

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
der Universität zu Köln  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. A. Drzezga

# **Intraindividueller Vergleich der Biodistribution von [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 und [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL im theranostischen Kontext**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Jan Heilingner  
aus Troisdorf

promoviert am 25. Oktober 2023

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln  
2023

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. C. Kobe
2. Gutachter: Professor Dr. med. D. Pfister

## **Erklärung**

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Professor Dr. med. Carsten Kobe  
Oberarzt  
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität zu Köln

Professor Dr. med. Markus Dietlein  
Leitender Oberarzt  
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universität zu Köln

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die Konzeption des im Rahmen dieser Arbeit verfolgten Forschungsvorhabens erfolgte durch Herrn Professor Kobe, Herrn Professor Dietlein und mich. Das dieser Arbeit zugrunde liegende Patientenkollektiv stammt aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin (Universitätsklinik Köln) und wurde in der Vergangenheit durch Herrn Professor Dietlein identifiziert und mir für die Durchführung dieser Arbeit zur Verfügung gestellt. Die praktische Durchführung der hier betrachteten bildgebenden Untersuchungen erfolgte im Rahmen der klinischen Patientenversorgung durch das ärztliche und technische Personal der Klinik. Die retrospektive Erhebung (Software: syngo.via, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) sowie statistische Auswertung (Software: SPSS statistics, IBM, Armonk, USA) der hier dargestellten Datensätze erfolgten nach entsprechender Anleitung durch Herrn Professor Kobe unter meiner Verantwortung. Die Interpretation der Ergebnisse sowie die Erstellung der vorliegenden Dissertationsschrift erfolgte durch mich unter beratender Begleitung von Herrn Professor Kobe. Dies gilt, sofern nicht an entsprechender Stelle anders angegeben, auch für die enthaltenen Tabellen und Abbildungen.

**Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:**

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 25.06.2023

Unterschrift:  .....

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>6</b>
<b>1 ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>7</b>
<b>2 EINLEITUNG</b>	<b>9</b>
2.1 Übersicht über die Prostata und das Prostatakarzinom	11
2.1.1 Funktion und Anatomie der Prostata	11
2.1.2 Klinische Grundlagen des Prostatakarzinoms	12
2.2 Moderne Methoden der Nuklearmedizin in der Versorgung des Prostatakarzinoms	14
2.2.1 Das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) – Zielstruktur molekularer Diagnostik und Therapie	14
2.2.2 Die Rolle der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit PSMA-gerichteten Radiopharmaka in der Diagnostik des Prostatakarzinoms	18
2.2.3 Übersicht über verschiedene PSMA-gerichtete Radiopharmaka in der PET-Diagnostik	22
2.2.4 Radionuklidtherapie mit <sup>177</sup> Lu-markierten PSMA-Liganden zur Behandlung des Prostatakarzinoms	25
2.2.5 Nuklearmedizinische Theranostik	28
2.3 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	29
<b>3 MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>31</b>
3.1 Patientenauswahl und Untersuchungsprotokoll	31
3.2 Quantitative Analyse der PET	33
3.3 Statistische Datenanalyse	35
<b>4 ERGEBNISSE</b>	<b>36</b>
4.1 Patientencharakteristika und PET-Parameter	36
4.2 Messergebnisse für tumorsuspekte Läsionen	38
4.3 Messergebnisse für Hintergrundregionen	41
4.4 Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnisse (Leber, Mediastinum) von [ <sup>68</sup> Ga]Ga-PSMA-11- und [ <sup>18</sup> F]F-DCFPyL-PET sind vergleichbar	44

<b>4.5</b>	<b>Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisse von [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11- und [<sup>18</sup>F]-DCFPyL-PET unterscheiden sich signifikant</b>	<b>51</b>
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>53</b>
<b>5.1</b>	<b>Einordnung der Ergebnisse und Ausblick</b>	<b>53</b>
<b>5.2</b>	<b>Limitationen der vorliegenden Arbeit</b>	<b>57</b>
<b>5.3</b>	<b>Schlussfolgerung</b>	<b>58</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>59</b>
<b>7</b>	<b>ANHANG</b>	<b>65</b>
<b>7.1</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>65</b>
<b>7.2</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>66</b>
<b>8</b>	<b>VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN</b>	<b>67</b>

## Abkürzungsverzeichnis

CNR.....	Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis
CT.....	Computertomographie
EMA.....	European Medicines Agency
FDA.....	U. S. Food and Drug Administration
HD.....	high-definition
OSEM.....	ordered-subset-expectation-maximisation
PET.....	Positronen-Emissions-Tomographie
PSA.....	prostata-spezifisches Antigen
PSMA.....	prostata-spezifisches Membranantigen
$SD_N$ .....	Standardabweichung des SUV im lokalen Hintergrund (tumor-umgebendes Gewebe)
SUV.....	standardised-uptake-value
$SUV_{maxT}$ .....	maximaler SUV einer tumorsuspekten Läsion
$SUV_{meanL}$ .....	mittlerer SUV im Leberhintergrund
$SUV_{meanM}$ .....	mittlerer SUV im mediastinalen Hintergrund
$SUV_{meanN}$ .....	mittlerer SUV im lokalen Hintergrund (tumor-umgebendes Gewebe)
$SUV_{meanT}$ .....	mittlerer SUV einer tumorsuspekten Läsion
UHD.....	ultra-high-definition

# 1 Zusammenfassung

Aufgrund der in den letzten Jahren voranschreitenden Entwicklung moderner für die molekulare Bildgebung und Therapie geeigneter Radiopharmaka gewann die Nuklearmedizin zuletzt zunehmend an Bedeutung bei der Versorgung von Patienten mit einem Prostatakarzinom.<sup>1,2</sup> Der Erfolg dieser innovativen Substanzen basiert dabei auf der Verwendung des auf Prostatakarzinomzellen häufig hoch-exprimierten prostataspezifischen Membranantigens (PSMA) als neue molekulare Zielstruktur.<sup>1,2</sup>

Im Jahr 2022 erfolgte in diesem Kontext mit [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 (PLUVICTO™, Novartis AG, Basel, Schweiz) erstmals die Zulassung eines kommerziell erhältlichen Präparates für die PSMA-gerichtete Radionuklidtherapie bei Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom in Europa und den Vereinigten Staaten von Amerika.<sup>3,4</sup> Typischerweise werden solche Radionuklidtherapien im Rahmen theranostischer Konzepte durchgeführt.<sup>1,5-7</sup> Diese sehen vor, dass geeignete Patienten vor einer möglichen Radionuklidtherapie durch den Nachweis von PSMA-positiven Tumormanifestationen in einer PSMA-gerichteten bildgebenden Diagnostik identifiziert werden müssen.<sup>1,5-7</sup> Hierzu dient vornehmlich die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), wobei prinzipiell unterschiedliche PSMA-gerichtete PET-Radiopharmaka zur Verfügung stehen.<sup>1,2</sup> Obwohl für das Radiopharmakon [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 bislang die meisten Erfahrungen bestehen, war aufgrund von Vorteilen bezüglich des praktischen Umganges und der Bildqualität in den letzten Jahren eine zunehmende wissenschaftliche und klinische Entwicklung in Richtung <sup>18</sup>F-markierter, PSMA-gerichteter Radiopharmaka für die PET-Diagnostik und hier insbesondere [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL zu beobachten.<sup>1,8,9</sup> In der für die Zulassung von PLUVICTO™ maßgeblichen PSMA-VISION-Studie war das theranostische Konzept jedoch auf die Anwendung von [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 beschränkt.<sup>6</sup> PSMA-Positivität wurde dort semiquantitativ als tumorales Aufnahmeverhalten oberhalb des Leberhintergrundes definiert.<sup>6</sup>

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte überprüft werden, ob das Radiopharmakon [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL analog des durch die PSMA-VISION-Studie beschriebenen Vorgehens ebenfalls für die Feststellung der PSMA-Positivität vor einer entsprechenden Radionuklidtherapie geeignet sein könnte. Hierzu wurde die Biodistribution von [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 und [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL unter Bildung von Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnissen innerhalb eines Kollektives von 11 Patienten, welche eine zeitnahe Untersuchung sowohl mit [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 als auch [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL erhalten hatten, intraindividuell verglichen. Zusätzlich wurden in gleichem Kontext Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisse ermittelt. Diese sollten als quantitative Parameter für die Erkennbarkeit kleinerer Läsionen einen objektiven Vergleich der jeweils unter Verwendung

von [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 beziehungsweise [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL erreichten Bildqualität ermöglichen.<sup>10,11</sup>

Die statistische Auswertung der Daten zeigte, dass gemäß des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Testes weder für Tumor-zu-Leber- noch Tumor-zu-Mediastinum-Verhältnisse ein statistisch signifikanter Unterschied bei der Verwendung von [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 beziehungsweise [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL besteht. Dies konnte sowohl für die OSEM- als auch die HD/UHD-rekonstruierte PET beobachtet werden (exemplarisch für UHD-Rekonstruktionen:  $SUV_{maxT}/SUV_{meanL}$   $p = 0.484$ ;  $SUV_{meanT}/SUV_{meanL}$   $p = 0.346$ ;  $SUV_{maxT}/SUV_{meanM}$   $p = 0.391$ ;  $SUV_{meanT}/SUV_{meanM}$   $p = 0.278$ ). Im Gegensatz dazu erbrachte die Nutzung von [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL statistisch signifikant höhere Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisse als unter Verwendung von [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 festgestellt werden konnten (exemplarisch für UHD-Rekonstruktionen:  $p < 0.001$ ).

Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit vorgestellten Daten legen eine Vergleichbarkeit der Biodistribution von [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 und [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL hinsichtlich des tumoralen Aufnahmeverhaltens in Bezug auf den hepatischen beziehungsweise den mediastinalen Hintergrund nahe. Somit erscheint [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL ebenfalls geeignet für das durch die PSMA-VISION-Studie vorgegebene theranostische Procedere im Sinne eines semiquantitativen Vergleiches von tumoralem Aufnahmeverhalten und Leberhintergrund. Folglich kann vor avisierter PSMA-gerichteter Radionuklidtherapie auch bei Verwendung von [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL eine tumorale PSMA-Expression oberhalb des Leberhintergrundes als PSMA-positiv gewertet werden. Gleichzeitig objektiviert der vorliegende Vergleich von Kontrast-zu-Rausch-Verhältnissen die im Rahmen von qualitativen Studien bereits festgestellte, im Vergleich zu [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 bestehende Überlegenheit der <sup>18</sup>F-gestützten PET bezüglich der Bildqualität mit entsprechend besserer Erkennbarkeit kleinerer Läsionen.<sup>10-14</sup>

## 2 Einleitung

Als weltweit zweithäufigste maligne Tumorerkrankung in der Gruppe der erwachsenen Männer stellt das Prostatakarzinom eine wesentliche Herausforderung für die globalen Gesundheitssysteme dar.<sup>15</sup> Ein im lokoregionär begrenzten Erkrankungsstadium diagnostiziertes Prostatakarzinom weist dabei im Regelfall eine sehr gute Prognose auf.<sup>16</sup> Demgegenüber steht jedoch eine Patientengruppe mit fortgeschrittener, metastasierter Erkrankung, welche trotz einer Vielzahl von verfügbaren Therapiemöglichkeiten zumeist nicht heilbar und dementsprechend mit einer deutlich schlechteren Prognose verbunden ist.<sup>16,17</sup>

In den letzten Jahren gewann die Nuklearmedizin an Bedeutung in der Versorgung von Patienten mit Prostatakarzinomen in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung.<sup>1,2</sup> Neben bewährten nuklearmedizinischen Verfahren, wie beispielsweise der Skelettszintigraphie, konnten hier zuletzt erfolgreich moderne nuklearmedizinische Methoden innerhalb der interdisziplinär ausgerichteten diagnostischen und therapeutischen Algorithmen etabliert werden.<sup>1,2</sup> Diese Entwicklung basierte insbesondere auf der zunehmenden klinischen Nutzbarkeit des prostataspezifischen Membranantigens (PSMA), einem auf Prostatakarzinomzellen häufig überexprimierten transmembranösen Glykoprotein, das als Zielstruktur für diagnostisch oder therapeutisch verwendbare Radiopharmaka dienen kann.<sup>1,2</sup>

Als Produkt nuklearmedizinischer sowie radiochemischer Forschung und Entwicklungsarbeit der letzten Jahre stehen derzeit mehrere PSMA-gerichtete Radiopharmaka für die Diagnostik mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) zur Verfügung.<sup>1,2</sup> Diese unterscheiden sich nicht nur hinsichtlich des genutzten Radionuklides, sondern auch in ihrer Biodistribution nach intravenöser Applikation.<sup>1,2</sup> Hieraus können sich für unterschiedliche klinische Anwendungsszenarien Vor- und Nachteile ergeben.<sup>1,2</sup> Während mit [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 (LOCAMETZ®, Novartis AG, Basel, Schweiz) zum Jahresende 2022 das erste Radiopharmakon für die Diagnostik mittels PET durch die für den deutschen Markt maßgebliche European Medicines Agency (EMA) zugelassen wurde, besteht eine solche Zulassung für die Vereinigten Staaten von Amerika durch die dort zuständige U. S. Food and Drug Administration (FDA) bereits seit dem Jahr 2020.<sup>18,19</sup> Zusätzlich wurde im Jahr 2021 auch [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL (PYLARIFY®, Progenics Pharmaceuticals Inc., Billerica, USA) als alternatives Radiopharmakon durch die FDA zugelassen.<sup>20</sup> Ein entsprechendes Produkt mit Zulassung für Europa existiert bislang jedoch nicht.

Daneben konnten während der letzten Jahre auch auf dem Gebiet der Radionuklidtherapien unter Verwendung von PSMA-gerichteten Liganden zur Behandlung von fortgeschrittenen

Prostatakarzinom-Erkrankungen bereits einige Erfahrungen im Rahmen individueller Heilversuche gesammelt werden.<sup>21</sup> Im Jahr 2022 erfolgte mit [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 (PLUVICTO™, Novartis AG, Basel, Schweiz) erstmals die Zulassung eines entsprechenden Radiopharmakons durch die offiziellen Stellen in Europa sowie den Vereinigten Staaten von Amerika.<sup>3,4</sup>

Nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie sind aufgrund ihres zielgerichteten Charakters eng miteinander verbunden.<sup>1,5</sup> Hierdurch hat sich in diesem Zusammenhang die Begrifflichkeit Theranostik etabliert.<sup>1,5</sup> In erster Linie bedeutet dies, dass vor Durchführung einer zielgerichteten Radionuklidtherapie mittels geeigneter diagnostischer Bildgebung (beispielsweise PET) überprüft wird, ob die entsprechende Zielstruktur und somit auch die Grundvoraussetzung für eine mögliche Wirksamkeit der geplanten Radionuklidtherapie im individuellen Patientenfall überhaupt gegeben ist.<sup>1,5</sup> Darüber hinaus ermöglicht die molekulare Bildgebung nach erfolgter Radionuklidtherapie ebenfalls eine Bewertung des Therapieerfolges.<sup>1</sup>

Die Rahmenbedingungen des Einsatzes von PLUVICTO™ werden derzeit durch die zulassungsentscheidende PSMA-VISION-Studie bestimmt.<sup>6</sup> Diese fordert im Rahmen der Theranostik vor Therapiedurchführung den Nachweis von PSMA-positivem Tumorgewebe, semiquantitativ definiert als tumorale PSMA-Expression oberhalb des Leberhintergrundes in der PSMA-PET unter Verwendung des Radiopharmakons [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11.<sup>6</sup> Alternative Radiopharmaka fanden hierbei zunächst keine Berücksichtigung.

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob die Verwendung eines alternativen Radiopharmakons, konkret in dieser Arbeit [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL, zu einer vergleichbaren Biodistribution und dabei insbesondere einem vergleichbaren Verhältnis von tumoraler und hepatischer Nuklidaufnahme führt beziehungsweise ob eine Vergleichbarkeit hinsichtlich der Definition von PSMA-positivem Tumorgewebe nach dem oben beschriebenen Verfahren bei Verwendung der unterschiedlichen Radiopharmaka gegeben ist.

