242,5)	192,2 (\pm 163,5)	12	818	0,937
	Non-Mismatch	25	136 (83,5-306,5)	211,8 (\pm 209,6)	35	1042	
ΔNSE [%]	Mismatch	31	47 (18,6 – 137,3)	97 (\pm 125)	-12	533	<0,001
	Non-Mismatch	24	3 (-20,5 – 15,6)	3 (\pm 39)	-62	140	
ΔPSA [%]	Mismatch	31	27 (-4,3 – 109,1)	255 (\pm 890)	-60	4956	0,417
	Non-Mismatch	24	15 (-9,7 – 64,4)	64 (\pm 135)	-89	631	
$\Delta\gamma$-GT [%]	Mismatch	18	65,5 (30,2 – 143,6)	196,7 (\pm 464,8)	-79	1986	1,0
	Non-Mismatch	9	70 (2-138,7)	205,4 (\pm 454,6)	-31	1406	
ΔAP [%]	Mismatch	31	0 (-14,1 – 38,8)	35 (\pm 138)	-33	753	0,611
	Non-Mismatch	24	13 (-13,9 – 40,1)	28 (\pm 76)	-41	342	

Abkürzungen: NSE = Neuronenspezifische Enolase, PSA = Prostataspezifisches Antigen, GGT = γ -Glutamyltransferase, ALP = Alkalische Phosphatase

Tabelle 3 Deskriptive Statistik der Serumparameter

Zur Verdeutlichung des prädiktiven Einflusses von NSE und Δ NSE hinsichtlich der Mismatch-Erkennung dient das Wasserfalldiagramm mit farblicher Hervorhebung von Mismatch- und Non-Mismatch-Patienten (**Abbildung 16**).

4.3 Scoring System

Zur Identifikation eines idealen Cutoff-Punkts wurden innerhalb der signifikanten Parameter ROC-Analysen durchgeführt und der Youden-Index bestimmt. Die ROC-Analysen von NSE und Δ NSE ergaben eine Fläche unter der Kurve (englisch: area under the curve, AUC) von 0,92 bzw. 0,84 (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**). Für NSE lag der

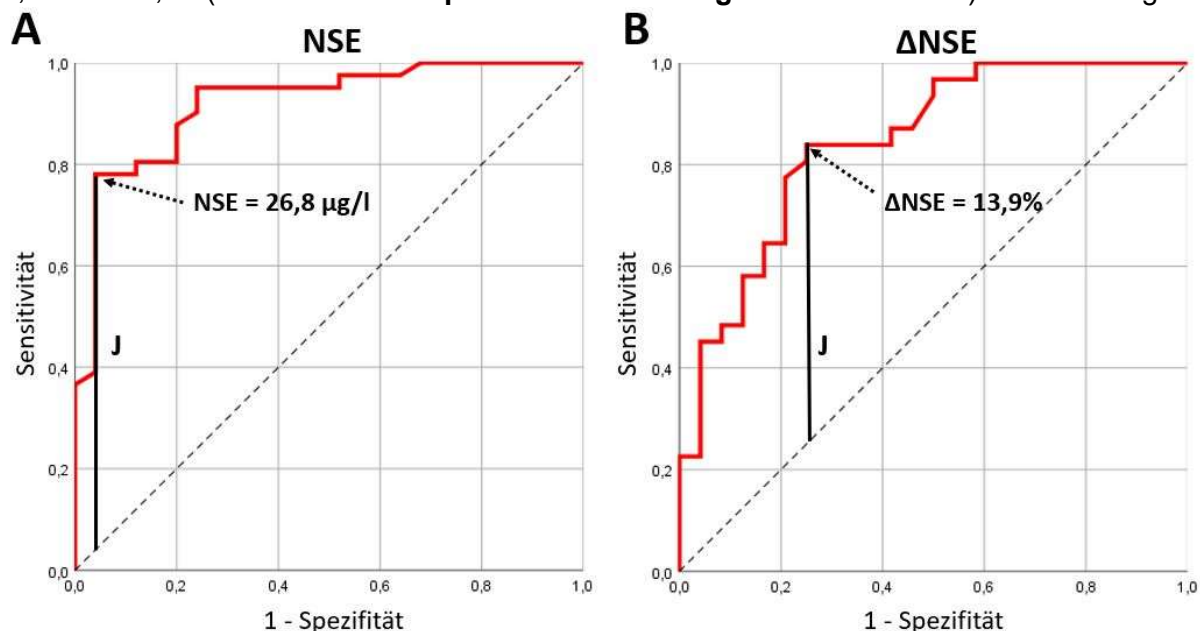


Abbildung 17 ROC-Analysen für die Mismatch-Vorhersage durch Serum-NSE (A) und Δ NSE (B) mit Maximalwert des Youden-Index (J)

Maximalwert des Youden-Index ($J=0,74$) mit einer Sensitivität von 78 % und einer Spezifität von 96 % für das Auftreten von FDG/PSMA-Mismatch-Läsionen bei einem Serumspiegel von 26,8 $\mu\text{g/l}$. Dagegen lag der Maximalwert des Youden-Index für Δ NSE ($J=0,59$) mit einer Sensitivität von 84 % und einer Spezifität von 75 % bei einem Zuwachs um +13,9 %. Nur ein Patient zeigte Mismatch-Befunde bei einem Serum-NSE $< 15 \mu\text{g/l}$. Auf der anderen Seite zeigte sich im Bereich 15 – 30 $\mu\text{g/l}$ ein gehäuftes Auftreten von Mismatch- (13/41) und Non-Mismatch-Patienten (16/25). Hierzu erneut der Verweis auf das Wasserfalldiagramm (**Abbildung 16**). Um diese Patienten zu dichotomisieren und die Sensitivität ohne merklichen Verlust der Spezifität zu verbessern, wurde ein auf beiden Parametern basierendes Scoring-System (Combined NSE Score) eingeführt, das in **Abbildung 18A** dargestellt ist.

Da der NSE-Wert der stärkste Parameter in der ROC-Analyse ist wurde der Hauptteil des Scoring-Systems den absoluten NSE-Werten zugeordnet. Für einen NSE-Wert im physiologischen Bereich von $< 15 \mu\text{g/l}$ wurden null Punkte vergeben. Um die klinische Anwendung zu erleichtern, wurden die NSE-Werte im kritischen Bereich (15 – 30 $\mu\text{g/l}$) in Schritten von 5 $\mu\text{g/l}$ klassifiziert, beginnend mit 1 Punkt für 15 – 20 $\mu\text{g/l}$ bis zu 3 Punkten für 25 – 30 $\mu\text{g/l}$, wobei in diesem Bereich auch der Youden-Index (26,8 ng/ml) der Sensitivitäts-Spezifitätsanalyse abgedeckt wurde. Größere Intervallschritte wurden für NSE über 30 $\mu\text{g/l}$ gewählt (4 Punkte für 30 – 50 $\mu\text{g/l}$, 5 Punkte für 50 – 100 $\mu\text{g/l}$ und 6 Punkte für $> 100 \mu\text{g/l}$). Um

die Aussagekraft und Genauigkeit des Scores zu erhöhen, wurde zusätzlich Δ NSE in den Score aufgenommen. Für Δ NSE wurden bei abnehmenden Werten (mehr als -20 %) -1 Punkt vergeben, bei stabiler (-20 bis +20 %) oder unbekannter Δ NSE wurden 0 Punkte und bei zunehmenden NSE-Werten wurden 1 Punkt (20 – 50 %) oder 2 Punkte (> 50 %) vergeben. Eine erneute ROC-Analyse des entwickelten Scoring-Systems (**Abbildung 18B**) ergab eine AUC von 0,91 und einen Maximalwert des Youden-Index von 0,78 bei 3 Punkten. Für Sensitivität und Spezifität ergaben sich Werte von 90 % bzw. 88 %. Ab diesem Wert ist das Risiko für das Auftreten von FDG/PSMA-Mismatch-Läsionen hoch. Hier zeigt sich der Vorteil des kombinierten NSE-Scores. Bei Anwendung des Scores kann eine Sensitivität von etwa 90 % erreicht werden, wohingegen bei isolierten NSE-Werten nur eine Spezifität von 76 % erreicht wird, auch eine isolierte Betrachtung der Δ NSE-Werte ist dem Scoring-System unterlegen.

4.4 Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen

Im zweiten Teil der Studie wurden n = 29 mCRPC-Patienten weitergehend analysiert. Von diesen wiesen 17/29 (59 %) Patienten mindestens eine Mismatch-Metastase in der kombinierten ^{18}F -FDG- und ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT Bildgebung auf, während 12/29 (41 %) Patienten keine Mismatch-Befunde aufwiesen. Die Anzahl der stattgehabten Zyklen PSMA-RLT betrug in der Mismatch-Gruppe im Median drei, in der Gruppe ohne Mismatch-Befunde im Median fünf. Eine detaillierte tabellarische Aufarbeitung der Patientencharakteristika findet

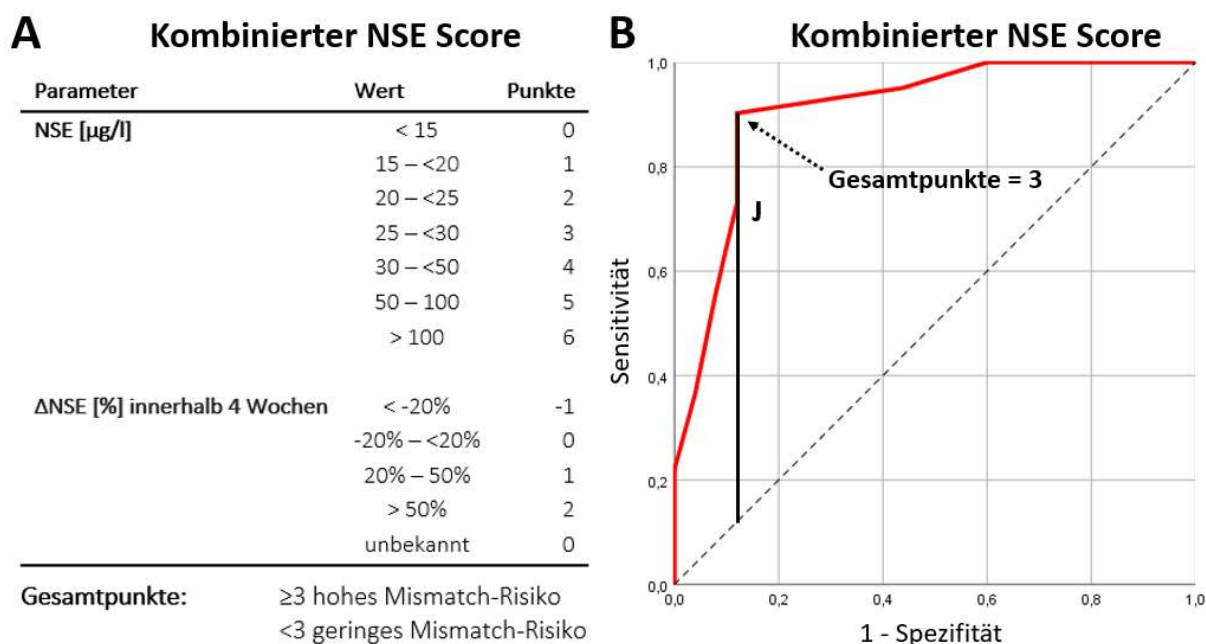


Abbildung 18 Punktwerte des Kombierten NSE-Scores (A) und ROC-Analyse des Scores (B) mit Maximalwert des Youden-Index (J)

sich in **Tabelle 4**. In einer Subgruppenanalyse von Patienten mit Mismatch-Befunden (17/29) lag die mittlere Anzahl von Mismatch-Metastasen pro Patienten bei 8 (Bereich 2 – 36). Diese Mismatch-Metastasen fanden sich in den Knochen (84 Läsionen bei 11/17 Patienten), in der Leber (69 Läsionen bei 9/17 Patienten), in den Lymphknoten (27 Läsionen bei 9/17 Patienten) und in der Lunge (6 Läsionen bei 3/17 Patienten). Bei den aus der FDG-PET/CT abgeleiteten Parametern betrug der Medianwert der MTV_m 74,4 ml (Bereich: 3,3 – 354,6 ml) pro Patienten. Das mediane TLG_m betrug 607,8 ml × SUV (Bereich 13,0 – 4974,1 ml × SUV) pro Patienten und der mittlere SUV_{max}-Wert der intensivsten Mismatch-Läsion im ¹⁸F-FDG-PET/CT betrug 16,8 (Bereich: 7,0 – 95,2). **Abbildung 19** zeigt ein repräsentatives Beispiel für einen mCRPC-Patienten mit mehreren Mismatch-Befunden. Deutlich zu erkennen ist der Unterschied

Charakteristik	Wert aller Patienten (n=29)	Mismatch Gruppe (n=17)	Non-Mismatch Gruppe (n=12)
Alter [a]	70 (51 - 88)	69 (51 - 75)	79 (57 - 88)
PSA [ng/dl]	205 (37 - 4742)	154 (37 - 1360)	282 (82 - 4742)
Zeit ab der Erstdiagnose [a]			
≤2	8 (28%)	8 (47%)	0
>2 - ≤5	11 (38%)	6 (35%)	5 (42%)
>5	10 (34%)	3 (18%)	7 (58%)
Vorangegangene Therapie			
Prostatektomie	14 (48%)	6 (35%)	8 (67%)
Radiatio	14 (48%)	7 (41%)	7 (58%)
ADT	29 (100%)	17 (100%)	12 (100%)
Enzalutamid	25 (86%)	14 (82%)	11 (92%)
Abiraterone	24 (83%)	12 (71%)	12 (100%)
Docetaxel	20 (69%)	13 (76%)	7 (58%)
Cabazitaxel	13 (45%)	9 (53%)	4 (33%)
Radium-223	4 (14%)	3 (18%)	1 (8%)
ECOG PS vor dem ersten Zyklus			
0	8 (28%)	5 (29%)	3 (25%)
1	17 (59%)	9 (53%)	8 (67%)
2	3 (10%)	3 (18%)	0
3	1 (3%)	0	1 (8%)
Metastasierung			
Knochen	28 (97%)	16 (94%)	12 (100%)
Lymphknoten	20 (69%)	12 (71%)	8 (67%)
Leber	11 (38%)	9 (53%)	2 (17%)
Lunge	5 (17%)	3 (18%)	2 (17%)

Die Daten werden als n (%) oder Median (Bereich) angegeben.

