Aus der Klinik für Nuklearmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. Markus Luster
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Der prognostische Wert eines PSMA-PET/CTs

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des
Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Felix Jordan
aus Nürnberg

Marburg, 2024

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:

12.12.2024

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekan: Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner

Referent: Prof. Dr. Dr. F. Verburg

1. Korreferent: Prof. Dr. A. Hegele

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis **4**

Abbildungsverzeichnis **6**

Tabellenverzeichnis **8**

1. Einleitung **11**

1.1 Einführung 11

1.2 Prostatakarzinom 11

1.2.1 Epidemiologie 11

1.2.2 Risikofaktoren 12

1.2.3 Prävention 14

1.2.4 Früherkennung 14

1.2.5 Diagnostik 15

1.2.6 Staging und Grading 16

1.2.6.1 Histopathologie 16

1.2.6.2 Klassifikation des Prostatakarzinoms 16

1.2.6.3 Gleason-Score 18

1.2.7 Prognostische Faktoren des PCa 19

1.2.8 Risikostratifikation des PCa nach D´Amico 20

1.2.9 Therapie 21

1.2.9.1 Active Surveillance und Watchful Waiting 21

1.2.9.2 Radikale Prostatektomie 22

1.2.9.3 Strahlentherapie 23

1.2.9.4 Interstitielle Brachytherapie 23

1.2.9.5 Hormontherapie 24

1.2.10 Biochemisches Rezidiv 25

1.2.11 Bounce-Effekt 26

1.3 Prostataspezifischen Membranantigen 26

1.4 Positronen-Emissions-Tomographie 27

1.5 Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT) und die Verwendung von PSMA 29

2. Fragestellung 30

3. Material und Methoden 31

3.1 Studiendesign 31

3.2 ^{68}Ga-PSMA-PET/CT-Untersuchung 32

3.2.1 Untersuchungs- und Patientenvorbereitung 32

3.2.2 Radiotracer 33

3.2.3 Durchführung der Bildgebung und Befundung 33

3.3 Datengewinnung 34

3.4 Variablen für die statistische Auswertung 35

3.5 Statistische Auswertung 36

4. Ergebnisse 38

4.1 Deskriptive Statistik 38

4.1.1 Patientenkollektiv 38

4.1.2 Nuklearmedizinische Diagnostik 39

4.1.3 Tumor bezogene Daten 41

4.2 Survival-Analyse 43

4.2.1 Univariable Regressionsanalyse 43

4.2.1.1 Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs 43

4.2.1.2 Progressionsfreies Überleben nach dem Alter 44

4.2.1.3 Progressionsfreies Überleben nach dem Tumorstatus 45

4.2.1.4 Progressionsfreies Überleben nach dem PSA-Wert 46

4.2.1.5 Progressionsfreies Überleben nach dem Gleason Score . 48

4.2.1.6 Progressionsfreies Überleben bei lokaler Ausbreitung 49

4.2.1.7 Progressionsfreies Überleben bei vorhandenen Metastasen 50

4.2.1.8 Progressionsfreies Überleben bei vorhandenen Lymphknotenmetastasen 51

4.2.1.9 Progressionsfreies Überleben bei vorhandenen Knochenmetastasen 53

4.2.1.10 Progressionsfreies Überleben bei vorhandenen viszeralen Metastasen 54

4.2.1.11 Progressionsfreies Überleben nach dem T-Stadium der TNM-Klassifikation 56

4.2.1.12 Progressionsfreies Überleben nach dem bildgebenden Stadium 57

4.2.1.13 Progressionsfreies Überleben nach der Anzahl betroffener Stationen 60

4.2.2 Multivariable Regressionsanalyse 63

5. Diskussion 64

5.1 Unterschiede der betrachteten Variablen bezüglich des Einflusses auf das progressionsfreie Überleben 64

5.2 Bewertung eines ^{68}Ga-PSMA-PET/CTs in der Rezidivdiagnostik eines Prostatakarzinoms 68

5.3 Beurteilung des Studienaufbaus und Anregungen für Verbesserungen 69

5.4 Ausblick auf zukünftige Forschungsansätze 70

6. Fazit 72

7. Zusammenfassung 73

8. Summary 75

Literaturverzeichnis 76

Anhang 84

Abkürzungsverzeichnis

ADT	Androgendeprivationstherapie
AS	Aminosäure
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BPH	benigne Prostatahyperplasie
C	Carbon
CT	Computertomografie
Cu	Kupfer
DRU	Digitale rektale Untersuchung
F	Fluor
Ga	Gallium
Ge	Germanium
GS	Gleason Score
Gy	Gray
h	Stunde
HDR	High-dose-rate Brachytherapie
HWZ	Halbwertszeit
ISUP	International Society of Urological Pathology
KI	Konfidenzintervall
LDR	Low-dose-rate Brachytherapie
Max	Maximum
MBq	Megabequerel
min	Minute
Min	Minimum
ml	Milliliter
MRT	Magnetresonanztomographie
mpMRT	multiparametrisches MRT
ng	Nanogramm
OG	Obergrenze
PCa	Prostatakarzinom
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
p.i.	per infusionem

PSA	Prostataspezifisches Antigen
PSMA	Prostataspezifisches Membranantigen
RP	Radikale Prostatektomie
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
SDI	Soziodemographischer Index
SF	Standardfehler
SUV	Standardized Uptake Value
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
UG	Untergrenze
UKGM	Universitätsklinikum Gießen Marburg
UICC	Union Internationale Contre Le Cancer
2-JÜR	Progressionsfreie 2-Jahres-Überlebensrate

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens im Patientenkollektiv 43

Abbildung 2: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstatus zum Zeitpunkt des ersten PSMA-PET/CT, dargestellt durch die Kaplan-Meier-Kurve 46

Abbildung 3: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Wert von 3 ng/ml zum Zeitpunkt des ersten PSMA-PET/CT, dargestellt durch die Kaplan-Meier-Kurve 48

Abbildung 4: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von vorhandenen Metastasen zum Zeitpunkt des ersten PSMA-PET/CT, dargestellt durch die Kaplan-Meier-Kurve 51

Abbildung 5: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vorhandener ossärer Metastasen zum Zeitpunkt des ersten PSMA-PET/CT, dargestellt durch die Kaplan-Meier-Kurve 54

Abbildung 6: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vorhandener viszeraler Metastasen zum Zeitpunkt des ersten PSMA-PET/CT, dargestellt durch die Kaplan-Meier-Kurve 55

Abbildung 7: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom T-Stadium nach der TNM-Klassifikation zum Zeitpunkt des ersten PSMA-PET/CT, dargestellt durch die Kaplan-Meier-Kurve[94] 57

Abbildung 8: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom bildgebenden Stadium zum Zeitpunkt des ersten PSMA-PET/CT, unterteilt in negativen Scan, Lokalbefund, Lymphknotenmetastasen, ossäre Metastasen und viszerale Metastasen, dargestellt durch die Kaplan-Meier-Kurve 58

Abbildung 9: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom bildgebenden Stadium zum Zeitpunkt des ersten PSMA-PET/CT, unterteilt nach dem Stadium der TNM-Klassifikation (2017), dargestellt durch die Kaplan-Meier-Kurve[94] 59

Abbildung 10: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl an betroffenen Stationen zum Zeitpunkt des ersten PSMA-PET/CT, dargestellt durch die Kaplan-Meier-Kurve 61

Abbildung 11: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl an betroffenen Stationen, aufgeteilt in 0-2 Stationen und 3-4 Stationen zum Zeitpunkt des ersten PSMA-PET/CT, dargestellt durch die Kaplan-Meier-Kurve..... 62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Detaillierte Darstellung der T-Klassifikation nach der TNM-Klassifikation (2017)[94] 17

Tabelle 2: Detaillierte Darstellung der N-Klassifikation nach der TNM-Klassifikation (2017)[94] 17

Tabelle 3: Detaillierte Darstellung der M- nach der TNM-Klassifikation (2017)[94] 18

Tabelle 4: Risikostratifikation des PCa nach D´Amico [18,50,84] 20

Tabelle 5: Eigenschaften wichtiger prostataspezifischen PET-Radiotracer.[28] 28

Tabelle 6: Patientencharakteristika. Die Angaben sind in absoluten Zahlen, Mittelwerten oder Minimum und Maximum angegeben..... 39

Tabelle 7: Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs angegeben in Anzahl, Mittelwerten, Minimum, Maximum, Standardabweichung, Varianz und Median 40

Tabelle 8: Technische Charakteristika des PSMA-PET/CTs angegeben in Anzahl, Mittelwerten, Minimum, Maximum, Standardabweichung, Varianz und Median..... 40

Tabelle 9: Tumorbezogene Daten. * Status 1. PSMA-PET/CT = Ob ein Tumorwachstum beim ersten Scan schon vorhanden war. ** Anzahl der Stationen = Summe der Stationen: Lokal, regionär LK, nicht regionäre LK, ossäre Metastasen, viszerale Metastasen..... 42

Tabelle 10: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Alter in Jahren. Die Anzahl bezieht sich auf die Gesamtzahl der Patienten, die der Variable entsprachen. Der Schätzer entspricht dem Mittelwert der Zeitdauer bis zum Eintreffen einer Progression und wird in Monaten angegeben. SF = Standardfehler; 95%-Konfidenzintervall mit angegebener Untergrenze und Obergrenze. Log-Rank-Test mit der Angabe der Signifikanz im Sinne des p-Wertes für den statistischen Test. 44

Tabelle 11: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstatus zum Zeitpunkt des ersten PSMA-PET/CT..... 45

Tabelle 12: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Wert von 2 ng/ml 47

Tabelle 13: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Wert von 3 ng/ml 47

Tabelle 14: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Gleason Scores, unterteilt in <6, =7 und >8 49

Tabelle 15: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Gleason Scores, unterteilt in <7 und >8 49

Tabelle 16: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von der lokalen Ausbreitung 49

Tabelle 17: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von vorhandenen Metastasen 50

Tabelle 18: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von vorhandenen Lymphknotenmetastasen 52

Tabelle 19: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von vorhandenen regionären Lymphknotenmetastasen 52

Tabelle 20: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von vorhandenen nicht-regionären Lymphknotenmetastasen 52

Tabelle 21: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von vorhandenen Knochenmetastasen 53

Tabelle 22: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von vorhandenen viszeralen Metastasen 55

Tabelle 23: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom T-Stadium nach der TNM-Klassifikation (2017)[94] 56

Tabelle 24: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom bildgebenden Stadium zum Zeitpunkt des ersten PSMA-PET/CT, unterteilt in negativen Scan, Lokalbefund, Lymphknotenmetastasen, ossäre Metastasen und viszerale Metastasen 58

Tabelle 25: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom bildgebenden Stadium zum Zeitpunkt des ersten PSMA-PET/CT, unterteilt nach dem Stadium der TNM-Klassifikation (2017)[94] 59

Tabelle 26: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl betroffener Stationen 61

Tabelle 27: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl betroffener Stationen, aufgeteilt in 0-2 Stationen und 3-4 Stationen 62

Tabelle 28: Cox-Regression – Multivariable Überlebenszeitanalyse 63

1. Einleitung

1.1 Einführung

Das Prostatakarzinom stellt ein bedeutendes Problem in einer zunehmend alternden Gesellschaft dar. Eine große Anzahl von Männern erkranken im Laufe ihres Lebens an einem Prostatakarzinom, was das Gesundheitssystem weltweit vor erhebliche gesundheitliche und ökonomische Herausforderungen stellt. Um diese Aufgaben zu lösen, ist das Prostatakarzinom Gegenstand zahlreicher Forschungsarbeiten auf der ganzen Welt. Auch diese Studie widmet sich diesem Thema mit dem Ziel, die Diagnostik zu verbessern und dadurch die Therapie zu optimieren sowie die Überlebenszeit der Patienten zu verlängern.

1.2 Prostatakarzinom

1.2.1 Epidemiologie

Laut dem Robert Koch Institut (RKI) wurden im Jahr 2016 rund 58.800 neue Fälle von Prostatakarzinomen in Deutschland diagnostiziert.[74] Dies entsprach 22,7% aller tumorösen Neuerkrankungen bei Männern in diesem Jahr, wodurch dieses Krankheitsbild epidemiologisch zur häufigsten malignen Neubildung des männlichen Geschlechts zählt.[74] Weltweit liegt das Prostatakarzinom (PCa) mit ca. 1.276.106 von insgesamt 18.078.957 (7,1%) aller dokumentierten Tumorneuerkrankungen im Jahre 2018 auf Platz drei der häufigsten Karzinome beider Geschlechter. Für Männer bedeutet dies eine Inzidenz von 13,5%, was das PCa zum zweithäufigsten Tumorleiden nach dem Lungenkarzinom mit einer Inzidenz von 14,5% weltweit macht.[12] Die höchsten Inzidenzen von PCa werden in Australien, Neuseeland, Nord-/Westeuropa und in Nordamerika verzeichnet, während die niedrigsten Inzidenzen in Süd-/Zentral- und Ostasien auftreten.[12]

Das weltweit geschätzte Lebenszeitrisiko liegt bei ca. 6% und reicht von 14% in Regionen mit einem hohen soziodemographischen Index (SDI) bis zu 2% in Ländern mit einem niedrigen oder mittleren SDI.[29] In Deutschland beträgt dieses Risiko 10,9%.[74] Trotz der hohen Inzidenzen in westlichen Ländern folgen deren

Mortalitätsraten nicht denen der etwas niedrigeren Inzidenzen anderen Ländern. Oft ist in diesen Regionen der Welt das Prostatakarzinom die häufigste Krebstodesursache des männlichen Geschlechts.[12] In den USA mit 9% und in Deutschland mit 11,6% ist das PCa die zweithäufigste Krebstodesursache bei Männern.[74,78]

Das Prostatakarzinom ist vorwiegend eine Krankheit älterer Männer. Ein 35 Jahre alter Mann hat ein Erkrankungsrisiko von weniger als 0,1% innerhalb der nächsten 10 Jahre, während das Risiko für einen 75-Jährigen bei etwa 5,2% liegt. Das mittlere Erkrankungsalter in Deutschland liegt bei 72 Jahren.[74] Seit den 1980er Jahren steigt sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz kontinuierlich an.[47] Im Jahr 2060 wird der Anteil an über 67-Jährigen in Deutschland voraussichtlich von 19% (2018) auf ca. 30% ansteigen. Allein der Anteil der 80-Jährigen und Älteren wird voraussichtlich auf ca. 9,5 Millionen anwachsen und sich somit verdoppeln.[80] Nicht nur das steigende Alter der Bevölkerung, sondern auch verbesserte Screening- und Diagnostikmethoden sowie die Weiterentwicklung der Therapiemöglichkeiten tragen zu den steigenden Zahlen der Prostatakarzinomen bei.

1.2.2 Risikofaktoren

Der durch bekannte Risikofaktoren erklärbare Anteil an Prostatakarzinomerkrankungen ist einer der niedrigsten unter allen häufigen Tumorarten.[9] Es gibt nur wenige klare und konsistente, durch Studien belegbare Risikofaktoren für Prostata-Neoplasien. Besonders als Hauptrisikofaktoren hervorzuheben sind hier Alter, Ethnizität sowie die familiäre Häufung.[45]

Das erhöhte, altersbedingte Risiko ein Prostatakarzinom zu entwickeln, wird in Absatz 1.2.1 beschrieben. Männer ab 55 Jahren und älter, haben ein fast 17-fach höheres Erkrankungsrisiko, als Männer unter 55 Jahren.[7]

Der Einfluss der familiären Häufung auf die Entstehung eines PCa ist im Vergleich zu anderen Tumorarten dennoch hoch. In Zwillingsstudien aus Skandinavien wurde dieser zwischen 42% und 57% beschrieben.[52,65] Männer, die einen an PCa erkrankten Verwandten ersten Grades (Bruder und/oder Vater)

haben, zeigten in dieser Studie ein zweifach höheres Erkrankungsrisiko.[14,33,92] Eine Metaanalyse mit insgesamt 33 epidemiologischen Studien beschrieb, dass Männer mit betroffenen Brüdern ein höheres Risiko für ein PCa besitzen (Relatives Risiko (RR): 3,14%) im Vergleich zu Männern mit erkrankten Vätern (RR: 2,35%). Darüber hinaus ist das Risiko bei zwei oder mehr betroffenen Familienmitgliedern ersten Grades im Vergleich zu keiner Anamnese in der Familie um das 4,39-fache (Konfidenzintervall (KI): 2,61-7,39) erhöht.[46] Eine starke familiäre Häufung in Kombination mit dem Erkrankungsalter in der Familienanamnese kann mit einem früheren Krankheitsbeginn in Verbindung gebracht werden. Die Mehrheit (64%) der betroffenen Personen mit früh einsetzendem PCa berichtet von einer positiven Familienanamnese dieser Tumorerkrankung und mehr als 40% hatten einen bestätigten betroffenen Verwandten ersten Grades.[49]

Manche Erbkrankheiten können ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines PCa im Zusammenhang stehen. Aufzuzählen sind hierbei unteranderem das Lynch-Syndrom sowie eine BRCA1- und BRCA2-Mutation.[79]

Weltweit erkranken Männer schwarzafrikanischen Ursprungs häufiger an einem PCa als Europäer und Nordamerikaner weißer Hautfarbe. Menschen asiatischen Ursprungs sind hingegen am seltensten betroffen.[73] Neben der höheren Anzahl an Tumordiagnosen kann man in den USA bei Afroamerikanern darüber hinaus ein 2,5-faches Sterberisiko beobachten.[23]

Der westliche Lebensstil, insbesondere der vermehrte Verzehr von fettreichen Lebensmitteln, rotem Fleisch sowie Milchprodukten, fördert die Entwicklung eines PCa. Alleine der hohe Konsum von rotem Fleisch und Milchprodukten bewirkt ein 12-fach erhöhtes Risiko für PCa.[54]

In einer Publikation von G. Markozannes et al. (2016) wird beschrieben, dass pro fünf Zentimeter Körpergröße ein 4% höheres Risiko für Inzidenz und Mortalität bestehen kann, und somit die Körpergröße eines Mannes ebenfalls ein Risikofaktor für PCa darstellt.[56] Zusätzlich zu Ernährung und Körpergröße kann ein erhöhter Body-Maß-Index sowie eine vermehrte Calcium- und Spirituosenzufuhr zu einer Erhöhung des PCa-Erkrankungsrisikos führen.[6,56]

1.2.3 Prävention

Die Prävention von Prostatakarzinomen ist ein Bestandteil der aktuellen Forschung. Ein gesunder Lebensstil, wie körperlichen Aktivität und moderate Bewegung, wirken sich negativ auf die Entstehung eines PCa aus.[7] Eine präventive Beratung sollte daher auf eine gesunde Lebensweise abzielen. Unter der Einnahme von 5-alpha-Reduktasehemmern kann eine verringerte Inzidenz von Prostatakrebs festgestellt werden.[48] Weiterhin haben Männer, die dieses Medikament einnehmen, vermehrt kleinere und weniger aggressive Tumore. Allerdings können 5-alpha-Reduktasehemmer die Häufigkeit hochgradigerer Erkrankungen erhöhen.[48] Aufgrund der geringen Anzahl an Hinweisen auf Inzidenzen, Mortalität und das erhöhte Auftreten potentieller Nebenwirkungen, wie Potenzstörungen und Libidoverminderung, existiert in Deutschland keine Zulassung für den Einsatz dieser Medikamente zur Prävention von Prostatakarzinomen.[85,86,93]

1.2.4 Früherkennung

Das PCa zeigt zu Beginn der Erkrankung keine klinischen Symptome. Der Stellenwert der Früherkennungsdiagnostik ist besonders hoch, da sich in diesem Stadium das Tumorleiden gut kurativ behandeln lässt. Jedoch ist das Prostata-Screening seit einigen Jahren ein viel diskutiertes Thema. Es wird angenommen, dass die Einführung des PSA-Tests im Jahr 1986 zu einem raschen Anstieg der PCa-Inzidenz geführt hat und dass der Rückgang der Inzidenz seither auf die eher konservativen PSA-Testempfehlung zurückzuführen ist.[5,61]

Das Prostataspezifische Antigen (PSA) ist eine Serin-Protease, welches vom Drüsenepithel der Prostata produziert wird. Physiologisch dient es beim Mann, der Verflüssigung des Prostatasekrets. Physiologisches Prostatagewebe gibt nur wenige Mengen an PSA in den Blutkreislauf ab, wohingegen bei Erkrankungen der Vorsteherdrüse die PSA-Freisetzung in das Blut erhöht ist.[81] Allerdings ist die PSA-Serumkonzentration nicht nur bei malignen Prozessen erhöht, sondern ebenfalls bei gutartigen Erkrankungen, wie der benignen Prostatahyperplasie (BPH). Zusätzlich können Prostatiden, Prostatabiopsien, digitale rektale

Untersuchungen (DRU) sowie transrektale Ultraschalle (TRUS) zu einer vorübergehenden Erhöhung der Serum-Konzentration führen.[24]

Das Screening beinhaltet eine PSA-Wert-Bestimmung und die DRU. Bildgebende Verfahren sind in der Früherkennung nicht geeignet.[50] Die PSA-Bestimmung identifiziert signifikant mehr Tumore (82%) als eine DRU (55%). Die Kombination beider Verfahren erhöht die Erkennungsrate organbegrenzter Tumore um 78% gegenüber der digitalen rektalen Untersuchung alleine, wodurch die Früherkennung verbessert werden kann.[13] Ab einem PSA-Richtwert von über 4 ng/ml unter Berücksichtigung von Einzelfaktoren wie einem verdächtigem Tastbefund in der DRU oder einem auffälligem PSA-Anstieg, sollte eine Prostatabiopsie in Betracht gezogen werden.[13,50]

Die Entscheidungsfindung bezüglich einer Früherkennungsuntersuchung ist im Einzelfall abzuwägen. Patienten und Ärzte/-innen sollten das Gleichgewicht zwischen Schaden und Nutzen des Screenings sowie negative Auswirkungen der Folgetherapien sorgfältig gegeneinander abwägen. Mögliche Probleme des Screenings könnten falsch-positive Ergebnisse, Überdiagnosen und psychologische Folgeschäden sein. Patienten ohne Präferenz zum Screening sowie Männer älter als 70 Jahre sollten keine Früherkennung angeboten werden, da die negativen Folgen die Positiven überwiegen.[30,39]

1.2.5 Diagnostik

Besteht der Verdacht auf ein PCa, wird in der Regel eine PSA-Untersuchung oder eine DRU durchgeführt. Ergänzend dazu, kann eine TRUS vorgenommen werden. Die endgültige Bestätigung einer Tumordiagnose erfolgt anschließend über einen histopathologischen Nachweis karzinomverdächtig veränderter Zellen aus einer Biopsie der Prostata. Eine MRT-Untersuchung ist kein Teil der Routinediagnostik, kann allerdings multiparametrisch mittels mpMRT auch nach geltenden Qualitätsstandards in der Primärdiagnostik eingesetzt werden. Die dargestellten pathologischen Herde in der mpMRT-Diagnostik sollen anschließend durch eine Prostatabiopsie, zusammen mit einer systematischen 12-fach Stanzbiopsie, unter dem Mikroskop untersucht werden. Zeigen sich im primären mpMRT keine tumorsuspekten Areale, sollte dem Patienten dennoch

eine systematische Biopsie der Prostata angeboten werden, da ein Restrisiko für signifikante Tumore besteht.[50]

1.2.6 Staging und Grading

1.2.6.1 Histopathologie

Mehr als 90% der PCa sind azinäre Andenokarzinome, die vom Drüsenepithel der Peripherzone der Prostata ausgehen. Zu den nicht-azinären histologischen Varianten, die etwa 5-10% ausmachen, zählen zum Beispiel das sakomatoide Karzinom, das duktale Adenokarzinom, das Urothelkarzinom, das Plattenepithelkarzinom, das Basalzellkarzinom und das kleinzellige Prostatakarzinom. Die eher selteneren histologischen Varianten haben meist eine sehr schlechte Prognose.[37,60,64]

1.2.6.2 Klassifikation des Prostatakarzinoms

Die Therapie des Prostatakarzinoms richtet sich gemäß der TNM-Klassifikation maligner Tumore in ihrer 8. Auflage von Wittekind et al. (2017).[94] Diese Klassifikation gilt ausschließlich für Adenokarzinome der Prostata. Andere histologische Subtypen werden bei den Tumoren der Urethra klassifiziert. Die Stadieneinteilung berücksichtigt die lokale Ausbreitung des Primärtumors (T-Stadium) sowie mit die lymphogene und ossäre Metastasierung. Dabei wird zwischen regionären Lymphknotenmetastasen (N-Stadium) und Fernmetastasierung (M-Stadium) unterschieden. Die Informationen für diese Einteilung stammen aus klinischen Untersuchungen, biochemischen Tests, bildgebende Verfahren, Biopsien und Endoskopien.[94] Die TNM-Klassifikation wird in Tabelle 1-3 dargestellt.