## **2.1 Übersicht über die Prostata und das Prostatakarzinom**

### **2.1.1 Funktion und Anatomie der Prostata**

Die Prostata, auch Vorsteherdrüse genannt, ist eine im physiologischen Zustand etwa kastaniengroße exokrine Drüse des Mannes.<sup>22,23</sup> Sie zählt neben den jeweils paarig angelegten Bläschendrüsen (Glandulae vesiculosae) und Cowper-Drüsen (Glandulae bulbourethrales) zu den sogenannten akzessorischen Geschlechtsdrüsen des Mannes, welche in ihrer Gesamtheit bei der Bildung des Ejakulates beteiligt sind und somit eine essenzielle Rolle bei der Fortpflanzung innehaben.<sup>22,23</sup>

Topographisch befindet sich die Prostata im kleinen Becken des Mannes zwischen Harnblase und Beckenboden beziehungsweise Symphyse und Rektum.<sup>22,23</sup> Die am Harnblasenboden abgehende Harnröhre wird in ihrem proximalen Anteil, der sogenannten Pars prostatica vollständig durch die Prostata umgeben.<sup>22,23</sup> Der paarig angelegte Ductus ejaculatorius durchzieht als gemeinsames Endstück des vom Nebenhoden ausgehenden spermientransportierenden Ductus deferens sowie des Ausführungsganges der benachbarten Bläschendrüse jeweils links- beziehungsweise rechtsseitig die Prostata und mündet anschließend in die Pars prostatica der Harnröhre.<sup>22,23</sup>

## 2.1.2 Klinische Grundlagen des Prostatakarzinoms

Als weltweit zweithäufigste maligne Tumorerkrankung in der Gruppe der erwachsenen Männer stellt das Prostatakarzinom ein im klinischen Alltag hochgradig relevantes und häufig anzutreffendes Erkrankungsbild dar.<sup>15</sup>

Der Entstehung von Prostatakarzinomen liegt eine multifaktorielle Genese zu Grunde.<sup>24,25</sup> Der wichtigste Risikofaktor in diesem Zusammenhang ist ein hohes Lebensalter.<sup>24,25</sup> Daneben können jedoch auch andere Faktoren wie familiäre Prädisposition, ethnische Herkunft sowie Lebens- und Ernährungsgewohnheiten eine Rolle spielen.<sup>24,25</sup>

In der weit überwiegenden Anzahl der Erkrankungsfälle entstehen Prostatakarzinome im azinären Prostataepithel der peripheren Zone als azinäres Adenokarzinom.<sup>24,25</sup> Nachrangig existieren jedoch auch andere histopathologische Varianten des Adenokarzinoms beziehungsweise Prostatamalignome mit beispielsweise (anteiliger) neuroendokriner oder auch sarkomatoider Differenzierung.<sup>24,25</sup>

Prostatakarzinome können im Sinne eines per continuitatem Wachstums zur Infiltration umliegender anatomischer Strukturen führen.<sup>25</sup> Gefährdete Strukturen sind hierbei insbesondere die Urethra, die Harnblase, die Bläschendrüsen und das Rektum.<sup>25</sup> Lymphogene Metastasen entstehen üblicherweise zuerst in den lokoregionären Lymphknoten des kleinen Beckens, im weiteren Verlauf der Erkrankung können jedoch auch retroperitoneale beziehungsweise weitere distante Lymphknotenstationen betroffen sein.<sup>25</sup> Hämatogene Metastasen bilden sich typischerweise im Skelettsystem, wobei hier vorwiegend osteoblastische, nachrangig osteolytische Metastasen vorkommen und häufig insbesondere das Stammskelett (Wirbelsäule und knöchernes Becken) betroffen ist.<sup>25</sup>

Das Prostatakarzinom zeichnet sich durch eine oftmals vorliegende Symptomfreiheit in frühen Stadien der Erkrankung aus.<sup>24</sup> Im späteren Verlauf der Erkrankung können hingegen klinische Beschwerden durch das lokoregionäre Wachstum mit etwaiger Infiltration von benachbarten Strukturen (beispielsweise Blasenentleerungsstörung, Harnstauung) oder eine Metastasierung (Lymphödeme, Knochenschmerzen, Anämie) hervorgerufen werden.<sup>24</sup>

Die meisten Prostatakarzinome werden auch aufgrund der im Vergleich einfach umsetzbaren Vorsorgeuntersuchungen bereits im lokoregionären Erkrankungsstadium diagnostiziert.<sup>16</sup> Eine distante Metastasierung liegt zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nur bei einem kleineren Anteil der Patienten vor.<sup>16</sup>

Das 5-Jahres-Überleben liegt für die lokoregionären Erkrankungsstadien gemäß von im Jahr 2022 veröffentlichten Daten der American Cancer Society innerhalb der Vereinigten Staaten von Amerika bei nahezu 100 Prozent.<sup>16</sup> Bei Vorliegen einer distanten Metastasierung fällt dieser Wert im gleichen Kontext mit ca. 30 Prozent jedoch deutlich schlechter aus.<sup>16</sup>

Die Therapie des Prostatakarzinoms ist abhängig vom jeweils vorliegenden Erkrankungsstadium und erfolgt derzeit in Deutschland in der Regel analog der aktuellen S3-Leitlinie Prostatakarzinom in der Version 6.2 von 2021.<sup>26</sup>

## **2.2 Moderne Methoden der Nuklearmedizin in der Versorgung des Prostatakarzinoms**

### **2.2.1 Das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) – Zielstruktur molekularer Diagnostik und Therapie**

Das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) ist ein transmembranöses Glykoprotein mit großer extrazellulärer Domäne und besteht insgesamt aus 750 Aminosäuren.<sup>27</sup> Aufgrund seiner enzymatischen Aktivität bezeichnet man das PSMA auch als Glutamatcarboxypeptidase II oder N-Acetyl-L-aspartyl-L-glutamatpeptidase I.<sup>27</sup> Erste Hinweise auf die Existenz des PSMA ergaben sich bereits im Jahr 1987 durch die Forschung der Arbeitsgruppe HOROSZEWICZ et al., welche einen monoklonalen Antikörper (mAb 7E11) entwickelte der in vitro mit humanen Prostatakarzinomzellen reagierte.<sup>28</sup> Es folgte eine Vielzahl weiterer Arbeiten verschiedener wissenschaftlicher Gruppen zur näheren Charakterisierung des PSMA.

Neben der physiologischen PSMA-Expression in gesundem Prostatagewebe ist eine PSMA-Expression vielfach auch in Gewebe von Prostatakarzinomen und deren Metastasen nachweisbar (Vergleiche hierzu *Abbildung 1*).<sup>27,29-32</sup> In der überwiegenden Anzahl dieser Fälle ist zudem eine deutliche Zunahme dieser Expression im Vergleich zu physiologischem Prostatagewebe beobachtbar.<sup>27,29,32</sup> So zeigten beispielsweise die genetischen Analysen von STAMEY et al. (2001), dass das PSMA-Gen innerhalb des untersuchten Patientenkollektives bei Prostatakarzinomen im Vergleich zur benignen Prostatahyperplasie das am zweitstärksten hochregulierte Gen war.<sup>33</sup>

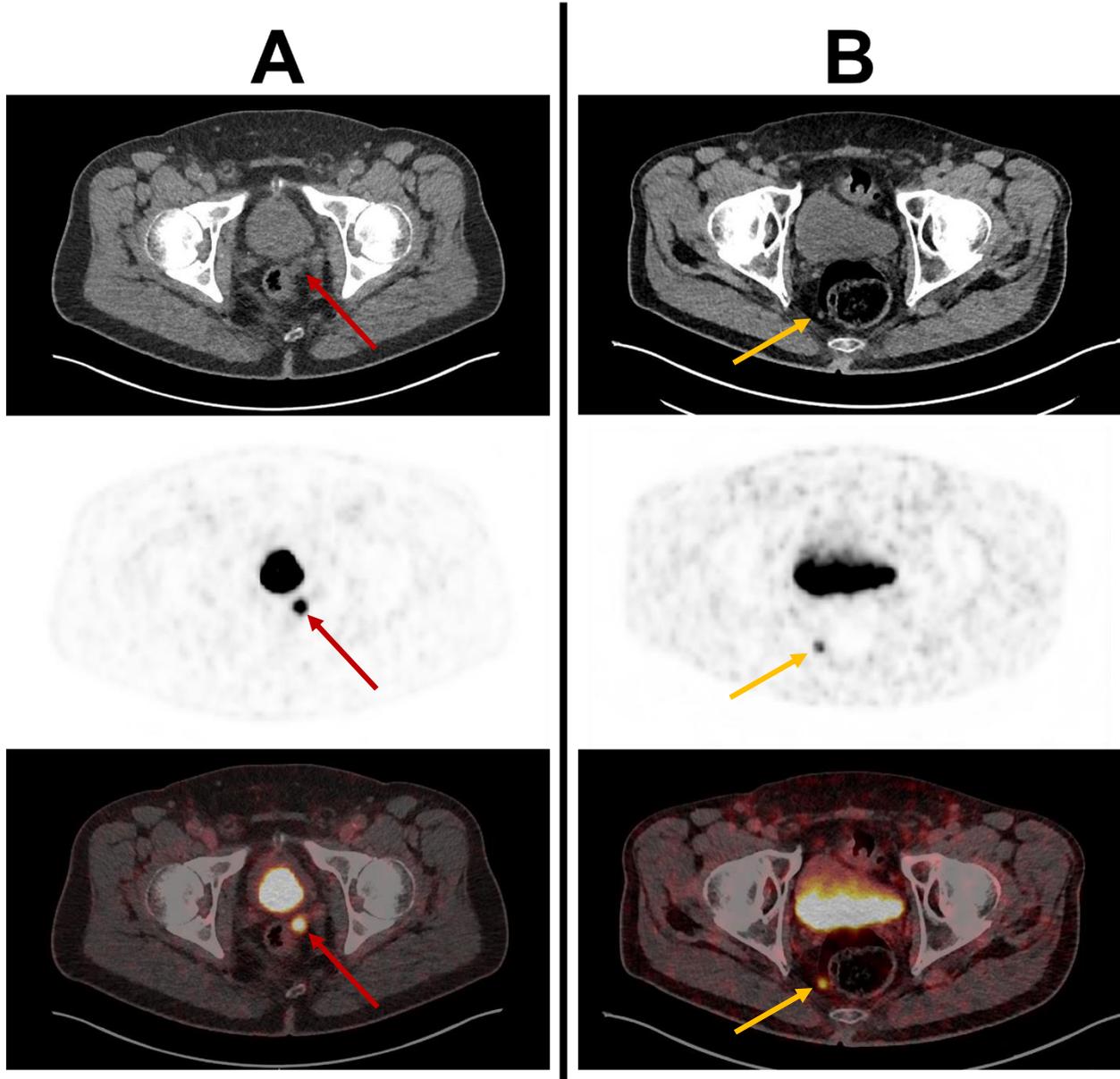
MANNWEILER et al. untersuchten mittels immunhistochemischen Methoden die PSMA-Expression von Prostatakarzinomen und deren Metastasen in einer 51 Patienten umfassenden Kohorte, wobei 96% der Primärtumore sowie 84% der Metastasen eine PSMA-Expression aufwiesen.<sup>34</sup> Obwohl eine PSMA-Expression in Tumormanifestationen von Prostatakarzinomen demnach einen häufigen Befund darstellt, bleibt aufgrund einer relevanten inter- und intraindividuellen Heterogenität jedoch die Möglichkeit einer nur schwachen tumoralen PSMA-Expression oder gar PSMA-negativer Tumoren zu berücksichtigen.<sup>34-36</sup> Als mögliche Gründe für eine PSMA-Negativität sind beispielsweise eine zunehmende Entdifferenzierung oder auch seltenere histopathologische Varianten wie das neuroendokrine Prostatakarzinom zu nennen.<sup>37,38</sup> Darüber hinaus ist während der hormonsensitiven Erkrankungsphase auch ein Einfluss einer etwaigen Androgendeprivation im Rahmen der Tumorthherapie auf die PSMA-Expression des Prostatakarzinomgewebes

anzunehmen, wobei diesbezüglich ambivalente Studienergebnisse vorliegen.<sup>13,29,39</sup> Im Gegensatz hierzu besteht jedoch weitgehende Einigkeit darüber, dass innerhalb der kastrationsresistenten Erkrankungsphase zumindest kein negativer Einfluss auf die tumorale PSMA-Expression durch eine mögliche Androgendeprivation besteht.<sup>13</sup>

Die Expression des PSMA ist nicht auf physiologisches beziehungsweise maligne entartetes Prostatagewebe begrenzt, weshalb die Bezeichnung PSMA mitunter irreführend erscheinen kann.<sup>29,38,40,41</sup> So zeigen auch verschiedene extraprostatatische Strukturen eine teils kräftige, physiologische PSMA-Expression.<sup>29,38,40,41</sup> Hierzu zählen insbesondere Tränen- und Speicheldrüsen, Leber, Milz, Nieren, sowie Anteile von Dünn- und Dickdarm (Vergleiche hierzu *Abbildung 2*).<sup>29,38,40,41</sup> Außerdem kann im Rahmen der Neoangiogenese einiger extraprostatatischer Malignome oder auch innerhalb verschiedener benignen Prozesse (beispielsweise Frakturen, degenerative Skelettveränderungen, entzündlich veränderte Lymphknoten) eine PSMA-Expression nachweisbar sein.<sup>27,29,32,37,38</sup>

Wenngleich die physiologische Funktion des PSMA bislang nicht abschließend geklärt werden konnte existieren zumindest Hinweise darauf, dass die (Mehr-)Expression des PSMA im Rahmen der Karzinogenese einen fördernden Effekt auf die weitere Progression von Prostatakarzinomen besitzt.<sup>27,42-44</sup>

Aufgrund der großen extrazellulären Domäne, der in vielen Fällen ausgeprägten Mehrexpression an der Oberfläche von Prostatakarzinomzellen sowie der Eigenschaft bei Bindung eines entsprechenden Liganden diesen inklusive sich selbst in die Zelle aufzunehmen (Internalisation) stellt das PSMA einen äußerst attraktiven Angriffspunkt im Hinblick auf eine zielgerichtete Diagnostik und Therapie auf molekularer Ebene dar.<sup>1,27,45</sup> Die modernen PSMA-gerichteten Radiopharmaka zur Anwendung im Rahmen der PET (siehe hierzu 2.2.3) sind dabei keineswegs der erste Versuch das PSMA klinisch nutzbar zu machen.<sup>1,45</sup> Bereits im Jahr 1996 erhielt das auf Basis des oben genannten monoklonalen Antikörper mAb 7E11 entwickelte Präparat Capromab-Pendetid (ProstaScint®, Jazz Pharmaceuticals Inc., Palo Alto, USA) eine Zulassung für die vereinigten Staaten von Amerika.<sup>1,27,45,46</sup> Dieses konnte mit Indium-111 markiert und somit bereits für die szintigraphische Diagnostik genutzt werden.<sup>1,45,46</sup> Eine breite klinische Relevanz im Rahmen der molekularen Bildgebung erfuhr das PSMA jedoch erst mit Entwicklung der neueren Radiopharmaka und in diesem Zusammenhang auch der Anwendung der PET anstatt konventioneller szintigraphischer Methoden.<sup>1,45</sup>



**Abbildung 1: PSMA-positive Befunde. (A) Lokalrezidiv und (B) Lymphknotenmetastase eines Prostatakarzinoms.**

Gezeigt werden PET/CT-Untersuchungen von zwei unterschiedlichen Patienten (A und B) mit jeweils vorliegendem biochemischem Rezidiv eines Prostatakarzinoms. In Fall A findet das Radiopharmakon [ $^{18}\text{F}$ ]F-JK-PSMA-7 Anwendung, hier zeigt sich ein Weichteilplus in Position der ehemaligen Samenblase links mit gesteigerter PSMA-Expression (roter Pfeil), passend zu einem Lokalrezidiv in der Samenblase. In Fall B wird das Radiopharmakon [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-11 verwendet, hier zeigt sich ein nicht pathologisch vergrößerter Lymphknoten im mesorektalen Fettgewebe mit gesteigerter PSMA-Expression (gelber Pfeil), vereinbar mit einer Lymphknotenmetastase

PSMA Prostata-spezifisches Membranantigen, PET Positronen-Emissions-Tomographie, CT Computertomographie.



**Abbildung 2: Normalbefund einer PSMA-PET.**

Gezeigt wird eine bei Zustand nach radikaler Prostatektomie unauffällige PET-Untersuchung unter Verwendung des PSMA-gerichteten Radiopharmakons [<sup>18</sup>F]F-JK-PSMA-7 in Form der Maximum Intensity Projection. Es wird die physiologische PSMA-Expression von Tränen- und Speicheldrüsen, Leber, Milz, Nieren, sowie Anteilen des Dün- und Dickdarmes dargestellt. Darüber hinaus zeigt sich aufgrund der vorwiegend renalen Elimination eine vermehrte Ansammlung des Radiopharmakons im Urin (Harnblase und extrakorporale Urinkontamination).

PSMA Prostata-spezifisches Membranantigen, PET Positronen-Emissions-Tomographie.

## 2.2.2 Die Rolle der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit PSMA-gerichteten Radiopharmaka in der Diagnostik des Prostatakarzinoms

Bei der PET handelt es sich um ein Verfahren zur funktionellen beziehungsweise molekularen Bildgebung.<sup>47</sup> Wie auch konventionelle nuklearmedizinische Verfahren beruht sie auf dem sogenannten Tracer-Prinzip (Vergleiche hierzu *Abbildung 3*).<sup>47</sup> Der Tracer, auch Radiopharmakon genannt, besteht einerseits aus einem biologisch aktiven Molekül, welches mit der zu untersuchenden Zielstruktur interagiert (Trägersubstanz) und andererseits aus einem signalgebendem Positronenstrahler wie beispielsweise Fluor-18 (<sup>18</sup>F) oder Gallium-68 (<sup>68</sup>Ga).<sup>47</sup> Nach üblicherweise intravenöser Applikation des Radiopharmakons verteilt sich dieses, entsprechend seiner biologischen Eigenschaften im zu untersuchenden Individuum.<sup>47</sup> Emittierte Positronen können nicht neben ihren, im Gewebe bereits befindlichen Antiteilchen, den Elektronen, existieren.<sup>47</sup> Daher rekombinieren sie bereits nach kürzester Distanz mit diesen (Annihilation), wobei zwei sich diametral vom Annihilationsort entfernende Gammaquanten von exakt 511 keV entstehen.<sup>47</sup> Ein PET-Scanner besteht aus ringförmig angeordneten Detektoren.<sup>47</sup> Sobald an zwei exakt gegenüberliegenden Detektoren gleichzeitig ein Signal ausgelöst wird (Koinzidenz), können diese einem Zerfallsort zugeordnet werden.<sup>47</sup> Aus den einzelnen Signalen werden schlussendlich Schnittbilder (Vergleiche hierzu *Abbildung 1*) sowie die Maximum Intensity Projection (Vergleiche hierzu *Abbildung 2*), eine Art dreidimensionales Übersichtsbild, errechnet.<sup>47</sup> Im Gegensatz zu morphologischer Bildgebung, bei der anatomische Strukturen dargestellt werden, handelt es sich bei der PET um eine funktionelle Bildgebung, bei der je nach angewandtem Radiopharmakon beispielsweise Stoffwechselprozesse oder auch zelluläre Rezeptorbesätze dargestellt werden können.<sup>47</sup> Heutzutage haben PET-Scanner in der Regel eine zusätzliche Einheit verbaut, welche ergänzend die Durchführung einer Computertomographie (CT) zwecks Schwächungskorrektur der PET-Datensätze sowie anatomischer Korrelation der PET-Ergebnisse im Sinne einer Hybrid-Bildgebung ermöglicht.<sup>47</sup>