Abkürzungen: PSA = prostataspezifisches Antigen, ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ADT = Androgendeprivationstherapie

Tabelle 4 Patientencharakteristika des zweiten Studienteils

zwischen der PSMA-PET/CT und der FDG-PET/CT. Besonders eindrücklich ist der massive Befund in der Leber (roter Rahmen). Es konnte keine Korrelation zwischen dem PSA-Wert und den Parametern aus der PET/CT gezeigt werden. Der Korrelationskoeffizient betrug für den SUV_{max} $r = -0,25$ ($p = 0,926$), für das MTV_m $r = 0,098$ ($p = 0,708$) und für die TLG_m $r = 0,235$ ($p = 0,364$).

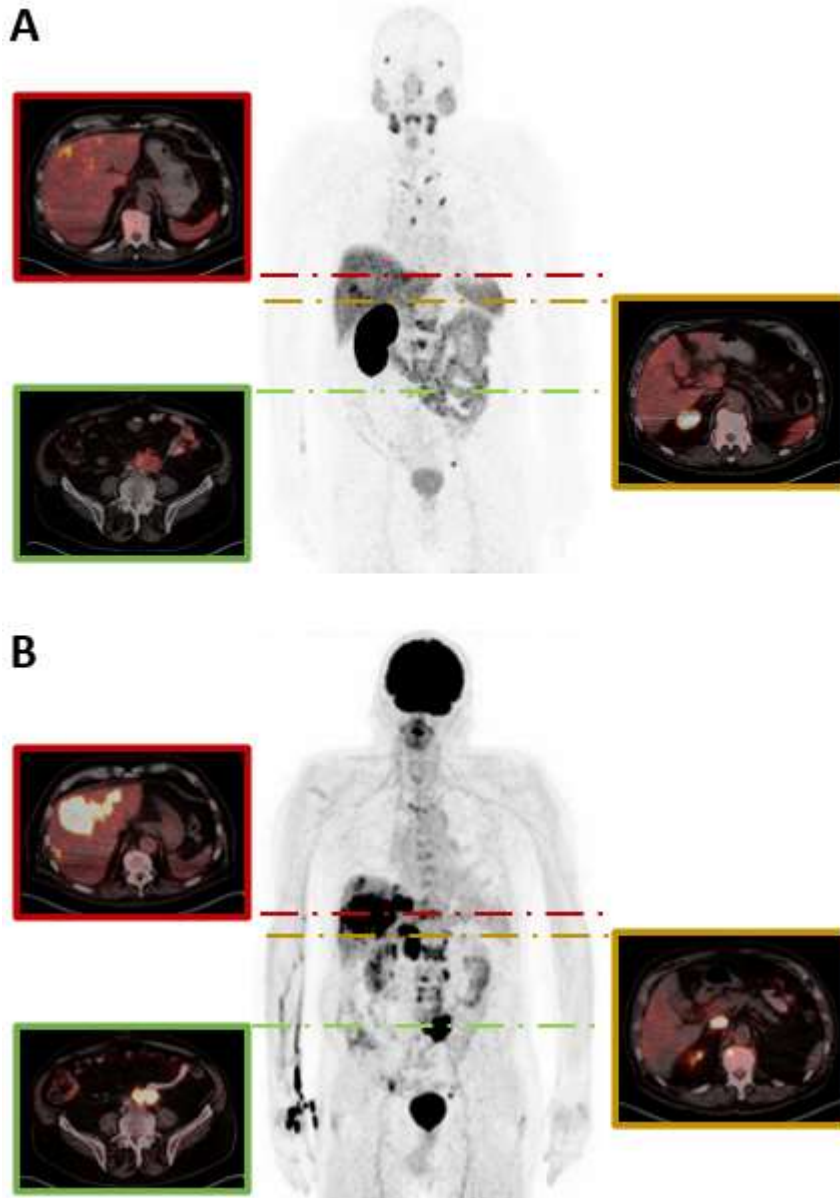


Abbildung 19 Beispiel für einen Patienten mit mehreren Mismatch-Befunden. PSMA-PET/CT (A) und FDG-PET/CT (B) des gleichen Patienten

Von den Patienten mit Mismatch-Befunden setzten insgesamt 13/17 Patienten die PSMA-RLT mit einem Median von 1 Zyklus (Bereich 1-5 Zyklen) fort. Von diesen erhielten 4/13 Patienten eine zusätzliche ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617-Tandem-RLT, und bei 2/13 Patienten wurde die Ko-Medikation mit Enzalutamid als potenziellem Radiosensitizer wieder aufgenommen. Bei dem Patienten, der weitere fünf Zyklen PSMA-RLT erhielt, wurden nur zwei kleine ossäre Mismatch-Läsionen festgestellt. Eine Nachsorge-Untersuchung mit ^{18}F -FDG-

PET/CT war nur bei vier Patienten mit Mismatch-Läsionen möglich. Die bekannten Mismatch-Metastasen zeigten sich bei der Nachsorge-Bildgebung jedoch alle progredient. Die Patienten ohne Mismatch-Läsionen (n = 12) setzten die PSMA-RLT mit einem Median von 2 Zyklen (Bereich 1 – 4 Zyklen) allesamt fort. Von diesen erhielten 6/12 Patienten eine zusätzliche ²²⁵Ac-PSMA-617/¹⁷⁷Lu-PSMA-617-Tandem-RLT, und bei 4/12 Patienten wurde die Ko-Medikation mit Enzalutamid wieder aufgenommen.

Am Ende dieser Studie waren 26/29 Patienten (90 %) verstorben. Alle Todesfälle waren auf mCRPC zurückzuführen. Es wurde kein therapiebedingter Tod beobachtet. Ausgehend vom Zeitpunkt der FDG-PET/CT-Bildgebung betrug das mediane OS (95%-Konfidenzintervall (CI)) aller Patienten 4,1 Monate (95 % CI: 3,0 – 5,3 Monate); Patienten mit Mismatch-Befunden zeigten ein signifikant (p = 0,008) kürzeres OS von 3,3 Monaten (95 % CI: 2,1 – 4,5 Monate) als Patienten ohne Mismatch mit einem OS von 6,1 Monaten (95 % CI 2,9 – 9,3 Monate). Ausgehend vom Beginn der RLT betrug das mediane OS aller Patienten 13,5 Monate (95 % CI: 8,5 – 18,6 Monate). Auch hier wiesen Patienten mit Mismatch-Befunden ein signifikant (p = 0,031) kürzeres OS auf als Patienten ohne Mismatch. Das mediane OS der Patienten mit Mismatch-Metastasen betrug 9,7 Monate (95 % CI: 5,1 – 14,2 Monate), während das mediane OS der Patienten ohne Mismatch-Metastasen 15,3 Monate (95 % CI: 15,1 – 15,5 Monate) betrug. Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind in **Abbildung 20** dargestellt.

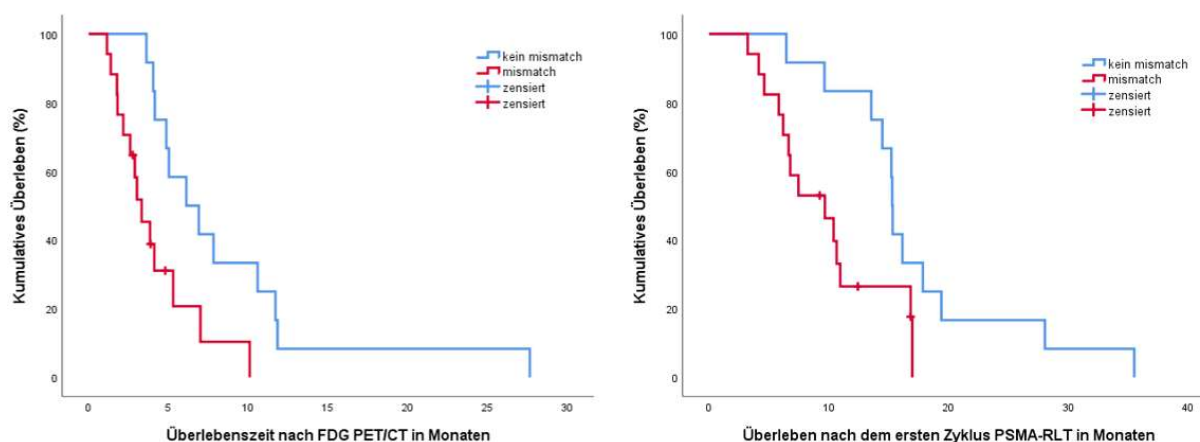


Abbildung 20 Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben zwischen der Mismatch Gruppe (rot) und der Nicht-mismatch Gruppe (blau) nach dem ersten Zyklus PSMA-RLT. Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben zwischen der Mismatch Gruppe (rot) und der Nicht-mismatch Gruppe (blau) nach der FDG-PET/CT

Zur Analyse der prognostischen Faktoren wurden weitere Subgruppenanalysen innerhalb der Patientengruppe mit Mismatch-Befund durchgeführt. Augenmerk lag hier auf den von der FDG-PET abgeleiteten Parametern MTV_m , TLG_m , SUV_{max} und dem Vorhandensein von hepatischen Mismatch-Läsionen. In diesen Untergruppenanalysen wiesen Patienten mit einem hohen MTV_m (Cut-off-Wert 74,4 ml) ein signifikant (p = 0,034) kürzeres Überleben (ab dem Zeitpunkt der kombinierten ¹⁸F-FDG- und ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET-Bildgebung) auf als

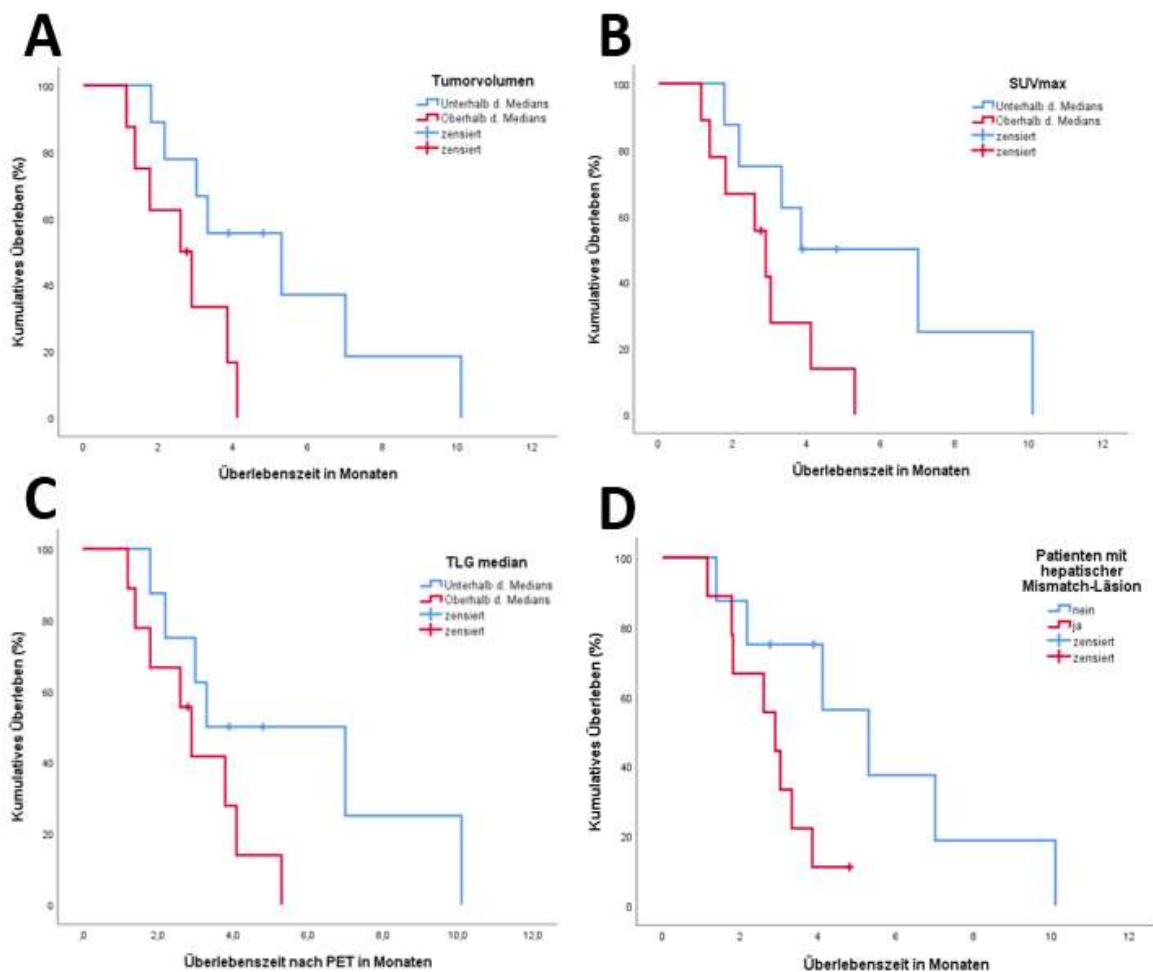


Abbildung 21 Kaplan-Meier-Kurven bezüglich der Abhängigkeit des Mismatch-Tumorvolumens (A), des SUV_{max} (B) und des TLG (C) auf die Überlebenszeit. Farbliche Codierung entsprechend der Einteilung in die Gruppen oberhalb des Medians (rot) und unterhalb des Medians (blau) Kaplan-Meier-Kurve unter Berücksichtigung hepatischer Metastasierung auf die Überlebenszeit (D). Farbliche Codierung entsprechend der Einteilung in die Patienten mit hepatischen Mismatch-Läsionen (rot) und die Patienten ohne hepatische Mismatch-Läsionen (blau)

Patienten mit niedrigem MTV_m . Das mediane OS betrug 2,6 Monate (95 % CI 1,3 – 3,9 Monate) bei Patienten mit hohem MTV_m und 5,3 Monate (95 % CI 1,4 – 9,2 Monate) bei Patienten mit niedrigem MTV_m . Auch zeigte sich ein Trend zu einem kürzeren Überleben bei Patienten mit Mismatch-Metastasen, die eine hohe SUV_{max} (Cut-off-Wert 16,8) oder ein hohes TLG_m (Cut-off-Wert 607,8 ml \times SUV) aufwiesen, im Vergleich zu Patienten mit niedriger SUV_{max} bzw. niedrigem TLG_m . Diese Unterschiede im Überleben waren jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,070$, $p = 0,097$). Darüber hinaus ergab die univariate Cox-Regressionsanalyse dieser Subgruppe unter Verwendung von FDG-PET-Parametern als metrische Variablen einen signifikanten Zusammenhang zwischen OS und MTV_m (Hazard Ratio 1,01; $p = 0,006$), während dieser Zusammenhang bei den beiden anderen FDG-PET-Parameter (SUV_{max} und TLG_m) nicht gezeigt werden konnte ($p = 0,484$ bzw. $p = 0,242$). Eine multivariable Analyse wurde aufgrund des geringen Stichprobenumfangs nicht durchgeführt. Eine graphische Darstellung der Überlebenskurven der PET-Parameter bietet **Abbildung 21**. Eine weitere

Überlebensanalyse für Patienten mit Mismatch-Läsionen ab dem Beginn der PSMA-RLT zeigte keinen signifikanten Unterschied im OS hinsichtlich des getesteten Parameters.

