

AUS DER ABTEILUNG  
FÜR NUKLEARMEDIZIN  
LEITER: PROF. DR. MED. DIPLOM. PHYS. DIRK HELLWIG  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

KORRELATIONSANALYSE VON PSMA-EXPRESSION UND MINERALISATION IN  
KNOCHENMETASTASEN VON PROSTATAKARZINOMEN IN VIVO GEMESSEN MIT  
GA-68-HBED-CC-PSMA-PET/CT

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Bartholomäus Marchner

2020



AUS DER ABTEILUNG  
FÜR NUKLEARMEDIZIN  
LEITER: PROF. DR. MED. DIPL. PHYS. DIRK HELLWIG  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

KORRELATIONSANALYSE VON PSMA-EXPRESSION UND MINERALISATION IN  
KNOCHENMETASTASEN VON PROSTATAKARZINOMEN IN VIVO GEMESSEN MIT  
GA-68-HBED-CC-PSMA-PET/CT

Inaugural – Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Bartholomäus Marchner

2020

Dekan: Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dipl. Phys. Dirk Hellwig

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Maximilian Burger

Tag der mündlichen Prüfung: 02.02.2021

# **Inhaltsverzeichnis**

|          |   |           |
|----------|---|-----------|
| <b>1</b> | <b>EINLEITUNG .....</b>   | <b>5</b>  |
| 1.1      | PROSTATAKARZINOM .....  | 5         |
| 1.1.1    | Epidemiologie .....   | 5         |
| 1.1.2    | Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung .....  | 6         |
| 1.1.3    | Primärdiagnostik, Stadieneinteilung und Therapie .....  | 7         |
| 1.1.4    | Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom.....  | 9         |
| 1.1.5    | Bildgebung beim Prostatakarzinom .....  | 11        |
| 1.2      | PROSTATA-SPEZIFISCHES MEMBRANANTIGEN (PSMA) .....   | 12        |
| 1.2.1    | Aufbau und Vorkommen .....  | 12        |
| 1.2.2    | Antikörper gegen PSMA und Aptamere .....  | 13        |
| 1.2.3    | „Small molecule“-PSMA-Inhibitoren .....   | 14        |
| 1.3      | GA-68-PSMA-11-PET/CT .....  | 16        |
| 1.3.1    | Biodistribution und Eigenschaften von Ga-68-HBED-CC-PSMA .....  | 16        |
| 1.3.2    | Vergleich von Ga-68-PSMA-11-PET/CT und F-18-Cholin-PET/CT .....   | 16        |
| 1.4      | KORRELATION VON PSMA-EXPRESSION UND MINERALISATION IN<br>KNOCHENMETASTASEN VON PROSTATAKARZINOMEN ..... | 17        |
| <b>2</b> | <b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>  | <b>19</b> |
| 2.1      | PATIENTENKOLLEKTIV .....  | 19        |
| 2.2      | HERSTELLUNG VON GA-68-HBED-CC-PSMA UND PET/CT-SCAN.....   | 19        |
| 2.3      | SEMIQUANTITATIVE MESSUNG DER PSMA-EXPRESSION UND DER DENSITÄT DER<br>KNOCHENMETASTASEN .....            | 21        |
| 2.4      | ANALYSE UND INTERPRETATION DER PET- UND CT-BILDER.....  | 22        |
| 2.5      | STATISTISCHE ANALYSE .....  | 23        |
| <b>3</b> | <b>ERGEBNISSE .....</b>   | <b>25</b> |
| 3.1      | PATIENTEN-BEZOGENE ANALYSE .....  | 25        |
| 3.2      | REFERENZWERTE IM GESUNDEN KNOCHEN .....   | 26        |
| 3.3      | LÄSIONEN-BASIERTE ANALYSE .....   | 26        |
| 3.3.1    | Anatomische Verteilung aller detektierten Knochenläsionen.....  | 26        |
| 3.3.2    | Dignitätsbeurteilung der Knochenherde .....   | 27        |
| 3.3.3    | Verteilung und SUV-/HU-Betrachtung aller Knochenmetastasen .....  | 28        |
| 3.3.4    | Analyse der PET-positiven Knochenmetastasen .....   | 31        |
| 3.3.5    | Zusammenhang von Größe der Knochenmetastasen in der CT und SUV....                                      | 36        |
| 3.3.6    | Analyse der PET-negativen Knochenmetastasen .....   | 37        |
| 3.3.7    | Analyse der benignen Knochenherde .....   | 38        |
| 3.3.8    | Analyse der zweifelhaften Knochenherde .....  | 39        |

|          |   |            |
|----------|---|------------|
| 3.4      | KORRELATIONSANALYSEN VON SUV UND HU IN KNOCHENMETASTASEN .....  | 40         |
| 3.4.1    | Korrelationsanalyse der Knochenmetastasen.....  | 40         |
| 3.4.2    | Korrelationsanalyse der PET-positiven Knochenmetastasen .....   | 41         |
| 3.4.3    | Einfluss der Anzahl an Knochenmetastasen in einer Region .....  | 44         |
| 3.4.4    | Einfluss einer Hormontherapie .....   | 47         |
| 3.4.5    | Einfluss einer Bestrahlung von Knochenmetastasen .....  | 50         |
| 3.4.6    | Einfluss von Denosumab .....  | 51         |
| 3.4.7    | Einfluss von Bisphosphonaten .....  | 53         |
| <b>4</b> | <b>DISKUSSION .....</b>   | <b>56</b>  |
| 4.1      | ZUSAMMENFASSUNG DER HAUPTERGEBNISSE.....  | 56         |
| 4.2      | DISKUSSION DER METHODIK .....   | 57         |
| 4.2.1    | Ga-68-PSMA-11-PET/CT als bildgebende Modalität beim metastasierten Prostatakarzinom.....                | 57         |
| 4.2.2    | Messung von PSMA-Expression und Knochendensität sowie Analyse der PET- und CT-Bilder.....               | 58         |
| 4.2.3    | Statistische Analyse .....  | 60         |
| 4.3      | DISKUSSION DER ERGEBNISSE .....   | 61         |
| 4.3.1    | Basisdaten des Patientenkollektivs .....  | 61         |
| 4.3.2    | Knochenmetastasen und deren Subtypen beim Prostatakarzinom.....   | 63         |
| 4.3.3    | Zusammenhang von PSMA-Expression in den Knochenmetastasen und deren Knochendensität.....                | 67         |
| 4.3.4    | Einfluss verschiedener Therapien auf Ga-68-PSMA-11-Speicherung und Densität der Knochenmetastasen ..... | 72         |
| 4.4      | LIMITATIONEN UND AUSBLICK.....  | 78         |
| <b>5</b> | <b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>  | <b>81</b>  |
| <b>6</b> | <b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>   | <b>84</b>  |
| <b>7</b> | <b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>   | <b>100</b> |
| <b>8</b> | <b>DANKSAGUNG .....</b>   | <b>101</b> |
| <b>9</b> | <b>LEBENSLAUF .....</b>   | <b>102</b> |

# 1 Einleitung

## 1.1 Prostatakarzinom

### 1.1.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist weltweit eine der häufigsten Tumorerkrankungen. Nach Schätzungen des Robert Koch-Instituts gab es im Jahr 2012 in Deutschland 63.710 Neuerkrankungen an Prostatakarzinomen, was einem Anteil von 25,3% an allen 252.060 Krebsneuerkrankungen des Jahres 2012 bei Männern in Deutschland entspricht. Somit nimmt die Prostata den ersten Platz unter den Tumorlokalisierungen bei Männern ein, noch vor der Lunge mit 13,7% und dem Darm mit 13,4% (1).

In den USA sind die Statistiken ähnlich: für das Jahr 2016 werden 841.390 Krebsneuerkrankungen bei Männern angegeben, davon 180.890 Karzinome der Prostata. Mit 21,5% ist also auch dort das Prostatakarzinom die häufigste Krebserkrankung (2).

Die altersstandardisierte Erkrankungsrate in Deutschland je 100.000 Personen beträgt 106,7 für das Jahr 2012 und ist damit in den letzten zehn Jahren konstant bis leicht rückläufig (1).

Das Prostatakarzinom tritt vor allem im höheren Alter auf: so ist das Risiko für einen 75-jährigen Mann, in den nächsten zehn Jahren zu erkranken, bei ca. 6%, für einen 35-jährigen Mann dagegen unter 0,1%. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 71 Jahre.

An allen 119.717 Krebssterbefällen bei Männern in Deutschland im Jahr 2012 nehmen die 12.957 Sterbefälle durch Prostatakarzinom einen Anteil von 10,8% ein, dadurch ist Prostatakrebs die dritthäufigste Krebstodesursache bei Männern in Deutschland, übertroffen nur von Lungen- und Darmkrebs. Die altersstandardisierte Sterberate des Prostatakarzinoms liegt bei 20,1 auf 100 000 Personen (1).

Die relative Überlebensrate des Prostatakarzinoms nach 5 Jahren beträgt 93%, nach 10 Jahren 91%. Im Vergleich zu den Zahlen für alle Krebsfälle gesamt sind diese Werte sehr hoch, da die relativen Überlebensraten für Krebs gesamt bei Männern nach 5 Jahren bei 62% und nach 10 Jahren bei 57% liegen (1). Die Überlebensraten für das Prostatakarzinom stiegen im letzten Jahrzehnt in allen Teilen Europas kontinuierlich an, möglicherweise aufgrund einer früheren Diagnose durch die gebräuchlichen Screening-Methoden (3).

Das Lebenszeitrisiko, am Prostatakarzinom zu erkranken, beziffert sich auf 12,8%, das Lebenszeitrisiko, am Prostatakarzinom zu sterben, auf 3,3%. Oder anders ausgedrückt: Einer von 8 Männern wird in seinem Leben an Prostatakarzinom erkranken, einer von 30 an Prostatakarzinom versterben (1).

### 1.1.2 Risikofaktoren, Prävention und Früherkennung

Die Ursachen für die Entstehung eines Prostatakarzinoms sind bislang zu großen Teilen unbekannt. Nach der interdisziplinären S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom stellt das Alter den wichtigsten Risikofaktor für das Auftreten eines Prostatakarzinoms dar (4). Des Weiteren lässt sich eine Häufung der Erkrankung unter Familienangehörigen feststellen. So haben Männer, deren Väter oder Brüder an einem Prostatakarzinom erkrankt sind, ein über das Zweifache erhöhtes Lebenszeitrisiko, ebenfalls einen derartigen malignen Tumor zu entwickeln. Das Risiko wird nochmals erhöht durch ein besonders junges Erkrankungsalter betroffener Angehöriger, steigende genetische Übereinstimmung mit dem betroffenen Familienmitglied und zunehmende Anzahl an erkrankten Angehörigen (1, 4).

Man weiß außerdem, dass das Prostatakarzinom in nordeuropäischen Ländern häufiger auftritt als in Südeuropa und dass Asiaten relativ selten erkranken. Hier wird ein sozioökonomischer und ernährungsbedingter Einfluss vermutet. So wurden mehrere mögliche protektive Faktoren wie Phytoöstrogene (in Soja) und Lycopin (in Tomaten) diskutiert (4-6).

Eine amerikanische Studie ergab, dass ein hohes freies Testosteron mit einem erhöhten Risiko für ein Prostatakarzinom verbunden ist, nicht aber das Gesamttestosteron. Eine Testosteronsubstitution ist kritisch zu sehen, da hierdurch ein okkultes Prostatakarzinom unter Umständen stimuliert werden könnte (4, 7).

Bezüglich der Prävention eines Prostatakarzinoms wird zu einem gesunden Lebensstil geraten. Die American Cancer Society empfiehlt in ihren Leitlinien „Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention“, über das ganze Leben ein gesundes Gewicht zu halten, physisch-aktiv zu sein, sich fleischarm und gemüsreich zu ernähren und Alkohol in begrenzten Maßen zu konsumieren (8). Diese Punkte entsprechen Empfehlungen der allgemeinen Krebsprävention, sind deswegen auch zur Vorbeugung eines Prostatakarzinoms anzuraten.

Zur Früherkennung eines Prostatakarzinoms stehen mit der Labor-Bestimmung des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) aus dem Blut und der digital-rektalen Untersuchung (DRU) zwei einfache Methoden zur Verfügung. Männer ab 45 Jahren (bei erhöhtem Risiko für ein Prostatakarzinom ab 40 Jahren) mit einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren sollten über die Möglichkeiten der Früherkennung aufgeklärt werden; in Deutschland wird bei Männern über 45 Jahren die jährliche digital-rektale Untersuchung der Prostata als Früherkennungsuntersuchung durch die Krankenkassen getragen (1, 4).

Die Leitlinien empfehlen zusätzlich die PSA-Bestimmung aufgrund der höheren Sensitivität (4, 9). In Studien konnte in Screening-Gruppen ein signifikant höherer Anteil an

Prostatakarzinomen als in Kontrollgruppen nachgewiesen werden. Jedoch wurden viele nicht-behandlungsbedürftige Karzinome festgestellt mit der Folge von Überdiagnostik und Übertherapie. Die Bedeutung der PSA-Bestimmung ist deswegen umstritten, da auch die Prostatakrebs-spezifische Mortalität durch Früherkennungsuntersuchungen nicht signifikant gesenkt wurde, wie in einer Metaanalyse von 5 randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) gezeigt werden konnte (4, 10).

Bildgebende Verfahren sind wegen einer niedrigeren Sensitivität und Spezifität nicht als primäre Screening-Maßnahmen geeignet (4, 9).

### 1.1.3 Primärdiagnostik, Stadieneinteilung und Therapie

Besteht der Verdacht auf ein Prostatakarzinom, sollte eine digital-rektale Untersuchung erfolgen. Diese kann einfach, schnell und kostengünstig durchgeführt werden und zeigte in einer Metaanalyse eine hohe Spezifität und einen hohen negativen prädiktiven Wert (11). Ergänzend kann eine transrektale Ultraschalluntersuchung angewendet werden (12).

Bei suspektem Befund in der DRU ist eine weiterführende Diagnostik durch eine Biopsie angezeigt, welche Magnetresonanztomographie (MRT)-gestützt erfolgen kann (4). Zur Graduierung hat sich der Gleason-Score durchgesetzt: Dabei wird die morphologische Entdifferenzierung der Prostatadrüsen im histologischen Präparat beurteilt und eine Einteilung in 5 Muster durchgeführt, wobei Grad 5 der am weitest fortgeschrittenen Entdifferenzierung mit hohem Malignitätsgrad entspricht. Der Gleason-Score entsteht durch Summation des in der Gewebeprobe häufigsten Gleason-Musters und des schlechtesten bzw. zweithäufigsten Musters, je nachdem, ob das Resektat durch Stanzbiopsie oder Prostatektomie gewonnen wurde (13, 14).

Zur Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms werden die TNM- und die UICC-Klassifikation verwendet. Die Stadien T1-2 N0 M0 werden als lokal begrenztes Prostatakarzinom bezeichnet, die Stadien T3-4 N0 M0 als lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom und die Stadien N1 und M1 als metastasiertes Prostatakarzinom. Nach den S3-Leitlinien zum Prostatakarzinom lassen sich bezüglich der Rezidiventwicklung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms drei Risikogruppen unterscheiden:

- Niedriges Risiko: PSA  $\leq 10$  ng/ml und Gleason-Score 6 und cT-Kategorie 1c, 2a.
- Intermediäres Risiko: PSA  $> 10$  ng/ml - 20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie 2b.
- Hohes Risiko: PSA  $> 20$  ng/ml oder Gleason-Score  $\geq 8$  oder cT-Kategorie 2c

(4, 15).

Bei der Erstdiagnose werden meist Prostatakarzinome in niedrigeren Stadien identifiziert: In rund der Hälfte aller Fälle (48%) liegt initial ein T2-Stadium vor, während jeweils ca. ein Viertel auf das T1-Stadium (27%) und T3-Stadium (23%) entfällt. 2% der Patienten sind bei Erstdiagnose im T4-Stadium, also bereits mit Befall von Nachbarstrukturen (1). Das N1-Stadium wird klassifiziert durch pelvine Lymphknotenmetastasen, ab dem M1-Stadium liegen extrapelvine Lymphknoten- oder Fernmetastasen vor. Im Stadium M1a befinden sich diese in nicht regionären Lymphknoten, im Stadium M1b im Knochen und ab dem Stadium M1c in anderen Organen oder Strukturen (4).

Es existieren vielfältige Therapieoptionen für das Prostatakarzinom. Unterschieden werden Therapiekonzepte des nichtmetastasierten Prostatakarzinom vom metastasierten Prostatakarzinom (4).

Bei der Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms stehen als kurativ intendierte Maßnahmen die radikale Prostatektomie, Brachytherapie oder perkutane Strahlentherapie zur Verfügung (4). Bei Operation und Radiotherapie wurden im Vergleich zur „Active Surveillance“, welche ebenfalls zu den nichtpalliativen Therapien zählt, in einer großen Studie von Hamdy et al. (16) ein geringerer Krankheitsprogress und ein geringerer Metastasierungsgrad nach zehn Jahren festgestellt. Ein palliativ intendierter Therapieansatz des lokal begrenzten Prostatakarzinoms ist das „Watchful Waiting“. Verglichen mit diesem zeigte die radikale Prostatektomie eine Reduktion der Sterberate und der Metastasierungsrate des Prostatakarzinoms (17, 18). Aus diesem Grund soll das „Watchful Waiting“, ein längerfristiges Beobachten mit palliativer, symptomorientierter Therapie, bei Patienten mit einer mutmaßlichen Lebenserwartung von unter zehn Jahren diskutiert werden (4, 18).

Auch beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom können radikale Prostatektomie oder Strahlentherapie eingesetzt werden. Bezuglich des Gesamtüberlebens zeigte sich zwischen diesen beiden Therapien, jeweils kombiniert mit endokriner Therapie, kein signifikanter Überlebensunterschied (19).

Bei einem PSA-Rezidiv des in kurativer Intention behandelten lokal begrenzten Prostatakarzinoms bieten sich als Therapieoption Abwarten (4) oder eine perkutane Salvagestrahlentherapie, wenn bereits eine radikale Prostatektomie durchgeführt wurde, an (20). Nach vorangegangener Strahlentherapie kann eine Salvageprostatektomie erfolgen, bei welcher allerdings das Risiko einer Harninkontinenz erhöht ist (21, 22).

Ist das Prostatakarzinom metastasiert, soll mit dem Patienten das Therapiekonzept einer palliativen Androgendeprivation inklusive möglicher Vor- und Nachteile erörtert werden. Beim hormonsensitiven Prostatakarzinom kann Patienten eine kombinierte Hormontherapie mit Docetaxel oder Abirateron plus Prednisolon empfohlen werden, beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom stellt die Symptomatik des Patienten eine große Rolle zur Therapiefindung dar. Je nach Symptomatik sollte die Therapiewahl individuell und interdisziplinär getroffen werden, mögliche Konzepte beinhalten Abwarten, Abirateron plus Prednisolon oder Enzalutamid (4).

#### 1.1.4 Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom

Die Manifestationsorte von Metastasen beim Prostatakarzinom sind vielfältig: In einer Langzeitstudie wurden Autopsien an mehr als 1500 Patienten mit Prostatakarzinom durchgeführt. Dabei zeigte im Schnitt jeder dritte verstorbene Patient hämatogene Metastasen. In 90% der Fälle wurden Metastasen im Knochen detektiert, was somit vor Lunge mit 46% und Leber mit 25% der Hauptmanifestationsort von Absiedlungen ist (23). Bei Befall der Wirbelsäule konnte herausgefunden werden, dass Metastasen vor allem lumbar vorkamen und je höher der Abschnitt der Wirbelsäule, desto weniger Metastasen entdeckt wurden (23).

Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom sind assoziiert mit Schmerzen und pathologischen Frakturen aufgrund von abnorm umgewandeltem Knochengewebe (24-26). Solche durch Knochenmetastasen verursachten Komplikationen reduzieren signifikant die Gesundheitsbezogene Lebensqualität, wie Weinfurt et al. (27) aufzeigen konnten.

Knochenmetastasen können osteolytischer oder osteoblastischer Natur sein; bei den meisten Patienten mit Knochenmetastasen zeigen sich Elemente beider Formen (28, 29). Beim Prostatakarzinom präsentieren sich die Knochenmetastasen am häufigsten osteoblastisch (30). In histopathologischen Untersuchungen fand man eine große Anzahl von Osteoblasten an Prostatakarzinomzellen anliegend (31). Auch die im Serum nachweisbare knochenspezifische alkalische Phosphatase, welche ein Marker für osteoblastische Proliferation ist, wurde bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom mit erhöhtem Spiegel gemessen (32). Von Osteoblasten sezernierte Faktoren scheinen sogar das Wachstum des Prostatakarzinoms zu beschleunigen (31, 33). Über Expression des „receptor activator of nuclear factor kB ligand“ (RANKL) halten die Osteoblasten wiederum Kontrolle über die Aktivität der knochenabbauenden Osteoklasten, wodurch den Osteoblasten eine Schlüsselrolle bei der Knochenmetastasierung des Prostatakarzinoms zufällt (29, 31). Dadurch ergibt sich ein Prozess

von gleichzeitig osteoblastischem Knochenaufbau und osteoklastischem Knochenabbau (28, 29). Möglicherweise folgt dabei auf eine initiale Phase des Knochenabbaus eine lange Phase des Knochenaufbaus, was letztendlich dann eine sklerotische Knochenmetastase zum Ergebnis hat (29).

Da Knochenmetastasen neben pathologischen Frakturen vor allem Schmerzen verursachen, steht bei deren Therapie das Ziel der Schmerzlinderung im Vordergrund. Durch lokale perkutane Bestrahlung von einzelnen schmerzhaften Knochenmetastasen kann dies bei mehr als 80% der Patienten erreicht werden und hält bei mehr als 50% der Patienten länger als sechs Monate an (34). Hartsell et al. (35) verglichen in einer prospektiven randomisierten Studie mit über 850 Patienten die Einmalbestrahlung von 8 Gy mit der auf zehn Behandlungstage fraktionierten Bestrahlung von 30 Gy und prüften die Schmerzlinderung nach drei Monaten. Diese war in beiden Gruppen vergleichbar, allerdings erforderte die 8 Gy-Gruppe eine erhöhte Rate an erneuten Behandlungsmaßnahmen, dafür jedoch weniger akute toxische Erscheinungen. Solche sind meist Übelkeit oder Erbrechen (36).

Der Alphastrahler Radium-223 kann Patienten mit kastrationsresistentem, progradientem Prostatakarzinom mit symptomatischen Knochenmetastasen ohne Nachweis extraossärer Fernmetastasen nach Versagen zweier systemischer Therapien als potentiell lebensverlängernde Therapie angeboten werden (4). In der randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase III-Studie von Parker et al. (37) war das Gesamtüberleben in der Verum-Gruppe signifikant verlängert. Auch weitere Radiopharmazeutika wie Sr-89-Chlorid oder Sm-153-EDTMP wurden in Phase II-Studien bezüglich ihrer schmerzhemmenden Wirkung bei Knochenmetastasen getestet. Diese Substanzen sind wirksam, eine Verlängerung des Überlebens ist nicht belegt (36).

Um Komplikationen von Knochenmetastasen beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom vorzubeugen, können Bisphosphonate oder Denosumab verwendet werden. Indem Bisphosphonate wie Clodronat oder Zoledronat die Aktivität von Osteoklasten inhibieren, verringern sie den Knochenabbau. Ein Review über zehn Studien zeigte eine verbesserte Schmerzlinderung bei Patienten, welche Bisphosphonate erhalten hatten, allerdings war dies statistisch nicht signifikant. Ein signifikanter Anstieg an Übelkeit fand sich jedoch in der Bisphosphonat-Gruppe wieder (38). Der monoklonale Antikörper Denosumab, welcher sich gegen RANKL richtet, wurde in einer randomisierten Studie von Fizazi et al. (39) mit dem Bisphosphonat Zoledronsäure verglichen und lieferte eine signifikant längere Zeitperiode bis zum ersten Auftreten skelettaler Ereignisse. Hypocalcämie trat allerdings signifikant häufiger auf (13% vs. 6%). Auch unter Behandlung von Denosumab traten mehrere Fälle mit einer

Osteonekrose des Kiefers auf, was bisher vor allem für Bisphosphonate beschrieben war (39, 40). Nach aktueller S3-Leitlinie sollen Denosumab und Bisphosphonate im hormonnaiven Stadium aufgrund fehlendem Nutzen und potentieller Risiken nicht eingesetzt werden, im kastrationsresistenten Stadium sollen sie unter Aufklärung von Nutzen und Schaden angeboten werden (4).

### **1.1.5 Bildgebung beim Prostatakarzinom**

Zur Bildgebung beim Prostatakarzinom stehen mehrere Methoden zur Verfügung. Während initial nach Diagnose bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil keine bildgebenden Verfahren zum Staging eingesetzt werden sollen (4), ist es bei Patienten mit einem bereits lokal fortgeschrittenen Tumor indiziert, vor einer Therapie je nach Fragestellung eine MRT oder Computertomographie (CT) des Beckens durchzuführen, um einen möglichen extraprostatischen Befall nachzuweisen (41).

Zur Klärung der Frage nach Knochenmetastasen kann eine Skelettszintigraphie mit Tc-99m-Phosphonaten durchgeführt werden. Allerdings ist bei geringem PSA-Wert oder niedrigem Gleason-Score eine Skelettmetastasierung unwahrscheinlich, weswegen die Szintigraphie nicht bei allen Patienten mit neu diagnostiziertem Prostatakarzinom Standard sein sollte (41, 42).

Während eine Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT) zum Primärstaging vor Operation oder Radiatio momentan nicht empfohlen wird, kann im Rahmen der Rezidivdiagnostik eine PET/CT-Diagnostik durchgeführt werden (4). Da die PET/CT-Untersuchung mit dem Tracer F-18-FDG beim Prostatakarzinom wegen geringer Detektionsrate der typischerweise wenig zuckerstoffwechselaktiven Metastasen von begrenztem Nutzen ist (43), wurden in den letzten beiden Dekaden Cholinderivate als PET-Radiopharmakon eingesetzt. Sowohl der Primärherd des Prostatakarzinoms als auch Metastasen wurden mit C-11-Cholin im Vergleich zu F-18-FDG besser dargestellt (44). Mit F-18-Cholin konnten vor allem beim biochemischen Rezidiv mit erhöhten PSA-Spiegeln nach kurativ intendierter Therapie gute Erfahrungen gemacht werden (45, 46).

In einer prospektiven Studie von Morigi et al. (47) an Patienten mit steigenden PSA-Spiegeln nach kurativer Therapie zeigte sich, dass mit dem neuen Tracer Ga-68-PSMA-11 bei Patienten mit niedrigem PSA-Spiegel eine signifikant höhere Detektionsrate von Läsionen erreicht wird als mit dem bisher üblichen Tracer F-18-Cholin. Aus diesem Grund verdient die Ga-68-PSMA-11-PET/CT besonderes Augenmerk.

## **1.2 Prostata-spezifisches Membranantigen (PSMA)**

### **1.2.1 Aufbau und Vorkommen**

Das Prostata-spezifische Membranantigen (PSMA) ist ein Typ II-Transmembran-Glykoprotein, das sowohl eine hohe Expression auf Prostatakrebszellen, einschließlich Androgen-unabhängigem, fortgeschrittenem und metastasiertem Prostatakarzinom, aufweist als auch in Gefäßneubildungen der meisten soliden Tumoren, nicht aber im Gefäßsystem von normalem Gewebe. Auch bei weiteren Tumorentitäten wie unter anderem dem Nierenzellkarzinom, Mammakarzinom, hepatzellulärem Karzinom, Blasenkarzinom oder Schwannom lässt sich eine Überexpression feststellen, wie aktuelle Arbeiten zeigen (48-52). Physiologisch findet sich eine Expression von PSMA in normalem Prostataepithel, Dünndarm, neuroendokrinen Zellen der Dickdarmkrypten (53), Tubuluszellen der Niere, Speicheldrüsen und Astrozyten (48). Diese physiologische Expression wird von der Expression in Prostatakrebszellen um das 100- bis 1.000-fache übertroffen (54). PSMA ist also trotz des Namens nicht komplett spezifisch für Prostatazellen.

Wright et al. (55) konnten zeigen, dass die PSMA-Expression im Primarius und vor allem in Metastasen beim Prostatakarzinom nach Androgenentzugstherapie steigt, während die PSA-Expression sank. Aufgrund der beobachteten Hochregulierung des PSMAs nach Androgendeprivation vermuteten sie hier einen potentiellen Weg für Therapieoptionen.

Das ca. 100.000 Dalton große PSMA besitzt ein kleines intrazelluläres Segment (1-18 Aminosäuren), eine Transmembran-Domäne von mittlerer Größe (19-43 Aminosäuren) und eine große extrazelluläre Domäne von 44-750 Aminosäuren, welche sich als Zielstruktur für Diagnostik und Therapie eignet (56).

PSMA hat eine große Ähnlichkeit mit dem Transferrin-Rezeptor, sowohl bezüglich der Aminosäuresequenz und Kristallstruktur als auch des biologischen Verhaltens (57, 58). Beide Rezeptoren existieren membrangebunden als Monomere, sind aber erst als Dimere enzymatisch aktiv. Nach Bindung eines Liganden erfolgt die Internalisierung durch Clathrin-vermittelte Endozytose (48).

Prostata-spezifisches Membranantigen ist weiterhin bekannt als Glutamat-Carboxypeptidase II, N-Acetyl-Dipeptidase (NAALADase I) oder Folat-Hydrolase (59). Als Glutamat-Carboxypeptidase wird die hydrolytische Spaltung von Glutamaten von Peptiden oder „small molecules“ katalysiert. Außerdem inaktiviert PSMA das Neuropeptid N-Acetyl-L-Aspartyl-L-Glutamat (NAAG), was ein Inhibitor des ionotropen NMDA-Rezeptors sowie ein Agonist des metabotropen Glutamatrezeptors Subtyp 3 (mGluR3) ist (60).

Auf der aktiven, enzymatischen Seite des PSMA befinden sich zwei Zinkatome, welche jeweils von Histidin, Aspartat oder Glutamat und Aspartat koordiniert werden. Zusätzlich überbrückt noch ein Wassermolekül die beiden Zinkionen (59).

Für die Adressierung von PSMA existieren mehrere Möglichkeiten; es ergeben sich drei Kategorien: Antikörper, Aptamere, „small molecule“-PSMA-Inhibitoren (48).

### 1.2.2 Antikörper gegen PSMA und Aptamere

Sowohl der intrazelluläre als auch der extrazelluläre Anteil des PSMA können durch jeweils spezielle Antikörper adressiert werden.

Ein erstes mit hoher Affinität gegen den intrazellulären Anteil des PSMA gerichtetes Radiopharmakon war In-111-Capromab, das in Nordamerika unter dem Handelsnamen Prostascint zugelassen war. Er besteht aus dem murinen Antikörper 711E-C5.3 (mAb7E11), welcher mit In-111 markiert wurde, und wurde für das präoperative Staging und die Evaluation eines PSA-Rückfalls nach lokaler Therapie entwickelt (54). Capromab zeigte in Studien jedoch nur eine Sensitivität von 60% und Spezifität von 70% (61) und offenbarte Schwächen gerade bei der Detektion von Knochenmetastasen, welche häufig die erste Art der Metastasierung des Prostatakarzinoms sind (54). Limitiert wird die Fähigkeit Capromabs zur Bildgebung auch durch die Tatsache, dass nur nekrotische Zellen mit zerstörter Zellmembran mAb7E11 binden, was mit dessen Affinität gegen den intrazellulären PSMA-Anteil zusammenhängt, und somit vitales Tumorgewebe nicht dargestellt werden kann (54, 61).

Das Potential, diese Probleme zu überwinden, haben Antikörper, die sich gegen die große extrazelluläre Domäne des PSMA richten. Zu jenen gehört der monoklonale Antikörper J591 (62), welcher, ursprünglich für therapeutische Zwecke entwickelt (54), auch zur Bildgebung genutzt werden kann. Im Gegensatz zu Capromab konnten mit J591 auch Knochenmetastasen mit hoher Sensitivität identifiziert werden (63). Der mit 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-N,N’,N”,N”-tetraacetic acid (DOTA) konjugierte Antikörper J591 eignet sich nach Markierung mit den Gammastrahlern In-111 und Tc-99m zur Bildgebung mittels SPECT, nach Markierung mit den Betastrahlern Y-90 und Lu-177 zur Therapie von PSMA-positiven Tumoren (64, 65).

Neben Antikörpern kann PSMA auch mithilfe von Aptameren adressiert werden. Aptamere sind kleine, hoch strukturierte Oligonukleotide oder Peptide, isoliert aus kombinatorischen Zufallsbibliotheken mittels SELEX-Verfahren, welche ein bestimmtes Zielmolekül anhand spezifischer Bindungsstellen innerhalb eines dreidimensionalen Gerüstes binden (66). Durch

die Methode des „systematic evolution of ligands by exponential enrichment“ (SELEX) können die gewünschten Bindungssequenzen aus dem großen Pool der Zufallssequenzen schnell herausgefiltert werden (67, 68). Es wird dabei eine ähnlich hohe Spezifität und Affinität zum Zielmolekül hergestellt wie bei Antikörpern. Erreicht wird dies durch Faltung des Aptamers in eine einzigartige, dreidimensionale, zum Zielmolekül passende Konformation (48). Vorteile von Aptameren sind unter anderem direkte Adressierung ohne vorherige Aufreinigung von membrangebundenen Zielstrukturen und Zugang zu Membranproteinen in ihrer nativen Konformation (66).

Lupold et al. (69) synthetisierten als erste Aptamere, welche PSMA über den extrazellulären Anteil *in vitro* spezifisch binden. Die Affinität der beiden Aptamere xPSM-A9 und xPSM-A10 zu PSMA wurde überprüft durch Quantifizierung ihrer Fähigkeit, die NAALADase-Aktivität zu inhibieren. In ersten *in vitro*-Versuchen konnte gezeigt werden, dass Therapeutika, wie das Zytostatikum Doxorubicin, als Konjugat mit dem Aptamer A10 spezifisch zu Prostatakrebszellen über Bindung an PSMA gebracht werden können (70). Auch Cisplatin, eingekapselt in Nanopartikel und mit PSMA-spezifischen A10-Aptameren an der Oberfläche, wurde zur spezifischen Therapie von Prostatakrebszellen von Dhar et al. (71) *in vitro* getestet. Gegenüber alleinigem Cisplatin oder nicht zielgerichteten Nanopartikeln zeigte sich ein signifikant besseres Ergebnis. Aktuell untersuchten Fan et al. (72) die Ultraschalldiagnostik des Prostatakarzinoms, indem sie Lipid-Nanobubbles mit dem verkürzten PSMA-spezifischen Aptamer A10-3.2 verknüpften und deren Fähigkeit als Kontrastmittel evaluierten.

### 1.2.3 „Small molecule“-PSMA-Inhibitoren

Im vorangehenden Kapitel wurden mehrere Antikörper und Aptamere zur Adressierung von PSMA besprochen, welche zum einen an die intrazelluläre, zum anderen an die extrazelluläre Domäne des PSMA binden. Größter Nachteil der Antikörper sind eine langsame Zielerkennung und eine schleichende Clearance aus dem Hintergrund, die unter Umständen sogar Tage andauern können (54).

Praktikabel in der Klinik sind besonders Verfahren, bei denen Verabreichung der Substanz und darauffolgende Bildgebung an einem Tag durchführbar sind. Das ist mit „small molecule“-Radiopharmaka möglich (54). Diese besitzen meist eine an Glutamat angehängte funktionelle Gruppe, welche die Zinkionen des PSMA binden kann. Es ergeben sich die drei Gruppen: Phosphonat-, Phosphat-, Phosphoramidate, was die erste Gruppe darstellt, Thiole und Harnstoffe (48).

Basierend auf den enzymatischen Eigenschaften des PSMA als NAALADase beschrieben und synthetisierten Maresca et al. (73) eine Reihe von Inhibitoren des PSMA. Sie untersuchten halogenierte heterodimere PSMA-Inhibitoren der Struktur Glutamat-Harnstoff-X-Lysin auf ihre Affinität für PSMA und stellten große Unterschiede fest, abhängig vom jeweils substituierten Halogen. Zielstruktur der PSMA-Inhibitoren im PSMA-Protein sind einerseits eine sich in NAAG befindende Glutamatgruppe der Glutaminsäure, andererseits eine variable Stelle neben basischen Aminosäuren für die Bindung der freien Carboxylgruppe von Aspartat. An dieser Bindungsstelle können größere funktionelle Gruppen eingebracht werden, beispielsweise für Chelatoren zur Komplexierung von Radiometallen (74, 75).

Durch Konjugation mit Chelatoren konnte man verschiedene PSMA-Inhibitoren mit radioaktiven Substanzen markieren. Zu den ersten radioaktiv markierten „small molecule“-PSMA-Inhibitoren zählten C11-DCMC und C11-MCG. Beides sind Harnstoffderivate. Bei den in vivo-Experimenten beider Moleküle zeigten sich in der Positronen-Emissions-Tomographie vielversprechende Ansätze für die Bildgebung mittels „small molecules“ (76, 77). Auch mit radioaktivem Tc-99m (78) oder F-18 (79) wurden „small molecule“-PSMA-Inhibitoren, welche sich ebenfalls gegen die NAALADase richten, versehen und hinsichtlich ihrer Stärken bei der Bildgebung analysiert. Eine schnelle Detektion von Metastasen des Prostatakarzinoms in der SPECT/CT wurde erreicht durch den Einsatz der zwei hochaffinen „small molecule“-PSMA-Inhibitoren I 123-MIP-1072 und I 123-MIP1095, welche ausgezeichnete pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften aufweisen (80).