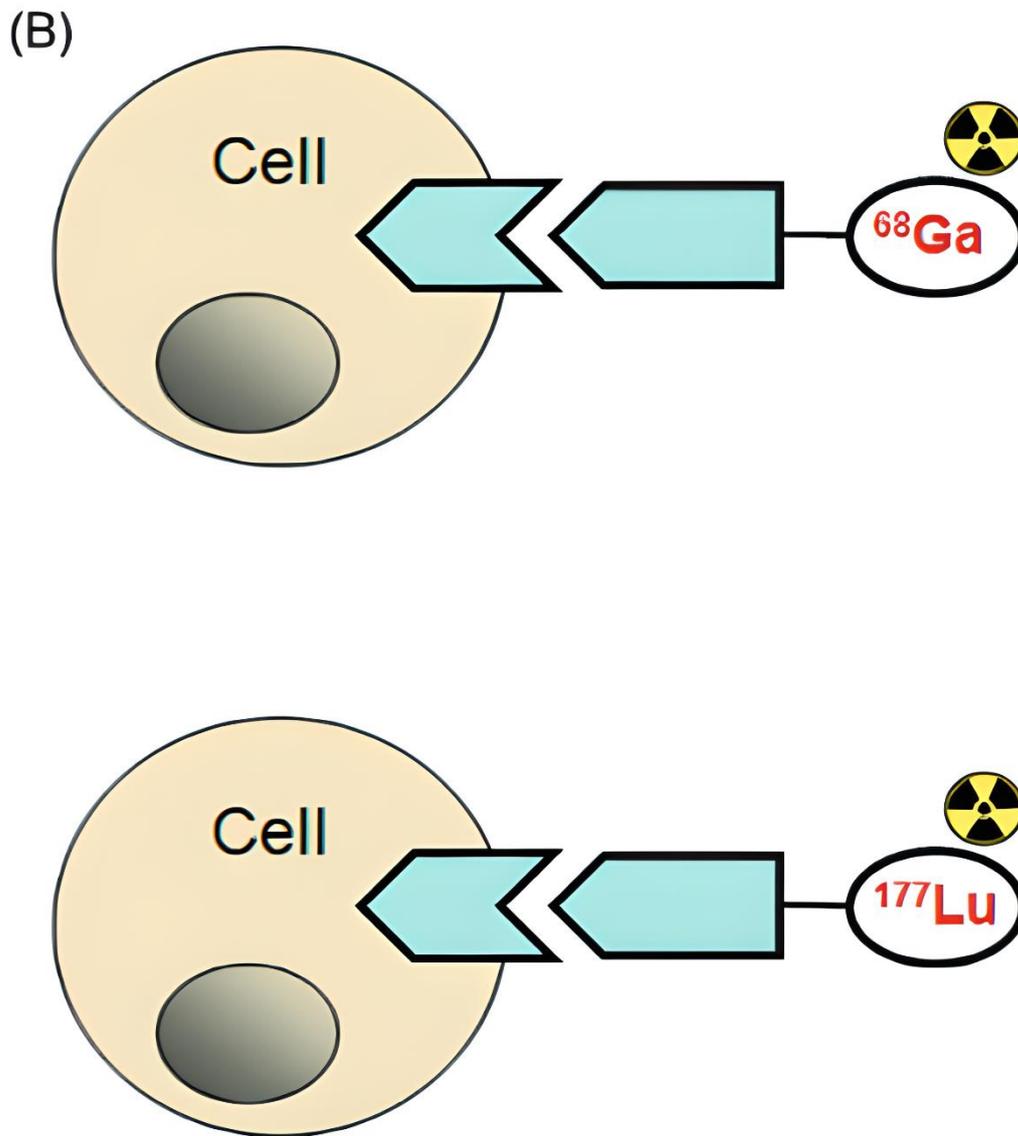
Die PET mit PSMA-gerichteten Radiopharmaka wird durch die S3-Leitlinie Prostatakarzinom in der Version 6.2 von 2021 in bestimmten Situationen empfohlen.<sup>26</sup> Die Leitlinie beschreibt dabei zum jetzigen Zeitpunkt mehrere mögliche Indikationen.<sup>26</sup>

Die erste, durch die S3-Leitlinie Prostatakarzinom gegebene Empfehlung zur Durchführung einer PSMA-PET besteht zur Ausbreitungsdiagnostik bei Auftreten eines biochemischen Rezidivs, definiert als Wiederanstieg des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Rahmen der Nachsorge bei initial kurativ intendierter Therapie (Empfehlung 5.29; Empfehlungsgrad 0 / offene Empfehlung).<sup>26,45</sup> Abhängig vom Risikoprofil ist bei Vorliegen eines biochemischen

Rezidivs neben einer möglichen watch-and-wait-Strategie eine Salvage-Radiatio der Prostataloge die aktuelle Standardtherapie im Falle einer initial stattgehabten radikalen Prostatektomie.<sup>26,45</sup> Sofern ein biochemisches Rezidiv nach primärer Radiatio vorliegt, kann eine Salvage-Prostatektomie als Therapieoption diskutiert werden.<sup>26,45</sup> Bei nachfolgend hohem Progressionsrisiko beziehungsweise faktischem Vorliegen eines weiteren Krankheitsprogresses ist eine systemische antiandrogene Medikation eine weitere Therapiemöglichkeit.<sup>26,45</sup> Hingegen finden metastasengerichtete Therapiekonzepte wie beispielsweise eine Salvage-Lymphadenektomie oder eine gezielte Bestrahlung von Metastasen außerhalb der Prostataloge bei oligometastasierten Prostatakarzinomen keine wesentliche Berücksichtigung in der aktuellen Leitlinie.<sup>45</sup> Aufgrund der durch die PSMA-PET deutlich verbesserten Möglichkeit zur Detektion einzelner Metastasen im frühen, oligometastasierten Stadium werden solche, metastasengerichtete Salvage-Therapien jedoch zunehmend im Rahmen individueller Therapiekonzepte verfolgt und evaluiert.<sup>45</sup> Mehrere Untersuchungen zeigten, dass die PSMA-PET in der Situation des biochemischen Rezidivs in der überwiegenden Anzahl der Fälle zu einer Veränderung der Therapieempfehlung, häufig zugunsten zielgerichteter Therapieoptionen, führte.<sup>45,48,49</sup> Positive Auswirkungen metastasengerichteter Salvage-Therapien auf die Prognose der Patienten im Sinne einer Verzögerung des Krankheitsprogresses sind aufgrund vorliegender Studiendaten denkbar.<sup>45,50,51</sup> Vor dem Hintergrund der derzeitigen Datenlage ist jedoch noch kein abschließendes Urteil möglich.<sup>26,45,50,51</sup>

Eine weitere, durch die S3-Leitlinie Prostatakarzinom gegebene Empfehlung zur Durchführung einer PSMA-PET besteht zur initialen Ausbreitungsdiagnostik bei Vorliegen eines high-risk Prostatakarzinoms (Empfehlung 5.25; Empfehlungsgrad 0 / offene Empfehlung).<sup>26</sup> Dabei definiert sich das high-risk Prostatakarzinom durch die Kriterien Gleason-Score 8-10 oder T-Kategorie cT3/cT4 oder PSA  $\geq 20$  ng/ml.<sup>26</sup> Im Wesentlichen basiert diese Empfehlung auf der prospektiven, randomisierten proPSMA-Studie, welche zum Zeitpunkt der Erstdiagnose die PET unter Verwendung von [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 mit den konventionellen Staginguntersuchungen (CT und Knochenszintigraphie) verglich.<sup>26,52</sup> In diesem Zusammenhang zeigte sich unter anderem eine Überlegenheit hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und Interobserver-Agreement auf Seiten der PSMA-PET.<sup>26,52</sup> Ähnlich der oben beschriebenen Aspekte erhofft man sich auch in diesem Kontext eine Optimierung des Therapiealgorithmus mit gegebenenfalls zusätzlicher frühzeitiger und zielgerichteter Behandlung einzelner Metastasen.<sup>26</sup> Auch hier fehlen jedoch bislang Daten, die eine positive Auswirkung auf patientenrelevante Endpunkte hinreichend belegen.<sup>26</sup>

Neben den bereits beschriebenen Indikationen zur PSMA-PET ergibt sich aus der S3-Leitlinie Prostatakarzinom indirekt durch die Empfehlung zur Radionuklidtherapie mit <sup>177</sup>Lu-markierten PSMA-Liganden (Empfehlung 7.51; Empfehlungsgrad 0 / offene Empfehlung) auch eine weitere Empfehlung zur Durchführung einer PSMA-PET im Rahmen der Theranostik vor Therapiebeginn (für nähere Erläuterungen siehe 2.2.4 und 2.2.5).<sup>26</sup>



**Abbildung 3: Tracer- und Theranostik-Prinzip.**

*Abbildung modifiziert nach CHEN et al. (2014).<sup>5</sup>*

Gezeigt wird eine schematische Darstellung des Tracer- und Theranostik-Prinzips. Tumorzellen weisen eine definierte Zielstruktur, beispielsweise das PSMA, auf. Trägersubstanzen, welche aufgrund ihrer biologischen Eigenschaften mit dieser Zielstruktur interagieren, transportieren gebundene Radionuklide gezielt zu den Tumorzellen. Die Trägersubstanzen können dabei mit unterschiedlichen Radionukliden gekoppelt werden. Einerseits stehen beispielsweise diagnostisch nutzbare Positronen- und Gammastrahler (hier exemplarisch  $^{68}\text{Ga}$ ) oder therapeutisch wirksame Alpha- und Betastrahler (hier exemplarisch  $^{177}\text{Lu}$ ) zur Verfügung.

PSMA Prostata-spezifisches Membranantigen.

### 2.2.3 Übersicht über verschiedene PSMA-gerichtete Radiopharmaka in der PET-Diagnostik

Als Produkt nuklearmedizinischer sowie radiochemischer Forschung und Entwicklungsarbeit der letzten Jahre steht heutzutage eine Vielzahl an PSMA-gerichteten Radiopharmaka für die Diagnostik mittels PET bereit.<sup>1,2</sup> Die verschiedenen Radiopharmaka unterscheiden sich dabei einerseits durch das verwendete Radionuklid, andererseits durch die jeweilige Trägersubstanz.<sup>1,2</sup>

Die derzeit am häufigsten verwendeten Radionuklide bei der PSMA-gerichteten PET-Diagnostik sind Gallium-68 und Fluor-18.<sup>1,8</sup> Das erste, für die Bildgebung relevante Unterscheidungsmerkmal der beiden Radionuklide ist die Halbwertszeit.<sup>1,5,8,9,29</sup> Diese beträgt bei Gallium-68 etwa 68 Minuten und liegt damit deutlich unterhalb der von Fluor-18 mit etwa 110 Minuten.<sup>5,29</sup> Die längere Halbwertszeit von Fluor-18 ermöglicht im Vergleich zu Gallium-68 eine spätere Bildakquisition.<sup>1,8,9</sup> Es ist davon auszugehen, dass aufgrund der vorangeschrittenen biologischen Elimination von nicht spezifisch gebundenen Anteilen des applizierten Radiopharmakons bei späterer Bildakquisition bessere Kontraste erreicht werden können.<sup>1,8,9</sup> Außerdem wird durch den gleichen Mechanismus das Auftreten von unspezifischen Akkumulationen des Radiopharmakons, welche zu einer diagnostischen Unsicherheit führen können, reduziert.<sup>1,8,9</sup> Das zweite, für die Bildgebung relevante, Unterscheidungsmerkmal der beiden Radionuklide ist die Positronenenergie.<sup>1,5,8,9,53</sup> Diese beträgt bei Gallium-68 maximal 1899 keV und liegt damit deutlich höher als die von Fluor-18 mit im Maximum 634 keV.<sup>5,8,53</sup> Eine höhere Positronenenergie führt zu einer größeren Positronenreichweite im Gewebe (2,4 mm gegenüber 1,4 mm).<sup>8,53</sup> Dadurch weicht der für das PET-Signal maßgebliche Annihilationsort deutlicher vom eigentlichen Zerfallsort ab, wodurch eine größere Unschärfe hinsichtlich der räumlichen Auflösung entsteht.<sup>1,5,8,53</sup> Zudem bewirkt auch die bei Gallium-68 in geringem Maße zusätzlich vorhandene Gammakomponente ein vermehrtes Bildrauschen.<sup>8</sup> Insgesamt ist daher die PET-Bildgebung unter Verwendung von Fluor-18 anstatt von Gallium-68 mit einer besseren Bildqualität verbunden.<sup>1,5,8,9,53</sup> Ein weiterer Unterschied zwischen den Radionukliden Gallium-68 und Fluor-18 besteht hinsichtlich des Gewinnungsprozesses.<sup>5,8,29</sup> Während Gallium-68 mittels eines Germanium-68/Gallium-68-Generators gewonnen werden kann, ist zur Herstellung von Fluor-18 in jedem Fall ein Zyklotron erforderlich.<sup>5,8,29</sup> Generatorsysteme wie der Germanium-68/Gallium-68-Generator bieten gegenüber einer Zyklotronproduktion die Möglichkeit einer kostengünstigen vor-Ort-Herstellung in der anwendenden Institution.<sup>5</sup> Diese Systeme können prinzipiell ohne größeren Aufwand in vielen Institutionen betrieben werden, wohingegen teure Zyklotron-Anlagen nur in einzelnen Zentren etabliert werden können.<sup>5</sup> Gleichzeitig eröffnet sich jedoch durch die längere

Halbwertszeit von Fluor-18 gegenüber Gallium-68 die Möglichkeit eines kommerziellen Vertriebes von PSMA-gerichteten Radiopharmaka für die PET-Diagnostik.<sup>1,8</sup> Die zentrale Produktion und anschließende Verteilung des Radionuklides in der Peripherie kann wiederum zu einer Zunahme der klinischen Nutzung dieser Methode führen, da so auch Institutionen, deren kleinere Patientenkollektive nicht ausreichen, um die Anschaffung eines Germanium-68/Gallium-68-Generators zu rechtfertigen, Zugriff auf Radiopharmaka zur PSMA-gerichteten PET-Bildgebung erhalten würden.<sup>8</sup> In diesem Zusammenhang ist auch zu berücksichtigen, dass der Bedarf an entsprechenden Radiopharmaka mit zunehmender Verbreitung der PSMA-gerichteten PET-Bildgebung wachsen wird.<sup>8</sup> Dieser Bedarf kann durch die Zyklotron-Produktion von Fluor-18 unproblematisch gedeckt werden.<sup>8</sup>

Neben dem Radionuklid betreffen weitere Unterschiede zwischen den verschiedenen Radiopharmaka die Trägersubstanz.<sup>1,2</sup> Da es sich bei der Trägersubstanz um die biologisch aktive Komponente des Radiopharmakons handelt, ist sie maßgeblich für dessen Biodistribution verantwortlich.<sup>47</sup> Die diesbezüglich klinisch bedeutsamste Einteilung der PSMA-gerichteten Radiopharmaka für die PET-Diagnostik unterscheidet zwischen vorwiegend renal beziehungsweise vorwiegend hepatisch eliminierten Radiopharmaka.<sup>54</sup> Durch die Art des Eliminationsweges ergibt sich eine unmittelbare klinische Konsequenz, da die Verwendung von primär hepatisch verstoffwechselten Radiopharmaka zu einer deutlichen Reduktion der Nuklidakkumulation in den ableitenden Harnwegen (Ureter, Harnblase, Urethra) führt und somit eine verbesserte Detektion von an diesen Strukturen angrenzenden, pathologischen, PSMA-exprimierenden Läsionen (insbesondere Lokalrezidive in der Prostataloge) erlaubt.<sup>54</sup> Beispiele für vorwiegend renal eliminierte Radiopharmaka sind die im Rahmen der vorliegenden Untersuchung betrachteten Substanzen [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 und [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL.<sup>54</sup> Das bekannteste, PSMA-gerichteten PET-Radiopharmakon mit vorwiegend hepatischer Elimination ist [<sup>18</sup>F]F-PSMA-1007.<sup>54</sup>

Für das Radiopharmakon [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 bestehen bislang die meisten Erfahrungen im wissenschaftlichen und klinischen Kontext.<sup>1</sup> Hierbei handelt es sich seit Ende des Jahres 2022 auch um das erste und bislang einzige Radiopharmakon für die PSMA-gerichtete PET-Diagnostik mit Zulassung durch die für den deutschen Markt maßgebliche EMA (LOCAMETZ®, Novartis AG, Basel, Schweiz).<sup>19</sup> Die Zulassung für ein entsprechendes Präparat in den Vereinigten Staaten von Amerika durch die dort zuständige FDA existiert bereits seit dem Jahr 2020.<sup>18</sup>

Vor dem Hintergrund der oben beschriebenen Vorteile einer PET-Bildgebung unter Verwendung von Fluor-18 ist jedoch innerhalb der letzten Jahre eine zunehmende

wissenschaftliche und klinische Entwicklung in Richtung entsprechender Radiopharmaka zu beobachten.<sup>8,9</sup> Der in dieser Gruppe am besten evaluierte Vertreter ist das erstmals von SZABO et al. angewandte Radiopharmakon [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL.<sup>9,55</sup> Mit der OSPREY- beziehungsweise der CONDOR-Studie existieren zwei größere, prospektiv angelegte Studien, welche den klinischen Nutzen der PET unter Verwendung von [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL zeigen konnten.<sup>8,9,56,57</sup> Im Jahr 2021 erhielt [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL (PYLARIFY®, Progenics Pharmaceuticals Inc., Billerica, USA) als alternatives Radiopharmakon eine Zulassung in den Vereinigten Staaten von Amerika.<sup>20</sup> Ein entsprechendes Produkt mit Zulassung für Europa existiert bislang nicht, wird jedoch langfristig erwartet.<sup>9</sup>

## 2.2.4 Radionuklidtherapie mit <sup>177</sup>Lu-markierten PSMA-Liganden zur Behandlung des Prostatakarzinoms

Die gesteigerte PSMA-Expression von Prostatakarzinomen und deren Metastasen kann neben den bereits beschriebenen diagnostischen Anwendungen auch therapeutischen Zwecken dienen.<sup>1</sup> In diesem Zusammenhang konnten während der letzten Jahre auf dem Gebiet der Radionuklidtherapien unter Verwendung von PSMA-gerichteten Liganden zur Behandlung von fortgeschrittenen Prostatakarzinom-Erkrankungen bereits einige Erfahrungen im Rahmen individueller Heilversuche gesammelt werden.<sup>21</sup> Diese Therapieform rückt nunmehr seit der erstmaligen Zulassung eines entsprechenden Radiopharmakons ([<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617, PLUVICTO™, Novartis AG, Basel, Schweiz) auf dem europäischen und US-amerikanischen Markt durch die FDA beziehungsweise EMA im Jahr 2022 zunehmend in das Interesse von Prostatakarzinompatienten und deren behandelnden Ärzten.<sup>3,4</sup>