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Patienten mit hepatischen Mismatch-Läsionen ein signifikant ($p = 0,049$) kürzeres Überleben aufweisen als Patienten ohne. Das mediane OS betrug 2,9 Monate (95 % CI: 2,0 – 3,8 Monate) bei Patienten mit hepatischen Mismatch-Läsionen und 5,3 Monate (95 % CI: 2,8 – 7,8 Monate) bei Patienten ohne Mismatch-Läsionen.

5 Diskussion

Das Prostatakarzinom ist aufgrund seiner Häufigkeit und seiner klinischen Relevanz Gegenstand intensiver Forschung. Interdisziplinär beschäftigt sich die Urologie, die Radiologie und Nuklearmedizin sowie nicht zuletzt die Epidemiologie und weitere Fachbereiche mit Entstehung, Verbreitung, Prävention und Therapie dieser Erkrankung. Diese Arbeit liefert einen kleinen Einblick in den Verlauf des Prostatakarzinoms im Endstadium. Gegliedert in zwei Teilaspekte wurden im ersten Teil dieser Arbeit Laborparameter als mögliche Prädiktoren evaluiert, die einen Einfluss bei der Entstehung von Mismatch-Befunden vermuten lassen, während der zweite Teil dieser Arbeit die Überlebenszeiten von Patienten mit Mismatch-Befunden mit den Patienten vergleicht, die diese Veränderung nicht aufweisen.

Im ersten Teil der Studie zeigte sich bei den vier Untersuchten Laborparametern NSE, PSA, ALP und γ -GT eine signifikant erhöhte absolute Serumkonzentration sowie eine höhere relative Zunahme der Neuronenspezifischen Enolase bei Patienten mit fortgeschrittenem mCRPC und FDG/PSMA-Mismatch-Befunden, also FDG-aviden Läsionen bei unzureichender oder fehlender PSMA-Expression.

NSE ist für Neuronen und periphere neuroendokrine Zellen ein hochspezifischer Marker und wird als Biomarker für aggressive Formen von neuroendokrinen Tumoren und kleinzelligen Karzinomen verwendet [101,179]. So gibt es auch beim Prostatakarzinom neuroendokrine Subtypen, bei denen erhöhte NSE-Serumspiegel beobachtet wurden [145,195]. Zu Beginn der Erkrankung weist nur ein kleiner Anteil der Prostatakarzinom-Patienten neuroendokrine Merkmale auf [135], im Verlauf der Therapie zeigt sich jedoch eine Zunahme dieser Subtypen [73]. Das Serum-NSE könnte bei Patienten mit FDG/PSMA-Mismatch-Befunden als Zeichen einer Differenzierung oder Umwandlung in einen neuroendokrinen Subtyp erhöht sein. Dies könnte als Resistenz-Mechanismus infolge einer durch die Behandlung induzierten Selektion verstanden werden und wurde besonders bei Patienten unter Anti-Androgen-Therapie beobachtet [1,5,18]. Die neuroendokrine Differenzierung beim Prostatakarzinom ist eine phänotypische Veränderung, durch die sich Prostatakrebszellen in neuroendokrin-ähnliche Zellen trans-differenzieren. Diesen neuroendokrin-ähnlichen Zellen fehlt die Expression des Androgenrezeptors und des Prostataspezifischen Antigens. Von neuroendokrin-ähnlichen Zellen ist bekannt, dass sie Peptidhormone und Wachstumsfaktoren produzieren, um das Fortschreiten des Tumors zu fördern, und dass sie apoptoseresistent sind. Diese Mechanismen tragen zum Versagen der Behandlung bei [85,97,215]. In einigen Fallberichten wurde beschrieben, dass eine PSMA-PET/CT möglicherweise ungeeignet ist, ein neuroendokrines Prostatakarzinom zu erkennen [36,197,200]. Zur Untermauerung dieser Beobachtungen untersuchten Bakht et al. (2018) n = 909 Tumoren auf die

Transkriptionshäufigkeit des PSMA-Gens (FOLH1) sowie des Somatostatinrezeptors Typ 2 (SSRT2) und neuroendokriner Marker mit dem Ergebnis einer signifikanten Unterdrückung des PSMA-Gens in Patientenproben mit neuroendokrinem Prostatakarzinom. Diese signifikante Unterdrückung konnte in der gleichen Studie in vitro auf Patientenmaterial abgeleitetem Xenograftmodellen (englisch: patient derived xenograft, PDX) gezeigt werden und wurde als inverse Korrelation zwischen dem PSMA-Gen (FOLH1) und der Genexpression neuroendokriner Biomarker beschrieben [10]. Insbesondere wurde in 65 % der Fälle bei Überexprimierung des NSE-Gens (ENO2) eine Suppression des PSMA-Gens beobachtet. Sie zeigten auch, dass der Weg der meisten Progressionen zur neuroendokrinen Trans-Differenzierung unter laufender Behandlung in der Folge mit dem Verlust der PSMA-Expression assoziiert war. Dies macht für den neuroendokrinen Phänotyp alternative molekulare Bildgebungsverfahren erforderlich.

Weiterhin konnte auf Zellen des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms im Spätstadium eine Überexprimierung des Glucosetransporters GLUT1 gezeigt werden. Diese Überexpression korreliert mit der Aggressivität des Tumors zusammenhängt [191]. Meziou et al. (2020) nahmen an, dass die GLUT1-Expression beim neuroendokrinen Prostatakarzinom erhöht sein könnte, wodurch die FDG-PET/CT ein wichtiges bildgebendes Instrument zur Untersuchung des neuroendokrinen Prostatakarzinoms sein könnte [140]. Der klinischen Nutzen der FDG PET/CT bei neuroendokrinen Prostatakarzinom konnte erst in wenigen Studien gezeigt werden [131,149,189]. Spratt et al. zeigten bei n = 23 Patienten mit neuroendokrinen Prostatakarzinom, dass die FDG-PET/CT einen klinischen Nutzen hat. Im Vergleich mit der Computertomographie und der ^{99m}Tc-Knochen-Szintigraphie berichteten sie über eine hohe Entdeckungsrate von Metastasen, insbesondere von Lymphknoten- und viszerale Filiae [189].

Die Hypothese der Differenzierung des Prostatakrebs in ein Karzinom mit neuroendokrinen Merkmalen konnte in der Mismatch-Kohorte bei einem Patienten histopathologisch bestätigt werden. Dies ist jedoch eher als Hinweis statt als Beweis zu werten. Durch eine konsequente histopathologische Aufarbeitung von Mismatch-Metastasen in zukünftigen Studien könnte die Hypothese besser untersucht werden.

Die Ergebnisse von 66 mCRPC-Patienten deuten darauf hin, dass Serum-NSE ein potenzieller Biomarker für die Existenz des beschriebenen FDG/PSMA-Mismatches ist. Die statistische Analyse der Daten schlug einen NSE-Cut-off-Wert für das Auftreten von Mismatch von 26,8 µg/l (Sensitivität: 78 %, Spezifität: 96 %) und einen Anstieg von +13,9 % für ΔNSE (Sensitivität: 84 %, Spezifität: 75 %) vor. Eine Kombination beider Parameter kann die Vorhersagekraft verbessern. Mit dem eingeführten kombinierten NSE Score (Cut-off: Gesamtpunkte ≥3, **Abbildung 18**) wird eine Sensitivität und Spezifität von fast 90 % erreicht. Die Vorteile des

Scores liegen in seiner Einfachheit und seiner klinischen und ökonomischen Relevanz. Er ermöglicht durch eine erhöhte Vortestwahrscheinlichkeit und eine gute klinische Anwendung eine gezieltere Bildgebung, die wiederum zu einer Ressourcenschonung für Patienten, Personal und Krankenkassen führen kann. Das hier eingeführte Scoring-System kann als Richtlinie für weitere diagnostische Verfahren im mCRPC-Bereich dienen.

Im Gegensatz zur NSE konnten die anderen in dieser Studie analysierte Serumparameter, wie PSA, ALP und γ -GT, keine Mismatch-Befunde in dem Kollektiv anzeigen. Möglicherweise spiegeln diese Biomarker nur die Gesamttumorlast oder die Tumorlast in verschiedenen Geweben, beispielsweise der erhöhten ALP bei knochendominanter Metastasierung wider, ohne einen spezifischen Hinweis auf FDG-avide Läsionen mit geringer oder fehlender PSMA-Expression zu geben. Die Ergebnisse dieser Arbeit legen nahe NSE als Parameter in die Routine-Blutuntersuchungen von mCRPC-Patienten vor und während der PSMA-RLT aufzunehmen.

Der zweite Teil dieser Arbeit beleuchtet die Bedeutung der kombinierten ^{18}F -FDG- und ^{68}Ga -PSMA-11-PET-Bildgebung bei mCRPC-Patienten, deren Krankheitsverlauf sich unter der laufenden ^{177}Lu -PSMA-617-RLT verschlechterte. Durch duale Bildgebung konnten Patienten mit Metastasen identifiziert werden, die bei fehlender oder nur geringer PSMA-Expression, einen intensiven Glukosestoffwechsel aufweisen (sog. Mismatch-Metastasen). Bei Patienten mit mCRPC, die diskordante FDG-avide Läsionen mit nur geringer oder keiner PSMA-Expression aufweisen, zeigt sich eine schlechte Prognose mit kürzerer Überlebenszeit. Eine frühe Diagnose von FDG/PSMA-Mismatch-Befunden vor und während der PSMA-RLT ist daher sehr wichtig, um diesen Patienten zusätzlich oder anstelle der PSMA-RLT alternative Therapieoptionen zu bieten. Hierzu bieten sich beispielsweise Chemotherapie, Immuntherapie, knochensuchende Radiopharmaka, PARP-Inhibition und andere neuartige zielgerichtete Behandlungen an [52,196].

In bisherigen Studien wurde eine FDG-PET/CT nur vor Therapiebeginn durchgeführt, um Patienten mit Mismatch-Befunden auszuschließen. Die Verwendung von ^{18}F -FDG-PET/CT zusätzlich zur PSMA-gerichteten PET/CT zur Identifizierung unterschiedlicher Phänotypen (Mismatch vs. Non-Mismatch) im Verlauf der ^{177}Lu -PSMA-617-RLT ist daher ein neuer Ansatz. In der Kohorte dieses Studienteils von $n = 29$ mCRPC-Patienten, die eine Verschlechterung des Krankheitszustands aufwiesen, war das Vorhandensein von diskordanten ^{18}F -FDG-aviden Läsionen ohne ausreichende PSMA-Expression mit einem schlechteren Verlauf verbunden. Bei Patienten mit Mismatch-Metastasen zeigte sich unabhängig vom Zeitpunkt der Testung ein deutlich kürzeres OS als bei Patienten ohne Mismatch-Metastasen (medianes OS ab dem Zeitpunkt der kombinierten PET-Bildgebung: 3,3 Monate vs. 6,1 Monate; ab Beginn der PSMA-RLT: 9,7 Monate vs. 15,3 Monate). Entgegen oben erwähnter aktuell gängiger Praxis

Patienten mit Mismatch-Befunden von der PSMA-RLT auszuschließen, profitieren die Patienten gegebenenfalls von einer in konventioneller oder angepasster Form fortgeführter Behandlung mit PSMA-RLT. Im Hinblick auf den potenziellen Nutzen einer fortgeführten PSMA-Radioligandentherapie kann die Information über das Vorhandensein und das Ausmaß solcher Befunde für die Entscheidungsfindung des weiteren Behandlungsmanagements wesentlich sein. Bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine ^{177}Lu -PSMA-617-Monotherapie und fehlenden Mismatch-Befunden zeigte beispielsweise eine intensiviertere PSMA-RLT durch den Einsatz von ^{225}Ac -PSMA-617 entweder als Monotherapie oder als ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617-Tandemtherapie vielversprechende Ergebnisse in Bezug auf Ansprechen und Überleben [60,109,165]. So konnten Khreish et al. in einer Studie zeigen, dass eine initiale ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617-Tandemtherapie einen wirksamen Behandlungsansatz mit günstigem Nebenwirkungsprofil darstellen kann [167]. Darüber hinaus könnte die Hochregulierung der PSMA-Expression mit Enzalutamid als potenziellem Radiosensibilisator eine Option zur Verbesserung der Therapieergebnisse sein [168,169]. Diese Hochregulierung scheint sowohl in Enzalutamid-naiven Patienten als auch mit denen unter vorheriger Enzalutamid Therapie möglich zu sein [168,169]. Ein synergistischer Effekt von Enzalutamid und ^{177}Lu -PSMA-617 bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen in der ^{177}Lu -PSMA-617-Monotherapie konnte in einer kürzlich durchgeführten Pilotstudie durch einen intraindividuellen PSA-Abfall demonstriert werden [168]. Im Gegensatz dazu kann die Entwicklung von Mismatch-Metastasen die Ergänzung oder den Wechsel zu einer anderen Behandlungsmodalität (z. B. Chemotherapie, PARP-Inhibitoren oder Strahlentherapie) erforderlich machen.

Die Ergebnisse dieser Studie stimmen mit denen früherer Studien von Thang et al. und Michalski et al. überein, die ebenfalls einen negativen prognostischen Faktor für das Vorhandensein von Mismatch-Metastasen aufzeigten [141,196]. Thang et al. führten vor Beginn der ^{177}Lu -PSMA-617-RLT eine Dual-Tracer-Bildgebung durch. Diese Patienten wurden von der PSMA-RLT ausgeschlossen und erhielten die Standardbehandlung mit einem medianen OS von 2,5 Monaten [196]. Ähnlich wie Thang et al. untersuchten Michalski et al. die Patienten vor Beginn der PSMA-RLT auf Mismatch-Metastasen; in der letztgenannten Studie wurden die Patienten jedoch mit ^{177}Lu -PSMA-617 behandelt, wenn die Mehrheit der Metastasen PSMA-positiv war und keine anderen Therapieoptionen zur Verfügung standen (medianes OS 6,0 Monate) [141]. Ein direkter Vergleich mit dieser Patientenkohorte erscheint daher unangemessen. Trotz unterschiedlicher Ausgangslage zeigten alle Studien ein kürzeres OS im Falle von Mismatch-Befunden.