Koppelt man den azyklischen Chelator HBED-CC ( $\text{N,N}'\text{-bis}[2\text{-hydroxy-5-(carboxyethyl)benzyl]ethylenediamine-N,N'-diacetic acid}$ ) an das Motiv Glutamat-Harnstoff-Lysin, ist eine Komplexierung mit dem radioaktiven Ga-68 möglich. Eder et al. (81) entdeckten in einer Studie, dass dieser Ga-68-HBED-CC-Komplex eine sehr effiziente Markierung mit dreiwertigem Ga-68 erlaubt sowie eine signifikant bessere PSMA-spezifische Internalisierung in Prostatakrebszellen besitzt im Vergleich zu einem Ga-68-Komplex mit dem Chelator DOTA. Mit HBED-CC ergibt sich für das Ga-68 ein thermodynamisch stabilerer Komplex als mit DOTA (82). Neben schneller Blut- und Organ-Clearance zeigte der Ga-68 markierte HBED-CC-Komplex eine hohe Spezifität für PSMA-exprimierende Tumorzellen (81).

Durch Markierung mit Ga-68 erhält man ausgehend von einem PSMA-Inhibitor mit dem Motiv Glutamat-Harnstoff-Lysin gekoppelt mit HBED-CC das Ga-68-markierte-Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx)-HBED-CC. Dies ermöglicht die Ga-68-PSMA-HBED-CC-PET/CT-Diagnostik (81). Die Bezeichnung Ga-68-PSMA-11 für den Tracer ist synonym zu Ga-68-PSMA-HBED-CC

oder Ga-68-Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx)-HBED-CC zu verwenden, siehe National Cancer Institute (NCI Thesaurus, Code C118961).

### **1.3 Ga-68-PSMA-11-PET/CT**

#### **1.3.1 Biodistribution und Eigenschaften von Ga-68-HBED-CC-PSMA**

Um in der PET/CT maligne Läsionen zuverlässig identifizieren zu können, ist ein hoher Kontrast zwischen Tumor und normalem Gewebe nötig. Dies ist mit der Ga-68-PSMA-11-PET/CT möglich. In einer ersten Studie wurde ein Tumor-Hintergrund-Verhältnis von 18,8 für Frühaufnahmen bzw. 28,3 für Spätaufnahmen gemessen, was einen sehr guten Kontrast bedeutet. Sogar bei niedrigen PSA-Spiegeln wurde eine hohe Detektionsrate von Tumorläsionen erzielt (83). Die höchste Aufnahme von radioaktivem Ga-68-PSMA-HBED-CC im gesunden Gewebe wurde in Niere und Speicheldrüsen gemessen. Verglichen mit normalem Prostatagewebe zeigte sich im Prostatakarzinom eine vierfach erhöhte mittlere Anreicherung des Ga-68-HBED-CC, was in einer hohen diagnostischen Treffsicherheit resultiert (84).

Eber et al. (85) untersuchten 248 Patienten mit biochemischen Rezidiv nach radikaler Prostatektomie und fanden bei 81 (32,7%) davon mithilfe der Ga-68-PSMA-11-PET/CT pathologische Läsionen, welche in der CT nicht entdeckt wurden. Bei hohem Gleason-Score war die Detektionseffizienz signifikant erhöht (85).

In einer Metaanalyse, welche 16 Fachartikel mit insgesamt 1.309 Patienten einschloss, kam heraus, dass beim Primärstaging mittels Ga-68-PSMA-11-PET/CT in 40% der Fälle ein positives Ergebnis bezüglich Metastasen erzielt wurde, beim biochemischen Rezidiv in 76% der Fälle. Mit steigendem PSA-Spiegel stieg auch der prozentuale Anteil an positiven Ga-68-PSMA-11-PET/CTs. Sensitivität und Spezifität lagen bei der Analyse pro Patient bei jeweils 86%, bei der Analyse pro Läsion bei 80% bzw. 97% (86). Sowohl ein hoher PSA-Level als auch eine kurze PSA-Verdopplungszeit waren assoziiert mit einem positiven Ergebnis in der Ga-68-PSMA-11-PET/CT und darüber hinaus auch mit dem Vorliegen von extrapelvinischen Lymphknotenmetastasen (87). Außerdem war die PSA-Verdopplungszeit ein Prädiktor für Knochenmetastasen (87).

#### **1.3.2 Vergleich von Ga-68-PSMA-11-PET/CT und F-18-Cholin-PET/CT**

Radioaktiv markiertes Cholin akkumuliert im Prostatakarzinom aufgrund der Hochregulierung der Cholinkinase. Dies führt zur Inkorporation und zum Einschluss von Cholin in Form von

Phosphatidylcholin in die Zellmembran des Tumors (88). Schwächen dabei sind jedoch, dass die Aufnahme des Cholins im Tumor weder mit der anhand Ki-67 gemessenen Zellproliferation korreliert noch mit PSA-Level oder Gleason-Score (89).

Mit C-11 oder F-18 radioaktiv markierte Cholinderivate wurden bei der PET-Diagnostik des Prostatakarzinoms in den letzten Dekaden vermehrt eingesetzt (43). Wie in einer der ersten Studien dazu gezeigt werden konnte, ist die PET/CT mit F-18-Cholin vor allem zur Diagnostik beim biochemischen Rezidiv nach radikaler Prostatektomie geeignet. Zum T-Staging ist sie dies aufgrund der fehlenden Unterscheidungsmöglichkeit zwischen benignen und malignen Prostataveränderungen nicht (45). Beim biochemischen Rezidiv nimmt die Detektionsrate der F-18-Cholin-PET/CT mit höherem PSA-Spiegel, kürzerer PSA-Verdopplungszeit und höherem Gleason-Score zu (90, 91). In einem großen Review von Bauman et al. (92) zu 37 Fachartikeln zeigte sich bei der Evaluation der rezidivierenden Erkrankung, dass die Sensitivität bei höheren PSA-Levels deutlich besser ist als bei niedrigen. Gegenüber F-18-Fluorid wies F-18-Cholin eine signifikant höhere Spezifität auf bei der Detektion von Knochenrezidiven auf (93). Beheshti et al. (94) fanden für die Detektion von Knochenmetastasen eine Sensitivität von 79% und eine Spezifität von 97% für die F-18-Cholin-PET/CT.

Da F-18-Cholin in der Rezidivdiagnostik gerade bei niedrigen PSA-Spiegeln Schwächen zeigte, ist hier eine diagnostische Lücke entstanden. Diese könnte, wie einige aktuelle Studien nahelegen, durch die Ga-68-PSMA-11-PET/CT gefüllt werden.

Beim Einsatz von Ga-68-HBED-CC-PSMA-PET/CT zeigte sich in ersten Studien eine signifikant höhere Detektionsrate von Metastasen beim Prostatakarzinom als bei F-18-Cholin-PET/CT. Sowohl SUV<sub>max</sub> als auch Kontrast in Form von Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnis waren bei der großen Mehrheit der entdeckten Läsionen mit Ga-68-PSMA-11 größer als mit F-18-Cholin (95). Neben einem besseren Anreicherungskontrast zeigte die Ga-68-PSMA-11-PET/CT auch bei niedrigen PSA-Levels vielversprechende Ergebnisse (95, 96). Eine Studie von Pfister et al. (97) hatte zum Ergebnis, dass die Detektion von rezidivierenden Prostatakrebsherden vor einer Salvagelymphadenektomie mit dem Tracer Ga-68-PSMA-11 genauer ist als mit dem Tracer F-18-Fluorethylcholin.

## **1.4 Korrelation von PSMA-Expression und Mineralisation in Knochenmetastasen von Prostatakarzinomen**

Beheshti et al. (94) analysierten in einer PET/CT-Studie Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom und deren morphologische Veränderungen in der CT sowie das

Anreicherungsverhalten für den Tracer F-18-Cholin. Es zeigten sich vielversprechende Ergebnisse für die frühe Detektion von Knochenmetastasen und man stellte zum einen fest, dass ein Hounsfield unit (HU)-Wert höher als 825 mit einer fehlenden F-18-Cholin-Anreicherung verknüpft ist, zum anderen, dass nicht-anreichernde sklerotische Läsionen vor allem bei Patienten vorkamen, welche mit einer Hormontherapie behandelt wurden.

Für die Ga-68-PSMA-11-PET/CT wurde zwar von Janssen et al. (98) bei Prostata-Karzinopatienten der Zusammenhang von Ga-68-PSMA-11-Speicherung und Densität in der CT beschrieben, aber keine weitergehende Analyse von Effekten typischer Therapien wie Hormontherapie, Bestrahlung, Denosumab oder Bisphosphonaten auf Knochenmetastasen untersucht. Es soll hier überprüft werden, ob zwischen der PSMA-Expression in Knochenmetastasen und deren Densität in der CT eine Korrelation vorliegt und ob Hormontherapie, Bestrahlung oder medikamentöse osteoprotektive Medikamente dies beeinflussen.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patientenkollektiv

Insgesamt 80 Patienten-Datensätze wurden in dieser Studie retrospektiv untersucht. All diese Patienten hatten wegen klinisch begründetem Verdacht oder bioptisch gesichertem Prostatakarzinom in der Abteilung für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Regensburg eine Ga-68-PSMA-11-PET/CT-Untersuchung erhalten. Die retrospektive Analyse wurde von der Ethikkommission der Universität Regensburg im vereinfachten Verfahren positiv votiert (Aktenzeichen 15-104-0340). Es wurde die Anzahl von 80 Patienten für diese Studie geplant, da hierdurch für Korrelationsanalysen von Subgruppen ausreichende Fallzahlen zu erwarten waren und da Beheshti et al. (94) in einer ähnlichen Studie zu F-18-Cholin vergleichbar viele Patienten untersucht hatten.

Für jeden Patienten wurden Basisdaten zu Alter, Gewicht und Größe sowie Indikation für die Ga-68-PSMA-11-PET/CT, PSA-Wert, Gleason-Score und Staging mittels TNM-Klassifikation notiert. Des Weiteren wurden Informationen zu bisherigen Therapien wie Operation, Hormontherapie, Bestrahlung, Chemotherapie und sonstige Behandlungen eruiert. Auch frühere Diagnostikverfahren wie PET/CT, Skelettszintigraphie oder MRT wurden vermerkt, falls vorhanden.

### 2.2 Herstellung von Ga-68-HBED-CC-PSMA und PET/CT-Scan

Die Beschreibung des Precursors HBED-CC-PSMA, welches mit Ga-68 markiert werden kann, wurde schon in Kapitel 1.2.3 erläutert. Die Synthese von Ga-68-PSMA-11 wurde mit einem Scintomics GRP® Modul (Scintomics GmbH, Deutschland) durchgeführt. Das radioaktive Ga-68 wurde durch Elution eines Ge-68/Ga-68-Generators (iThemba Labs, Südafrika) mit 0,6 N HCl gewonnen. Für folgende Schritte wurde das Einmal-Kit „Reagent and Hardware Kit for synthesis of <sup>68</sup>Ga peptides using cationic purification – Designed for Scintomics GRP® synthesizer“ (ABX advanced biochemical compounds GmbH, Deutschland) verwendet. Das Eluat wurde auf einem Kationenaustauscher fixiert, mit 5 M NaCl eluiert und zu einer Lösung von 10 µg PSMA-11 (PSMA-HBED-CC, Scintomics GmbH, Deutschland) in HEPES-Puffer gegeben. Die Markierungsreaktion findet bei 125° C über sechs Minuten statt. Nach einem Abkühlungsprozess von ca. einer Minute wurde die Reaktionsmischung über eine SepPak Light C18-Kartusche (Waters, Deutschland) geleitet, um dort das Ga-68-PSMA-11 zu fixieren. Um nicht reagiertes Ga-68-Chlorid zu entfernen, wurde die Kartusche anschließend mit Wasser gespült. Das mit Ga-68 markierte PSMA-11 wurde mit 2 ml einer 50%-Ethanolösung eluiert,

zur Formulierung mit einer Phosphatpufferlösung verdünnt und durch einen Sterilfilter (0,22 µm) geleitet (99).

Vor Verwendung des Ga-68-PSMA-11 fand eine Qualitätskontrolle nach den Standards der European Pharmacopoeia zu Ga-68-Edotreotid (100) statt. Die radiochemische Reinheit wurde mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) und Dünnschichtchromatographie (TLC) bestimmt, zusätzlich pH-Wert, Radionuklidreinheit, Sterilität und Endotoxin-Gehalt getestet (99).

Zur Bildgebung mittels Ga-68-PSMA-11-PET/CT wurde ein Biograph 16 PET/CT Scanner (Siemens Healthcare GmbH, Deutschland), bestehend aus einem PET-Detektor mit einem axialen und transaxialen Sichtfeld von 162 mm bzw. 585 mm sowie einer 16-Zeilen-Multidetektor-CT (0,5 s pro Rotation), verwendet. Das radioaktive Ga-68-PSMA-11 wurde den Patienten in einer Zieldosierung von 1,5 MBq pro Kilogramm Körpergewicht über einen intravenösen Zugang appliziert. Um die renale Tracerelimination über Diurese zu fördern und so die Bildqualität zu verbessern, indem Artefakte aufgrund hoher Aktivität im Harntrakt reduziert werden, wurde den Patienten zusätzlich 20 mg Furosemid sowie eine Infusion von 500 mL isotonischer Kochsalzlösung oder orale Flüssigkeit (500 mL) verabreicht. Anschließend wurden die Patienten gebeten, im Ruhebereich Platz zu nehmen, damit der Tracer ausreichend Zeit hat, sich im Körper zu verteilen und anzureichern. Direkt vor dem PET-Scan sollten die Patienten, sofern möglich, ihre Blase entleeren. Nach Abwarten einer Verteilungszeit von einer Stunde wurde die PET/CT-Aufnahme gestartet. Es wurden mehrere überlappende Bettpositionen mit einer jeweiligen PET-Aufnahmezeit von 3 min abgebildet. Die PET-Aufnahmen (Schichtdicke 5 mm) wurden hinsichtlich zufälliger Koinzidenzen, Zerfall, Streuung und Schwächung korrigiert und iterativ nach OSEM-Algorithmus (ordered subsets expectation maximization algorithm) mit 4 Iterationen und 8 Subsets rekonstruiert. Zur Streu- und Schwächungskorrektur der Emissionsdaten wurde ein low-dose-CT-Scan (Röhrenstrom 50 mAs, Röhrenspannung 120 kVp) durchgeführt. Dabei werden aus mehreren Röntgenaufnahmen von verschiedenen Seiten über die Schwächungswerte Schnittbilder rekonstruiert. Die Rekonstruktionszeit lag bei 6 Schichten/Sekunde. Darüber hinaus wurde eine anatomische Zuordnung der anreichernden Regionen ermöglicht (99, 101).

## **2.3 Semiquantitative Messung der PSMA-Expression und der Densität der Knochenmetastasen**

Zur Bildanalyse und –auswertung wurde die Software OsiriX MD Version 6.5 (Pixmeo SARL, Schweiz) verwendet. Die semiquantitative Messung der PSMA-Expression erfolgt über SUV-Werte (*standardized uptake value*). Der SUV ist definiert als das Verhältnis zwischen der lokalen Konzentration der Radioaktivität [Bq/ml] geteilt durch die injizierte Dosis an Radioaktivität normiert auf die Körpermasse in Gramm [Bq/g] (94).

Durch manuelles Platzieren eines VOI (volume of interest) über eine Knochenläsion, welche zuvor visuell identifiziert wurde, wird der  $SUV_{max}$ -Wert, der größte SUV-Wert eines Voxels in der gemessenen Region, gewonnen. Für die Sollgröße der VOIs wurde ein Durchmesser von 25 mm festgelegt, die bei kleineren Strukturen gegebenenfalls angepasst wurde (94).

Um die Densität der Knochenherde in der CT zu ermitteln, wird eine Ellipse mit einem Durchmesser von ca. 6,5 mm erzeugt, in welcher der Mittelwert der *Hounsfield Units* (HU) der CT-Pixel ( $HU_{mean}$ ) gemessen wurde. Diese Ellipse wird an die Position des  $SUV_{max}$  innerhalb der VOI gesetzt.

Zeigt sich ein Herd nur in der CT und nicht in der PET, wird zuerst die Ellipse an die Stelle des größten  $HU_{mean}$  positioniert und anschließend zur SUV-Messung eine VOI mit dem Durchmesser von ca. 10 mm darüber gelegt (94).

Zusätzlich wird eine VOI (Durchmesser: ca. 20 mm) im dritten Lendenwirbelkörper (LWK3) definiert, um einen normalen Hintergrund-SUV<sub>max</sub> im Skelett als Referenzwert zu erhalten. Diese VOI sollte die Ränder des Wirbelkörpers im axialen Schnittbild nicht überschreiten. Noch dazu wird auch hier eine Ellipse an die Position des höchsten SUV<sub>max</sub> innerhalb dieser VOI platziert, um einen HU-Referenzwert für die CT-Densität im Skelettsystem zu erzielen. Befindet sich eine Knochenmetastase in LWK3, dient LWK4, sofern nicht betroffen, für die Messung der Referenzwerte. Ist auch hier eine Metastase, wird LWK5 verwendet. Ist kein Wirbelkörper metastasenfrei, wird das Trochanter-Massiv verwendet.

Durch diese jeweils speziell vorgegebene Positionierung von VOI und Ellipse soll eine hohe Reproduzierbarkeit der Messungen gewährleistet werden.

Eine weitere VOI mit einem Durchmesser von 1,9 cm – 2,1 cm wird über die Aorta ascendens gelegt, eine VOI mit dem Durchmesser von ca. 1 cm über die Aorta descendens kurz vor der Bifurcation. Anschließend werden das Volumen der VOI, SUV<sub>mean</sub> und die Standardabweichung des SUV in diesen VOIs notiert sowie ein Vermerk, ob das Gewebe oder

Lymphknoten in unmittelbarer Nähe eine vermehrte Ga-68-PSMA-11-Anreicherung als Zeichen von Malignität aufweisen.

## **2.4 Analyse und Interpretation der PET- und CT-Bilder**

Um die gefundenen Knochenläsionen bezüglich ihrer Lokalisation zu strukturieren, wurde zur anatomischen Analyse das Skelettsystem in die neun anatomische Regionen Halswirbelsäule, obere Brustwirbelsäule (T1-T6), untere Brustwirbelsäule (T7-T12), Lendenwirbelsäule, Rippen und Sternum, Becken (mit Os sacrum), obere Extremität, untere Extremität und anderes (Scapula, Clavicula, Schädelknochen) unterteilt.

Befanden sich bei einem Patienten in einer einzelnen Region mehrere Knochenläsionen, wurde die dominante Läsion über den höchsten  $SUV_{max}$  definiert und ausgewertet. Falls in einer Region eine Läsion in der CT, nicht aber in der PET gefunden wurde, wurde die dominante Läsion über den höchsten  $HU_{mean}$  definiert und ausgewertet. Hatten Patienten in einer einzigen anatomischen Region mehrere Metastasen, wurde zusätzlich notiert, ob eine, zwei oder mehr als zwei Metastasen vorhanden waren.

### PET-Auswertung

Jeder Knochenherd mit einem auffällig erhöhten  $SUV_{max}$ , der mindestens höher als der Patienten-individuelle Referenz- $SUV_{max}$  im Knochen sein musste, wurde erfasst und als *benigne*, *maligne* oder *zweifelhaft* gewertet. War der gemessene  $SUV_{max}$  kleiner als der Referenz- $SUV_{max}$ , wurde die Läsion als PET-negativ beurteilt.

Bei Lokalisation direkt an Gelenken oder bei intervertebraler Lage sowie bei Frakturen oder bei der Detektion von korrelierenden degenerativen Veränderungen in der CT wurden die Herde als *benigne* kategorisiert. Die Herde wurden als *maligne* eingestuft bei deutlich erhöhter PSMA-Expression in intramedullären Regionen oder falls sich im CT korrelierende lytische, sklerotische oder gemischt lytisch-sklerotische Veränderungen zeigten. Falls die Knochenläsion keiner der genannten Kategorien zugeordnet werden konnte, wurde sie als *zweifelhaft* eingestuft (94).

### CT-Auswertung

Jeder abgebildete Knochenherd wurde ausgehend von charakteristischen morphologischen Veränderungen in der CT einer der drei Kategorien *sklerotisch*, erkennbar durch erhöhte Knochendensität, *lytisch*, sichtbar durch reduzierte Knochendensität und aufgelöstes

Knochengewebe, oder *gemischt lytisch-sklerotisch* zugeordnet. Bei Vorliegen eines PET-positiven Herdes, der in der CT nicht zu detektieren ist, wurde *CT-negativ* als weitere CT-Kategorie verwendet.

Anschließend erfolgte für die CT die Interpretation eines Herdes als *benigne*, *maligne* oder *zweifelhaft*. Malignität wurde angeführt bei deutlich erhöhter oder reduzierter Knochendensität oder malignem Erscheinungsbild, während bei degenerativen Knochenveränderungen die Klassifizierung als *benigne* gewählt wurde. Falls keine eindeutige Entscheidung möglich war, wurde die Knochenläsion als *zweifelhaft* vermerkt. Wurde eine Läsion als *CT-negativ* kategorisiert, kann keine Interpretation erfolgen und sie wurde als *negativ* gewertet (94).

Zur abschließenden Dignitätsbeurteilung eines fraglichen Knochenherdes wurde nach Analyse von PET- und CT-Bild folgendes Schema angewandt: Wurde mindestens einmal, also entweder bei PET- oder CT-Bild, die Interpretation als *maligne* gewählt, so wurde die Knochenmetastase als insgesamt *maligne* gewertet, auch falls die jeweils andere Technik (PET oder CT) nur eine Einschätzung als *zweifelhaft* oder *negativ* zuließ.

Wurde mindestens einmal die Interpretation als *benigne* gewählt, so wurde der Knochenherd auch bei einem *zweifelhaften* oder PET- bzw. CT-*negativen* Befund im jeweils anderen Bild als *benigne* gewertet.

Falls eine fragliche Knochenläsion sowohl in der PET als auch CT als *maligne* bzw. *benigne* interpretiert wurde, so war die Endbewertung auch *maligne* bzw. *benigne*.

Für alle anderen Kombinationen aus PET- und CT-Interpretation, also PET- bzw. CT-*zweifelhaft* und -*negativ*, ergab sich die Endbewertung *zweifelhaft*.

## **2.5 Statistische Analyse**

Zur statistischen Analyse wurde das Programm IBM SPSS Statistics Version 23 (IBM, Armonk, USA) verwendet. Kontinuierliche Werte wurden dazu als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben, Median und Interquartilsabstand (IQR) ebenfalls erfasst. Die Signifikanz von Unterschieden der Werte verschiedener Subgruppen wurde mittels t-Test oder Mann-Whitney-U-Test überprüft, die Korrelation von  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  in Läsionen anhand der Korrelationskoeffizienten  $r$  nach Pearson (als intervallskalierte Merkmale) sowie als Spearman'sche Rang-Korrelation untersucht. Die Interpretation der Korrelationsstärke erfolgte über den Korrelationskoeffizienten  $r$  nach Pearson anhand der Einteilung von Cohen (102), wonach ein Korrelationskoeffizient  $r$  bei 0,10 einem schwachen,  $r$  bei 0,30 einem mittleren und

$r$  bei 0,50 einem starken Effekt entspricht. Für die Darstellung der Anpassungsgüte der Regressionsgeraden in den Streudiagrammen wurde das Bestimmtheitsmaß  $r^2$  angegeben. Zum visuellen Überblick über die Häufigkeitsverteilung in relevanten Subgruppen wurden Histogramme angefertigt. Die Annäherung von schiefverteilten Daten an eine Normalverteilung erfolgte durch Logarithmieren. p-Werte unter 0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patienten-bezogene Analyse

Das Alter der 80 analysierten Patienten betrug im Mittel  $71 \pm 8$  Jahre (Spannweite 53-86 Jahre) bei einem Körpergewicht von  $85 \pm 13$  kg und einer Körpergröße von  $176 \pm 6$  cm. Bei Zuweisung lag der PSA-Wert (bekannt für 75 Patienten) im Mittel bei  $54,3 \pm 212,4$  ng/ml (Spannweite 0,09-1678 ng/ml, Median 5,3 ng/ml). Die Zuweisung zur Ga-68-PSMA-11-PET/CT-Untersuchung erfolgte aus folgenden, sich teilweise überschneidenden Indikationen (Tabelle 1):

Tabelle 1: Indikationen der Ga-68-PSMA-11-PET/CT

| Indikation:                                 | Anzahl an Patienten: |
|---|----------------------|
| V.a. Prostatakarzinom-Rezidiv               | 62                   |
| Verlaufskontrolle/Therapiekontrolle         | 11                   |
| Staging/Restaging vor systemischer Therapie | 10                   |

Der initiale Gleason-Score (bekannt für n=46) lag im Median bei 8 (Spannweite 4-10), bei 34 Patienten war der Gleason-Score nicht bekannt. Bei 25 Patienten war das Prostatakarzinom durch eine Biopsie gesichert, bei einem Patienten gab es bei negativem Biopsie-Ergebnis keine Diagnosesicherung, ebenso in einem Fall ohne Biopsie. Zu den restlichen Patienten lag keine Information bezüglich einer Biopsie vor.

Die Vorbehandlung bestand bei 55 von 80 Patienten (69%) aus einer Operation (51 radikale Prostatektomien [RPE], 4 transurethrale Resektionen der Prostata [TURP]). Eine Hormontherapie erfolgte bei  $45/80 = 56\%$  der Patienten (10 neoadjuvant, 24 adjuvant, 5 neoadjuvant und adjuvant, 6 ohne bekannte Indikation), davon zum Zeitpunkt der PET/CT-Untersuchung bei 30 der 45 Patienten, zumeist mit Bicalutamid, Abirateron oder Leuprorelin. Bei Patienten mit Hormontherapie war der PET/CT-Untersuchung in 6 Fällen zusätzlich eine Chemotherapie mit Docetaxel oder Cabazitaxel (5 adjuvant, 1 neoadjuvant) vorausgegangen (bereits abgeschlossen bei 3 Patienten).

Bei  $47/80 = 59\%$  der Patienten war die Prostata vorbestrahlt (41 perkutane Strahlentherapien mit Photonen, 4 Brachytherapien, 2 Protonentherapien). Bei  $15/80 = 19\%$  der Patienten waren Knochenmetastasen bestrahlt worden. Eine nuklearmedizinische Vorbehandlung mit Radium-223-Dichlorid wegen schmerzhafter Knochenmetastasen hatten 4 Patienten.

Bei  $8/80 = 10\%$  der Patienten kam ein Bisphosphonat (Zoledronat, Handelsname Zometa) als Vorbehandlung zum Einsatz,  $8/80 = 10\%$  der Patienten erhielten Denosumab (Handelsname Xgeva), davon 5 Patienten noch zum Zeitpunkt der PET/CT-Untersuchung.

Die für die Ga-68-PSMA-11-PET/CT applizierte Aktivität lag bei  $125 \pm 29$  MBq (Spannweite 75-231 MBq, Median 125 MBq), also  $1,5 \pm 0,4$  MBq pro Kilogramm Körpergewicht.

### **3.2 Referenzwerte im gesunden Knochen**

Die im gesunden Knochen gemessenen Referenz-SUV<sub>max</sub>-Werte reichten von 1,0 bis 5,6. Der mittlere SUV<sub>max</sub> lag bei  $2,2 \pm 0,9$ , der Median bei 2,1. Bei der Referenzwertanalyse des mittleren Hounsfield Units-Werts (HU<sub>mean</sub>) bezifferte sich der arithmetische Mittelwert auf  $141 \pm 114$ , der Median auf 122. Kleinster gemessener HU<sub>mean</sub>-Wert war 13, der größte 970.

### **3.3 Läsionen-basierte Analyse**

#### **3.3.1 Anatomische Verteilung aller detektierten Knochenläsionen**

Bei den 80 in diese Studie aufgenommenen Patienten wurden insgesamt 261 Knochenläsionen in der PET/CT-Untersuchung detektiert. Das macht im Schnitt 3,26 Läsionen pro Patient.

Die 261 analysierten Knochenläsionen verteilten sich wie folgt auf die anatomischen Regionen:

*Tabelle 2: Anatomische Verteilung der 261 in der PET/CT detektierten Knochenläsionen*

| Anatomische Region                      | Häufigkeit | Prozent |
|---|------------|---------|
| zervikale Wirbelsäule (C1-C7)           | 17         | 6,5     |
| obere thorakale Wirbelsäule (Th1-Th6)   | 26         | 10,0    |
| untere thorakale Wirbelsäule (Th7-Th12) | 32         | 12,3    |
| lumbale Wirbelsäule (L1-L5)             | 43         | 16,5    |
| Rippen und Sternum                      | 43         | 16,5    |
| Pelvis                                  | 52         | 19,9    |
| obere Extremität                        | 9          | 3,4     |
| untere Extremität                       | 17         | 6,5     |
| Andere Lokalisationen                   | 22         | 8,4     |
| Gesamt                                  | 261        | 100,0   |

Am häufigsten wurden fragliche Knochenherde im Becken (52 Fälle, 19,9%) gefunden, gefolgt von lumbaler Wirbelsäule sowie der anatomischen Region „Rippen und Sternum“ mit je 43 Fällen (16,5 %). Auch in der restlichen Wirbelsäule wurden viele fragliche Knochenläsionen detektiert (Halswirbelsäule 17 Knochenläsionen=6,5%, obere Brustwirbelsäule 26 Knochenläsionen=10,0%, untere Brustwirbelsäule 32 Knochenläsionen=12,3%). Für die obere Extremität wurden 9 Fälle (3,4%), für die untere Extremität 17 Fälle (6,5%) verzeichnet. 8,4% aller detektierten Knochenläsionen wurden in anderen anatomischen Regionen (z.B. Scapula) festgestellt (Tabelle 2).

### 3.3.2 Dignitätsbeurteilung der Knochenherde

Zur Beurteilung der Dignität wurden alle gefundenen Knochenläsionen bezüglich ihrer radioaktiven Speicherung des Ga-68-PSMA-11 sowie ihrer Knochendensität und Morphologie untersucht:

Tabelle 3:  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  aller 261 detektierten Knochenläsionen

|                    |     | $SUV_{max}$ | $HU_{mean}$ |
|--------------------|-----|-------------|-------------|
| Mittelwert         |     | 12,3        | 441         |
| Median             |     | 7,3         | 364         |
| Standardabweichung |     | 15,3        | 280         |
| Minimum            |     | 0,0         | 29          |
| Maximum            |     | 156,7       | 1456        |
| Perzentile         | 25% | 3,0         | 227         |
|                    | 50% | 7,3         | 364         |
|                    | 75% | 17,2        | 623         |

Der mittlere  $SUV_{max}$  aller 261 detektierten Knochenläsionen betrug  $12,3 \pm 15,3$  bei einer Spannweite von 0,0 bis 156,7, der Median betrug 7,3. Der mittlere  $HU_{mean}$  lag bei  $441 \pm 280$ , der Median bei 364. Kleinster gemessener  $HU_{mean}$  war 29, größter 1456 (Tabelle 3).

Die Analyse der Knochenherde wurde sowohl für das PET-Bild als auch für das CT-Bild gemacht:

In der PET wurden 175 von 261 (67,1%) der fraglichen Knochenläsionen als maligne interpretiert. Neun von 261 (3,5%) Herden wurden als benigne, 15 von 261 (5,8%) als zweifelhaft in der PET kategorisiert. 62 der 261 (23,8%) in der Studie analysierten Läsionen waren in der PET nicht zu detektieren und wurden der Kategorie *PET-negativ* zugeordnet. Diese Läsionen wurden in der CT entdeckt und ausgewertet.

Bei der Analyse des CT-Bildes erfolgte zunächst die morphologische Kategorisierung der fraglichen Knochenherde, anschließend die Dignitätsbeurteilung.

Von 261 insgesamt verzeichneten Läsionen zeigten sich 192 in der CT, davon 162 sklerotisch (62,1%), neun lytisch (3,5%) und 21 gemischt lytisch-sklerotisch (8,1%). 69 Knochenherde (26,4%) waren nicht in der CT, sondern nur in der PET zu erkennen. Diese wurden als CT-negativ eingestuft.

Nach Kategorisierung erfolgte die Interpretation der Knochenherde. Von den 192 in der CT detektierten Herden wurden 157 (81,8%) als maligne, 18 als benigne (9,4%) und 17 als zweifelhaft (8,9%) interpretiert.

Basierend auf dem Zusammenschluss des PET- und CT-Befundes wurden beim „final clinical staging“, der Endbewertung der 261 Knochenherde, 213 (81,6%) als maligne und 25 (9,6%) Knochenläsionen als benigne gewertet. 23 (8,8%) Knochenläsionen konnten weder eindeutig als maligne oder benigne eingeordnet werden und wurden als zweifelhaft vermerkt (Abbildung 1).

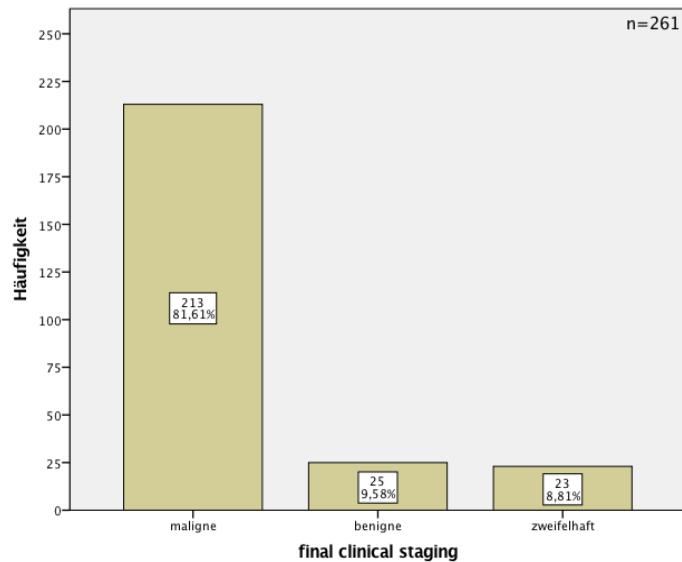


Abbildung 1: Häufigkeitsverteilung der Einordnung aller fraglichen Knochenherde, n=261

### 3.3.3 Verteilung und SUV-/HU-Betrachtung aller Knochenmetastasen

Die 213 malignen Knochenherde verteilten sich auf 64 Patienten (80,0%) der insgesamt 80 in dieser Studie aufgenommenen Patienten. Bei jeweils acht Patienten (10,0%) wurden keine Knochenmetastasen, sondern nur benigne Knochenveränderungen gefunden bzw. zweifelhafte Knochenherde verzeichnet. Von den 64 Patienten mit Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms ließen sich bei 22 (34,4%) nur in einer einzigen anatomischen Region Knochenmetastasen auffinden, was der größten Subgruppe entspricht, gefolgt von 15 Patienten (23,4%) mit Knochenmetastasen in zwei Regionen und sieben Patienten (10,9%) mit Knochenmetastasen in drei Regionen. Nur wenig Patienten in dieser Studie hatten Knochenmetastasen in vier (1,6%) bzw. fünf (3,1%) Regionen. Bei einer ausgeprägten Knochenmetastasierung mit Knochenmetastasen in sieben, acht oder neun der definierten anatomischen Regionen stieg die Patientenzahl wieder etwas an (Tabelle 4).

Tabelle 4: Anzahl an Patienten mit Metastasen in mehreren anatomischen Regionen

| Anzahl an Patienten mit Metastasen in ... | Häufigkeit | Prozent |
|---|------------|---------|
| ... 1 Region                              | 22         | 27,5    |
| ... 2 Regionen                            | 15         | 18,8    |
| ... 3 Regionen                            | 7          | 8,8     |
| ... 4 Regionen                            | 1          | 1,3     |
| ... 5 Regionen                            | 2          | 2,5     |
| ... 6 Regionen                            | 4          | 5,0     |
| ... 7 Regionen                            | 6          | 7,5     |
| ... 8 Regionen                            | 3          | 3,8     |
| ... 9 Regionen                            | 4          | 5,0     |
| Gesamt                                    | 64         | 80,0    |
| keine Region mit Metastasen               | 16         | 20,0    |

Fasst man mehrere Subgruppen zusammen, entstehen drei Patientenkollektive: 45 von 64 (70,3%) Patienten mit Knochenmetastasen zeigten diese in bis zu maximal vier anatomischen Regionen, 15 (23,4%) Patienten in fünf bis acht Körperregionen und 4 (6,3%) Patienten zeigten eine generalisierte Knochenmetastasierung in alle neun Regionen.

Manche Patienten hatten in einer einzigen anatomischen Region mehrere Knochenmetastasen. Bei insgesamt 213 ausgewerteten, malignen Knochenherden waren in 74 Fällen (34,7%) nur eine Metastase, in 22 Fällen (10,3%) zwei Metastasen und in 117 Fällen (54,9%) mehr als zwei Metastasen pro Körperregion anzufinden. Dies ergibt zusammengerechnet eine Gesamtanzahl von mindestens 469 Knochenmetastasen in dieser Studie.