In Anlehnung an das in 2.2.2 erläuterte Tracer-Prinzip beinhaltet das grundlegende Konzept einer systemischen Radionuklidtherapie das Platzieren von therapeutisch wirksamen Radionukliden unmittelbar an einer zuvor definierten Zielstruktur unter Ausnutzung der natürlichen Biodistribution des verabreichten Radiopharmakons mit dem Zweck einer therapeutischen Bestrahlung.<sup>5,29,47</sup> Im Gegensatz zu den diagnostischen Radiopharmaka werden PSMA-Liganden für die Radionuklidtherapie anstelle des Positronenstrahlers mit einem Betastrahler, häufig Lutetium-177 (<sup>177</sup>Lu), beladen.<sup>5,29,47</sup> Die von Betastrahlern im Rahmen des radioaktiven Zerfalls abgegebenen Elektronen besitzen eine hohe Energie bei gleichzeitig kurzer Reichweite im Gewebe.<sup>5,29,47</sup> Hierdurch qualifizieren sich Betastrahler für therapeutische Anwendungen, da eine hohe lokale Dosis bei gleichzeitig bestmöglicher Schonung des umliegenden gesunden Gewebes ermöglicht wird.<sup>5,29,47</sup> Aufgrund seiner günstigen Eigenschaften wird Lutetium-177 häufig im Rahmen von Radionuklidtherapien und so auch für die Markierung von PSMA-Liganden zur therapeutischen Anwendung eingesetzt.<sup>58</sup> Das Reaktornuklid Lutetium-177 zerfällt unter Abgabe von Beta- und Gammastrahlung mit einer physikalischen Halbwertszeit von 6,65 Tagen zu stabilem Hafnium-177.<sup>29</sup> Die Betastrahlung vermittelt dabei den therapeutischen Effekt, wobei die maximale Energie der abgegebenen Elektronen bis zu 498 keV beträgt.<sup>5</sup> Diese Elektronen haben im Gewebe eine Reichweite von durchschnittlich 0,23 mm bis maximal 1,7 mm.<sup>59</sup> Die zusätzliche Gammastrahlung ermöglicht ergänzend die Darstellung der Biodistribution des Therapeutikums beziehungsweise die Durchführung dosimetrischer Untersuchungen mittels Ganzkörperszintigraphie und single photon emission computed tomography (SPECT).<sup>5,58</sup> Die Energie der abgegebenen Gammaphotonen beträgt 113 keV und 208 keV.<sup>29</sup> Neuere

experimentelle Ansätze unter Verwendung des Alphastrahlers Actinium-225 anstelle eines Betastrahlers wurden beschrieben.<sup>60</sup>

Gemäß der S3-Leitlinie Prostatakarzinom in der Version 6.2 von 2021 ist die Radionuklidtherapie mit <sup>177</sup>Lu-markierten PSMA-Liganden eine Therapieoption bei Patienten mit progredientem, metastasiertem und kastrationsresistentem Prostatakarzinom nach Ausschöpfen der Standardtherapie, wobei im individuellen Fall zuvor die Empfehlung einer interdisziplinären Tumorkonferenz gefordert wird (Empfehlung 7.51; Empfehlungsgrad 0 / offene Empfehlung).<sup>26</sup> Die laut Leitlinie zur Verfügung stehenden Standardtherapien in diesem Kontext sind einerseits neuere, antihormonelle Substanzen wie Abirateron und Enzalutamid sowie andererseits die Chemotherapeutika Docetaxel und Cabazitaxel.<sup>17,26</sup> In Abhängigkeit von der genauen klinischen Konstellation sind auch Verfahren wie der PARP-Inhibitor Olaparib oder eine Radionuklidtherapie mit <sup>223</sup>Ra-Dichlorid alternative Therapieoptionen.<sup>17,26</sup>

Die bislang wichtigste Studie zu Therapien mit <sup>177</sup>Lu-markierten PSMA-Liganden ist die sogenannte PSMA-VISION-Studie.<sup>6</sup> Diese verglich den Therapiestandard gegen Therapiestandard plus Radionuklidtherapie mit <sup>177</sup>Lu-markierten PSMA-Liganden innerhalb einer Kohorte von 831 Prostatakarzinompatienten im kastrationsresistenten metastasierten Erkrankungsstadium in Form einer randomisierten unverblindeten Phase-III-Studie.<sup>6</sup> Innerhalb dieser Studie bestand sowohl hinsichtlich des Gesamtüberlebens als auch des auf bildgebenden Verfahren basierenden progressionsfreien Überlebens ein statistisch signifikanter Vorteil für die Interventionsgruppe.<sup>6</sup> Die PSMA-VISION-Studie diente als Zulassungsstudie für PLUVICTO™.<sup>3</sup>

Eine weitere, im Kontext der Radionuklidtherapien mit <sup>177</sup>Lu-markierten PSMA-Liganden entscheidende Untersuchung ist die sogenannte TheraP-Studie.<sup>7,26</sup> Hierbei handelt es sich um eine randomisierte unverblindete Phase-II-Studie, bei der 200 Prostatakarzinompatienten im kastrationsresistenten metastasierten Erkrankungsstadium eingeschlossen wurden.<sup>7,26</sup> Die TheraP-Studie untersuchte die Radionuklidtherapie mit <sup>177</sup>Lu-markierten PSMA-Liganden im Vergleich zu einer Chemotherapie mit Cabazitaxel, wobei innerhalb der untersuchten Kohorte ein Vorteil der Radionuklidtherapie hinsichtlich des biochemisch definierten Therapieansprechens sowie des Auftretens von unerwünschten Arzneimittelwirkungen gezeigt werden konnte.<sup>7,26</sup> Neuere Daten aus der TheraP-Studie weisen darauf hin, dass das Gesamtüberleben innerhalb von Interventions- und Kontrollgruppe im Wesentlichen gleichauf lag, wobei weiterhin die deutlich bessere Verträglichkeit der Radionuklidtherapie unterstrichen wurde.<sup>61</sup>

Ergänzend hierzu existiert eine Vielzahl kleinerer Untersuchungen zur Effektivität und Verträglichkeit der Radionuklidtherapie mit <sup>177</sup>Lu-markierten PSMA-Liganden.<sup>26</sup> Diese werden beispielsweise in der systematischen Übersichtsarbeit von SADAGHIANI et al., welche 24 Untersuchungen mit insgesamt 1192 eingeschlossenen Patienten betrachtet, zusammengefasst.<sup>62</sup> Die Autoren schließen aus ihrer Literaturrecherche, dass es sich bei der Radionuklidtherapie um eine vielversprechende Therapieoption bei Patienten mit fortgeschrittener kastrationsresistenter Prostatakarzinomerkrankung handelt, welche einerseits einen nachvollziehbaren Therapieeffekt besitzt und andererseits durch eine grundsätzlich gute Verträglichkeit gekennzeichnet ist.<sup>62</sup>

## 2.2.5 Nuklearmedizinische Theranostik

Nuklearmedizinische Diagnostik und Therapie sind aufgrund ihres zielgerichteten Charakters eng miteinander verbunden.<sup>1,5</sup> Hierdurch hat sich in diesem Zusammenhang die Begrifflichkeit Theranostik etabliert.<sup>1,5</sup>

Primär bedeutet dies, dass vor Durchführung einer zielgerichteten Radionuklidtherapie mittels geeigneter diagnostischer Bildgebung (beispielsweise PET) überprüft wird, ob die entsprechende Zielstruktur im individuellen Patientenfall überhaupt vorhanden ist (Vergleichen hierzu *Abbildung 3*).<sup>1,5</sup> Die jeweils verwendeten diagnostischen und therapeutischen Radiopharmaka sollten daher im Idealfall die gleiche Biodistribution aufweisen.<sup>5</sup> Im Falle der Radionuklidtherapie mit <sup>177</sup>Lu-markierten PSMA-Liganden muss somit vor Therapiebeginn zunächst die PSMA-Positivität der vorliegenden Tumormanifestationen anhand einer PSMA-PET nachgewiesen werden.<sup>1,6,7</sup> Für die weitere Therapieplanung ist dies von größter Relevanz da sich PSMA-negative Tumormanifestationen einerseits aufgrund der nicht vorhandenen Zielstruktur der Wirksamkeit einer Radionuklidtherapie mit <sup>177</sup>Lu-markierten PSMA-Liganden entziehen und andererseits mit einer deutlichen Prognoseverschlechterung einhergehen.<sup>1,63,64</sup>

Darüber hinaus bedeutet Theranostik auch, dass die molekulare Bildgebung nach erfolgter Radionuklidtherapie zur Bewertung des Therapieerfolges herangezogen wird.<sup>1</sup>

## 2.3 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

Die vorliegende Promotionsarbeit entstand vor dem Hintergrund der erfolgten Zulassung von [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 / PLUVICTO™.<sup>3,4</sup>

Wie bereits in Kapitel 2.2.1 und 2.2.5 dargelegt, ist die Feststellung einer PSMA-Positivität beziehungsweise der Ausschluss einer PSMA-Negativität vor Beginn einer Radionuklidtherapie mit <sup>177</sup>Lu-markierten PSMA-Liganden aufgrund einer relevanten inter- und intraindividuellen Heterogenität der PSMA-Expression von Prostatakarzinomgewebe sowie der relevanten Konsequenzen bei Vorliegen einer PSMA-Negativität für die allgemeine Prognose, aber auch die Erfolgsaussichten der Radionuklidtherapie zwingend erforderlich.<sup>1,5-7,34-36,63,64</sup>

Da es sich bei PLUVICTO™ um das bislang einzige zugelassene Präparat seiner Art handelt, kann das durch die Zulassungsstudie PSMA-VISION beschriebene Vorgehen zur Feststellung einer PSMA-Positivität bis auf Weiteres als Standard angesehen werden.<sup>3,4</sup> Hierin wurde die PSMA-Positivität semiquantitativ als tumorale PSMA-Expression oberhalb des Leberhintergrundes in der PSMA-PET unter Verwendung von [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 definiert.<sup>6</sup> Neben [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 fanden hierbei keine alternativen Radiopharmaka Berücksichtigung.<sup>6</sup>

Bei [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 handelt es sich um das bislang am besten evaluierte und einzige, innerhalb des europäischen Marktes zugelassene Radiopharmakon für die PSMA-PET.<sup>1,19</sup> Da jedoch wie bereits in Kapitel 2.2.3 dargestellt neuere, insbesondere <sup>18</sup>F-markierte Radiopharmaka Vorteile hinsichtlich Bildqualität und logistischer Handhabbarkeit versprechen, rücken diese zunehmend in den Mittelpunkt des Interesses.<sup>8,9</sup> Für das alternative Radiopharmakon [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL besteht dabei bereits eine Zulassung für den US-amerikanischen Markt.<sup>20</sup>

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, ob ein relevanter Unterschied zwischen [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 und einem <sup>18</sup>F-markierten-PSMA-Liganden, konkret in dieser Arbeit [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL, hinsichtlich der Biodistribution nach intravenöser Applikation besteht. Dabei wären insbesondere Unterschiede, die das Verhältnis von Aufnahme des Radiopharmakons im Tumorgewebe zur Aufnahme des Radiopharmakons im gesunden Lebergewebe (Leberhintergrund) betreffen für den beschriebenen Sachverhalt relevant.

Hierzu sollen retrospektiv diejenigen Patienten der nuklearmedizinischen Klinik der Universitätsklinik Köln ausgewertet werden, welche aus klinischer Indikation zeitnah sowohl eine PSMA-PET mit [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 als auch eine weitere PSMA-PET mit [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL erhielten. Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnisse, genauer Tumor-zu-Leber- sowie Tumor-zu-Mediastinum-Verhältnisse sollen innerhalb dieses Kollektives zwischen [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11- und [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL-PET verglichen und auf statistisch signifikante Unterschiede überprüft werden. Sollten hierbei keine signifikanten Unterschiede gezeigt werden können, wäre dies ein Hinweis darauf, dass auch in der [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL-PET eine tumorale PSMA-Expression oberhalb des Leberhintergrundes vor möglicher Radionuklidtherapie als PSMA-positiv gelten kann.

Zusätzlich soll überprüft werden, ob die theoretischen Vorteile der <sup>18</sup>F-gestützten PET-Bildgebung im Vergleich zur Anwendung von [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 eine verbesserte Bildqualität liefern können. In diesem Kontext sollen als objektives Kriterium zur Beurteilung der Bildqualität sogenannte Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisse gebildet und zwischen den beiden Radiopharmaka verglichen werden.<sup>10,11</sup>

## 3 Material und Methoden

### 3.1 Patientenauswahl und Untersuchungsprotokoll

Insgesamt konnten innerhalb des Patientengutes der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Universitätsklinik Köln retrospektiv 11 Patienten identifiziert werden, die im kurzen zeitlichen Intervall sowohl eine PET mit  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$  als auch eine weitere PET mit  $[^{18}\text{F}]\text{F-DCFPyL}$  erhielten. Die entsprechenden Untersuchungen erfolgten im Zeitraum Juli 2014 bis Dezember 2016. Alle Patienten des hier betrachteten Kollektivs entwickelten ein biochemisches Rezidiv ihrer Prostatakarzinomkrankung und wurden in diesem Zusammenhang zwecks Evaluation weiterer therapeutischer Möglichkeiten zur PSMA-basierten Diagnostik vorgestellt. Jeder Patient wurde dabei zunächst im Rahmen einer PET unter Verwendung von  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$  (damaliger Klinikstandard) untersucht. Die im Rahmen der klinischen Versorgung getroffene Patientenauswahl für eine anschließende PET mit  $[^{18}\text{F}]\text{F-DCFPyL}$  basierte auf der Annahme, dass im jeweils individuellen Kontext eine hohe Wahrscheinlichkeit für behandlungsrelevante Zusatzinformationen durch die ergänzende Untersuchung gegeben war. Hierzu zählten beispielsweise solche Situationen, in denen anhand der PET mit  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$  unsichere, aber gleichzeitig für die weitere Therapieplanung maßgeblich entscheidende Befunde erhoben wurden. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass das hier betrachtete Patientenkollektiv bereits Gegenstand einer in der Vergangenheit von DIETLEIN et al. (2015) publizierten Arbeit war.<sup>65</sup> Die damaligen Auswertungen erfolgten jedoch unter anderen Gesichtspunkten.<sup>65</sup>

Alle hier betrachteten Patienten durchliefen für jedes Radiopharmakon, das heißt  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$  und  $[^{18}\text{F}]\text{F-DCFPyL}$ , jeweils getrennt ein entsprechendes Untersuchungsprotokoll. Dabei wurden insgesamt 6 Patienten ausschließlich mit einem Biograph 16 TruePoint PET/CT-System (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) und 5 Patienten ausschließlich mit einem Biograph mCT 128 Flow-Edge PET/CT-System (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) untersucht. Der Untersuchungsbeginn wurde bei Anwendung von  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$  für etwa 60 Minuten post injectionem beziehungsweise bei Anwendung von  $[^{18}\text{F}]\text{F-DCFPyL}$  für etwa 120 Minuten post injectionem avisiert. Im Rahmen jeder Untersuchung wurde zunächst eine nicht-diagnostische, native Computertomographie in Niedrigdosis-Technik von der Schädelkalotte bis zur Mitte der Oberschenkelknochen zwecks Schwächungskorrektur der eigentlichen PET-Daten und anatomischer Lokalisation im Rahmen der späteren Befundung akquiriert. Im nächsten Schritt erfolgte die eigentliche PET, welche jeweils dasselbe Untersuchungsvolumen abdeckte. Bei Verwendung des Biograph 16 TruePoint PET/CT-Systems erfolgte sowohl eine Bild-Rekonstruktion mittels eines ordered-

subset-expectation-maximisation-Algorithmus (OSEM) als auch eine weitere Bild-Rekonstruktion mittels eines high-definition-Algorithmus (HD). Bei Verwendung des Biograph mCT 128 Flow-Edge PET/CT-Systems erfolgte ebenfalls eine Bild-Rekonstruktion mittels eines ordered-subset-expectation-maximisation-Algorithmus sowie zudem eine Bild-Rekonstruktion mittels eines ultra-high-definition-Algorithmus (UHD). In allen Fällen sind die genannten Rekonstruktionsalgorithmen durch nachfolgende Anwendung eines Gauß-Filters ergänzt worden.

### 3.2 Quantitative Analyse der PET

Die quantitative Analyse der PET-Daten erfolgte mittels der Software syngo.via (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland).

Alle im folgenden beschriebenen Analysen erfolgten sowohl für OSEM- als auch HD/UHD-rekonstruierte PET-Daten.

Zunächst wurden tumorsuspekte Läsionen identifiziert, welche sowohl in der PET mit  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$  als auch in der PET mit  $[^{18}\text{F}]\text{F-DCFPyL}$  sicher identifizierbar waren und sich somit für einen Vergleich der beiden Untersuchungsmethoden eigneten. Nachfolgend wurde eine weiterführende Analyse jeder einzelnen Läsion in beiden Untersuchungen durchgeführt, wobei als quantitative Parameter körperrgewichtsnormierte standardised-uptake-values (SUV) ermittelt werden sollten. Hierzu wurden die entsprechenden Läsionen unter Einbezug derjenigen Anteile mit einem SUV von mindestens 41% des maximalen SUV derselben Läsion segmentiert.<sup>66</sup> Innerhalb der sich hieraus jeweils ergebenden Volumina wurden anschließend SUV-Maximalwerte ( $\text{SUV}_{\text{maxT}}$ ) und SUV-Mittelwerte ( $\text{SUV}_{\text{meanT}}$ ) für die einzelnen tumorsuspekten Befunde erhoben.