Soweit bekannt ist dies die erste Studie, die sich mit quantitativen ^{18}F -FDG-PET-Parametern bei Mismatch-Metastasen befasst und deren prognostische Bedeutung während der ^{177}Lu -PSMA-617-RLT untersucht. In der Untergruppenanalyse der Patienten mit Mismatch-

Befunden ($n = 17$) konnte das MTV aller Mismatch-Läsionen (MTV_m) als negativer prognostischer Faktor für das OS identifiziert werden. Patienten mit hohem MTV_m wiesen ein signifikant ($p = 0,034$) kürzeres OS auf als solche mit niedrigem MTV_m (medianes OS: 2,6 Monate bzw. 5,3 Monate). MTV_m spiegelt die metabolisch aktive Tumorlast ohne oder mit nur geringer PSMA-Expression wider, die möglicherweise nicht angemessen durch eine PSMA-RLT behandelt werden kann. Bei den anderen von der ^{18}F -FDG-PET abgeleiteten Parametern (SUV_{max} und TLG_m) zeigte sich ein Trend zu einem kürzeren Überleben bei Patienten mit Mismatch-Metastasen, die eine hohe SUV_{max} beziehungsweise ein hohes TLG_m aufwiesen; dieser Unterschied im Überleben war jedoch statistisch nicht signifikant. Es gibt nur wenige Studien zu ^{18}F -FDG-PET/CT und Überleben bei fortgeschrittenem metastasiertem Prostatakrebs; alle untersuchten jedoch die Rolle dieser ergänzenden Bildgebungsmethode zu Beginn der Behandlung, d. h. vor Beginn einer neuen Therapie [59,103,212]. Ferdinandus et al. [59] wiesen nach, dass die ^{18}F -FDG-PET bei $n = 50$ mCRPC-Patienten, die in einer prospektiven Phase-II-Lu-PSMA-Studie [90,203] mit ^{177}Lu -PSMA-617 behandelt wurden, bei Studienbeginn prognostisch für das Überleben ist. Patienten mit einem geringen Volumen an ^{18}F -FDG-aviden Läsionen hatten ein längeres OS als andere Patienten. Beim Betrachten des Studiendesigns zeigt sich jedoch, dass Patienten mit Mismatch-Läsionen bei Studienbeginn ausgeschlossen wurden. Jadvar et al. berichteten über den prognostischen Wert der summierten SUV_{max} , also die Addition der SUV_{max} aller Mismatch-Läsionen eines Patienten, bei ^{18}F -FDG-PET bei $n = 87$ mCRPC-Patienten vor der Chemotherapie [103]. Ein hoher SUV_{max} -Summenwert war mit einem geringeren Überleben verbunden. Weiterhin wiesen Wibmer et al. den Wert der aus der ^{18}F -FDG-PET/CT abgeleiteten Ganzkörpertumorlast bei Patienten mit Prostatakrebs vor der Erstlinienbehandlung mit Abirateron oder Enzalutamid nach [212]. Hier zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen der OS-Wahrscheinlichkeit und von ^{18}F -FDG-PET abgeleiteten Parametern (SUV_{max} , Anzahl der ^{18}F -FDG-aviden Metastasen, Ganzkörper-MTV und TLG). Von diesen bildgebenden Parametern war jedoch nur die Ganzkörper-TLG unabhängig mit der OS-Wahrscheinlichkeit assoziiert. Obwohl die Konstellationen unterschiedlich sind, weisen alle Studien auf den prognostischen Wert von ^{18}F -FDG-PET-Parametern bei Patienten mit Prostatakrebs hin.

Ein weiteres bemerkenswertes Ergebnis dieser Arbeit zeigte sich bei der Analyse der Lokalisation der Mismatch-Metastasen. Hier zeigte sich, dass Patienten mit Mismatch-Metastasen in der Leber ein deutlich kürzeres OS hatten als Patienten mit Mismatch-Metastasen außerhalb der Leber (medianes OS: 2,9 Monate vs. 5,3 Monate, $p = 0,049$). Das Vorhandensein von hepatischen Mismatch-Metastasen kann daher als zusätzlicher negativer prognostischer Faktor für das OS in der Untergruppe der Mismatch-Patienten angesehen werden. Aus anderen Studien ist bekannt, dass mCRPC-Patienten mit Lebermetastasen, unabhängig von zusätzlichen Metastasen in anderen Geweben, ein kürzeres Überleben haben

als Patienten ohne Metastasen [76]. Allerdings konnten Khreish et al. in einer Studie zeigen, dass die Lebermetastasen durch ^{177}Lu -PSMA-617-RLT häufig kontrolliert werden konnten, was zu einem langen progressionsfreien Überleben trotz hepatischer Metastasierung und somit zu einem deutlich verbesserten OS führte [111]. Bislang ist wenig über die Auswirkungen von Leber-Mismatch-Befunden bei Patienten mit mCRPC bekannt. In solchen Szenarien mit leberdominanten Mismatch-Befunden könnte letztendlich eine lokoregionale Therapie wie z.B. die Radioembolisation in Kombination mit einer systemischen PSMA-RLT eine wirksame Behandlungsoption darstellen [184].

Die Arbeit zeigt, dass Nuklearmedizin als Fachbereich und das Prostatakarzinom als weitverbreitete Erkrankung Gebiete sind, in denen in den letzten Jahren viel Forschung betrieben wurde. Die Ergebnisse geben trotz der Schwere der Erkrankung immer wieder Anlass zur Hoffnung für betroffene Patienten. Gerade im Endstadium der Erkrankung nimmt die Nuklearmedizin in diesem Bereich einen immer bedeutenderen Teil ein, deren Stellenwert nicht zuletzt durch die Aufwertung der PSMA-RLT in der letzten S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom betont wird. Die Daten dieser Arbeit können als Grundlage für zukünftige, idealerweise prospektive Studien dienen, um die Behandlungsmöglichkeiten weiter zu verbessern und einen patientenindividuellen Ansatz zu finden. Aus dem Wissen über Vorhandensein, Ausmaß und Lokalisation von Mismatch-Metastasen kann ein individualisiertes Therapieschema entstehen, von dem letztendlich der Patient profitiert.

6 Limitationen

Die Ergebnisse dieser Monocenter-Studie sollten vor dem Hintergrund des retrospektiven Studiendesigns und der nicht repräsentativen Patientenkohorte, die eine potenzielle Verzerrung darstellt, entsprechend eingeordnet werden. So wurde nicht selten dann eine FDG-PET/CT durchgeführt, wenn der Verdacht auf PSMA-negative Metastasen vor oder während der PSMA-RLT aufgrund eines sich verschlechternden Krankheitsverlaufs oder durch Hinweise in anderen bildgebenden Verfahren (CT, MRT) bestand. Dementsprechend wurden mehr Mismatch-Patienten (62 % in dieser Kohorte) als Nicht-Mismatch-Patienten in diese Studie eingeschlossen, was zu einer vorausgewählten Kohorte von mCRPC-Patienten führte, die nicht der normalen Inzidenz von Mismatch-Läsionen, bei den für eine PSMA-RLT überwiesenen Kandidaten, entspricht. So stehen diese Zahlen einer Inzidenz von 16,3 % (n=7/43) für FDG/PSMA-Mismatch Befunde zum Zeitpunkt des Screenings für PSMA-RLT aus einer prospektiven Phase-II-Studie für ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-RLT von Hofman et al. 2019 gegenüber [90]. Dies war die erste prospektive Studie, in der Patienten mit diskordanten FDG/PSMA-positiven Läsionen ausgeschlossen wurden. Um die Ergebnisse dieser Studie zu bestätigen wäre auch ein prospektives Setting unter Einbeziehung größerer Patientenkohorten, ohne verzerrende Einflüsse, notwendig.

Weitere Einschränkungen sind die fehlenden Blutproben bei 11/66 (16,7 %) Patienten vor dem Screening. Diese Patienten wurden als "ΔNSE unbekannt" mit null Punkten in das Scoring-System aufgenommen, was eine häufige klinische Situation bei mCRPC-Patienten widerspiegelt, die zur Evaluation der PSMA-RLT überwiesen werden.

Darüber hinaus standen zusätzliche Serumparameter, die kürzlich als prognostische Marker für Patienten im Stadium des mCRPC berichtet wurden, in dieser Studie nicht zur Verfügung. So lagen für den neuroendokrinen Marker Chromogranin A oder die Laktatdehydrogenase (LDH) [82,163,217], keine Werte vor. Die Serum-Chromogranin-A-Werte könnten auch bei Patienten mit einem NSE-ähnlichen Mismatch-Befund höher sein. LDH, die ein Marker mit starkem prognostischem Wert für die Ansprechvorhersage der PSMA-RLT [163] ist, könnte ebenfalls ein potenzieller Marker für Mismatch-Befunde sein. Beide Parameter sollten daher auch in zukünftigen Studien getestet werden. Wenn diese Studien einen Mismatch-Prädiktionswert anzeigen würden, könnten diese Parameter in das Scoring-System aufgenommen werden, um die Sensitivität und Spezifität des Scores noch weiter zu erhöhen.

Die weitere Einschränkung des Patientenkollektivs für die Analyse der FDG-PET-Parameter verstärkte den Effekt des ohnehin schon kleinen Kollektivs.

Weiterhin wurde kein quantitativer SUV-Schwellenwert festgelegt, der eine niedrige PSMA-Expression auf dem PSMA-PET/CT definiert. Der Mangel an definierten Cut-off-Werten für eine adäquate PSMA-Expression stellt ein verbreitetes Problem in der Literatur dar. Empfehlenswert wären weitere Studien zu diesem Thema und die Etablierung eines quantitativen SUV-Cut-off-Wertes für die Mismatch-Bestimmung.

Da die kombinierte ^{18}F -FDG- und ^{68}Ga -PSMA-11-PET-Bildgebung nicht routinemäßig in festen Abständen durchgeführt wurde, sondern nur bei einer Verschlechterung der Erkrankung, konnte der tatsächliche Zeitpunkt der Entwicklung von Mismatch-Metastasen nicht genau bestimmt werden. Daher sollte die Durchführung einer kombinierten Bildgebung vor Beginn und in regelmäßigen Abständen im Verlauf der PSMA-RLT in weiteren Studien untersucht werden, um die Auswirkungen von Mismatch-Läsionen auf das Ansprechen auf die Therapie und die Überlebenszeit zu bewerten.

Eine weitere Einschränkung dieser Studie besteht darin, dass angesichts der geringen Spezifität der ^{18}F -FDG-Avidität keine anderen diagnostischen Methoden (wie Biopsie oder ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/CT) durchgeführt wurden, um die Art der Mismatch-Läsionen zu untersuchen. Der histopathologische Transformationsprozess bei Mismatch-Läsionen in Richtung eines neuroendokrinen Phänotyps wurde nur in einem Fall bestätigt. In künftigen prospektiven Studien sollten weitere Spezifizierungen von Mismatch-Befunden (z. B. regelhafte histopathologische Aufarbeitungen) durchgeführt werden.

Abschließend ist zu berichten, dass mehr als die Hälfte der Patienten mit Mismatch-Läsionen bei Studienbeginn Lebermetastasen hatte. Im Vergleich dazu wiesen nur ein Sechstel der Patienten ohne Mismatch-Befunde Lebermetastasen auf. Dies hatte möglicherweise einen zusätzlichen negativen Einfluss auf das Überleben in dieser Gruppe.

7 Schlussfolgerung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde bei mCRPC-Patienten mit FDG-aviden Metastasen und unzureichender PSMA-Expression (FDG/PSMA-Mismatch-Befunde) eine signifikant höhere absolute Serumkonzentration und eine höhere relative Zunahme von NSE festgestellt. NSE könnte dementsprechend als potenzieller Laborindikator für FDG/PSMA-Mismatch-Befunde verwendet werden und die Vortestwahrscheinlichkeit erhöhen. Idealerweise sollte diese Beobachtung in zukünftigen, prospektiven Studien in größeren Patientenkohorten bestätigt werden.

Weiterhin zeigte sich bei mCRPC-Patienten, deren Erkrankung sich, während der PSMA-RLT verschlimmerte, dass eine kombinierte ^{18}F -FDG- und ^{68}Ga -PSMA-11-PET-Bildgebung für die sichere Identifikation von Patienten mit Mismatch-Befunden vonnöten ist. Es zeigte sich eine kürzere Überlebenszeit im Kollektiv der Mismatch-Patienten, insbesondere wenn der Tumor ein großes Volumen hat oder in der Leber sitzt. Folglich ist bei Mismatch-Befunden eine Ergänzung oder ein Wechsel zu einer anderen Behandlungsmodalität erforderlich. Auch hier sollten weitere Studien, idealerweise in prospektiven Settings mit größeren Patientenkohorten, diese Ergebnisse bestätigen und erweitern.