Die meisten Knochenmetastasen ließen sich im Becken (43 von 213 = 20,2%) auffinden, gefolgt von Rippen und Sternum mit 38 (17,8%) und lumbaler Wirbelsäule mit 28 (13,1%) Knochenmetastasen. Weitere zahlreiche maligne Knochenherde wurden in der restlichen Wirbelsäule entdeckt. In die Knochen der Extremitäten streuten nur wenige Prostatakarzinome. Der mittlere  $SUV_{max}$  aller 213 in dieser Studie analysierten Knochenmetastasen betrug  $14,4 \pm 16,2$ . Der Median lag bei 10,2 bei einer IQR von 16,2. Der mittlere  $HU_{mean}$  lag bei  $436 \pm 273$ , der Median bei 351 (Tabelle 5). Im Vergleich zu den Referenzwerten im gesunden Knochen zeigte sich ein 6,47-fach größerer Mittelwert des  $SUV_{max}$  und ein 3,09-fach größerer Mittelwert des  $HU_{mean}$  bei den Knochenmetastasen.

Tabelle 5:  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  der Knochenmetastasen, n=213

|                    | $SUV_{max}$ | $HU_{mean}$ |
|--------------------|-------------|-------------|
| Mittelwert         | 14,4        | 436         |
| Median             | 10,2        | 351         |
| Standardabweichung | 16,2        | 273         |
| Minimum            | 0,0         | 29          |
| Maximum            | 156,7       | 1186        |
| Perzentile         | 25%         | 4,0         |
|                    | 50%         | 10,2        |
|                    | 75%         | 20,2        |
|                    |             | 611         |

Die  $SUV_{max}$ -Werte der 213 Knochenmetastasen zeigten sich schiefverteilt (Abbildung 2); durch Logarithmieren gelang eine Annäherung an eine Normalverteilung (Abbildung 3). Die  $HU_{mean}$ -Werte waren ebenfalls schiefverteilt, eine Annäherung an eine Normalverteilung durch Logarithmieren gelang nicht (Abbildung 4).

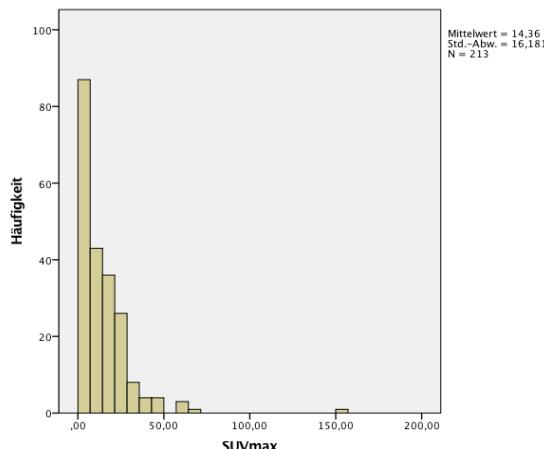


Abbildung 2: Verteilung der  $SUV_{max}$ -Werte der Knochenmetastasen, n=213

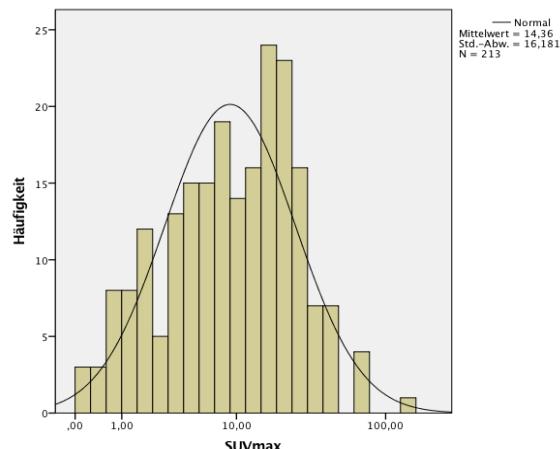


Abbildung 3: Verteilung der  $SUV_{max}$ -Werte der Knochenmetastasen mit logarithmierter x-Achse, n=213

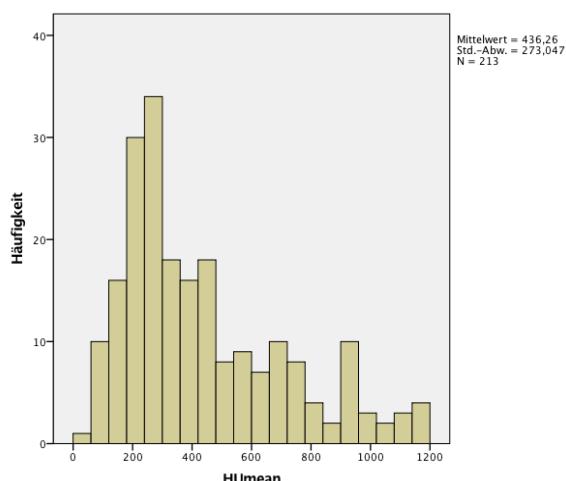


Abbildung 4: Verteilung der  $HU_{mean}$ -Werte der Knochenmetastasen, n=213

Von 213 Knochenmetastasen wurden 175 (82,2%) in der PET detektiert und als maligne gewertet (= PET-positive Knochenmetastasen). 37 (17,4%) Knochenmetastasen waren nur in der CT zu erkennen ohne PET-Korrelat (= PET-negative Knochenmetastasen). In einem einzigen Fall wurde ein Knochenherd in der PET als zweifelhaft bewertet. Aufgrund des zweifelhaften PET-Befundes wurde diese Metastase aus weiteren Subgruppenanalysen ausgeschlossen.

### 3.3.4 Analyse der PET-positiven Knochenmetastasen

Der mittlere  $SUV_{max}$  aller 175 PET-positiven, malignen Knochenherde betrug  $17,2 \pm 16,5$ , der Median lag bei 13,9 mit einem Interquartilsabstand von 16,1. Kleinster gemessener  $SUV_{max}$  war 2,5, der Größte 156,7. Die  $HU_{mean}$ -Werte reichten von 29 bis 1113 und ergaben einen mittleren  $HU_{mean}$  von  $368 \pm 217$  und einen Median von 296. Im Vergleich zu den Referenzwerten lag ein 7,74-facher größerer mittlerer  $SUV_{max}$  und ein 2,60-fach größerer mittlerer  $HU_{mean}$  vor. Von 175 PET-positiven, malignen Knochenherden wurden 100 (57,1%) in der CT als sklerotisch, 7 (4,0%) als lytisch und 16 (9,1%) als gemischt lytisch-sklerotisch (= mixed) gewertet. 29,7% der PET-positiven Knochenmetastasen wurden in der CT nicht entdeckt und deshalb als CT-negativ eingestuft (Abbildung 5).

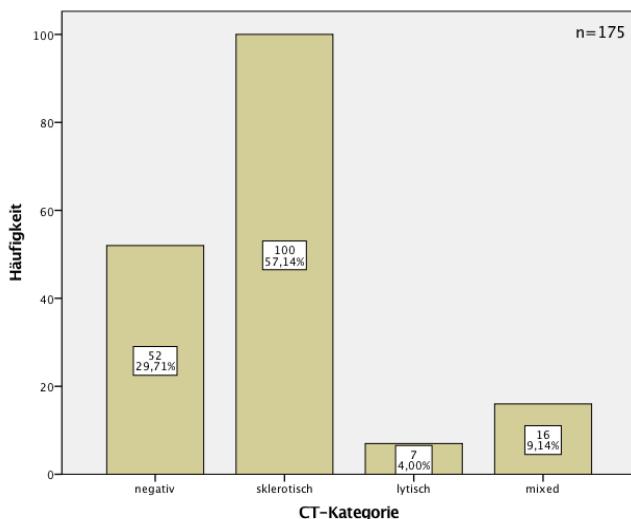


Abbildung 5: CT-Morphologie der PET-positiven Knochenmetastasen, n=175

Die meisten PET-positiven, malignen Knochenherde befanden sich in Becken ( $36/175=20,6\%$ ) und Rippen und Sternum ( $29/175=16,6\%$ ) und waren häufig sklerotischer Natur. Auch in der gesamten Wirbelsäule zeigten sich viele maligne, PET-positive Läsionen. Viele dieser Läsionen waren sklerotisch, einige ohne Veränderungen in der CT. So waren in der Region

*obere thorakale Wirbelsäule* mit neun von 20 fast die Hälfte der detektierten PET-positiven Knochenläsionen in der CT nicht zu finden (Tabelle 6).

Tabelle 6: Anatomische Verteilung der PET-positiven Knochenmetastasen nach CT-Morphologie, n=175

| Anatomische Region                      | CT-Kategorie |         |       |         |        |
|---|--------------|---------|-------|---------|--------|
|   | sklerotisch  | lytisch | mixed | negativ | Gesamt |
| zervikale Wirbelsäule (C1-C7)           | 7            | 0       | 1     | 6       | 14     |
| obere thorakale Wirbelsäule (Th1-Th6)   | 11           | 0       | 0     | 9       | 20     |
| untere thorakale Wirbelsäule (Th7-Th12) | 10           | 1       | 4     | 5       | 20     |
| lumbale Wirbelsäule (L1-L5)             | 14           | 0       | 1     | 9       | 24     |
| Rippen und Sternum                      | 20           | 1       | 3     | 5       | 29     |
| Pelvis                                  | 22           | 3       | 6     | 5       | 36     |
| obere Extremität                        | 4            | 0       | 0     | 2       | 6      |
| untere Extremität                       | 3            | 1       | 1     | 3       | 8      |
| Andere Lokalisationen                   | 9            | 1       | 0     | 8       | 18     |
| Gesamt                                  | 100          | 7       | 16    | 52      | 175    |

### Sklerotische, PET-positive Knochenmetastasen

Die 100 sklerotischen, PET-positiven Knochenmetastasen zeigten einen mittleren SUV<sub>max</sub> von  $15,7 \pm 12,1$ , der Median lag bei 13,1 mit einer IQR von 15,4. Die SUV<sub>max</sub>-Werte reichten von 2,5 bis 63,1. Bei der Untersuchung der Knochenmineralisation der sklerotischen, PET-positiven Knochenmetastasen wurde ein mittlerer HU<sub>mean</sub> von  $440 \pm 225$  und ein Median von 397 bei einer IQR von 321 erhoben. Die HU<sub>mean</sub>-Werte erstreckten sich von 29 bis 1113.

Abbildung 6 zeigt eine sklerotische, PET-positive Knochenmetastase im linken Os ilium (HU<sub>mean</sub> 732) im Axialschnitt. Die Läsion zeigt eine intensive Mehrspeicherung in der Ga-68-PSMA-11-PET (SUV<sub>max</sub> 10,7). Sowohl durch die PET als auch durch die CT konnte dieser Herd identifiziert werden.

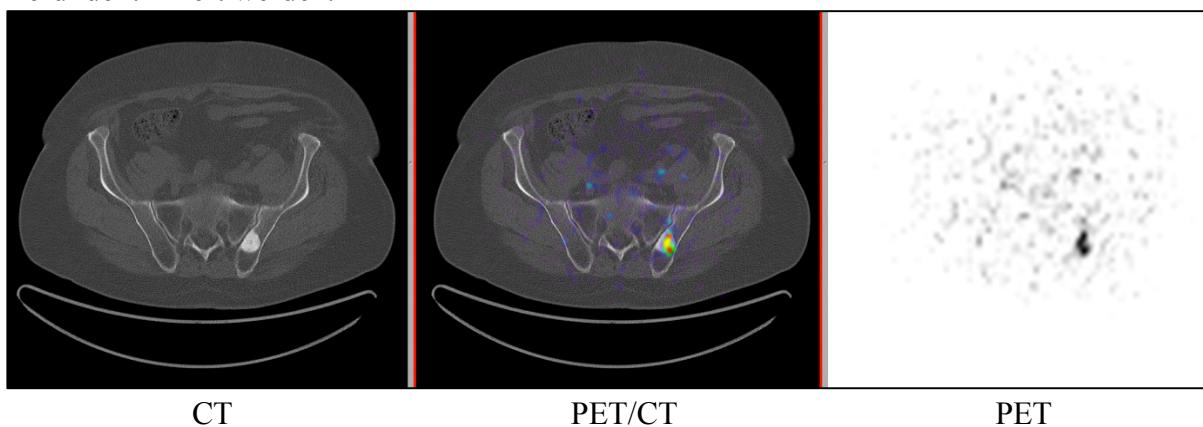


Abbildung 6: Fokale sklerotische, PET-positive Knochenmetastase im linken Os ilium. Axialschnitt.

### Lytische, PET-positive Knochenmetastasen

Die sieben lytischen, PET-positiven Knochenläsionen wiesen SUV<sub>max</sub>-Werte im Bereich von 4,8 bis 64,2 auf, mit einem mittleren SUV<sub>max</sub> von  $23,6 \pm 20,6$  und einem Median von 25,7 bei einer IQR von 22,2. Die lytischen, PET-positiven Knochenmetastasen zeigten eine höhere Aufnahme des Radionuklids als die sklerotischen, PET-positiven (mittlerer SUV<sub>max</sub> 23,6±20,6 vs. 15,7±12,1). Der Unterschied war nicht signifikant (Mann-Whitney-Test: p=0,284; t-Test: p=0,114).

Bei der Untersuchung der Knochenmineralisation der lytischen, PET-positiven Knochenmetastasen ergab sich ein mittlerer HU<sub>mean</sub> von  $182 \pm 78$ , der Median bemaß sich auf 208 bei einer IQR von 144. Die Wertemenge reichte von 86 bis 294. Im Vergleich zu den sklerotischen, PET-positiven Knochenmetastasen ergab sich bei den lytischen, PET-positiven Knochenherden ein niedrigerer, mittlerer HU<sub>mean</sub> ( $182 \pm 78$  vs.  $440 \pm 225$ ). Beim Mann-Whitney-Test stellte sich ein signikanter Unterschied (p<0,01) heraus.

Abbildung 7 zeigt eine lytische, PET-positive Knochenmetastase im linken Os ilium im Axialschnitt. Diese Läsion weist eine hohe Ga-68-PSMA-11-Speicherung (SUV<sub>max</sub> 64,2) auf, morphologisch zeigt sich eine lytische, aufgelöste Knochenstruktur (HU<sub>mean</sub> 294). Auch im rechten Os ilium ergibt sich der Verdacht auf eine Knochenmetastase: Während die Ga-68-PSMA-11-PET eine fokale Läsion offenbart, fällt die Detektion mittels CT alleine schwer. Es zeigen sich allenfalls diskrete lytische bis gar keine morphologischen Veränderungen des Knochens.

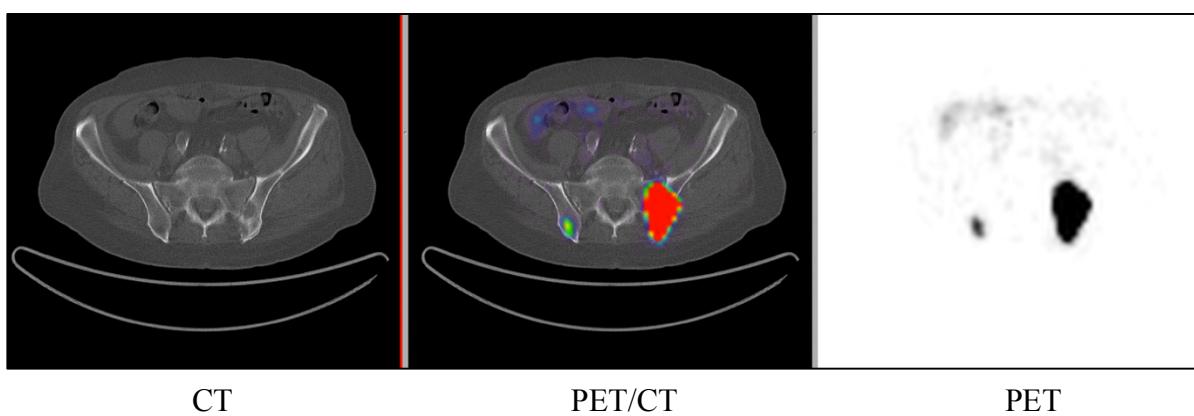


Abbildung 7: Fokale lytische, PET-positive Knochenmetastase im linken Os ilium. Axialschnitt.

### Gemischt lytisch-sklerotische, PET-positive Knochenmetastasen

Die Aufnahme des Radionuklids in die 16 gemischt lytisch-sklerotischen, PET-positiven Knochenmetastasen ergab einen mittleren SUV<sub>max</sub> von  $22,0 \pm 18,9$ , der Median bezifferte sich auf 16,5 bei einer IQR von 30,1. Kleinster erhobener Wert war 4,0, größter 68,6. Somit lag der

mittlere  $SUV_{max}$  der gemischt lytisch-sklerotischen, PET-positiven Knochenmetastasen ( $22,0 \pm 18,9$ ) höher als bei den sklerotischen Knochenläsionen ( $15,7 \pm 12,1$ ;  $p=0,266$ ) und ein wenig niedriger als bei den lytischen ( $23,6 \pm 20,6$ ;  $p=0,738$ ). Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Der mittlere  $HU_{mean}$  der gemischt lytisch-sklerotischen, PET-positiven Knochenmetastasen lag bei  $342 \pm 167$ , der Median bei 296 mit einer IQR von 157. Die Werte reichten von 149 bis zu 798. Die mittlere Knochendensität in dieser Subgruppe war somit geringer als bei den sklerotischen Knochenmetastasen (mittlerer  $HU_{mean}$   $440 \pm 225$ ) und größer als bei den lytischen (mittlerer  $HU_{mean}$   $182 \pm 78$ ). Zwischen lytischen, PET-positiven und gemischt lytisch-sklerotischen, PET-positiven Knochenmetastasen zeigte sich im Mann-Whitney-Test ein signifikanter Unterschied ( $p<0,01$ ).

Abbildung 8 zeigt eine gemischt lytisch-sklerotische Knochenmetastase in der achten Rippe rechts im Axialschnitt. Diese Läsion weist eine intensive Ga-68-PSMA-11-Speicherung mit einem  $SUV_{max}$  von 48,1 auf. In der CT fällt im medialen Anteil der Läsion eine aufgelöste Knochenstruktur auf, während der Knochen im lateralen Anteil verdichtet erscheint. Es ergibt sich das Bild einer gemischt lytisch-sklerotischen Knochenmetastase ( $HU_{mean}$  239).

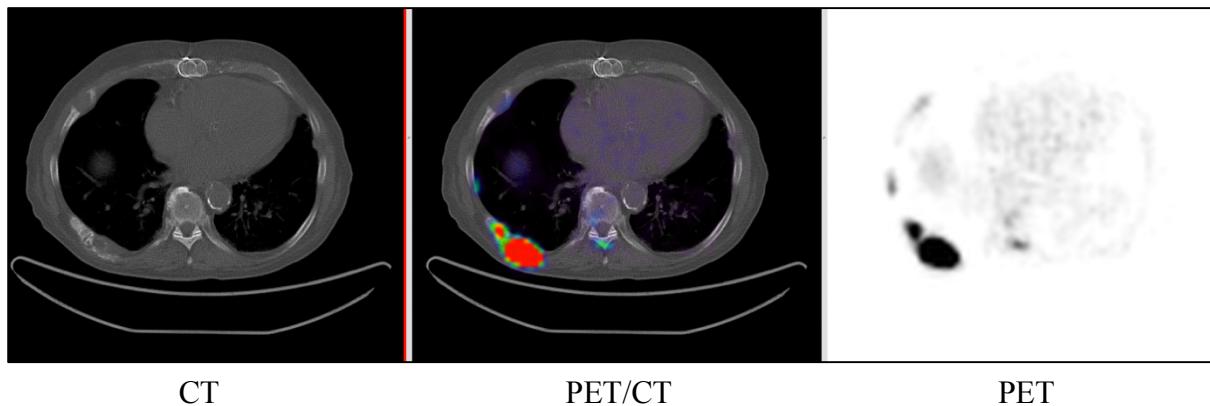


Abbildung 8: Gemischt lytisch-sklerotische Knochenmetastase in der achten Rippe rechts. Axialschnitt.

#### CT-negative, PET-positive Knochenmetastasen

Die 52 PET-positiven Knochenmetastasen ohne morphologisches CT-Korrelat hatten einen mittleren  $SUV_{max}$  von  $17,8 \pm 21,9$ , der Median betrug 13,8 bei einer IQR von 14,9. Die Werte reichten von 3,0 bis 156,7. Der mittlere  $SUV_{max}$  lag somit ein wenig höher als der der sklerotischen Knochenläsionen ( $15,7 \pm 12,1$ ;  $p=0,698$ ) und niedriger als der der lytischen ( $23,6 \pm 20,6$ ;  $p=0,337$ ) und der gemischt lytisch-sklerotischen ( $22,0 \pm 18,9$ ;  $p=0,525$ ). Signifikante Unterschiede wurden nicht registriert.

Die mittlere Knochendensität der Läsionen ohne CT-Korrelat ergab einen mittleren  $HU_{mean}$  von

$262 \pm 165$  und Median von 222 mit einer IQR von 137. Die Wertemenge reichte von 62 bis 948. Im Vergleich zu den anderen Subgruppen war der mittlere  $HU_{mean}$  von  $262 \pm 165$  kleiner als der der sklerotischen ( $440 \pm 225$ ) und der gemischt lytisch-sklerotischen ( $342 \pm 167$ ), aber größer als der der lytischen Knochenläsionen ( $182 \pm 78$ ). Es zeigten sich signifikante Unterschiede des mittleren  $HU_{mean}$  zwischen sklerotischen und CT-negativen Knochenmetastasen (t-Test und Mann-Whitney-Test:  $p < 0,01$ ) sowie zwischen gemischt lytisch-sklerotischen und CT-negativen Knochenherde (Mann-Whitney-Test:  $p < 0,05$ ).

Abbildung 9 präsentiert den Fall einer Knochenmetastase, welche nur in der Ga-68-PSMA-11-PET in Erscheinung trat (=CT-negativ, PET-positiv). Der  $SUV_{max}$  der Läsion betrug 17,9. Eine Detektion durch die CT alleine war nicht möglich, es zeigten sich keine morphologischen Auffälligkeiten ( $HU_{mean}$  282).

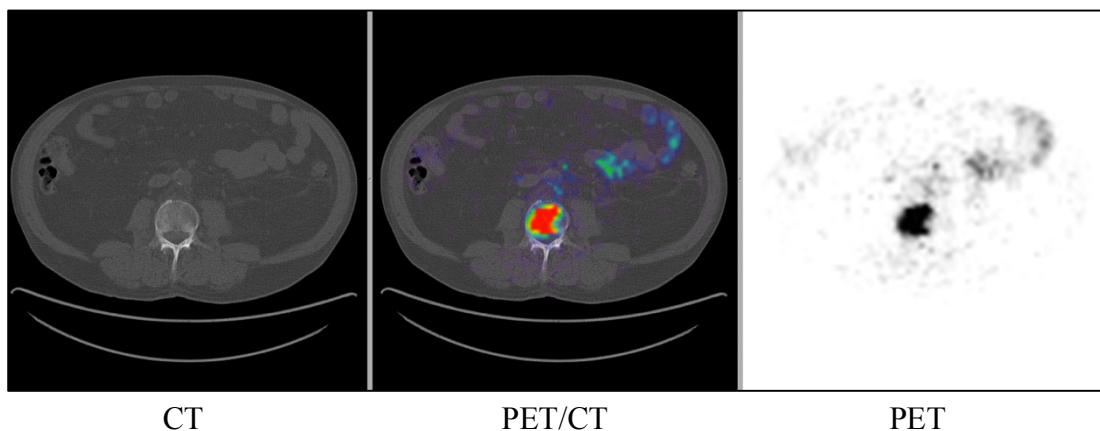


Abbildung 9: CT-negative, PET-positive Knochenmetastase im dritten Lendenwirbelkörper. Axialschnitt.

Abbildung 10 zeigt Boxplots zu den  $SUV_{max}$ -Werten der je nach CT-Morphologie verschiedenen Arten von PET-positiven Knochenmetastasen. Signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen ergaben sich nicht.

Abbildung 11 zeigt Boxplots zu den  $HU_{mean}$ -Werten der je nach CT-Morphologie verschiedenen Arten von PET-positiven Knochenmetastasen. Es zeigten sich die eingezeichneten, signifikanten Unterschiede zwischen sklerotischen und lytischen, zwischen sklerotischen und CT-negativen Herden sowie zwischen lytischen und gemischt lytisch-sklerotischen und zwischen gemischt lytisch-sklerotischen und CT-negativen Herden.

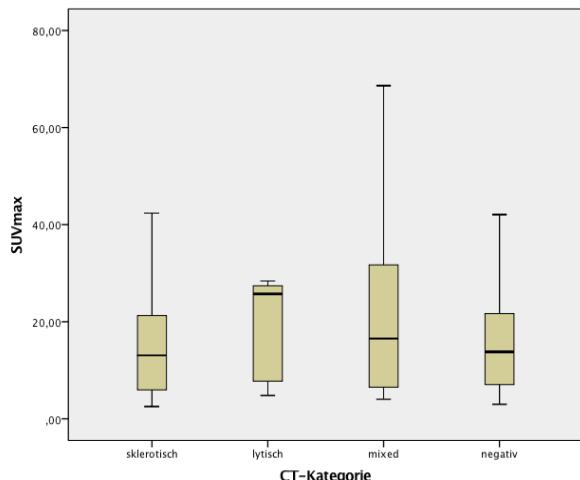


Abbildung 10: Boxplots zu  $SUV_{max}$ , je nach CT-Kategorie, der PET-positiven Knochenmetastasen,  $n=175$ . Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Sechs Ausreißer wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht eingezeichnet

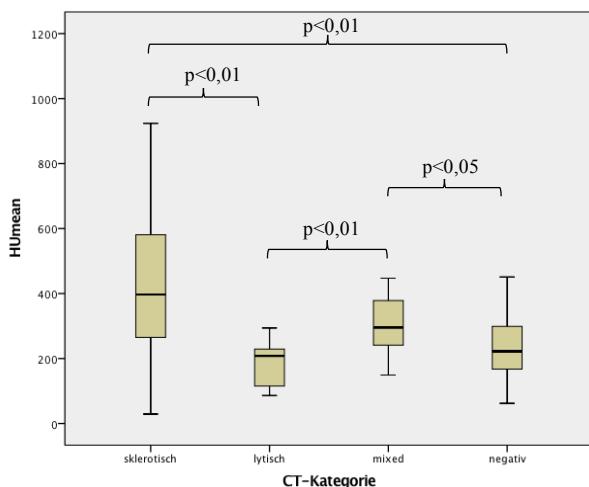


Abbildung 11: Boxplots zu  $HU_{mean}$ , je nach CT-Kategorie, der PET-positiven Knochenmetastasen,  $n=175$ . Es zeigten sich die eingezeichneten signifikanten Unterschiede. Acht Ausreißer wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht eingezeichnet.

### 3.3.5 Zusammenhang von Größe der Knochenmetastasen in der CT und SUV

Bei 158 der insgesamt 213 Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms wurden in der CT morphologische Veränderungen festgestellt. Deren mittlerer Durchmesser, gemessen im axialen Schnittbild, betrug  $16,3 \pm 9,2$  mm, der mittlere  $SUV_{max}$  lag bei  $13,4 \pm 13,8$ . Bei Prüfung auf einen Zusammenhang dieser beiden Parameter ergab sich ein Pearson-Korrelationskoeffizient von 0,395 und ein Spearman-Korrelationskoeffizient von 0,467, jeweils auf dem 0,01-Niveau statistisch signifikant. Das zeigte einen mittleren positiven, linearen Zusammenhang an (Abbildung 12). Morphologisch größere Knochenläsionen waren mit höherer Ga-68-PSMA-11-Speicherung assoziiert.

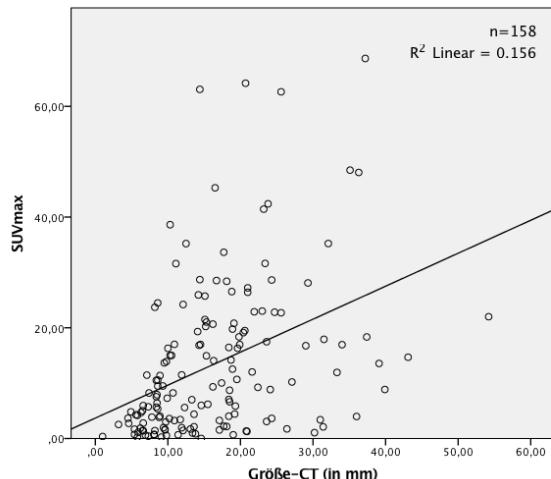


Abbildung 12: Scatter-Plot zu CT-Größe der Knochenmetastasen, in mm, und  $SUV_{max}$ ,  $n=158$

Bei schiefverteilten  $SUV_{max}$ -Werten gelang durch Logarithmieren eine Annäherung an eine Normalverteilung. Bei Prüfung auf einen Zusammenhang von Größe der Knochenmetastasen und  $\log(SUV_{max})$  ergab sich ein Pearson-Korrelationskoeffizient von 0,413 und ein Spearman-Korrelationskoeffizient von 0,472, beide auf dem 0,01-Niveau signifikant. Beide Korrelationskoeffizienten waren bei  $\log(SUV_{max})$  somit etwas größer als bei  $SUV_{max}$ .

Berücksichtigte man innerhalb der CT-positiven Knochenmetastasen nur die PET-positiven Knochenmetastasen, lag der Pearson-Korrelationskoeffizient bei 0,356 und der Spearman-Korrelationskoeffizient bei 0,446, ebenfalls beide auf dem 0,01-Niveau statistisch signifikant. Analysierte man innerhalb dieser Subgruppe nur die sklerotischen Läsionen, zeigten sich ebenfalls auf dem 0,01-Niveau signifikante Korrelationen für den Zusammenhang von Durchmesser der Knochenmetastasen und Ga-68-PSMA-11-Speicherung (Pearson-Korrelation: 0,292; Spearman-Korrelation: 0,411).

### 3.3.6 Analyse der PET-negativen Knochenmetastasen

Von den insgesamt 213 in dieser Studie detektierten Knochenmetastasen zeigten 37 keine vermehrte Ga-68-PSMA-11-Speicherung und wurden nur durch die CT detektiert. Ein einziger Herd präsentierte sich als zweifelhaft in der PET und wurde aus der weiteren Analyse ausgeschlossen.

Der mittlere  $SUV_{max}$  der PET-negativen Knochenmetastasen, gemessen an der Stelle der größten Knochendensität, ergab  $1,3 \pm 0,7$ , der Median lag bei 1,4 mit einer IQR von 1,1. Kleinster  $SUV_{max}$  war 0,0, größter 3,3. Der mittlere  $SUV_{max}$  der PET-negativen Knochenherde lag damit unter dem mittleren Referenz- $SUV_{max}$  im gesunden Knochen ( $2,2 \pm 0,9$ ). Im Vergleich zum mittleren  $SUV_{max}$  der PET-positiven Knochenmetastasen ( $17,2 \pm 16,5$ ) zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,01$ ).

Der mittlere  $HU_{mean}$  der PET-negativen Läsionen lag bei  $747 \pm 289$ , der Median bei 734 mit einer IQR von 459. Die Werte reichten von 232 bis 1186. Im Vergleich zu den 175 PET-positiven Knochenmetastasen (mittlerer  $HU_{mean}$   $368 \pm 217$ ) war der mittlere  $HU_{mean}$  der PET-negativen signifikant größer ( $p < 0,01$ ).

35 von 37 (94,59%) der PET-negativen Knochenmetastasen präsentierten sich in der CT als sklerotisch, jeweils ein Herd wurde als lytisch (2,70%) bzw. gemischt lytisch-sklerotisch (2,70%) bewertet. Auf eine Subgruppenanalyse wurde verzichtet.

Die meisten PET-negativen Knochenherde waren, ebenso wie die PET-positiven, in den beiden Regionen Rippen und Sternum (9 von 37 = 24,3%) sowie Becken (7 von 37 = 18,9%) zu finden, nur wenige in den Extremitätenknochen (Tabelle 7).

Tabelle 7: Anatomische Verteilung und CT-Morphologie der PET-negativen Knochenmetastasen, n=37

| Anatomische Region                      | CT-Kategorie |         |       |        |
|---|--------------|---------|-------|--------|
|   | sklerotisch  | lytisch | mixed | Gesamt |
| zervikale Wirbelsäule (C1-C7)           | 3            | 0       | 0     | 3      |
| obere thorakale Wirbelsäule (Th1-Th6)   | 5            | 0       | 0     | 5      |
| untere thorakale Wirbelsäule (Th7-Th12) | 2            | 1       | 1     | 4      |
| lumbale Wirbelsäule (L1-L5)             | 3            | 0       | 0     | 3      |
| Rippen und Sternum                      | 9            | 0       | 0     | 9      |
| Pelvis                                  | 7            | 0       | 0     | 7      |
| obere Extremität                        | 0            | 0       | 0     | 0      |
| untere Extremität                       | 3            | 0       | 0     | 3      |
| Andere Lokalisationen                   | 3            | 0       | 0     | 3      |
| Gesamt                                  | 35           | 1       | 1     | 37     |

Abbildung 13 zeigt eine CT-positive, PET-negative Knochenmetastase im elften Brustwirbelkörper eines Patienten (PSA 0,56 ng/ml) im Axialschnitt. Morphologisch fällt eine sklerotische Knochenstruktur in der CT auf ( $HU_{mean}$  623), wodurch diese Läsion detektiert werden konnte. In der Ga-68-PSMA-11-PET zeigt sich keine Mehrspeicherung des Radionuklids ( $SUV_{max}$  3,1) in Projektion auf die Läsion, weshalb sie nur durch die PET übersehen worden wäre.

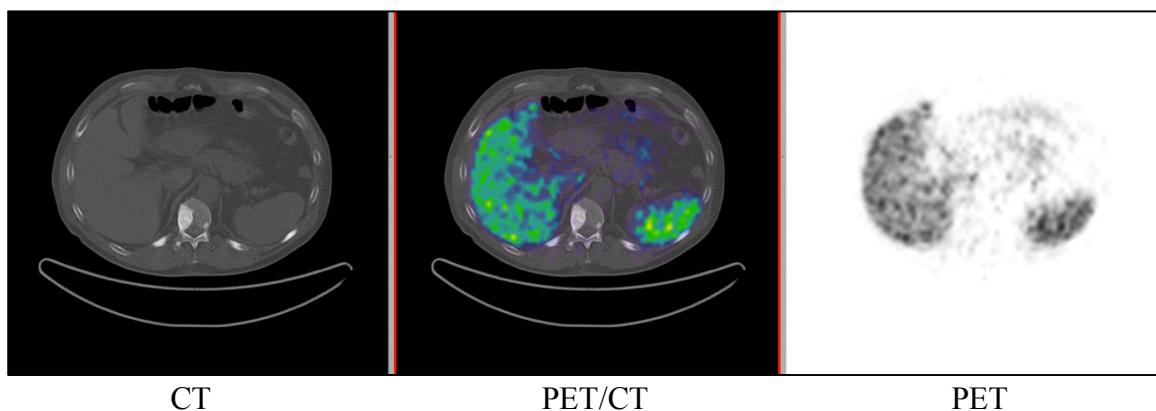


Abbildung 13: Fokale sklerotische, PET-negative Knochenmetastase im elften Brustwirbelkörper. Axialschnitt.

### 3.3.7 Analyse der benignen Knochenherde

Von den insgesamt in dieser Studie detektierten 261 fraglichen Knochenläsionen wurden 25 als benigne und 23 als zweifelhaft eingestuft.

16 der 25 (64,0%) benignen Knochenherde waren in der PET nicht zu entdecken, somit PET-negativ, neun (36,0%) konnten in der PET registriert werden, wurden aber als benigne gewertet. Bei der Untersuchung der CT-Morphologie präsentierten sich 16 (=64,0%) der benignen Herde

als sklerotisch und 2 (8,0%) als gemischt lytisch-sklerotisch. Sieben Fälle (28,0%) wiesen kein CT-Korrelat auf, somit CT-negativ.

Der mittlere  $SUV_{max}$  der benignen Knochenherde war  $3,1 \pm 3,3$ , der Median 1,3 bei einer IQR von 3,9. Die gemessenen Werte reichten von 0,3 bis 11,2. Im Vergleich war der mittlere  $SUV_{max}$  der 213 malignen Knochenherde ( $14,4 \pm 16,2$ ) signifikant größer ( $p < 0,01$ ). Der mittlere Referenz- $SUV_{max}$  im gesunden Knochen ( $2,2 \pm 0,9$ ) war etwas geringer als der mittlere  $SUV_{max}$  der benignen Knochenherde.

Die für die 25 benignen Knochenherde ermittelten  $HU_{mean}$ -Werte reichten von 35 bis 963 mit einem mittleren  $HU_{mean}$  von  $463 \pm 259$  und einem Median von 435 bei einer IQR von 394. Die mittlere Knochendensität der benignen und der malignen Herde ( $463 \pm 259$  vs.  $436 \pm 273$ ) unterschied sich nicht signifikant voneinander ( $p = 0,436$ ). Im Vergleich zum mittleren Referenz- $HU_{mean}$  ( $141 \pm 114$ ) im gesunden Knochen war der mittlere  $HU_{mean}$  der benignen Knochenherde ( $463 \pm 259$ ) größer.