Tabelle 1: Detaillierte Darstellung der T-Klassifikation nach der TNM-Klassifikation (2017)[94]

TNM	Ausdehnung		Klinische Einteilung
Tx	Tumor nicht beurteilbar		
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor: Weder tast- noch sichtbar		Lokal begrenztes Prostatakarzinom
	T1a	PCa in <5% des resezierten Gewebes	
	T1b	PCa in >5% des resezierten Gewebes	
	T1c	PCa durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. wegen erhöhtem PSA)	
T2	Tumor auf Prostata begrenzt, Prostatakapsel intakt		
	T2a	Befall von <50% eines Seitenlappens	
	T2b	Befall von >50% eines Seitenlappens	
	T2c	Befall beider Seitenlappen	
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel, extraprostatisches Wachstum		Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom
	T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung	
	T3b	Samenblaseninfiltration	
T4	Infiltration von Nachbarorganen: Harnblase, Rektum, Schließmuskel oder Beckenwand		

Tabelle 2: Detaillierte Darstellung der N-Klassifikation nach der TNM-Klassifikation (2017)[94]

TNM	Ausdehnung	Klinische Einteilung
Nx	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar	Fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Prostatakarzinom
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen	

Tabelle 3: Detaillierte Darstellung der M- nach der TNM-Klassifikation (2017)[94]

TNM	Ausdehnung		Klinische Einteilung
M0	Keine Fernmetastasen		Fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Prostatakarzinom
M1	Fernmetastasen		
	M1a	Nichtregionäre Lymphknotenmetastasen	
	M1b	Knochenmetastasen	
	M1c	Andere Fernmetastasen	

Die genaue Beurteilung der Tumorausbreitung ist entscheidend für die Therapie und das Management der Krebserkrankung. Die PSA-Bestimmung, DRU und TRUS alleine haben eine eigeschränkte bis keine Beurteilbarkeit der lokalen Ausbreitung. Aus diesem Grund wird bei der Evaluation der Tumorausbreitung und bei der Suche nach Metastasen auf andere bildgebende Verfahren zurückgegriffen. Zu den diagnostischen Verfahren gehören unter anderem die MRT-, die CT-Diagnostik, die Sonographie sowie nuklearmedizinische Methoden wie die Skelettszintigraphie oder die PET/CT-Untersuchung.[10,50]

1.2.6.3 Gleason-Score

Zusätzlich zur TNM-Klassifikation wird das PCa nach seiner Aggressivität, auch Grading genannt, eingestuft, da dies die Therapie sowie die Prognose des Patienten beeinflusst. Die Aggressivität des Karzinoms kann durch eine histologische Untersuchung des Gewebes bestimmt werden. Der Gleason-Score (GS) ist eines der am häufigsten verwendeten Tumor-Grading-Systeme und stellt seit fast 40 Jahren einen der stärksten prognostischen Faktoren für das PCa dar.[26] Es bewertet die histologische Drüsenarchitektur der Tumorzellen. Je höher der Wert, desto höher ist der Grad der Enddifferenzierung. Der GS wird aus Material von Stanzbiopsien oder Prostatektomiepräparaten berechnet und klassifiziert das PCa in fünf verschiedene Grade, wobei Grad 1 am wenigsten

aggressiv und Grad 5 am aggressivsten ist. Der GS ergibt sich aus der Addition zweier Gleason-Grade. Bei einer Prostatastanzbiopsie wird der häufigste und der am schlechtesten differenzierte Gleason-Grad zusammengefasst. Bei einem Operationspräparat hingegen wird die Summe der beiden häufigsten vorkommenden Enddifferenzierungsgrade ermittelt. Da die individuellen Gleason-Werte von 1 bis 5 reichen können, liegen die addierten Werte zwischen 2 und 10. Der niedrigste Gleason-Wert, der derzeit vergeben wird, ist 6, daher befinden sich die meisten entdeckten Prostatakarzinome im Bereich zwischen 6 und 10.[26,27,84] Bei einer Expertenkonferenz der International Society of Urological Pathology (ISUP) im Jahr 2014 wurde eine Anpassung des GS vorgenommen, die zusätzlich Kategorien umfasst und eine präzisere Stratifizierung der Tumoren ermöglicht.[27]

1.2.7 Prognostische Faktoren des PCa

Eine prognostische Vorhersage des PCa ist für das Therapiemanagement sowie das psychische Befinden des Patienten von hoher Bedeutung. Der Gleason-Score, die TNM-Klassifikation und die chirurgischen Resektionsränder des Tumors spielen dabei eine besondere Rolle.[50] Durch diese Parameter kann die Schwere des Tumorleidens einschätzt werden. Patienten mit einem GS von 6 haben eine bessere Prognose, während Patienten mit einem GS von 8-10 eine schlechtere Prognose haben und damit ein höheres Risiko für ein PCa-Rezidiv aufweisen.[10,43]

1.2.8 Risikostratifikation des PCa nach D´Amico

Die Risikostratifikation nach D´Amico dient der Einschätzung des Risikos für ein Rezidiv bei lokal begrenztem PCa. Grundlage dieser Klassifizierung bilden der PSA-Wert, der Gleason-Score sowie die T-Klassifikation nach dem TNM-Schema der UICC. In den Studien von D´Amico et al. (2001) wurde insbesondere das Auftreten eines biochemischen Rezidivs innerhalb von 10 Jahren untersucht. Dabei konnten signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Risikogruppen festgestellt werden. Innerhalb von 10 Jahren blieben bei einer Studienteilnehmeranzahl von 1020 Personen 83% der Männer mit niedrigem Risiko rezidivfrei, während es bei 46% mit intermediärem Risiko und bei 29% mit hohem Risiko zu keinem Rezidiv kam.[19,84] Eine detaillierte Darstellung der Risikostratifikation des Prostatakarzinoms nach D´Amico ist in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Risikostratifikation des PCa nach D´Amico [18,50,84]

Niedriges Risiko	PSA ≤ 10 ng/ml und GS 6 und cT-Kategorie cT1c, cT2a
Intermediäres Risiko	PSA > 10 ng/ml bis ≤ 20 ng/ml oder GS 7 oder cT-Kategorie cT2b
Hohes Risiko	PSA > 20 ng/ml oder GS ≥ 8 oder cT2c

1.2.9 Therapie

1.2.9.1 Active Surveillance und Watchful Waiting

Viele Männer mit einem lokalisierten Prostatakarzinom profitieren eher von einem abwartenden Behandlungsplan als von einer definitiven Therapie.[32] Durch die Einführung des PSA-Tests ist die Anzahl der PCa-Diagnosen und dadurch auch die Rate der Überdiagnosen deutlich gestiegen. 20–50% der Männer mit diagnostiziertem PCa wurden unnötigerweise behandelt.[5] Schätzungen zufolge könnten etwa 45% der PCa-Diagnosen, die über eine PSA-Wert-Bestimmung entdeckt wurden, Kandidaten für ein konservatives Therapiekonzept sein.[31] Hierbei werden zwischen zwei konservativen PCa-Therapiekonzepten unterschieden.

Die *Active Surveillance* ist eine Behandlungsstrategie im Frühstadium einer Tumorerkrankung, die darauf abzielt, eine Überbehandlung zu vermeiden. Sie stellt die engmaschige Beobachtung des Patienten in den Vordergrund und leitet erst nach einer Verschlechterung der Erkrankung oder auf Wunsch des Patienten eine gezielte Behandlung ein.[64,90] Diese Strategie zielt auf eine Heilung des Patienten ab.[2]

Voraussetzungen einer Active Surveillance sind:[50]

- PSA-Wert < 10 ng/ml
- Gleason-Score ≤ 6
- cT1, cT2a
- Tumor in ≤ 2 Stanzen bei Entnahme von 10-12 Stanzen
- ≤ 50% Tumor pro Stanze

Das Konzept des *Watchful Waitings* ist eine Therapieoption für Patienten, bei denen ein weniger aggressiver Tumor festgestellt wurde und die Lebenserwartung geringer als 10 Jahre ist. Es handelt sich dabei um eine aufschiebende und symptombegleitende Behandlungsart. Ziel dieser Strategie ist der Erhalt der bestehenden Lebensqualität. Bei Eintreten einer lokalen oder systematischen Progression wird beobachtet und anschließend mit palliativen, symptomorientierenden Therapien reagiert, wie z.B. einer transurethralen Resektion der Prostata (TURP) bei Harnwegsobstruktion, Hormontherapie oder strahlentherapeutisch bei symptomatischen Metastasen.[2,64]

1.2.9.2 Radikale Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie (RP) ist die chirurgische Behandlungsart des Prostatakarzinoms. Sie stellt eine primäre Therapieoption für Patienten mit klinisch lokal begrenztem, lokal fortgeschrittenem und metastasiertem PCa aller Risikogruppen dar.[50] Durch die Operation können die Gesamtmortalität und das Auftreten von Metastasen deutlich gesenkt werden.[8] Dabei wird die komplette Prostata zusammen mit beiden Samenblasen sowie ausreichend umliegendem Gewebe entnommen, um freie Schnittränder zu gewährleisten. Zusätzlich kann eine bilaterale Lymphadenektomie im Becken durchgeführt werden, die jedoch Patienten mit höherem Risiko einer Lymphknotenbeteiligung vorbehalten ist.[64]

Typische Komplikationen, die mit einem hohem Verlust an Lebensqualität einhergehen, sind erektile Dysfunktion, Harninkontinenz, Harnröhrenstrikturen und eine erhöhtes Risiko für Leistenbrüche.[5,36,66] Die Wahrscheinlichkeit von operationsbedingten Komplikation hängt stark davon ab, wie nervenschonend und radikal der Operateur vorgeht und wie erfahren der Chirurg in dieser Operationstechnik ist.[5,59,69]

1.2.9.3 Strahlentherapie

Die Anwendung ionisierender Strahlung in therapeutischer Absicht wird als Strahlentherapie bezeichnet. Die perkutane Strahlentherapie stellt eine primäre Therapieoption beim lokal begrenzten PCa dar. Das lokal fortgeschrittene PCa kann mit diesem Therapiekonzept in Kombination mit einer hormonablativen Therapie über eine Zeitspanne von ca. 24 bis 36 Monaten primär eingesetzt oder neo-/adjuvant in Kombination mit einer Operation angewendet werden.[5,50]

In den letzten Jahrzenten hat sich die Strahlentherapie rasant weiterentwickelt. Neue Erkenntnisse in biologischen Grundlagen sowie neue technische Möglichkeiten haben die Qualität und Sicherheit der Strahlentherapie deutlich gesteigert, was zu besseren onkologischen Resultaten geführt hat.[58] Das Alter und der allgemeine Gesundheitszustand der Patientenkandidaten stellen in der Regel kein Problem für diese Behandlungsart dar.[84]

In Zusammenarbeit von Strahlentherapeut/-innen und Medizinphysiker/-innen wird für jeden Patienten ein individueller Bestrahlungsplan entwickelt, um Zielstrukturen sowie Risikoorgane zu identifizieren und das umliegende Gewebe bestmöglich zu schützen.

1.2.9.4 Interstitielle Brachytherapie

Die interstitielle Brachytherapie ist eine Art der Strahlentherapie von innen. Dabei werden radioaktive „Seeds“ in das zu behandelnde Organ eingebracht. Der Vorteil dieser Methode ist, dass lokal eine sehr hohe Dosis verabreicht werden kann, die mit einem hohen Dosisverlust zur Peripherie hin gekennzeichnet ist. Durch diese geringe Umgebungsdosis entsteht nur ein geringer Schaden für alle Nachbarstrukturen. Beim Prostatakarzinom werden zwei verschiedene Methoden verwendet: die permanente interstitielle Brachytherapie und die temporäre interstitielle Brachytherapie.

Die permanente interstitielle Brachytherapie, auch Seed-Implantation oder Low-dose-rate Brachytherapie (LDR) genannt, besitz eine niedrige Dosisrate, die über mehrere Wochen ihr Zielgebiet bestrahlt. Die temporäre interstitielle

Brachytherapie, auch als High-dose-rate Brachytherapie (HDR) bezeichnet, ist hoch dosiert. Dabei wird im Nachladeverfahren (Afterloading) temporär transperineal in die Prostata gestochen.[58] Die Brachytherapie kann entweder alleine als Monotherapie oder zusammen mit externer Strahlentherapie als lokaler Boost eingesetzt werden.[63]

Die Indikation für eine LDR besteht bei einem niedrig Risiko PCa als Monotherapie oder in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie oder Hormontherapie. Die HDR wird in Kombination mit der perkutanen Strahlentherapie bei einem lokal begrenzten oder lokal fortgeschrittenem PCa aller Risikogruppen eingesetzt. Die HDR als Monotherapie sollte bei einem PCa niedrigen Risikoprofils vorerst in Rahmen von Studien erfolgen.[50,58] Die Vorteile dieser strahlentherapeutischen Behandlungstechnik sind die kurze Behandlungsdauer, die Schonung des umliegenden Gewebes und der minimalinvasive Eingriff. Nachteile sind perioperative Risiken wie Blutungen oder Infektionen, neben der Notwendigkeit einer Narkose für den Eingriff.[58]

1.2.9.5 Hormontherapie

Da das Prostatakarzinom ein androgenabhängiger Tumor ist, erscheint die Androgendeprivationstherapie (ADT) als eine attraktive Behandlungsmethode.[64] Dabei handelt es sich um eine Androgenblockade, auch als Androgenentzug bekannt. Gängige Methoden einer Hormontherapie sind die chemische Kastration durch GnRH-Analoga oder GnRH-Blocker. Alternativ dazu kann chirurgisch eine beidseitige Orchiektomie durchgeführt werden. Das Ziel dieser Therapie ist es, medikamentös oder operativ die Konzentration der männlichen Geschlechtshormone zu minimieren und dadurch eine symptomatische Kontrolle des PCa zu erlangen.[84]

Bei einer primären Prostatektomie kann eine solche Therapie neoadjuvant oder adjuvant eingesetzt werden. Weiterhin wird die ADT vor allem bei fortgeschrittenen und metastasierten Stadien sowie bei biochemischen und klinischen Rezidiven angewendet. Entscheidet sich der Patient gegen eine kurative Behandlung des PCa, so kann die hormonablative Therapie mit dem

Prinzip des *Watchful Waiting* in symptomabhängiger palliativer Intervention synergetisch eingesetzt werden.[50,64]

Nachteilig ist, dass die Hormontherapie zu einer Senkung der Lebensqualität führen kann. Beschriebene Nebenwirkungen sind zum Beispiel Energielosigkeit, gestörte Urin- und Sexualfunktion, Osteoporose, Adipositas sowie beeinträchtigte emotionale und körperliche Funktionen.[40,53,88] Darüber hinaus besteht ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen sowie an Diabetes Mellitus.[44]

1.2.10 Biochemisches Rezidiv

Im Anschluss an eine kurative Therapie des Prostatakarzinoms wird die Nachsorge gemäß der S3-Leitlinie für das Prostatakarzinom durchgeführt. Ziel dieser Nachsorge ist es, einen Tumorprogress oder therapeutische Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen.[50] Der Patient soll innerhalb von zwölf Wochen nach der Behandlung eine Nachsorgeuntersuchung erhalten. Dies geschieht mittels PSA-Wert-Bestimmung im Blut.

Ein Anstieg des PSA-Wertes nach der primären Therapie wird als biochemisches Rezidiv interpretiert. Nach einer radikalen Prostatektomie liegt der Grenzwert für ein biochemisches Rezidiv bei 0,2 ng/ml. Überschreitet der PSA-Wert diesen Schwellenwert, gilt dies als pathologisch. Nach einer primären Strahlentherapie ist der Schwellenwert für ein biochemisches Rezidiv höher. Hier wird ein PSA-Wert von über 2 ng/ml oberhalb dem postinterventionellen PSA-Nadir als biochemisches Rezidiv eingestuft. Jeder pathologische Messwert muss mit einer Zweitbestimmung bestätigt werden.[50]

1.2.11 Bounce-Effekt

Innerhalb der ersten zwei bis drei Jahre nach einer Strahlentherapie besteht vor allem bei jüngeren Patienten die Möglichkeit eines PSA-Anstiegs, der als Bounce-Effekt bezeichnet wird. Dieser vorübergehender PSA-Anstieg kann nach einigen Monaten spontan rückläufig sein, ohne auf einen Tumorprogress hinzudeuten.[58] Der Bounce-Effekt tritt häufig nach einer Brachytherapie auf, kann aber auch nach einer perkutanen Strahlentherapie vorkommen. In solchen Fällen ist keine weiterführende Diagnostik oder Therapie notwendig, jedoch sollte der Patient überwacht werden.

Das Verständnis dieses Effekts ist sowohl für Therapeut/-innen als auch für Patienten wichtig, da es Unsicherheiten in der Tumornachsorge verhindert kann.[16,22]

Zusätzlich wurde beobachtet, dass Patienten, die einen Bounce-Effekt erlebten, eine höhere Dichte von CD3- und CD8-Zellen innerhalb des Tumors aufweisen. Diese Immunzellen könnten verantwortlich für den Bounce-Effekt sein. Diese Erkenntnis eröffnet neue Perspektiven für immunbasierte Therapien, die bei solchen Patienten zu besseren Ergebnissen führen könnten.[95]

1.3 Prostataspezifischen Membranantigen

Das Prostataspezifische Membranantigen (PSMA), auch bekannt als Glutamatcarboxypeptidase II, ist ein Typ-II-Transmembran-Glykoprotein, das in nahezu allen Gewebsarten der Prostata, einschließlich deren Karzinomen vorkommt.[15,25,41,68] PSMA wurde zuerst in der Prostata entdeckt, aber dessen Expression lässt sich auch in anderen Organen wie dem Duodenum, dem Gehirn oder der Niere, nachweisen.[41]

PSMA hat Funktionen als Neuro-Carboxy-Peptidase und als Folat-Hydrolase, was darauf hindeutet, dass es in die neuroendokrine Regulation des Prostatawachstums, der zellulären Nährstoffaufnahme und der Zelldifferenzierung involviert sein kann.[34,71] Das PSMA verantwortliche befindet

sich auf dem kurzen Arm von Chromosom 11 und hat eine Länge von etwa 60 Kilobasen.[70]

Eine Besonderheit des PSMA-Proteins ist seine einzigartige dreiteilige Struktur. Es besitzt einen internen Teil mit 19 Aminosäuren (AS), einen transmembranen Teil mit 24 AS und einen externen Teil mit 707 AS.[15] In der Prostata sind diese Proteine normalerweise an der apikalen Oberfläche der Epithelzellen gebunden, die in Richtung der Prostatagänge zeigen. Bei maligner Entartung wird PSMA auch auf der luminalen Seite der Zellen exprimiert.[25]

PSMA ist in Prostatatumorzellen deutlich vermehrt und zeigt eine bis zu 100- bis 1000-fach erhöhte Überexpression, die mit dem Malignitätsgrad korreliert. Die höchste Intensität der PSMA-Expression findet sich bei den am weitesten fortgeschrittenen Stadien des PCa.[11,15,25,83] Diese Expressionsdifferenz zwischen normalem Prostatagewebe und Prostatakarzinomzellen bietet die Grundlage der PSMA/PET-CT-Diagnostik.