Neben einer quantitativen Analyse der tumorsuspekten Läsionen erfolgte für jede Untersuchung eines Patienten auch die Quantifizierung des hepatischen und mediastinalen Hintergrundsignals. Hierzu wurden ebenfalls entsprechende SUV ermittelt. Der mittlere SUV in der Leber ( $\text{SUV}_{\text{meanL}}$ ) wurde innerhalb eines kugelförmigen volume-of-interest mit einem Durchmesser von 3,0 cm, welches über einem physiologischen Bereich innerhalb des rechten Leberlappens platziert wurde, erhoben.<sup>67</sup> Der mittlere SUV im Mediastinum ( $\text{SUV}_{\text{meanM}}$ ) wurde innerhalb eines kugelförmigen volume-of-interest mit einem Durchmesser von 2,0 cm, welches über der thorakalen Aorta platziert wurde, erhoben.<sup>67</sup>

Außerdem erfolgte für jede tumorsuspekte Läsion in beiden Untersuchungen eine Quantifizierung des zugehörigen lokalen Hintergrundsignals. Zu diesem Zweck wurden Mittelwert ( $\text{SUV}_{\text{meanN}}$ ) und Standardabweichung ( $\text{SD}_N$ ) der SUV im lokalen Hintergrund innerhalb eines kugelförmigen volume-of-interest mit einem Durchmesser von 3,0 cm, welches über dem die tumorsuspekte Läsion umgebenden, gesunden Gewebe platziert wurde, erhoben.<sup>11</sup>

Im Anschluss wurden unter Verwendung der erhobenen SUV-Daten für jede tumorsuspekte Läsion getrennt zu jeweils beiden Untersuchungen verschiedene Tumor-zu-Hintergrund-

Verhältnisse gebildet. Hierzu zählten Tumor-zu-Leber- und Tumor-zu-Mediastinum-Verhältnisse, welche als Verhältnis des Maximal- oder Mittelwertes der läSIONalen SUV und dem mittleren SUV der Leber beziehungsweise des Mediastinums berechnet wurden ( $SUV_{maxT}/SUV_{meanL}$ ,  $SUV_{meanT}/SUV_{meanL}$ ,  $SUV_{maxT}/SUV_{meanM}$ ,  $SUV_{meanT}/SUV_{meanM}$ ).

Zusätzlich wurde ebenfalls unter Verwendung der erhobenen SUV-Daten zu jeder eingeschlossenen tumorsuspekten Läsion getrennt für jeweils beide Untersuchungen ein Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis gebildet, wobei die Berechnung gemäß der nachfolgenden Formel erfolgte: *Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis* =  $[SUV_{meanT} - SUV_{meanN}] / SD_N$ .<sup>11</sup> Das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis gilt als ein quantitativer Parameter zur Beurteilung der Erkennbarkeit von Tumormanifestationen und ist somit letztlich auch ein Marker für die Bildqualität der Untersuchung.<sup>10,11</sup>

### 3.3 Statistische Datenanalyse

Für die Durchführung der statistischen Datenanalyse wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit die Software SPSS statistics 29.0.0.0 (IBM, Armonk, USA) verwendet.

Grundlegende deskriptive Statistiken (Median-, Minimal- und Maximalwerte) wurden zur näheren Charakterisierung des Patientenkollektives (Alter, Körpergewicht, PSA, Zeitintervall [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11-/ [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL-PET) sowie der verwendeten Untersuchungsprotokolle (applizierte Aktivitäten, Zeitintervall Injektion/Bildakquisition) erhoben. Darüber hinaus wurden grundlegende deskriptive Statistiken (Median-, Minimal- und Maximalwerte) ebenfalls zur Beschreibung der im Rahmen der quantitativen Bildanalyse ermittelten Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnisse (Tumor-zu-Leber-, Tumor-zu-Mediastinum-Verhältnisse) und Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisse jeweils separat für die PET unter Verwendung von [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 beziehungsweise [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL sowie die Rekonstruktionsmethoden OSEM beziehungsweise HD/UHD erhoben.

Weiterhin wurden Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnisse sowie Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisse zwischen der PET unter Verwendung von [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 beziehungsweise [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL verglichen. Mittels des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Testes wurde überprüft, ob diesbezüglich statistisch signifikante Unterschiede bestehen. Ein p-Wert von < 0,05 wurde in diesem Zusammenhang als statistisch signifikant gewertet. Diese Testungen erfolgten ebenfalls jeweils separat für die PET-Daten basierend auf der OSEM- beziehungsweise HD/UHD-Rekonstruktion.

Zur graphischen Veranschaulichung der Ergebnisse wurden die Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnisse (Tumor-zu-Leber-, Tumor-zu-Mediastinum-Verhältnisse) sowie Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisse für die PET mit [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 beziehungsweise [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL unter Verwendung von Boxplot-Diagrammen jeweils getrennt für die OSEM- beziehungsweise HD/UHD-Rekonstruktion gegenübergestellt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientencharakteristika und PET-Parameter

Innerhalb des im Rahmen der vorliegenden Arbeit betrachteten Kollektivs von insgesamt 11 Patienten lag das mediane Patientenalter zum Untersuchungszeitpunkt bei 68 Jahren (53 - 86 Jahren). Das mediane Körpergewicht der Patienten betrug zum Untersuchungszeitpunkt 88 kg (62 - 124 kg). Der im Rahmen von Bluttests vor Durchführung der PSMA-Diagnostik ermittelte PSA-Wert lag im Median bei 2,99 ng/ml (1,2 - 50,0 ng/ml).

Das mediane Zeitintervall zwischen Durchführung der [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11-PET und [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL-PET umfasste 13 Tage (6 - 41 Tage). Die applizierte Aktivität lag im Median bei 139 MBq (64 - 187 MBq) für die [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11-PET und bei 350 MBq (240 - 411 MBq) für die [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL-PET. Das mediane Zeitintervall zwischen Injektion des Radiopharmakons und Beginn der Akquisition der PET betrug bei Verwendung von [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 65 Minuten (49 - 129 Minuten) beziehungsweise von [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL 117 Minuten (49 - 175 Minuten).

Patientencharakteristika und PET-Parameter werden in der *Tabelle 1* dargestellt.

**Tabelle 1.** Patientencharakteristika und PET-Parameter.

Patient Nr.	Alter (Jahre)	Gewicht (kg)	PSA (ng/l)	Aktivität (MBq)	Zeit Injektion/PET (min)	PET/CT-System
1	53	85	4,10			
<sup>68</sup> Ga				177	61	Siemens Biograph 16
<sup>18</sup> F				350	175	Siemens Biograph 16
2	86	74	2,10			
<sup>68</sup> Ga				139	109	Siemens Biograph 16
<sup>18</sup> F				347	170	Siemens Biograph 16
3	74	100	4,70			
<sup>68</sup> Ga				138	122	Siemens Biograph 16
<sup>18</sup> F				364	93	Siemens Biograph 16
4	82	91	50,00			
<sup>68</sup> Ga				139	65	Siemens Biograph 16
<sup>18</sup> F				382	112	Siemens Biograph 16
5	68	90	k. a.			
<sup>68</sup> Ga				104	49	Siemens Biograph 16
<sup>18</sup> F				411	126	Siemens Biograph 16
6	68	94	1,30			
<sup>68</sup> Ga				139	129	Siemens Biograph 16
<sup>18</sup> F				349	128	Siemens Biograph 16
7	68	88	1,20			
<sup>68</sup> Ga				110	74	Siemens Biograph mCT 128 Edge
<sup>18</sup> F				240	123	Siemens Biograph mCT 128 Edge
8	60	124	2,04			
<sup>68</sup> Ga				95	49	Siemens Biograph mCT 128 Edge
<sup>18</sup> F				280	94	Siemens Biograph mCT 128 Edge
9	74	76	3,87			
<sup>68</sup> Ga				64	57	Siemens Biograph mCT 128 Edge
<sup>18</sup> F				360	107	Siemens Biograph mCT 128 Edge
10	54	62	10,00			
<sup>68</sup> Ga				187	64	Siemens Biograph mCT 128 Edge
<sup>18</sup> F				297	117	Siemens Biograph mCT 128 Edge
11	76	75	1,48			
<sup>68</sup> Ga				160	67	Siemens Biograph mCT 128 Edge
<sup>18</sup> F				363	49	Siemens Biograph mCT 128 Edge

PET Positronen-Emissions-Tomographie, PSA Prostate-spezifisches Antigen im Bluttest, <sup>68</sup>Ga [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11, <sup>18</sup>F [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL, k. a. keine Angabe.

## 4.2 Messergebnisse für tumorsuspekte Läsionen

Insgesamt konnten innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs 24 tumorsuspekte Läsionen identifiziert werden, welche sowohl in der [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-11-PET als auch in der [ $^{18}\text{F}$ ]F-DCFPyL-PET abgebildet waren und sich somit für einen Vergleich der beiden Untersuchungen qualifizierten. Hierunter befanden sich 15 tumorsuspekte Lymphknoten, 6 auf ein Lokalrezidiv verdächtige Befunde sowie 3 tumorsuspekte knöcherner Läsionen. Jede Läsion wurde entsprechend des in Kapitel 3.2 beschriebenen Vorgehens jeweils unter Verwendung einer OSEM-Rekonstruktion als auch einer HD/UHD-Rekonstruktion innerhalb beider Untersuchungen, das heißt [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-11-PET und [ $^{18}\text{F}$ ]F-DCFPyL-PET, quantifiziert. Die entsprechenden Messergebnisse werden in *Tabelle 2* (OSEM) und *Tabelle 3* (HD/UHD) dargestellt.

**Tabelle 2.** Messergebnisse (SUV) für tumorsuspekte Läsionen anhand OSEM-rekonstruierter PET.

Patient Nr.	Läsion Nr.	Lokalisation	SUV <sub>maxT</sub>		SUV <sub>meanT</sub>	
			<sup>68</sup> Ga	<sup>18</sup> F	<sup>68</sup> Ga	<sup>18</sup> F
1	1	Lymphknoten	3,24	3,63	2,65	2,42
	2	lokal	4,34	5,73	2,39	3,14
2	3	lokal	12,18	13,93	7,08	8,80
3	4	Knochen	8,57	12,20	5,01	7,78
	5	Knochen	4,49	6,66	2,60	4,46
4	6	lokal	33,13	32,31	18,10	16,70
	7	Lymphknoten	32,89	37,65	21,31	23,68
	8	Lymphknoten	20,24	25,20	12,96	15,33
	9	Lymphknoten	10,12	10,12	6,08	6,51
	10	Lymphknoten	7,67	13,99	4,70	8,79
	11	Lymphknoten	20,40	20,09	11,56	12,28
5	12	Lymphknoten	6,48	9,13	3,97	5,52
	13	lokal	15,48	18,64	9,94	12,59
6	14	Lymphknoten	5,09	3,73	1,29	2,28
7	15	lokal	22,32	12,68	12,45	7,54
8	16	Lymphknoten	7,47	15,44	4,67	9,05
	17	Knochen	3,63	4,31	2,05	2,53
	18	Lymphknoten	1,56	2,57	0,87	1,47
	19	Lymphknoten	3,11	3,37	2,17	1,96
	20	Lymphknoten	4,09	4,46	2,42	2,56
	21	Lymphknoten	4,35	4,24	2,40	2,31
10	22	Lymphknoten	5,71	5,99	3,44	3,62
	23	Lymphknoten	2,89	1,92	1,70	1,07
11	24	lokal	8,80	6,69	4,46	3,56

SUV körpergewichtsnormierter standardised-uptake-value, OSEM ordered-subset-expectation-maximisation, PET Positronen-Emissions-Tomographie, SUV<sub>maxT</sub> maximaler SUV einer tumorsuspekten Läsion, SUV<sub>meanT</sub> mittlerer SUV einer tumorsuspekten Läsion, <sup>68</sup>Ga [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11, <sup>18</sup>F [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL.

**Tabelle 3.** Messergebnisse (SUV) für tumorsuspekte Läsionen anhand HD/UHD-rekonstruierter PET.

Patient Nr.	Läsion Nr.	Lokalisation	SUV <sub>maxT</sub>		SUV <sub>meanT</sub>	
			<sup>68</sup> Ga	<sup>18</sup> F	<sup>68</sup> Ga	<sup>18</sup> F
1	1	Lymphknoten	3,40	3,37	2,30	2,21
	2	lokal	5,03	4,91	2,51	3,09
2	3	lokal	16,73	14,10	10,21	8,82
3	4	Knochen	12,30	14,77	7,14	9,21
	5	Knochen	7,68	10,13	4,64	6,64
4	6	lokal	38,07	37,89	20,56	20,13
	7	Lymphknoten	38,69	45,75	25,17	28,13
	8	Lymphknoten	29,11	34,23	17,37	21,22
	9	Lymphknoten	11,61	12,78	7,21	8,44
	10	Lymphknoten	12,50	15,55	7,85	9,83
	11	Lymphknoten	19,76	23,48	11,57	13,88
5	12	Lymphknoten	6,94	8,41	4,37	5,16
	13	lokal	18,55	18,46	12,12	11,97
6	14	Lymphknoten	4,11	4,65	2,49	2,61
7	15	lokal	32,72	21,39	19,55	12,53
8	16	Lymphknoten	18,07	39,93	13,54	31,45
9	17	Knochen	6,88	15,33	4,83	9,75
	18	Lymphknoten	3,40	6,80	2,12	5,23
	19	Lymphknoten	6,00	7,24	3,62	4,53
	20	Lymphknoten	8,37	10,07	4,89	5,84
	21	Lymphknoten	4,86	7,85	2,97	4,78
10	22	Lymphknoten	10,72	11,73	6,69	8,17
	23	Lymphknoten	5,28	2,72	3,25	1,58
11	24	lokal	18,72	12,02	11,06	6,33

SUV körpergewichtsnormierter standardised-uptake-value, HD high definition, UHD ultra-high definition, PET Positronen-Emissions-Tomographie, SUV<sub>maxT</sub> maximaler SUV einer tumorsuspekten Läsion, SUV<sub>meanT</sub> mittlerer SUV einer tumorsuspekten Läsion, <sup>68</sup>Ga [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11, <sup>18</sup>F [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL.

### 4.3 Messergebnisse für Hintergrundregionen

Für jeden in der vorliegenden Untersuchung betrachteten Patienten wurde entsprechend des in Kapitel 3.2 beschriebenen Vorgehens jeweils unter Verwendung einer OSEM-Rekonstruktion als auch einer HD/UHD-Rekonstruktion innerhalb beider Untersuchungen, das heißt  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11-PET}$  und  $[^{18}\text{F}]\text{F-DCFPyL-PET}$ , der mediastinale und hepatische Hintergrund quantifiziert. Die entsprechenden Messergebnisse werden in *Tabelle 4* (OSEM) und *Tabelle 5* (HD/UHD) dargestellt.

Darüber hinaus erfolgte ebenfalls entsprechend des in Kapitel 3.2 beschriebenen Vorgehens für jede identifizierte tumorsuspekte Läsion jeweils unter Verwendung einer OSEM-Rekonstruktion als auch einer HD/UHD-Rekonstruktion innerhalb beider Untersuchungen eine Quantifizierung des gesunden, die entsprechende tumorsuspekte Läsion umgebenden Gewebes (lokaler Hintergrund). Die dazugehörigen Messergebnisse werden ebenfalls in *Tabelle 4* (OSEM) und *Tabelle 5* (HD/UHD) dargestellt.

**Tabelle 4.** Messergebnisse (SUV) für Hintergrundregionen anhand OSEM-rekonstruierter PET.

Patient Nr.	Läsion Nr.	SUV <sub>meanL</sub>		SUV <sub>meanM</sub>		SUV <sub>meanN</sub>		SD <sub>N</sub>	
		<sup>68</sup> Ga	<sup>18</sup> F	<sup>68</sup> Ga	<sup>18</sup> F	<sup>68</sup> Ga	<sup>18</sup> F	<sup>68</sup> Ga	<sup>18</sup> F
1	1	4,08	5,71	1,30	1,64	0,44	0,57	0,30	0,28
	2					0,44	0,67	0,27	0,37
2	3	5,26	8,95	1,02	1,24	0,93	1,46	0,38	0,65
	4					0,35	0,54	0,22	0,26
3	5	4,90	8,63	0,95	1,71	0,31	0,45	0,19	0,19
	6					1,63	1,35	0,68	0,53
4	7	3,78	3,80	1,09	1,21	0,61	0,47	0,42	0,29
	8					0,61	0,47	0,42	0,29
5	9	3,78	4,99	1,36	1,17	0,61	0,47	0,42	0,29
	10					0,61	0,47	0,42	0,29
6	11	3,22	4,63	0,96	0,84	0,78	0,34	0,47	0,28
	12					0,61	0,47	0,42	0,29
7	13	5,38	7,28	1,24	1,27	1,27	1,08	0,61	0,47
	14					0,31	0,28	0,25	0,18
8	15	3,94	6,08	1,38	1,51	0,62	0,38	0,36	0,26
	16					0,75	0,70	0,42	0,25
9	17	5,76	5,89	1,38	1,38	0,60	0,55	0,29	0,09
	18					0,45	0,34	0,16	0,08
10	19	4,37	4,84	1,09	1,02	1,24	0,85	0,53	0,15
	20					1,24	0,85	0,53	0,15
11	21	4,89	7,12	1,30	3,49	1,15	1,15	0,31	0,21
	22					0,74	0,57	0,23	0,11
	23					0,64	0,47	0,17	0,18
	24					0,39	0,72	0,19	0,12

SUV körpergewichtsnormierter standardised-uptake-value, OSEM ordered-subset-expectation-maximisation, PET Positronen-Emissions-Tomographie, SUV<sub>meanL</sub> mittlerer SUV im Leberhintergrund, SUV<sub>meanM</sub> mittlerer SUV im mediastinalen Hintergrund, SUV<sub>meanN</sub> mittlerer SUV im lokalen Hintergrund (tumorumgebendes Gewebe), SD<sub>N</sub> Standardabweichung SUV im lokalen Hintergrund (tumorumgebendes Gewebe), <sup>68</sup>Ga [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11, <sup>18</sup>F [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL.