### 3.3.8 Analyse der zweifelhaften Knochenherde

Neben 213 malignen und 25 benignen wurden 23 zweifelhafte Knochenherde verzeichnet. Davon ließen sich 14 (60,9%) in der PET detektieren und wurden als PET-zweifelhaft vermerkt. Neun der 23 zweifelhaften Knochenläsionen (39,1%) wurden nur durch die CT entdeckt. Insgesamt zeigten sich 13 der 23 (=56,5%) zweifelhaften Knochenläsionen in der CT, davon zehn als sklerotisch, eine als lytisch und zwei als gemischt lytisch-sklerotisch. Zehn Knochenherde (=43,5%) waren in der CT nicht zu sehen.

Bei der Untersuchung der Ga-68-PSMA-11-Speicherung der 23 zweifelhaften Knochenherde ergab sich ein mittlerer  $SUV_{max}$  von  $3,7 \pm 3,3$  ergab und ein Median von 3,4 bei einer IQR von 4,6. Im Vergleich zu den benignen Knochenherden zeigte sich kein signifikanter Unterschied (mittlerer  $SUV_{max}$   $3,7 \pm 3,3$  vs.  $3,1 \pm 3,3$ ;  $p = 0,312$ ). Der mittlere  $SUV_{max}$  der 213 malignen Knochenherde war signifikant größer ( $14,4 \pm 16,2$  vs.  $3,7 \pm 3,3$ ;  $p < 0,01$ ) als der der zweifelhaften Herde.

Die 23 zweifelhaften Knochenläsionen zeigten einen mittleren  $HU_{mean}$  von  $456 \pm 368$  und einen Median von 349 mit einer IQR von 482. Die Werte reichten von 54 bis 1456. Die mittlere Knochendensität von zweifelhaften und benignen Herden ( $HU_{mean}$   $456 \pm 368$  vs.  $463 \pm 259$ ) unterschied sich nicht signifikant voneinander. Auch zum mittleren  $HU_{mean}$  der 213 Knochenmetastasen zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $456 \pm 368$  vs.  $436 \pm 273$ ).

## **3.4 Korrelationsanalysen von SUV und HU in Knochenmetastasen**

### **3.4.1 Korrelationsanalyse der Knochenmetastasen**

Im Test auf Korrelation zwischen Ga-68-PSMA-11-Speicherung aller 213 Knochenmetastasen, gemessen in  $SUV_{max}$ , und deren Knochendensität, gemessen in  $HU_{mean}$ , ergab sich ein Pearson-Korrelationskoeffizient von -0,263 und ein Spearman-Rangkorrelationskoeffizient von -0,328. Beide Korrelationen waren auf dem 0,01-Niveau statistisch signifikant. Dies bedeutete einen schwachen bis mittleren negativen, linearen Zusammenhang zwischen  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$ .

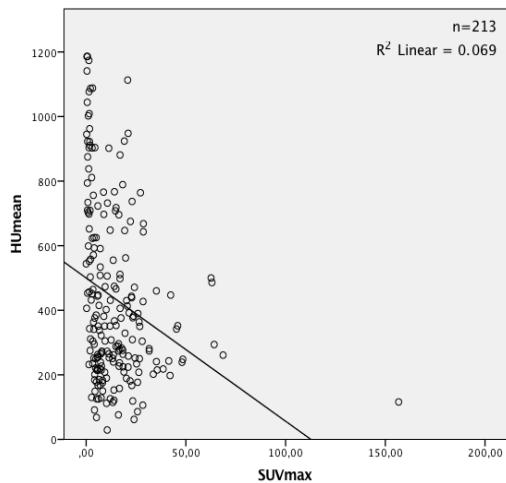


Abbildung 14: Scatter-Plot zu  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  der Knochenmetastasen,  $n=213$ ,  $r^2=0,069$

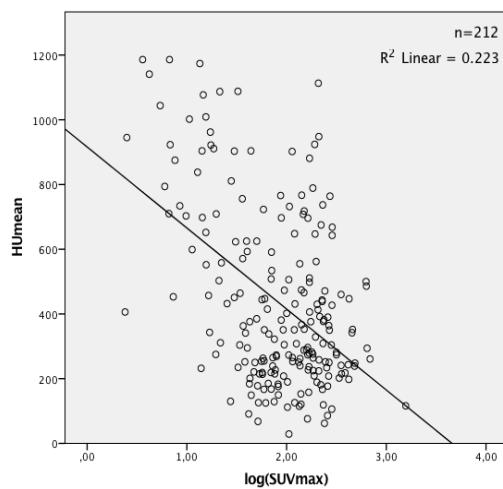


Abbildung 15: Scatter-Plot zu  $\log(SUV_{max})$  und  $HU_{mean}$  der Knochenmetastasen,  $n=212$ ,  $r^2=0,223$

Im Scatterplot (Abbildung 14) zeigte sich bei niedriger Ga-68-PSMA-11-Speicherung eine große Spannweite der Densität der Knochenmetastasen. Bei höheren  $SUV_{max}$ -Werten wurden eher niedrige  $HU_{mean}$ -Werte registriert. So kamen im Bereich  $SUV_{max}<10$   $HU_{mean}$ -Werte von 200 bis über 1000 vor, ab einem  $SUV_{max}>35$  konnte allerdings kein  $HU_{mean}>600$  mehr beobachtet werden.

Da sich die Verteilung der  $SUV_{max}$ -Werte durch Logarithmierung einer Normalverteilung annähern ließ, wurde zusätzlich auf Korrelation zwischen  $\log(SUV_{max})$  und  $HU_{mean}$  geprüft (Abbildung 15). Hierbei musste ein einziger Fall mit einem  $SUV_{max}$  von 0 (bedingt durch messtechnische Effekte einer Überkorrektur von Streustrahlung in der PET-Bildrekonstruktion) aus der Analyse ausgeschlossen werden. Es ergaben sich signifikante Korrelationen nach Spearman von -0,324 ( $p<0,01$ ) und Pearson von -0,471 ( $p<0,01$ ). Den Zusammenhang zwischen  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  kann man nach Logarithmierung von  $SUV_{max}$  im Scatterplot (Abbildung 14 und 15) bereits visuell besser erkennen, was sich auch an dem höheren Betrag des Pearson-Korrelationskoeffizienten von -0,471 gegenüber unlogarithmiert von -0,263 und dem höheren Bestimmtheitsmaß  $r^2$  der Regressionsgeraden (0,233 vs. 0,069) zeigt.

Erwartungsgemäß ist der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient von -0,328 nach Logarithmierung von  $SUV_{max}$  mit -0,324 im Wesentlichen unverändert.

### 3.4.2 Korrelationsanalyse der PET-positiven Knochenmetastasen

Bei der Berechnung des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman ergab sich für den Zusammenhang von  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  der 175 PET-positiven Knochenmetastasen ein nicht signifikanter Wert von -0,012, für die Pearson-Korrelation der nicht signifikante Wert von -0,086. Ein linearer Zusammenhang zwischen  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  ist also bei PET-positiven Knochenmetastasen nicht zu beobachten (Abbildung 16).

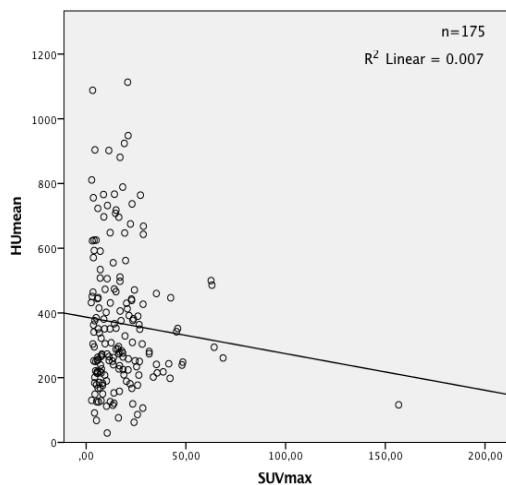


Abbildung 16: Scatterplot zu  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  der PET-positiven Knochenmetastasen,  $n=175$ ,  $r^2=0,007$

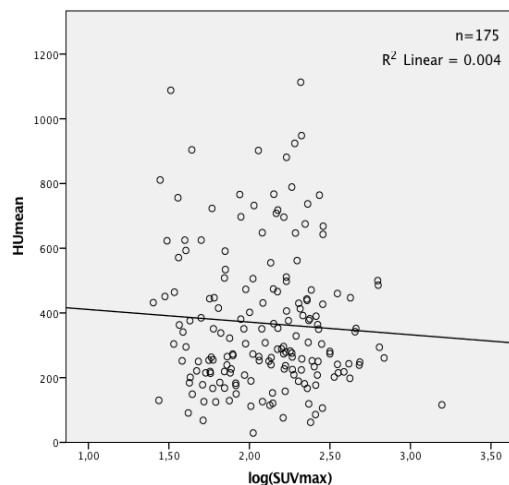


Abbildung 17: Scatter-Plot zu  $\log(SUV_{max})$  und  $HU_{mean}$  der PET-positiven Knochenmetastasen,  $n=175$ ,  $r^2=0,004$

Die Berechnung der Korrelation nach Pearson zwischen  $\log(SUV_{max})$  und  $HU_{mean}$  bemaß sich auf den nicht signifikanten Wert von -0,062. Die niedrigen Bestimmtheitsmaße beider Modelle ( $r^2=0,007$  und 0,004) zeigten eine geringe Anpassungsgüte der Regressionsgeraden.

### Korrelationsanalyse der sklerotischen, PET-positiven Knochenmetastasen

Eine Korrelationsanalyse war auch in den Subgruppen nach CT-Morphologie möglich. Für  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  der 100 sklerotischen, PET-positiven Knochenmetastasen ergaben sich eine nicht signifikante Pearson-Korrelation von -0,039 und Spearman-Rangkorrelation von 0. Es war also auch in der Untergruppe sklerotischer Knochenmetastasen mit PET-Positivität kein signifikanter Zusammenhang zwischen  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  zu beobachten. Die Veranschaulichung im Streudiagramm (Abbildung 18) mit einer Regressiongeraden mit dem Bestimmtheitsmaß von  $r^2=0,002$  lässt dies visuell erkennen.

Auch durch Logarithmieren des  $SUV_{max}$  und Auftragung von  $\log(SUV_{max})$  gegen  $HU_{mean}$  im

Scatterplot ergab sich kein linearer Zusammenhang dieser Variablen (Abbildung 19). Der Pearson-Korrelationskoeffizienten bemaß sich auf die nicht signifikante Korrelation von -0,046. Das Bestimmtheitsmaß der Regressionsgeraden war auch hier 0,002.

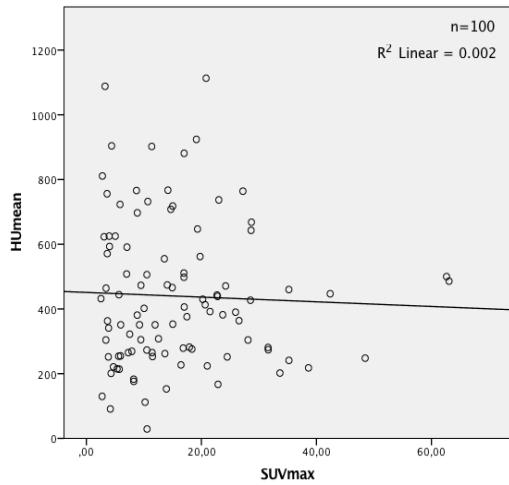


Abbildung 18: Scatter-Plot zu  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  der sklerotischen, PET-positiven Knochenmetastasen,  $n=100$ ,  $r^2=0,002$

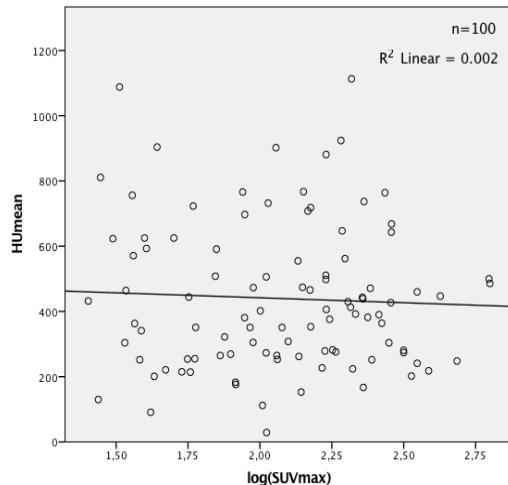


Abbildung 19: Scatter-Plot zu  $\log(SUV_{max})$  und  $HU_{mean}$  der sklerotischen, PET-positiven Knochenmetastasen,  $n=100$ ,  $r^2=0,002$

### Korrelationsanalyse der lytischen, PET-positiven Knochenmetastasen

Bei der Überprüfung auf einen Zusammenhang zwischen Ga-68-PSMA-11-Speicherung und Mineralisation der sieben lytischen, PET-positiven malignen Knochenherde ergab sich ein nicht signifikanter Pearson-Korrelationskoeffizient von 0,351 und ein nicht signifikanter Spearman-Korrelationskoeffizient von 0,036. Der Scatter-Plot (Abbildung 20) liefert eine visuelle Veranschaulichung. Das Bestimmtheitsmaß  $r^2$  der ermittelten Regressionsgeraden lag bei 0,123. Der Pearson-Korrelationskoeffizient  $r$  für  $\log(SUV_{max})$  gegen  $HU_{mean}$  ergab den nichtsignifikanten Wert von 0,085. Ein linearer Zusammenhang konnte somit nicht beobachtet werden.

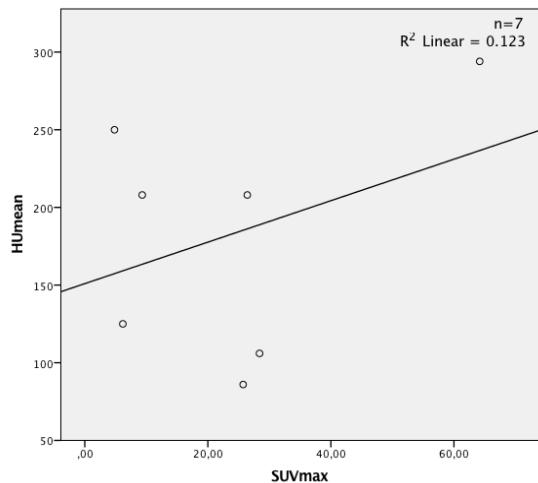


Abbildung 20: Scatter-Plot zu  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  der lytischen, PET-positiven Knochenmetastasen,  $n=7$ ,  $r^2=0,123$

#### Korrelationsanalyse der gemischt lytisch-sklerotischen PET-positiven Knochenmetastasen

Die für  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  der 16 gemischt lytisch-sklerotischen, PET-positiven Knochenmetastasen errechnete Pearson-Korrelation lag bei -0,218 ( $p=0,416$ ), die Spearman-Rangkorrelation bei -0,229 ( $p=0,393$ ), jeweils nicht signifikant. Das Bestimmtheitsmaß der Regressionsgeraden lag bei 0,048 (Abbildung 21). Für den Zusammenhang von  $\log(SUV_{max})$  und  $HU_{mean}$  ergab sich ein nicht signifikanter Pearson-Korrelationskoeffizient  $r$  von -0,120 ( $p=0,659$ ). Es ist also in diesem Subkollektiv keine lineare Korrelation zwischen Ga-68-PSMA-11-Speicherung und Densität der malignen Knochenherde zu beobachten.

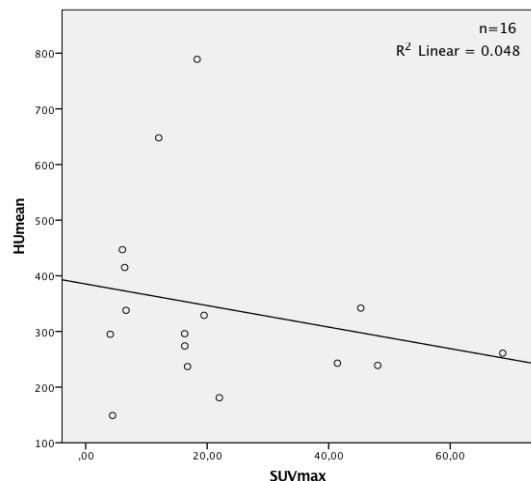


Abbildung 21: Scatter-Plot zu  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  der gemischt lytisch-sklerotischen, PET-positiven Knochenmetastasen,  $n=16$ ,  $r^2=0,048$

#### Korrelationsanalyse der CT-negativen, PET-positiven Knochenmetastasen

Obwohl die CT-negativen, PET-positiven Knochenmetastasen keine CT-morphologischen Veränderungen aufwiesen, wurde dennoch die Knochendensität erhoben und die Korrelation

von  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  errechnet. Es ergab sich ein nicht signifikanter Pearson-Korrelationskoeffizient von -0,065 und eine nicht signifikante Spearman-Rangkorrelation von 0,047. Beide Werte liegen an nahe an Null, was für das Fehlen eines linearen Zusammenhangs spricht (Abbildung 22). Bei der Untersuchung einer Korrelation von  $\log(SUV_{max})$  und  $HU_{mean}$  errechnete sich ein Pearson-Korrelationskoeffizient von 0,037, auch nicht signifikant. Auch dieser nahe an Null gelegenen Werte spricht gegen einen linearen Zusammenhang (Abbildung 23). Das Bestimmtheitsmaß der Regressionsgeraden lag bei 0,004 bzw. 0,001 nach Logarithmieren.

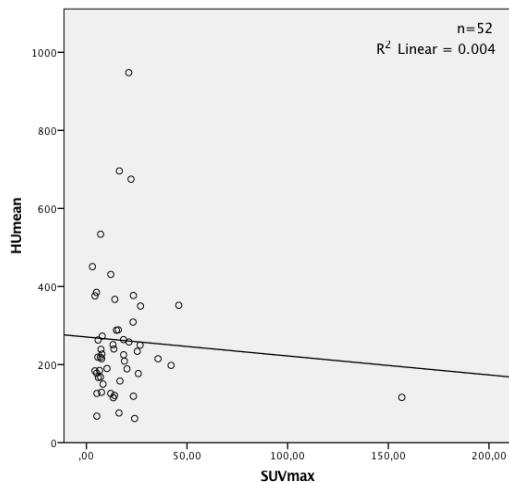


Abbildung 22: Scatter-Plot zu  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  der CT-negativen, PET-positiven Knochenmetastasen,  $n=52$ ,  $r^2=0,004$

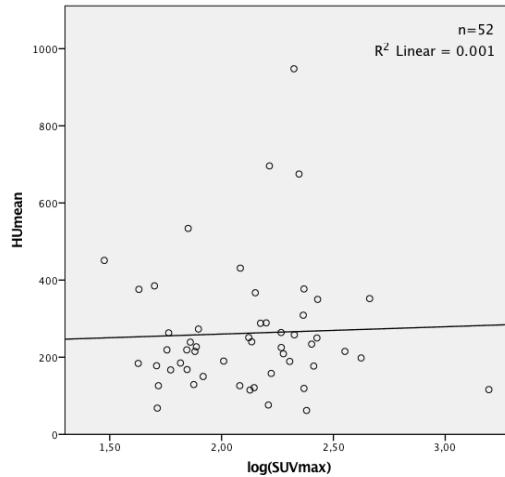


Abbildung 23: Scatter-Plot zu  $\log(SUV_{max})$  und  $HU_{mean}$  der CT-negativen, PET-positiven Knochenmetastasen,  $n=52$ ,  $r^2=0,001$

### 3.4.3 Einfluss der Anzahl an Knochenmetastasen in einer Region

Insgesamt wurden in dieser Studie 213 maligne Knochenherde ausgewertet, wobei in 74 Fällen davon nur eine Knochenmetastase in der jeweiligen anatomischen Region vorlag, während in 22 Fällen zwei und in 117 Fällen mehr als zwei Knochenmetastasen vorlagen.

Bei den 74 Fällen, in welchen in der Region der ausgewerteten Knochenmetastase sonst keine weiteren vorlagen, ergab sich ein mittlerer  $SUV_{max}$  von  $8,2 \pm 9,0$ , in der Subgruppe „2 Knochenmetastasen in der Region“ ein signifikant höherer mittlerer  $SUV_{max}$  von  $11,9 \pm 9,0$  ( $p < 0,05$ ) (Tabelle 8). Befanden sich in der anatomischen Region der ausgewerteten Knochenmetastase mehr als zwei weitere Knochenmetastasen, lag der mittlere  $SUV_{max}$  bei  $18,7 \pm 19,2$ , wobei sich hier ein statistisch signifikanter Unterschied (t-Test und Mann-Whitney-Test:  $p < 0,01$ ) zu der Gruppe „1 Knochenmetastase in der Region“ ergab.

Tabelle 8:  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$ -Unterschiede je nach Anzahl an Knochenmetastasen in der Region

| Anzahl der Knochenmetastasen in Region | Fälle | $SUV_{max}$ |                     | $HU_{mean}$ |                     |
|--|-------|-------------|---------------------|-------------|---------------------|
|  |       | Mittelwert  | Standard-abweichung | Mittelwert  | Standard-abweichung |
| 1 Metastase                            | 74    | 8,2         | 9,0                 | 442         | 287                 |
| 2 Metastasen                           | 22    | 11,9        | 9,0                 | 307         | 121                 |
| > 2 Metastasen                         | 117   | 18,7        | 19,2                | 457         | 279                 |

Bei der Untersuchung der Mineralisation der Knochenmetastasen, je nach Subgruppe, ergab sich zwischen den Subgruppen „Eine Knochenmetastase in der Region“ und „Mehr als 2 Knochenmetastasen in der Region“ kein signifikanter Unterschied (mittlerer  $HU_{mean}$   $442 \pm 287$  vs.  $457 \pm 279$ ,  $p=0,420$ ). Der mittlere  $HU_{mean}$  bei „2 Knochenmetastasen in der Region“ war signifikant niedriger ( $307 \pm 121$  vs.  $457 \pm 279$ ,  $p<0,05$ ) als bei „Mehr als 2 Knochenmetastasen in der Region“.

#### Korrelationsanalyse von SUV und HU in der Gruppe mit nur einer Knochenmetastase in der Region

Bei den 74 Fällen mit nur einer Knochenmetastase in der jeweils betroffenen Region ergab sich für den Zusammenhang von  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  eine Pearson-Korrelation von -0,452 und eine Spearman-Rangkorrelation von -0,591, jeweils auf dem 0,01-Niveau signifikant. Dies bedeutete einen mittleren bis starken negativen, linearen Zusammenhang.

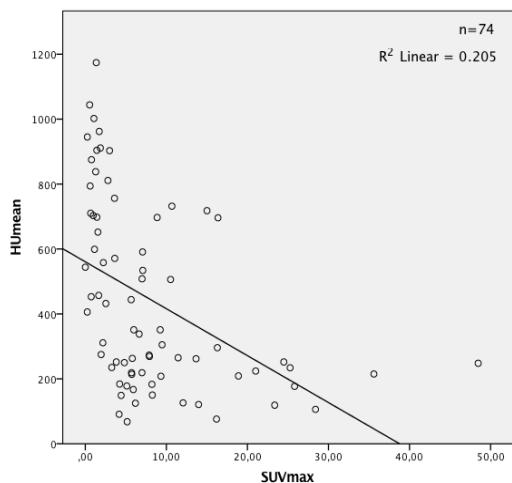


Abbildung 24: Scatter-Plot zu  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  der Knochenmetastasen der Subgruppe „1 Knochenmetastase in der Region“,  $n=74$ ,  $r^2=0,205$

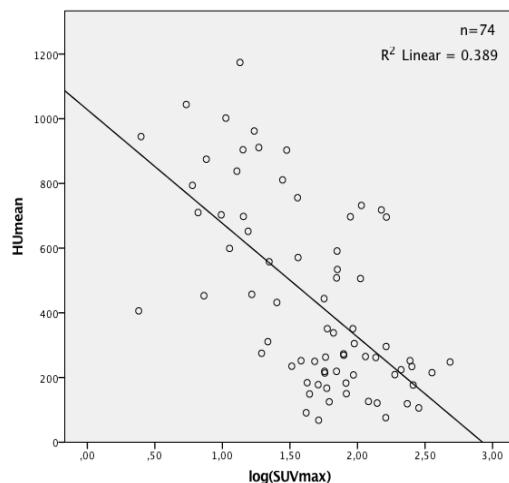


Abbildung 25: Scatterplot zu  $\log(SUV_{max})$  und  $HU_{mean}$  der Knochenmetastasen der Subgruppe „1 Knochenmetastase in der Region“,  $n=74$ ,  $r^2=0,389$

Im zugehörigen Scatter-Plot (Abbildung 24) erkennt man, dass bei hohen  $SUV_{max}$ -Werten bevorzugt niedrige  $HU_{mean}$ -Werte vorkamen. Bei sehr niedrigen  $SUV_{max}$ -Werten dagegen zeigten sich vor allem große  $HU_{mean}$ -Werte.

Bezüglich  $\log(\text{SUV}_{\max})$  und  $\text{HU}_{\text{mean}}$  errechnete sich eine auf dem 0,01-Niveau signifikante Pearson-Korrelation von -0,624, was einen starken negativen, linearen Zusammenhang bedeutete (Abbildung 25). Der höhere Pearson-Korrelationskoeffizient bei  $\log(\text{SUV}_{\max})/\text{HU}_{\text{mean}}$  im Vergleich zu  $\text{SUV}_{\max}/\text{HU}_{\text{mean}}$  zeigte sich auch durch eine höhere Anpassungsgüte der angelegten Regressionsgeraden (Bestimmtheitsmaß  $r^2$  0,389 vs. 0,205).

#### Korrelationsanalyse von SUV und HU in der Gruppe mit zwei Knochenmetastasen in der Region

In der Subgruppe der 22 Fälle mit „2 Knochenmetastasen in der Region“ ergab sich für den Zusammenhang von  $\text{SUV}_{\max}$  und  $\text{HU}_{\text{mean}}$  ein nicht signifikanter Pearson-Korrelationskoeffizient von -0,237 ( $p=0,287$ ) und ein nicht signifikanter Spearman-Korrelationskoeffizient von -0,290 ( $p=0,191$ ). Es ist also in diesem Subkollektiv keine lineare Korrelation zwischen Ga-68-PSMA-11-Speicherung und Densität der malignen Knochenherde zu beobachten (Abbildung 26).

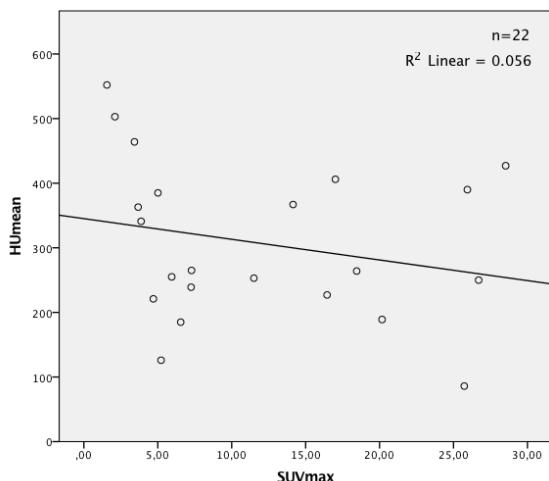


Abbildung 26: Scatter-Plot zu  $\text{SUV}_{\max}$  und  $\text{HU}_{\text{mean}}$  der Knochenmetastasen der Subgruppe "2 Knochenmetastasen in der Region",  $n=22$ ,  $r^2=0,056$

Das Bestimmtheitsmaß  $r^2$  der Regressionsgeraden lag bei 0,056. Auch zwischen  $\log(\text{SUV}_{\max})$  und  $\text{HU}_{\text{mean}}$  ergab sich keine signifikante lineare Korrelation.

#### Korrelationsanalyse von SUV und HU in der Gruppe mit mehr als zwei Knochenmetastasen in der Region

In 117 Fällen waren neben der jeweils ausgewerteten Knochenmetastase noch mindestens zwei weitere Knochenmetastasen in der gleichen anatomischen Region vorhanden. Die Korrelationsprüfung von  $\text{SUV}_{\max}$  und  $\text{HU}_{\text{mean}}$  in dieser Subgruppe ergab eine auf dem 0,01-

Niveau statistisch signifikante Pearson-Korrelation von -0,274 und eine auf dem 0,05-Niveau statistisch signifikante Spearman-Rangkorrelation von -0,233, was einen schwachen negativen, linearen Zusammenhang von  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  bedeutete.

Abbildung 27 zeigt den Scatter-Plot mit der zugehörigen Regressionsgeraden (Bestimmtheitsmaß  $r^2=0,075$ ). Knochenmetastasen mit großer Knochendensität präsentierten sich mit geringer Ga-68-PSMA-11-Speicherung, während Knochenmetastasen mit höherer Ga-68-PSMA-11-Speicherung eine geringe Knochendensität aufwiesen.

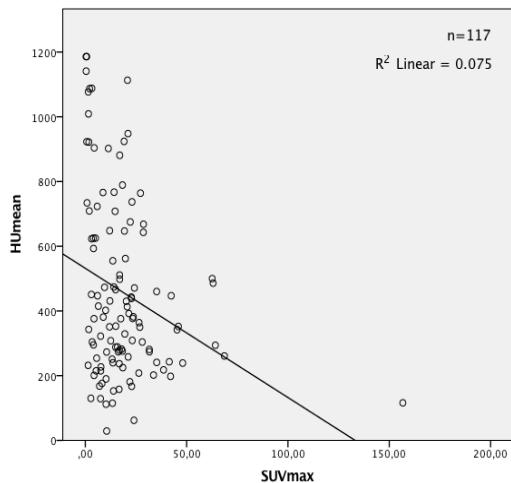


Abbildung 27: Scatter-Plot zu  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  der Knochenmetastasen der Subgruppe "Mehr als 2 Knochenmetastasen in der Region",  $n=117$ ,  $r^2=0,075$

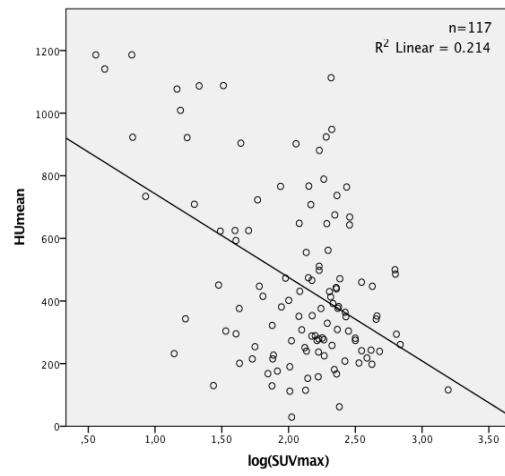


Abbildung 28: Scatter-Plot zu  $\log(SUV_{max})$  und  $HU_{mean}$  der Knochenmetastasen der Subgruppe "Mehr als 2 Knochenmetastasen in der Region",  $n=117$ ,  $r^2=0,214$

Durch Logarithmieren gelang eine Annäherung an eine Normalverteilung: Zwischen  $\log(SUV_{max})$  und  $HU_{mean}$  zeigte sich eine auf dem 0,01-Niveau statistisch signifikante Pearson-Korrelation von -0,463. Die Anpassungsgüte der Regressionsgeraden war bei  $\log(SUV_{max})$  höher als bei  $SUV_{max}$  gegen  $HU_{mean}$  ( $r^2$  0,214 vs. 0,075) (Abbildung 28).

### 3.4.4 Einfluss einer Hormontherapie

Von insgesamt 80 in diese Studie eingeschlossenen Patienten, wobei von 75 der PSA-Wert bekannt war, erhielten 45 Patienten eine Hormontherapie, 35 Patienten keine. Für die Patienten nach Hormontherapie wurde ein mittlerer PSA-Wert von  $51,9 \pm 125,2$  festgestellt, für die Patienten ohne Hormontherapie ein mittlerer PSA-Wert von  $57,2 \pm 286,7$ . Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Die insgesamt 213 in der Studie detektierten Knochenmetastasen verteilten sich auf 64 der 80

untersuchten Patienten, wobei 157 Knochenmetastasen auf 39 Patienten mit Hormontherapie, 56 Knochenmetastasen auf 25 Patienten ohne Hormontherapie entfielen (Tabelle 9).

*Tabelle 9: SUV<sub>max</sub> und HU<sub>mean</sub> der Knochenmetastasen, je nach Status einer Hormontherapie, n<sub>gesamt</sub>=213*

| Hormon-therapie | Anzahl an Patienten | Anzahl an Knochen-metastasen | SUV <sub>max</sub> |                     | HU <sub>mean</sub> |                     |
|-----------------|---------------------|------------------------------|--------------------|---------------------|--------------------|---------------------|
|                 |                     |                              | Mittelwert         | Standard-abweichung | Mittelwert         | Standard-abweichung |
| nein            | 25                  | 56                           | 10,9               | 7,3                 | 352                | 208                 |
| ja              | 39                  | 157                          | 15,6               | 18,2                | 466                | 287                 |

Für die Ga-68-PSMA-11-Speicherung in Knochenmetastasen wurde bei den Patienten ohne Hormontherapie ein mittlerer SUV<sub>max</sub> von  $10,9 \pm 7,3$  festgestellt, bei dem Patientenkollektiv mit Hormontherapie ein höherer mittlerer SUV<sub>max</sub> von  $15,6 \pm 18,2$ . Der Unterschied war im t-Test auf dem 0,01-Niveau statistisch signifikant.

Bei der Untersuchung der Knochendensität der Herde wurde für die 39 Patienten mit Hormontherapie ein höherer mittlerer HU<sub>mean</sub> von  $466 \pm 287$  als für die 25 Patienten ohne Hormontherapie ( $HU_{mean}=352 \pm 208$ ) verzeichnet. Der Unterschied der Mittelwerte war sowohl im t-Test (0,01-Niveau) als auch im Mann-Whitney-Test (0,05-Niveau) signifikant.

#### Korrelationsanalyse von SUV und HU in der Gruppe ohne Hormontherapie

Für die 56 Knochenmetastasen ohne hormontherapeutische Behandlung ergab sich eine signifikante (0,01-Niveau) Pearson-Korrelation von -0,352 und eine signifikante (0,05-Niveau) Spearman-Korrelation von -0,281 für den Zusammenhang von SUV<sub>max</sub> und HU<sub>mean</sub>. Dies bedeutete einen schwachen bis mittelstarken negativen, linearen Zusammenhang (Abbildung 29). Die Regressionsgerade hatte ein Bestimmtheitsmaß von 0,124. Eine Annäherung an eine Normalverteilung der Werte war durch Logarithmieren nicht möglich, deswegen erfolgte keine dahingehende Korrelationsprüfung.

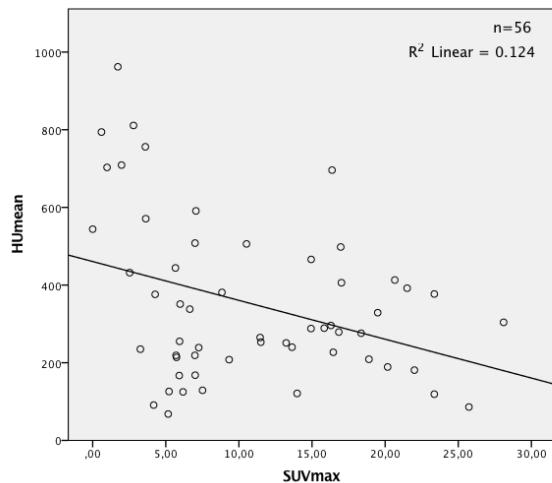


Abbildung 29: Scatter-Plot zu  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  der Knochenmetastasen ohne Hormontherapie,  $n=56$ ,  $r^2=0,124$

#### Korrelationsanalyse von SUV und HU in der Gruppe mit Hormontherapie

Für den Zusammenhang von  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  der 157 Knochenmetastasen mit Hormontherapie wurde ein Pearson-Korrelationskoeffizient von -0,293 und ein Spearman-Rangkorrelationskoeffizient von -0,361, jeweils auf dem 0,01-Niveau statistisch signifikant, errechnet. Dies zeigte einen schwachen bis mittleren negativen, linearen Zusammenhang an. Die Anpassungsgüte der Regressionsgeraden hatte ein Bestimmtheitsmaß von 0,086 (Abbildung 30).