1.4 Positronen-Emissions-Tomographie

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein diagnostisches Verfahren der Nuklearmedizin. Es handelt sich dabei um eine Technik der funktionellen Bildgebung, welche im Unterschied zu den radiologisch bzw. morphologisch bildgebenden Untersuchungsmethoden, wie Röntgen, CT oder MRT, nicht die strukturellen Organbeschaffenheiten des Gewebes, sondern die Funktionalität des Organismus mittels Emissionsmessungen darstellt. Dem Patienten wird dabei ein Tracer appliziert, der an den zu untersuchenden Stoffwechselprozessen teilnimmt. Der Tracer ermöglicht die Nachverfolgung physiologischer Vorgänge von außen und besteht aus einem Trägermolekül, wie beispielsweise Glukose, das mit einem radioaktiven Isotop, wie ^{68}Ga, markiert wurde.

Die Wahl und die Herstellung eines radioaktiv markierten Tracers hängt von mehreren Faktoren ab. Hierzu gehören die Eigenschaften der Radioisotope sowie die Beschaffenheit der zu beobachteten physiologischen und

biochemischen Stoffwechselvorgänge.[62] Die Halbwertszeit (HWZ) der am häufigsten verwendeten Radionuklide sind in Tabelle 5 dargestellt.

Nach der Verabreichung des Radiopharmakons muss eine inkubationszeitabhängige Wartezeit abgewartet werden, um die optimale Verteilung des PET-Radiotracers im Organismus des Patienten zu erreichen. Diese Verteilung wird anschließend mittels eines PET-Scanners detektiert. Radionuklide werden entweder durch einen Zyklotron oder durch einen Generator erzeugt.[28]

Tabelle 5: Eigenschaften wichtiger prostataspezifischen PET-Radiotracer.[28]

Isotope	**HWZ [min]**	**Produktionsverfahren**
Carbon 11 (^{11}C)	20,3	Zyklotron
Gallium 68 (^{68}Ga)	67,7	Generator/Zyklotron
Fluor 18 (^{18}F)	109,8	Zyklotron
Kupfer 64 (^{64}Cu)	762,1	Zyklotron

Eine Vielzahl der eingesetzten Radionuklide/Positronenstrahler emittieren Positronen ($\beta+$), indem sie zerfallen. Die Verteilung dieser $\beta+$-Emitter (Positronenstrahler) lässt sich von außen über eine Koinzidenzmessung verfolgen. Die im Körper des Patienten emittierten Positronen treffen nach einer kurzen Wegstrecke auf ein Elektron und treten mit diesem in Wechselwirkung, was ein Annihilationsereignis auslöst. Bei dieser Annihilation entstehen Vernichtungsphotonenpaare, die jeweils eine Energie von 511 keV besitzen.

Diese 511-keV-Photonen werden in einem Winkel von exakt 180° zueinander ausgesendet. Anschließend treffen sie auf den Detektionskristall des PET-Gerätes. Die Koinzidenzmessung registriert dieses Annihilationsereignis und verwendet diese Informationen zur Lokalisation des Radiotracers im Körper.[28,42,62]

1.5 Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT) und die Verwendung von PSMA

Der erste Prototyp eines PET-CT-Scanners wurde im Jahr 1998 von der Firma CTI PET Systems in Knoxville, Tennessee (jetzt Siemens Molecular Imaging) gebaut. Seitdem hat sich die Technologie stetig weiterentwickelt.[87] Ein integrierter oder multimodaler PET/CT-Tomograph kombiniert die CT-Diagnostik mit der PET-Bildgebung. Dabei verbleibt der Patient während beider Untersuchungsetappen in der gleichen Körperposition, wodurch die einzelnen PET- und CT-Daten präzise übereinandergelegt werden können.[68]

Diese technologische Zusammenführung zweier bildgebende Methoden ermöglicht eine annähernd übereinstimmende Darstellung sowohl anatomischer als auch molekularer Strukturen. Dies erlaubt eine umfassende onkologische Ganzkörperuntersuchung in weniger als 20 Minuten.[62]

Die PET-CT-Diagnostik unter der Verwendung von PSMA wurde im Mai 2011 klinisch eingeführt und zeigte vielversprechende Ergebnisse, die sich rasch weltweit verbreitete.[68]

2. Fragestellung

Das Prostataspezifische Membranantigen (PSMA) wird seit einiger Zeit in der Nuklearmedizin mittels kombinierter integrierter Positronen-Emissions-Tomografie und Computertomografie (PET/CT) zur gezielten Bildgebung in der Prostatakarzinom Diagnostik eingesetzt. Diese Methode ist zum Zeitpunkt der Datenerhebung das sensitivste Verfahren für die Diagnose von Prostatakarzinom-Herden in der Rezidiv-Situation. Die Sensitivität und Spezifität dieser Methode ist in Bezug auf die Präsenz von Karzinomherden bereits etabliert.[3,17,76] Die Vorhersagewerte qualitativer und quantitativer Befunde des PSMA-PET/CTs hinsichtlich des weiteren Verlaufs der Prostatakarzinom-Erkrankung sind jedoch zum Zeitpunkt der Datenanalyse noch nicht geklärt.

Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, den prognostischen Vorhersagewert eines PSMA-PET/CTs hinsichtlich des Zustandes des Patienten, ein, zwei und drei Jahre nach der Untersuchung festzustellen. Entscheidend waren Faktoren, die zum Zeitpunkt des ersten PSMA-PET/CTs in der Tumornachsorge im Anschluss an die Primärtherapie erhoben wurden und eine schlechtere Prognose für den Patienten zur Folge hatten. Hierbei stand vor allem das progressionsfreie Überleben im Vordergrund.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die durchgeführte retrospektive Studie wurde seitens der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Philipps-Universität Marburg genehmigt. Zur Datenerhebung wurde die Datenbank „ORBIS“ des Universitätsklinikums Gießen und Marburg (UKGM), am Standort Marburg, genutzt und auf ^{68}Ga-PSMA-PET/CTs durchsucht. Die Datenakquisition berücksichtigte alle Patienten, bei denen eine ^{68}Ga-PSMA-PET/CT-Untersuchung im Zeitraum von Januar 2014 bis Januar 2018 stattgefunden hat. Im Anschluss wurden die Krankheitsverläufe bis November 2020 verfolgt und die Patientendaten in die Datenbank integriert.

Als allgemeine Ausschlusskriterien für diese retrospektive Studie wurden folgende Kriterien definiert:

- ^{68}Ga-PSMA-PET/CT aufgrund eines anderen Primärtumors
- ^{68}Ga-PSMA-PET/CT als Diagnostik zur Erstdiagnose
- Kein bekannter Krankheitsverlauf des Patienten nach dem 1. Scan

Die Daten sind im Regelbetrieb der Klinik für Nuklearmedizin des UKGM in Marburg entstanden. Insgesamt wurden bei 307 Patienten 490 ^{68}Ga-PSMA-PET/CTs durchgeführt. Nach Anwendung der Ausschlusskriterien konnten insgesamt 180 Patienten in die Datenerhebung aufgenommen werden, von denen in Summe 364 ^{68}Ga-PSMA-PET/CT-Untersuchungen erhielten.

3.2 ^{68}Ga-PSMA-PET/CT-Untersuchung

3.2.1 Untersuchungs- und Patientenvorbereitung

Die Durchführung der PSMA-PET/CTs wurden nach der Arbeitsanweisung PSMA-PET/CT-Untersuchung mit ^{68}Ga der Klinik für Nuklearmedizin des UKGM am Standort Marburg durchgeführt.

Die rechtfertigende Indikation eines diagnostisches PET/CT erstellten Fachärzte/-innen für Nuklearmedizin. Die Verifizierung erfolgte durch Fachärzte/-innen der Klinik für Radiologie. Zu Beginn der Vorbereitung wurden die Patienten über das Vorgehen der Untersuchung aufgeklärt und alle potentiell gefährlichen sowie ungefährlichen Nebenwirkungen erläutert. Eine Einverständniserklärung musste unterschrieben werden, welche anschießend im Krankenhaussystem archiviert wurde. Es wurde der Kreatinin- und der TSH-Wert bestimmt. Zusätzlich wurden mögliche Kontraindikationen sowie nötige Einschränkungen einer CT-Untersuchung überprüft. Dabei lag das Hauptaugenmerk vor allem auf der Abfrage vorhandener Allergien gegen jodhaltiges Kontrastmittel. Voraussetzung für die Einschätzung, ob potentielle Kontraindikationen für eine Kontrastmittelverwendung sowie einer CT-Bildgebung vorlagen, mussten die Krankheitsgeschichten sorgfältig geprüft werden. Zudem wurden alle Begleiterkrankungen des Patienten inspiziert und in Augenschein genommen.[68]

Zur Vorbereitung der nuklearmedizinischen Diagnostik wurde eine Anamnese erhoben und ergänzend eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Darüber hinaus wurde die tägliche Medikation abgefragt und im Vorfeld erhobene Laboruntersuchungen analysiert. Vor Beginn der PSMA-PET/CT-Untersuchung wurde der Patient gebeten seine Harnblase zu entleeren, um die Strahlenbelastung für die Blase und das harnableitende System zu reduzieren wie auch die Bildqualität zu verbessern. Anschließend wurde dem Patienten ein venöser Zugang gelegt und das Radiopharmakon injiziert. Die Applikation erfolgte langsam, um eine Reizung der venösen Gefäße zu vermeiden. Es wurde eine durchschnittliche Menge von 173,6 MBq des Radionuklids verabreicht. Die diagnostischen Aufnahmen erfolgten nach einer Wartezeit von durchschnittlich 58,2 Minuten nach Injektion.

3.2.2 Radiotracer

Als Radiopharmakon wurde das mit ^{68}Gallium markierte DKFZ-PSMA-617 verwendet. ^{68}Ga besitzt eine Halbwertszeit von ca. 67,6 Minuten und wurde aus einem ^{68}Ge/^{68}Ga-Radionuklidgenerator (GalliaPharm®, Eckert & Ziegler, Berlin, Deutschland) vor Ort eluiert. DKFZ-PSMA-617 wurde von der ABX advanced biochemical compounds GmbH (Radeberg, Deutschland) in vorverpackten Kassetten bezogen und entspricht den Qualitätsstandards der Good manufacturing practice (GMP). Die Synthese des ^{68}Ga-PSMA-617 Radiotracers richtet sich an die in der Literatur beschriebene Methodik.[4,77]

3.2.3 Durchführung der Bildgebung und Befundung

Die Erhebung der Bilder erfolgte durch einen PET/CT Scanner Biograph 6 der Firma Siemens Healthineers mit Zentralsitz in Erlangen (Deutschland). Hierbei handelt es sich um eine Kombination aus CT-Scanner und einem PET-Scanner zur Fusionierung von hochauflösenden metabolisch, funktionellen und anatomischen Informationen. Die CT-Diagnostik fand unmittelbar vor der PET-Untersuchung statt. Sie wird auch zur schnellen Schwächungskorrektur für PET-Untersuchungen und zur Bestimmung der anatomischen Referenz zur PET- und CT-Fusionsbilder verwendet. 80,8% der ^{68}Ga-PSMA-PET/CTs wurden mit einer Kontrastmittelgabe durchgeführt und die restlichen 19,2% nativ ohne Kontrastmittel. Der Patient wurde, wenn möglich, mit den Armen über dem Kopf gelagert. Ziel war es, Strahlenaufhärtungsartefakte im Bereich des Körperstamms sowie Bildartefakte durch transversale Gesichtsfeldüberschreitungen zu vermeiden. War eine Metastasierung in den Kopf, Schädel, Hirn wie auch der unteren Extremität zu erwarten, wurde eine erweiterte Ganzkörperuntersuchung durchgeführt. Die Untersuchungsdauer betrug ca. zehn bis 15 min, abhängig von der Anzahl der Bettpositionen. Die CT-Untersuchung nahm hierbei ca. drei Minuten und die PET-Untersuchung ca. zwölf bis 15 Minuten in Anspruch. Die Protokolle für die CT-Diagnostik wurden aus der Radiologie des UKGM Marburg übernommen. Die nuklearmedizinische Komponente des ^{68}Ga-PSMA-PET/CTs wurde nach der Arbeitsanweisung

„PSMA-PET/CT-Untersuchung mit ^{68}Ga“ der Klinik für Nuklearmedizin des UKGM am Standort Marburg gehandhabt und übernommen.

Anschließend erfolgte die Interpretation und Auswertung des PET/CTs durch Fachärzte/-innen für Nuklearmedizin. Die CT-Komponente wurde an die Abteilung der Radiologie des UKGM Marburg verschickt und dort von Fachärzten/-innen für Radiologie ebenfalls auf pathologische Auffälligkeiten überprüft. Die Bildauswertung schloss sich an die vollständige Rekonstruktion der Untersuchungsdaten an, welche weiter über SC in MI Apps oder Fusionen in der 3D-Karte quantifiziert wurde. Die befundrelevanten Abbildungen wurden inklusive SUV-Werten mit Save-Screens dokumentiert. Am Ende der Untersuchung wurden die Bilddatensätze im Picture Archiving und Communication System (PACS) archiviert.

3.3 Datengewinnung

Die Patienteninformationen wurden aus dem Krankenhaus-Informationssystem „ORBIS“ (Agfa HealthCare, Bonn, Germany) des UKGM am Standort Marburg anonymisiert in eine Excel-Tabellen-Datei übertragen. Dazu wurde das Programm von Microsoft Excel für Mac Version 16.54 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) verwendet. Die relevanten Informationen wurden durch gezielte Recherche aus den digitalen Patientenakten des Krankenhauses herausgefiltert. Hierfür wurden unter anderem Arztbriefe aus der Nuklearmedizin und der Strahlentherapie, eingescannte Arztbriefe von niedergelassen Ärzten/-innen, nuklearmedizinische Befunde, Operationsberichte, Pflegeberichte, Pathologieberichte, Tumorkonferenz-Protokolle und labormedizinische Befunde verwendet.

Stattgefundene ^{68}Ga-PSMA-PET/CTs wurden anhand des Klinik-internen Kalenders zurückverfolgt, dokumentiert und herausgearbeitet. Der erste ^{68}Ga-PSMA-PET/CT-Scan am UKGM am Standort Marburg, der hierbei in die Dokumentation aufgenommen wurde, fand am 22.01.2014 statt. Sämtliche Befunde wurden hinsichtlich der Beschreibung von Rezidiven des Prostatakarzinoms, im Sinne von Metastasen oder Lokalrezidiven durchsucht. In die Datenerhebung wurden zusätzlich folgende Patienteninformationen

aufgenommen: Datum der Untersuchung, Alter des Patienten, Erstdiagnose, Art der Fragestellung, Details der nuklearmedizinischen Untersuchung mit Mengenangabe des verabreichten Radionuklids und Kontrastmittel, aktuelle Befunde, Vorbefunde, Gleason-Score, TNM-Klassifikation, PSA-Werte, stattgefundene Therapien, geplante Therapien, Tumorverlauf, Tumorkonferenzprotokolle, strahlentherapeutische Befunde, Operationsberichte sowie Informationen zu weiteren PSMA-PET/CT-Untersuchungen.

3.4 Variablen für die statistische Auswertung

Nicht alle gewonnene Daten konnten in der statistischen Auswertung berücksichtigt werden. Nur vollständige Datensätze bezüglich des Patientenkollektivs aber auch Daten, die zum Zeitpunkt des ersten ^{68}Ga-PSMA-PET/CT-Scan vorlagen, wurden in der Überlebenszeitanalyse zur statistischen Auswertung berücksichtigt.

Analysiert wurde das Patientenalter und der Tumorstatus zum Zeitpunkt des ersten ^{68}Ga-PSMA-PET/CTs. Dieser bezieht sich auf das Vorhandensein eines Tumorbefundes, welcher sich im Sinne einer Metastasierung oder einer lokalen Ausbreitung in der Diagnostik unterteilen lässt. Außerdem wurde der PSA-Wert eines Patienten sowie der Gleason Score des Prostatakarzinoms und Informationen über die Tumorausbreitung in die Auswertung integriert. Dabei wurden folgende Aspekte unterschieden: Lokale Ausbreitung des Prostatakarzinoms, das Vorhandensein einer generellen Metastasierung zum Zeitpunkt „Null“, Lymphknotenmetastasierung, Knochenmetastasen, viszerale Metastasen, das T-Stadium nach der TNM-Klassifikation sowie die Anzahl betroffener Stationen zum Zeitpunkt des ersten ^{68}Ga-PSMA-PET/CTs.

Die Summe der Areale, die in den unterschiedlichen Berichten genannt wurden, wurde als Anzahl der verschiedenen Stationen definiert. Dies war zum Beispiel lokal an oder in der Prostataloge, eine organische Infiltration des Nachbargewebes, regionäre Lymphknotenmetastasen, nicht regionäre Lymphknotenmetastasen, ossäre oder viszerale Metastasierung.

Weiterhin wurde der Grad der organischen Ausbreitung des Prostatakarzinoms betrachtet. Hier wurde beurteilt wie weit fortgeschritten die Tumorausbreitung zum Zeitpunkt des ersten ^{68}Ga-PSMA-PET/CTs war und diese mit einander verglichen.

3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde mit der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics Version 28.0 (IBM, Armonk, New York, USA) durchgeführt. Das Signifikanzniveau der Ergebnisse wurde auf $\alpha = 0{,}05$ festgelegt. Zu Beginn wurden alle aufgenommen Patientencharakteristika deskriptiv analysiert, wobei die Anzahl, Mittelwert, Median, Minimum, Maximum, Normalverteilung, Variationsbreite und Standardabweichung erhoben wurden.

Der Studienzeitraum erstreckte sich vom Studieneintritt des Patienten, definiert als Zeitpunkt des ersten ^{68}Ga-PSMA-PET/CTs, bis zum Studienende. Dieses wurde als der letzte dokumentierte Nachsorgeuntersuchungszeitpunkt oder das Patientenableben festgelegt.

Der Fokus der Datenauswertung wurde auf die Überlebensanalyse gesetzt, die das progressionsfreie Überleben eines Patienten beurteilte. Der Zeitpunkt des ersten ^{68}Ga-PSMA-PET/CTs wurde als Startzeitpunkt der Survival-Analyse definiert. Als Endpunkt wurde anstatt des Ereignisses *Tod*, das Eintreffen einer Tumorprogression in der Rezidivdiagnostik betrachtet. War dieses Ereignis nicht eingetreten, so wurde dieser Patient in der statistischen Analyse zensiert. Die Zeit-Variable wurde als das Zeitintervall bis zur Progression in Monaten definiert. Bei jeder Analyse wurden die vorhandenen Parameter zum Zeitpunkt des ersten ^{68}Ga-PSMA-PET/CTs erhoben. Somit sollte getestet werden, ob diese Variablen zum Zeitpunkt „Null“ für das progressionsfreie Überleben eines Patienten aussagekräftig waren.

In einigen Auswertungen wurde die 2-JÜR mit angegeben. Dies wurde als die progressionsfreie 2-Jahres-Überlebensrate definiert.

Um Parameter zu identifizieren, die das progressionsfreie Überleben der Patienten beeinflussen, wurden unterschiedliche univariablen Analysen mittels der Kaplan-Meier-Methode angewendet, welche die Zensierung von Patienten mitberücksichtigt. Mit dieser statistischen Methode wurden Überlebenszeitkurven aller relevanter Parameter graphisch dargestellt. Mit Hilfe des Log-Rank-Tests konnten verschiedene Überlebensfunktionen miteinander verglichen werden. Dieser Test ist nicht-parametrisch und zeigt an, ob eine Gruppenvariable prognostisch relevant für das Eintreten des Endereignisses ist. Hierfür wurden Prognosefaktoren ermittelt, die zum Zeitpunkt des ersten ^{68}Ga-PSMA-PET/CTs bereits feststanden und das Überleben des Patienten im Verlauf beeinflussten. Mittels des Log-Rank-Tests konnte eine kategoriale Analyse der Variablen durchgeführt werden. Durch Erweiterung der univariablen Regressionsanalyse um das Cox-Proportional-Hazards-Modell, konnten die Parameter kontinuierlich analysiert werden.

Um abschließend den gleichzeitigen Einfluss mehrerer verschiedener Variablen bezüglich deren prognostischen Eigenschaft auf die Überlebenszeit statistisch zu testen, wurde das Cox-Proportional-Hazards-Modell in der multivariablen Regressionsanalyse angewendet. Hierfür wurden alle Variablen mit einem p-Wert von ≤ 0,2 nach dem Kaplan-Meier-Schätzer in die Berechnung mit einbezogen, um die Hazard Rate zu berechnet. Das Ergebnis zeigte die momentane Sterberate oder Ausfallrate an.

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

4.1.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 180 Patienten mit diagnostiziertem Prostatakarzinom in die retrospektive Studie aufgenommen. Diese Patienten erhielten im Verlauf insgesamt 364 ^{68}Ga-PSMA-PET/CT-Untersuchungen. Als Zeitpunkt „Null“ der Studie wurde der erste ^{68}Ga-PSMA-PET/CT-Scan eines Patienten definiert. Bei 78% (140/180) der Patienten diente die nuklearmedizinische Untersuchung der Fragestellung „Tumorlokalisation/ Lokalisation der Metastasierung“. Bei 17% (30/180) war die Fragestellung „Staging“ und bei 6% (10/180) „Verlaufskontrolle“. Die Daten der Patientencharakteristika sind in den Tabellen 6 und 7 aufgeführt.

Das Patientenkollektiv war im Mittel 70,24 Jahre alt (Standardabweichung (SD): 8,1; Median: 70). Der jüngste Mann war 51 Jahre und der Älteste 89 Jahre alt. Die Altersverteilung des Patientenkollektivs zeigte eine Normalverteilung.

Die mittlere Beobachtungszeit der Patienten betrug 22,13 Monate (SD: 17,76; Min: 2 Tage; Max: 74 Monate). Die Probanden erhielten durchschnittlich zwei dokumentierte ^{68}Ga-PSMA-PET/CT-Untersuchungen im Verlauf. Bei 82% (148/180) ist eine Tumorprogression eingetreten, welche im Mittel nach 16,28 Monaten diagnostiziert wurde.