8 Abkürzungen

ADT	Androgendeprivationstherapie
ALP	Alkalische Phosphatase
BCR	Biochemisches Rezidiv
CI	95 % Konfidenzintervall
CT	Computertomographie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.
DRU	Digital-Rektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFOV	Extended field of view
FDG	Fluordesoxyglucose
γ -GT	Gamma-Glutamyltransferase
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HDR	High-Dose-Rate
HE	Hounsfield-Einheit
KM	Kontrastmittel
LDH	Laktatdehydrogenase
mCRPC	metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom
mHSPC	metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom
MIP	Maximumintensitätsprojektion
MRT	Magnetresonanztomographie
NSE	Neuronenspezifische Enolase
OSEM	Ordered subset expectation maximization
PDX	Patient derived xenograft

PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
PSMA-RLT	PSMA-Radioligandentherapie
ROC	receiver operating characteristic
SRT	Salvagestrahlentherapie
TRUS	transrektaler Ultraschall

9 Literaturverzeichnis

1. A HRI, Landry F, Aprikian AG, Chevalier S (2002) Androgen ablation promotes neuroendocrine cell differentiation in dog and human prostate. *The Prostate* 51:117–125
2. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Eder M, Eisenhut M, Zechmann CM (2012) [68Ga]Gallium-labelled PSMA ligand as superior PET tracer for the diagnosis of prostate cancer: comparison with 18F-FECH. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 39:1085–1086
3. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Hadaschik BA, Holland-Letz T, Giesel FL, Kratochwil C, Haufe S, Haberkorn U, Zechmann CM (2013) PET imaging with a [68Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40:486–495
4. Afshar-Oromieh A, Babich JW, Kratochwil C, Giesel FL, Eisenhut M, Kopka K, Haberkorn U (2016) The Rise of PSMA Ligands for Diagnosis and Therapy of Prostate Cancer. *J Nucl Med* 57:79S-89S
5. Aggarwal R, Zhang T, Small EJ, Armstrong AJ (2014) Neuroendocrine Prostate Cancer: Subtypes, Biology, and Clinical Outcomes. *J Natl Compr Canc Netw* 12:719–726
6. Ali K, Gunnar A, Jan-Erik D, Hans L, Pär L, Jonas H (2007) PSA doubling time predicts the outcome after active surveillance in screening-detected prostate cancer: Results from the European randomized study of screening for prostate cancer, Sweden section. *Int J Cancer* 120:170–174
7. Alkadhi H, Herausgeber (2011) *Wie funktioniert CT? eine Einführung in Physik, Funktionsweise und klinische Anwendungen der Computertomographie*. Springer, Berlin
8. Ananias HJK, van den Heuvel MC, Helfrich W, de Jong IJ (2009) Expression of the gastrin-releasing peptide receptor, the prostate stem cell antigen and the prostate-specific membrane antigen in lymph node and bone metastases of prostate cancer: GRPR, PSCA, and PSMA in Prostate Cancer. *The Prostate* 69:1101–1108
9. Antonini A, Kazumata K, Feigin A, Mandel F, Dhawan V, Margoueff C, Eidelberg D (1998) Differential diagnosis of parkinsonism with [18F]fluorodeoxyglucose and PET. *Mov Disord* 13:268–274
10. Bakht MK, Derecichei I, Li Y, Ferraiuolo R-M, Dunning M, Oh SW, Hussein A, Youn H, Stringer KF, Jeong CW, Cheon GJ, Kwak C, Kang KW, Lamb AD, Wang Y, Dong X, Porter LA (2019) Neuroendocrine differentiation of prostate cancer leads to PSMA suppression. *Endocr Relat Cancer* 26:131–146
11. Baretton GB, Toma M (2016) *Prostatakarzinom: Histopathologie*. Springer, Berlin, Heidelberg. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-642-39940-4_142
12. Bar-Shalom R, Valdivia AY, Blafox MD (2000) PET imaging in oncology. *Semin Nucl Med* 30:150–185
13. Bastian PJ, Carter BH, Bjartell A, Seitz M, Stanislaus P, Montorsi F, Stief CG, Schröder F (2009) Insignificant Prostate Cancer and Active Surveillance: From Definition to Clinical Implications. *Eur Urol* 55:1321–1332
14. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Bhattacharya S, Carles J, Chowdhury S, Davis ID, de Bono JS, Evans CP, Fizazi K,

- Joshua AM, Kim C-S, Kimura G, Mainwaring P, Mansbach H, Miller K, Noonberg SB, Perabo F, Phung D, Saad F, Scher HI, Taplin M-E, Venner PM, Tombal B (2014) Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med* 371:424–433
15. Beheshti M, Haim S, Langsteger W (2016) Nuklearmedizin der Prostata und des äußeren Genitale. Springer, Berlin, Heidelberg. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-642-39940-4_136
 16. Belbase NP, Agrawal CS, Pokharel PK, Agrawal S, Lamsal M, Shakya VC (2013) Prostate Cancer Screening in a Healthy Population Cohort in Eastern Nepal: an Explanatory Trial Study. *Asian Pac J Cancer Prev* 14:2835–2838
 17. Bell KJL, Mar CD, Wright G, Dickinson J, Glasziou P (2015) Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer* 137:1749–1757
 18. Beltran H, Tomlins S, Aparicio A, Arora V, Rickman D, Ayala G, Huang J, True L, Gleave ME, Soule H, Logothetis C, Rubin MA (2014) Aggressive Variants of Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 20:2846–2850
 19. Bergh RCN van den, Essink-Bot M-L, Roobol MJ, Wolters T, Schröder FH, Bangma CH, Steyerberg EW (2009) Anxiety and distress during active surveillance for early prostate cancer. *Cancer* 115:3868–3878
 20. Berruti A, Dogliotti L, Mosca A, Bellina M, Mari M, Torta M, Tarabuzzi R, Bollito E, Fontana D, Angeli A (2000) Circulating neuroendocrine markers in patients with prostate carcinoma. *Cancer* 88:2590–2597
 21. Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, Jerin J, Young J, Byars L, Nutt R (2000) A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 41:1369–1379
 22. Birtle AJ, Freeman A, Masters JRW, Payne HA, Harland SJ, contributors to the BAUS Section of Oncology Cancer Registry (2005) Tumour markers for managing men who present with metastatic prostate cancer and serum prostate-specific antigen levels of <10 ng/mL. *BJU Int* 96:303–307
 23. Boellaard R, Krak NC, Hoekstra OS, Lammertsma AA (2004) Effects of Noise, Image Resolution, and ROI Definition on the Accuracy of Standard Uptake Values: A Simulation Study. *J Nucl Med* 45:1519–1527
 24. Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, Verzijlbergen FJ, Barrington SF, Pike LC, Weber WA, Stroobants S, Delbeke D, Donohoe KJ, Holbrook S, Graham MM, Testanera G, Hoekstra OS, Zijlstra J, Visser E, Hoekstra CJ, Pruim J, Willemsen A, Arends B, Kotzerke J, Bockisch A, Beyer T, Chiti A, Krause BJ (2015) FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 42:328–354
 25. Bögemann M, Herrmann K, Radtke JP, Rahbar K (2020) Radionuklidtherapie mit PSMA-Liganden bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom. *Urol* 59:680–686
 26. Bönisch H, Graefe K-H, Lutz W, Herausgeber (2016) Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie. 2., vollständig überarbeitete Auflage edition. Thieme, Stuttgart
 27. Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, Roche P, Murphy GP (1998) Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. *Cancer* 82:2256–2261

28. Bouchelouche K, Capala J (2010) "Image and Treat" – An Individualized Approach to Urological Tumors. *Curr Opin Oncol* 22:274–280
29. Bouchelouche K, Tagawa ST, Goldsmith SJ, Turkbey B, Capala J, Choyke P (2011) PET/CT imaging and radioimmunotherapy of prostate cancer. *Semin Nucl Med* 41:29–44
30. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68:394–424
31. Brendle C, Kupferschläger J, Nikolaou K, la Fougère C, Gatidis S, Pfannenbergl C (2015) Is the standard uptake value (SUV) appropriate for quantification in clinical PET imaging? – Variability induced by different SUV measurements and varying reconstruction methods. *Eur J Radiol* 84:158–162
32. Briganti A, Chun FK-H, Salonia A, Zanni G, Scattoni V, Valiquette L, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI (2006) Validation of a Nomogram Predicting the Probability of Lymph Node Invasion among Patients Undergoing Radical Prostatectomy and an Extended Pelvic Lymphadenectomy. *Eur Urol* 49:1019–1027
33. Brown JE, Sim S (2010) Evolving Role of Bone Biomarkers in Castration-Resistant Prostate Cancer. *Neoplasia* 12:685–696
34. Caini S, Gandini S, Dudas M, Bremer V, Severi E, Gherasim A (2014) Sexually transmitted infections and prostate cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 38:329–338
35. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, Bray F (2012) International Variation in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol* 61:1079–1092
36. Chakraborty P, Tripathi M, Agarwal K, Kumar R, Vijay M, Bal C (2015) Metastatic Poorly Differentiated Prostatic Carcinoma With Neuroendocrine Differentiation: Negative on 68Ga-PSMA PET/CT. *Clin Nucl Med* 40:
37. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, Henry AM, Joniau S, Lam TB, Mason MD, van der Poel HG, van der Kwast TH, Rouvière O, Wiegel T, Mottet N (2017) EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 71:630–642
38. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, Fanti S, Fossati N, Gandaglia G, Gillessen S, Grivas N, Grummet J, Henry AM, der Kwast TH van, Lam TB, Lardas M, Liew M, Mason MD, Moris L, Oprea-Lager DE, der Poel HG van, Rouvière O, Schoots IG, Tilki D, Wiegel T, Willemsse P-PM, Mottet N (2021) EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II—2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. *Eur Urol* 79:263–282
39. Croteau E, Renaud JM, Richard MA, Ruddy TD, Bénard F, deKemp RA (2016) PET Metabolic Biomarkers for Cancer: Supplementary Issue: Biomarkers and their Essential Role in the Development of Personalised Therapies (A). *Biomark Cancer* 8s2:BIC.S27483
40. Culp M, Soerjomataram I, Efstathiou J, Bray F, Jemal A (2019) Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol* 77:
41. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO (2010) Prednisone

plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *The Lancet* 376:1147–1154

42. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléhon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI (2011) Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 364:1995–2005
43. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, Huddart RA, Jose CC, Matthews JH, Millar J, Moore AR, Morgan RC, Russell JM, Scrase CD, Stephens RJ, Syndikus I, Parmar MK (2007) Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 8:475–487
44. Delker A, Fendler WP, Kratochwil C, Brunegrab A, Gosewisch A, Gildehaus FJ, Tritschler S, Stief CG, Kopka K, Haberkorn U, Bartenstein P, Böning G (2016) Dosimetry for ¹⁷⁷Lu-DKFZ-PSMA-617: a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 43:42–51
45. Dietlein M, Kopka K, Schmidt M (2017) *Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung*. 8., vollständig überarbeitete Auflage edition. Schattauer, Stuttgart
46. Eder M, Neels O, Müller M, Bauder-Wüst U, Remde Y, Schäfer M, Hennrich U, Eisenhut M, Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Kopka K (2014) Novel Preclinical and Radiopharmaceutical Aspects of [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-HBED-CC: A New PET Tracer for Imaging of Prostate Cancer. *Pharmaceuticals* 7:779–796
47. Egevad L, Ahmad AS, Algaba F, Berney DM, Boccon-Gibod L, Compérat E, Evans AJ, Griffiths D, Grobholz R, Kristiansen G, Langner C, Lopez-Beltran A, Montironi R, Moss S, Oliveira P, Vainer B, Varma M, Camparo P (2013) Standardization of Gleason grading among 337 European pathologists: *Gleason grading in Europe*. *Histopathology* 62:247–256
48. Eiber M, Fendler WP, Rowe SP, Calais J, Hofman MS, Maurer T, Schwarzenboeck SM, Kratochwil C, Herrmann K, Giesel FL (2017) Prostate-Specific Membrane Antigen Ligands for Imaging and Therapy. *J Nucl Med* 58:67S-76S
49. Eidelman E, Twum-Ampofo J, Ansari J, Siddiqui MM (2017) The Metabolic Phenotype of Prostate Cancer. *Front Oncol* 7:
50. Ell PJ, von Schulthess GK (2002) PET/CT: a new road map. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29:719–719
51. Emmett L, Willowson K, Violet J, Shin J, Blanksby A, Lee J (2017) Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *J Med Radiat Sci* 64:52–60
52. Emmett L, Crumbaker M, Ho B, Willowson K, Eu P, Ratnayake L, Epstein R, Blanksby A, Horvath L, Guminski A, Mahon K, Gedye C, Yin C, Stricker P, Joshua AM (2019) Results of a Prospective Phase 2 Pilot Trial of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Including Imaging Predictors of Treatment Response and Patterns of Progression. *Clin Genitourin Cancer* 17:15–22

53. Epstein J, Egevad L, Amin M, Delahunt B, Srigley J, Humphrey P, Al Hussain T, Algaba F, Aron M, Berman D, Berney D, Brimo F, Cao D, Cheville J, Clouston D, Colecchia M, Comp erat E, Cunha I, Marzo A, Rodrigues G (2016) The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol* 40:244–52
54. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, Vickers AJ, Parwani AV, Reuter VE, Fine SW, Eastham JA, Wiklund P, Han M, Reddy CA, Ciezki JP, Nyberg T, Klein EA (2016) A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol* 69:428–435
55. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Parretta E, Lenzi A, Giugliano D (2013) Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: Meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 36:132–139
56. Etminan M, Takkouche B, Caama o-Isorna F (2004) The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 13:340–345
57. Federmann J (2019) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 07.01.2021). 345
58. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Ceci F, Cho S, Giesel F, Haberkorn U, Hope TA, Kopka K, Krause BJ, Mottaghy FM, Sch oder H, Sunderland J, Wan S, Wester H-J, Fanti S, Herrmann K (2017) 68Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 44:1014–1024
59. Ferdinandus J, Violet J, Sandhu S, Hicks RJ, Ravi Kumar AS, Iravani A, Kong G, Akhurst T, Thang SP, Murphy DG, Williams S, Hofman MS (2020) Prognostic biomarkers in men with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving [177Lu]-PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 47:2322–2327
60. Feurecker B, Tauber R, Knorr K, Heck M, Beheshti A, Seidl C, Bruchertseifer F, Pickhard A, Gafita A, Kratochwil C, Retz M, Gschwend JE, Weber WA, D’Alessandria C, Morgenstern A, Eiber M (2020) Activity and Adverse Events of Actinium-225-PSMA-617 in Advanced Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer After Failure of Lutetium-177-PSMA. *Eur Urol*
61. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY,  zg ro lu M, Ye D, Feyerabend S, Protheroe A, De Porre P, Kheoh T, Park YC, Todd MB, Chi KN (2017) Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *Massachusetts Medical Society* URL: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1704174>
62. Franiel T, Kasel-Seibert M, Drescher R, Freesmeyer M (2017) Prim rstaging des Prostatakarzinoms. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-662-50468-0_5
63. Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, Aronson WJ (2003) Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 61:365–369

64. Gao G, Gong B, Shen W (2013) Meta-analysis of the additional value of integrated 18FDG PET–CT for tumor distant metastasis staging: Comparison with 18FDG PET alone and CT alone. *Surg Oncol* 22:195–200
65. Garnero P, Delmas PD (1993) Assessment of the serum levels of bone alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 77:1046–1053
66. Gasser T (2019) *Basiswissen Urologie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
67. Ghosh A, Heston WDW (2004) Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem* 91:528–539
68. Glatting G, Wängler C, Wängler B (2017) *Physikalisch-technische Grundlagen und Tracerentwicklung in der Positronenemissionstomografie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. URL: http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-50468-0_2
69. Gleason DF (1992) Histologic grading of prostate cancer: A perspective. *Hum Pathol* 23:273–279
70. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, Latorzeff I, Delva R, Krakowski I, Laguerre B, Rolland F, Théodore C, Deplanque G, Ferrero JM, Pouessel D, Mourey L, Beuzeboc P, Zanetta S, Habibian M, Berdah JF, Dauba J, Baciuchka M, Platini C, Linassier C, Labourey JL, Machiels JP, El Kouri C, Ravaud A, Suc E, Eymard JC, Hasbini A, Bousquet G, Soulie M (2013) Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:149–158
71. Gressner AM, Gressner OA (2019) γ -Glutamyltransferase. Springer, Berlin, Heidelberg. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-662-48986-4_3411
72. Gressner AM, Gressner OA (2019) Phosphatase, alkalische. Springer, Berlin, Heidelberg. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-662-48986-4_2415
73. Grigore AD, Ben-Jacob E, Farach-Carson MC (2015) Prostate Cancer and Neuroendocrine Differentiation: More Neuronal, Less Endocrine? *Front Oncol* 5:
74. Guo B, Tan X, Ke Q, Cen H (2019) Prognostic value of baseline metabolic tumor volume and total lesion glycolysis in patients with lymphoma: A meta-analysis. *PLOS ONE* 14:e0210224
75. Hakenberg OW (2014) *Prostatakarzinom*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. URL: http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-45739-9_23
76. Halabi S, Kelly WK, Ma H, Zhou H, Solomon NC, Fizazi K, Tangen CM, Rosenthal M, Petrylak DP, Hussain M, Vogelzang NJ, Thompson IM, Chi KN, de Bono J, Armstrong AJ, Eisenberger MA, Fandi A, Li S, Araujo JC, Logothetis CJ, Quinn DI, Morris MJ, Higano CS, Tannock IF, Small EJ (2016) Meta-Analysis Evaluating the Impact of Site of Metastasis on Overall Survival in Men With Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 34:1652–1659
77. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, Davis M, Peters TJ, Turner EL, Martin RM, Oxley J, Robinson M, Staffurth J, Walsh E, Bollina P, Catto J, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Powell P, Prescott S, Rosario DJ, Rowe E, Neal DE (2016) 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *Massachusetts Medical Society* URL: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1606220>