**Tabelle 5.** Messergebnisse (SUV) für Hintergrundregionen anhand HD/UHD-rekonstruierter PET.

Patient Nr.	Läsion Nr.	SUV <sub>meanL</sub>		SUV <sub>meanM</sub>		SUV <sub>meanN</sub>		SD <sub>N</sub>	
		<sup>68</sup> Ga	<sup>18</sup> F	<sup>68</sup> Ga	<sup>18</sup> F	<sup>68</sup> Ga	<sup>18</sup> F	<sup>68</sup> Ga	<sup>18</sup> F
1	1	4,26	5,87	1,52	2,03	0,63	0,80	0,18	0,18
	2					0,69	1,09	0,23	0,30
2	3	5,34	8,65	1,27	1,41	1,13	1,19	0,34	0,25
	4					0,63	0,88	0,21	0,16
3	5	4,94	8,95	1,25	2,11	0,47	0,78	0,22	0,21
	6					4,32	4,02	1,38	1,45
4	7	3,95	4,86	1,67	1,39	0,71	0,86	0,22	0,18
	8					0,71	0,86	0,22	0,18
5	9	3,46	4,62	1,22	1,06	0,71	0,86	0,22	0,18
	10					0,71	0,86	0,22	0,18
6	11	5,24	7,09	1,19	1,24	0,77	0,88	0,24	0,24
	12					0,71	0,86	0,22	0,18
7	13	3,82	6,05	1,51	1,46	0,52	0,62	0,48	0,41
	14					5,60	5,59	1,37	1,39
8	15	5,60	5,59	1,37	1,39	0,43	0,32	0,26	0,14
	16					1,28	1,15	0,75	0,28
9	17	4,19	4,55	1,15	1,09	1,28	1,15	0,75	0,28
	18					1,28	1,15	0,75	0,28
10	19	4,40	6,83	1,15	3,52	1,06	1,13	0,41	0,28
	20					0,68	0,48	0,27	0,21
11	21	4,40	6,83	1,15	3,52	0,57	0,51	0,23	0,32
	22					0,29	0,58	0,22	0,21
11	23	4,40	6,83	1,15	3,52	0,29	0,58	0,22	0,21
	24					0,29	0,58	0,22	0,21

SUV körpergewichtsnormierter standardized-uptake-value, HD high-definition, UHD ultra-high-definition, PET Positronen-Emissions-Tomographie, SUV<sub>meanL</sub> mittlerer SUV im Leberhintergrund, SUV<sub>meanM</sub> mittlerer SUV im mediastinalen Hintergrund, SUV<sub>meanN</sub> mittlerer SUV im lokalen Hintergrund (tumorumbegabendes Gewebe), SD<sub>N</sub> Standardabweichung SUV im lokalen Hintergrund (tumorumbegabendes Gewebe), <sup>68</sup>Ga [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11, <sup>18</sup>F [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL.

#### 4.4 Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnisse (Leber, Mediastinum) von [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11- und [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL-PET sind vergleichbar

Für jede tumorsuspekte Läsion wurden entsprechend des in Kapitel 3.2 beschriebenen Vorgehens anhand der in den Kapiteln 4.2 und 4.3 aufgeführten Messergebnisse, jeweils unter Verwendung von OSEM- und HD/UHD-Rekonstruktionen, innerhalb beider PET-Untersuchungen verschiedene Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnisse gebildet. Hier betrachtet werden einerseits Tumor-zu-Leber- und andererseits Tumor-zu-Mediastinum-Verhältnisse, wobei diese sowohl unter Verwendung des maximalen als auch des mittleren läsionalen SUV berechnet wurden. Die entsprechenden Ergebnisse werden in *Tabelle 6* (OSEM) und *Tabelle 7* (HD/UHD) dargestellt.

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test konnte für die ermittelten Tumor-zu-Leber-Verhältnisse weder unter Nutzung des maximalen noch des mittleren läsionalen SUV einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11- und [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL-PET feststellen. Dies galt gleichermaßen für die Daten aus der OSEM- ( $SUV_{maxT}/SUV_{meanL}$   $p = 0,440$ ;  $SUV_{meanT}/SUV_{meanL}$   $p = 0,989$ ) und HD/UHD-rekonstruierten PET ( $SUV_{maxT}/SUV_{meanL}$   $p = 0,484$ ;  $SUV_{meanT}/SUV_{meanL}$   $p = 0,346$ ). Das Verhältnis  $SUV_{maxT}/SUV_{meanL}$  lag im Median bei 1,73 (0,27 - 8,76) in der [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11-PET gegenüber 1,33 (0,40 - 9,91) in der [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL-PET unter Nutzung eines OSEM-Rekonstruktionsalgorithmus respektive bei 2,53 (0,61 - 8,96) in der [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11-PET gegenüber 1,95 (0,57 - 11,38) in der [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL-PET bei Verwendung eines HD/UHD-Rekonstruktionsalgorithmus. Das Verhältnis  $SUV_{meanT}/SUV_{meanL}$  lag im Median bei 0,97 (0,15 - 5,64) in der [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11-PET gegenüber 0,83 (0,22 - 6,23) in der [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL-PET unter Nutzung eines OSEM-Rekonstruktionsalgorithmus respektive bei 1,53 (0,38 - 5,83) in der [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11-PET gegenüber 1,16 (0,35 - 7,00) in der [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL-PET bei Verwendung eines HD/UHD-Rekonstruktionsalgorithmus. Ein Vergleich der ermittelten Tumor-zu-Leber-Verhältnisse ist auch anhand der Boxplot-Diagramme in den *Abbildungen 4 und 5* möglich.

Weiterhin konnte der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ebenfalls für die ermittelten Tumor-zu-Mediastinum-Verhältnisse weder unter Nutzung des maximalen noch des mittleren läsionalen SUV einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11- und [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL-PET feststellen. Dies galt gleichermaßen für die Daten aus der OSEM- ( $SUV_{maxT}/SUV_{meanM}$   $p = 0,797$ ;  $SUV_{meanT}/SUV_{meanM}$   $p = 0,764$ ) und HD/UHD-rekonstruierten PET ( $SUV_{maxT}/SUV_{meanM}$   $p = 0,391$ ;  $SUV_{meanT}/SUV_{meanM}$   $p = 0,278$ ). Das Verhältnis  $SUV_{maxT}/SUV_{meanM}$  lag im Median bei 5,68 (1,13 - 30,39) in der [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11-PET gegenüber 6,50 (1,86 - 31,12) in der [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL-PET unter Nutzung eines OSEM-

Rekonstruktionsalgorithmus respektive bei 8,74 (2,24 - 28,04) in der [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11-PET gegenüber 8,03 (1,66 - 31,55) in der [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL-PET bei Verwendung eines HD/UHD-Rekonstruktionsalgorithmus. Das Verhältnis  $SUV_{\text{meanT}}/SUV_{\text{meanM}}$  lag im Median bei 3,41 (0,63 - 19,55) in der [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11-PET gegenüber 4,05 (1,02 - 19,57) in der [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL-PET unter Nutzung eines OSEM-Rekonstruktionsalgorithmus respektive bei 5,46 (1,51 - 18,24) in der [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11-PET gegenüber 5,09 (1,09 - 21,54) in der [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL-PET bei Verwendung eines HD/UHD-Rekonstruktionsalgorithmus. Ein Vergleich der ermittelten Tumor-zu-Mediastinum-Verhältnisse ist ebenfalls anhand der Boxplot-Diagramme in den *Abbildungen 4 und 5* möglich.

Die *Abbildung 6* stellt exemplarisch PET-Aufnahmen des Patienten 4 (Läsionen 6 - 12) zur praktischen Veranschaulichung dar.

**Tabelle 6.** Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnisse inklusive Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisse anhand OSEM-rekonstruierter PET.

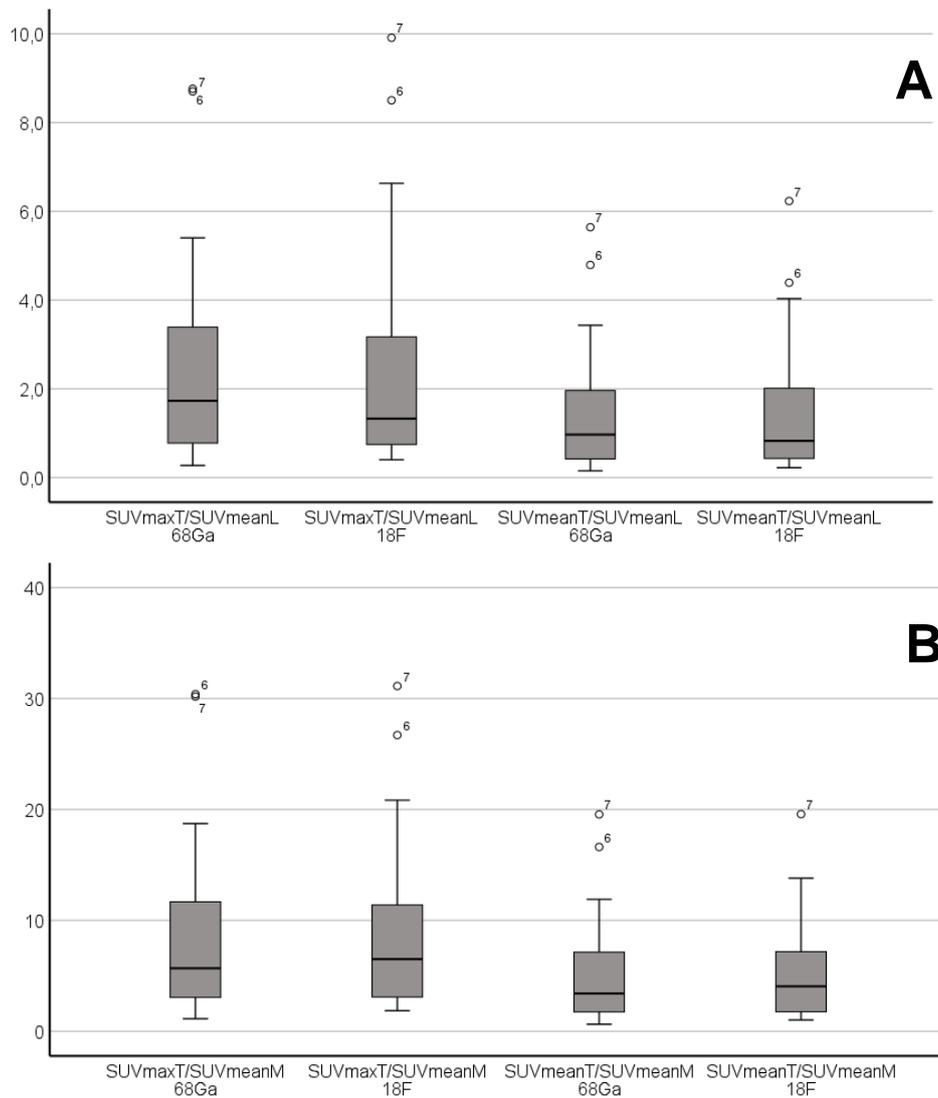
Läsion Nr.	SUV <sub>maxT</sub> / SUV <sub>meanL</sub>		SUV <sub>meanT</sub> / SUV <sub>meanL</sub>		SUV <sub>maxT</sub> / SUV <sub>meanM</sub>		SUV <sub>meanT</sub> / SUV <sub>meanM</sub>		CNR	
	<sup>68</sup> Ga	<sup>18</sup> F	<sup>68</sup> Ga	<sup>18</sup> F	<sup>68</sup> Ga	<sup>18</sup> F	<sup>68</sup> Ga	<sup>18</sup> F	<sup>68</sup> Ga	<sup>18</sup> F
1	0,79	0,64	0,65	0,42	2,49	2,21	2,04	1,48	7,37	6,61
2	1,06	1,00	0,59	0,55	3,34	3,49	1,84	1,91	7,22	6,68
3	2,32	1,56	1,35	0,98	11,94	11,23	6,94	7,10	16,18	11,29
4	1,75	1,41	1,02	0,90	9,02	7,13	5,27	4,55	21,18	27,85
5	0,92	0,77	0,53	0,52	4,73	3,89	2,74	2,61	12,05	21,11
6	8,76	8,50	4,79	4,39	30,39	26,70	16,61	13,80	24,22	28,96
7	8,70	9,91	5,64	6,23	30,17	31,12	19,55	19,57	49,29	80,03
8	5,35	6,63	3,43	4,03	18,57	20,83	11,89	12,67	29,40	51,24
9	2,68	2,66	1,61	1,71	9,28	8,36	5,58	5,38	13,02	20,83
10	2,03	3,68	1,24	2,31	7,04	11,56	4,31	7,26	9,74	28,69
11	5,40	5,29	3,06	3,23	18,72	16,60	10,61	10,15	22,94	42,64
12	1,71	2,40	1,05	1,45	5,94	7,55	3,64	4,56	8,00	17,41
13	4,10	3,74	2,63	2,52	11,38	15,93	7,31	10,76	14,21	24,49
14	1,58	0,81	0,40	0,49	5,30	4,44	1,34	2,71	3,92	11,11
15	4,15	1,74	2,31	1,04	18,00	9,98	10,04	5,94	32,86	27,54
16	1,90	2,54	1,19	1,49	5,41	10,23	3,38	5,99	9,33	33,40
17	0,63	0,73	0,36	0,43	2,63	3,12	1,49	1,83	5,00	22,00
18	0,27	0,44	0,15	0,25	1,13	1,86	0,63	1,07	2,63	14,13
19	0,54	0,57	0,38	0,33	2,25	2,44	1,57	1,42	1,75	7,40
20	0,71	0,76	0,42	0,43	2,96	3,23	1,75	1,86	2,23	11,40
21	0,76	0,72	0,42	0,39	3,15	3,07	1,74	1,67	4,03	5,52
22	1,31	1,24	0,79	0,75	5,24	5,87	3,16	3,55	11,74	27,73
23	0,66	0,40	0,39	0,22	2,65	1,88	1,56	1,05	6,24	3,33
24	1,80	0,94	0,91	0,50	6,77	1,92	3,43	1,02	21,42	23,67

SUV körpergewichtsnormierter standardized-uptake-value, OSEM ordered-subset-expectation-maximisation, PET Positronen-Emissions-Tomographie, SUV<sub>maxT</sub>/SUV<sub>meanL</sub> Verhältnis des maximalen SUV einer tumorsuspekten Läsion zum mittleren SUV im Leberhintergrund, SUV<sub>meanT</sub>/SUV<sub>meanL</sub> Verhältnis des mittleren SUV einer tumorsuspekten Läsion zum mittleren SUV im Leberhintergrund, SUV<sub>maxT</sub>/SUV<sub>meanM</sub> Verhältnis des maximalen SUV einer tumorsuspekten Läsion zum mittleren SUV im mediastinalen Hintergrund, SUV<sub>meanT</sub>/SUV<sub>meanM</sub> Verhältnis des mittleren SUV einer tumorsuspekten Läsion zum mittleren SUV im mediastinalen Hintergrund, CNR Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis, <sup>68</sup>Ga [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11, <sup>18</sup>F [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL.

**Tabelle 7.** Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnisse inklusive Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisse anhand HD/UHD-rekonstruierter PET.

Läsion Nr.	SUV <sub>maxT</sub> / SUV <sub>meanL</sub>		SUV <sub>meanT</sub> / SUV <sub>meanL</sub>		SUV <sub>maxT</sub> / SUV <sub>meanM</sub>		SUV <sub>meanT</sub> / SUV <sub>meanM</sub>		CNR	
	<sup>68</sup> Ga	<sup>18</sup> F	<sup>68</sup> Ga	<sup>18</sup> F	<sup>68</sup> Ga	<sup>18</sup> F	<sup>68</sup> Ga	<sup>18</sup> F	<sup>68</sup> Ga	<sup>18</sup> F
1	0,80	0,57	0,54	0,38	2,24	1,66	1,51	1,09	9,28	7,83
2	1,18	0,84	0,59	0,53	3,31	2,42	1,65	1,52	7,91	6,67
3	3,13	1,63	1,91	1,02	13,17	10,00	8,04	6,26	26,71	30,52
4	2,49	1,65	1,45	1,03	9,84	7,00	5,71	4,36	31,00	52,06
5	1,55	1,13	0,94	0,74	6,14	4,80	3,71	3,15	18,95	27,90
6	8,81	9,43	4,76	5,01	27,59	26,13	14,90	13,88	28,78	71,96
7	8,96	11,38	5,83	7,00	28,04	31,55	18,24	19,40	111,18	151,50
8	6,74	8,51	4,02	5,28	21,09	23,61	12,59	14,63	75,73	113,11
9	2,69	3,18	1,67	2,10	8,41	8,81	5,22	5,82	29,55	42,11
10	2,89	3,87	1,82	2,45	9,06	10,72	5,69	6,78	32,45	49,83
11	4,57	5,84	2,68	3,45	14,32	16,19	8,38	9,57	45,00	54,17
12	1,61	2,09	1,01	1,28	5,03	5,80	3,17	3,56	16,64	23,89
13	4,70	3,80	3,07	2,46	11,11	13,28	7,26	8,61	26,24	35,16
14	1,19	1,01	0,72	0,56	3,37	4,39	2,04	2,46	12,06	12,75
15	6,24	3,02	3,73	1,77	27,50	17,25	16,43	10,10	32,17	46,88
16	4,73	6,60	3,54	5,20	11,97	27,35	8,97	21,54	27,13	75,20
17	1,23	2,74	0,86	1,74	5,02	11,03	3,53	7,01	12,23	46,10
18	0,61	1,22	0,38	0,94	2,48	4,89	1,55	3,76	6,50	35,07
19	1,07	1,30	0,65	0,81	4,38	5,21	2,64	3,26	3,12	12,07
20	1,49	1,80	0,87	1,04	6,11	7,24	3,57	4,20	4,81	16,75
21	0,87	1,40	0,53	0,86	3,55	5,65	2,17	3,44	4,66	13,04
22	2,56	2,58	1,60	1,80	9,32	10,76	5,82	7,50	22,26	36,62
23	1,26	0,60	0,78	0,35	4,59	2,50	2,83	1,45	11,65	3,34
24	4,25	1,76	2,51	0,93	16,28	3,41	9,62	1,80	48,95	27,38