Der PSA-Wert konnte bei 93,3% (168/180) der Patienten zum Zeitpunkt der ersten Bildgebung ermittelt werden. Der höchste gemessene PSA-Wert lag bei 2787,65 ng/ml und der niedrigste bei 0,1 ng/ml (SD: 295,97; Mittelwert: 78,01 ng/ml; Median: 4,4 ng/ml). Die PSA-Kinetik konnte bei 98,3% (177/180) des Patientenkollektivs erfasst werden. Bei 40% (70/177) der Studienteilnehmer lag die PSA-Verdopplungszeit unter einem halben Jahr, bei 11% (19/177) zwischen einem halben Jahr und einem Jahr und bei 49% (88/177) betrug sie mehr als ein Jahr.

Der Gleason Score konnte bei 148 Patienten (82,2%) ermittelt werden. Der Median lag hier bei 7.

Tabelle 6: Patientencharakteristika. Die Angaben sind in absoluten Zahlen, Mittelwerten oder Minimum und Maximum angegeben

Variable	Gesamtkollektiv	Tumorprogression	
		ja	nein
Anzahl der Patienten	180	148	32
Alter [Jahren]	70,24 (51-89)	70,03 (51-89)	71,18 (53-86)
Erstdiagnose	2010,4 (1983-2020)	2010,2 (1983-2020)	2011,4 (1995-2017)
Beobachtungszeit [Monaten]	22,13 (0-74)	23,56 (0-74)	15,53 (1-67)
Monate bis zur Progression	/	16,28 (0-62)	/
Monate bis zum Studienausschluss	/	/	15,53 (1-67)
PSA-Wert [ng/ml]	78,01 (0,1-2787,65)	81,86 (0,1-2787,65)	59,59 (0,27-1210,15)
PSA-Verdopplungszeit			
< 1/2 Jahr	70 (40%)	69 (48%)	1 (3%)
1/2 - 1 Jahr	19 (11%)	18 (12%)	1 (3%)
> 1 Jahr	88 (49%)	58 (40%)	30 (94%)
Gleason Score	7,5 (4-10)	7,46 (4-10)	7,47 (6-9)
≤ 7	82 (55%)	69 (56%)	13 (52%)
≥ 8	66 (45%)	54 (44%)	12 (48%)

4.1.2 Nuklearmedizinische Diagnostik

Die Aufnahmezeit des ^{68}Ga-PSMA-PET/CTs betrug im Durchschnitt 58,16 Minuten. Das Minimum lag hier bei 45 Minuten und das Maximum bei 121 Minuten. 81,7% (147/180) der nuklearmedizinischen Untersuchungen wurden mit Kontrastmittel durchgeführt. Die durchschnittliche Menge lag dabei bei 106 ml. Der Mittelwert der Menge an Radionuklid, welches zur Durchführung des ^{68}Ga-PSMA-PET/CTs verwendet wurde, betrug 173,39 MBq. In Tabelle 8 sind die deskriptiven Daten der technischen Charakteristika der nuklearmedizinischen Untersuchung aufgeführt.

Tabelle 7: Deskriptive Statistik des Patientenkollektivs angegeben in Anzahl, Mittelwerten, Minimum, Maximum, Standardabweichung, Varianz und Median

Variable	Anzahl		Mittelwert	Minimum	Maximum	Std.-Abweichung	Varianz	Median
	Gültig	Fehlend						
Alter	180	0	70,24	51	89	8,115	65,848	70
Erstdiagnose	163	17	2010,37	1983	2020	6,232	39,975	2013
Beobachtungszeit [Monaten]	180	0	22,13	0	64	17,76	315,47	21
Monate bis zur Progression	148	32	16,28	0	62	14,69	215,79	11
Anzahl weiterer Scans	180	0	2,02	1	10	0,113	2,312	2
PSA-Wert [ng/ml]	168	12	78,013	0,1	2787,65	295,976	87601,94	4,4
Geason Score	148	32	7,46	4	10	1,174	1,379	7

Tabelle 8: Technische Charakteristika des PSMA-PET/CTs angegeben in Anzahl, Mittelwerten, Minimum, Maximum, Standardabweichung, Varianz und Median

Variable	Anzahl		Mittelwert	Minimum	Maximum	Std.-Abweichung	Varianz	Median
	Gültig	Fehlend						
Aufnahmezeit [min]	176	4	58,16	45	121	10,161	103,243	60
Radionuklid [MBq]	180	0	173,39	130	250	20,528	421,413	167,5
Kontrastmittel [ml]	147	33	105,99	50	120	16,044	257,411	100

4.1.3 Tumor bezogene Daten

In Tabelle 9 werden die tumorbezogenen Daten des Patientenkollektivs dargestellt. Dabei handelt es sich um die organische Ausbreitung des Prostatakarzinoms, das Vorhandensein von regionären Metastasen sowie bestehende Fernmetastasen. In der linken Spalte wird das Gesamtkollektiv berücksichtigt und in der rechten Spalte die Tumorprogression gegenübergestellt, getrennt nach eintreten sowie nicht eintreten einer Progression des Tumorleidens.

Bei 73% (132/180) des Patientenkollektivs konnte die TNM-Klassifikation eruiert werden. In 7% (9/132) der Fälle lag ein T1- Stadium vor. Hierunter hatten 8 von 9 Männern ein T1c-Stadium. Bei 32% (42/132) war ein T2-Stadion vorhanden. Dabei handelte es sich bei 14% (6/42) um ein T2a-Stadium, bei 24% (10/42) um ein T2b-Stadium und bei 50% (21/42) um ein T2c-Stadium. 54% (71/132) des Patientenkollektivs waren an einem T3-Stadium erkrankt. Hierbei hatten 30% (21/71) der Männer ein T3a-Stadium und 58% (41/71) ein T3b-Stadium. Bei 8% (10/132) des Patientenkollektivs war ein T4-Stadium bekannt. Hierbei hatte jeweils ein Mann ein T4a-Stadium und ein Mann ein T4c-Stadium.

Zum Zeitpunkt des ersten ^{68}Ga-PSMA-PET/CTs hatten 82% (148/180) einen positiven Tumorstatus. Hierbei war im Falle von 22% (39/180) der Patienten eine lokale Ausbreitung des Prostatakarzinoms detektiert.

Von den 180 Männern wurden bei 76% (133/175) Metastasen beschrieben. 59% (105/178) des Gesamtkollektivs hatten Lymphknotenmetastasen, wovon bei 52% (92/178) regionäre LK-Metastasen und bei 22% (40/180) nicht regionäre LK-Metastasen betroffen waren. Bei 44% (77/176) waren ossäre Metastasen nachweisbar und bei 11% (19/180) wurden viszerale Metastasen beschrieben.

In der Beurteilung der unterschiedlichen Stationen waren bei 13% (24/180) der Männer keine betroffene Station vorhanden. Bei 46% (82/180) war eine Station betroffen, bei 26% (46/180) waren zwei Stationen, bei 10% (18/180) waren drei Stationen und bei 6% (10/180) waren vier Stationen betroffen.

*Tabelle 9: Tumorbezogene Daten. * Status 1. PSMA-PET/CT = Ob ein Tumorwachstum beim ersten Scan schon vorhanden war. ** Anzahl der Stationen = Summe der Stationen: Lokal, regionär LK, nicht regionäre LK, ossäre Metastasen, viszerale Metastasen*

Variable	**Gesamtkollektiv**	**Tumorprogression**	
		ja	**nein**
Anzahl der Patienten	180	148	32
Status 1. PSMA-PET/CT *	148 (82%)	123 (83%)	25 (78%)
TNM-Klassifikation	132 (73%)	110 (74%)	22 (69%)
T1-Stadium	9 (7%)	7 (6%)	2 (9%)
T2-Stadium	42 (32%)	34 (31%)	8 (36%)
T3-Stadium	71 (54%)	60 (55%)	11 (50%)
T4-Stadium	10 (8%)	9 (8%)	1 (5%)
Lokale Ausbreitung	39 (22%)	29 (20%)	10 (31%)
Metastasen	133 (76%)	116 (80%)	17 (57%)
LK-Metastasen	105 (59%)	91 (62%)	14 (45%)
regionäre LK-Metastasen	92 (52%)	81 (55%)	11 (35%)
nicht regionäre LK-Metastasen	40 (22%)	35 (24%)	5 (16%)
Fernmetastasen	99 (60%)	88 (60%)	11 (37%)
Ossäre Metastasen	77 (44%)	67 (46%)	10 (33%)
Viszerale Metastasen	19 (11%)	16 (11%)	3 (9%)
Anzahl betroffener Stationen **	1,48 (0-4)	1,54 (0-4)	1,22 (0-4)
Keine	24 (13%)	18 (12%)	6 (19%)
1	82 (46%)	65 (44%)	17 (53%)
2	46 (26%)	40 (27%)	6 (19%)
3	18 (10%)	16 (11%)	2 (6%)
4	10 (6%)	9 (6%)	1 (3%)

4.2 Survival-Analyse

4.2.1 Univariable Regressionsanalyse

4.2.1.1 Progressionsfreies Überleben des Gesamtkollektivs

In der Überlebenszeitanalyse wurden insgesamt 180 Patienten berücksichtigt. Die Überlebenszeit für das Gesamtkollektivs wird in Abbildung 1 als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Hierbei wird auf der X-Achse die Zeit in Monaten und auf der Y-Achse die Überlebensrate angegeben.

Von den 180 Patienten ist bei 148 eine Progression eingetreten. Bei 17,8% (32/180) trat keine Progression ein, was im Ergebnis zensiert dargestellt wird. Das letzte eingetroffene Ereignis ist nach 62 Monaten eingegangen und die letzte Zensierung nach 67 Monaten. Das mittlere progressionsfreie Überleben aller Patienten lag bei 19,200 Monaten mit einem Standardfehler (SF) von 1,318 Monaten. Die mediane Überlebenszeit betrug 15 Monate mit einem SF von 1,690 Monaten. Die 2-Jahres-Überlebensrate (2-JÜR) der Männer lag bei 32,6%. Nach fünf Jahren waren nur noch zwei Patienten progressionsfrei und der kumulierte Anteil Überlebender zu diesem Zeitpunkt lag hier bei 2%.

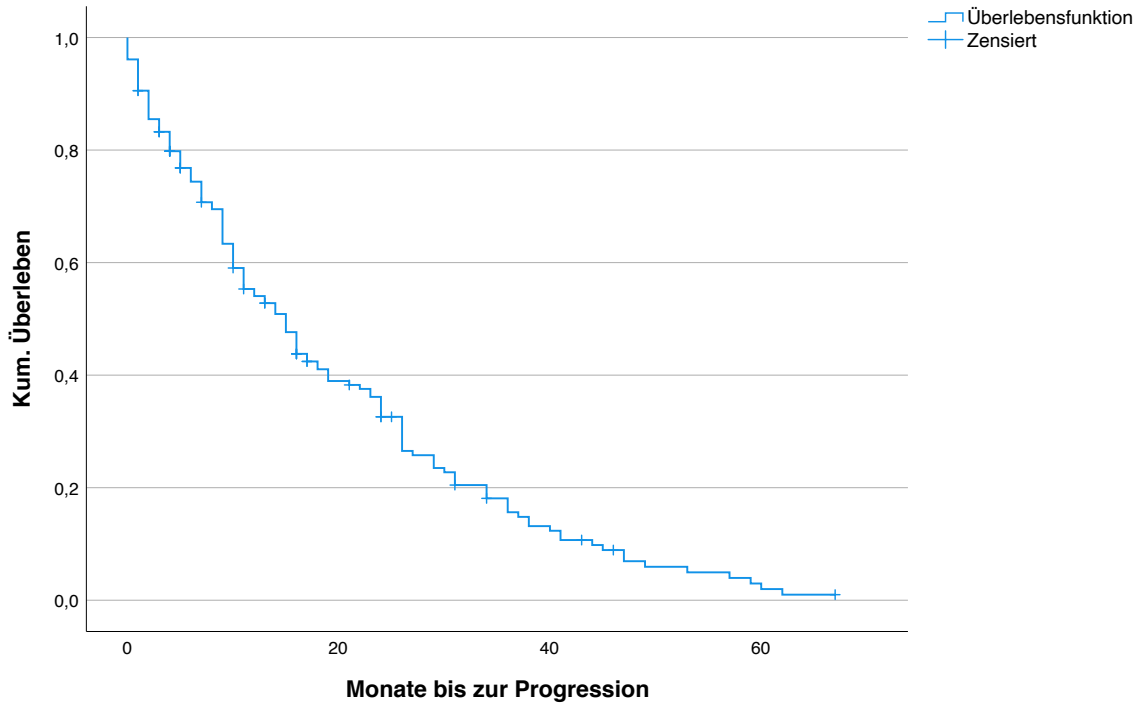

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens im Patientenkollektiv

4.2.1.2 Progressionsfreies Überleben nach dem Alter

Anhand des medianen Alters von 70 Jahren wurde eine Gruppeneinteilung vorgenommen. Das Alter von 84 Patienten lag zum Zeitpunkt des ersten ^{68}Ga-PSMA-PET/CTs bei unter 70 Jahren und 96 Männer waren über 70 Jahre alt. Das mittlere progressionsfreie Überleben betrug in der jüngeren Gruppe 19,820 Monate (Standardfehler (SF): 1,989) und in der älteren Gruppe von 18,626 Monate (SF: 1,756), was nur einen geringen Vorteil zugunsten der jüngeren Patienten zeigte. Mit einem errechneten p-Wert von 0,592 war das Ergebnis statistisch nicht signifikant. Auch bei einer anderen Einteilung des Alters konnte kein signifikantes Resultat erzielt werden. In Tabelle 10 werden die Werte des progressionsfreien Überlebens in Abhängigkeit von Alter nach der Kaplan-Meier-Methode und dem Log-Rank-Test dargestellt.

Tabelle 10: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Alter in Jahren. Die Anzahl bezieht sich auf die Gesamtzahl der Patienten, die der Variable entsprachen. Der Schätzer entspricht dem Mittelwert der Zeitdauer bis zum Eintreffen einer Progression und wird in Monaten angegeben. SF = Standardfehler; 95%-Konfidenzintervall mit angegebener Untergrenze und Obergrenze. Log-Rank-Test mit der Angabe der Signifikanz im Sinne des p-Wertes für den statistischen Test.

Alter	Anzahl	Schätzer	SF	95%-KI		Log Rank
				UG	OG	
< 70 Jahre	84	19,820	1,989	15,523	23,718	0,592
> 70 Jahre	96	18,626	1,756	15,183	22,069	
Gesamt	180	19,200	1,318	16,616	21,784	

4.2.1.3 Progressionsfreies Überleben nach dem Tumorstatus

Zum Zeitpunkt des ersten ^{68}Ga-PSMA-PET/CTs hatten 156 Patienten einen positiven und 24 Patienten einen negativen Tumorstatus in der Bildgebung. Die Analyse dieses Faktors in Bezug auf das progressionsfreie Überleben erzielte kein signifikantes Ergebnis (p=0,119). Insgesamt war das mittlere Überleben der Männer mit einem negativen Status um 6,979 Monate länger als derjenigen mit einem positiven Status. In Tabelle 11 ist erkennbar, dass sich die beiden 95%-Konfidenzintervalle überschneiden, weshalb kein signifikanter Unterschied zwischen ihnen festzustellen war. Die Abbildung 2 illustriert den Kaplan-Meier-Plot dieser Auswertung im zeitlichen Verlauf.

Tabelle 11: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstatus zum Zeitpunkt des ersten PSMA-PET/CT

Status 1. PSMA-PET/CT	Anzahl	Schätzer	SF	95%-KI		Log Rank
				UG	OG	
Scan negativ	24	25,301	4,853	15,788	34,813	0,119
Scan positiv	156	18,322	1,326	15,724	20,92	
Gesamt	180	19,2	1,318	16,616	21,784	

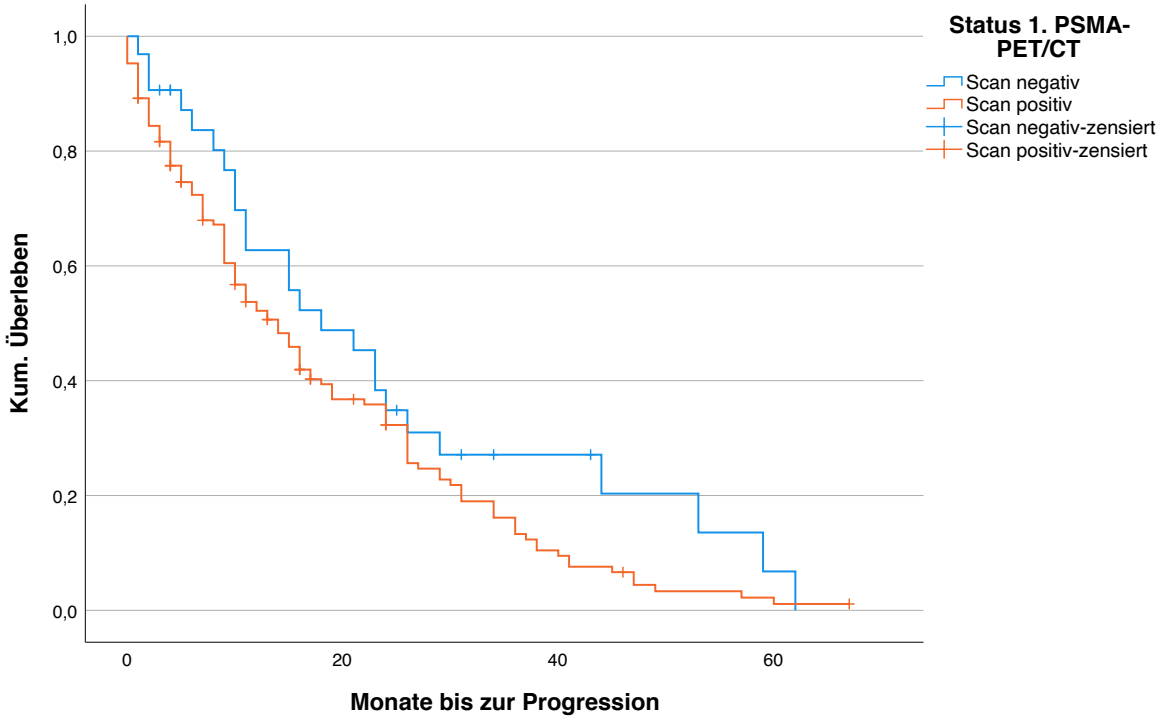

Abbildung 2: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstatus zum Zeitpunkt des ersten PSMA-PET/CT, dargestellt durch die Kaplan-Meier-Kurve

4.2.1.4 Progressionsfreies Überleben nach dem PSA-Wert

Betrachtete man die PSA-Werte der Patienten zum Zeitpunkt des ersten ^{68}Ga-PSMA-PET/CTs konnten in Abhängigkeit der gewählten Grenzwerte signifikante und nicht signifikante Resultate in der univariablen Regressionsanalyse in Bezug auf das progressionsfreie Überleben erzielt werden. Bei 168 von den insgesamt 180 Männern war der PSA-Wert bekannt. Setzte man die Grenze des PSA-Wertes bei 1 ng/ml ergab sich im Log-Rank-Test ein p-Wert von 0,344. Ähnlich galt dies bei einem Grenzwert von 2 ng/ml PSA im Blutserum des Patienten. Hier war das Ergebnis des Tests bei p=0,267 (siehe Tabelle 12). Beide Grenzwerte waren statistisch nicht signifikant. Erst bei einem Grenzwert von 3 ng/ml PSA im Blutserum zeigten sich signifikante Unterschiede im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben. In Tabelle 13 werden die Werte für den PSA-Grenzwert 3 ng/ml veranschaulicht. Die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit des Patientenkollektivs mit einem PSA-Wert von unter 3 ng/ml war bei 23,365 Monate mit einem Standardfehler von 2,255 Monaten. Lag der PSA-Wert bei über 3 ng/ml, so war die durchschnittliche progressionsfreie Überlebenszeit bei 14,868

Monaten mit einem SF von 1,444 Monaten. Hierbei ergab sich ein Unterschied des progressionsfreien Überlebens von 8,497 Monaten und der p-Wert des Log-Rank-Tests betrug 0,001. Patienten mit einem Serumspiegel von unter 3 ng/ml hatten eine 2-JÜR von 40,1% und Patienten mit einem PSA-Wert über 3 ng/ml hatten eine 2-JÜR von 22,9%. Abbildung 3 zeigt graphisch den Vergleich des PSA-Wertes von über 3 ng/ml und unter 3 ng/ml mittels einer Kaplan-Meier-Kurve. Wurde der PSA-Wert mit 3 ng/ml als Prädiktor in die univariable Regressionsanalyse mittels Cox-Regression integriert, so ergab sich ein signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert von 0,002.