78. Han S, Woo S, Kim YJ, Suh CH (2018) Impact of 68 Ga-PSMA PET on the Management of Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 74:179–190
79. Hany TF, Steinert HC, Goerres GW, Buck A, von Schulthess GK (2002) PET diagnostic accuracy: improvement with in-line PET-CT system: initial results. *Radiology* 225:575–581
80. Harris R, Lohr KN (2002) Screening for Prostate Cancer: An Update of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 137:917–929
81. Heck Matthias M., Retz Margitta, D'Alessandria Calogero, Rauscher Isabel, Scheidhauer Klemens, Maurer Tobias, Storz Enno, Janssen Friederike, Schottelius Margret, Wester Hans-Jürgen, Gschwend Jürgen E., Schwaiger Markus, Tauber Robert, Eiber Matthias (2016) Systemic Radioligand Therapy with 177Lu Labeled Prostate Specific Membrane Antigen Ligand for Imaging and Therapy in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *J Urol* 196:382–391
82. Heck MM, Tauber R, Schwaiger S, Retz M, D'Alessandria C, Maurer T, Gafita A, Wester H-J, Gschwend JE, Weber WA, Schwaiger M, Knorr K, Eiber M (2019) Treatment Outcome, Toxicity, and Predictive Factors for Radioligand Therapy with 177Lu-PSMA-I&T in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 75:920–926
83. Heijnsdijk E, Wever E, Auvinen A, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Villers A, Páez A, Moss S, Zappa M, Tammela T, Mäkinen T, Carlsson S, Korfage I, Essink-Bot M, Otto S, Draisma G, Bangma C, Roobol M, Schröder F, de Koning H (2012) Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. *N Engl J Med* 367:595–605
84. Heinrich D, Bruland Ø, Guise TA, Suzuki H, Sartor O (2018) Alkaline phosphatase in metastatic castration-resistant prostate cancer: reassessment of an older biomarker. *Future Oncol* 14:2543–2556
85. Heinrich E, Probst K, Michel MS, Trojan L (2011) Gastrin-releasing peptide: Predictor of castration-resistant prostate cancer? *The Prostate* 71:642–648
86. Heinzl A, Boghos D, Mottaghy FM, Gaertner F, Essler M, von Mallek D, Ahmadzadehfar H (2019) 68Ga-PSMA PET/CT for monitoring response to 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46:1054–1062
87. Heisterkamp N, Groffen J, Warburton D, Sneddon TP (2008) The human gamma-glutamyltransferase gene family. *Hum Genet* 123:321–332
88. Hendee WR, Marc Edwards F (1986) ALARA and an integrated approach to radiation protection. *Semin Nucl Med* 16:142–150
89. Herrmann K, Bockisch A, Freudenberg LS (2020) Nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie in der Uroonkologie. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. URL: http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-54652-9_16-1
90. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, Ferdinandus J, Thang SP, Akhurst T, Iravani A, Kong G, Ravi Kumar A, Murphy DG, Eu P, Jackson P, Scalzo M, Williams SG, Sandhu S (2018) [177Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 19:825–833

91. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, Rutherford N, Martin JM, Frydenberg M, Shakher R, Wong L-M, Taubman K, Ting Lee S, Hsiao E, Roach P, Nottage M, Kirkwood I, Hayne D, Link E, Marusic P, Matera A, Herschtal A, Irvani A, Hicks RJ, Williams S, Murphy DG (2020) Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *The Lancet* 395:1208–1216
92. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Irvani A, Joshua AM, Goh JC, Pattison DA, Tan TH, Kirkwood ID, Ng S, Francis RJ, Gedye C, Rutherford NK, Weickhardt A, Scott AM, Lee S-T, Kwan EM, Azad AA, Ramdave S, Redfern AD, Macdonald W, Guminski A, Hsiao E, Chua W, Lin P, Zhang AY, McJannett MM, Stockler MR, Violet JA, Williams SG, Martin AJ, Davis ID, Azad AA, Chua W, Davis ID, Dhiantravan N, Emmett L, Ford K, Hofman MS, Francis RJ, Gedye C, Goh JC, Guminski A, Hsiao E, Irvani A, Joshua AM, Kirkwood ID, Langford A, Lawrence N, Lee S-T, Lin P, Martin AJ, McDonald W, McJannett MM, Ng S, Pattison DA, Ramdave S, Rana N, Redfern AD, Rutherford NK, Sandhu S, Scott AM, Stockler MR, Subramaniam S, Tan TH, Violet JA, Weickhardt A, Williams SG, Yip S, Zhang AY (2021) [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *The Lancet* 397:797–804
93. Holdenrieder S, Stieber P (2019) *Tumormarker*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. URL: http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-48986-4_3135
94. Holdenrieder S, Stieber P (2019) *Prostata-spezifisches Antigen*. Springer, Berlin, Heidelberg. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-662-48986-4_2551
95. Holdenrieder S, Stieber P (2019) *Neuronenspezifische Enolase im Blut*. Springer, Berlin, Heidelberg. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-662-48986-4_2248
96. Hope TA, Goodman JZ, Allen IE, Calais J, Fendler WP, Carroll PR (2019) Metaanalysis of 68Ga-PSMA-11 PET Accuracy for the Detection of Prostate Cancer Validated by Histopathology. *J Nucl Med* 60:786–793
97. Hu C-D, Choo R, Huang J (2015) Neuroendocrine Differentiation in Prostate Cancer: A Mechanism of Radioresistance and Treatment Failure. *Front Oncol* 5:
98. Huang Y-E, Chen C-F, Huang Y-J, Konda SD, Appelbaum DE, Pu Y (2010) Interobserver variability among measurements of the maximum and mean standardized uptake values on 18F-FDG PET/CT and measurements of tumor size on diagnostic CT in patients with pulmonary tumors. *Acta Radiol* 51:782–788
99. Huber J, Brogsitter C, Kotzerke J, Hoelscher T, Baumann M, Fröhner M, Wirth M (2016) *Prostatakarzinom: Palliative Therapie*. Springer, Berlin, Heidelberg. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-642-39940-4_144
100. Irvani A, Violet J, Azad A, Hofman MS (2020) Lutetium-177 prostate-specific membrane antigen (PSMA) theranostics: practical nuances and intricacies. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 23:38–52
101. Isgrò MA, Bottoni P, Scatena R (2015) *Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects*. Springer Netherlands, Dordrecht. URL: http://link.springer.com/10.1007/978-94-017-7215-0_9
102. Jacobs EL, Haskell CM (1991) Clinical use of tumor markers in oncology. *Curr Probl Cancer* 15:301–350

103. Jadvar H, Desai B, Ji L, Conti PS, Dorff TB, Groshen SG, Pinski JK, Quinn DI (2013) Baseline 18F-FDG PET/CT Parameters as Imaging Biomarkers of Overall Survival in Castrate-Resistant Metastatic Prostate Cancer. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 54:1195–1201
104. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Ritchie AWS, Amos CL, Gilson C, Jones RJ, Matheson D, Millman R, Attard G, Chowdhury S, Cross WR, Gillessen S, Parker CC, Russell JM, Berthold DR, Brawley C, Adab F, Aung S, Birtle AJ, Bowen J, Brock S, Chakraborti P, Ferguson C, Gale J, Gray E, Hingorani M, Hoskin PJ, Lester JF, Malik ZI, McKinna F, McPhail N, Money-Kyrle J, O'Sullivan J, Parikh O, Protheroe A, Robinson A, Srihari NN, Thomas C, Wagstaff J, Wylie J, Zargar A, Parmar MKB, Sydes MR (2017) Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *Massachusetts Medical Society* URL: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1702900>
105. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D (2011) Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 61:69–90
106. Kahl-Scholz M, Vockelmann C, Herausgeber (2017) *Basiswissen Radiologie: Nuklearmedizin und Strahlentherapie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
107. Kamiya N, Akakura K, Suzuki H, Isshiki S, Komiya A, Ueda T, Ito H (2003) Pretreatment serum level of neuron specific enolase (NSE) as a prognostic factor in metastatic prostate cancer patients treated with endocrine therapy. *Eur Urol* 44:309–314; discussion 314
108. Kawakami K, Fujita Y, Matsuda Y, Arai T, Horie K, Kameyama K, Kato T, Masunaga K, Kasuya Y, Tanaka M, Mizutani K, Deguchi T, Ito M (2017) Gamma-glutamyltransferase activity in exosomes as a potential marker for prostate cancer. *BMC Cancer* 17:316
109. Khreish F, Ebert N, Ries M, Maus S, Rosar F, Bohnenberger H, Stemler T, Saar M, Bartholomä M, Ezziddin S (2020) 225Ac-PSMA-617/177Lu-PSMA-617 tandem therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: pilot experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 47:721–728
110. Khreish F, Ghazal Z, Marlowe RJ, Rosar F, Sabet A, Maus S, Linxweiler J, Bartholomä M, Ezziddin S (2021) 177 Lu-PSMA-617 radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: Initial 254-patient results from a prospective registry (REALITY Study). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*
111. Khreish F, Kochems N, Rosar F, Sabet A, Ries M, Maus S, Saar M, Bartholomä M, Ezziddin S (2021) Response and outcome of liver metastases in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) undergoing 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 48:103–112
112. Kim S-J, Lee S-W, Ha HK (2019) Diagnostic Performance of Radiolabeled Prostate-Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Primary Lymph Node Staging in Newly Diagnosed Intermediate to High-Risk Prostate Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urol Int* 102:27–36
113. Kinahan PE, Hasegawa BH, Beyer T (2003) X-ray-based attenuation correction for positron emission tomography/computed tomography scanners. *Semin Nucl Med* 33:166–179

114. Kinahan PE, Fletcher JW (2010) Positron Emission Tomography-Computed Tomography Standardized Uptake Values in Clinical Practice and Assessing Response to Therapy. *Semin Ultrasound CT MRI* 31:496–505
115. Kirby M, Hirst C, Crawford ED (2011) Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 65:1180–1192
116. Klotz L (2005) Active Surveillance for Prostate Cancer: For Whom? *J Clin Oncol* 23:8165–8169
117. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A (2009) Clinical Results of Long-Term Follow-Up of a Large, Active Surveillance Cohort With Localized Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 28:126–131
118. Koch-Institut R, Gesellschaft Der Epidemiologischen Krebsregister In Deutschland E.V. (2019) Krebs in Deutschland 2015/2016. Robert Koch-Institut URL: <https://edoc.rki.de/handle/176904/6012.2>
119. Kotzerke J, Oehme L, Grosse J, Hellwig D, Arbeitsausschuss PET der D (2015) Positronenemissionstomographie 2013 in Deutschland: Ergebnisse der Erhebung und Standortbestimmung. *Nuklearmedizin* 54:53–59
120. Kratochwil C, Giesel FL, Eder M, Afshar-Oromieh A, Benešová M, Mier W, Kopka K, Haberkorn U (2015) [¹⁷⁷Lu]Lutetium-labelled PSMA ligand-induced remission in a patient with metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 42:987–988
121. Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, Benešová M, Bronzel M, Afshar-Oromieh A, Mier W, Eder M, Kopka K, Haberkorn U (2016) PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with ¹⁷⁷Lu-Labeled PSMA-617. *J Nucl Med* 57:1170–1176
122. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, Lee AK, Pollack A (2008) Long-Term Results of the M. D. Anderson Randomized Dose-Escalation Trial for Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol* 70:67–74
123. Kusumi T, Koie T, Tanaka M, Matsumoto K, Sato F, Kusumi A, Ohyama C, Kijima H (2008) Immunohistochemical detection of carcinoma in radical prostatectomy specimens following hormone therapy. *Pathol Int* 58:687–694
124. Langen AJ de, Vincent A, Velasquez LM, Tinteren H van, Boellaard R, Shankar LK, Boers M, Smit EF, Stroobants S, Weber WA, Hoekstra OS (2012) Repeatability of ¹⁸F-FDG Uptake Measurements in Tumors: A Metaanalysis. *J Nucl Med* 53:701–708
125. Lanzman RS (2017) *Therapiemonitoring und Rezidivstaging*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. URL: http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-50468-0_7
126. Lee D-H, Jacobs DR (2005) Association between serum gamma-glutamyltransferase and C-reactive protein. *Atherosclerosis* 178:327–330
127. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.1, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 25.08.2021).