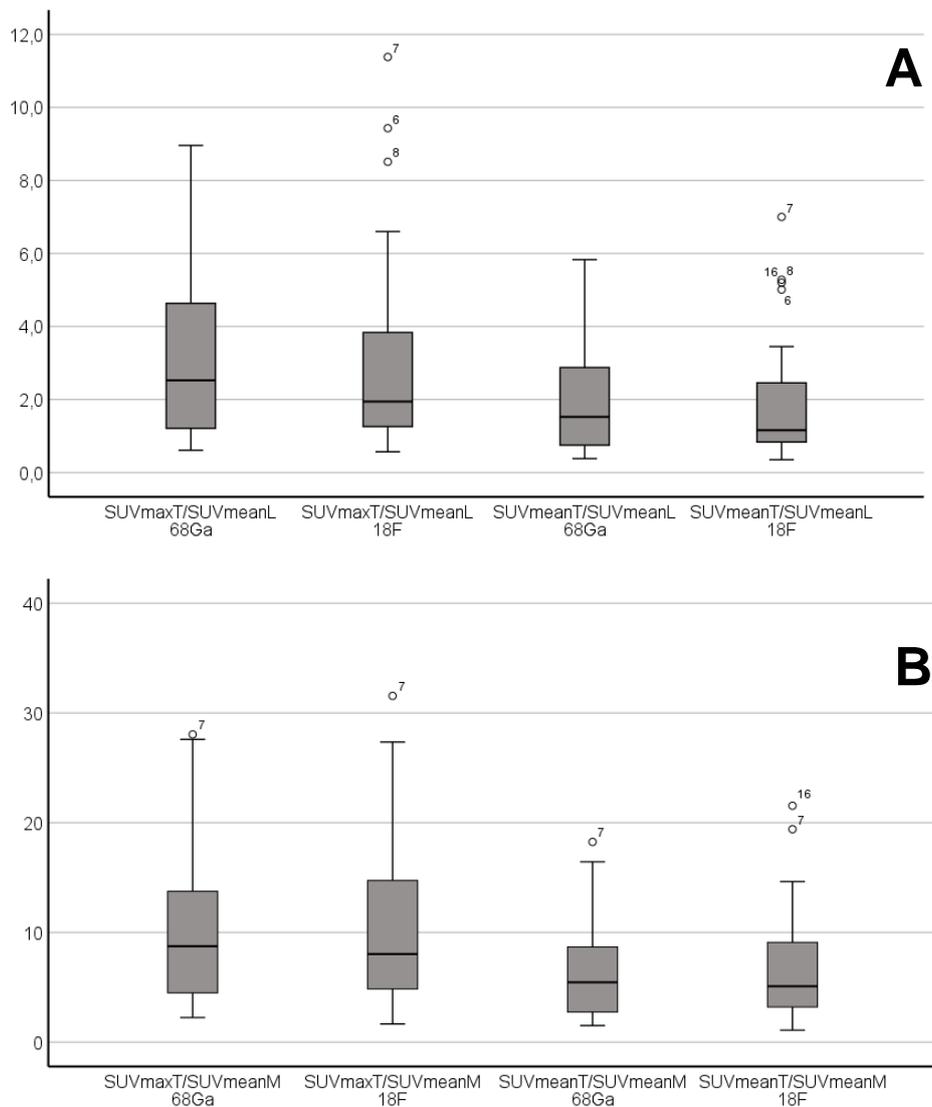
SUV körpergewichtsnormierter standardized-uptake-value, HD high-definition, UHD ultra-high-definition, PET Positronen-Emissions-Tomographie, SUV<sub>maxT</sub>/SUV<sub>meanL</sub> Verhältnis des maximalen SUV einer tumorsuspekten Läsion zum mittleren SUV im Leberhintergrund, SUV<sub>meanT</sub>/SUV<sub>meanL</sub> Verhältnis des mittleren SUV einer tumorsuspekten Läsion zum mittleren SUV im Leberhintergrund, SUV<sub>maxT</sub>/SUV<sub>meanM</sub> Verhältnis des maximalen SUV einer tumorsuspekten Läsion zum mittleren SUV im mediastinalen Hintergrund, SUV<sub>meanT</sub>/SUV<sub>meanM</sub> Verhältnis des mittleren SUV einer tumorsuspekten Läsion zum mittleren SUV im mediastinalen Hintergrund, CNR Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis, <sup>68</sup>Ga [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11, <sup>18</sup>F [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL.



**Abbildung 4: Boxplots von (A) Tumor-zu-Leber- und (B) Tumor-zu-Mediastinum-Verhältnissen in OSEM-rekonstruierter [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11- und [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL-PET.**

Die Boxplots zeigen, dass die verschiedenen Tumor-zu-Leber- und Tumor-zu-Mediastinum-Verhältnisse aus der [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11-PET und der [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL-PET bei Nutzung eines OSEM-Rekonstruktionsalgorithmus in einem visuell vergleichbaren Niveau liegen. Passend hierzu konnte der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für keines der gezeigten Verhältnisse einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p < 0,05$ ) aufdecken ( $SUV_{maxT}/SUV_{meanL}$   $p = 0,440$ ;  $SUV_{meanT}/SUV_{meanL}$   $p = 0,989$ ;  $SUV_{maxT}/SUV_{meanM}$   $p = 0,797$ ;  $SUV_{meanT}/SUV_{meanM}$   $p = 0,764$ ).

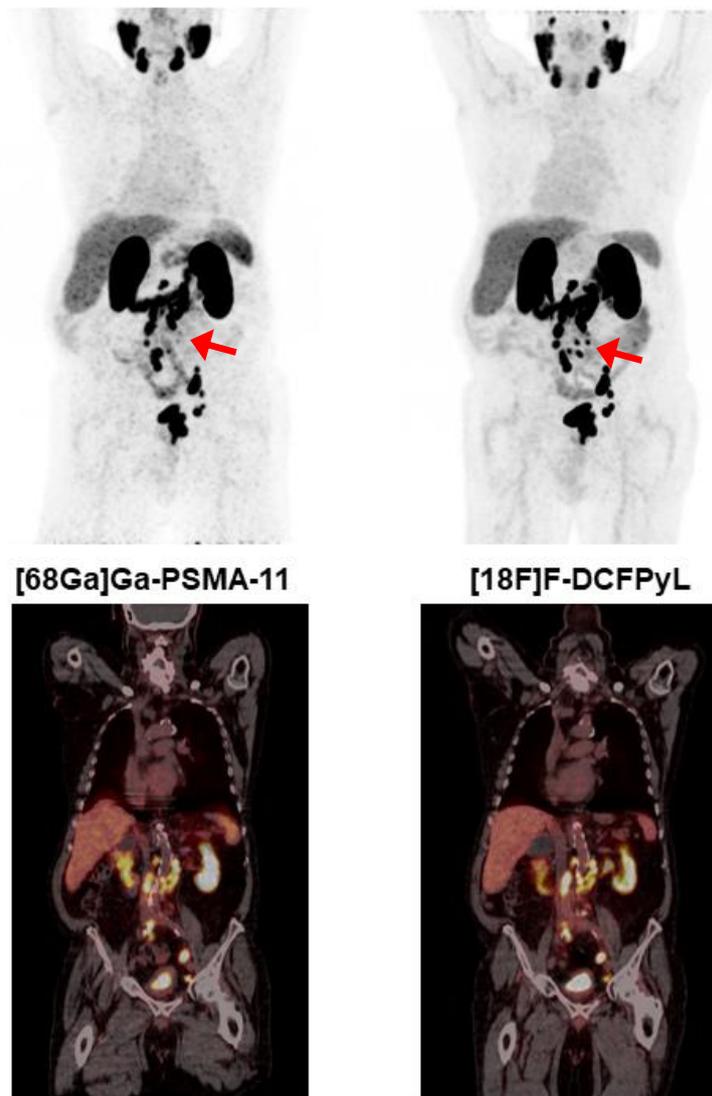
OSEM ordered-subset-expectation-maximisation, PET Positronen-Emissions-Tomographie, SUV körperrgewichtsnormierter standardized-uptake-value,  $SUV_{maxT}/SUV_{meanL}$  Verhältnis des maximalen SUV einer tumorsuspekten Läsion zum mittleren SUV im Leberhintergrund,  $SUV_{meanT}/SUV_{meanL}$  Verhältnis des mittleren SUV einer tumorsuspekten Läsion zum mittleren SUV im Leberhintergrund,  $SUV_{maxT}/SUV_{meanM}$  Verhältnis des maximalen SUV einer tumorsuspekten Läsion zum mittleren SUV im mediastinalen Hintergrund,  $SUV_{meanT}/SUV_{meanM}$  Verhältnis des mittleren SUV einer tumorsuspekten Läsion zum mittleren SUV im mediastinalen Hintergrund, <sup>68</sup>Ga [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11, <sup>18</sup>F [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL.



**Abbildung 5: Boxplots von (A) Tumor-zu-Leber- und (B) Tumor-zu-Mediastinum-Verhältnissen in HD/UHD-rekonstruierter  $^{68}\text{Ga}$  Ga-PSMA-11- und  $^{18}\text{F}$  F-DCFPyL-PET.**

Die Boxplots zeigen, dass die verschiedenen Tumor-zu-Leber- und Tumor-zu-Mediastinum-Verhältnisse aus der  $^{68}\text{Ga}$  Ga-PSMA-11-PET und der  $^{18}\text{F}$  F-DCFPyL-PET bei Nutzung eines HD/UHD-Rekonstruktionsalgorithmus in einem visuell vergleichbaren Niveau liegen. Passend hierzu konnte der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test für keines der gezeigten Verhältnisse einen statistisch signifikanten Unterschied ( $p < 0,05$ ) aufdecken (SUV<sub>maxT</sub>/SUV<sub>meanL</sub>  $p = 0.484$ ; SUV<sub>meanT</sub>/SUV<sub>meanL</sub>  $p = 0.346$ ; SUV<sub>maxT</sub>/SUV<sub>meanM</sub>  $p = 0.391$ ; SUV<sub>meanT</sub>/SUV<sub>meanM</sub>  $p = 0.278$ ).

HD high-definition, UHD ultra-high-definition, PET Positronen-Emissions-Tomographie, SUV körperrgewichtsnormierter standardized-uptake-value, SUV<sub>maxT</sub>/SUV<sub>meanL</sub> Verhältnis des maximalen SUV einer tumorsuspekten Läsion zum mittleren SUV im Leberhintergrund, SUV<sub>meanT</sub>/SUV<sub>meanL</sub> Verhältnis des mittleren SUV einer tumorsuspekten Läsion zum mittleren SUV im Leberhintergrund, SUV<sub>maxT</sub>/SUV<sub>meanM</sub> Verhältnis des maximalen SUV einer tumorsuspekten Läsion zum mittleren SUV im mediastinalen Hintergrund, SUV<sub>meanT</sub>/SUV<sub>meanM</sub> Verhältnis des mittleren SUV einer tumorsuspekten Läsion zum mittleren SUV im mediastinalen Hintergrund,  $^{68}\text{Ga}$   $^{68}\text{Ga}$  Ga-PSMA-11,  $^{18}\text{F}$   $^{18}\text{F}$  F-DCFPyL.



**Abbildung 6: Vergleich von PET-Aufnahmen unter Verwendung von  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$  (links) und  $[^{18}\text{F}]\text{F-DCFPyL}$  (rechts).**

Gezeigt werden PET-Aufnahmen des Patienten 4 (Läsionen 6 - 12) unter Verwendung von  $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-PSMA-11}$  beziehungsweise  $[^{18}\text{F}]\text{F-DCFPyL}$ . Aufgrund der pathologischen PSMA-Expression (siehe Maximum Intensity Projection, obere Reihe) ist in beiden Untersuchungen der hochgradige Verdacht auf ein Lokalrezidiv sowie eine ausgedehnte lymphogene Metastasierung retroperitoneal und iliakal zu äußern. Die coronaren Fusionsaufnahmen (untere Reihe) zeigen ebenfalls die beschriebenen lymphatischen Läsionen, während die suspekt Läsion in der Prostataloge außerhalb der dargestellten Ebene liegt. Der grundsätzliche visuelle Bildeindruck bestätigt die statistisch vermutete Vergleichbarkeit von Tumor-zu-Leber- und Tumor-zu-Mediastinum-Verhältnissen. Außerdem zeigt sich im direkten Vergleich bei Verwendung des  $^{18}\text{F}$ -markierten Radiopharmakons ein geringeres Hintergrundrauschen sowie eine bessere Erkennbarkeit von kleinen Läsionen (rote Pfeile).

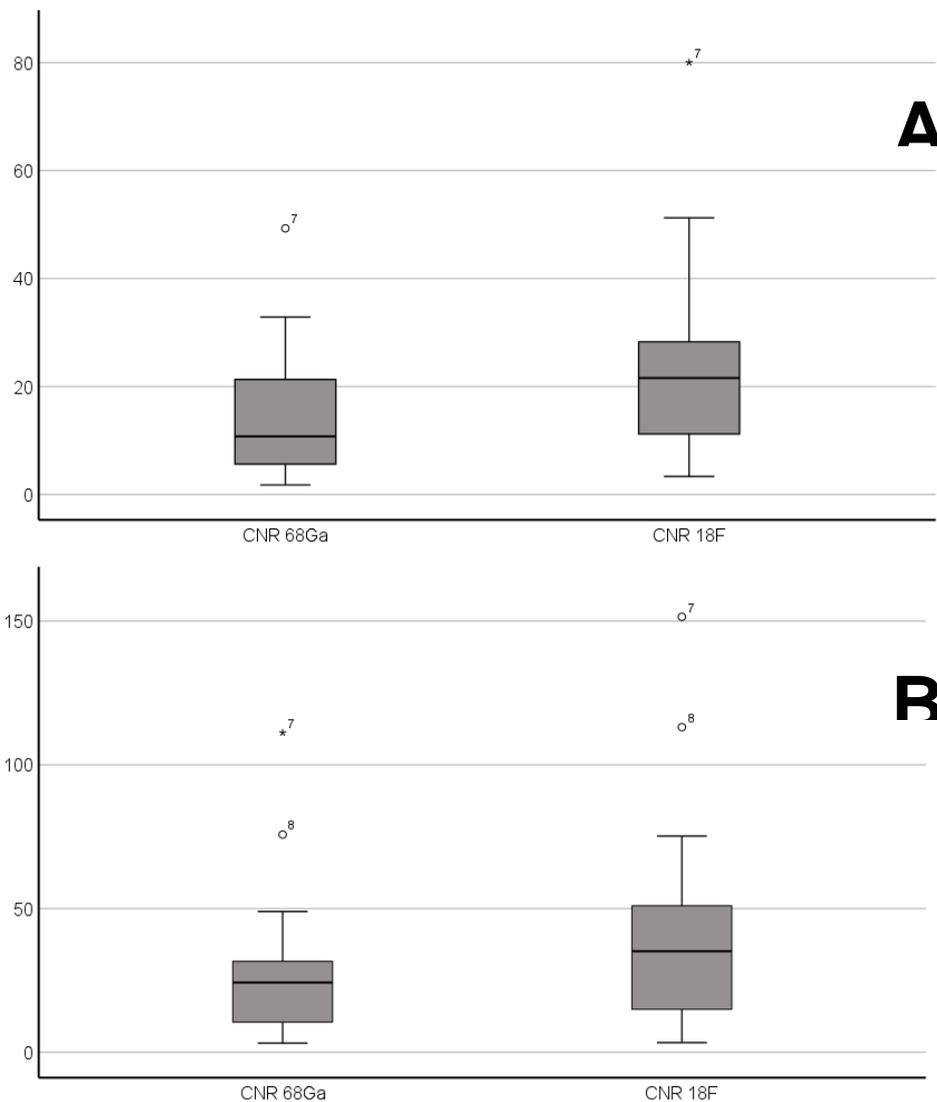
PET Positronen-Emissions-Tomographie, PSMA Prostata-spezifisches Membranantigen.

#### 4.5 Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisse von [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11- und [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL-PET unterscheiden sich signifikant

Für jede tumorsuspekte Läsion wurden entsprechend des in Kapitel 3.2 beschriebenen Vorgehens anhand der in den Kapitel 4.2 und 4.3 aufgeführten Messergebnisse, jeweils unter Verwendung von OSEM- und HD/UHD-Rekonstruktionen, innerhalb beider PET-Untersuchungen Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisse gebildet. Die entsprechenden Ergebnisse werden in *Tabelle 6* (OSEM) und *Tabelle 7* (HD/UHD) dargestellt.

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zeigte, dass sich die ermittelten Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisse zwischen [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11- und [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL-PET sowohl bei der Verwendung eines OSEM- als auch eines HD/UHD-Rekonstruktionsalgorithmus statistisch signifikant unterscheiden (OSEM  $p < 0.001$ ; HD/UHD  $p < 0.001$ ). Das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis war verglichen mit der [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11-PET insgesamt höher bei der [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL-PET. Der zugehörige Median lag bei 10,74 (1,75 - 49,29) in der [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11-PET gegenüber 21,56 (3,33 - 80,03) in der [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL-PET unter Nutzung eines OSEM-Rekonstruktionsalgorithmus respektive bei 24,25 (3,12 - 111,18) in der [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11-PET gegenüber 35,12 (3,34 - 151,50) in der [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL-PET bei Verwendung eines HD/UHD-Rekonstruktionsalgorithmus. Ein Vergleich der ermittelten Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisse ist anhand der Boxplot-Diagramme in *Abbildung 7* möglich.

*Abbildung 6* stellt exemplarisch PET-Aufnahmen des Patienten 4 (Läsionen 6 - 12) zur praktischen Veranschaulichung dar.



**Abbildung 7: Boxplots von Kontrast-zu-Rausch-Verhältnissen in (A) OSEM- respektive (B) HD/UHD-rekonstruierter  $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-11- und  $^{18}\text{F}$ ]F-DCFPyL-PET.**

Die Boxplots zeigen, dass die Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisse insgesamt sowohl bei Nutzung eines OSEM- als auch eines HD/UHD-Rekonstruktionsalgorithmus bei der PET unter Verwendung von  $^{18}\text{F}$ ]F-DCFPyL-PET höher ausfielen als bei der  $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-11-PET. Dabei betrug das Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis im Median 21,56 (3,33 - 80,03) in der  $^{18}\text{F}$ ]F-DCFPyL-PET gegenüber 10,74 (1,75 – 49,29) in der  $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-11-PET bei Nutzung eines OSEM-Rekonstruktionsalgorithmus beziehungsweise 35,12 (3,34 – 151,50) in der  $^{18}\text{F}$ ]F-DCFPyL-PET gegenüber 24,25 (3,12 - 111,18) in der  $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-11-PET bei Nutzung eines HD/UHD-Rekonstruktionsalgorithmus. Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test zeigte in diesem Kontext einen statistisch signifikanten Unterschied an (OSEM  $p < 0.001$ ; HD/UHD  $p < 0.001$ ).