Tabelle 12: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Wert von 2 ng/ml

PSA-Wert	Anzahl	Schätzer	SF	95%-KI		Log Rank
				UG	OG	
< 2 ng/ml	49	20,492	2,149	16,28	24,705	0,267
> 2 ng/ml	120	17,291	1,584	14,187	20,396	
Gesamt	169	18,257	1,3	15,71	20,805	

Tabelle 13: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Wert von 3 ng/ml

PSA-Wert	Anzahl	Schätzer	SF	95%-KI		Log Rank
				UG	OG	
< 3 ng/ml	65	23,365	2,255	18,946	27,784	0,001
> 3 ng/ml	104	14,868	1,444	12,038	17,698	
Gesamt	169	18,257	1,3	15,71	20,805	

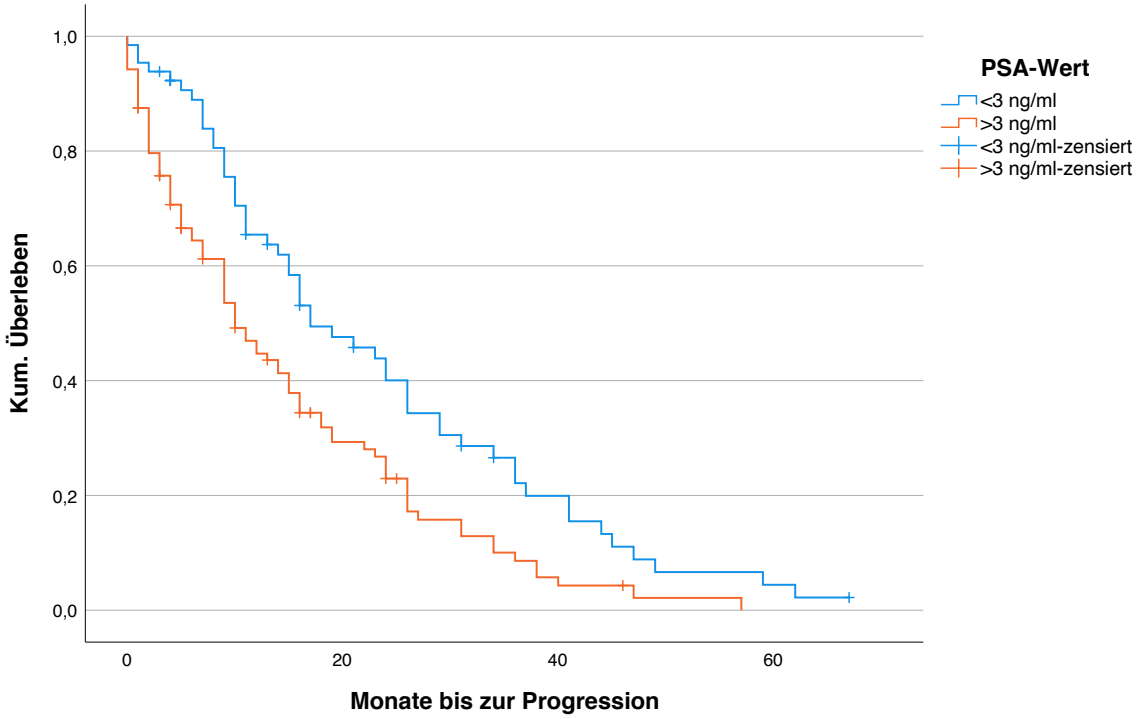

Abbildung 3: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Wert von 3 ng/ml zum Zeitpunkt des ersten PSMA-PET/CT, dargestellt durch die Kaplan-Meier-Kurve

4.2.1.5 Progressionsfreies Überleben nach dem Gleason Score

Der Gleason Score des Primärtumors eines jeden Patienten ergab keine statistisch signifikanten Ergebnisse in Bezug auf die progressionsfreie Überlebenszeit. Der Grad der Signifikanz lag bei einer Unterteilung des Gleason Score von <6, =7 und >8, bei p=0,607. Teilte man den Gleason Score des Patientenkollektivs in <7 und >8, ergab es einen p-Wert von p=0,345, welcher ebenfalls nicht unterhalb des festgelegten Signifikanzniveaus (α) lag. Die mittleren progressionsfreien Überlebenszeiten zeigten hier keine signifikanten Unterschiede, welche in den Tabellen 14 und 15 dargestellt werden.

Tabelle 14: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Gleason Scores, unterteilt in <6, =7 und >8

Gleason Score	Anzahl	Schätzer	SF	95%-KI		Log Rank
				UG	OG	
GS<6	27	18,908	2,953	13,12	24,696	0,607
GS=7	55	18,371	2,218	14,023	22,718	
GS>8	66	16,497	1,996	12,585	20,408	
Gesamt	148	17,884	1,373	15,193	20,574	

Tabelle 15: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom Gleason Scores, unterteilt in <7 und >8

Gleason Score	Anzahl	Schätzer	SF	95%-KI		Log Rank
				UG	OG	
GS<7	82	18,988	1,899	15,265	22,71	0,345
GS>8	66	16,497	1,996	12,585	20,408	
Gesamt	148	17,884	1,373	15,193	20,574	

4.2.1.6 Progressionsfreies Überleben bei lokaler Ausbreitung

Von den 180 Patienten hatten n=39 zum Zeitpunkt des ersten ^{68}Ga-PSMA-PET/CTs eine lokale Ausbreitung des Prostatakarzinoms (siehe Tabelle 9). Davon bestand bei 19 Männer eine lokale Ausbreitung des Tumors ohne eine weitere organische Ausbreitung, im Sinne einer Metastasierung (siehe Tabelle 16). Die mittlere Überlebenszeit hierbei betrug 21,461 Monaten mit einem Standardfehler von 3,518 Monaten. Bei dem Fehlen einer lokalen Ausbreitung des PCa betrug die mittlere Überlebenszeit 25,677 Monaten mit einem Standardfehler 4,278 Monaten. Der p-Wert bei dieser Auswertung lag bei 0,945 und war somit nicht signifikant.

Tabelle 16: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von der lokalen Ausbreitung

Lokale Ausbreitung	Anzahl	Schätzer	SF	95%-KI		Log Rank
				UG	OG	
Nein	28	25,677	4,278	17,293	34,062	0,945
Ja	19	21,461	3,518	14,565	28,357	
Gesamt	47	25,616	3,336	16,616	32,155	

4.2.1.7 Progressionsfreies Überleben bei vorhandenen Metastasen

Der Vergleich des Vorhandenseins von Metastasen zum Zeitpunkt des ersten ^{68}Ga-PSMA-PET/CTs mit dem Fehlen einer Metastasierung ergab in der Überlebenszeitanalyse ein statistisch signifikantes Ergebnis. Die Anwendung des Log-Rank-Tests ergab einen p-Wert von 0,017. In der univariablen Regressionsanalyse mittels Cox-Regression wurde ebenfalls ein signifikantes Resultat (p=0,021). Abbildung 4 zeigt diesen Vergleich als Kaplan-Meier-Kurve.

Die mittlere Überlebensdauer bis zum Eintreffen einer Progression betrug beim Vorhandensein von Metastasen 17,365 Monate mit einem Standardfehler von 1,4 Monaten. Bei Patienten ohne Metastasen lag die mittlere Überlebensdauer bei 26,287 Monaten mit einem Standardfehler von 3,486 Monaten. Dies ergibt einen Unterschied im progressionsfreien Überleben von 8,924 Monaten, wie in Tabelle 17 aufgeführt. Patienten mit vorhandenen Metastasen hatten eine 2-JÜR von 30,2%, verglichen mit 40,3% bei Patienten ohne Metastasen.

Tabelle 17: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von vorhandenen Metastasen

Metastasen 1. PSMA-PET/CT	Anzahl	Schätzer	SF	95%-KI		Log Rank
				UG	OG	
Nein	42	26,287	3,486	19,454	33,12	0,017
Ja	133	17,365	1,4	14,621	20,109	
Gesamt	175	19,251	1,334	16,637	21,865	

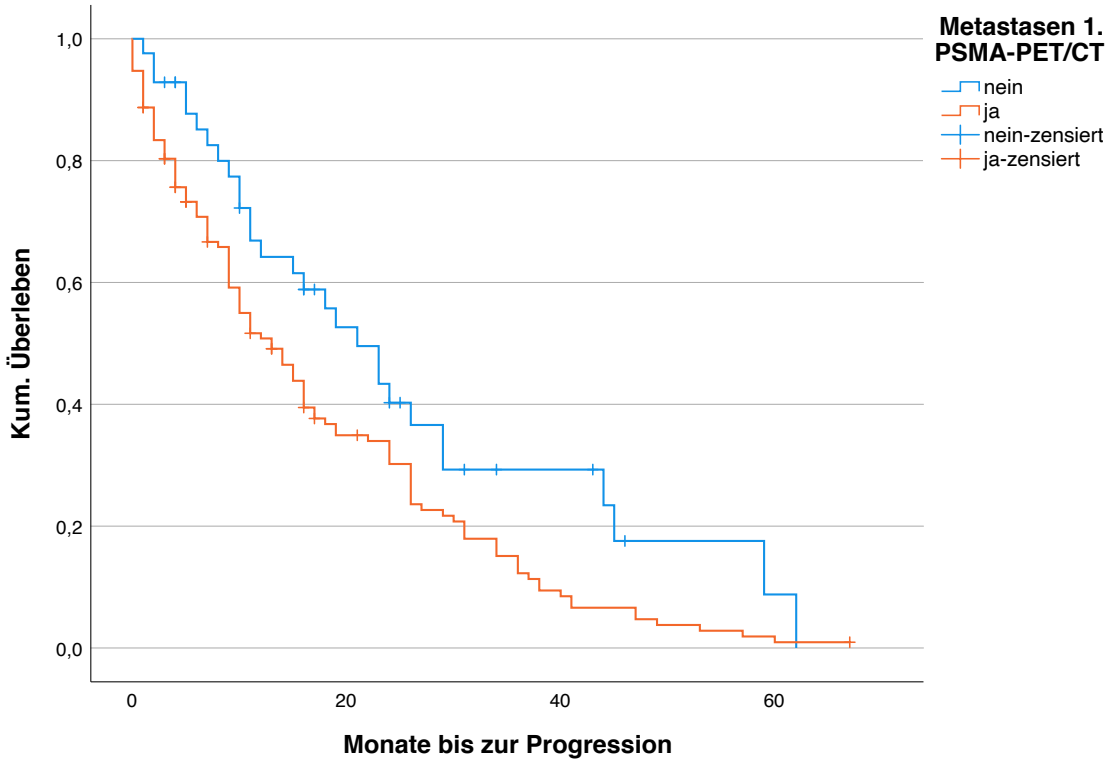

Abbildung 4: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von vorhandenen Metastasen zum Zeitpunkt des ersten PSMA-PET/CT, dargestellt durch die Kaplan-Meier-Kurve

4.2.1.8 Progressionsfreies Überleben bei vorhandenen Lymphknotenmetastasen

Bei vorhandenen Lymphknotenmetastasen ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede erzielen. Bei 105 Patienten waren LK-Metastasen zum Zeitpunkt des ersten ^{68}Ga-PSMA-PET/CTs nachweisbar (siehe Tabelle 9). Bei 57 Patienten hiervon waren ausschließlich Lymphknotenmetastasen vorhanden ohne den bildgebenden Nachweis weiterer Fernmetastasen. Der Unterschied der mittleren Überlebensdauer betrug hierbei 4,551 Monate und war mit einem p-Wert von 0,267 statistisch nicht signifikant (siehe Tabelle 18). Männer mit vorhandenen LK-Metastasen hatten eine mittlere progressionsfreie Überlebenszeit von 21,090 Monaten mit einem SF von 2,001 Monaten, im Vergleich zu 25,641 Monaten mit einem SF von 3,392 Monaten bei Patienten ohne vorhandene LK-Metastasen.

Tabelle 18: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von vorhandenen Lymphknotenmetastasen

Lymphknotenmetastasen	Anzahl	Schätzer	SF	95%-KI		Log Rank
				UG	OG	
Nein	44	25,641	3,392	18,993	32,289	0,267
Ja	57	21,09	2,001	17,167	25,012	
Gesamt	101	22,539	1,762	19,085	25,992	

Die Unterteilung der vorhanden Lymphknotenmetastasen in regionär und nicht regionär führte bei der statistischen Auswertung zu keinem signifikanten Resultat. Das Ergebnis des Log-Rank-Tests für regionäre LK-Metastasen lag bei einem p-Wert von 0,197 und für nicht regionäre LK-Metastasen bei p= 0,979 (siehe Tabellen 19 und 20).

Tabelle 19: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von vorhandenen regionären Lymphknotenmetastasen

Regionäre LK-Metastasen	Anzahl	Schätzer	SF	95%-KI		Log Rank
				UG	OG	
Nein	44	25,641	3,392	18,993	32,289	0,197
Ja	38	20,092	2,304	15,576	24,608	
Gesamt	82	22,575	2,033	18,589	26,56	

Tabelle 20: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von vorhandenen nicht-regionären Lymphknotenmetastasen

Nicht regionäre LK-Metastasen	Anzahl	Schätzer	SF	95%-KI		Log Rank
				UG	OG	
Nein	84	22,425	2,014	18,478	26,371	0,979
Ja	19	22,757	3,775	15,358	30,155	
Gesamt	103	22,418	1,748	18,991	25,845	

4.2.1.9 Progressionsfreies Überleben bei vorhandenen Knochenmetastasen

Für 63 Patienten mit einer ossären Metastasierung zum Zeitpunkt des ersten ^{68}Ga-PSMA-PET/CTs, die nicht zusätzlich viszerale Metastasen aufwiesen, ergab sich im Vergleich zum Rest des Patientenkollektivs (n=94) ohne Knochenmetastasen ein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben (siehe Abbildung 5). Der p-Wert betrug 0,034. In der univariablen Cox-Regression wurde eine Signifikanz von p=0,042 erzielt.

Die 2-JÜR von Patienten mit ossären Metastasen betrug 25,4% im Vergleich zu 39,4% bei Patienten ohne ossärer Metastasierung. Die durchschnittliche progressionsfreie Überlebensdauer der Gruppe mit Knochenmetastasen lag bei 16,190 Monaten mit einem SF von 2,131 Monaten, im Vergleich zu 22,411 Monaten mit einem SF von 1,844 Monaten bei Patienten ohne Knochenmetastasen (siehe Tabelle 21). Patienten ohne ossärer Metastasierung lebten somit 6,221 Monate länger progressionsfrei als Patienten mit ossären Metastasen.

Tabelle 21: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von vorhandenen Knochenmetastasen

Ossäre Metastasen	Anzahl	Schätzer	SF	95%-KI		Log Rank
				UG	OG	
Nein	94	22,411	1,844	18,797	26,026	0,034
Ja	63	16,19	2,131	12,014	20,366	
Gesamt	157	19,925	1,415	17,151	22,699	

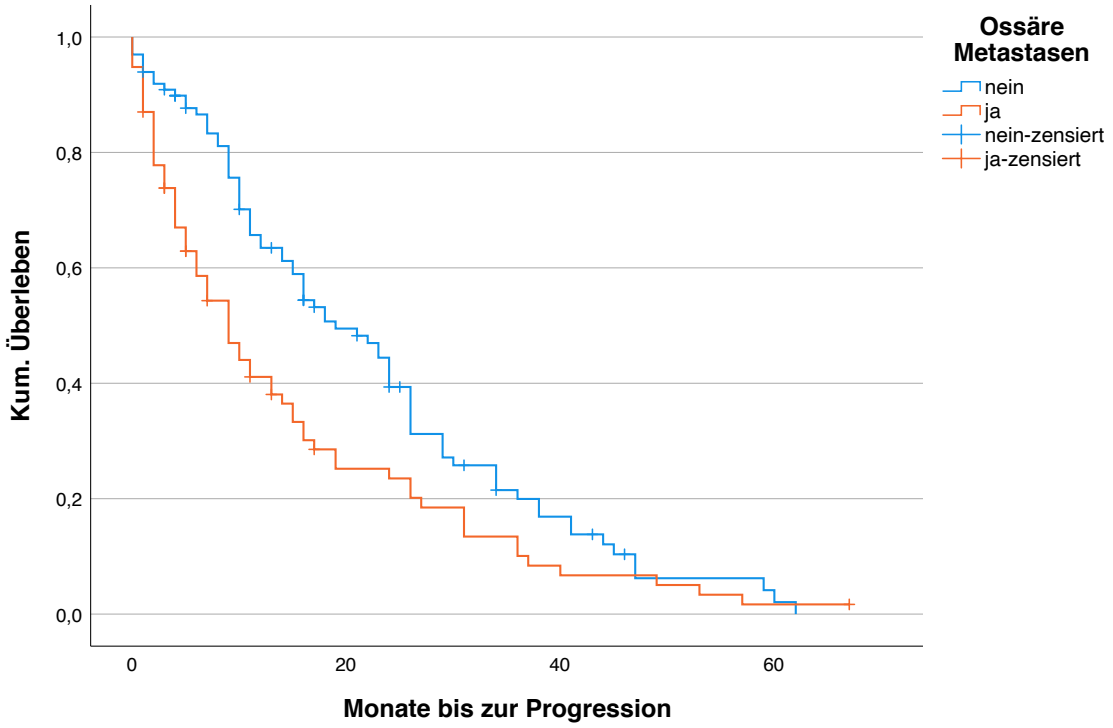

Abbildung 5: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vorhandener ossärer Metastasen zum Zeitpunkt des ersten PSMA-PET/CT, dargestellt durch die Kaplan-Meier-Kurve

4.2.1.10 Progressionsfreies Überleben bei vorhandenen viszeralen Metastasen

Bei der Auswertung der Kaplan-Meier-Methode nach dem Vorhandensein einer viszeralen Metastasierung konnte ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden (siehe Abb. 6). Der Grad der Signifikanz lag hier bei p=0,049. Im Gegensatz dazu war in der univariablen Überlebenszeitanalyse nach der Cox-Regression keine Signifikanz für das Vorhandensein einer viszeralen Metastasierung zu erzielen, wobei der p-Wert hier 0,058 betrug.

Zum Zeitpunkt „Null“ hatten 19 Männer in der statistischen Auswertung eine festzustellende viszerale Metastasierung, während 161 Patienten keine viszeralen Metastasen aufwiesen. Die Gruppe mit einer viszeralen Metastasierung überlebte progressionsfrei im Mittel 12,836 Monate mit einem SF von 3,644 Monaten. Im Gegensatz dazu überlebte die Gruppe ohne viszerale Metastasen progressionsfrei im Durchschnitt 19,927 Monate mit einem SF von 1,405 Monaten. Der Unterschied betrug somit 7,091 Monate.

Die 2-JÜR für Patienten mit einer viszeralen Metastasierung lag bei 21,4% im Vergleich zu 33,8% für Patienten ohne eine viszerale Metastasierung. Die entsprechenden Werte sind in Tabelle 22 angegeben sowie die dazugehörige Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 6 dargestellt.

Tabelle 22: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von vorhandenen viszeralen Metastasen

Viszerale Metastasierung	Anzahl	Schätzer	SF	95%-KI		Log Rank
				UG	OG	
Nein	161	19,927	1,405	17,173	22,68	0,049
Ja	19	12,836	3,644	5,694	19,977	
Gesamt	180	19,2	1,318	16,616	21,784	

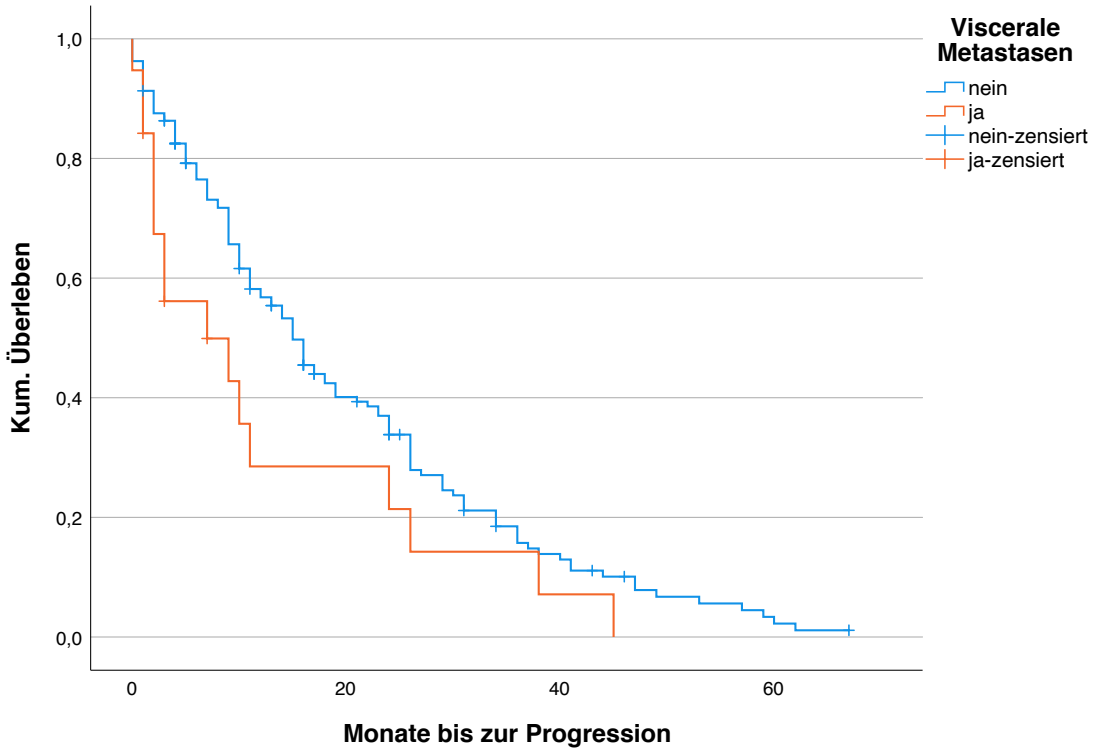

Abbildung 6: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vorhandener viszeraler Metastasen zum Zeitpunkt des ersten PSMA-PET/CT, dargestellt durch die Kaplan-Meier-Kurve

4.2.1.11 Progressionsfreies Überleben nach dem T-Stadium der TNM-Klassifikation

Die Abbildung 7 zeigt das progressionsfreie Überleben gemäß dem T-Stadium der pTNM-Klassifikation maligner Tumore von Wittekind et al. (2017) des initialen Prostatakarzinoms.[94] Das progressionsfreie Überleben hing statistisch von dem T-Stadium des Patienten ab. Der p-Wert des Log-Rank-Tests lag hier bei 0,043. Die Analyse nach der univariablen Cox-Regression war für das T-Stadium nicht signifikant. Der p-Wert dieser statistischen Methode betrug hierbei 0,076.

In Tabelle 23 sind die jeweiligen Werte der Überlebenszeitanalyse in Abhängigkeit des T-Stadiums aufgeführt. Die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit bei allen T-Stadien zusammen betrug 17,821 Monate mit einem SF von 1,336 Monaten. Die Tendenz der progressionsfreien Zeit wurde mit einem höherem T-Stadium immer weniger. Nur das T1-Stadium reihte sich nicht in diese Beobachtung mit ein und war mit 13,884 Monaten die zweit niedrigste Überlebenszeit. Patienten mit einem T2-Stadium lebten im Durchschnitt 22,552 Monate bis zum Eintritt einer Progression. Daneben war die mittlere Überlebenszeit bei einem T3-Stadium 16,447 Monate und bei einem T4-Stadium 11,111 Monate.