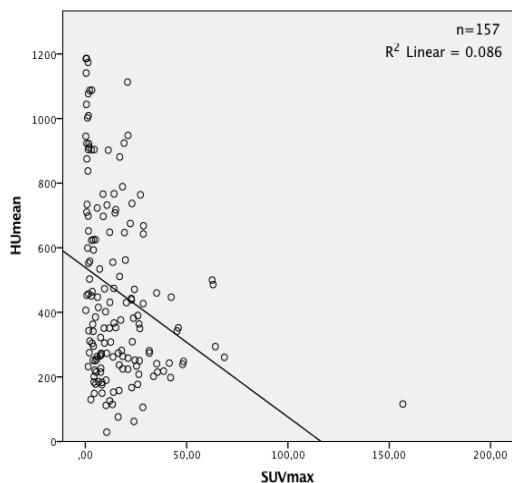


Abbildung 30: Scatter-Plot zu  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  der Knochenmetastasen mit Hormontherapie,  $n=157$ ,  $r^2=0,086$

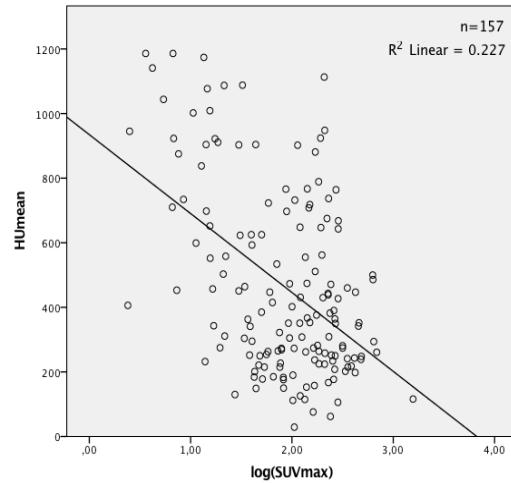


Abbildung 31: Scatter-Plot zu  $\log(SUV_{max})$  und  $HU_{mean}$  der Knochenmetastasen mit Hormontherapie,  $n=157$ ,  $r^2=0,227$

Bei der Untersuchung eines Zusammenhangs von  $\log(SUV_{max})$  und  $HU_{mean}$  ergab sich eine signifikante Korrelation nach Pearson von -0,476 ( $p<0,01$ ) (Abbildung 31). Die Korrelation war somit größer als bei Betrachtung des nicht logarithmierten  $SUV_{max}$ . Es zeigte sich eine höhere Anpassungsgüte der Regressionsgeraden (Bestimmtheitsmaß  $r^2 0,227$  vs. 0,086).

### 3.4.5 Einfluss einer Bestrahlung von Knochenmetastasen

Neunzehn der insgesamt 213 malignen Knochenläsionen in dieser Studie wurden zuvor bestrahlt, 187 Knochenmetastasen nicht. Bei sieben Knochenherden konnte nicht sicher festgestellt werden, ob sie einer Bestrahlung unterzogen worden sind. Diese sieben Herde wurden aus den nachfolgenden Analysen ausgeschlossen.

Der mittlere  $SUV_{max}$  der 187 nicht bestrahlten Knochenmetastasen lag bei  $14,1 \pm 16,1$ , der von 19 vorbestrahlten Knochenmetastasen bei  $14,9 \pm 18,8$ . Der Unterschied war dabei statistisch nicht signifikant ( $p=0,843$  für t-Test,  $p=0,433$  für Mann-Whitney-Test).

Für die 187 nicht vorbestrahlten Knochenmetastasen wurde ein  $HU_{mean}$  von  $436 \pm 279$  gemessen, für die 19 vorbestrahlten Knochenherde ein  $HU_{mean}$  von  $491 \pm 223$ . Ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte war nicht zu beobachten ( $p=0,413$  für t-Test,  $p=0,174$  für Mann-Whitney-Test).

#### Korrelationsanalyse von SUV und HU in der Gruppe der Knochenmetastasen ohne Bestrahlung

Bei der Untersuchung der 187 nicht vorbestrahlten Knochenmetastasen auf eine Korrelation von  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  errechnete sich ein Pearson-Korrelationskoeffizient von -0,242 und ein Spearman-Rangkorrelationskoeffizient von -0,287, jeweils auf dem 0,01-Niveau signifikant. Dies zeigte einen schwachen negativen, linearen Zusammenhang zwischen  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  an (Abbildung 32).

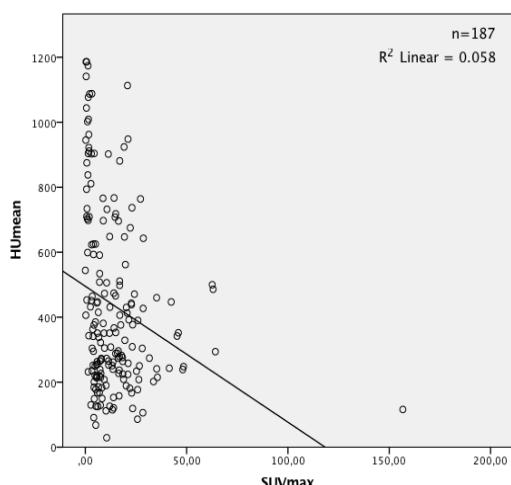


Abbildung 32: Scatter-Plot zu  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  der nicht bestrahlten Knochenmetastasen,  $n=187$ ,  $r^2=0,058$

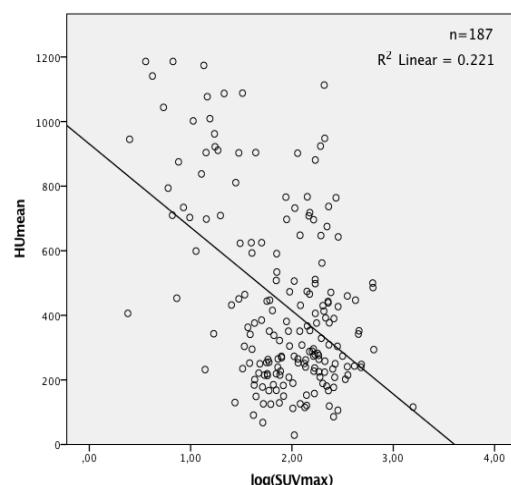


Abbildung 33: Scatter-Plot zu  $\log(SUV_{max})$  und  $HU_{mean}$  der nicht bestrahlten Knochenmetastasen,  $n=187$ ,  $r^2=0,221$

Die für den Zusammenhang von  $\log(SUV_{max})$  und  $HU_{mean}$  ermittelte Pearson-Korrelation betrug -0,470 ( $p<0,01$ ). Das Bestimmtheitsmaß der Regressionsgerade  $r^2$  lag höher als bei Betrachtung von  $SUV_{max}/HU_{mean}$  (0,221 vs. 0,058) (Abbildung 33).

### Korrelationsanalyse von SUV und HU in der Gruppe der Knochenmetastasen mit Bestrahlung

Bei den 19 vorbestrahlten Knochenmetastasen ergab sich für den Zusammenhang von  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  eine auf dem 0,05-Niveau signifikante Pearson-Korrelation von -0,456 und eine nicht signifikante Spearman-Rangkorrelation von -0,414 ( $p=0,08$ ). Das Bestimmtheitsmaß der Regressionsgeraden war 0,208 (Abbildung 34).

Bei fehlender Annäherung an eine Normalverteilung durch Logarithmierung und geringer Fallzahl erfolgte keine Prüfung von  $\log(SUV_{max})$ .

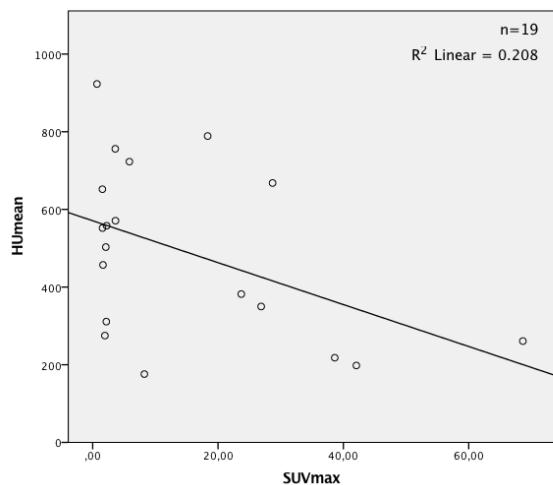


Abbildung 34:  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  der bestrahlten Knochenmetastasen,  $n=19$ ,  $r^2=0,208$

### 3.4.6 Einfluss von Denosumab

Acht von 80 in diese Studie aufgenommenen Patienten hatten zuvor eine osteoprotektive Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Denosumab erhalten. Diese acht Patienten wiesen 42 Knochenmetastasen auf. Bei der Untersuchung der Ga-68-PSMA-11-Speicherung in den 42 „Knochenmetastasen mit Denosumab-Therapie“ errechnete sich ein  $SUV_{max}$  von  $14,1 \pm 11,4$ , bei den 171 Knochenmetastasen ohne Denosumab-Therapie ein  $SUV_{max}$  von  $14,4 \pm 17,2$ . Der Unterschied war nicht signifikant.

In der Analyse der Knochenmineralisation zeigte sich bei den „Knochenmetastasen mit Denosumab-Therapie“ ein  $HU_{mean}$  von  $574 \pm 288$ , bei den Knochenmetastasen ohne Denosumab-Therapie ein  $HU_{mean}$  von  $402 \pm 259$ . Der Unterschied war sowohl im t-Test als auch im Mann-Whitney-Test auf dem 0,01-Niveau signifikant.

Bei Patienten nach osteoprotektiver Therapie mit Denosumab zeigt sich also in Knochenmetastasen in der CT eine stärkere Sklerosierung, während kein Unterschied in der Ga-68-PSMA-11-Speicherung im Vergleich zu Knochenmetastasen ohne vorausgegangene

Denosumab-Behandlung zu beobachten ist.

#### Korrelationsanalyse von SUV und HU in der Gruppe ohne Denosumab-Therapie

Die Pearson-Korrelation zwischen  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  der 171 Knochenmetastasen ohne Denosumab-Therapie betrug -0,268, die Rangkorrelation nach Spearman -0,347, jeweils auf dem 0,01-Niveau signifikant. Einen Überblick über den schwachen bis mittelstarken negativen linearen Zusammenhang liefert Abbildung 35: Es zeigten sich bei hoher Ga-68-PSMA-11-Speicherung vor allem Herde mit geringer Knochendensität, bei niedriger Ga-68-PSMA-11-Speicherung kamen sowohl Herde mit großer als auch mit geringer Knochendensität vor. Bei Prüfung der Korrelation von  $\log(SUV_{max})$  und  $HU_{mean}$  ergab sich ein Pearson-Korrelationskoeffizient von -0,502 ( $p<0,01$ ).

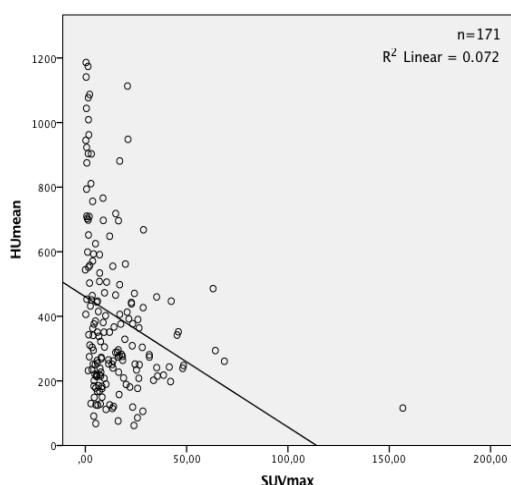


Abbildung 35: Scatter-Plot zu  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  der Knochenmetastasen ohne Denosumab-Therapie,  $n=171$ ,  $r^2=0,072$

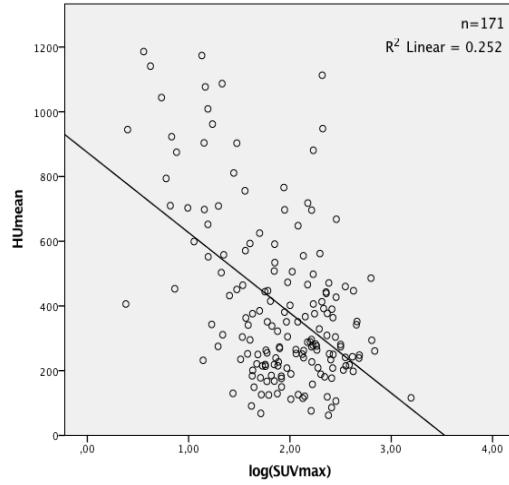


Abbildung 36: Scatter-Plot zu  $\log(SUV_{max})$  und  $HU_{mean}$  der Knochenmetastasen ohne Denosumab-Therapie,  $n=171$ ,  $r^2=0,252$

Bei höherem Pearson-Korrelationskoeffizient war auch die Anpassungsgüte der Regressionsgeraden größer (Bestimmtheitsmaß  $r^2=0,252$  vs. 0,072) (Abbildung 36).

#### Korrelationsanalyse von SUV und HU in der Gruppe mit Denosumab-Therapie

Für die 42 Knochenmetastasen mit Denosumab-Therapie wurde ein Pearson-Korrelationskoeffizient von -0,310 und ein Spearman-Rangkorrelationskoeffizient von -0,359 für den Zusammenhang von  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  errechnet, wobei beide auf dem 0,05-Niveau statistisch signifikant waren. Dies bedeutete einen mittleren negativen linearen Zusammenhang von Ga-68-PSMA-11-Speicherung und Densität der Knochenmetastasen (Abbildung 37).

Für den Zusammenhang von  $\log(SUV_{max})$  und  $HU_{mean}$  (Abbildung 38) ergab sich eine auf dem 0,01-Niveau signifikante Korrelation nach Pearson von -0,497. Es zeigte sich ein höheres

Bestimmtheitsmaß der Regressionsgeraden als bei  $SUV_{max}/HU_{mean}$  ( $r^2=0,247$  vs.  $0,096$ ).

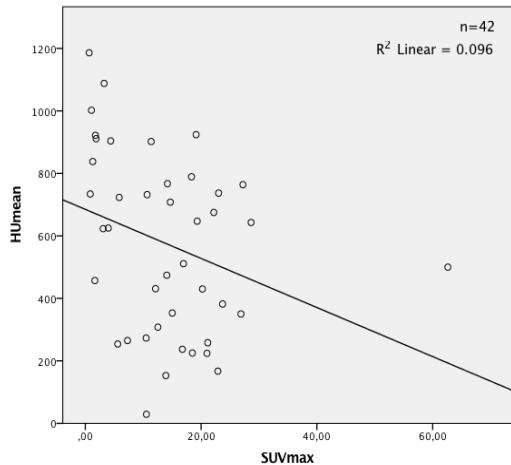


Abbildung 37: Scatter-Plot zu  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  der Knochenmetastasen mit Denosumab-Therapie,  $n=42$ ,  $r^2=0,096$

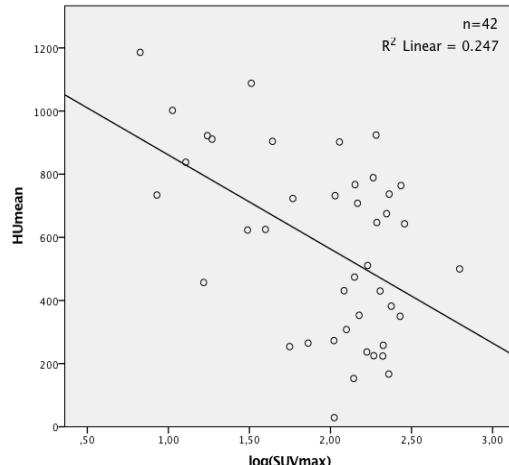


Abbildung 38: Scatter-Plot zu  $\log(SUV_{max})$  und  $HU_{mean}$  der Knochenmetastasen mit Denosumab-Therapie,  $n=42$ ,  $r^2=0,247$

### 3.4.7 Einfluss von Bisphosphonaten

Insgesamt acht der 80 Patienten in dieser Studie waren vor der PET/CT-Untersuchung mittels Bisphosphonaten behandelt worden; bei diesen fanden sich 42 der 213 malignen Knochenherde. In 170 von 213 Fällen wurde keine Angabe zu einer Bisphosphonat-Therapie gemacht, in einem Fall wurde eine definitiv verneint. Diese Fälle wurden zur Subgruppe „Knochenmetastasen ohne Bisphosphonat-Therapie“ zusammengefasst (Tabelle 10).

Tabelle 10:  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  der Knochenmetastasen, je nach Status einer Bisphosphonat-Therapie,  $n_{gesamt}=213$

| Bisphosphonate | Anzahl an Knochenmetastasen | $SUV_{max}$ |                     | $HU_{mean}$ |                     |
|----------------|-----------------------------|-------------|---------------------|-------------|---------------------|
|                |                             | Mittelwert  | Standard-abweichung | Mittelwert  | Standard-abweichung |
| nein           | 171                         | 14,2        | 12,7                | 416         | 260                 |
| ja             | 42                          | 15,2        | 26,2                | 519         | 312                 |

Die 171 Knochenmetastasen ohne Bisphosphonat-Therapie zeigten einen  $SUV_{max}$  von  $14,2 \pm 12,7$ , während die 42 Knochenmetastasen mit derartiger Vorbehandlung einen ähnlich hohen  $SUV_{max}$  von  $15,2 \pm 26,2$  aufwiesen. Ein signifikanter Unterschied lag nicht vor ( $p=0,119$ ). Bei der Untersuchung der Knochendensität der Knochenmetastasen ohne Bisphosphonat-Therapie errechnete sich ein  $HU_{mean}$  von  $416 \pm 260$ . Mit einem  $HU_{mean}$  von  $519 \pm 312$  zeigte sich bei den Knochenmetastasen mit Bisphosphonat-Therapie eine im Mann-Whitney-Test auf dem 0,05-Niveau signifikant höhere Knochendensität.

Bei Patienten nach osteoprotktiver Therapie mit Bisphosphonaten zeigt sich also in

Knochenmetastasen in der CT eine stärkere Sklerosierung, während kein Unterschied in der Ga-68-PSMA-11-Speicherung im Vergleich zu Knochenmetastasen ohne vorausgegangene Bisphosphonat-Behandlung zu beobachten ist.

#### Korrelationsanalyse von SUV und HU in der Gruppe ohne Bisphosphonat-Therapie

Für den Zusammenhang von Ga-68-PSMA-11-Speicherung der Knochenmetastasen ohne Bisphosphonat-Therapie, in  $SUV_{max}$ , und deren Densität, in  $HU_{mean}$ , ergab sich eine Pearson-Korrelation von -0,250 und eine Spearman-Korrelation von -0,271, jeweils auf dem 0,01-Niveau statistisch signifikant. Dies zeigte einen schwachen negativen linearen Zusammenhang an.

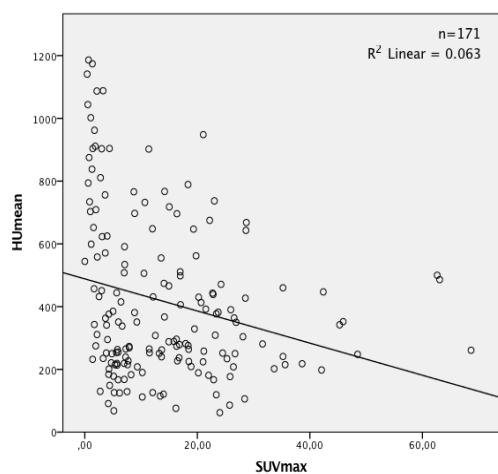


Abbildung 39: Scatter-Plot zu  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  der Knochenmetastasen ohne Bisphosphonat-Therapie,  $n=171$ ,  $r^2=0,063$

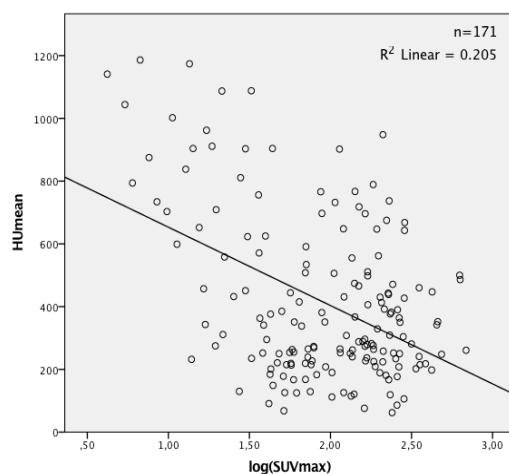


Abbildung 40: Scatter-Plot zu  $\log(SUV_{max})$  und  $HU_{mean}$  der Knochenmetastasen ohne Bisphosphonat-Therapie,  $n=171$ ,  $r^2=0,205$

Im Scatter-Plot von  $SUV_{max}$  gegen  $HU_{mean}$  (Abbildung 39) erkannte man bei Fällen mit hoher Ga-68-PSMA-11-Speicherung niedrige Knochendensität; die Knochenmetastase mit der höchsten Ga-68-PSMA-11-Speicherung mit einem  $SUV_{max}$  von über 60 hatte eine Knochendensität mit einem  $HU_{mean}$  von unter 300. Die Knochenmetastase mit der höchsten Knochendensität von ca. 1200 HU hatte eine sehr geringe Speicherung des Ga-68-PSMA-11 mit einem  $SUV_{max}$  von unter 3.

Bei Annäherung an eine Normalverteilung wurde auch der Zusammenhang von  $\log(SUV_{max})$  und  $HU_{mean}$  betrachtet (Abbildung 40). Der Pearson-Korrelationskoeffizient betrug -0,452 ( $p<0,01$ ). Dies bedeutet einen mittleren negativen linearen Zusammenhang. Es zeigte sich auch eine höhere Anpassungsgüte der Regressionsgeraden (Bestimmtheitsmaß  $r^2=0,205$  vs. 0,063).

## Korrelationsanalyse von SUV und HU in der Gruppe mit Bisphosphonat-Therapie

Für die 42 Knochenmetastasen nach einer Bisphosphonat-Therapie wurde ein auf dem 0,05-Niveau signifikanter Pearson-Korrelationskoeffizient von -0,328 und ein auf dem 0,01-Niveau signifikanter Spearman-Korrelationskoeffizient von -0,461 für den Zusammenhang von Ga-68-PSMA-11-Speicherung und Densität der Knochenmetastasen erhoben. Dies bedeutete einen mittleren negativen linearen Zusammenhang (Abbildung 41).

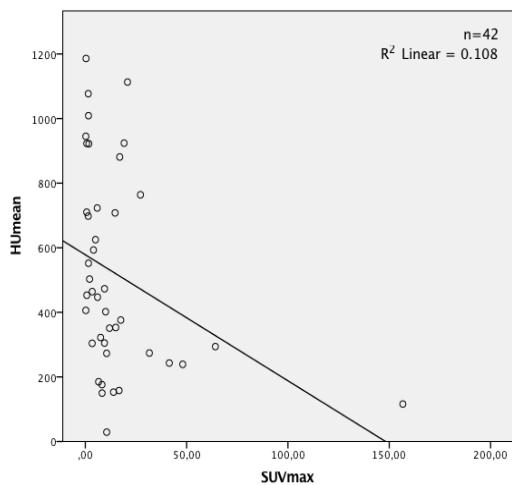


Abbildung 41: Scatter-Plot zu  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  der Knochenmetastasen mit Bisphosphonat-Therapie,  $n=42$ ,  $r^2=0,108$

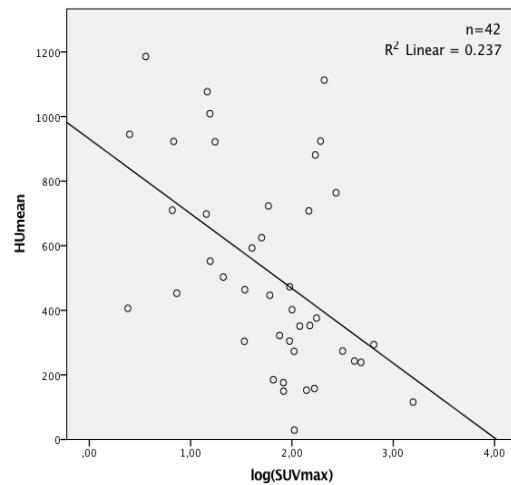


Abbildung 42: Scatter-Plot zu  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  der Knochenmetastasen mit Bisphosphonat-Therapie,  $n=42$ ,  $r^2=0,237$

Bei Korrelationsprüfung von log(SUV<sub>max</sub>) und HU<sub>mean</sub> errechnete sich ein Pearson-Korrelationskoeffizient von -0,487 ( $p<0,01$ ). Der Pearson-Korrelationskoeffizient fiel damit höher aus als bei der Korrelationsanalyse von SUV<sub>max</sub> und HU<sub>mean</sub> (-0,487 vs. -0,328), die Anpassungsgüte der Regressionsgeraden hatte ein höheres Bestimmtheitsmaß ( $r^2=0,237$  vs. 0,108) (Abbildung 42).

## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In dieser Studie wurden Knochenmetastasen bei 80 Patienten mit Prostatakarzinom mittels Ga-68-PSMA-11-PET/CT detektiert und untersucht. Insgesamt wurden 261 mögliche Knochenläsionen gefunden. Nach separater Analyse von PET- und CT-Bild charakterisierten wir 213 Knochenherde als maligne. Die Anreicherungsintensität von Ga-68-PSMA-11 in den malignen Knochenläsionen, gemessen als  $SUV_{max}$ , betrug  $14,4 \pm 16,2$ , die Knochendensität, gemessen als  $HU_{mean}$ ,  $436 \pm 273$ . Am häufigsten zeigten sich Metastasen in Becken, Rippen und Sternum sowie lumbaler Wirbelsäule. 175 von 213 Knochenmetastasen (82%) fielen in der PET durch erhöhte PSMA-Expression auf. Davon zeigten sich 100 in der CT als sklerotisch, 7 als lytisch und 16 als gemischt lytisch-sklerotisch. Nicht in der CT detektieren ließen sich 52 der PET-positiven Läsionen, was grundsätzlich auch zu Knochenmark-Metastasen passt.

Lytische, PET-positive Knochenmetastasen zeigten tendenziell eine höhere Aufnahme des Radionuklids als die sklerotischen ( $SUV_{max}$   $23,6 \pm 20,6$  vs.  $15,7 \pm 12,1$ ;  $p=0,284$ ), der  $SUV_{max}$  ( $22,0 \pm 18,9$ ) der gemischt lytisch-sklerotischen Metastasen lag auch auf dem Niveau der lytischen PET-positiven. CT-negative, PET-positive Herde hatten einen  $SUV_{max}$  von  $17,8 \pm 21,9$ . Passend zu den großen Streubreiten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen Gruppen. Der  $HU_{mean}$  der lytischen, PET-positiven Knochenherde war signifikant niedriger als der der sklerotischen ( $182 \pm 78$  vs.  $440 \pm 225$ ;  $p<0,01$ ) und der gemischt lytisch-sklerotischen ( $342 \pm 167$ ;  $p<0,01$ ). Nicht in der PET, sondern nur in der CT ließen sich 37 von 213 Knochenmetastasen nachweisen. Diese wiesen einen  $HU_{mean}$  von  $747 \pm 289$  auf. 95% der PET-negativen Herde präsentierten sich in der CT als sklerotisch.

Es fiel auf, dass sich bei Auftreten mehrerer Knochenmetastasen in derselben anatomischen Region eine zunehmend höhere Ga-68-PSMA-11-Speicherung der Herde zeigte, während die Knochendensität nicht anstieg.

Zwischen Ga-68-PSMA-11-Speicherung und Knochendensität der 213 detektierten Knochenmetastasen zeigte sich eine signifikante, schwache bis mittelstarke negative Korrelation (Pearson-Korrelationskoeffizient =  $-0,263$ ,  $p<0,01$ ). Betrachtete man nur die PET-positiven Herde oder innerhalb dieser die einzelnen Subgruppen nach CT-Morphologie, ergab sich keine Korrelation von  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$ .

Knochenmetastasen bei Patienten, welche eine Hormontherapie erhalten hatten, wiesen gegenüber Patienten ohne Hormontherapie eine signifikant höhere Ga-68-PSMA-11-Speicherung ( $SUV_{max}$   $15,6 \pm 18,2$  vs.  $10,9 \pm 7,3$ ;  $p<0,01$ ) sowie eine höhere Knochendensität auf ( $HU_{mean}$   $466 \pm 287$  vs.  $352 \pm 208$ ;  $p<0,01$ ). Die Bestrahlung einer Knochenmetastase hatte in

unserer Studie keine signifikante Änderung dieser beiden Parameter zur Folge, während Patienten nach einer Denosumab- oder Bisphosphonat-Therapie signifikant dichtere Knochenmetastasen bei gleich hoher Ga-68-PSMA-11-Speicherung hatten. In mehreren dieser Subgruppen, unter anderem bei Patienten mit oder ohne Hormontherapie und auch bei den Patientenkollektiven mit und ohne Denosumab-Therapie, zeigten sich signifikante negative Korrelationen von Ga-68-PSMA-11-Speicherung und CT-Densität der Knochenmetastasen. Außerdem stellten wir fest, dass je größer der Durchmesser der morphologischen Veränderungen der Knochenmetastasen in der CT war, desto höher war auch deren Ga-68-PSMA-11-Uptake (Pearson-Korrelationskoeffizient 0,395; p<0,01).

## **4.2 Diskussion der Methodik**

### **4.2.1 Ga-68-PSMA-11-PET/CT als bildgebende Modalität beim metastasierten Prostatakarzinom**

Der Einsatz der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) in der Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms spielt mittlerweile eine große Rolle im klinischen Alltag (4). Der Tracer Ga-68-PSMA-11 zeigte im Vergleich zu F-18-Cholin eine höhere Anreicherungsintensität und besseren Bildkontrast, weswegen in den letzten Jahren vor allem die PET-Untersuchung mit diesem Tracer an Bedeutung gewinnt. Durch die spezifische Adressierung der Krebszellen eröffnen sich auch neue Therapiefelder mit PSMA-gerichteten Radiopharmaka wie Lu-177-PSMA-617.

Afshar-Oromieh et al. konnten 2014 in einer Studie zeigen, dass mit dem Tracer Ga-68-PSMA-11 signifikant mehr Metastasen oder Lokalrezidive detektiert werden können als mit dem bisher häufig eingesetzten Tracer F-18-Cholin (95). In der Ga-68-PSMA-11-PET/CT war sowohl der SUV<sub>max</sub> der Läsionen als auch das Tumor-Hintergrund-Verhältnis höher, was einen besseren Kontrast zur Folge hatte. Diese Studie schloss 37 Patienten ein, welche aufgrund eines biochemischen Rezidivs eines Prostatakarzinoms sowohl Ga-68-PSMA-11-PET/CT als auch F-18-Cholin-PET/CT innerhalb eines Zeitfenster von 30 Tagen erhalten haben. Auch Morigi et al. kamen 2015 zu einem ähnlichen Ergebnis: Sie untersuchten in einer prospektiven Studie 38 Männer mit Prostatakarzinom mit steigenden PSA-Spiegeln und registrierten für Ga-68-PSMA-11 eine höhere Detektionsrate an Läsionen als mit F-18-Cholin. War der PSA-Spiegel unter 0,5 ng/ml, war die Detektionsrate 50% bei Ga-68-PSMA-11 und 12,5% bei F-18-Cholin. Bei einem PSA-Siegel zwischen 0,5 ng/ml und 2 ng/ml lag sie bei 69% für Ga-68-PSMA-11 und bei 31% für F-18-Cholin. Lag der PSA-Wert über 2 ng/ml, war die Detektionsrate für Ga-68-PSMA-11

bei 86% und für F-18-Cholin bei 57% (47). Es konnten also stets mit Ga-68-PSMA-11 höhere Detektionsraten von Läsionen des Prostatakarzinoms erzielt werden.

Auch bei der Diagnostik von Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms wurden für die Ga-68-PSMA-11-PET/CT vielversprechende Beobachtungen gemacht. Thomas et al. (103) verglichen in einer Studie Tc-99m-Knochenszintigraphie und Ga-68-PSMA-11-PET/CT für die Detektion von Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom. Mit Ga-68-PSMA-11-PET/CT konnten dabei mehr Knochenläsionen entdeckt werden, vor allem im Thorax und Becken. Die Knochenszintigraphie war bisher die Standarduntersuchung bei Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms. Es wurde diskutiert, ob auf diese zugunsten der Ga-68-PSMA-11-PET/CT verzichtet werden kann. Sachpekidis et al. (104) verglichen Ga-68-PSMA-11-PET und low-dose-Computertomographie bei 140 Patienten mit Prostatakarzinom im Hinblick auf Knochenmetastasen. Es zeigten sich dabei signifikant mehr Ga-68-PSMA-11-PET-positive Knochenmetastasen als CT-positive Knochenmetastasen, was den Nutzen der zusätzlichen Bildgebung mittels Positronen-Emissions-Tomographie in Bezug auf eine korrekte Stadieneinteilung unterstreicht.

Neben der diagnostischen Bildgebung mit gegen PSMA-gerichteten Molekülen entstanden in den letzten Jahren auch Überlegungen, sich die hohe Expression von PSMA auf Prostatakrebszellen therapeutisch nutzbar zu machen. Durch die Kopplung eines PSMA-Liganden mit Lu-177 können Metastasen des Prostatakarzinoms gezielt anvisiert und radionuklidtherapeutisch angegriffen werden (105, 106). In einer aktuellen retrospektiven Analyse von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom zeigten Rahbar et al., dass die Radionuklidtherapie mit Lu-177-PSMA-617 das Überleben der Patienten zu verlängern scheint. Bei Patienten, welche auf den ersten Zyklus der Therapie bereits ansprechen, sei der Effekt auf das Überleben noch größer (107).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die PET/CT-Untersuchung mit dem Tracer Ga-68-PSMA-11 großes Potential bei der Detektion von Läsionen des Prostatakarzinoms hat. Auch Knochenmetastasen können erfolgreich detektiert werden, und zwar mit einer höheren Detektionsrate als bei der Knochenszintigraphie oder Computertomographie.

#### 4.2.2 Messung von PSMA-Expression und Knochendensität sowie Analyse der PET- und CT-Bilder

Mit der Ga-68-PSMA-11-PET/CT können Läsionen des Prostatakarzinoms visuell identifiziert werden. Um die Knochenmetastasen auch quantitativ und objektiv zu beschreiben, wurde für jeden Herd der maximale *Standardized Uptake Value* ( $SUV_{max}$ ) zur Messung der regionalen

Ga-68-PSMA-11-Speicherung sowie die mittleren *Hounsfield Units* ( $\text{HU}_{\text{mean}}$ ) zur Messung der regionalen Knochendensität erhoben. Die gefundenen Knochenmetastasen wurden bezüglich ihrer Lokalisation einer von neun vordefinierten anatomischen Regionen zugeordnet. Für jeden fraglichen Herd wurden PET- und CT-Bild separat analysiert und interpretiert sowie anschließend die Dignität des Herdes vermerkt.

Als Maß für die Ga-68-PSMA-11-Speicherung ist  $\text{SUV}_{\text{max}}$  im klinischen Alltag sehr verbreitet. Beispielsweise in Studien von Afshar-Oromieh et al. oder Ceci et al. zur Ga-68-PSMA-11-PET/CT-Diagnostik beim rezidivierenden Prostatakarzinom kam der  $\text{SUV}_{\text{max}}$  zur semiquantitativen Messung der Radioaktivität zum Einsatz (108, 109). Deswegen wurde auch für diese Studie entschieden, den  $\text{SUV}_{\text{max}}$  als Parameter zur Quantifizierung der regionalen Radioaktivitätskonzentration zu verwenden.

Neben  $\text{SUV}_{\text{max}}$  kann auch der mittlere SUV einer Region ( $\text{SUV}_{\text{mean}}$ ) bestimmt werden. Nachteil dieser Methode ist, dass der Durchschnitt vom Platzieren und Konturieren der VOI abhängt (110). Dadurch ist der  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  weniger gut reproduzierbar und wurde deshalb in dieser Studie nicht verwendet.

Zur Quantifizierung der Knochendensität wurden für jede Knochenmetastase die mittleren Hounsfield units ( $\text{HU}_{\text{mean}}$ ) gemessen. Nachdem mittels 3D-VOI die Ga-68-PSMA-11-Speicherung der Knochenmetastase gemessen wurde, wurde im Axialschnitt an der Stelle der höchsten Ga-68-PSMA-11-Speicherung die Knochendensität erhoben. Wir entschieden uns dabei für ein ähnliches Vorgehen wie Beheshti et al. (94), die in einer Studie mittels F-18-Cholin-PET/CT Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms analysierten, und wählten zur Messung eine Ellipse mit einem Durchmesser von nur maximal 6,5 mm. Da durch diesen kleinen Durchmesser die Ellipse meist komplett innerhalb der Knochenmetastase zu liegen kommt, ist der  $\text{HU}_{\text{mean}}$  aussagekräftiger als der  $\text{HU}_{\text{max}}$ , da so Spitzenwerte nicht zu stark gewichtet werden.

Zur Strukturierung der gefundenen Läsionen wurden die Knochenmetastasen einer von neun definierten anatomischen Regionen zugeordnet. Vorteil dieser Methode ist, dass Läsionen unterschiedlicher Körperregionen miteinander verglichen werden und so mögliche Unterschiede bezüglich Ga-68-PSMA-11-Speicherung oder CT-Morphologie identifiziert werden können. In den meisten Studien zum Thema Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom wird dies genauso gemacht: Thomas et al. (103) teilen dabei das Skelett in acht, Beheshti et al. (94) und Janssen et al. (98) in neun Regionen ein. Unterschieden werden bei allen beispielsweise mehrere Abschnitte der Wirbelsäule, Extremitäten oder Rippen. Pro Patient wurde dabei für jede Region nur jeweils eine Knochenmetastase in unserer Studie analysiert. Janssen et al. (98) entschieden sich in einer ähnlichen Studie von 2017, pro

Körperregion maximal fünf Metastasen aufzunehmen. Dies hat gegenüber unserer Vorgehensweise den Vorteil, schneller eine hohe Gesamtzahl an Knochenmetastasen zu erreichen. Allerdings wurde beispielsweise nicht definiert, welche Metastasen bei generalisierter Knochenmetastasierung ausgewählt werden. Wir entschieden uns, pro Region nur eine, jeweils die nach  $SUV_{max}$  bzw. falls PET-negativ nach  $HU_{mean}$  dominanteste Knochenläsion aufzunehmen, wodurch eine hohe Reproduzierbarkeit gewährleistet wird.