128. Lian W-Q, Luo F, Song X-L, Lu Y-J, Zhao S-C (2015) Gonorrhea and Prostate Cancer Incidence: An Updated Meta-Analysis of 21 Epidemiologic Studies. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res* 21:1895–1903
129. Lin E, Alavi A, Herausgeber (2019) PET and PET/CT: a clinical guide. Third edition edition. Thieme, New York
130. Liu H, Rajasekaran AK, Moy P, Xia Y, Kim S, Navarro V, Rahmati R, Bander NH (1998) Constitutive and antibody-induced internalization of prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res* 58:4055–4060
131. Liu Y (2008) FDG PET-CT demonstration of metastatic neuroendocrine tumor of prostate. *World J Surg Oncol* 6:64
132. Loeb S, Roehl KA, Viprakasit DP, Catalona WJ (2008) Long-Term Rates of Undetectable PSA with Initial Observation and Delayed Salvage Radiotherapy after Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 54:88–96
133. Macheda ML, Rogers S, Best JD (2005) Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer. *J Cell Physiol* 202:654–662
134. Mannweiler S, Amersdorfer P, Trajanoski S, Terrett JA, King D, Mehes G (2009) Heterogeneity of Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Expression in Prostate Carcinoma with Distant Metastasis. *Pathol Oncol Res* 15:167–172
135. Marcus DM, Goodman M, Jani AB, Osunkoya AO, Rossi PJ (2012) A comprehensive review of incidence and survival in patients with rare histological variants of prostate cancer in the United States from 1973 to 2008. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 15:283–288
136. McCollough CH, Bruesewitz MR, Kofler JM (2006) CT Dose Reduction and Dose Management Tools: Overview of Available Options. *RadioGraphics* 26:503–512
137. McCollough CH, Primak AN, Braun N, Kofler J, Yu L, Christner J (2009) Strategies for Reducing Radiation Dose in CT. *Radiol Clin North Am* 47:27–40
138. Mestre RP, Treglia G, Ferrari M, Pascale M, Mazzara C, Azinwi NC, Llado' A, Stathis A, Giovanella L, Roggero E (2019) Correlation between PSA kinetics and PSMA-PET in prostate cancer restaging: A meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 49:e13063
139. Metwalli AR, Rosner IL, Cullen J, Chen Y, Brand T, Brassell SA, Lesperance J, Porter C, Sterbis J, McLeod DG (2014) Elevated alkaline phosphatase velocity strongly predicts overall survival and the risk of bone metastases in castrate-resistant prostate cancer. Funding/support: This research was supported and funded through the Center for Prostate Disease Research (CPDR), the Uniformed Services University of the Health Sciences, the Intramural Research Program of the Clinical Research Center, and the National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, US. Presentations: These data were presented at the 2012 Annual Meeting of the American Urological Association in Atlanta, GA. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 32:761–768
140. Meziou S, Ringuette Goulet C, Hovington H, Lefebvre V, Lavallée É, Bergeron M, Brisson H, Champagne A, Neveu B, Lacombe D, Beauregard J-M, Buteau F-A, Riopel J, Pouliot F (2020) GLUT1 expression in high-risk prostate cancer: correlation with 18 F-FDG-PET/CT and clinical outcome. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 1–8

141. Michalski K, Ruf J, Goetz C, Seitz AK, Buck AK, Lapa C, Hartrampf PE (2021) Prognostic implications of dual tracer PET/CT: PSMA ligand and [18F]FDG PET/CT in patients undergoing [177Lu]PSMA radioligand therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 48:2024–2030
142. Miller PD, Eardley I, Kirby RS (1992) Prostate Specific Antigen and Bone Scan Correlation in the Staging and Monitoring of Patients with Prostatic Cancer. *Br J Urol* 70:295–298
143. Mistry K, Cable G (2003) Meta-Analysis of Prostate-Specific Antigen and Digital Rectal Examination as Screening Tests for Prostate Carcinoma. *J Am Board Fam Med* 16:95–101
144. Mohnike W, Hör G, Hertel A, Schelbert H, Herausgeber (2016) *PET/CT-Atlas*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
145. Muoio B, Pascale M, Roggero E (2018) The role of serum neuron-specific enolase in patients with prostate cancer: a systematic review of the recent literature. *Int J Biol Markers* 33:10–21
146. Ndrepepa G, Kastrati A (2016) Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular disease. *Ann Transl Med* 4:481–481
147. Oh S-H, Lee J-G, Na S-J, Park J-H, Choi Y-C, Kim W-J (2003) Prediction of Early Clinical Severity and Extent of Neuronal Damage in Anterior-Circulation Infarction Using the Initial Serum Neuron-Specific Enolase Level. *Arch Neurol* 60:37
148. Ozasa K, Nakao M, Watanabe Y, Hayashi K, Miki T, Mikami K, Mori M, Sakauchi F, Washio M, Ito Y, Suzuki K, Wakai K, Tamakoshi A (2004) Serum phytoestrogens and prostate cancer risk in a nested case-control study among Japanese men. *Cancer Sci* 95:65–71
149. Parida GK, Tripathy S, Datta Gupta S, Singhal A, Kumar R, Bal C, Shamim SA (2018) Adenocarcinoma Prostate With Neuroendocrine Differentiation: Potential Utility of 18F-FDG PET/CT and 68Ga-DOTANOC PET/CT Over 68Ga-PSMA PET/CT. *Clin Nucl Med* 43:248–249
150. Parker C (2005) The Scandinavian prostate cancer group study: the case for conservative management. *BJU Int* 96:952–953
151. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O’Sullivan JM, Fosså SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall’Oglio M, Franzén L, Coleman R, Vogelzang NJ, O’Byrne-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland ØS, Sartor O (2013) Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 369:213–223
152. Pelosi E, Messa C, Sironi S, Picchio M, Landoni C, Bettinardi V, Gianolli L, Del Maschio A, Gilardi MC, Fazio F (2004) Value of integrated PET/CT for lesion localisation in cancer patients: a comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31:932–939
153. Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, Bolton D, Lawrentschuk N (2016) Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 70:926–937

154. Persson L, Hårdemark HG, Gustafsson J, Rundström G, Mendel-Hartvig I, Esscher T, Pålman S (1987) S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke* 18:911–918
155. Petrylak DP, Crawford ED (2017) Biomarkers for the Management of Castration-Resistant Prostate Cancer: We Are Not There Yet. *Target Oncol* 12:401–412
156. Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI (2013) Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int* 111:753–760
157. Pittenger MF (1999) Multilineage Potential of Adult Human Mesenchymal Stem Cells. *Science* 284:143–147
158. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, von Eschenbach AC, Kuban DA, Rosen I (2002) Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol* 53:1097–1105
159. Preisser F, Graefen M, Thederan I, Haese A, Huland H (2020) Prostatakarzinom: Epidemiologie und Risikofaktoren. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. URL: http://link.springer.com/10.1007/978-3-662-54652-9_50-1
160. Rahbar K, Bode A, Weckesser M, Avramovic N, Claesener M, Stegger L, Bögemann M (2016) Radioligand Therapy With ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 as A Novel Therapeutic Option in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *Clin Nucl Med* 41:522–528
161. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, Haberkorn U, Schäfers M, Essler M, Baum RP, Kulkarni HR, Schmidt M, Drzezga A, Bartenstein P, Pfestroff A, Luster M, Lützen U, Marx M, Prasad V, Brenner W, Heinzl A, Mottaghy FM, Ruf J, Meyer PT, Heuschkel M, Eveslage M, Bögemann M, Fendler WP, Krause BJ (2017) German Multicenter Study Investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med* 58:85–90
162. Raman SP, Mahesh M, Blasko RV, Fishman EK (2013) CT Scan Parameters and Radiation Dose: Practical Advice for Radiologists. *J Am Coll Radiol* 10:840–846
163. Rathke H, Holland-Letz T, Mier W, Flechsig P, Mavriopoulou E, Röhrich M, Kopka K, Hohenfellner M, Giesel FL, Haberkorn U, Kratochwil C (2020) Response Prediction of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy Using Prostate-Specific Antigen, Chromogranin A, and Lactate Dehydrogenase. *J Nucl Med* 61:689–695
164. Reiser M, Kuhn F-P, Debus J, Bartenstein P, Holtermann H, Herausgeber (2017) *Radiologie*. 4., vollständig überarbeitete Auflage edition. Thieme, Stuttgart
165. Rosar F, Hau F, Bartholomä M, Maus S, Stemler T, Linxweiler J, Ezziddin S, Khreish F (2021) Molecular imaging and biochemical response assessment after a single cycle of [²²⁵Ac]Ac-PSMA-617/[¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 tandem therapy in mCRPC patients who have progressed on [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 monotherapy. *Theranostics* 11:4050–4060
166. Rosar F, Wenner F, Khreish F, Dewes S, Wagenpfeil G, Hoffmann MA, Schreckenberger M, Bartholomä M, Ezziddin S (2021) Early molecular imaging response assessment based on determination of total viable tumor burden in [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT independently predicts overall survival in [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 radioligand therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*
167. Rosar F, Krause J, Bartholomä M, Maus S, Stemler T, Hierlmeier I, Linxweiler J, Ezziddin S, Khreish F (2021) Efficacy and Safety of [²²⁵Ac]Ac-PSMA-617 Augmented

[177Lu]Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Patients with Highly Advanced mCRPC with Poor Prognosis. *Pharmaceutics* 13:722

168. Rosar F, Bader H, Bartholomä M, Maus S, Burgard C, Linxweiler J, Khreish F, Ezziddin S (2022) Addition of Standard Enzalutamide Medication Shows Synergistic Effects on Response to [177Lu]Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in mCRPC Patients with Imminent Treatment Failure—Preliminary Evidence of Pilot Experience. *Cancers* 14:2691
169. Rosar F, Neher R, Burgard C, Linxweiler J, Schreckenberger M, Hoffmann MA, Bartholomä M, Khreish F, Ezziddin S (2022) Upregulation of PSMA Expression by Enzalutamide in Patients with Advanced mCRPC. *Cancers* 14:1696
170. Rosenbaum SJ, Lind T, Antoch G, Bockisch A (2006) False-Positive FDG PET Uptake—the Role of PET/CT. *Eur Radiol* 16:1054–1065
171. Ross JS, Sheehan CE, Fisher HAG, Kaufman RP, Kaur P, Gray K, Webb I, Gray GS, Mosher R, Kallakury BVS (2003) Correlation of Primary Tumor Prostate-Specific Membrane Antigen Expression with Disease Recurrence in Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 9:6357–6362
172. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats J, Ng S, Carles J, Mulders PFA, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van Poppel H, Mukherjee SD, Suttman H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efsthathiou E, Pantuck A, Winquist E, Higano CS, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE (2013) Randomized Phase 3 Trial of Abiraterone Acetate in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and No Prior Chemotherapy. *N Engl J Med* 368:138–148
173. Rybalov M, Ananias HJK, Hoving HD, van der Poel HG, Rosati S, de Jong IJ (2014) PSMA, EpCAM, VEGF and GRPR as Imaging Targets in Locally Recurrent Prostate Cancer after Radiotherapy. *Int J Mol Sci* 15:6046–6061
174. Saab G (2003) Gated fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: determination of global and regional left ventricular function and myocardial tissue characterization. *J Nucl Cardiol* 10:297–303
175. Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, Tagawa ST, Nordquist LT, Vaishampayan N, El-Haddad G, Park CH, Beer TM, Armour A, Pérez-Contreras WJ, DeSilvio M, Kpamegan E, Gericke G, Messmann RA, Morris MJ, Krause BJ (2021) Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 385:1091–1103
176. Schaefer A, Kremp S, Hellwig D, Rube C, Kirsch C-M, Nestle U (2008) A contrast-oriented algorithm for FDG-PET-based delineation of tumour volumes for the radiotherapy of lung cancer: derivation from phantom measurements and validation in patient data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35:1989–1999
177. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Fléchon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS, AFFIRM Investigators (2012) Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 367:1187–1197
178. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, Antonarakis ES, Beer TM, Carducci MA, Chi KN, Corn PG, de Bono JS, Dreicer R, George DJ, Heath EI, Hussain M, Kelly WK, Liu G, Logothetis C, Nanus D, Stein MN, Rathkopf DE, Slovin SF,

- Ryan CJ, Sartor O, Small EJ, Smith MR, Sternberg CN, Taplin M-E, Wilding G, Nelson PS, Schwartz LH, Halabi S, Kantoff PW, Armstrong AJ, Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3 (2016) Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 34:1402–1418
179. Schmechel D, Marangos PJ, Brightman M (1978) Neurone-specific enolase is a molecular marker for peripheral and central neuroendocrine cells. *Nature* 276:834–836
 180. Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA (1993) Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* 71:2031–2040
 181. Schöder H, Erdi YE, Larson SM, Yeung HWD (2003) PET/CT: a new imaging technology in nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30:1419–1437
 182. Schöder H, Herrmann K, Gönen M, Hricak H, Eberhard S, Scardino P, Scher HI, Larson SM (2005) 2-[18F]Fluoro-2-Deoxyglucose Positron Emission Tomography for the Detection of Disease in Patients with Prostate-Specific Antigen Relapse after Radical Prostatectomy. *Clin Cancer Res* 11:4761–4769
 183. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Määttänen L, Lilja H, Denis LJ, Recker F, Paez A, Bangma CH, Carlsson S, Puliti D, Villers A, Rebillard X, Hakama M, Stenman U-H, Kujala P, Taari K, Aus G, Huber A, van der Kwast T, van Schaik R RHN, de Koning HJ, Moss SM, Auvinen A (2014) The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer – Prostate Cancer Mortality at 13 Years of Follow-up. *Lancet* 384:2027–2035
 184. Seifert R, Kessel K, Boegemann M, Köhler M, Roll W, Stegger L, Weckesser M, Rahbar K (2020) Additional Local Therapy for Liver Metastases in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Receiving Systemic PSMA-Targeted Therapy. *J Nucl Med* 61:723–728
 185. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR, Major PP, Heney NM, Grignon DJ, Sartor O, Patel MP, Bahary J-P, Zietman AL, Pisansky TM, Zeitzer KL, Lawton CAF, Feng FY, Lovett RD, Balogh AG, Souhami L, Rosenthal SA, Kerlin KJ, Dignam JJ, Pugh SL, Sandler HM (2017) Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med* 376:417–428
 186. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C (1997) Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res* 3:81–85
 187. Smith M, Parker C, Saad F, Miller K, Tombal B, Ng QS, Boegemann M, Matveev V, Piulats JM, Zucca LE, Karyakin O, Kimura G, Matsubara N, Nahas WC, Nolè F, Rosenbaum E, Heidenreich A, Kakehi Y, Zhang A, Krissel H, Teufel M, Shen J, Wagner V, Higano C (2019) Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:408–419
 188. Smith TA (2000) Mammalian hexokinases and their abnormal expression in cancer. *Br J Biomed Sci* 57:170–178
 189. Spratt DE, Gavane S, Tarlinton L, Fareedy SB, Doran MG, Zelefsky MJ, Osborne JR (2014) Utility of FDG-PET in Clinical Neuroendocrine Prostate Cancer. *The Prostate* 74:1153–1159