Tabelle 23: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom T-Stadium nach der TNM-Klassifikation (2017)[94]

T-Stadium	Anzahl	Schätzer	SF	95%-KI		Log Rank
				UG	OG	
T1	9	13,884	5,36	3,378	24,389	0,043
T2	42	22,552	2,749	17,164	27,94	
T3	71	16,447	1,642	13,228	19,665	
T4	10	11,111	2,751	5,719	16,503	
Gesamt	132	17,821	1,336	15,203	20,439	

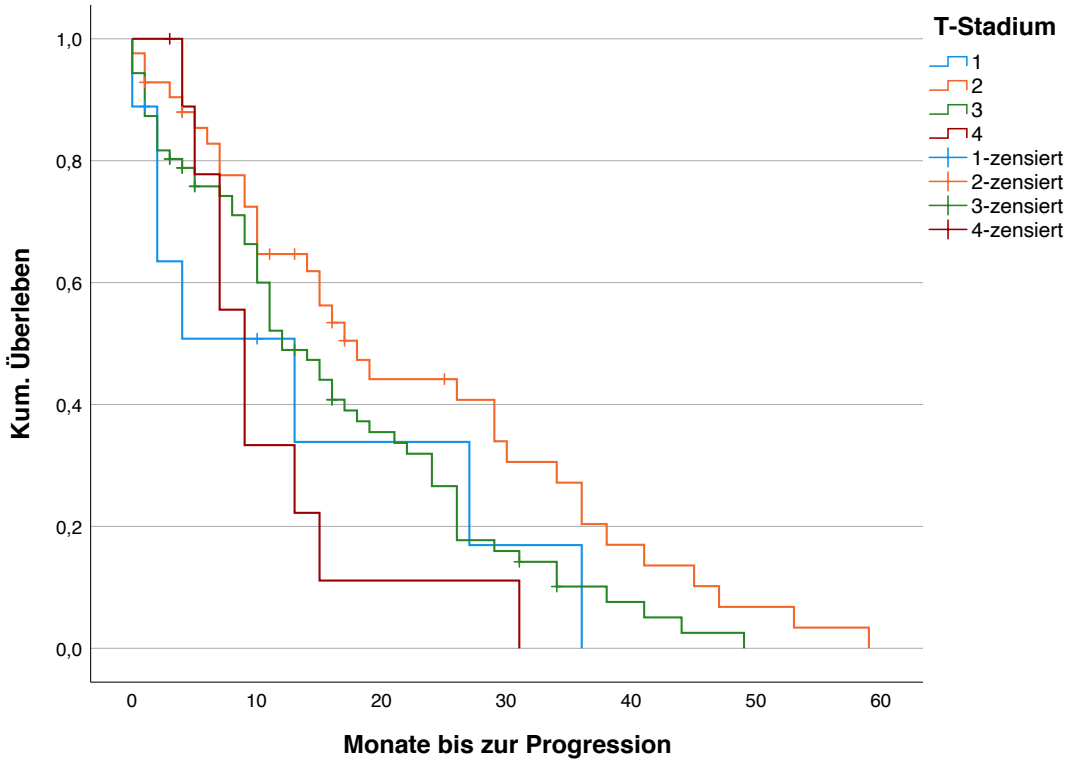

Abbildung 7: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom T-Stadium nach der TNM-Klassifikation zum Zeitpunkt des ersten PSMA-PET/CT, dargestellt durch die Kaplan-Meier-Kurve[94]

4.2.1.12 Progressionsfreies Überleben nach dem bildgebenden Stadium

In der Bewertung der progressionsfreien Überlebenszeit in Bezug auf den Grad der organischen Ausbreitung des Prostatakarzinoms zum Zeitpunkt des ersten ^{68}Ga-PSMA-PET/CTs wurden in der Überlebenszeitanalyse unterschiedliche Ergebnisse erzielt. Die Unterteilung der organischen Ausbreitung umfasst folgende Kategorien: negativer Befund, Lokalbefund, Lymphknotenmetastasen, Knochenmetastasen und viszerale Metastasen.

In der Überlebenszeitanalyse mittels Log-Rank-Test wurde kein signifikantes Ergebnis nachgewiesen, der p-Wert lag hier bei 0,065. Illustriert wird dies in Abbildung 8. Mit einem p-Wert von 0,006 ergab die univariablen Regressionsanalyse mittels Cox-Regression für diese Unterteilung ein signifikantes Testergebnis.

Die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit betrug bei Patienten mit einem negativen Scan 25,301 Monate, mit einem SF von 4,853 Monaten. Patienten mit viszeralen Metastasen lebten im Vergleich durchschnittlich 12,836 Monate progressionsfrei, mit einem SF von 3,644 Monaten (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom bildgebenden Stadium zum Zeitpunkt des ersten PSMA-PET/CT, unterteilt in negativen Scan, Lokalbefund, Lymphknotenmetastasen, ossäre Metastasen und viszerale Metastasen

Bildgebendes Stadium	Anzahl	Schätzer	SF	95%-KI		Log Rank
				UG	OG	
Negativer Scan	24	25,301	4,853	15,788	34,813	0,065
Lokalbefund	19	21,461	3,518	14,565	28,357	
LK-Metastase	55	20,962	2,041	16,961	24,963	
Ossäre Metastase	63	16,19	2,131	12,014	20,366	
Viszerale Metastase	19	12,836	3,644	5,694	19,977	
Gesamt	180	19,2	1,318	16,616	21,784	

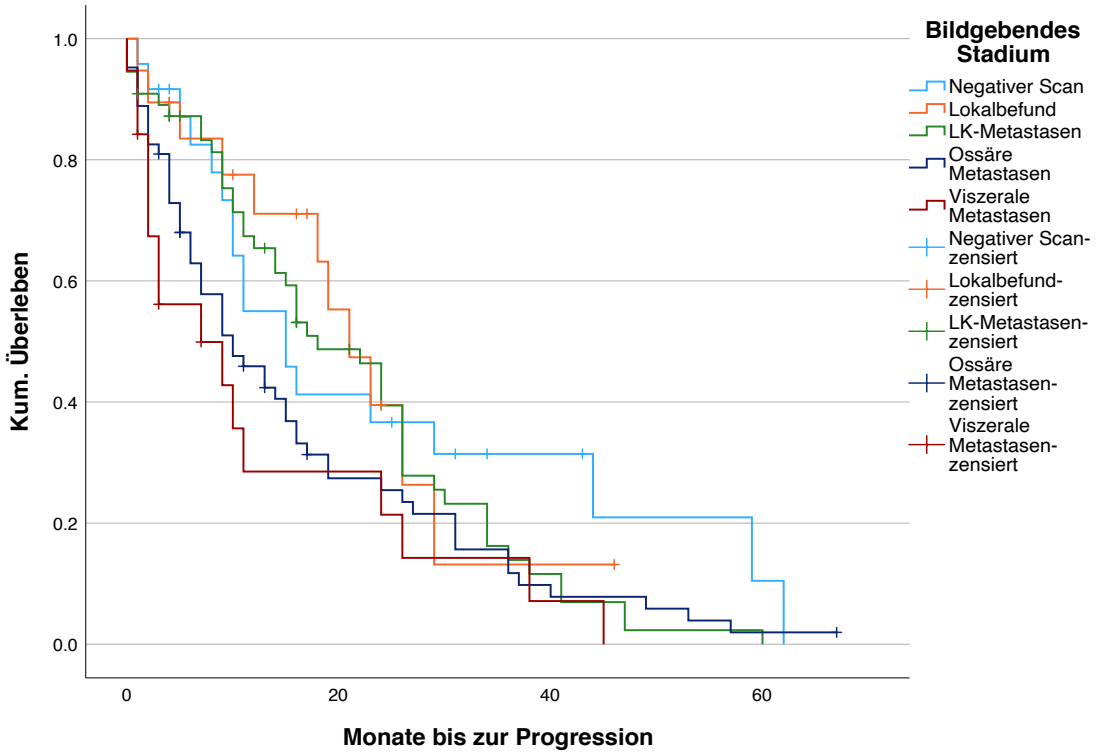

Abbildung 8: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom bildgebenden Stadium zum Zeitpunkt des ersten PSMA-PET/CT, unterteilt in negativen Scan, Lokalbefund, Lymphknotenmetastasen, ossäre Metastasen und viszerale Metastasen, dargestellt durch die Kaplan-Meier-Kurve

Die Unterteilung der organischen Ausbreitung des Tumors bis hin zum M1b-Stadium gemäß der TNM-Klassifikation maligner Tumore von Wittekind et al. (2017) für das Prostatakarzinom (siehe Tabelle 3) führte zu signifikanten Ergebnissen beim Log-Rank-Test.[94] Dieser betrug 0,01. Das Resultat der univariablen Cox-Regression zeigte ebenfalls ein signifikantes Ergebnis mit einem p-Wert von 0,013.

Patienten mit einer organischen Tumorausbreitung bis hin zu nicht-regionären LK-Metastasen lebten im Mittel 22,320 Monate progressionsfrei (SF=1,822). Bei Patienten mit ossären oder viszeralen Metastasen war die progressionsfreie Überlebenszeit im Durchschnitt 6,873 Monate kürzer. Für diese Gruppe betrug die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit 15,447 Monate, mit einem SF von 1,841 (siehe Tabelle 25). In Abbildung 9 wird die dazugehörige Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

Tabelle 25: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom bildgebenden Stadium zum Zeitpunkt des ersten PSMA-PET/CT, unterteilt nach dem Stadium der TNM-Klassifikation (2017)[94]

Bildgebendes Stadium	Anzahl	Schätzer	SF	95%-KI		Log Rank
				UG	OG	
< M1b	98	22,32	1,822	18,748	25,892	0,01
> M1b	82	15,447	1,841	11,839	19,056	
Gesamt	180	19,2	1,318	16,616	21,784	

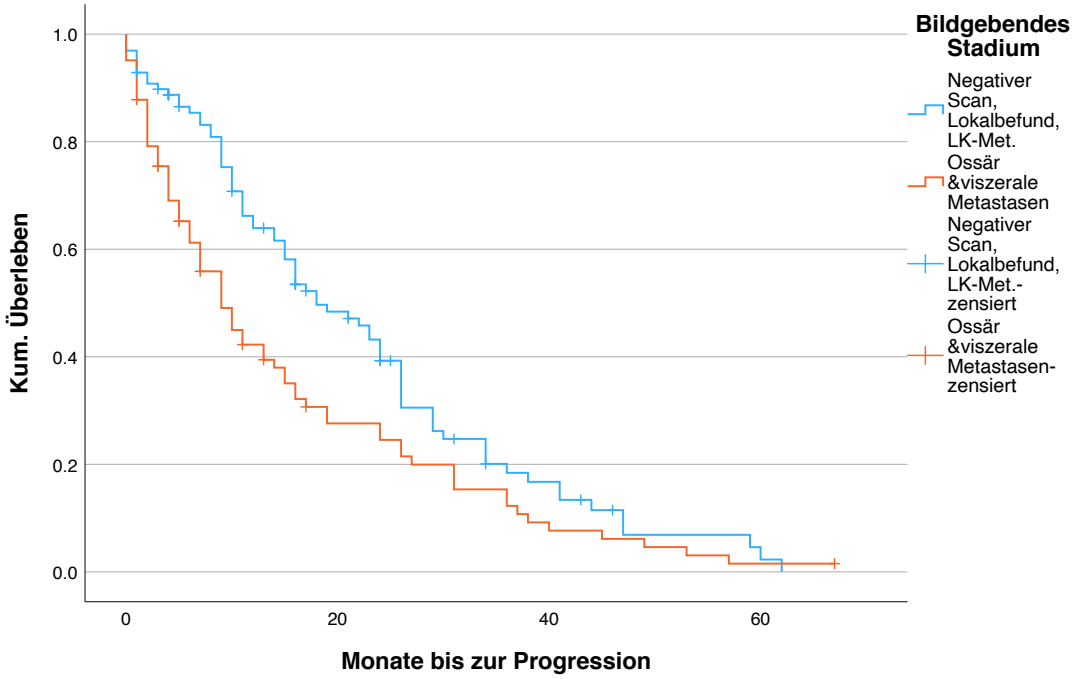

Abbildung 9: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit vom bildgebenden Stadium zum Zeitpunkt des ersten PSMA-PET/CT, unterteilt nach dem Stadium der TNM-Klassifikation (2017), dargestellt durch die Kaplan-Meier-Kurve[94]

4.2.1.13 Progressionsfreies Überleben nach der Anzahl betroffener Stationen

Die örtliche Verteilung des Prostatakarzinoms wurde in Bezug auf die Anzahl der verschiedenen Stationen untersucht, in die das PCa schon zum Zeitpunkt des ersten ^{68}Ga-PSMA-PET/CTs gestreut oder gewachsen war. Hierbei ergaben sich signifikante Ergebnisse in der univariablen Regressionsanalyse.

Bei der Bewertung der Anzahl der betroffenen Stationen insgesamt ergab der Log-Rank-Test nach der Kaplan-Meier-Methode einen p-Wert von 0,044. Wurden die Stationen in zwei Gruppen unterteilt, in kleiner gleich zwei und größer gleich drei betroffenen Arealen, zeigte sich ein höherer Grad der Signifikanz mit einem p-Wert von 0,005. Die univariable Cox-Regression war mit einem p-Wert von 0,008 ebenfalls signifikant.

Bei 24 Patienten war kein Befall einer Station festzustellen. Die mittlere progressionsfreie Überlebensdauer betrug hier 25,031 Monate mit einer SF von 4,853 Monaten. Bei einer betroffenen Station lag die durchschnittliche progressionsfreie Überlebenszeit bei 20,057 Monaten, bei zwei betroffenen Arealen bei 18,781 Monaten und bei drei betroffenen Stationen bei 10,851 Monaten. Bei vier betroffenen Stationen lag die progressionsfreie Überlebenszeit mit 14,083 Monaten (SF: 5,129 Monate) außerhalb der abfallenden Tendenz der vorherigen Stationen und war größer als bei weniger betroffenen Arealen.

Die jeweiligen 2-JÜR zeigten eine abfallende Tendenz. Bei einem betroffenen Areal lag die 2-JÜR bei 34,9%. Waren zwei Stationen betroffen, betrug diese 34,4% und bei drei beteiligten Arealen 7,8%. Für keine und vier betroffenen Stationen konnte keine genaue 2-JÜR ermittelt werden.

Bei der Unterteilung in zwei verschiedene Gruppen ergab sich ein Unterschied der mittleren progressionsfreien Überlebensdauer von 8,475 Monaten. Patienten mit null bis zwei betroffenen Stationen lebten durchschnittlich 20,517 Monate progressionsfrei, während Patienten mit mehr als drei betroffenen Arealen eine mittlere progressionsfreie Überlebensdauer von 12,042 Monaten aufwiesen. Die entsprechenden Werte sind in den Tabellen 26 und 27 dargestellt und die dazugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 10 und 11 zu sehen.

Tabelle 26: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl betroffener Stationen

Anzahl Stationen	Anzahl	Schätzer	SF	95%-KI		Log Rank
				UG	OG	
0	24	25,301	4,853	15,788	34,813	0,044
1	83	20,057	1,753	16,62	23,494	
2	45	18,781	2,68	13,527	24,034	
3	18	10,851	2,697	5,564	16,137	
4	10	14,083	5,129	4,03	24,137	
Gesamt	180	19,2	1,318	16,616	21,784	

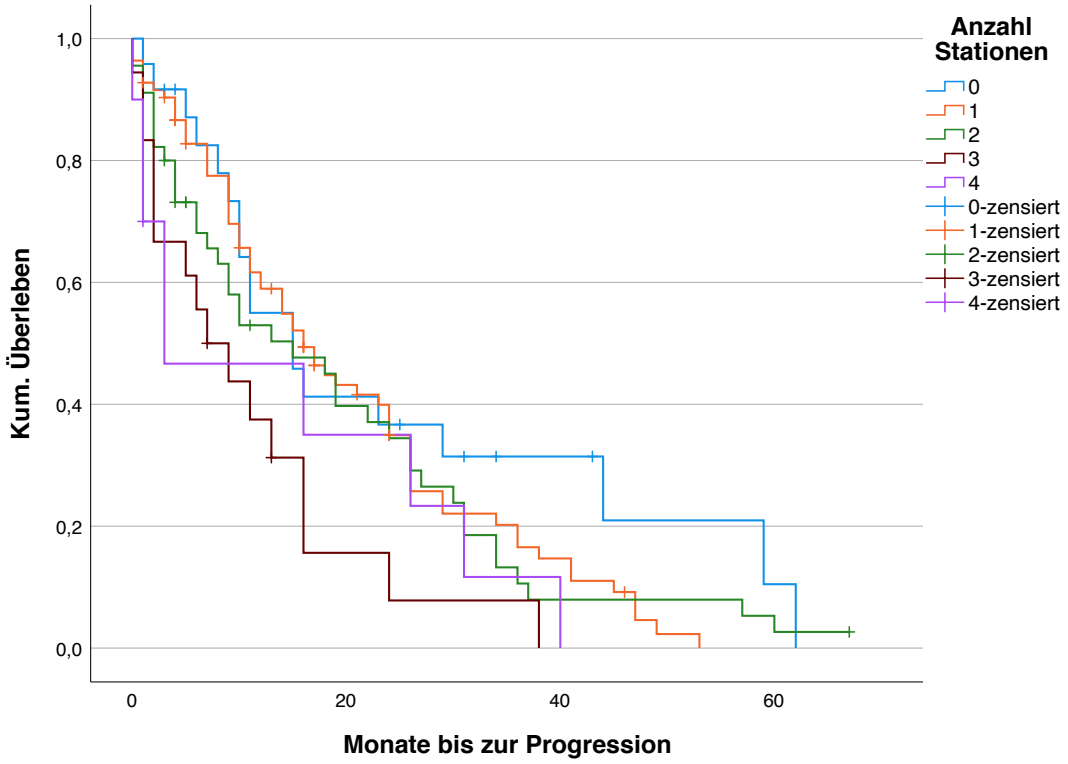

Abbildung 10: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl an betroffenen Stationen zum Zeitpunkt des ersten PSMA-PET/CT, dargestellt durch die Kaplan-Meier-Kurve

Tabelle 27: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl betroffener Stationen, aufgeteilt in 0-2 Stationen und 3-4 Stationen

Anzahl Stationen	Anzahl	Schätzer	SF	95%-KI		Log Rank
				UG	OG	
0-2	152	20,517	1,473	17,629	23,404	0,005
3-4	28	12,042	2,473	7,195	16,889	
Gesamt	180	19,2	1,318	16,616	21,784	

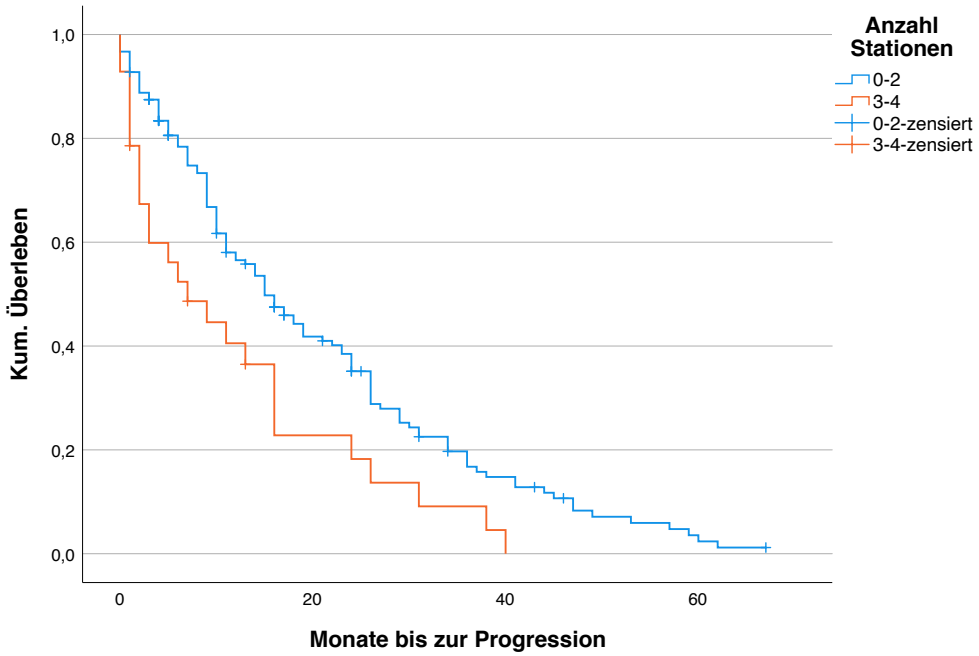

Abbildung 11: Progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von der Anzahl an betroffenen Stationen, aufgeteilt in 0-2 Stationen und 3-4 Stationen zum Zeitpunkt des ersten PSMA-PET/CT, dargestellt durch die Kaplan-Meier-Kurve

4.2.2 Multivariable Regressionsanalyse

Um den gleichzeitigen Einfluss mehrerer Variablen auf die Überlebenszeit zu untersuchen, wurde eine multivariable Regressionsanalyse mittels einer Cox-Regression durchgeführt. Hierfür wurde der Einfluss des PSA-Wertes und des Tumorstatus zum Zeitpunkt des ersten ^{68}Ga-PSMA-PET/CTs sowie die T-Klassifikation, die Anzahl an betroffenen Stationen zum Zeitpunkt des ersten Scans, das Vorhandensein von einer allgemeinen Metastasierung, die Ausbreitung des Prostatakarzinoms im Sinne einer regionären Lymphknotenmetastasierung, einer ossären Metastasierung und einer viszeralen Metastasierung auf die Überlebenszeit untersucht. In die Cox-Regression wurden insgesamt 180 Patienten mit einbezogen. Die Variablen, die sich als signifikant herausstellten, werden in Tabelle 28 aufgeführt.