Die fraglichen Knochenherde wurden separat für PET und CT analysiert und entweder als maligne, benigne oder zweifelhaft interpretiert. Die Herde wurden anhand ihrer Morphologie in der CT nach den Kategorien sklerotisch, lytisch, gemischt lytisch-sklerotisch oder CT-negativ eingeteilt. Bei der Kategorisierung der CT-Morphologie der Knochenläsionen wählten wir eine ähnliche Vorgehensweise wie in einer Studie von Beheshti et al. (94), welche Knochenmetastasen beim Prostatakarzinoms mittels F-18-Cholin-PET/CT untersuchten. Dass Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms sowohl osteoblastisch als auch osteolytisch auftreten können, ist seit längerem bekannt (25, 26), weswegen diese Einteilung Sinn macht. Janssen et al. (98) analysierten in einer Studie Subtypen von Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms und klassifizierten Knochenläsionen, welche in der CT keine Veränderungen zeigten, als Knochenmarksmetastasen. Da dies allerdings bereits eine Interpretation vorwegnimmt, entschieden wir uns, derartige Läsionen vorerst nur als CT-negativ zu bezeichnen und deren Rolle später zu diskutieren.

#### 4.2.3 Statistische Analyse

Ziel dieser Arbeit war es, einen möglichen Zusammenhang zwischen Ga-68-PSMA-11-Speicherung in den Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms und deren Densität zu evaluieren. Dazu wurde neben der Pearson-Korrelation die Rangkorrelation nach Spearman genutzt. Diese ist das nicht-parametrische Äquivalent der Pearson-Korrelation und kann auch verwendet werden, wenn die Daten nicht normalverteilt sind. Während Janssen et al. (98) bei der Untersuchung von Knochenmetastasen mittels Ga-68-PSMA-11-PET/CT wie auch wir in dieser Studie die Spearman-Korrelation anwandten, testeten Beheshti et al. (94) bei der Analyse von Knochenmetastasen mittels F-18-Cholin-PET/CT die Korrelation nach Pearson. Diese setzt allerdings eine Normalverteilung der Daten voraus, welche bei uns oft nicht gegeben war. Sachpekidis et al. (104) evaluierten Ga-68-PSMA-11-PET/CT-Untersuchungen von 140 Patienten im Hinblick auf deren diagnostischen Nutzen bei der Detektion von Knochenmetastasen. Aufgrund der schießen Verteilung der erhobenen SUV-Werte transformierten sie die Daten logarithmisch und konnten sie so einer Normalverteilung

annähern. Dasselbe Vorgehen wählten auch wir für Subgruppen mit schiefverteilten SUV<sub>max</sub>-Werten. Konnten die Daten durch Logarithmieren einer Normalverteilung nähergebracht werden, wurde dafür zusätzlich die Korrelation nach Pearson geprüft.

## **4.3 Diskussion der Ergebnisse**

### **4.3.1 Basisdaten des Patientenkollektivs**

Das Prostatakarzinom ist bekannt als ein Tumor des älteren Mannes. Das durchschnittliche Erkrankungsalter beträgt 71 Jahre (1). Auch das mittlere Alter der 80 in dieser Studie inkludierten Patienten lag bei 71 Jahren. Verglichen mit Populationen ähnlicher Studien lag der Altersdurchschnitt unseres Patientenkollektiv leicht über diesen: Bei Afshar-Oromieh et al. (108), welche den diagnostischen Wert der Ga-68-PSMA-11-PET/CT beim rezidivierenden Prostatakarzinom untersuchten, war das durchschnittliche Alter der Patienten 67,6 Jahre, bei Kallur et al. (111), welche in einer Studie den klinischen Nutzen der Ga-68-PSMA-11-PET/CT beim Prostatakarzinom an 262 Patienten evaluierten, lag er ebenfalls bei 67,6 Jahren. Dass der Altersdurchschnitt in unserer Studie ein wenig höher liegt, könnte dadurch erklärt werden, dass sich das Prostatakarzinom bei unseren Patienten im rezidivierenden und meist sogar bereits ossär metastasierten Stadium befand.

Vor der Durchführung der Positronen-Emissions-Tomographie musste den Patienten der mit radioaktivem Ga-68 markierte Tracer intravenös verabreicht werden. Die mittlere Aktivität der Lösung lag dabei bei  $125 \pm 29$  MBq, der Median bei 125 MBq. Die Höhe der Aktivität lag damit in einem ähnlichen Bereich wie in anderen Studien zur Ga-68-PSMA-11-PET/CT-Diagnostik beim Prostatakarzinom: Bei Kallur et al. (111) lag der Median der Aktivität bei 111 MBq, bei Janssen et al. (98), welche wie wir Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom untersuchten, lag die mittlere Aktivität bei 118,2 MBq. Von Eyben et al. (112) werteten in einem Review mehrere Studien zur Ga-68-PSMA-11-PET/CT aus und fanden für 11 Studien eine mittlere Aktivität von  $172 \pm 27$  MBq.

Der mittlere PSA-Spiegel der Patienten in dieser Studie lag bei  $54 \pm 212$  ng/ml (Median 5,30 ng/ml), es zeigte sich eine schiefe Verteilung der Werte. Kallur et al. (111) fanden in einer Studie zur Ga-68-PSMA-11-PET/CT beim Prostatakarzinom einen mittleren PSA-Wert von 25,5 ng/ml, Janssen et al. (98) bei ihrer Analyse von Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom einen wie wir ähnlich hohen durchschnittlichen PSA-Spiegel von 50,8 ng/ml. Aufgrund der ossären Metastasierung des Prostatakarzinoms ähnelt jenes Patientenkollektiv dem unseren.

Nach Stanzbiopsie oder operativer Entfernung der Prostata kann die Drüsenmorphologie der

Prostata histologisch beurteilt und der Gleason-Grad zugeordnet werden (113). In dieser Studie lag der mittlere Gleason-Score bei 7,8 (Median 8). Bezuglich der Rezidiventwicklung eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms gilt bei Gleason-Score 7 ein intermediäres Risiko, ab Gleason-Score 8 ein hohes Risiko (15). Die überwiegende Mehrheit der Patienten in dieser Studie hat ein ossär metastasiertes Prostatakarzinom, also ein weit fortgeschrittenes Stadium des Tumors. Dies passt zu dem recht hohen durchschnittlichen Gleason-Score. Sachpekidis et al. (104) berichten in ihrer retrospektiven Analyse zur Ga-68-PSMA-11-PET/CT-Diagnostik von Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom über einen medianen Gleason-Score von 7 der Studienteilnehmer. Bei einer Vergleichsanalyse von Ga-68-PSMA-11-PET/CT und F-18-NaF-PET/CT zur Evaluation von Prostatakarzinom-Knochenmetastasen vor Radionuklidtherapie wurden 16 Patienten von Uprimny et al. (114) retrospektiv untersucht. Diese Patienten wiesen einen mittleren Gleason-Score von 8,2 auf. Die Patientenkollektive in diesen Studien ähneln dem in unserer Studie, was sich auch im vergleichbar großen Gleason-Score zeigt. Der Gleason-Score hat überdies nicht nur einen hohen Stellenwert bei der Prognose und der Wahl der Therapie: Uprimny et al. (115) konnten in einer weiteren Studie zeigen, dass die Höhe des Gleason-Scores mit der Intensität der Tracerakkumulation im Primärtumor eines Prostatakarzinoms bei der Ga-68-PSMA-11-PET/CT korreliert. Sie schlussfolgerten, dass die Ga-68-PSMA-11-PET/CT zum Primärstaging eines Prostatakarzinoms vor allem bei Patienten mit einem Gleason-Score >7 zum Einsatz kommen sollte.

Zur kurativ-intendierten Therapie des Primärtumors des Prostatakarzinoms stehen operative Behandlung oder Bestrahlung zur Verfügung. Bei 51 der 80 Patienten (64%) in dieser Studie wurde eine radikale Prostatektomie durchgeführt, bei 47 Patienten (59%) wurde die Prostataloge bestrahlt, entweder als Primärtherapie oder beim Rezidiv. Beide Therapieoptionen spielen im klinischen Alltag eine große Rolle und sind weit verbreitet. Bei der Datenauswertung von 319 Patienten zum diagnostischen Wert der Ga-68-PSMA-11-PET/CT beim rezidivierenden Prostatakarzinom notierten Afshar-Oromieh et al. (108) für 226 Patienten (71%) eine radikale Prostatektomie und für 177 Patienten (55%) eine Strahlentherapie. Dies entspricht einem ähnlichen prozentualen Anteil der beiden Therapieformen wie in unserer Studie.

Hormon- und Chemotherapie kommen vor allem im metastasierten Stadium des Prostatakarzinoms zur Anwendung (4). In dieser Studie erhielten 45 von 80 Patienten (56%) eine Hormontherapie, 6 von 80 (8%) eine Chemotherapie. Bei einer Studie von Uprimny et al. (114) aus dem Jahre 2018 zum Vergleich von Ga-68-PSMA-11-PET/CT und F-18-NaF-PET/CT bei der Diagnostik von Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom erhielten 88% der 16 inkludierten Patienten eine Hormontherapie und 63% eine Chemotherapie. In einer großen

Studie aus dem Jahre 2015 mit 319 Patienten zum Einsatz der Ga-68-PSMA-11-PET/CT beim rezidivierenden Prostatakarzinom erhielten 86 (27%) eine Hormontherapie (108). Verglichen mit unserer Studie hat letztgenannte einen geringeren Prozentsatz an Patienten mit Hormontherapie. Dies kann dadurch erklärt werden, dass beim lokal rezidivierenden Prostatakarzinom eine Hormontherapie erst ab mittlerem bis hohem Risiko empfohlen wird, beim metastasierten Prostatakarzinom aber bereits sofort (4). Aus diesem Grund ist auch in der Studienpopulation von Uprimny, in welcher alle Patienten sich im metastasierten Stadium befanden, die Rate an hormoneller Therapie so hoch.

Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom verursachen Schmerzen und eine Einschränkung der Lebensqualität (26). Es existieren medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten zur Osteoprotektion: Acht der 80 Patienten (10%) in dieser Studie wurden mit Bisphosphonaten behandelt, ebenfalls acht Patienten (10%) mit Denosumab. Bei 15 der 80 Patienten (19%) wurden Knochenmetastasen bestrahlt, vier Patienten (5%) erhielten zuvor eine Ra-223-Therapie. Fizazi et al. (39) verglichen in einer Studie den monoklonalen Antikörper Denosumab, welcher sich gegen RANKL richtet, mit Zoledronsäure, einem Bisphosphonat, für die Behandlung von Knochenmetastasen beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom. Bezuglich der Prävention skelettbezogener Komplikationen bot Denosumab einen Vorteil: die ersten skelettbezogenen Komplikationen traten nach einer medianen Zeit von 20,7 Monaten auf, bei Bisphosphonaten nach 17,7 Monaten. Zur Schmerzlinderung bei Knochenmetastasen ist auch eine Bestrahlung der Knochenherde sinnvoll, weswegen diese in der klinischen Versorgung häufig eingesetzt wird. Eine Schmerzlinderung durch Bestrahlung wird bei ca. 80% der Patienten erreicht, wie eine Übersichtsarbeit zeigte (34).

#### 4.3.2 Knochenmetastasen und deren Subtypen beim Prostatakarzinom

Die Ga-68-PSMA-11-PET/CT besitzt großes Potential bei der Detektion von Metastasen des Prostatakarzinoms. Bei den 80 Patienten mit Prostatakarzinom in dieser Studie ließen sich mittels der Ga-68-PSMA-11-PET/CT insgesamt 213 Knochenmetastasen detektieren. Die meisten Knochenmetastasen befanden sich in Becken, Rippen und Sternum und lumbaler Wirbelsäule. In der Positronen-Emissions-Tomographie zeigten sich 175 der 213 Knochenmetastasen (82%), wovon wiederum sich in der Computertomographie 100 als sklerotisch, 7 als lytisch und 16 als gemischt lytisch-sklerotisch sowie 52 als CT-negativ präsentierten. Lytische, PET-positive Knochenmetastasen zeigten tendenziell eine höhere Ga-68-PSMA-11-Speicherung als die sklerotischen, PET-positiven Herde. Die gemischt lytisch-sklerotischen, PET-positiven und die CT-negativen, PET-positiven Knochenmetastasen reihten

sich bezüglich der Ga-68-PSMA-11-Speicherung zwischen diesen beiden Gruppen ein. 37 der 213 Knochenmetastasen zeigten sich nicht in der PET, sondern nur in der CT, wobei 95% dieser Herde sich als sklerotisch präsentierten.

Janssen et al. (98) untersuchten in einer Studie ebenfalls Subtypen von Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom mithilfe der Ga-68-PSMA-11-PET/CT-Diagnostik und fanden insgesamt 156 PET-positive Knochenmetastasen. Der mittlere  $SUV_{max}$  bei diesen war  $14,0 \pm 13,3$ , somit ein wenig niedriger als in unserer Studie. Sachpekidis et al. (104) untersuchten 35 Patienten mit insgesamt 133 Knochenmetastasen vom Prostatakarzinom. Sie unterteilten die Patienten nach primärem Prostatakarzinom und rezidivierendem Prostatakarzinom. Die 94 Knochenmetastasen beim rezidivierenden Prostatakarzinom präsentierten sich mit einem mittleren  $SUV_{max}$  von 11,2, während die 39 Knochenläsionen mit primärem Prostatakarzinom einen mittleren  $SUV_{max}$  von 17,3 zeigten, somit ähnlich hoch wie in unserer Studie.

Prostatakrebszellen nehmen einen Knochen-ähnlichen Phänotyp an, um ins Knochengewebe zu metastasieren. Durch Interaktion mit der Knochenmikroumgebung kommt es zu einer Hochregulation von osteoblastischer Aktivität und die charakteristische Form von osteosklerotischen Knochenmetastasen entsteht (31). Mit 100 von 175 PET-positiven Knochenmetastasen (57%) waren erwartungsgemäß auch in unserer Studie die meisten Läsionen sklerotischer Natur. Sieben Knochenherde (4%) präsentierten sich in der Computertomographie mit osteolytischer Knochenstruktur, 16 gemischt lytisch-sklerotisch (9%). Interessanterweise konnte mit 52 Knochenmetastasen (30%) ein großer Teil der PET-positiven Herde nicht in der CT detektiert werden.

Bereits im Jahr 2009, damals noch mit dem Tracer F-18-Cholin, fanden Beheshti et al. (94) fast die gleichen Zahlen bei einer Analyse der Korrelation von PET- und CT-Bild bei Knochenmetastasen vom Prostatakarzinom: Von insgesamt 207 F-18-Cholin-PET-positiven Knochenmetastasen hatten 54% in der CT ein sklerotisches Erscheinungsbild, 6% ein lytisches und 9% ein gemischtes. 24% der PET-positiven Herde zeigten in der CT kein Korrelat. Zu einer ähnlichen prozentualen Verteilung nach CT-Morphologie kamen Janssen et al. (98) im Jahr 2017, als sie die unterschiedlichen Subtypen von Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom analysierten. Sie fanden von insgesamt 154 Ga-68-PSMA-PET-positiven Knochenherden 52% osteoblastische, 14% osteolytische und 15% gemischte Läsionen. Auch diese Arbeitsgruppe konnte mit 20% einen großen Teil der PET-positiven Knochenmetastasen nicht in der CT detektieren. Obwohl in diesen beiden Studien wie auch in unserer der Großteil der Knochenmetastasen sklerotisch war, konnte man auch mehrere osteolytische Läsionen identifizieren, bei Janssen mit 14% der Herde sogar mehr als bei uns.

Dass Prostatakrebszellen nicht nur osteoblastisch, sondern auch osteolytisch wirken können, ist

schon länger bekannt (116). Ceci et al. (117) schlussfolgerten nach einer Analyse von osteoblastischen und osteolytischen Läsionen des Prostatakarzinoms, dass schnelles Tumorwachstum mit osteolytischen Läsionen assoziiert sein könnte. Außerdem könnten osteolytische Knochenmetastasen ein frühes Ereignis der Knocheninvasion von Prostatakrebszellen darstellen (25, 118, 119), welche sich im Verlauf zu vor allem osteoblastischen Läsionen entwickeln.

Die CT-negativen, PET-positiven Knochenmetastasen in dieser Studie stellen wahrscheinlich Metastasen im Knochenmark dar. Diese gelten als früheste Form der Infiltration des Knochens durch Prostatakrebszellen (120, 121), sind aber, wie es auch bei uns zu sehen war, in der Computertomographie nicht zu detektieren (117). Durch die Ga-68-PSMA-11-PET/CT konnten viele dieser Läsionen in unserer Studie erkannt werden. Während früher durch die Computertomographie vor allem viele osteoblastische Läsionen aufgrund ihres hohen HU<sub>mean</sub> detektiert wurden (122), welche aber einen späten Zeitpunkt im Entwicklungsprozess einer Knochenmetastase beim Prostatakarzinom darstellen, könnten in Zukunft mehr osteolytische Herde und mehr Knochenmarksmetastasen durch eine frühere Diagnose durch die PET/CT mit PSMA-Liganden gefunden werden. Eine erhöhte Expression an PSMA scheint damit zeitlich vor morphologischen Veränderungen in der CT aufzutreten, was sich auch in anderen Studien ergab (98, 104).

Uprimny et al. (114) verglichen Ga-68-PSMA-11-PET/CT und F-18-NaF-PET/CT zur Evaluation von Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom. Bei der Subgruppenanalyse der 351 mittels Ga-68-PSMA-11-PET/CT detektierten Knochenläsionen zeigte sich ein ähnliches Bild wie in unserer Studie: Osteosklerotische Herde zeigten die geringste Ga-68-PSMA-11-Speicherung, osteolytische die höchste. Der mediane SUV<sub>max</sub> der in der CT nicht zu sehenden Läsionen lag dazwischen.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Janssen et al. (98) bei ihrer Analyse der Ga-68-PSMA-HBED-CC-Aufnahme der unterschiedlichen Typen von Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom: Osteoblastische Läsionen besaßen mit einem mittleren SUV<sub>max</sub> von  $10,6 \pm 7,1$  die geringste Ga-68-PSMA-11-Speicherung, osteolytische mit  $24,0 \pm 19,3$  die größte. Der Unterschied war dabei signifikant. Gemischte (mittlerer SUV<sub>max</sub>  $16,0 \pm 21,0$ ) sowie Knochenmarksmetastasen (mittlerer SUV<sub>max</sub>  $14,7 \pm 9,9$ ) reihten sich in der Mitte ein. Während der mittlere SUV<sub>max</sub> der lytischen Herde fast identisch mit dem in unserer Studie war, lagen in der Studie von Janssen et al. die mittleren SUV<sub>max</sub>-Werte von sklerotischen, gemischten sowie CT-negativen Herden ein wenig unter unseren Werten.

Die hohe Ga-68-PSMA-11-Speicherung in osteolytischen Läsionen könnte durch deren Assoziation mit schnellem Tumorwachstum und dadurch einer höheren Expression an PSMA

erklärt werden (117). Da sie zudem ein frühes Stadium der Knocheninvasion der Prostatakrebszellen darstellen (25, 118, 119), könnten außerdem in lytischen Knochenmetastasen mehr vitale Tumorzellen als in sklerotischen Herden vorhanden sein, was die höhere Ga-68-PSMA-11-Speicherung erklären könnte (98).

Nicht alle Knochenmetastasen in dieser Studie fielen mit einer erhöhten Ga-68-PSMA-11-Speicherung auf: 37 der 213 malignen Knochenläsionen (17%) in dieser Studie zeigten sich nur durch morphologische Veränderungen in der CT. Die Ga-68-PSMA-11-Speicherung dieser Läsionen lag mit einem mittleren  $SUV_{max}$  von  $1,3 \pm 0,7$  noch unter dem mittleren Referenz- $SUV_{max}$  ( $2,2 \pm 0,9$ ) im Knochen. 95% der PET-negativen Knochenmetastasen fielen in der CT mit einem sklerotischen Erscheinungsbild auf, was den hohen mittleren  $HU_{mean}$  von  $747 \pm 289$  erklärt. Dieser war signifikant größer als der der 175 PET-positiven Läsionen (mittlerer  $HU_{mean}$   $368 \pm 217$ ). Nimmt die Kalzifizierung einer sklerotischen Knochenmetastase weiter zu, könnte sie irgendwann keine vitalen Tumorzellen enthalten, sodass sie keine Mehrspeicherung in der PET mehr zeigt. Dies würde erklären, weshalb die detektierten PET-negativen Knochenläsionen eine solch hohe durchschnittliche Knochendensität aufweisen.

Beheshti et al. (94) analysierten Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom mittels F-18-Cholin-PET/CT und befanden von insgesamt 318 Knochenläsionen 56 Herde ohne F-18-Cholin-Speicherung nur durch ihr CT-Erscheinungsbild hoch verdächtig für Malignität. All diese Herde zeigten sich in der CT osteosklerotisch. Die Arbeitsgruppe konnte weiterhin feststellen, dass in sklerotischen Läsionen mit einem  $HU$  größer als 825 keine Aufnahme des radioaktiven F-18-Cholin verzeichnet werden konnte. Sachpekidis et al. (104) suchten Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms separat mit Ga-68-PSMA-11-PET und CT. Von insgesamt 168 Ga-68-PSMA-11-PET-positiven und 113 CT-positiven Knochenmetastasen waren zehn Läsionen ausschließlich CT-positiv, damit prozentual weniger als bei uns. Fünf dieser Herde waren hochverdächtig für Metastasen, eine genauere Analyse dieser Läsionen fand aber nicht statt.

Es lässt sich zusammenfassend sagen, dass PET und CT komplementär bei der Detektion von Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms arbeiten: Während die CT ihre Stärken bei der Detektion von osteosklerotischen Knochenmetastasen, welche sogar PET-negativ sein können, ausspielt, können mit der Ga-68-PSMA-11-PET nicht nur die meisten osteosklerotischen Knochenläsionen, sondern vor allem auch osteolytische und Knochenmarksmetastasen ohne CT-Korrelat mit einem hohen  $SUV_{max}$  gefunden werden.

Neben Ga-68-PSMA-11-Speicherung und Knochendensität wurde die anatomische Verteilung der Knochenmetastasen untersucht. Mit 43 von 213 (20,2%) malignen Knochenherde befanden

sich die meisten Läsionen im Becken, gefolgt von Rippen und Sternum mit 17,8% und lumbaler Wirbelsäule mit 13,1% aller Herde. Auch bei Betrachtung der PET-positiven Knochenmetastasen mit CT-Korrelat oder der nur CT-positiven Läsionen waren die Regionen Becken und Rippen und Sternum dominierend, während sich die PET-positiven Knochenmetastasen ohne CT-Korrelat, also die Knochenmarksmetastasen, vor allem in der Wirbelsäule zeigten. Allein die drei Regionen lumbale, obere thorakale und zervikale Wirbelsäule beherbergten mit 46,2% knapp die Hälfte aller PET-positiver Knochenmetastasen ohne CT-Korrelat. Dass Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms gehäuft in Wirbelsäule, Rippen und Becken auftreten, ist schon länger bekannt. In einer großen Autopsie-Studie von Bubendorf et al. (23) zeigten sich bei 1598 Patienten mit Prostatakarzinom die meisten Knochenmetastasen in der lumbalen Wirbelsäule. Einen möglichen Weg der Metastasierung dorthin stellt die hämatogene Metastasierung über den Batson-Venenplexus dar (23, 25, 26). Pyka et al. (123) verglichen Knochenszintigraphie und Ga-68-PSMA-11-PETC/CT für die Detektion von Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom und fanden eine ähnliche Lokalisationsverteilung der Läsionen wie wir: Die meisten Herde waren in Rippen und Sternum und Becken zu finden, gefolgt von lumbaler Wirbelsäule mit Sacrum. Auch bei Janssen et al. (98) oder Beheshti et al. (94) waren in ähnlichen Studien zur Evaluation von Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom mit Becken und lumbaler Wirbelsäule dieselben Regionen dominierend bezüglich der anatomischen Verteilung der Knochenläsionen.

#### 4.3.3 Zusammenhang von PSMA-Expression in den Knochenmetastasen und deren Knochendensität

Ziel dieser Arbeit war es, zu überprüfen, ob zwischen PSMA-Expression in den Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom und deren Knochendensität ein Zusammenhang vorliegt. Für jede der 213 Knochenmetastasen in dieser Studie wurde dazu der  $SUV_{max}$  für die Ga-68-PSMA-11-Speicherung und der  $HU_{mean}$  für die Knochendensität gemessen. Dabei zeigte sich eine auf dem 0,01-Niveau statistisch signifikante, schwache bis mittelstarke negative Pearson-Korrelation von -0,263 zwischen  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  der Knochenmetastasen. Betrachtete man nur die PET-positiven Herde oder einzelne Subgruppen nach CT-Morphologie, ergab sich keine signifikante Korrelation. Hatte ein Patient in einer der definierten anatomischen Regionen noch weitere Knochenmetastasen, zeigte sich ein signifikant höherer  $SUV_{max}$  der ausgewerteten Knochenmetastase. Für die Subgruppe der Knochenmetastasen, bei welchen in der jeweiligen Region sonst keine weiteren Knochenmetastasen vorlagen, zeigte sich eine statistisch signifikante Pearson-Korrelation von

-0,452 ( $p<0,01$ ) für den Zusammenhang von  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$ . Außerdem war zu beobachten, dass mit zunehmender Größe einer Knochenmetastase in der CT auch die Ga-68-PSMA-11-Speicherung zunahm (Pearson-Korrelation 0,395,  $p<0,01$ ).

Verschiedene Typen von Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom konnten in dieser Arbeit identifiziert werden. Die Kategorisierung der Knochenherde fand dabei nicht nur visuell, sondern auch semiquantitativ über Messung des  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  statt. Zwischen diesen beiden Parametern zeigte sich bei Betrachtung aller 213 Knochenmetastasen dieser Studie eine auf dem 0,01-Niveau statistisch signifikante Pearson-Korrelation von -0,263. Dies bedeutet einen schwachen bis mittelstarken, negativen linearen Zusammenhang von Ga-68-PSMA-11-Speicherung und Knochendichte der malignen Läsionen; niedrige  $SUV_{max}$ -Werte sind mit hohen  $HU_{mean}$ -Werten assoziiert, hohe  $SUV_{max}$ -Werte mit niedrigen  $HU_{mean}$ -Werten. Bei Subgruppenanalysen nach PET-Positivität oder CT-Morphologie ergab sich keine signifikante Korrelation.

Beheshti et al. (94) fanden im Jahre 2009 eine signifikante, starke negative Korrelation ( $r = -0,52$ ,  $p<0,001$ ) zwischen radioaktivem Uptake des Tracers F-18-Cholin, gemessen in SUV, und Knochendichte von sklerotischen Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms, gemessen in HU, bei malignen Läsionen mit einem  $HU<825$ . Dies führte zu der Idee, selbige Korrelationsanalyse auch für den Tracer Ga-68-PSMA-11 durchzuführen. In einer ähnlichen Analyse der verschiedenen Typen von Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom von Janssen et al. (98) konnte für den Tracer Ga-68-PSMA-11 eine signifikante negative Korrelation von  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  ( $r = -0,23$ ,  $p<0,05$ ) festgestellt werden, wobei hier in die Korrelationsanalyse die osteoblastischen und osteolytischen Herde miteinbezogen wurden. Es fällt auf, dass die bei Janssen et al. für den Tracer Ga-68-PSMA-11 gefundene Korrelation deutlich schwächer als die bei Beheshti et al. für F-18-Cholin gefundene ist und auf einem niedrigeren Signifikanzniveau liegt. In unserer Arbeit konnte für den Tracer Ga-68-PSMA-11 eine solche Korrelation von  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  der Knochenmetastasen gefunden werden, allerdings nur bei Betrachtung aller malignen Knochenherde, nicht bei separater Betrachtung der sklerotischen oder der lytischen Herde.

Unsere Ergebnisse der Korrelationsanalyse stehen in Einklang mit den Eigenschaften der verschiedenen Typen von Knochenmetastasen: osteosklerotische Knochenmetastasen sind mit einem niedrigen  $SUV_{max}$  und einem hohen  $HU_{mean}$  assoziiert, osteolytische Herde mit einem hohen  $SUV_{max}$  und einem niedrigen  $HU_{mean}$ . Somit deckt sich dies mit der entdeckten negativen Korrelation. Während sich die  $HU_{mean}$ -Werte der beiden Subgruppen PET-positiv osteosklerotisch und PET-positiv osteolytisch in unserer Studie signifikant unterschieden, war der Unterschied des  $SUV_{max}$  zwar nicht signifikant, aber auch in anderen aktuellen Studien

zeigte sich bei osteolytischen Herden ein höherer SUV als bei osteosklerotischen, zum Teil auch signifikant höher (98, 114). Ein möglicher Grund für den bei uns nicht signifikanten Unterschied könnte die geringe Fallzahl von nur sieben lytischen Knochenmetastasen sein. Die PET-positiven, gemischt lytisch-sklerotischen Knochenläsionen reihten sich bezüglich der Ga-68-PSMA-11-Speicherung und der Knochendensität zwischen osteosklerotischen und osteolytischen Knochenmetastasen ein. Dies unterstreicht die Idee eines Kontinuums von lytischen Knochenmetastasen mit hohem SUV und niedrigem HU hin zu sklerotischen Läsionen mit niedrigem SUV und hohem HU und deckt sich mit der gefundenen negativen Korrelation zwischen  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$ .

Im Gegensatz zu Janssen et al. (98), welche derartige Läsionen in ihrer Analyse nicht berücksichtigten bzw. detektierten, scheinen bei uns die PET-negativen, CT-positiven Knochenmetastasen eine große Rolle zu spielen: ohne diese ergibt sich bei uns keine Korrelation von  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$ . Diese Art von Knochenmetastasen würden sich auf dem Spektrum der verschiedenen Typen von Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom am chronologischen Ende positionieren und durch ihre Eigenschaften mit nicht erhöhtem  $SUV_{max}$  und hohem  $HU_{mean}$  die Beobachtung einer negativen Korrelation von Ga-68-PSMA-11-Speicherung und Knochendensität der Läsionen untermauern.

Während Knochenmetastasen mit hohem  $SUV_{max}$  visuell eindeutiger mit niedrigen  $HU_{mean}$  assoziiert werden konnten, zeigte sich bei niedrigem  $SUV_{max}$  eine hohe Variabilität des  $HU_{mean}$ . Dies könnte möglicherweise dadurch erklärt werden, dass Tumorgröße und -wachstum bzw. das der Metastasen beim Prostatakarzinom interindividuell variiert und sich somit kein einheitliches Bild formiert. Genetische Variationen der Expression von Tumorprotein p53 oder Cytochrom P450 17A1 könnten hierbei eine Rolle bezüglich der Tumorzellproliferation spielen (124-126). Auch die Frage, ob es sich um ein primäres oder rezidivierendes Prostatakarzinom handelt, könnte einen Einfluss haben, auch wenn Sachpekidis et al. (104) in einer Studie keinen statistisch signifikanten Unterschied des  $SUV_{max}$  der Knochenmetastasen bei diesen beiden Patientengruppen fanden.

Ebenfalls eine Rolle spielen könnte die Häufigkeitsverteilung der  $SUV_{max}$ -Werte. Diese präsentierten sich bei uns schief verteilt. Hier muss diskutiert werden, ob das Verwenden logarithmierter  $SUV_{max}$ -Werte, wodurch in manchen Subgruppen eine Annäherung an eine Normalverteilung erreicht werden konnte, zielführender ist. Es konnten in unserer Studie für manche Subgruppen bei Verwendung des  $\log(SUV_{max})$  anstatt des  $SUV_{max}$  bei der Korrelationsanalyse höhere Korrelationskoeffizienten gefunden werden. Während in den meisten Studien zur Ga-68-PSMA-11-PET/CT mit dem nicht logarithmierten  $SUV_{max}$  gearbeitet wird, verwendeten Sachpekidis et al. (104) in ihrer Studie den logarithmierten

$SUV_{max}$ , da auch diese Arbeitsgruppe eine schiefe Verteilung der  $SUV_{max}$ -Werte dokumentierte. Es findet sich allerdings bislang in der Literatur wenig zur Häufigkeitsverteilung der  $SUV_{max}$ -Werte bei der Ga-68-PSMA-11-PET/CT-Diagnostik, weshalb hierzu weitere Studien erforderlich sind.

Insgesamt wurden in dieser Arbeit 213 Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms detektiert und ausgewertet. In 22 Fällen lag dabei neben der ausgewerteten Metastase noch eine weitere in der gleichen Region vor, in 117 Fällen sogar noch mindestens zwei weitere, wobei diese nicht mehr ausgewertet wurden. Die mittlere Ga-68-PSMA-11-Speicherung stieg dabei mit der Anzahl an Knochenmetastasen in einer Region ( $SUV_{max} 8,2 \pm 9,0$  bei 1 Knochenmetastase vs.  $11,9 \pm 9,0$  bei 2 Knochenmetastasen vs.  $18,7 \pm 19,2$  bei  $>2$  Knochenmetastasen) und war bei zwei oder mehr als zwei Knochenmetastasen in einer Region signifikanter höher als bei nur einer einzigen Knochenmetastase in der anatomischen Region. Die mittlere Knochendensität war in der Gruppe mit zwei Knochenmetastasen in einer Region ( $HU_{mean} 307 \pm 121$ ) signifikant niedriger als bei mehr als zwei Knochenmetastasen ( $HU_{mean} 457 \pm 279$ ) in der Region. Ein voranschreitendes Stadium des Prostatakarzinoms ist mit einer höheren PSMA-Expression vergesellschaftet (86). Demzufolge könnte auch eine größere Anzahl, in unserer Studie bezogen auf eine anatomische Region, an Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms, was einem voranschreitenden Prostatakarzinom entspricht, mit einer höheren PSMA-Expression assoziiert sein, wenngleich Sachpekidis et al. (104) keine signifikante Korrelation zwischen  $SUV_{max}$  und Anzahl der Knochenmetastasen fanden. Diese Arbeitsgruppe untersuchte aber nicht die Anzahl an malignen Herden in einer einzelnen anatomischen Region, sondern pro Patient, weshalb unsere Analysen nicht eindeutig miteinander verglichen werden können.

Für die 74 Fälle mit nur einer Knochenmetastase in der jeweils ausgewerteten anatomischen Region konnte ein signifikanter mittelstarker bis starker negativer linearer Zusammenhang von Ga-68-PSMA-11-Speicherung und Knochendensität (Pearson-Korrelationskoeffizient  $-0,452$ ;  $p < 0,01$ ) verzeichnet werden. Für die Subgruppe mit mehr als zwei Knochenmetastasen in einer anatomischen Region konnte ebenfalls ein auf dem  $0,01$ -Niveau signifikanter Zusammenhang, allerdings mit einem niedrigeren Pearson-Korrelationskoeffizienten von  $-0,274$ , gefunden werden, während sich in der Subgruppe mit zwei Knochenmetastasen pro Region kein signifikanter Zusammenhang zeigte. Eine mögliche Erklärung für den sich voneinander unterscheidenden Korrelationskoeffizienten der beiden Subgruppen mit nur einer und der mit mehr als zwei Läsionen pro Region könnte in der von uns gewählten Methodik liegen: Bei mehr als einer Knochenmetastase des Patienten in einer der definierten anatomischen Regionen wurde die nach  $SUV_{max}$  dominante ausgewählt. Dies könnte dazu geführt haben, dass in der Subgruppe mit mehr als zwei Knochenmetastasen pro Region eher Läsionen mit hohem  $SUV_{max}$

vorkommen und weniger Läsionen mit niedrigem SUV<sub>max</sub>. Diese Läsionen mit niedrigem SUV<sub>max</sub> sind allerdings mit einer eher höheren Knochendensität assoziiert (98) und in unserer Studie entscheidend für einen höheren Korrelationskoeffizienten zwischen SUV<sub>max</sub> und HU<sub>mean</sub>, wie vorher gezeigt werden konnte. Es würde zudem erklären, weshalb der mittlere SUV<sub>max</sub> in dieser Subgruppe größer ist als in der Subgruppe mit nur einer Knochenmetastase pro Region.