190. Stahl A, Wieder H, Wester HJ, Piert M, Lordick F, Ott K, Rummeny E, Schwaiger M, Weber WA (2004) PET/CT molecular imaging in abdominal oncology. *Abdom Imaging* 29:388–397
191. Stewart GD, Gray K, Pennington CJ, Edwards DR, Riddick ACP, Ross JA, Habib FK (2008) Analysis of hypoxia-associated gene expression in prostate cancer: lysyl oxidase and glucose transporter-1 expression correlate with Gleason score. *Oncol Rep* 20:1561–1567
192. Stieber P, Heinemann V (2008) Sinnvoller Einsatz von Tumormarkern / Sensible use of tumor markers. *LaboratoriumsMedizin* 32:339–360
193. Stieber P (2010) Tumormarker in der Diagnostik. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. URL: http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-79725-8_20
194. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA, TAX 327 Investigators (2004) Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 351:1502–1512
195. Terry S, Beltran H (2014) The Many Faces of Neuroendocrine Differentiation in Prostate Cancer Progression. *Front Oncol* 4:
196. Thang SP, Violet J, Sandhu S, Iravani A, Akhurst T, Kong G, Ravi Kumar A, Murphy DG, Williams SG, Hicks RJ, Hofman MS (2019) Poor Outcomes for Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer with Low Prostate-specific Membrane Antigen (PSMA) Expression Deemed Ineligible for 177Lu-labelled PSMA Radioligand Therapy. *Eur Urol Oncol* 2:670–676
197. Tosoian JJ, Gorin MA, Rowe SP, Andreas D, Szabo Z, Pienta KJ, Pomper MG, Lotan TL, Ross AE (2017) Correlation of PSMA-Targeted 18F-DCFPyL PET/CT Findings With Immunohistochemical and Genomic Data in a Patient With Metastatic Neuroendocrine Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer* 15:e65–e68
198. Townsend DW, Beyer T (2002) A combined PET/CT scanner: the path to true image fusion. *Br J Radiol* 75:S24–S30
199. Treglia G, Giovanella L, Herausgeber (2020) Evidence-based Positron Emission Tomography: Summary of Recent Meta-analyses on PET. Springer International Publishing, Cham
200. Usmani S, Ahmed N, Marafi F, Rasheed R, Amanguno HG, Al Kandari F (2017) Molecular Imaging in Neuroendocrine Differentiation of Prostate Cancer: 68Ga-PSMA Versus 68Ga-DOTA NOC PET-CT. *Clin Nucl Med* 42:410–413
201. van den Bergh Roderick C.N., Essink-Bot Marie-Louise, Roobol Monique J., Schröder Fritz H., Bangma Chris H., Steyerberg Ewout W. (2010) Do Anxiety and Distress Increase During Active Surveillance for Low Risk Prostate Cancer? *J Urol* 183:1786–1791
202. Vimalraj S (2020) Alkaline phosphatase: Structure, expression and its function in bone mineralization. *Gene* 754:144855
203. Violet J, Sandhu S, Iravani A, Ferdinandus J, Thang S-P, Kong G, Kumar AR, Akhurst T, Pattison D, Beaulieu A, Mooi J, Tran B, Guo C, Kalff V, Murphy DG, Jackson P, Eu P, Scalzo M, Williams S, Hicks RJ, Hofman MS (2020) Long-Term Follow-up and Outcomes of Retreatment in an Expanded 50-Patient Single-Center Phase II Prospective

Trial of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 Theranostics in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med* 61:857–865

204. Vogl TJ, Reith W, Rummeny EJ, Herausgeber (2011) Diagnostische und Interventionelle Radiologie. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg
205. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA (2009) From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors. *J Nucl Med* 50:122S-150S
206. Wang H, Li B, Zhang P, Yao Y, Chang J (2014) Clinical characteristics and prognostic factors of prostate cancer with liver metastases. *Tumor Biol* 35:595–601
207. Wang Y-C, Chung C-H, Chen J-H, Chiang M-H, Ti-Yin, Tsao C-H, Lin F-H, Chien W-C, Shang S-T, Chang F-Y (2017) Gonorrhea infection increases the risk of prostate cancer in Asian population: a nationwide population-based cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 36:813–821
208. Watson PA, Arora VK, Sawyers CL (2015) Emerging mechanisms of resistance to androgen receptor inhibitors in prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 15:701–711
209. Wedding U, Budach W, Huland H, Höffken K (2006) Prostatakarzinom. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. URL: http://link.springer.com/10.1007/3-540-31303-6_251
210. Whitfield JB (2001) Gamma Glutamyl Transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 38:263–355
211. Wibmer AG, Burger IA, Sala E, Hricak H, Weber WA, Vargas HA (2016) Molecular Imaging of Prostate Cancer. *Radiographics* 36:142–159
212. Wibmer AG, Morris MJ, Gonen M, Zheng J, Hricak H, Larson S, Scher HI, Vargas HA (2021) Quantification of Metastatic Prostate Cancer Whole-Body Tumor Burden with ¹⁸F-FDG PET Parameters and Associations with Overall Survival After First-Line Abiraterone or Enzalutamide: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *J Nucl Med* 62:1050–1056
213. Wirth M, Fröhner M, Platzek I, Laniado M, Kotzerke J (2016) Prostatakarzinom: Diagnostik. Springer, Berlin, Heidelberg. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-642-39940-4_140
214. Wirth M, Fröhner M, Baumann M, Hoelscher T (2016) Prostatakarzinom: Kurative Therapie. Springer, Berlin, Heidelberg. URL: https://doi.org/10.1007/978-3-642-39940-4_143
215. Xing N, Qian J, Bostwick D, Bergstralh E, Young CYF (2001) Neuroendocrine cells in human prostate over-express the anti-apoptosis protein survivin. *The Prostate* 48:7–15
216. Yadav MP, Ballal S, Tripathi M, Damle NA, Sahoo RK, Seth A, Bal C (2017) ¹⁷⁷Lu-DKFZ-PSMA-617 therapy in metastatic castration resistant prostate cancer: safety, efficacy, and quality of life assessment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 44:81–91
217. Yordanova A, Linden P, Hauser S, Feldmann G, Brossart P, Fimmers R, Essler M, Holdenrieder S, Ahmadzadehfar H (2020) The value of tumor markers in men with metastatic prostate cancer undergoing [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA therapy. *The Prostate* 80:17–27

218. Young S-M, Bansal P, Vella ET, Finelli A, Levitt C, Loblaw A (2015) Systematic review of clinical features of suspected prostate cancer in primary care. *Can Fam Physician Med Fam Can* 61:e26-35
219. Zhao J, Stockwell T, Roemer A, Chikritzhs T (2016) Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 16:845

10 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

10.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen (dunkelblau) sowie an allen Krebssterbefällen (hellblau) in Deutschland. Die Krebsneuerkrankungen und Krebssterbefälle der Prostata sind farblich hervorgehoben. Der Nicht-melanotische Hautkrebs bleibt aus Gründen der Übersichtlichkeit unberücksichtigt. Modifiziert nach [118].....	9
Abbildung 2 Fließschema der Therapieoptionen beim Prostatakarzinom. Rot umrandet ist der Weg von der Diagnose zur Radioligandentherapie. Sonstige Möglichkeiten der Therapie in Blau	19
Abbildung 3 Vergleich der relativen 5-/10-Jahres-Überlebensraten (dunkelblau / hellblau) nach Lokalisation. Farbliche Kennzeichnung des Prostatakarzinoms sowie der Karzinome von Lunge und Darm, modifiziert nach [118]	20
Abbildung 4 Funktionsweise einer CT.....	22
Abbildung 5 Funktionsweise eines PET. Beta+-Zerfall zur detaillierten Darstellung gelb umrandet.....	25
Abbildung 6 Schematische Darstellung der einzelnen SUV-Parameter. Von links nach rechts: SUV_{max} , SUV_{peak} und SUV_{mean} . Hohe SUV-Werte sind rot, niedrige SUV-Werte in Grün dargestellt. Der rote Kreis entspricht der Region of Interest (ROI)	27
Abbildung 7 Strukturformel von ^{18}F -FDG (A), schematische Darstellung des "metabolic trapping" (B) und Minimal Intensity Projection (MIP) bei einer ^{18}F -FDG-PET/CT (C).....	28
Abbildung 8 Strukturformel von ^{68}Ga -PSMA-11 (A), schematische Darstellung PSMA mit cytosolischer Domäne, transmembranöser Domäne und großer extrazellulärer Domäne (B) und Minimal Intensity Projection (MIP) bei einer ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT (C)	30
Abbildung 9 Schematische Darstellung der Therapie und Nachsorge bei PSMA-RLT nach [128].....	32
Abbildung 10 Zeitpunkte der Blutentnahme markiert durch eine Spritze und relevante Laborwerte, die PET/CT ist durch eine MIP gekennzeichnet	38
Abbildung 11 Ein- und Ausschlusskriterien	41
Abbildung 12 Algorithmus zur Bestimmung des metabolischen Tumolvolumens. SUV = standardized uptake value; ROI = region of interest; BG = background; TS = threshold.....	45
Abbildung 13 Patient mit hepatischem Mismatch-Befund. Maximale Intensitätsprojektion (MIP), sowie exemplarische Transversalschnitte der PET/CT und PET-Daten von ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT (A) und von ^{18}F -FDG-PET/CT (B).....	47
Abbildung 14 Beispiel für zwei Mismatch-Läsionen, die nach 5 Zyklen PSMA-RLT entdeckt wurden: eine intensiv PSMA-positive (roter Pfeil) und eine nicht identifizierbare (blauer Pfeil) Läsion auf der initialen ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT als Ausgangsbefund vor der PSMA-RLT (A). ^{68}Ga -PSMA-11-PET/CT (B) und ^{18}F -FDG-PET/CT (B) nach 5 Zyklen PSMA-RLT mit deutlichem ^{18}F -FDG/ ^{68}Ga -PSMA-11-Mismatch in beiden Läsionen	47
Abbildung 15 Vergleich der Serumwerte sowie der relativen Veränderungen von NSE (oben links), PSA (oben rechts) und ALP (unten rechts) zwischen allen Mismatch- und Non-Mismatch-Patienten. Vergleich der Serum- γ -GT sowie der relativen Veränderung (unten links) von Patienten mit Mismatch- und Non-Mismatch-Lebermetastasen. Extreme Ausreißer sind nicht dargestellt.....	49
Abbildung 16 Wasserfalldiagramm der NSE- (A) und ΔNSE -Werte (B) in absteigender Reihenfolge und Farbcodierung in Mismatch (rot) und Non-mismatch (blau).....	49
Abbildung 17 ROC-Analysen für die Mismatch-Vorhersage durch Serum-NSE (A) und ΔNSE (B) mit Maximalwert des Youden-Index (J)	51
Abbildung 18 Punktwerte des Kombinierten NSE-Scores (A) und ROC-Analyse des Scores (B) mit Maximalwert des Youden-Index (J).....	52

Abbildung 19 Beispiel für einen Patienten mit mehreren Mismatch-Befunden. PSMA-PET/CT (A) und FDG-PET/CT (B) des gleichen Patienten	54
Abbildung 20 Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben zwischen der Mismatch Gruppe (rot) und der Nicht-mismatch Gruppe (blau) nach dem ersten Zyklus PSMA-RLT. Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben zwischen der Mismatch Gruppe (rot) und der Nicht-mismatch Gruppe (blau) nach der FDG-PET/CT	55
Abbildung 21 Kaplan-Meier-Kurven bezüglich der Abhängigkeit des Mismatch-Tumorvolumens (A), des SUV_{max} (B) und des TLG (C) auf die Überlebenszeit. Farbliche Codierung entsprechend der Einteilung in die Gruppen oberhalb des Medians (rot) und unterhalb des Medians (blau) Kaplan-Meier-Kurve unter Berücksichtigung hepatischer Metastasierung auf die Überlebenszeit (D). Farbliche Codierung entsprechend der Einteilung in die Patienten mit hepatischen Mismatch-Läsionen (rot) und die Patienten ohne hepatische Mismatch-Läsionen (blau)	56

10.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Ein- und Ausschlusskriterien	39
Tabelle 2 Patientencharakteristika	40
Tabelle 3 Deskriptive Statistik der Serumparameter	50
Tabelle 4 Patientencharakteristika des zweiten Studienteils	53

11 Danksagung

Bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Samer Ezziddin, Direktor der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums des Saarlandes, für die freundliche Überlassung des Themas.

Besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. Florian Rosar, meinem Betreuer, der mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand, die Entstehung der Arbeit gefördert und mir nie das Gefühl gegeben hat, keine Zeit für mich zu haben. Vielen Dank für alle inhaltlichen Anmerkungen und kollegialen Ermutigungen. Vielen Dank für die langen Zoom-Meetings. Vielen Dank für die viele Zeit. Ich weiß, dass das nicht selbstverständlich ist.

Außerdem bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. Fadi Khreish, dessen beeindruckende Kenntnis seiner Patienten meine Datenerhebung fast überflüssig gemacht hätte und der oftmals auch kurzfristig Zeit für mich gefunden hat.

Ich bedanke ich mich bei allen Mitarbeiter:innen der Klinik für Nuklearmedizin, die mich sowohl bei der Bearbeitung meiner Doktorarbeit als auch bei meiner Famulatur freundlich aufgenommen haben.

Ferner bedanke ich mich bei meinen Brüdern und meinen Eltern, die mich immer unterstützt haben, sowie bei meiner Freundin Silja, auf die ich mich immer verlassen kann.

Ich bedanke mich bei meinem Onkel und Patenonkel Jochen Ribbat, der mir 2009 eine Ausbildung als Gesundheits- und Krankenpfleger empfohlen hat und somit für mich den Grundstein für vieles was kam gelegt hat.

Ich bedanke mich bei meinem Onkel Manfred Schmeing, der diese Arbeit zwei Mal Korrektur gelesen hat, um orthographische Schwächen, die der Deutsch-LK nicht auszumerken wusste, zu beseitigen.

Mein abschließender Dank gilt meinen „bedingungslosen Fränden“, bei denen ich oft von der Uni an den gedeckten Tisch kommen konnte. Ich danke euch von Herzen!

12 Publikation

Wissenschaftliche Originalartikel

Rosar, F., **Ribbat, K.**, Ries, M. *et al.* Neuron-specific enolase has potential value as a biomarker for [¹⁸F]FDG/[⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET mismatch findings in advanced mCRPC patients. *EJNMMI Res* 10, 52 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13550-020-00640-2>

Khreish, F.; **Ribbat, K.**; Bartholomä, M.; Maus, S.; Stemler, T.; Hierlmeier, I.; Linxweiler, J.; Schreckenberger, M.; Ezziddin, S.; Rosar, F. Value of Combined PET Imaging with [¹⁸F]FDG and [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 in mCRPC Patients with Worsening Disease during [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 RLT. *Cancers* 2021, 13, 4134. <https://doi.org/10.3390/cancers13164134>

Kongressbeiträge

F. Rosar, **K. Ribbat**, M. Ries, H. Bohnenberger, A. Schaefer-Schuler, F. Khreish, S. Ezziddin. P139 Laborchemische Prädiktoren für das Auftreten eines GLUT-positiven/PSMA-negativen Mismatch-PET-Befundes bei mCRPC-Patienten [ePoster]. 58. DGN-Jahrestagung, Digital 2020.

13 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.