Die Ergebnisse zeigten, dass Patienten mit einem PSA-Wert von über 3 ng/ml (p=0,034) und vorhandenen Knochenmetastasen (p=0,039) ein signifikant kürzeres progressionsfreies Überleben aufwiesen. Die restlichen Variablen zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die progressionsfreie Überlebenszeit in der multivariablen Cox-Regression.

Sowohl die Vorwärts- und auch Rückwärts-Selektion nach dem Likelihood-Quotienten ergaben dieselben Ergebnisse für den PSA-Wert und die Knochenmetastasen mit einem p-Wert von jeweils 0,024.

Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des ersten ^{68}Ga-PSMA-PET/CTs ein höherer PSA-Wert als 3 ng/ml vorlag, hatten ein etwa 1,6-fach erhöhtes Risiko, eine Progression des bekannten Prostatakarzinoms zu erleiden. Männer mit bekannten ossären Metastasen hatten hingegen ein etwa 1,7-fach erhöhtes Risiko einer zukünftigen Progression im Vergleich zu Patienten, bei denen keine Knochenmetasen vorlagen.

Tabelle 28: Cox-Regression – Multivariable Überlebenszeitanalyse

Variable	Hazard Ratio	95% KI	Signifikanz
PSA-Wert (<3ng/ml versus >3ng/ml)	1,625	1,038 - 2,543	0,034
Ossäre Metastasen (ja versus nein)	1,713	1,026 - 2,859	0,039

5. Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war herauszufinden, ob Faktoren, die zum Zeitpunkt des ersten PSMA-PET/CTs in der Tumornachsorge im Anschluss an die Primärtherapie erhoben wurden, zu einer schlechteren Prognose der Patienten hinsichtlich der progressionsfreien Überlebenszeit führten. Den Ergebnissen zufolge steht das Vorhandensein von ossären Metastasen, detektiert auf dem ^{68}Ga-PSMA-PET/CT und ein PSA-Wert von >3 ng/ml zum Zeitpunkt des ersten ^{68}Ga-PSMA-PET/CTs für eine signifikant kürzere progressionsfreie Überlebensdauer in der Rezidiv-Diagnostik. Diese zwei Variablen stellen in der multivariablen Regressionsanalyse unabhängige Prädiktoren für das Fortschreiten des Tumors dar.

5.1 Unterschiede der betrachteten Variablen bezüglich des Einflusses auf das progressionsfreie Überleben

Für den PSA-Wert existieren in der Literatur etablierte Grenzwerte, ab denen je nach Tumorstadium in der Tumordiagnostik Handlungsbedarf besteht. Beispielsweise wird in der S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie von 2021 in der Vorsorge für das PCa ab einem kontrollierten PSA-Wert von ≥4 ng/ml eine Prostatabiopsie empfohlen.[51] Weiterhin ist ein PSA-Grenzwert von >0,2 ng/ml nach einer radikalen Prostatektomie in der Nachsorge festgesetzt und steht nach Definition der S3-Leitlinie für ein biochemisches Rezidiv.[51]

Die Ergebnisse der hier durchgeführten Studie zeigten, dass die progressionsfreie Überlebenszeit für einen Patienten mit einem PSA-Wert von >3 ng/ml signifikant verkürzt war. Folglich könnte dieser Wert als Grenzwert genutzt werden, um das Progressionsrisiko des Patienten in der Rezidivdiagnostik einzustufen. Diese Obergrenze kann dem Diagnostiker sowie dem Therapeuten die Einschätzung der Erkrankung durch die Festlegung einer allgemein gültigen Kenngröße des PSA-Wertes erleichtern. Somit kann eine frühzeitige und auf die Situation angepasste Therapie für den Patienten eingeleitet werden.

In Studien von A. M. Werensteijn-Honingh et al. (2021) und L. Nicosia et al. (2020) wurde häufig ein Grenzwert von 2 ng/ml genannt, der auf ein kürzeres progressionsfreies Überleben hindeutete.[67,91] Allerdings wurde in diesen Publikationen die Überlebenszeit im Hinblick auf eine definierte Therapie untersucht. Im Vergleich dazu waren in der hier aufgeführten Studie nur wenige Patienten, die einen niedrigen PSA-Wert zum Zeitpunkt des ersten ^{68}Ga-PSMA-PET/CTs aufwiesen. Dies könnte ein Erklärungsansatz für die unterschiedlichen Werte bezüglich des PSA-Wertes sein.

Durch die Festlegung des höheren Grenzwertes wird die Diagnose weniger häufig gestellt, wodurch der Anteil an falsch positiven Ergebnissen verringert wird. Ein potentieller Nachteil dabei ist jedoch, dass bei einem Grenzwert von >3 ng/ml das Risiko einer Progression bei einigen Patienten zu gering eingeschätzt und dadurch übersehen werden kann.

Tritt eine Fernmetastasierung des PCa auf, so schränkt das die Therapiemöglichkeiten einer kurativen Herangehensweise auf ein palliatives Therapiekonzept ein.[51] Dies muss allerdings bei jedem Patienten individuell betrachtet werden. Den Ergebnissen aus der hiesigen Studie zufolge ist jedoch nicht jegliche Art einer Metastasierung mit einem gleichzeitig reduzierten progressionsfreien Überleben verbunden. In der multivariablen Überlebenszeitanalyse sind lediglich ossäre Metastasen unabhängig von anderen Faktoren bedeutsam und haben einen nachgewiesenen Einfluss auf das progressionsfreie Überleben. Das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen hatte keinen Einfluss auf diesen Endpunkt. Beim Auftreten von Fernmetastasen sollte in Bezug auf die Auswertung der Prognose in der Rezidivdiagnostik demzufolge auf die Art der Metastasierung geachtet werden.

Neben den Knochenmetastasen hatten viszerale Metastasen gleichfalls einen statistischen Einfluss, allergings waren die Ergebnisse ausschließlich in der univariablen Analyse signifikant. Dies könnte mit der kleinen Anzahl von n=19 der viszeralen Metastasen zusammenhängen, zeigt allerdings das Potenzial dieser Variable in der Beurteilung des Tumorstadiums des Patienten. Bei einer erneuten Untersuchung dieser Variable mit einer erhöhten Anzahl von Patienten mit vorhandenen viszeralen Metastasen besteht die Möglichkeit, ein signifikantes Ergebnis in der multivariablen Analyse zu erzielen.

Der Einfluss der örtlichen Verteilung des Prostatarezidivs wurde in dieser Studie zum Zeitpunkt des ersten PSMA-PET/CTs untersucht. Hierbei wurden die betroffenen Stationen addiert und miteinander verglichen. Die Ergebnisse der Überlebenszeitanalyse zeigen einen deutlichen Vorteil des Patientenkollektivs mit weniger betroffenen Stationen im Vergleich zu mehr infiltrierten Bereichen. Dieses Ergebnis verdeutlicht, dass nicht nur die Art der Metastasierung relevant für das progressionsfreie Überleben ist, sondern zusätzlich die Summe der anatomisch örtlichen Verteilung des PCa.

Bei der Betrachtung des T-Stadiums fällt auf, dass diese Variable ebenfalls einen signifikanten Einfluss auf das progressionsfreie Überleben aufweist. P. Hurmus et al. (2020) konnte diesen Zusammenhang in ihrer Publikation ebenfalls nachweisen.[38] Folglich handelt es sich hierbei um einen repräsentativen Faktor, der in die Beurteilung des PCa mit einfließen muss. In den Ergebnissen der hiesigen Studie ist allerdings auffällig, dass sich das klinische T1-Stadium nicht in die lineare Abnahme der Überlebenszeit der anderen T-Stadien eingliedert. Der Wert liegt deutlich darunter. Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür spiegelt die geringe Stichprobengröße dieser Kategorie wider. Wäre die Anzahl an T1-Stadien häufiger vertreten, bestünde eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass sich diese Variable den anderen Stadien in der Überlebenszeitanalyse anpassen würde.

Alle hier untersuchten Variablen mit signifikantem Charakter können bei der Bewertung des Prostatakarzinoms in der Rezidivdiagnostik eine Rolle spielen. Somit können die Zeitabstände der Nachsorgetermine angepasst festgelegt werden. Das Wissen über das Risiko einer Progression kann in die Therapieentscheidung mit einbezogen werden, sodass das erhöhte Risiko für ein Fortschreiten der Erkrankung individuell mit den Patienten besprochen werden kann.

Bei der Beurteilung des Gleason Scores des Primärtumors ergaben die Ergebnisse dieser Variable keine Signifikanz in der Überlebenszeitanalyse. Ähnliche Beobachtungen wurden in vorangegangen und veröffentlichten Studien in gleicher Art beschrieben.[38,91] Folglich besteht auf der Grundlage eines schlechteren differenzierten Drüsenmuster nicht gleich eine ungünstigere Prognose hinsichtlich der progressionsfreien Überlebenszeit für den Patienten in

der Rezidivdiagnostik. Andere bestehende Variablen können einen stärkeren Einfluss auf das Überleben haben und den Gleason Score in den Hintergrund drängen. Dieses Wissen sollte zukünftig in der Therapieplanung berücksichtigt werden, um eine präzisere Aussage über die Wahrscheinlichkeit eines Fortschreitens der Tumorerkrankung in der Rezidivdiagnostik treffen zu können.

In der veröffentlichten Publikation von A. M. Werensteijn-Honingh et al. (2021) wurde eine Risikostratifizierung zur Erleichterung der Patientenauswahl mit niedrigem und hohem Progressionsrisikos nach stereotaktischer Körperbestrahlung entwickelt.[91] Ein erhöhtes Patientenalter, ein niedriger PSA-Wert sowie auf das Becken begrenzte Lymphknotenmetastasen waren hierbei mit einem längeren progressionsfreien Überleben vergesellschaftet.

Mit den Ergebnissen aus der hiesigen Studie stimmt die Risikostratifizierung in einigen Punkten überein und weitere Variablen könnten hinzugefügt werden. Das Patientenalter hatte keine statistische Relevanz. Allerdings war ein niedriger PSA-Wert von kleiner als 3 ng/ml und fehlende Knochenmetastasen mit einem längeren progressionsfreien Überleben assoziiert. Sowohl regionäre Lymphknotenmetastasen als auch ein allgemeines Vorkommen von LK-Metastasen können aufgrund fehlender Signifikanz nicht in die Risikostratifizierung miteinbezogen werden.

Allerdings ist ein derartiges Ergebnis zwiespältig zu betrachten, da in der Vergangenheit mehrfach der Einfluss bestehender LK-Metastasen beschrieben wurde.[1,21,57] In der Veröffentlichung von D. Meijer et al. (2022) wurde diese Variable als signifikant für die progressionsfreie Überlebenszeit dargestellt.[57] Bei insgesamt 145 Patienten wurde die biochemische Progression nach einer durchgeführten roboterassistierten radikalen Prostatektomie und einer erweiterten pelvinen Lymphknotendissektion bei primär vorhandenem pN1-Stadium postoperativ beurteilt.

Die Lymphknotenmetastasen wurden in den aufgeführten Studien jedoch zum Zeitpunkt der Primärtherapie oder im Allgemeinen betrachtet und nicht in der Rezidiv-Diagnostik. Folglich sollten Lymphknotenmetastasen als Faktor speziell in der Rezidiv-Situation in zukünftigen Untersuchungen weiter erforscht werden, um ein eindeutiges Ergebnis diesbezüglich zu erhalten.

Als Erklärungsansatz für die abweichenden Ergebnisse hinsichtlich der LK-Metastasen in dieser Studie können die Unterschiede in der Methodik, einschließlich der Messinstrumente der verschiedenen PET-CT-Scanner, des retrospektiven Charakters der Studie sowie der statistischen Analysen dienen. Weiterhin können unterschiedliche Kontexte und Umstände der Patientenkollektive zu nicht übereinstimmenden Resultaten geführt haben. Diese Unterschiede beeinflussen den beobachteten Effekt, wodurch er verstärkt oder vermindert dargestellt wird.

5.2 Bewertung eines ^{68}Ga-PSMA-PET/CTs in der Rezidivdiagnostik eines Prostatakarzinoms

Die Nutzung eines PSMA-PET/CTs in der Rezidivdiagnostik bei einem Prostatakarzinom hat sich als äußerst sinnvoll erwiesen, da sie eine höhere Genauigkeit für den Nachweis kleinerer Manifestationen von Metastasen eines Prostatakarzinoms bietet. Diese fortgeschrittene Bildgebungstechnik ermöglicht es, selbst kleinste Läsionen zu identifizieren, die herkömmliche diagnostische Verfahren möglicherweise übersehen würden.[35] Durch die frühzeitige Detektion von Rezidiven kann eine gezielte und effektive Therapie eingeleitet werden, was die Behandlungsergebnisse verbessert und die progressionsfreien Überlebenschancen der Patienten erhöht.[72,82,89]

Jedoch ist wichtig anzumerken, dass trotz der Vorteile von PSMA-PET/CTs in der Rezidivdiagnostik noch Herausforderungen bestehen. Einer der Hauptnachteile ist die begrenzte Verfügbarkeit dieser hochspezialisierten Diagnostiktechnologie. In vielen Regionen gibt es keine flächendeckende Verfügbarkeit von PSMA-PET/CTs, was zu langen Wartezeiten für die Patienten führen kann. Diese Verzögerungen können zu verstärkten psychologischen Belastungen führen und mögliche notwendige Interventionsschritte verzögern, was die Wirksamkeit der Behandlung beeinträchtigen kann.

Um diese Herausforderungen zu überwinden, ist eine verbesserte Zugänglichkeit von PSMA-PET/CTs für Patienten mit Prostatakrebs von entscheidender Bedeutung. Dies erfordert eine Erhöhung der Anzahl der PET-CT-Geräte in Krankenhäusern und Gesundheitseinrichtungen sowie eine Optimierung der

Ressourcennutzung, um die Wartezeit zu verkürzen und den Patienten eine rechtzeitige Diagnose und Behandlung zu ermöglichen.

5.3 Beurteilung des Studienaufbaus und Anregungen für Verbesserungen

Die Aussagekraft der ermittelten Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben wird durch die geringe Anzahl des Patientenkollektivs geschmälert. Um die Bedeutung und die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, sollte weitere Forschung multizentrisch, mit größeren Stichproben sowie mit einem heterogenen Patientenkollektiv geplant und durchgeführt werden. Aufgrund einer nicht flächendeckenden Verfügbarkeit einer PET/CT-Diagnostik kommen vermehrt Patienten in das Universitätsklinikum Marburg, um sich dort untersuchen zu lassen. Allerdings erhalten einige dieser Personen ihre Therapie sowie Nachsorge des Prostatakarzinoms in einer anderen medizinischen Einrichtung. Die daraus folgende fehlende Krankengeschichte einiger Patienten im Universitätsklinikum führte zu einem Ausschluss dieser aus dem Studienkollektiv. Folglich schrumpfte die ursprünglich große Anzahl an Patienten deutlich. Dies wiederum führte dazu, dass mögliche Patientencharakteristika und Tumoreigenschaften über- oder unterrepräsentiert in der Auswertung eingingen und dadurch die Ergebnisse potentiell verzerrten.

Eine mögliche Lösung dieser Problematik kann die digitale Patientenakte darstellen. Ein wesentlicher Vorteil der digitalen Patientenakte ist die zentralisierte Speicherung von Gesundheitsdaten. Dies ermöglicht einen nahtlosen Informationsaustausch zwischen verschiedenen medizinischen Fachkräften und Einrichtungen, was wiederum einen umfänglichen Datensatz schafft und erleichterten Zugriff für Forscher/-innen und Wissenschaftler/-innen möglich macht. In der Zukunft könnte zentralisiert mit vollständigen anonymisierten Datensätzen Forschung betrieben werden, wodurch auch das Thema „Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms mittels einem PSMA-PET/CT“ vorangetrieben werden könnte.

Ein weiterer Vorteil von zentraler Informationsspeicherung oder multizentrischer Datenerfassung ist, dass mögliche Bias durch lokal vorkommende Merkmale

eines Patientenkollektivs die Ergebnisse einzelner Studien nicht beeinflussen und dadurch auch grenzübergreifend mehr Übereinstimmung der Forschungsergebnisse geschaffen werden kann.

5.4 Ausblick auf zukünftige Forschungsansätze

Besonders in der Rezidivdiagnostik ist es wichtig, die ethnische Herkunft zu berücksichtigen. Rebbeck et al. beschrieb 2014, die unterschiedlichen Häufigkeiten des Auftretens eines PCa in Bezug auf die Herkunft eines Mannes.[73] Unterschiedliche ethnische Gruppen könnten unterschiedliche Rezidivmuster aufweisen, die spezifische Diagnose- und Behandlungsansätze erfordern. Durch die Integration ethnischer Informationen könnten präzisere und effektivere Diagnose- und Therapiestrategien entwickelt werden, um das Risiko eines Prostatakrebsrezidivs zu minimieren und die Überlebensraten zu verbessern. In zukünftig geplanten Studien könnte dieser Faktor mitberücksichtigen und explizit untersuchen werden, ob auch in der Rezidiv-Diagnostik Unterschiede zwischen der ethnischen Herkunft bestehen.

In der Datenakquisition dieser Studie wurden keine SUV-Werte der durchgeführten ^{68}Ga-PSMA-PET/CTs mit in die Erhebung aufgenommen. „SUV“ steht in der Nuklearmedizin für „standardized uptake value“ und wird in der PET-Diagnostik zur Quantifizierung der angereicherten Radioaktivitätskonzentration herangezogen. Es steht für die Anreicherung der PSMA-Radionuklidkonzentration im Gewebe.[20] M. J. Roberts et al. (2021) wies in dessen Publikation darauf hin, dass ein erhöhter SUVmax-Wert ein potentiell prognostischer Biomarker für eine aggressivere Tumorerkrankung darstellen könnte und dadurch die Entscheidung für eine aggressivere Therapie beeinflussen kann.[75] In der zukünftigen Planung einer diagnostischen Studie hinsichtlich der Rezidivdiagnostik mittels ^{68}Ga-PSMA-PET/CT könnte dieser Faktor mit berücksichtigt und auf das progressionsfreie Überleben einer Prostatakarzinomerkrankung untersucht werden.

Ähnliches gilt für die Beurteilung der bildlich dargestellten Lymphknotenmetastasen im ersten ^{68}Ga-PSMA-PET/CT. D. Meijer et al. (2022) beurteilten den Durchmesser der größten Lymphknotenmetastase auf dessen

Einfluss auf die biochemische Progression.[57] Die Größe der Lymphknotenmetastasen könnte ebenfalls ein bedeutender prognostischer Faktor für das Fortschreiten des Prostatakarzinoms darstellen. Eine genauere Bewertung dieses Parameters könnte dazu beitragen, Subgruppen von Patienten zu identifizieren, die ein erhöhtes Risiko für eine Progression aufweisen und eine aggressivere Überwachungs- und Therapieansätze benötigen, um das Risiko einer Progression zu minimieren.

6. Fazit

Die Ergebnisse dieser Studie haben bedeutende Erkenntnisse in der Behandlung und Betreuung von Patienten mit Prostatakrebs eröffnet. Eine der herausragenden Erkenntnisse ist die Etablierung eines PSA-Grenzwertes, der als Prädiktor für verkürzte progressionsfreie Überlebensdauer fungiert. Diese Grenze, ab einem PSA-Wert von >3 ng/ml, markiert einen entscheidenden Zeitpunkt, an dem interventionelle Maßnahmen dringend erforderlich sind, um das Risiko einer Progression zu mindern und die Behandlungsergebnisse zu verbessern.

Darüber hinaus konnten die Daten zeigen, dass die organische Verteilung des Tumors zum Zeitpunkt des ersten ^{68}Ga-PSMA-PET/CTs einen signifikanten Einfluss auf die Überlebensdauer hat. Die Identifizierung dieser Verteilungsmuster ermöglicht eine präzisiere Risikobewertung und eine maßgeschneiderte Behandlungsstrategie für jeden einzelnen Patienten. Dieser Ansatz hat einen großen Wert für die Nachsorgepraxis, indem er eine personalisierte Betreuung ermöglicht, die sich an den individuellen Bedürfnissen und Risikoprofilen der Patienten orientiert.

Insgesamt ist das PSMA-PET/CT ein wichtiger Bestandteil der Rezidivdiagnostik beim Prostatakarzinom, der dazu beiträgt, das Management der Erkrankung zu verbessern und die Lebensqualität der Patienten zu steigern. Durch die Überwindung der Herausforderungen, wie zum Beispiel in Bezug auf die Verfügbarkeit, kann diese fortschrittliche Bildgebungstechnologie ihr volles Potential entfalten und einen signifikanten Beitrag zur Verbesserung der Patientenversorgung leisten.

Die Ergebnisse dieser Arbeit tragen dazu bei, die Patientenversorgung im Bereich des Prostatakarzinoms auf neues Niveau zu heben. Sie bieten nicht nur einen wertvollen Einblick in die Prognosestellung, sondern auch konkrete Handlungsempfehlungen für eine zielgerichtetere Therapie und eine verbesserte Nachsorge. Diese Erkenntnisse sind bedeutend für die Entwicklung maßgeschneiderter Behandlungsansätze und unterstreichen die Bedeutung einer individualisierten Medizin im Kampf gegen das Prostatakarzinom.

7. Zusammenfassung

In Anbetracht der alternden Gesellschaft ist es entscheidend, sich intensiv dem Thema Prostatakarzinom zu widmen und die diagnostischen und therapeutischen Methoden zu optimieren. Als häufigste Krebserkrankung und zweithäufigste Ursache für krebsbedingte Todesfälle bei Männern stellt das Prostatakarzinom weltweit eine erhebliche gesundheitliche und ökonomische Herausforderung dar.

Das PSMA-PET/CT, dass die Positronen-Emissions-Tomographie mit der Computertomographie kombiniert, ermöglicht den hochspezifischen Nachweis von Prostatatumorzellen mithilfe des Prostataspezifischen Membranantigens (PSMA). Diese Methode korreliert eng mit dem Malignitätsgrad der Tumoren.