Konnte in dieser Studie eine Knochenmetastase in der Computertomographie visualisiert werden, wurde ihre Größe mittels Durchmesser in Millimeter gemessen. Zwischen Größe der Knochenmetastasen in Millimetern und Ga-68-PSMA-11-Speicherung als SUV<sub>max</sub> zeigte sich dabei eine signifikante positive Pearson-Korrelation von 0,395. Beheshti et al. (94) untersuchten Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms mit dem Tracer F-18-Cholin und fanden eine signifikante Korrelation von 0,85 zwischen metabolischem Durchmesser und dem Durchmesser der morphologischen Veränderungen der Knochenläsionen in der CT. Uprimny et al. (114) unterteilten bei einer Vergleichsstudie von Ga-68-PSMA-11-PET/CT und NaF-PET/CT die Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms anhand ihrer Größe in zwei Gruppen: 52 PSMA-11-PET-positive Läsionen waren kleiner als 10 mm, 245 PSMA-11-PET-positive Läsionen größer als 10mm. Die Läsionen < 10mm präsentierten sich mit einem medianen SUV<sub>max</sub> von 3,5, der von Läsionen > 10mm lag mit 6,0 höher. Mithilfe eines statistischen Modells kamen sie zu dem Schluss, dass pro 1,0 mm Größenzunahme mit einem Anstieg des medianen SUV<sub>max</sub> um 0,099 zu rechnen sei. Diese Ergebnisse decken sich mit denen unserer Studie, da auch bei uns bei größeren Metastasen statistisch mit einem höheren SUV<sub>max</sub> gerechnet werden muss. Da in größeren Metastasen mehr Prostatakrebszellen vorhanden sind und somit auch eine höhere PSMA-Expression vorherrscht, könnte das den höheren SUV<sub>max</sub> in größeren Läsionen erklären (56). Aber auch der Partialvolumeneffekt könnte eine Rolle spielen. Dieser erklärt aus geometrischen Überlegungen die auflösungsbedingt erniedrigte Messung der Ga-68-PSMA-11-Speicherung in kleinen Läsionen. Der Maximalwert des Tumors wird kleiner gemessen, als er eigentlich ist. Gleichzeitig wirkt die Läsion größer (127).

Die hohe PSMA-Expression in Prostatakrebszellen kann auch therapeutisch genutzt werden: Mit der Lu-177-PSMA-Radioligandentherapie können diese im Sinne eines theragnostischen Konzepts anvisiert und bekämpft werden (105, 128, 129). Okamoto et al. (130) untersuchten in einer Studie zur Lu-177-PSMA-Therapie die absorbierte Dosis in gesunden Organen und in Tumorläsionen des kastrationsresistenten Prostatakarzinoms. Sie fanden heraus, dass zwischen prätherapeutischem SUV<sub>max</sub> und der Veränderung des SUV<sub>max</sub> zwischen prä- und posttherapeutischem PET eine signifikante mittlere Korrelation ( $r=0,468$ ;  $p<0,001$ ) besteht. Dieser Zusammenhang passt in das Konzept, dass mit höherer PSMA-Expression ein höheres

molekulares Ansprechen erwartet werden kann. Sie beobachteten zudem, dass zwischen prätherapeutischem SUV<sub>max</sub> der Läsionen und der absorbierten Dosis eine signifikante mittlere Korrelation ( $r=0,442$ ;  $p<0,001$ ) besteht. Aufgrund dieses Ergebnisses stellten Janssen et al. (98) die Hypothese auf, dass vor allem osteolytische und Knochenmarksmetastasen, welche auch in unserer Studie mit höheren SUV<sub>max</sub>-Werten als sklerotische Läsionen assoziiert waren, auf eine Lu-177-PSMA-Therapie ansprechen könnten. Baum et al. (131) zeigten in einer Studie zur Sicherheit und Effektivität der Lu-177-PSMA-Therapie, dass der mediane SUV<sub>max</sub> bei Tumorläsionen, welche eine höhere absorbierte Dosis als gesundes Gewebe aufwiesen, nach der Therapie von 37,5 auf 15,7 sank. Auch Scarpa et al. (132) untersuchten in einer Studie SUV<sub>max</sub>-Werte und absorbierte Dosis bei der Lu-177-PSMA-Radioligandentherapie beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom. Sie fanden für Knochenmetastasen eine mittlere absorbierte Dosis von  $59.6\pm35.2$  Gy und einen Abfall des SUV<sub>max</sub> von  $20.2\pm10.0$  zu  $11.5\pm6.2$  nach drei Therapiezyklen. Ein hoher prätherapeutischer SUV<sub>max</sub> könnte als Indikator für eine hohe absorbierte Dosis und damit für das klinische Ansprechen dienen, die Korrelation war aber nicht signifikant. Insgesamt lässt sich sagen, dass der SUV<sub>max</sub> der Tumorläsionen nach Lu-177-PSMA-Therapie sinkt, der Zusammenhang von prätherapeutischem SUV<sub>max</sub> und absorberter Dosis aber noch nicht abschließend geklärt werden kann.

#### 4.3.4 Einfluss verschiedener Therapien auf Ga-68-PSMA-11-Speicherung und Densität der Knochenmetastasen

Zur Therapie von Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom stehen unter anderem hormonelle Therapien, Bestrahlung, Bisphosphonate oder der monoklonale Antikörper Denosumab zur Verfügung. Knochenmetastasen, auf welche eine Hormontherapie eingewirkt hatte, zeigten eine signifikant höhere Ga-68-PSMA-11-Speicherung sowie Knochendensität, eine Bestrahlung von Knochenläsionen hatte keine signifikante Änderung dieser beiden Eigenschaften zur Folge. Wurden Knochenmetastasen mittels Denosumab oder Bisphosphonaten behandelt, wurde eine signifikant höhere Knochendensität der Läsionen registriert. Bei mehreren dieser Subgruppen ergaben sich signifikante negative Korrelationen zwischen Ga-68-PSMA-11-Speicherung und Knochendensität der Knochenmetastasen, davon die stärksten in den Patientengruppen ohne Hormontherapie und mit Bestrahlung. Abhängig vom Stadium des Prostatakarzinoms könnten durch eine Hormontherapie unterschiedliche Verläufe erwartet werden.

#### 4.3.4.1 Hormonablation

Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom wird eine hormonablative Therapie empfohlen (4). 45 der 80 Patienten in unserer Studie erhielten zuvor eine Hormontherapie, 35 keine. Der PSA-Wert war bei den Patienten ohne Hormontherapie ein wenig höher ( $57,2 \pm 286,7$  vs.  $51,9 \pm 125,2$ ), ein signifikanter Unterschied zeigte sich jedoch nicht. Knochenmetastasen bei Patienten nach Hormontherapie wiesen eine höhere Ga-68-PSMA-11-Speicherung ( $SUV_{max}$   $15,6 \pm 18,2$  vs.  $10,9 \pm 7,3$ ;  $p < 0,01$ ) und eine höhere Knochendensität ( $HU_{mean}$   $466 \pm 287$  vs.  $352 \pm 208$ ;  $p < 0,01$ ) als Knochenmetastasen bei Patienten ohne vorangegangene Hormontherapie auf. Dabei waren die Unterschiede im t-Test bzw. im t- und Mann-Whitney-Test signifikant. Die Korrelationsanalyse zeigte in beiden Gruppen einen signifikanten schwachen bis mittelstarken negativen Zusammenhang von  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$ , wobei in der Gruppe ohne Hormontherapie der Pearson-Korrelationskoeffizient etwas höher war ( $-0,352$ ,  $p < 0,01$  vs.  $-0,293$ ;  $p < 0,01$ ).

Wright et al. (55) untersuchten im Jahr 1996 den Zusammenhang von Expression von Prostata-spezifischem Membranantigen und Hormontherapie beim Prostatakarzinom. Sie fanden für einen Großteil der Prostatakarzinome eine Hochregulation des PSMA nach einer Androgendeprivationstherapie. Für das PSA entdeckten sie eine geringere Expression nach hormoneller Therapie. Murga et al. (133) untersuchten in einer Studie den Effekt der Antiandrogene Enzalutamid und Abiraterone auf androgenabhängige und –unabhängige Prostatakrebszellreihen. Während Enzalutamid und Abiraterone nur bei den androgenabhängigen Zellen die Proliferation inhibierten, erhöhten sie auch bei den androgenunabhängigen Zellen die Expression an PSMA. Mehrere unterschiedliche kastrationsresistente Zellreihen betrachteten Meller et al. (134), um die Auswirkungen der Variation antiandogener Hormontherapien auf die PSMA-Expression zu überprüfen: Sie fügten kastrationsresistenten Prostatakrebszellen entweder Testosteron oder Abirateronacetat hinzu und schufen so eine androgensensitive und eine Abirateron-tolerante Zelllinie. Für alle drei Zellreihen konnten sie eine erhöhte PSMA-Expression beobachten. Diese Studien decken sich mit den bei uns gefundenen Ergebnissen, da auch bei uns die Knochenmetastasen, auf welche bereits eine Hormontherapie eingewirkt hatte, einen höheren  $SUV_{max}$  und somit eine höhere PSMA-Expression zeigten. Eine interessante Beobachtung berichteten Emmet et al. (135) im Jahr 2018 aus einer in-vivo-Studie: Während sie für die Kohorte mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom erwartungsgemäß einen SUV-Anstieg nach Androgenblockade fanden, zeigte sich in der Kohorte mit hormonsensitivem Prostatakarzinom überraschenderweise ein Abfall des SUV. Sie schlussfolgerten, dass bei hormonnaiven

Männern, welche eine Androgenblockade erhalten, das Ausmaß der Metastasierung in der PSMA-PET/CT unterschätzt werden könnte. In dieser Studie waren allerdings nur 15 Teilnehmer eingeschlossen, so dass weitere, größere Studien zur Erklärung dieses Sachverhalts nötig sind. Bezuglich des PSA wiesen Patienten mit Hormontherapie niedrigere Werte auf, was in Einklang mit Wright et al. (55) steht, auch wenn der Unterschied zur Gruppe ohne Hormontherapie bei uns nicht signifikant war. Beheshti et al. (94) untersuchten Auswirkungen einer Hormontherapie auf Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms. Wie auch wir fanden sie in der Gruppe mit Hormontherapie signifikant dichtere Knochenherde ( $HU = 713 \pm 446$  vs.  $542 \pm 215$ ,  $p < 0,005$ ). Obwohl also Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms nach einer Hormontherapie mit höheren CT-Densitäten assoziiert zu sein scheinen, sinkt insgesamt die Knochendichte und steigt das Frakturrisiko von Patienten mit Prostatakarzinom nach einer Androgendeprivationstherapie signifikant (136, 137).

#### 4.3.4.2 Perkutane Bestrahlung

Eine effektive Möglichkeit zur Schmerzlinderung bei Knochenmetastasen liegt in deren Bestrahlung (34). 19 von 213 Knochenläsionen in dieser Studie wurden bestrahlt. Bestrahlte Knochenmetastasen zeigten eine geringfügig höhere Ga-68-PSMA-11-Speicherung ( $SUV_{max} = 14,9 \pm 18,8$  vs.  $14,1 \pm 16,1$ ) und eine höhere Knochendensität ( $HU_{mean} = 491 \pm 223$  vs.  $436 \pm 279$ ), der Unterschied war in beiden Fällen aber nicht signifikant. Für die nicht bestrahlten Knochenläsionen ergab sich eine signifikante (0,01-Niveau) schwache negative Pearson-Korrelation von  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  von  $-0,242$ , für die bestrahlten Herde von  $-0,456$ , allerdings auf einem Signifikanzniveau von  $0,05$ . Eine Erklärung dafür könnte in der geringen Fallzahl von nur 19 Läsionen in dieser Subgruppe liegen.

In einer aktuelle Studie aus dem Jahr 2018 untersuchten Baumann et al. (138) das metabolische Ansprechen von Oligometastasierung beim Prostatakarzinom auf eine bildgesteuerte Strahlentherapie (IGRT = image-guided radiotherapy). Es wurden dabei Patienten ausgewählt, bei welchen sich im initialen PSMA-PET/CT nicht mehr als fünf Metastasen zeigten, ein Follow-up-PSMA-PET/CT nach der Strahlentherapie vorlag und welche keine systemische Therapie in den letzten sechs Monaten erhalten hatten. Fünf Patienten mit insgesamt 18 Metastasen erfüllten die Kriterien, wobei 14 der Metastasen Knochenherde waren. Bei 86% dieser Knochenmetastasen zeigte sich ein metabolisches Ansprechen auf die Strahlentherapie, was die Autoren als eine Reduktion des  $SUV_{max}$  von mindestens 30% definierten. Ein Herd zeigte sich stabil, einer voranschreitend mit einem Anstieg des  $SUV_{max}$  um mehr als 25%. In unserer Studie präsentierten bestrahlte und nicht bestrahlte Läsionen ungefähr eine gleich große

PSMA-Expression. Allerdings wirkten bei uns auf manche bestrahlte Herde auch eine Hormontherapie ein, welche zu höheren SUV<sub>max</sub>-Werten führen kann, wie vorher erklärt wurde. Somit würden bezüglich der Veränderung des SUV<sub>max</sub> zwei verschiedene Therapien miteinander konkurrieren. Zum jetzigen Zeitpunkt liegen zum mittels Ga-68-PSMA-11-PET/CT gemessenen Ansprechen von Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms auf eine Strahlentherapie noch wenige Daten vor, weswegen weitere Studien zu diesem Thema nötig sind. Schlenkhoff et al. (139) berichteten 2016 über einen Fall, bei welchem ein Patient mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach zwei Zyklen von Lu-PSMA-617-Radioligandentherapie wieder ein Ansprechen auf eine Hormontherapie verzeichnete. Dies könnte neue Therapiemöglichkeiten eröffnen, aber auch bezüglich dieses Sachverhalt existieren noch keine weiteren Daten. Da das hier berichtete Patientenkollektiv keine PSMA-PET/CT-Verlaufsuntersuchungen hatte, kann nicht der intraindividuelle Vergleich vor und nach der Metastasenbestrahlung berichtet werden.

Reinbold et al. (140) untersuchten in einer Studie die Knochendensität von osteolytischen Knochenmetastasen in der Wirbelsäule vor und nach einer Strahlentherapie. Bei den 19 inkludierten Patienten wurde eine externe Strahlentherapie durchgeführt und vor, direkt nach und drei Monate nach der Strahlentherapie die Knochendensität gemessen. Während sich direkt nach der Strahlentherapie die osteolytischen Herde mit einem Abfall der Knochendensität präsentierten, zeigte sich drei Monate danach ein Anstieg der Knochendensität um 60,6%.

In einer Studie aus dem Jahr 2018 verglichen Sprave et al. (141) intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT = intensity-modulated radiotherapy) mit 3D-konformaler Strahlentherapie zur Behandlung von Knochenmetastasen in der Wirbelsäule und untersuchten die Veränderungen von Knochendensität und Schmerz. In beiden Subgruppen zeigte sich drei bzw. sechs Monate nach Bestrahlung eine signifikant höhere Knochendensität der Knochenmetastasen. Diese Ergebnisse decken sich mit den unseren: Auch in unserer Studie war die Knochendensität der bestrahlten Knochenherde größer als die der nicht bestrahlten, wenngleich der Unterschied nicht signifikant war. Eine Erklärung könnte in der geringen Anzahl an bestrahlten Läsionen liegen. Auch die Tatsache, dass auf manche Herde mehrere verschiedene Therapien eingewirkt haben, welche Knochendensität oder Ga-68-PSMA-11-Speicherung beeinflussen, können eine Rolle spielen.

#### **4.3.4.3 Bisphosphonate**

Bisphosphonate sind eine wirkungsvolle Therapieoption, um bei Patienten mit Knochenmetastasen eine Schmerzlinderung sowie eine Reduktion des Auftretens

skelettbezogener Komplikationen durch Knochenmetastasen zu erzielen (38, 142). Acht Patienten dieser Studie mit insgesamt 42 Knochenläsionen waren mit Bisphosphonaten vorbehandelt worden. Diese osteoprotektiv vorbehandelten Herde zeigten eine signifikant höhere Knochendensität als nicht mit Bisphosphonaten behandelte Herde ( $HU_{mean}$   $519\pm312$  vs.  $416\pm260$ ;  $p<0,05$ ), während sich die PSMA-Expression nicht signifikant unterschied ( $SUV_{max}$   $15,2\pm26,2$  vs.  $14,2\pm12,7$ ). In beiden Gruppen zeigte sich eine signifikante negative Korrelation von  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$ , wobei der Pearson-Korrelationskoeffizient bei den mit Bisphosphonaten behandelten Läsionen höher war (-0,328;  $p<0,05$  vs. -0,250;  $p<0,01$ ).

Die Funktionsweise von Bisphosphonaten beruht darauf, dass sie die von Osteoklasten gesteuerte Knochenresorption inhibieren, indem sie deren Aktivität hemmen und deren Apoptose induzieren (38). Planas et al. (143) untersuchten Veränderungen der Knochendichte durch eine Bisphosphonattherapie. Von 61 Patienten mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom, welche unter hormoneller Therapie waren und eine schwere Osteopenie oder Osteoporose aufwiesen, wurden 31 wöchentlich mit dem Bisphosphonat Alendronat behandelt, 30 nicht. Im Follow-up nach einem Jahr zeigte sich in der DEXA-Messung eine signifikante Steigerung der Knochendichte in lumbaler Wirbelsäule und Femurhals in der Gruppe mit Bisphosphonattherapie. Verglichen mit der Kontrollgruppe verbesserte sich die Knochendichte in allen drei gemessenen Regionen. Zahlreiche weitere Studien konnten einen signifikanten Anstieg der Knochendichte nach Bisphosphonattherapie zeigen, zum Teil in Kombination mit einer Radiotherapie (144-147).

Quattrocchi et al. (148) analysierten in einer prospektiven Studie die Veränderungen der Knochendensität von Knochenmetastasen mittels CT nach einer Therapie mit dem Bisphosphonat Zoledronsäure. Die 23 untersuchten Patienten, von welchen sieben an einem Prostatakarzinom erkrankt waren, wiesen sowohl lytische als auch sklerotische Läsionen auf. 87% der Patienten zeigten einen Anstieg der Knochendensität um mindestens 50% nach der Therapie, bei 57% der Patienten stieg die Knochendensität der Läsionen sogar um mindestens das Doppelte. Auch getrennt nach lytischen und sklerotischen Knochenmetastasen stieg in beiden Subgruppen die Knochendensität signifikant nach der Therapie an. Diese Ergebnisse decken sich mit den unsrigen, da auch in dieser retrospektiven Studie Knochenmetastasen mit vorausgegangener Bisphosphonattherapie mit einer höheren Knochendensität assoziiert waren. Es ergeben sich jedoch Limitationen, da manche Patienten mehrere Therapien mit Einfluss auf die Knochenmetastasen erhalten haben und sich die Subgruppen dadurch überschneiden. Der Effekt auf die Zunahme der Knochendensität kann also auch in der Kombination begründet sein.

#### 4.3.4.4 Denosumab

Der humane monoklonale Antikörper Denosumab richtet sich gegen RANKL und inhibiert so den von Osteoklasten gesteuerten Abbau des Knochens (149). Er zeigte gegenüber Bisphosphonaten Vorteile bezüglich der Prävention skelettbezogener Ereignisse wie pathologischer Frakturen (39, 150-152). In unserer Studie wurden acht Patienten mit Denosumab behandelt. Die bei diesen Patienten detektierten Knochenmetastasen wiesen eine signifikant höhere Knochendichte auf ( $HU_{mean}$   $574\pm288$  vs.  $402\pm259$ ;  $p<0,01$ ), ein signifikanter Unterschied der PSMA-Expression zeigte sich im Vergleich zur nicht mit Denosumab behandelten Patientengruppe nicht ( $SUV_{max}$   $14,1\pm11,4$  vs.  $14,4\pm17,2$ ). Für beide Patientengruppen wurde ein ähnlicher großer signifikanter schwacher bis mittelstarker negativer Zusammenhang von PSMA-Expression und Knochendichte gemessen (Pearson-Korrelationskoeffizient  $-0,310$ ;  $p<0,05$  vs.  $-0,268$ ;  $p<0,01$ ).

Zahlreiche Studien berichten über eine gesteigerte Knochendichte nach einer Therapie mit Denosumab (153-156). Smith et al. (154) untersuchten in einer Multicenterstudie über 36 Monate hinweg insgesamt 1468 Patienten mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom unter Androgendeprivation hinsichtlich der Auswirkungen von Denosumab auf die Knochendichte. Es zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Knochendichte in Hüfte, Femurhals und distalem Radius zu jedem gemessenen Zeitpunkt. Nach 24 Monaten war die Knochendichte in der lumbalen Wirbelsäule um 5,6% erhöht, während sich in der Placebogruppe ein Verlust der Knochendichte um 1,0% ergab. Bereits nach einem Monat zeigte sich ein signifikanter Unterschied, welcher bis zum Ende der Studie weiter vorlag. In einer aktuellen Metaanalyse von Poon et al. (157) wurden osteoprotektive Medikamente bei Patienten mit nicht-metastasiertem Prostatakarzinom unter Androgendeprivationstherapie verglichen. Denosumab und das Bisphosphonat Zoledronsäure zeigten hier vergleichbare Ergebnisse: Beide verbesserten die Knochendichte in allen gemessenen Regionen, in der lumbalen Wirbelsäule um ca. 6% und in Hüfte und Femurhals um ca. 3%. In den beiden gerade vorgestellten Studien wurde die Knochendichte im metastasenfreien Knochen bei Patienten mit Prostatakarzinom gemessen, während in unserer Studie die Densität der Knochenmetastasen selbst gemessen wurde. Aus diesem Grund können die Ergebnisse nicht komplett miteinander verglichen. Es zeigte sich jedoch auch bei uns, dass Knochenmetastasen, auf welche Denosumab eingewirkt hatte, mit einer höheren Knochendichte assoziiert sind. Dies könnte ein Grund für die Stärken von Denosumab bei der Prävention skelettbezogener Komplikationen sein (39).

In der Literatur finden sich bislang keine Studien, welche PSMA-Expression von Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms vor und nach einer Bisphosphonat- bzw.

Denosumab-Therapie vergleichen. Bezuglich der PSMA-Expression, gemessen in  $SUV_{max}$ , konnte in dieser Arbeit weder für Bisphosphonate noch für Denosumab eine signifikante Änderung verzeichnet werden. Knochenmetastasen der Subgruppe mit Bisphosphonat-Therapie zeigten in der Tendenz eine höhere PSMA-Expression, Läsionen der Subgruppe mit Denosumab-Therapie eine niedrigere; in beiden Fällen war der Unterschied zur Gruppe ohne jeweilige Therapie jedoch nicht signifikant.

#### **4.3.4.5 Gesamtbetrachtung der Therapieeinflüsse**

Führte man in den einzelnen Subgruppen nach Hormontherapie, Bestrahlung, Bisphosphonat- oder Denosumab-Therapie eine Korrelationsanalyse von PSMA-Expression und Knochendensität durch, zeigte sich bei allen eine schwache bis mittelstarke negative Korrelation von  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$ , sowohl mit als auch ohne jeweilige Therapie. Der Pearson-Korrelationskoeffizient war dabei auch stets mindestens auf dem Signifikanzniveau von 0,05 signifikant. Die Korrelationskoeffizienten waren für Bestrahlung, Denosumab- und Bisphosphonat-Therapie jeweils tendenziell größer, falls die Therapie durchgeführt wurde. Eine Limitation bei der Analyse der Therapieformen ergibt sich dadurch, dass auf manche Patienten bzw. Knochenmetastasen mehrere der Therapien wie Bestrahlung oder Hormontherapie eingewirkt hatten. Eine Veränderung von PSMA-Expression oder Knochenmineralisation kann somit nicht sicher nur auf eine Behandlungsmethode zurückgeführt werden, sondern kann auch in der Kombination begründet sein. Zur genaueren Erforschung dessen sowie insbesondere der Auswirkungen einer Bisphosphonat- und Denosumab-Therapie auf PSMA-Expression in Knochenmetastasen sind weitere Studien wünschenswert.

### **4.4 Limitationen und Ausblick**

In diese Studie wurden Ga-68-PSMA-11-PET/CT-Daten von 80 Patienten mit Prostatakarzinom aufgenommen, von welchen insgesamt 213 Knochenmetastasen analysiert wurden. Ziel war die Untersuchung eines Zusammenhangs von Ga-68-PSMA-11-Speicherung der Knochenmetastasen und deren Densität.

Limitationen bei dieser Studie ergeben sich zum einen durch das retrospektive Studiendesign. Prospektive Studien sind nötig, um den Sachverhalt genauer zu erforschen und unsere Ergebnisse zu evaluieren. Eine weitere Limitation ergibt sich theoretisch dadurch, dass die Knochenmetastasen nicht durch eine Biopsie bestätigt wurden. Aufgrund der häufig schon generalisierten Knochenmetastasierung, der palliativen Behandlungssituation sowie der

fehlenden Konsequenz ist eine solch invasive Untersuchung jedoch oft nicht mehr gerechtfertigt. Um diese Einschränkung zu umgehen, bildeten andere Studien in Zusammenschau von CT, MRT, Knochenszintigraphie einschließlich SPECT bzw. SPECT/CT sowie Ga-68-PSMA-11-PET/CT einen Referenzstandard im Sinne eines „best valuable comparator“ (98, 123, 158). Da bei uns mehrere dieser Untersuchungen nicht vorlagen, beschränkten wir uns auf eine genaue, separate Analyse von PET- und CT-Bild und bewerteten anschließend im Zusammenschluss die Dignität der Läsionen. Auch dieses Vorgehen wurde so in mehreren Studien durchgeführt (104, 159).

Diese Studie erfährt auch Limitationen durch die geringe Fallzahl in manchen Subgruppen. Mit einer Gesamtzahl von 80 Patienten und 213 Knochenmetastasen ist unsere Studie im Stichprobenumfang vergleichbar umfangreich wie andere (94, 98, 159). Bestimmte Subgruppen jedoch wie lytische, PET-positive Knochenmetastasen oder gemischt lytisch-sklerotische, PET-positive Knochenmetastasen enthielten nur sieben bzw. 16 Läsionen, was die statistische Aussagekraft limitiert.

Bei der Häufigkeitsverteilung von  $SUV_{max}$ - und  $HU_{mean}$ -Werten der Knochenmetastasen zeigte sich zum Teil eine schiefe Verteilung, welche sich teilweise, jedoch nicht immer durch Logarithmieren einer Normalverteilung annähern ließ. Dies schränkte unter anderem die Verwendung der Pearson-Korrelation zur Testung eines Zusammenhangs von Ga-68-PSMA-11-Speicherung und Densität der Knochenmetastasen ein. Analysen zu jenen Datenverteilungen werden in anderen Studien bisher nur anekdotisch erwähnt, weswegen zur genaueren Untersuchungen weitere Studien nötig sind.

Ebenfalls limitierend auf die Ergebnisse der Analysen zur Therapie von Knochenmetastasen ist die Tatsache, dass sich die Subgruppen nach einzelnen Therapieoptionen überschneiden. So wurden beispielsweise einige Patienten sowohl mit einer Hormontherapie als auch mit Denosumab behandelt, was beides Auswirkungen auf die Knochenmetastasen hat. Veränderungen von  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$  lassen sich somit schwer nur einer Seite zuordnen. Zu einer genaueren Untersuchung sind hier Studien mit größeren Fallzahlen vonnöten, bei welchen Überschneidungen der verschiedenen Therapien berücksichtigt und diese Fälle ausgeschlossen werden können.

Diese Studie konnte zeigen, dass die Ga-68-PSMA-11-PET/CT großes Potential bei der Detektion von Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom besitzt. Sowohl osteolytische und osteoblastische als auch Knochenmetastasen ohne CT-Korrelat konnten detektiert werden. Zwischen Ga-68-PSMA-11-Speicherung der Knochenmetastasen und deren Densität zeigte sich dabei ein signifikanter Zusammenhang.

Während frühere Studien davon ausgingen, dass das Prostatakarzinom vor allem mit

osteoblastischen Knochenmetastasen assoziiert ist, konnten in jüngeren Studien auch zunehmend osteolytische und Knochenmarksmetastasen gefunden werden (98, 114, 122). Diese gelten als früheste Form der Knocheninvasion durch Prostatakrebszellen (120, 121), sind aber nur durch die PET, nicht in der CT zu detektieren. Durch die Ga-68-PSMA-11-PET/CT können somit auch frühe Stadien der Knochenmetastasierung durch Prostatakrebszellen erkannt werden, was auch frühzeitig im Krankheitsverlauf therapeutisch genutzt werden kann.

Es wurden in den letzten Jahren PSMA-Liganden wie PSMA-617 entwickelt, welche nicht nur mit Ga-68, sondern auch mit Lu-177 oder Ac-225 gekoppelt werden können. Dies ermöglicht Diagnose und Therapie zugleich, die sogenannte Theragnostik (105). In ersten retrospektiven Studien zeigte die Radioligandentherapie mit Lu-177-PSMA-617 vielversprechende Resultate wie PSA-Abfall und ein verlängertes Überleben der Patienten (107, 129, 160), weswegen sie 2018 in die neue Leitlinie zum Prostatakarzinom als Therapieversuch nach Ausschöpfen der restlichen Therapieoptionen mitaufgenommen wurde. In einem Fallbericht zur Ac-225-PSMA-617-Radioligandentherapie wurde sogar über zwei Patienten berichtet, welche nach der Therapie eine komplette Remission mit einem PSA-Abfall unter die Nachweisgrenze sowie einem Verschwinden aller vorher PSMA-PET-positiven Läsionen zeigten (161). Zur weiteren Evaluation, auch etwaiger Nebenwirkungen wie Anämie und Thrombozytämie (162) oder Xerostomie (163), werden prospektive klinische Vergleichsstudien durchgeführt werden müssen.

Zur PET/CT-Diagnostik beim Prostatakarzinom sind derzeit neben Ga-68-PSMA-11 weitere Tracer in Erprobung. Das größte Potential besitzt dabei der mit F-18 gekoppelte Ligand PSMA-1007. Im Gegensatz zu Ga-68 kann F-18 in größeren Mengen pro Tag hergestellt werden, besitzt eine längere Halbwertszeit (110 vs. 68 min) und hat eine niedrigere Positronenenergie (0,65 vs. 1,90 MeV), was in einem theoretisch besseren Auflösungsvermögen resultiert (164). Erste retrospektive Arbeiten konnten für die F-18-PSMA-1007-PET/CT beim rezidivierenden Prostatakarzinom hohe Detektionsraten verzeichnen, auch bei niedrigen PSA-Levels und zum Teil vergleichbar oder besser als mit Ga-68-PSMA-11 (165, 166). Die Datenlage ist allerdings im Moment noch sehr überschaubar. In zukünftigen Studien müssen Ga-68-PSMA-11- und F-18-PSMA-1007-PET/CT prospektiv miteinander verglichen werden, um den jeweiligen Stellenwert bei der Diagnostik vom Prostatakarzinom und dessen Knochenmetastasen einordnen zu können.

## 5 Zusammenfassung

PSMA (Prostata-spezifisches Membranantigen) ist ein Transmembran-Glykoprotein mit einer hohen Expression auf Prostatakarzinomzellen. Für diese Zielstruktur wurde das spezifisch bindende Radiopharmakon Ga-68-HBED-CC-Glu-Urea-Lys(Ahx) (Ga-68-PSMA-11) entwickelt, welches die Ga-68-PSMA-11-PET/CT ermöglicht. Die Ga-68-PSMA-11-PET/CT zeigt einen hohen Kontrast zwischen Tumormanifestationen und gesundem Gewebe mit im Vergleich zur herkömmlichen F-18-Cholin-PET/CT höheren Detektionsraten für Metastasen, auch bei Knochenmetastasen. Für F-18-Cholin konnte in Knochenmetastasen eine negative Korrelation von Tracer-Uptake und Knochendensität in der CT festgestellt werden.

Ziel der Arbeit war es, mithilfe der Ga-68-PSMA-11-PET/CT zu überprüfen, ob zwischen der PSMA-Expression in Knochenmetastasen (gemessen als  $SUV_{max}$ ) und deren Densität in der CT (gemessen in  $HU_{mean}$ ) eine Korrelation vorliegt. Retrospektiv wurden Daten von 80 Patienten ausgewertet, die eine Ga-68-PSMA-11-PET/CT in der Abteilung für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Regensburg erhalten hatten. Mögliche Korrelationen wurden für die verschiedenen Subtypen von Knochenmetastasen (sklerotisch, lytisch und Mischformen) untersucht sowie der Einfluss verschiedener Therapieformen analysiert.

Die Ga-68-PSMA-11-PET/CT detektierte insgesamt 213 Knochenmetastasen ( $SUV_{max}$   $14,4 \pm 16,2$ , Median: 10,2;  $HU_{mean}$   $436 \pm 273$ , Median: 351), die bevorzugt in Becken, Rippen und Sternum sowie lumbaler Wirbelsäule lagen. PSMA-positiv waren 175 von 213 (82%) Knochenmetastasen, davon 100 in der CT sklerotisch, 7 lytisch, 16 gemischt lytisch-sklerotisch und 52 CT-negativ. Lytische, PET-positive Knochenmetastasen zeigten in der PET die höchste PSMA-Expression, sklerotische die niedrigste, wobei der Unterschied nicht signifikant war.

Ausschließlich in der CT zeigten sich 37 Knochenmetastasen. Davon waren fast alle (95%) sklerotisch mit einer Densität in der CT, die sogar noch über der von sklerotischen, PET-positiven Metastasen lag. Eine einzige der 213 Läsionen präsentierte sich als PET-zweifelhaft und wurde aus Subgruppenanalysen ausgeschlossen.

Zwischen PSMA-Expression und Knochendensität der 213 detektierten Knochenmetastasen zeigte sich eine signifikante, schwache bis mittelstarke negative Korrelation (Pearson-Korrelationskoeffizient =  $-0,263$ ,  $p < 0,01$ ). Betrachtete man nur die PET-positiven Herde oder innerhalb derer die einzelnen Subgruppen nach CT-Morphologie, ergab sich keine Korrelation. Zwischen Größe der morphologischen Veränderungen und Ga-68-PSMA-11-Speicherung zeigte sich ein signikanter, positiver Zusammenhang (Pearson-Korrelationskoeffizient =  $0,395$ ,  $p < 0,01$ ).

157 Knochenmetastasen von 39 Patienten nach Hormontherapie wiesen im Vergleich zu hormon-naiven Patienten eine signifikant höhere PSMA-Expression ( $SUV_{max}$   $15,6 \pm 18,2$  vs.  $10,9 \pm 7,3$ ;  $p < 0,01$  im t-Test) sowie eine höhere Knochendensität ( $HU_{mean}$   $466 \pm 278$  vs.  $352 \pm 208$ ;  $p < 0,05$  im Mann-Whitney-Test) auf. Zwischen Patienten mit unbestrahlten und vorbestrahlten Knochenmetastasen konnte kein signifikanter Unterschied in PSMA-Expression und CT-Densität der Knochenherde festgestellt werden, wobei hier keine intraindividuellen Verlaufsuntersuchungen vorlagen. Patienten nach Denosumab- oder Bisphosphonat-Therapie zeigten in der CT signifikant dichtere Knochenmetastasen.

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, warum sich bei der Ga-68-PSMA-11-PET/CT die PET- und CT-Komponenten komplementär bei der Detektion von Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms ergänzen. Während die CT ihre Stärken bei der Detektion von PET-negativen Knochenmetastasen ausspielt, findet die Ga-68-PSMA-11-PET nicht nur die meisten osteosklerotischen Knochenläsionen, sondern auch osteolytische Metastasen und Herde im Knochenmark ohne Korrelat in der CT.

Knochenmarksmetastasen gelten als früheste Form der Infiltration des Knochens, sind aber in der CT selten zu erkennen. Hier hat die Ga-68-PSMA-11-PET einen entscheidenden Vorteil. 24% aller Knochenherde (52/213) waren Knochenmarksmetastasen, die nur mittels Ga-68-PSMA-11-PET erkannt wurden.

Bei sklerotischen Läsionen kann die geringere Anzahl an vitalen Tumorzellen und voranschreitende Kalzifizierung die geringere Aufnahme des PSMA-Liganden sowie die höhere Knochendensität erklären, was derartige Läsionen am chronologischen Ende einer Knochenmetastase beim Prostatakarzinom einordnen würde. Diese Hypothese untermauert die gefundene negative Korrelation von  $SUV_{max}$  und  $HU_{mean}$ .

Bisphosphonate und Denosumab wirken durch eine Kalzifizierung der Knochenmetastasen präventiv auf skelettbezogene Komplikationen. Eine Auswirkung auf die PSMA-Expression scheint nicht zu bestehen. Eine Hormontherapie kann assoziiert sein mit erhöhter PSMA-Expression, allerdings gibt es widersprüchliche Berichte in der Literatur.

Die vorliegende Studie hat Limitationen. Aufgrund des begrenzten Patientenkollektivs und des retrospektiven Studiendesigns sind größere, prospektive Studien wünschenswert, um den Stellenwert der Ga-68-PSMA-11-PET/CT bei der Diagnostik von Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms weiter zu validieren. Derzeit ist an manchen Standorten neben der Ga-68-PSMA-11-PET/CT die PSMA-1007-PET/CT mit dem Radionuklid F-18 verfügbar, welches in größeren Mengen als Ga-68 produziert werden kann und eine längere Halbwertszeit besitzt. Die Ergebnisse bereits initierter prospektiver Studien zu diesen neuen Radiopharmaka sind

abzuwarten. Die hier beobachteten Zusammenhänge erklären die Verbesserung der spezifischen Detektion von Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms durch die komplementären PET- und CT-Komponenten der PET/CT mit PSMA-Liganden.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland 2011/2012. 10. Ausgabe. Berlin, 2015.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016;66(1):7-30.
3. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE--5-a population-based study. Lancet Oncol. 2014;15(1):23-34.
4. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 5.1, 2019, AWMF Registernummer 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (abgerufen am: 04.08.2020).
5. Etminan M, Takkouche B, Caamano-Isorna F. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004;13(3):340-5.
6. Ozasa K, Nakao M, Watanabe Y, Hayashi K, Miki T, Mikami K, et al. Serum phytoestrogens and prostate cancer risk in a nested case-control study among Japanese men. Cancer Sci. 2004;95(1):65-71.
7. Parsons JK, Carter HB, Platz EA, Wright EJ, Landis P, Metter EJ. Serum testosterone and the risk of prostate cancer: potential implications for testosterone therapy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14(9):2257-60.
8. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, Rock CL, Demark-Wahnefried W, Bandera EV, et al. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. CA Cancer J Clin. 2012;62(1):30-67.
9. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. J Am Board Fam Pract. 2003;16(2):95-101.
10. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2013(1):CD004720.