In dieser Studie wurde der Einfluss verschiedener Faktoren auf die progressionsfreie Überlebenszeit bei der Rezidivdiagnostik von Prostatakarzinomen anhand von 180 Patienten untersucht. Dabei wurden das Alter der Patienten, der Tumorstatus, der PSA-Wert, der Gleason Score sowie die Tumorausbreitung zum Zeitpunkt des ersten ^{68}Ga-PSMA-PET/CTs berücksichtigt. Die Daten wurden mittels einer Überlebensanalyse statistisch ausgewertet, wobei sowohl univariable als auch multivariable Regressionsanalysen durchgeführt wurden.

Die Ergebnisse zeigen, dass das Vorhandensein von Knochenmetastasen und ein PSA-Wert von >3 ng/ml zum Zeitpunkt des ersten ^{68}Ga-PSMA-PET/CTs signifikante Indikatoren für eine kürzere progressionsfreie Überlebenszeit darstellen. Diese beiden Variablen erwiesen sich in der multivariablen Analyse als unabhängige Prädiktoren für das Fortschreiten des Tumors. Ergänzend dazu waren viszerale Metastasen, die Anzahl betroffener Stationen, die T-Klassifikation sowie das generelle Vorhandensein von Metastasen in der univariablen Überlebenszeitanalyse signifikant.

Durch einen festgelegten Grenzwert des PSA-Wertes in der Rezidivdiagnostik kann das Progressionsrisiko besser eingeschätzt werden und erlaubt eine angepasste Beratung und situative Therapieeinleitung. Die Ergebnisse bestätigen und erweitern die Risikostratifizierung für niedriges und hohes

Progressionsrisiko gemäß der Veröffentlichung von A. M. Werensteijn-Honingh et al. (2021), was ebenfalls die Beratung der Patienten hinsichtlich ihrer Prognose und Therapieoptionen verbessert.

Insgesamt unterstreichen die Ergebnisse die Bedeutung des PSMA-PET/CTs in der Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms und tragen dazu bei, das Management dieser Erkrankung zu optimieren und die Lebensqualität zu steigern.

8. Summary

In the content of an ageing society, it is crucial to focus on prostate cancer, optimizing both diagnostic and therapeutic methods. As the most common cancer and the second leading cause of cancer-related deaths in men, prostate cancer represents a significant global health and economic challenge.

PSMA-PET/CT, which combines positron emission tomography with computer tomography, allows the highly specific detection of prostate cancer cells using the prostate-specific membrane antigen (PSMA). This method correlates closely with the degree of malignancy of the tumors.

This study investigates the influence of various factors on progression-free survival in the recurrence diagnosis of prostate cancer, analyzing data of 180 patients. Variables such as patient age, tumor status, PSA-level, Gleason score and tumor spread at the time of the first 68Ga-PSMA-PET/CT scan were considered. Statistical analyses were conducted using survival analysis, incorporating both univariate and multivariate regression models.

The results of the multivariate analysis indicate that the presence of bone metastases and a PSA value exceeding 3 ng/ml at the time of the first 68Ga-PSMA-PET/CT scan are significant and independent predictors of shorter progression-free survival. In addition, univariate analyses revealed that visceral metastases, the number of affected sites, the T-classification and the presence of metastases in general were also significant predictors of the survival time.

A defined PSA threshold in recurrence diagnostics allows an enhanced assessment of the risk of progression and supports appropriate counseling and timely treatment initiation. The results validate and expand the assertation of the risk stratification for low and high risk of progression according to the publication by A. M. Werensteijn-Honingh et al. (2021), which also improves patient counseling regarding their prognosis and treatment options.

Overall, the findings highlight the importance of PSMA-PET/CT in the recurrence diagnosis of prostate cancer and contribute to the optimization of disease management and the enhancement of patient quality of life.

Literaturverzeichnis

1. Adams J, Cheng L. Lymph node-positive prostate cancer: current issues, emerging technology and impact on clinical outcome. Expert Review of Anticancer Therapy 2011;11:1457-69.

2. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. BJU International 2008;102:10-4.

3. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2015;42:197-209.

4. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, et al. PET imaging with a [68Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2013;40:486-95.

5. Barsouk A, Padala SP, Vakiti A, et al. Epidemiology, Staging and Management of Prostate Cancer. Medical Science (Basel) 2020;8.

6. Bashir MN. Epidemiology of Prostate Cancer. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 2015;16:5137-41.

7. Bashir MN, Ahmad MR, Malik A. Risk factors of prostate cancer: a case-control study in Faisalabad, Pakistan. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 2014;15:10237-40.

8. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. The New England Journal of Medicine 2014;370:932-42.

9. Boffetta P, Tubiana M, Hill C, et al. The causes of cancer in France. Annals of oncology 2009;20:550-5.

10. Bonekamp D, Jacobs MA, El-Khouli R, Stoianovici D, Macura KJ. Advancements in MR imaging of the prostate: from diagnosis to interventions. RadioGraphics 2011;31:677-703.

11. Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, Roche P, Murphy GP. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. Cancer 1998;82:2256-61.

12. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018;68:394-424.

13. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of Digital Rectal Examination and Serum Prostate Specific Antigen in the Early Detection of

Prostate Cancer: Results of a Multicenter Clinical Trial of 6,630 Men. The Journal Of Urology 2017;197:S200-s7.

14. Cerhan JR, Parker AS, Putnam SD, et al. Family history and prostate cancer risk in a population-based cohort of Iowa men. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 1999;8:53-60.

15. Chang SS. Overview of prostate-specific membrane antigen. Nature Reviews Urology 2004;6 Suppl 10:S13-8.

16. Charret J, Baumann AS, Eschwege P, et al. Prostate-specific antigen bounce in patients treated before 60 years old by iodine 125 brachytherapy for prostate cancer is frequent and not a prognostic factor. Brachytherapy 2018;17:888-94.

17. Combes AD, Palma CA, Calopedos R, et al. PSMA PET-CT in the Diagnosis and Staging of Prostate Cancer. Diagnostics (Basel) 2022;12.

18. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. Jama 1998;280:969-74.

19. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. J Urol 2001;166:2185-8.

20. Dal Toso L, Chalampalakis Z, Buvat I, et al. Improved 3D tumour definition and quantification of uptake in simulated lung tumours using deep learning. Physics in Medicine and Biology 2022;67.

21. Daneshmand S, Quek ML, Stein JP, et al. Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. The Journal of Urology 2004;172:2252-5.

22. Darwis NDM, Oike T, Kubo N, Gondhowiardjo SA, Ohno T. Characteristics of PSA Bounce after Radiotherapy for Prostate Cancer: A Meta-Analysis. Cancers (Basel) 2020;12.

23. DeSantis CE, Siegel RL, Sauer AG, et al. Cancer statistics for African Americans, 2016: Progress and opportunities in reducing racial disparities. CA Cancer J Clin 2016;66:290-308.

24. Di Silverio F, Sciarra A, D'Eramo G, Casale P, Loreto A, Seccareccia F. Relationship among age, prostate-specific antigen, and prostate volume in men with lower urinary tract symptoms (LUTS) and in different groups of men with and without benign and malignant prostate diseases. Prostate 1998;36:1-7.

25. Eapen RS, Nzenza TC, Murphy DG, Hofman MS, Cooperberg M, Lawrentschuk N. PSMA PET applications in the prostate cancer journey: from diagnosis to theranostics. World Journal of Urology 2019;37:1255-61.

26. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. The Journal of Urology 2010;183:433-40.

27. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. 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. The American Journal of Surgical Pathology 2016;40:244-52.

28. Evans JD, Jethwa KR, Ost P, et al. Prostate cancer-specific PET radiotracers: A review on the clinical utility in recurrent disease. Practical Radiation Oncology 2018;8:28-39.

29. Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA Oncology 2018;4:1553-68.

30. Force UPST, Grossman DJ, Curry SJ, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA 2018;319:1901-13.

31. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, Stranne J, Hugosson J. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. European Urology 2013;63:101-7.

32. Hayes JH, Ollendorf DA, Pearson SD, et al. Observation versus initial treatment for men with localized, low-risk prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. Annals of Internal Medicine 2013;158:853-60.

33. Hemminki K, Czene K. Age specific and attributable risks of familial prostate carcinoma from the family-cancer database. Cancer 2002;95:1346-53.

34. Heston WD. [Significance of prostate-specific membrane antigen (PSMA). A neurocarboxypeptidase and membrane folate hydrolase]. Der Urologe 1996;35:400-7.

35. Hofman M, S., Lawrentschuk N, Francis R, J., et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. Lancet 2020;395:1208-16.

36. Hugosson J, Stranne J, Carlsson SV. Radical retropubic prostatectomy: a review of outcomes and side-effects. Acta Oncologica 2011;50 Suppl 1:92-7.

37. Humphrey PA. Histological variants of prostatic carcinoma and their significance. Histopathology 2012;60:59-74.

38. Hurmuz P, Onal C, Ozyigit G, et al. Treatment outcomes of metastasis-directed treatment using (68)Ga-PSMA-PET/CT for oligometastatic or oligorecurrent prostate cancer: Turkish Society for Radiation Oncology group study (TROD 09-002). Strahlentherapie und Onkologie 2020;196:1034-43.

39. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. Bmj 2018;362:k3519.

40. Isbarn H, Boccon-Gibod L, Carroll PR, et al. Androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer: consider both benefits and risks. European Urology 2009;55:62-75.

41. Jafari E, Ahmadzadehfar H, Dadgar H, Assadi M. An overview on prostate-specific membrane antigen uptake in malignancies other than prostate cancer: A pictorial essay. World Journal of Nuclear Medicine 2020;19:260-5.

42. Kahl-Scholz M, Vockelmann C. Basiswissen Radiologie - Nuklearmedizin und Strahlentherapie. Heidelberg: Springer; 2017.

43. Kang DE, Fitzsimons NJ, Presti JC, Jr., et al. Risk stratification of men with Gleason score 7 to 10 tumors by primary and secondary Gleason score: results from the SEARCH database. Urology 2007;70:277-82.

44. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. Journal of Clinical Oncology 2006;24:4448-56.

45. Kensler KH, Rebbeck TR. Cancer Progress and Priorities: Prostate Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2020;29:267-77.

46. Kiciński M, Vangronsveld J, Nawrot TS. An epidemiological reappraisal of the familial aggregation of prostate cancer: a meta-analysis. PLoS One 2011;6:e27130.

47. Koch-Institut R. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland: Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Deutschen Nationalbibliografie: Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Institut; 2010:181.

48. Kramer BS, Hagerty KL, Justman S, et al. Use of 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer chemoprevention: American Society of Clinical Oncology/American Urological Association 2008 Clinical Practice Guideline. Journal of Clinical Oncology 2009;27:1502-16.

49. Lange EM, Salinas CA, Zuhlke KA, et al. Early onset prostate cancer has a significant genetic component. Prostate 2012;72:147-56.

50. Leitlinienprogramm Onkologie (deutsche Krebsgesellschaft dK, AWMF). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. AWMF online 2019;5:136.

51. Leitlinienprogramm Onkologie (deutsche Krebsgesellschaft dK, AWMF). S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Leitlinienprogramm Onkologie 2021;Kurzversion 6.2:109.

52. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. The New England Journal of Medicine 2000;343:78-85.

53. Lubeck DP, Grossfeld GD, Carroll PR. The effect of androgen deprivation therapy on health-related quality of life in men with prostate cancer. Urology 2001;58:94-100.

54. Mahmood S, Qasmi G, Ahmed A, et al. Lifestyle factors associated with the risk of prostate cancer among Pakistani men. J Ayub Med Coll Abbottabad 2012;24:111-5.

55. Manski D. Urologielehrbuch.de. 16. ed. Stadtbergen: Dirk Manski; 2022.

56. Markozannes G, Tzoulaki I, Karli D, et al. Diet, body size, physical activity and risk of prostate cancer: An umbrella review of the evidence. European Journal of Cancer 2016;69:61-9.

57. Meijer D, Ettema RH, van Leeuwen PJ, et al. The prognostic value of lymph node staging with prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) and extended pelvic lymph node dissection in node-positive patients with prostate cancer. BJU International 2022.

58. Michel MS, Thüroff J, Janetschek G, Wirth M. Die Urologie. Berlin: Sprinnger; 2016.

59. Michl U, Graefen M, Noldus J, Eggert T, Huland H. [Functional results of various surgical techniques for radical prostatectomy]. Urologe A 2003;42:1196-202.

60. Mikuz G. Histologic classification of prostate cancer. Analytical and Quantitative Cytology and Histology 2015;37:39-47.

61. Mohler J, Bahnson RR, Boston B, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. Journal of the National Comprehensive Cancer Network 2010;8:162-200.

62. Mohnike W, Hör G, Hertel A, Schelbert H. PET/CT-Atlas - Interdisziplinäre PET/CT- und PET/MR-Diagnostik und Therapie. 3. ed. Heidelberg: Springer; 2016.

63. Morton GC, Hoskin PJ. Brachytherapy: current status and future strategies -- can high dose rate replace low dose rate and external beam radiotherapy? Clinical Oncology (R Coll Radiol) 2013;25:474-82.

64. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology 2015:137.

65. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, et al. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. Jama 2016;315:68-76.

66. Nandipati KC, Raina R, Agarwal A, Zippe CD. Erectile dysfunction following radical retropubic prostatectomy: epidemiology, pathophysiology and pharmacological management. Drugs & Aging 2006;23:101-17.

67. Nicosia L, Franzese C, Mazzola R, et al. Recurrence pattern of stereotactic body radiotherapy in oligometastatic prostate cancer: a multi-institutional analysis. Strahlentherapie und Onkologie 2020;196:213-21.

68. DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) - PSMA-Liganden-PET/CT in der Diagnostik des Prostatakarzinoms. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, 2019. (Accessed 29.03.2021, at https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/031-055l_S1_PSMA-Liganden-PET-CT-Diagnostik-Prostatakarzinoms_2020-05.pdf.)

69. Nuttall M, van der Meulen J, Phillips N, et al. A systematic review and critique of the literature relating hospital or surgeon volume to health outcomes for 3 urological cancer procedures. The Journal of Urology 2004;172:2145-52.

70. O'Keefe DS, Su SL, Bacich DJ, et al. Mapping, genomic organization and promoter analysis of the human prostate-specific membrane antigen gene. Biochimica et Biophysica Acta 1998;1443:113-27.

71. Perico ME, Grasso S, Brunelli M, et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) assembles a macromolecular complex regulating growth and survival of prostate cancer cells "in vitro" and correlating with progression "in vivo". Oncotarget 2016;7:74189-202.

72. Pfister D, Porres D, Heidenreich A, et al. Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with (68)Ga-PSMA-HBED-CC than with (18)F-Fluoroethylcholine PET/CT. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2016;43:1410-7.

73. Rebbeck TR, Haas GP. Temporal trends and racial disparities in global prostate cancer prevalence. The Canadian Journal of Urology 2014;21:7496-506.

74. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Krebs in Deutschland 2015/2016. 2019:162.

75. Roberts MJ, Morton A, Donato P, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT tumour intensity pre-operatively predicts adverse pathological outcomes and progression-free survival in localised prostate cancer. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2021;48:477-82.

76. Sathianathen NJ, Butaney M, Konety BR. The utility of PET-based imaging for prostate cancer biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis. World Journal of Urology 2019;37:1239-49.

77. Schmidt-Hegemann NS, Fendler WP, Ilhan H, et al. Outcome after PSMA PET/CT based radiotherapy in patients with biochemical persistence or recurrence after radical prostatectomy. International Journal of Radiation Oncology – Biology – Physics 2018;13:37.

78. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012;62:10-29.

79. Society AC. Cancer Facts & Figures 2015. American Cancer Society 2015:54.

80. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung im Wandel: Annahmen und Ergebnisse

der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. destatis: Statistisches Bundesamt (Destatis); 2019.

81. Stenman UH, Leinonen J, Zhang WM, Finne P. Prostate-specific antigen. Seminars in Cancer Biology 1999;9:83-93.

82. Sterzing F, Kratochwil C, Fiedler H, et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT: a new technique with high potential for the radiotherapeutic management of prostate cancer patients. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2016;43:34-41.

83. Sweat SD, Pacelli A, Murphy GP, Bostwick DG. Prostate-specific membrane antigen expression is greatest in prostate adenocarcinoma and lymph node metastases. Urology 1998;52:637-40.

84. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. J Urol 2007;177:2106-31.

85. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. The New England Journal of Medicine 2003;349:215-24.

86. Thompson IM, Lucia MS, Redman MW, et al. Finasteride decreases the risk of prostatic intraepithelial neoplasia. The Journal Of Urology 2007;178:107-9; discussion 10.

87. Townsend DW. Multimodality imaging of structure and function. Physics in Medicine and Biology 2008;53:R1-r39.

88. van Andel G, Kurth KH. The impact of androgen deprivation therapy on health related quality of life in asymptomatic men with lymph node positive prostate cancer. European Urology 2003;44:209-14.

89. van Leeuwen P, J., Stricker P, Hruby G, et al. (68) Ga-PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment. BJU International 2016;117:732-9.

90. Welty CJ, Cooperberg MR, Carroll PR. Meaningful end points and outcomes in men on active surveillance for early-stage prostate cancer. Current Opinion in Urology 2014;24:288-92.

91. Werensteijn-Honingh AM, Wevers AFJ, Peters M, et al. Progression-free survival in patients with (68)Ga-PSMA-PET-directed SBRT for lymph node oligometastases. Acta Oncologica 2021;60:1342-51.

92. Whittemore AS, Wu AH, Kolonel LN, et al. Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in the United States and Canada. American Journal Epidemiology 1995;141:732-40.

93. Wilt TJ, MacDonald R, Hagerty K, Schellhammer P, Kramer BS. Five-alpha-reductase Inhibitors for prostate cancer prevention. Cochrane Database Syst Rev 2008:Cd007091.

94. Wittekind C, Asamura H, Sobin LH. TNM: Klassifikation maligner Tumoren. 8. Auflage ed. Weinheim: Wiley-VHC; 2017.

95. Yamamoto Y, Offord CP, Kimura G, et al. Tumour and immune cell dynamics explain the PSA bounce after prostate cancer brachytherapy. British Journal of Cancer 2016;115:195-202.

Anhang

Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen

Meine akademischen Lehrenden in Marburg waren:

Vorklinischer Studienabschnitt:

Basler, Baranovski, Bauer, Bette, Bertoune, Braun, Brehm, Bonaterra, Cetin, Daut, Decher, del Rey, Eickmann, Feuser, Grundmann, Hildebrandt, Lill, Mey, Milani, Mueller, Neumüller, Oberwinkler, Oliver, Preisig-Müller, Reese, Rost, Röhm, Rust, Schütz, Schwarz, Seitz, Steininger, Schratt, Suske, Thieme, Weihe, Wertenbruch, Westermann, Wilhelm, Wrocklage.

Klinischer Studienabschnitt:

Aigner, Al-Fakhri, Arenz, Barth, Bartsch, Bauer, Baum, Baumann, Becker, Becker, Bender, Best, Bien, Bliemel, Bohlander, Burchert, Carl, Czubayko, Damanakis, Dettmeyer, Divchev, Donner-Banzhoff, Duda, Ehlenz, Eming, Fendrich, Fritz, Fuchs-Winkelmann, Gebhardt, Geks, Geraedts, Görg, Gress, Greulich, Grikscheit, Grimm, Grosse, Grzeschik, Hertl, Hoch, Höffken, Hofmann, Hoffmann, Holland, Holzer, Hoyer, Jansen, Jerrentrup, Josephs, Kampmann, Kann, Keber, Kill, Kirschbaum, Klemmer, Klose, Knipper, Koczulla, Köhler, König, Kühnert, Lohoff, Lüsebrink, Mahnken, Maier, Maisner, Maurer, Menzler, Moll, Morin, Mossdorf, Müller, Mutters, Neubauer, Nimsky, Oberkirchner, Oertel, Opitz, Pagenstecher, Parahuleva, Perterlein, Pfützner, Portig, Pöttgen, Plant, Ramaswamy, Rastan, Renke, Renz, Richter, Riera-Knorrenschild, Ruchholtz, Rüsch, Schäfer, Schieffer, Schmeck, Schmidt, Schneider, Schu, Seifert, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sieveking, Sommer, Stuck, Strik, Tackenberg, Thum, Timmermann, Timmesfeld, Verburg, Vogelmeier, Vogt, Vojnar, Wagner, Werner, Wiesmann, Wissniowski, Wittig, Worzfeld, Wulf, Zavorotny, Zemlin, Ziller, Zimmer, Ziring, Zwiorek.

Danksagung

Zuallererst möchte ich meinem Betreuer, Prof. Dr. Dr. med. Verburg, meinen tiefsten Dank aussprechen. Seine Unterstützung, Ratschläge und konstruktive Kritik waren von großem Wert für die Fertigstellung meiner Dissertation. Ohne seine Anleitung und Ermutigung wäre dieses Projekt nicht möglich gewesen.

Ebenso möchte ich mich bei den Kollegen und Kolleginnen aus der Nuklearmedizin sowie Prof. Dr. Luster für die Unterstützung in der Erhebung meiner Daten bedanken. Ihre Anregungen haben zur Verbesserung dieser Arbeit beigetragen.

Meinen besonderen Dank gilt meiner Partnerin, Sophia Pröpster, für ihre unendliche Geduld, ihr Verständnis und ihrer unermüdlichen Unterstützung. Deine Liebe und dein Glaube an mich haben mir Kraft gegeben, diese Herausforderung zu meistern.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und Freunden für ihre bedingungslose Liebe und Unterstützung während meines gesamten Studiums bedanken. Ihr habt mir den Rücken freigehalten und mich immer ermutigt, an mich selbst zu glauben.

Abschließend möchte ich allen danken, die auf irgendeine Weise zur Vollendung dieser Dissertation beigetragen haben. Diese Arbeit ist das Ergebnis eurer kollektiven Unterstützung und Inspiration.

Herzlichen Dank!