11. Hoogendam A, Buntinx F, de Vet HC. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. Fam Pract. 1999;16(6):621-6.
12. Lee HY, Lee HJ, Byun SS, Lee SE, Hong SK, Kim SH. Classification of focal prostatic lesions on transrectal ultrasound (TRUS) and the accuracy of TRUS to diagnose prostate cancer. Korean J Radiol. 2009;10(3):244-51.
13. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. Am J Surg Pathol. 2016;40(2):244-52.
14. Mellinger GT, Gleason D, Bailar J, 3rd. The histology and prognosis of prostatic cancer. J Urol. 1967;97(2):331-7.
15. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA. 1998;280(11):969-74.
16. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. N Engl J Med. 2016;375(15):1415-24.
17. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med. 2011;364(18):1708-17.
18. Aus G, Robinson D, Rosell J, Sandblom G, Varenhorst E, South-East Region Prostate Cancer G. Survival in prostate carcinoma--outcomes from a prospective, population-based cohort of 8887 men with up to 15 years of follow-up: results from three countries in the population-based National Prostate Cancer Registry of Sweden. Cancer. 2005;103(5):943-51.
19. Akakura K, Suzuki H, Ichikawa T, Fujimoto H, Maeda O, Usami M, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy plus endocrine therapy versus external beam radiotherapy plus endocrine therapy for locally advanced prostate cancer: results at median follow-up of 102 months. Jpn J Clin Oncol. 2006;36(12):789-93.
20. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA. 2008;299(23):2760-9.

21. Nguyen PL, D'Amico AV, Lee AK, Suh WW. Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for postradiation prostate-specific antigen failure: a systematic review of the literature. *Cancer*. 2007;110(7):1417-28.
22. Heidenreich A, Richter S, Thuer D, Pfister D. Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. *Eur Urol*. 2010;57(3):437-43.
23. Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol*. 2000;31(5):578-83.
24. Pollen JJ, Schmidt JD. Bone pain in metastatic cancer of prostate. *Urology*. 1979;13(2):129-34.
25. Saad F, Clarke N, Colombel M. Natural history and treatment of bone complications in prostate cancer. *Eur Urol*. 2006;49(3):429-40.
26. Carlin BI, Andriole GL. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. *Cancer*. 2000;88(12 Suppl):2989-94.
27. Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, Saad F, Timbie JW, Glendenning GA, et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann Oncol*. 2005;16(4):579-84.
28. Mundy GR. Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(8):584-93.
29. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med*. 2004;350(16):1655-64.
30. Charhon SA, Chapuy MC, Delvin EE, Valentin-Opran A, Edouard CM, Meunier PJ. Histomorphometric analysis of sclerotic bone metastases from prostatic carcinoma special reference to osteomalacia. *Cancer*. 1983;51(5):918-24.
31. Ibrahim T, Flamini E, Mercatali L, Sacanna E, Serra P, Amadori D. Pathogenesis of osteoblastic bone metastases from prostate cancer. *Cancer*. 2010;116(6):1406-18.
32. Jung K, Lein M, Stephan C, Von Hossen K, Semjonow A, Sinha P, et al. Comparison of 10 serum bone turnover markers in prostate carcinoma patients with bone metastatic spread: diagnostic and prognostic implications. *Int J Cancer*. 2004;111(5):783-91.
33. Gleave M, Hsieh JT, Gao CA, von Eschenbach AC, Chung LW. Acceleration of human prostate cancer growth in vivo by factors produced by prostate and bone fibroblasts. *Cancer Res*. 1991;51(14):3753-61.

34. Falkmer U, Jarhult J, Wersäll P, Cavallin-Stahl E. A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases. *Acta Oncol.* 2003;42(5-6):620-33.
35. Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, Scarantino CW, Ivker RA, Roach M, 3rd, et al. Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(11):798-804.
36. Bauman G, Charette M, Reid R, Sathya J. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis-a systemic review. *Radiother Oncol.* 2005;75(3):258-70.
37. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(3):213-23.
38. Yuen KK, Shelley M, Sze WM, Wilt T, Mason MD. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(4):CD006250.
39. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011;377(9768):813-22.
40. Ruggiero SL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an overview. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1218:38-46.
41. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol.* 2004;171(6 Pt 1):2122-7.
42. Ayyathurai R, Mahapatra R, Rajasundaram R, Srinivasan V, Archard NP, Toussi H. A study on staging bone scans in newly diagnosed prostate cancer. *Urol Int.* 2006;76(3):209-12.
43. Jadvar H. Prostate cancer: PET with 18F-FDG, 18F- or 11C-acetate, and 18F- or 11C-choline. *J Nucl Med.* 2011;52(1):81-9.
44. Hara T, Kosaka N, Kishi H. PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. *J Nucl Med.* 1998;39(6):990-5.
45. Schmid DT, John H, Zweifel R, Cserevnyak T, Westera G, Goerres GW, et al. Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: initial experience. *Radiology.* 2005;235(2):623-8.
46. Beheshti M, Haim S, Zakavi R, Steinmair M, Waldenberger P, Kunit T, et al. Impact of 18F-choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence: influence of androgen deprivation therapy and correlation with PSA kinetics. *J Nucl Med.* 2013;54(6):833-40.

47. Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, Tang R, Ho B, Nguyen Q, et al. Prospective Comparison of 18F-Fluoromethylcholine Versus 68Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy. *J Nucl Med.* 2015;56(8):1185-90.
48. Mease RC, Foss CA, Pomper MG. PET imaging in prostate cancer: focus on prostate-specific membrane antigen. *Curr Top Med Chem.* 2013;13(8):951-62.
49. Backhaus P, Noto B, Avramovic N, Grubert LS, Huss S, Bogemann M, et al. Targeting PSMA by radioligands in non-prostate disease-current status and future perspectives. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(5):860-77.
50. Malik D, Sood A, Mittal BR, Singh H, Basher RK, Shukla J, et al. Nonspecific Uptake of (68)Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen in Diseases other than Prostate Malignancy on Positron Emission Tomography/Computed Tomography Imaging: A Pictorial Assay and Review of Literature. *Indian J Nucl Med.* 2018;33(4):317-25.
51. Spatz S, Tolkach Y, Jung K, Stephan C, Busch J, Ralla B, et al. Comprehensive Evaluation of Prostate Specific Membrane Antigen Expression in the Vasculature of Renal Tumors: Implications for Imaging Studies and Prognostic Role. *J Urol.* 2018;199(2):370-7.
52. Tolkach Y, Goltz D, Kremer A, Ahmadzadehfari H, Bergheim D, Essler M, et al. Prostate-specific membrane antigen expression in hepatocellular carcinoma: potential use for prognosis and diagnostic imaging. *Oncotarget.* 2019;10(41):4149-60.
53. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res.* 1997;3(1):81-5.
54. Osborne JR, Akhtar NH, Vallabhajosula S, Anand A, Deh K, Tagawa ST. Prostate-specific membrane antigen-based imaging. *Urol Oncol.* 2013;31(2):144-54.
55. Wright GL, Jr., Grob BM, Haley C, Grossman K, Newhall K, Petrylak D, et al. Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen-deprivation therapy. *Urology.* 1996;48(2):326-34.
56. Ghosh A, Heston WD. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem.* 2004;91(3):528-39.
57. Lambert LA, Mitchell SL. Molecular evolution of the transferrin receptor/glutamate carboxypeptidase II family. *J Mol Evol.* 2007;64(1):113-28.

58. Mahadevan D, Saldanha JW. The extracellular regions of PSMA and the transferrin receptor contain an aminopeptidase domain: implications for drug design. *Protein Sci.* 1999;8(11):2546-9.
59. Davis MI, Bennett MJ, Thomas LM, Bjorkman PJ. Crystal structure of prostate-specific membrane antigen, a tumor marker and peptidase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(17):5981-6.
60. Bergeron R, Coyle JT. NAAG, NMDA receptor and psychosis. *Curr Med Chem.* 2012;19(9):1360-4.
61. Apolo AB, Pandit-Taskar N, Morris MJ. Novel tracers and their development for the imaging of metastatic prostate cancer. *J Nucl Med.* 2008;49(12):2031-41.
62. Vallabhajosula S, Kuji I, Hamacher KA, Konishi S, Kostakoglu L, Kothari PA, et al. Pharmacokinetics and biodistribution of 111In- and 177Lu-labeled J591 antibody specific for prostate-specific membrane antigen: prediction of 90Y-J591 radiation dosimetry based on 111In or 177Lu? *J Nucl Med.* 2005;46(4):634-41.
63. Tagawa ST, Beltran H, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ, Osborne J, Matulich D, et al. Anti-prostate-specific membrane antigen-based radioimmunotherapy for prostate cancer. *Cancer.* 2010;116(4 Suppl):1075-83.
64. Smith-Jones PM, Vallabhajosula S, Navarro V, Bastidas D, Goldsmith SJ, Bander NH. Radiolabeled monoclonal antibodies specific to the extracellular domain of prostate-specific membrane antigen: preclinical studies in nude mice bearing LNCaP human prostate tumor. *J Nucl Med.* 2003;44(4):610-7.
65. Bander NH, Trabulsi EJ, Kostakoglu L, Yao D, Vallabhajosula S, Smith-Jones P, et al. Targeting metastatic prostate cancer with radiolabeled monoclonal antibody J591 to the extracellular domain of prostate specific membrane antigen. *J Urol.* 2003;170(5):1717-21.
66. Cerchia L, Giangrande PH, McNamara JO, de Franciscis V. Cell-specific aptamers for targeted therapies. *Methods Mol Biol.* 2009;535:59-78.
67. Tuerk C, Gold L. Systematic evolution of ligands by exponential enrichment: RNA ligands to bacteriophage T4 DNA polymerase. *Science.* 1990;249(4968):505-10.
68. Ellington AD, Szostak JW. In vitro selection of RNA molecules that bind specific ligands. *Nature.* 1990;346(6287):818-22.
69. Lupold SE, Hicke BJ, Lin Y, Coffey DS. Identification and characterization of nuclease-stabilized RNA molecules that bind human prostate cancer cells via the prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res.* 2002;62(14):4029-33.

70. Bagalkot V, Farokhzad OC, Langer R, Jon S. An aptamer-doxorubicin physical conjugate as a novel targeted drug-delivery platform. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2006;45(48):8149-52.
71. Dhar S, Gu FX, Langer R, Farokhzad OC, Lippard SJ. Targeted delivery of cisplatin to prostate cancer cells by aptamer functionalized Pt(IV) prodrug-PLGA-PEG nanoparticles. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(45):17356-61.
72. Fan X, Guo Y, Wang L, Xiong X, Zhu L, Fang K. Diagnosis of prostate cancer using anti-PSMA aptamer A10-3.2-oriented lipid nanobubbles. *Int J Nanomedicine.* 2016;11:3939-50.
73. Maresca KP, Hillier SM, Femia FJ, Keith D, Barone C, Joyal JL, et al. A series of halogenated heterodimeric inhibitors of prostate specific membrane antigen (PSMA) as radiolabeled probes for targeting prostate cancer. *J Med Chem.* 2009;52(2):347-57.
74. Mesters JR, Barinka C, Li W, Tsukamoto T, Majer P, Slusher BS, et al. Structure of glutamate carboxypeptidase II, a drug target in neuronal damage and prostate cancer. *EMBO J.* 2006;25(6):1375-84.
75. Eder M, Eisenhut M, Babich J, Haberkorn U. PSMA as a target for radiolabelled small molecules. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(6):819-23.
76. Pomper MG, Musachio JL, Zhang J, Scheffel U, Zhou Y, Hilton J, et al. <sup>11</sup>C-MCG: synthesis, uptake selectivity, and primate PET of a probe for glutamate carboxypeptidase II (NAALADase). *Mol Imaging.* 2002;1(2):96-101.
77. Foss CA, Mease RC, Fan H, Wang Y, Ravert HT, Dannals RF, et al. Radiolabeled small-molecule ligands for prostate-specific membrane antigen: in vivo imaging in experimental models of prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2005;11(11):4022-8.
78. Lu G, Maresca KP, Hillier SM, Zimmerman CN, Eckelman WC, Joyal JL, et al. Synthesis and SAR of (9)(9)mTc/Re-labeled small molecule prostate specific membrane antigen inhibitors with novel polar chelates. *Bioorg Med Chem Lett.* 2013;23(5):1557-63.
79. Chen Y, Pullambhatla M, Foss CA, Byun Y, Nimmagadda S, Senthamizhchelvan S, et al. 2-(3-{1-Carboxy-5-[(6-[<sup>18</sup>F]fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-pentyl}-ureido)-pentanedioic acid, [<sup>18</sup>F]DCFPyL, a PSMA-based PET imaging agent for prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17(24):7645-53.
80. Barrett JA, Coleman RE, Goldsmith SJ, Vallabhajosula S, Petry NA, Cho S, et al. First-in-man evaluation of 2 high-affinity PSMA-avid small molecules for imaging prostate cancer. *J Nucl Med.* 2013;54(3):380-7.

81. Eder M, Schafer M, Bauder-Wust U, Hull WE, Wangler C, Mier W, et al. 68Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjug Chem*. 2012;23(4):688-97.
82. Roesch F, Riss PJ. The renaissance of the (6)(8)Ge/(6)(8)Ga radionuclide generator initiates new developments in (6)(8)Ga radiopharmaceutical chemistry. *Curr Top Med Chem*. 2010;10(16):1633-68.
83. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Hadaschik BA, 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. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(4):486-95.
84. Prasad V, Steffen IG, Diederichs G, Makowski MR, Wust P, Brenner W. Biodistribution of [(68)Ga]PSMA-HBED-CC in Patients with Prostate Cancer: Characterization of Uptake in Normal Organs and Tumour Lesions. *Mol Imaging Biol*. 2016;18(3):428-36.
85. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, et al. Evaluation of Hybrid (6)(8)Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med*. 2015;56(5):668-74.
86. Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS, Murphy DG, et al. Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2016;70(6):926-37.
87. Verburg FA, Pfister D, Heidenreich A, Vogg A, Drude NI, Voo S, et al. Extent of disease in recurrent prostate cancer determined by [(68)Ga]PSMA-HBED-CC PET/CT in relation to PSA levels, PSA doubling time and Gleason score. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(3):397-403.
88. Jadvar H, Gurbuz A, Li X, Shahinian A, Conti PS. Choline autoradiography of human prostate cancer xenograft: effect of castration. *Mol Imaging*. 2008;7(3):147-52.
89. Breeuwsma AJ, Pruim J, Jongen MM, Suurmeijer AJ, Vaalburg W, Nijman RJ, et al. In vivo uptake of [11C]choline does not correlate with cell proliferation in human prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005;32(6):668-73.
90. Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, John H, Giger OT, Gelet A, et al. Evaluation of [(18)F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(2):253-63.

91. Cimitan M, Bortolus R, Morassut S, Canzonieri V, Garbeglio A, Baresic T, et al. [18F]fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33(12):1387-98.
92. Bauman G, Belhocine T, Kovacs M, Ward A, Beheshti M, Rachinsky I. 18F-fluorocholine for prostate cancer imaging: a systematic review of the literature. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2012;15(1):45-55.
93. Langsteger W, Balogova S, Huchet V, Beheshti M, Paycha F, Egrot C, et al. Fluorocholine (18F) and sodium fluoride (18F) PET/CT in the detection of prostate cancer: prospective comparison of diagnostic performance determined by masked reading. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;55(4):448-57.
94. Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, Nader M, Hammer J, et al. The use of F-18 choline PET in the assessment of bone metastases in prostate cancer: correlation with morphological changes on CT. *Mol Imaging Biol*. 2009;11(6):446-54.
95. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, et al. Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(1):11-20.
96. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Eder M, Eisenhut M, Zechmann CM. [68Ga]Gallium-labelled PSMA ligand as superior PET tracer for the diagnosis of prostate cancer: comparison with 18F-FECH. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(6):1085-6.
97. Pfister D, Porres D, Heidenreich A, Heidegger I, Knuechel R, Steib F, et al. Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with (68)Ga-PSMA-HBED-CC than with (18)F-Fluoroethylcholine PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(8):1410-7.
98. Janssen JC, Woythal N, Meissner S, Prasad V, Brenner W, Diederichs G, et al. [68Ga]PSMA-HBED-CC Uptake in Osteolytic, Osteoblastic, and Bone Marrow Metastases of Prostate Cancer Patients. *Mol Imaging Biol*. 2017;19(6):933-43.
99. Luke F, Blazquez R, Yamaci RF, Lu X, Pregler B, Hannus S, et al. Isolated metastasis of an EGFR-L858R-mutated NSCLC of the meninges: the potential impact of CXCL12/CXCR4 axis in EGFRmut NSCLC in diagnosis, follow-up and treatment. *Oncotarget*. 2018;9(27):18844-57.

100. European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare (EDQM). European Pharmacopoeia 7.7 (01/2013:2482 gallium (68Ga) edotreotide injection). Ph Eur 2011;23:310-3.
101. Rauscher I, Maurer T, Fendler WP, Sommer WH, Schwaiger M, Eiber M. (68)Ga-PSMA ligand PET/CT in patients with prostate cancer: How we review and report. *Cancer Imaging*. 2016;16(1):14.
102. Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences - 2nd ed. Lawrence Erlbaum Associates 1988:77-83.
103. Thomas L, Balmus C, Ahmadzadehfar H, Essler M, Strunk H, Bundschuh RA. Assessment of Bone Metastases in Patients with Prostate Cancer-A Comparison between 99mTc-Bone-Scintigraphy and [68Ga]Ga-PSMA PET/CT. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2017;10(3).
104. Sachpekidis C, Baumer P, Kopka K, Hadaschik BA, Hohenfellner M, Kopp-Schneider A, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT in the evaluation of bone metastases in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(6):904-12.
105. Afshar-Oromieh A, Hetzheim H, Kratochwil C, Benesova M, Eder M, Neels OC, et al. The Theranostic PSMA Ligand PSMA-617 in the Diagnosis of Prostate Cancer by PET/CT: Biodistribution in Humans, Radiation Dosimetry, and First Evaluation of Tumor Lesions. *J Nucl Med*. 2015;56(11):1697-705.
106. Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, Baum RP, Yildiz A, Beykan S, et al. 68Ga- and 177Lu-Labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-Targeted Theranostic Concept and First Proof-of-Concept Human Studies. *J Nucl Med*. 2015;56(8):1169-76.
107. Rahbar K, Boegemann M, Yordanova A, Eveslage M, Schafers M, Essler M, et al. PSMA targeted radioligandtherapy in metastatic castration resistant prostate cancer after chemotherapy, abiraterone and/or enzalutamide. A retrospective analysis of overall survival. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(1):12-9.
108. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(2):197-209.
109. Ceci F, Uprimny C, Nilica B, Geraldo L, Kendler D, Kroiss A, et al. (68)Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(8):1284-94.

110. Adams MC, Turkington TG, Wilson JM, Wong TZ. A systematic review of the factors affecting accuracy of SUV measurements. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195(2):310-20.
111. Kallur KG, Ramachandra PG, Rajkumar K, Swamy SS, Desai I, Rao RM, et al. Clinical Utility of Gallium-68 PSMA PET/CT Scan for Prostate Cancer. *Indian J Nucl Med.* 2017;32(2):110-7.
112. von Eyben FE, Picchio M, von Eyben R, Rhee H, Bauman G. (68)Ga-Labeled Prostate-specific Membrane Antigen Ligand Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol Focus.* 2016.
113. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *J Urol.* 2010;183(2):433-40.
114. Uprimny C, Sviridenko A, Fritz J, Kroiss AS, Nilica B, Decristoforo C, et al. Comparison of [(68)Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT with [(18)F]NaF PET/CT in the evaluation of bone metastases in metastatic prostate cancer patients prior to radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(11):1873-83.
115. Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, Fritz J, von Guggenberg E, Kendler D, et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(6):941-9.
116. Keller ET, Brown J. Prostate cancer bone metastases promote both osteolytic and osteoblastic activity. *J Cell Biochem.* 2004;91(4):718-29.
117. Ceci F, Castellucci P, Graziani T, Schiavina R, Chondrogiannis S, Bonfiglioli R, et al. 11C-choline PET/CT identifies osteoblastic and osteolytic lesions in patients with metastatic prostate cancer. *Clin Nucl Med.* 2015;40(5):e265-70.
118. Sottnik JL, Keller ET. Understanding and targeting osteoclastic activity in prostate cancer bone metastases. *Curr Mol Med.* 2013;13(4):626-39.
119. Rafiei S, Komarova SV. Molecular signaling pathways mediating osteoclastogenesis induced by prostate cancer cells. *BMC Cancer.* 2013;13:605.
120. Evangelista L, Panunzio A, Polverosi R, Ferretti A, Chondrogiannis S, Pomerri F, et al. Early bone marrow metastasis detection: the additional value of FDG-PET/CT vs. CT imaging. *Biomed Pharmacother.* 2012;66(6):448-53.
121. Jin JK, Dayyani F, Gallick GE. Steps in prostate cancer progression that lead to bone metastasis. *Int J Cancer.* 2011;128(11):2545-61.

122. Lange MB, Nielsen ML, Andersen JD, Lilholt HJ, Vyberg M, Petersen LJ. Diagnostic accuracy of imaging methods for the diagnosis of skeletal malignancies: A retrospective analysis against a pathology-proven reference. *Eur J Radiol*. 2016;85(1):61-7.
123. Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, Tauber R, Retz M, Heck M, et al. Comparison of bone scintigraphy and (68)Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(12):2114-21.
124. Sissung TM, Price DK, Del Re M, Ley AM, Giovannetti E, Figg WD, et al. Genetic variation: effect on prostate cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1846(2):446-56.
125. Henriquez-Hernandez LA, Valenciano A, Foro-Arnalot P, Alvarez-Cubero MJ, Cozar JM, Suarez-Novo JF, et al. Genetic variations in genes involved in testosterone metabolism are associated with prostate cancer progression: A Spanish multicenter study. *Urol Oncol*. 2015;33(7):331 e1-7.
126. Wan J, Zhang J, Zhang J. Expression of p53 and its mechanism in prostate cancer. *Oncol Lett*. 2018;16(1):378-82.
127. Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J Nucl Med*. 2007;48(6):932-45.
128. Fendler WP, Rahbar K, Herrmann K, Kratochwil C, Eiber M. (177)Lu-PSMA Radioligand Therapy for Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2017;58(8):1196-200.
129. Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, Benesova M, Bronzel M, Afshar-Oromieh A, et al. PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with 177Lu-Labeled PSMA-617. *J Nucl Med*. 2016;57(8):1170-6.
130. Okamoto S, Thieme A, Allmann J, D'Alessandria C, Maurer T, Retz M, et al. Radiation Dosimetry for (177)Lu-PSMA I&T in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Absorbed Dose in Normal Organs and Tumor Lesions. *J Nucl Med*. 2017;58(3):445-50.
131. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, Singh A, Wirtz M, Wiessalla S, et al. 177Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. *J Nucl Med*. 2016;57(7):1006-13.
132. Scarpa L, Buxbaum S, Kendler D, Fink K, Bektic J, Gruber L, et al. The (68)Ga/(177)Lu theragnostic concept in PSMA targeting of castration-resistant prostate cancer: correlation of SUVmax values and absorbed dose estimates. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(5):788-800.

133. Murga JD, Moorji SM, Han AQ, Magargal WW, DiPippo VA, Olson WC. Synergistic co-targeting of prostate-specific membrane antigen and androgen receptor in prostate cancer. *Prostate*. 2015;75(3):242-54.
134. Meller B, Bremmer F, Sahlmann CO, Hijazi S, Bouter C, Trojan L, et al. Alterations in androgen deprivation enhanced prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate cancer cells as a target for diagnostics and therapy. *EJNMMI Res*. 2015;5(1):66.
135. Emmett LM, Yin C, Crumbaker M, Hruby G, Kneebone A, Epstein R, et al. Rapid modulation of PSMA expression by Androgen deprivation: Serial (68)Ga PSMA-11 PET in men with hormone sensitive and castrate resistant prostate cancer commencing androgen blockade. *J Nucl Med*. 2018.
136. Wei JT, Gross M, Jaffe CA, Gravlin K, Lahaie M, Faerber GJ, et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer results in significant loss of bone density. *Urology*. 1999;54(4):607-11.
137. Wang A, Obertova Z, Brown C, Karunasinghe N, Bishop K, Ferguson L, et al. Risk of fracture in men with prostate cancer on androgen deprivation therapy: a population-based cohort study in New Zealand. *BMC Cancer*. 2015;15:837.
138. Baumann R, Koncz M, Luetzen U, Krause F, Dunst J. Oligometastases in prostate cancer : Metabolic response in follow-up PSMA-PET-CTs after hypofractionated IGRT. *Strahlenther Onkol*. 2018;194(4):318-24.
139. Schlenkhoff CD, Knupfer E, Essler M, Ahmadzadehfar H. Metastatic Prostate Cancer With Restored Hormone-Response After Radioligand Therapy With 177Lu-PSMA-617. *Clin Nucl Med*. 2016;41(7):572-3.
140. Reinbold WD, Wannenmacher M, Hodapp N, Adler CP. Osteodensitometry of vertebral metastases after radiotherapy using quantitative computed tomography. *Skeletal Radiol*. 1989;18(7):517-21.
141. Sprave T, Verma V, Forster R, Schlamp I, Hees K, Bruckner T, et al. Bone density and pain response following intensity-modulated radiotherapy versus three-dimensional conformal radiotherapy for vertebral metastases - secondary results of a randomized trial. *Radiat Oncol*. 2018;13(1):212.
142. Gralow J, Tripathy D. Managing metastatic bone pain: the role of bisphosphonates. *J Pain Symptom Manage*. 2007;33(4):462-72.

143. Planas J, Trilla E, Raventos C, Cecchini L, Orsola A, Salvador C, et al. Alendronate decreases the fracture risk in patients with prostate cancer on androgen-deprivation therapy and with severe osteopenia or osteoporosis. *BJU Int.* 2009;104(11):1637-40.
144. Wang F, Chen W, Chen H, Mo L, Jin H, Yu Z, et al. Comparison between zoledronic acid and clodronate in the treatment of prostate cancer patients with bone metastases. *Med Oncol.* 2013;30(3):657.
145. Ryan CW, Huo D, Demers LM, Beer TM, Lacerna LV. Zoledronic acid initiated during the first year of androgen deprivation therapy increases bone mineral density in patients with prostate cancer. *J Urol.* 2006;176(3):972-8; discussion 8.
146. Karakose A, Yuksel MB, Aydogdu O, Gumus B, Atesci YZ, Akan Z. The Effect of Bisphosphonates on Bone Mineral Density in Metastatic Prostate Cancer Patients Who Are Treated with Anti-Androgen Drugs and Radiotherapy. *Curr Urol.* 2014;7(4):181-4.
147. Vassiliou V, Kalogeropoulou C, Christopoulos C, Solomou E, Leotsinides M, Kardamakis D. Combination ibandronate and radiotherapy for the treatment of bone metastases: clinical evaluation and radiologic assessment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;67(1):264-72.
148. Quattrocchi CC, Santini D, Dell'aia P, Piciucchi S, Leoncini E, Vincenzi B, et al. A prospective analysis of CT density measurements of bone metastases after treatment with zoledronic acid. *Skeletal Radiol.* 2007;36(12):1121-7.
149. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, Body JJ, Rahim Y, Gralow JR, et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol.* 2009;27(10):1564-71.
150. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Smith MR, Shore N, et al. Effect of denosumab versus zoledronic acid in preventing skeletal-related events in patients with bone metastases by baseline characteristics. *Eur J Cancer.* 2016;53:75-83.
151. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer.* 2012;48(16):3082-92.
152. Paller CJ, Carducci MA, Philips GK. Management of bone metastases in refractory prostate cancer--role of denosumab. *Clin Interv Aging.* 2012;7:363-72.
153. Smith MR, Saad F, Egerdie B, Szwedowski M, Tammela TL, Ke C, et al. Effects of denosumab on bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol.* 2009;182(6):2670-5.

154. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2009;361(8):745-55.
155. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2149-57.
156. Egerdie RB, Saad F, Smith MR, Tammela TL, Heracek J, Sieber P, et al. Responder analysis of the effects of denosumab on bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012;15(3):308-12.
157. Poon Y, Pechlivanoglou P, Alibhai SMH, Naimark D, Hoch JS, Papadimitropoulos E, et al. Systematic review and network meta-analysis on the relative efficacy of osteoporotic medications: men with prostate cancer on continuous androgen-deprivation therapy to reduce risk of fragility fractures. *BJU Int.* 2018;121(1):17-28.
158. Lecouvet FE, El Mouedden J, Collette L, Coche E, Danse E, Jamar F, et al. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? *Eur Urol.* 2012;62(1):68-75.
159. Dyrberg E, Hendel HW, Huynh THV, Klausen TW, Logager VB, Madsen C, et al. (68)Ga-PSMA-PET/CT in comparison with (18)F-fluoride-PET/CT and whole-body MRI for the detection of bone metastases in patients with prostate cancer: a prospective diagnostic accuracy study. *Eur Radiol.* 2018.
160. Ahmadzadehfar H, Wegen S, Yordanova A, Fimmers R, Kurpig S, Eppard E, et al. Overall survival and response pattern of castration-resistant metastatic prostate cancer to multiple cycles of radioligand therapy using [(177)Lu]Lu-PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(9):1448-54.
161. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, Weis M, Verburg FA, Mottaghay F, et al. 225Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted alpha-Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med.* 2016;57(12):1941-4.
162. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, Haberkorn U, Schafers M, Essler M, et al. German Multicenter Study Investigating 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med.* 2017;58(1):85-90.
163. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, Hohenfellner M, Giesel FL, Haberkorn U, et al. Targeted alpha-Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with

- (225)Ac-PSMA-617: Swimmer-Plot Analysis Suggests Efficacy Regarding Duration of Tumor Control. *J Nucl Med.* 2018;59(5):795-802.
164. Giesel FL, Hadaschik B, Cardinale J, Radtke J, Vinsensia M, Lehnert W, et al. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(4):678-88.
165. Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Seifert R, Wagner S, Schafers M, Bogemann M, et al. Diagnostic performance of (18)F-PSMA-1007 PET/CT in patients with biochemical recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(12):2055-61.
166. Giesel FL, Knorr K, Spohn F, Will L, Maurer T, Flechsig P, et al. Detection Efficacy of (18)F-PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med.* 2019;60(3):362-8.

## 7 Abkürzungsverzeichnis

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| Ac               | <i>Actinium</i>   |
| C                | <i>Kohlenstoff (Carbonium)</i>  |
| CT               | <i>Computertomographie</i>  |
| DOTA             | <i>1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid</i>                |
| DRU              | <i>Digital-rektale Untersuchung</i>   |
| EDTMP            | <i>ethylenediamine tetra(methylene phosphonic acid)</i>                             |
| F                | <i>Fluor</i>  |
| FDG              | <i>Fluorodesoxyglucose</i>  |
| Ga               | <i>Gallium</i>  |
| Ge               | <i>Germanium</i>  |
| HBED-CC          | <i>N,N'-bis[2-hydroxy-5-(carboxyethyl)benzyl]ethylenediamine-N,N'-diacetic acid</i> |
| HU               | <i>Hounsfield unit</i>  |
| IGRT             | <i>image-guided radiotherapy</i>  |
| IMRT             | <i>intensity-modulated radiotherapy</i>   |
| In               | <i>Indium</i>   |
| IQR              | <i>Interquartilsabstand (interquartile range)</i>                                   |
| Lu               | <i>Lutetium</i>   |
| LWK              | <i>Lendenwirbelkörper</i>   |
| MRT              | <i>Magnetresonanztomographie</i>  |
| NAAG             | <i>N-Acetyl-L-Aspartyl-L-Glutamat</i>   |
| NAALADase I      | <i>N-Acetyl-Dipeptidase</i>   |
| NMDA             | <i>N-Methyl-D-Aspartat</i>  |
| OSEM             | <i>ordered subsets expectation maximization algorithm</i>                           |
| PET              | <i>Positronen-Emissions-Tomographie</i>   |
| PSA              | <i>Prostata-spezifisches Antigen</i>  |
| PSMA             | <i>Prostata-spezifisches Membranantigen</i>   |
| Ra               | <i>Radium</i>   |
| RANKL            | <i>receptor activator of nuclear kB ligand</i>                                      |
| RCT              | <i>Randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)</i>             |
| SELEX            | <i>systematic evolution of ligands by exponential enrichment</i>                    |
| Sm               | <i>Samarium</i>   |
| SPECT            | <i>single photon emission computed tomography</i>                                   |
| Sr               | <i>Strontium</i>  |
| SUV              | <i>standardized uptake value</i>  |
| Tc               | <i>Technetium</i>   |
| VOI              | <i>volume of interest</i>   |
| Y                | <i>Yttrium</i>  |

## 8 Danksagung

Mein erster Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Dirk Hellwig. Er stellte mir nicht nur das Thema dieser Studie zur Verfügung, sondern war über die letzten Jahre mein Ansprechpartner bei allen Fragen zur Umsetzung dieser Arbeit. Von Literaturrecherche, statistischer Analyse bis hin zur exakten Formulierung wissenschaftlicher Sachverhalte in der Diskussion - bei jeder Phase dieser Arbeit konnte ich stets auf seine Unterstützung und seinen Rat zählen.

Außerdem möchte ich mich herzlich bei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Abteilung für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Regensburg bedanken, die mich insbesondere zu Beginn der Studie im Rahmen der Datenerhebung tatkräftig unterstützten. Auch für die Einführung in die Radiochemie radioaktiver Tracer sowie das Bereitstellen detaillierter Literatur hierzu möchte ich mich sehr bedanken.

Zuletzt möchte ich mich ganz besonders bei meiner Familie, meinem Vater und Bruder sowie meiner Freundin für die außerordentliche Unterstützung bedanken. Sie standen mir während der Fertigstellung dieser Arbeit stets mit Rat und Tat zur Seite. Insbesondere bei IT-Problemen oder dem Korrekturlesen der Arbeit war meine Freundin eine große Hilfe und ich konnte immer auf ihre Unterstützung zählen.

Danke.

## 9 Lebenslauf

### BARTHOLOMÄUS MARTIN FRANZ MARCHNER

geboren am 11.02.1994 in Landshut

---

#### Beruflicher Werdegang

07/2019 - HEUTE **Assistenzarzt**  
(Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg, Klinik für  
Unfallchirurgie, Orthopädie und Sportmedizin)

---

#### Ausbildung

10/2012 - 06/2019 **Studium der Medizin**  
Universität Regensburg; Approbation als Arzt am 24.06.2019

09/2004 - 07/2012 **Allgemeine Hochschulreife**  
Hans-Carossa-Gymnasium Landshut

---

#### Praktische Erfahrung

12/2018 - 04/2019 **Praktisches Jahr** (Asklepios Klinikum Bad Abbach)  
Orthopädische Klinik für die Universität Regensburg

09/2018 - 12/2018 **Praktisches Jahr** (Barmherzige Brüder Regensburg)  
Kliniken für Thoraxchirurgie, Viszeralchirurgie,  
Unfallchirurgie, Orthopädie und Sportmedizin, Notfallzentrum

05/2018 - 09/2018 **Praktisches Jahr** (Spital Grabs, St. Gallen/Schweiz)  
Klinik für Innere Medizin

---

#### Kenntnisse und Fähigkeiten

Sprachen: Englisch: verhandlungssicher  
Latein (Latinum), Altgriechisch (Graecum)

PC-Kenntnisse: sehr gute Kenntnisse in MS-Word, -Powerpoint und -Excel  
gute Kenntnisse in Pages, Keynote (Mac OS X), OpenOffice,  
SPSS, Endnote, Osirix

---

## Gesellschaftliches Engagement

|                   |   |
|-------------------|---|
| 10/2013 – 06/2019 | <b>Stipendium</b><br>Hanns-Seidel-Stiftung e.V.   |
| 10/2008 - HEUTE   | <b>Turngemeinde Landshut von 1861 e.V.</b><br>Helfer bei Sportveranstaltungen (Aufbau, Planung)   |
| 05/2006 - HEUTE   | <b>Lions Club Landshut-Wittelsbach</b><br>Mithilfe bei Benefizveranstaltungen (Sommerball, Halbmarathonlauf, Kinderweihnacht)   |
| 06/1997 - HEUTE   | <b>„Landshuter Hochzeit 1475“ (Die Förderer e.V.)</b><br>Darsteller bei historischen Aufführungen:<br>Schauspiel, Schwertkampf, Reiten (zuletzt in Rolle als Erzherzog, später Kaiser Maximilian) |

---

## Interessen

|            |  |
|------------|--|
| Bergsport: | Bergsteigen, Skifahren (Skilehrer), Klettern   |
| Fußball:   | sehr erfolgreich bei Spielvereinigung Landshut e.V. im Jugendbereich: u.a. Landesliga Bayern |
| Musik:     | langjähriger Akkordeonunterricht   |

Regensburg, den 26.08.2020