CNR Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisse,  $^{68}\text{Ga}$  [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-11,  $^{18}\text{F}$  [ $^{18}\text{F}$ ]F-DCFPyL, OSEM ordered-subset-expectation-maximisation, HD high-definition, UHD ultra-high-definition, PET Positronen-Emissions-Tomographie.

## 5 Diskussion

### 5.1 Einordnung der Ergebnisse und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte ein intraindividueller Vergleich der PSMA-gerichteten PET-Radiopharmaka [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 und [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL mit Blick auf Unterschiede bezüglich ihrer Biodistribution nach intravenöser Applikation. Hierzu wurde ein quantitativer Vergleich entsprechender PET-Untersuchungen durchgeführt. Innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs konnte dabei gezeigt werden, dass hinsichtlich der gebildeten Tumor-zu-Leber- und Tumor-zu-Mediastinum-Verhältnisse keine signifikanten Unterschiede zwischen der Verwendung von [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 und [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL bestehen beziehungsweise in diesem Kontext eine Vergleichbarkeit anzunehmen ist. Zum Ausschluss einer Beeinflussung durch den für die PET verwendeten Rekonstruktionsalgorithmus erfolgte jeder hier durchgeführte Vergleich separat sowohl unter Verwendung von OSEM- als auch von HD/UHD-Rekonstruktionen. Ein entsprechender Einfluss der Rekonstruktionsalgorithmen konnte anhand der vorliegenden Daten jedoch nicht festgestellt werden.

Eine Vergleichbarkeit der genannten Radiopharmaka mit Blick auf Tumor-zu-Leber-Verhältnisse besäße eine bedeutende Relevanz im Rahmen der nuklearmedizinischen Theranostik. Im Falle einer geplanten Radionuklidtherapie mit <sup>177</sup>Lu-markierten PSMA-Liganden muss vor Therapiebeginn zunächst die PSMA-Positivität der vorliegenden Tumormanifestationen anhand einer PSMA-PET nachgewiesen werden.<sup>1,5-7</sup> Da es sich bei PLUVICTO™ um das bislang einzige, zugelassene Präparat zur Anwendung für die Radionuklidtherapie mit <sup>177</sup>Lu-markierten PSMA-Liganden handelt, kann das durch die Zulassungsstudie PSMA-VISION beschriebene Vorgehen zur Feststellung einer PSMA-Positivität bis auf Weiteres als Standard angesehen werden.<sup>3,4</sup> Hierin wurde die PSMA-Positivität semiquantitativ als tumorale PSMA-Expression oberhalb des Leberhintergrundes in der PSMA-PET unter Verwendung von [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 definiert.<sup>6</sup> Obwohl für das Radiopharmakon [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 bislang die meisten Erfahrungen im wissenschaftlichen und klinischen Kontext bestehen, war aufgrund vielfältiger Vorteile bezüglich des praktischen Umganges und der Bildqualität in den letzten Jahren eine zunehmende wissenschaftliche und klinische Entwicklung in Richtung <sup>18</sup>F-markierter, PSMA-gerichteter Radiopharmaka für die PET-Diagnostik und hier insbesondere [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL zu beobachten.<sup>1,8,9</sup> Dennoch fand die <sup>18</sup>F-basierte PET-Diagnostik keine Berücksichtigung im theranostischen Vorgehen der PSMA-VISION-Studie.<sup>6</sup> Anhand der im Rahmen dieser Arbeit gewonnenen Erkenntnisse kann postuliert werden, dass auch die PET unter Verwendung von [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL analog des durch die PSMA-VISION-Studie für [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 vorgegebenen, auf die Leber bezogenen,

semiquantitativen Vorgehens die Möglichkeit zur Feststellung einer PSMA-Positivität vor avisierte Radionuklidtherapie mit  $^{177}\text{Lu}$ -markierten PSMA-Liganden bietet. Folglich kann in diesem Kontext auch bei Verwendung von  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL eine tumorale PSMA-Expression oberhalb des Leberhintergrundes als PSMA-positiv gewertet werden.

Die getroffene Annahme ist dabei konkordant zu den Ergebnissen der Arbeitsgruppe von FERREIRA et al. (2019), welche ebenfalls einen intraindividuellen Vergleich der Biodistribution von  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET und  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL-PET bei insgesamt 34 Patienten durchführte.<sup>68</sup> Dabei konnte eine akzeptable, intraindividuelle Übereinstimmung des Leberhintergrundes festgestellt werden, weshalb man eine Vergleichbarkeit der beiden Radiopharmaka bezüglich der Definition einer PSMA-Positivität annahm.<sup>68</sup> Trotz des größeren Patientenkollektivs erscheinen die Untersuchungen von FERREIRA et al. der vorliegenden Arbeit in dieser Frage unterlegen, da anstelle von Tumor-zu-Leber-Verhältnissen nur der alleinige Leberhintergrund intraindividuell zwischen den verschiedenen Radiopharmaka verglichen wurde.<sup>68</sup> Unterschiede zwischen den betrachteten Radiopharmaka bezüglich des tumoralen Aufnahmeverhaltens konnten in der Arbeit von Ferreira et. al (2019) somit nicht berücksichtigt werden.

Weiterhin stehen die vorgestellten Ergebnisse im Einklang mit einem aus dem Jahr 2022 stammenden Konsensusstatement der europäischen Fachgesellschaften für Urologie und Nuklearmedizin zur Rolle des PSMA-PET.<sup>69</sup> Hierin wird die Gleichwertigkeit verschiedener, PSMA-gerichteter Radiopharmaka für die PET-Diagnostik vor entsprechender Radionuklidtherapie auf dem Evidenzniveau einer Expertenmeinung beschrieben.<sup>69</sup> Diese kann durch die hier präsentierten Daten mit zusätzlicher Evidenz unterstützt werden.

Bei den vorangegangenen Ausführungen gilt es zu bedenken, dass sich diese zunächst insbesondere auf das hier betrachtete, alternative Radiopharmakon  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL, welches gleichzeitig den bislang am besten untersuchte Vertreter der  $^{18}\text{F}$ -markierten PET-Radiopharmaka darstellt, beziehen.<sup>9</sup> Daneben befinden sich jedoch einige weitere, vielversprechende Alternativen in wissenschaftlicher Evaluation.<sup>1,9</sup> Aus diesem Grund ergibt sich die Frage, inwiefern die hier zu  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL ermittelten Erkenntnisse im Kontext der Theranostik auf andere,  $^{18}\text{F}$ -markierte PET-Radiopharmaka übertragen werden können. Zur Annäherung an diese Problemstellung muss klar sein, dass weniger das Radionuklid, sondern vielmehr die Trägersubstanz als biologisch aktive Komponente maßgeblich für die Biodistribution eines Radiopharmakons verantwortlich ist.<sup>47</sup> Anhand des typischen Stoffwechselverhaltens werden die PSMA-gerichteten PET-Radiopharmaka beispielsweise in vorwiegend renal beziehungsweise vorwiegend hepatisch eliminierte Radiopharmaka

eingeteilt.<sup>54</sup> Somit erscheint es gut denkbar, dass die Vertreter der vorwiegend hepatisch eliminierten Radiopharmaka, beispielsweise [<sup>18</sup>F]F-PSMA-1007, im Blick auf Tumor-zu-Leber-Verhältnisse zu den Vertretern der vorwiegend renal eliminierten Radiopharmaka, beispielsweise [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 oder [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL, abweichende Ergebnisse produzieren.<sup>54</sup> Unter dieser Annahme kann das durch die PSMA-VISION-Studie für [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 vorgegebene Procedere nicht bedenkenlos auf vorwiegend hepatisch eliminierte Radiopharmaka übertragen werden, da in diesem Fall die PSMA-Positivität vor einer Radionuklidtherapie mit <sup>177</sup>Lu-markierten PSMA-Liganden unterschätzt werden könnte. Nichtsdestotrotz bleibt es letztlich spekulativ, ob neben [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL andere vorwiegend renal eliminierte, PSMA-gerichtete PET-Radiopharmaka, beispielsweise [<sup>18</sup>F]F-JK-PSMA-7, ebenfalls zu [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 vergleichbare Tumor-zu-Leber-Verhältnisse aufweisen, sodass an dieser Stelle in Zukunft weitere Studien zur Klärung erforderlich sind.<sup>14,54</sup>

Im Gegensatz zu dem hier bislang beschriebenen, durch die PSMA-VISION-Studie vorgegebenen, theranostischen Procedere orientierte sich die ebenfalls bekannte TheraP-Studie hinsichtlich der Feststellung einer PSMA-Positivität an einem alternativen Vorgehen.<sup>7</sup> Voraussetzung für die Durchführung einer Radionuklidtherapie mit <sup>177</sup>Lu-markierten PSMA-Liganden war hier ebenfalls der Nachweis einer PSMA-Positivität innerhalb der tumorsuspekten Läsionen.<sup>7</sup> Diese wurde hier jedoch quantitativ definiert, wobei der maximale SUV in den tumorsuspekten Läsionen in einer PET unter Verwendung von [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 oberhalb eines festgelegten Grenzwertes liegen musste.<sup>7</sup> Eine physiologische Referenzregion wurde bei diesem Vorgehen nicht herangezogen.<sup>7</sup> Ähnlich wie in der PSMA-VISION-Studie fanden auch in der TheraP-Studie alternative Radiopharmaka keine Berücksichtigung.<sup>7</sup> Somit sind auch in diesem Kontext in Zukunft weitere Studien mit der Frage nach Unterschieden hinsichtlich des tumoralen Aufnahmeverhaltens bei Verwendung verschiedener PSMA-gerichteter PET-Radiopharmaka notwendig. In diesem Zusammenhang muss auch geklärt werden, ob entsprechende Radiopharmaka-adaptierte Grenzwerte für die Definition von PSMA-Positivität vor einer Radionuklidtherapie erforderlich sind.

Zusätzlich erfolgte im Rahmen der vorliegenden Arbeit ein quantitativ ausgerichteter, intraindividueller Vergleich der [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11- und [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL-PET mit Blick auf Unterschiede bezüglich der Bildqualität. Hierzu wurden Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisse betrachtet. Innerhalb des untersuchten Patientenkollektivs konnte dabei gezeigt werden, dass sich hierfür statistisch signifikant höhere Werte bei der [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL-PET ergeben. Dies spricht für eine im Vergleich zur [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11-PET überlegene Erkennbarkeit von tumorsuspekten Läsionen aufgrund einer verbesserten Bildqualität in der [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL-PET.<sup>10,11</sup> Hierdurch werden mehrere qualitative Vorarbeiten, welche den <sup>18</sup>F-markierten PET-

Radiopharmaka einen Vorteil hinsichtlich der Detektion kleiner tumorsuspekter Läsionen im Kontext von niedrigen PSA-Werten bei ansonsten zumindest fehlender Unterlegenheit bescheinigten, unterstrichen.<sup>12-14</sup>

## 5.2 Limitationen der vorliegenden Arbeit

Einschränkend bezüglich der bislang vorgestellten und diskutierten Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind verschiedene Limitationen zu berücksichtigen.

Zunächst ist festzustellen, dass es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Analyse von aus der klinischen Patientenversorgung stammenden Daten handelt. Somit entspricht die vorliegende Arbeit nicht den Anforderungen einer hochqualitativen Studie mit üblicherweise prospektivem Studiendesign und entsprechend festgelegten Parametern. So fanden im Rahmen der hier analysierten, klinisch durchgeführten PET-Untersuchungen für [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 und [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL jeweils unterschiedliche Untersuchungsprotokolle Anwendung. Außerdem wurden die verschiedenen Patienten auf zwei unterschiedlichen PET/CT-Systemen untersucht. Diese Faktoren könnten sich auf die ermittelten Tumor-zu-Leber-Verhältnisse auswirken und somit möglicherweise die Genauigkeit der Ergebnisse beeinträchtigen. Darüber hinaus wird hier aufgrund der in der klinischen Routine selten vorkommenden Fallkonstellation mit zeitnaher Durchführung von zwei PSMA-PET-Untersuchungen desselben Patienten mit den jeweils entsprechenden, hier betrachteten Radiopharmaka ein vergleichsweise kleines hochgradig selektiertes Patientenkollektiv analysiert. Vor dem Hintergrund dieser beiden Aspekte erscheinen zukünftig weitere Studien mit prospektivem Studiendesign und größeren Patientenkollektiven notwendig, um die hier gewonnen Erkenntnisse zu überprüfen beziehungsweise zu verifizieren. Andererseits ist die Möglichkeit eines direkten intraindividuellen Vergleiches trotz der genannten Limitation eine seltene Gelegenheit. Da es generell schwierig ist ein größeres Kollektiv mit entsprechenden Patienten in der hierzu notwendigen, seltenen Fallkonstellation (Dual-PET) für einen direkten Vergleich aus den Fällen der klinischen Patientenversorgung zusammenzutragen, haben die meisten anderen Studien matched-pair-Analysen verwendet, um diesen Datenmangel zu kompensieren.<sup>70</sup> Daher trägt diese Studie trotz der geringen Patientenzahl und des retrospektiven Charakters dazu bei, weitere Evidenz für die Vergleichbarkeit der hier betrachteten Radiopharmaka im Kontext der Radionuklidtherapie mit <sup>177</sup>Lu-PSMA-Liganden zu liefern.

### 5.3 Schlussfolgerung

Vor dem Hintergrund der im Rahmen dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse erscheint eine Vergleichbarkeit der PSMA-gerichteten PET-Radiopharmaka [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-11 und [ $^{18}\text{F}$ ]F-DCFPyL bezüglich der Feststellung einer PSMA-Positivität von Tumormanifestationen eines Prostatakarzinoms vor geplanter Radionuklidtherapie mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-Liganden gegeben. Das semiquantitative, auf die Leber bezogene Vorgehen, welches durch die PSMA-VISION-Studie beschrieben wurde, ist somit auch bei der Anwendung von [ $^{18}\text{F}$ ]F-DCFPyL praktikabel.<sup>6</sup>

Weiterhin lassen die zusammengetragenen Daten vermuten, dass die in Kapitel 2.2.3 erläuterten theoretischen Vorteile der  $^{18}\text{F}$ -gestützten PET tatsächlich zu einer im Vergleich mit der [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-11-PET überlegenen Bildqualität führen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Alberts IL, Seifert R, Rahbar K, Afshar-Oromieh A. Prostate Cancer Theranostics: From Target Description to Imaging. *PET Clin* 2021; **16**(3): 383-90.
2. Farolfi A, Calderoni L, Mattana F, et al. Current and Emerging Clinical Applications of PSMA PET Diagnostic Imaging for Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2021; **62**(5): 596-604.
3. European Medicines Agency. Pluvicto (177Lu)Lutetiumvivotid tetraxetan - Übersicht über Pluvicto und warum es in der EU zugelassen ist. 2022. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/pluvicto-epar-medicine-overview\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/pluvicto-epar-medicine-overview_de.pdf) (Zuletzt abgerufen am 11.05.2023).
4. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves Pluvicto for metastatic castration-resistant prostate cancer. 2022. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pluvicto-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer> (Zuletzt abgerufen am 11.05.2023).
5. Chen X, Wong S, Hrsg. Cancer Theranostics. San Diego/London/Waltham: Academic Press/Elsevier Inc.; 2014.
6. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2021; **385**(12): 1091-103.
7. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *The Lancet* 2021; **397**(10276): 797-804.
8. Werner RA, Derlin T, Lapa C, et al. (18)F-Labeled, PSMA-Targeted Radiotracers: Leveraging the Advantages of Radiofluorination for Prostate Cancer Molecular Imaging. *Theranostics* 2020; **10**(1): 1-16.
9. Rowe SP, Buck A, Bundschuh RA, et al. [18F]DCFPyL PET/CT for Imaging of Prostate Cancer. *Nuklearmedizin* 2022; **61**(3): 240-6.
10. Silosky M, Xing F, Wehrend J, Litwiller DV, Metzler SD, Chin BB. Modeling contrast-to-noise ratio from list mode reconstructions of (68)Ga DOTATATE PET/CT: predicting detectability of hepatic metastases in shorter acquisition PET reconstructions. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2023; **13**(1): 33-42.
11. Dietlein F, Kobe C, Vázquez SM, et al. An (89)Zr-Labeled PSMA Tracer for PET/CT Imaging of Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med* 2022; **63**(4): 573-83.
12. Dietlein F, Kobe C, Neubauer S, et al. PSA-Stratified Performance of (18)F- and (68)Ga-PSMA PET in Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2017; **58**(6): 947-52.

13. Dietlein F, Mueller P, Kobe C, et al. [18F]-JK-PSMA-7 PET/CT Under Androgen Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. *Molecular Imaging and Biology* 2021; **23**(2): 277-86.
14. Dietlein F, Hohberg M, Kobe C, et al. An (18)F-Labeled PSMA Ligand for PET/CT of Prostate Cancer: First-in-Humans Observational Study and Clinical Experience with (18)F-JK-PSMA-7 During the First Year of Application. *J Nucl Med* 2020; **61**(2): 202-9.
15. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021; **71**(3): 209-49.
16. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2022; **72**(1): 7-33.
17. Sartor O, de Bono JS. Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018; **378**(7): 645-57.
18. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approves First PSMA-Targeted PET Imaging Drug for Men with Prostate Cancer. 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-psma-targeted-pet-imaging-drug-men-prostate-cancer> (Zuletzt abgerufen am 11.05.2023).
19. European Medicines Agency. Locametz (Gozetotid) - Übersicht über Locametz und warum es in der EU zugelassen ist. 2022. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/locametz-epar-medicine-overview\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/locametz-epar-medicine-overview_de.pdf) (Zuletzt abgerufen am 11.05.2023).
20. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves second PSMA-targeted PET imaging drug for men with prostate cancer. 2021. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-second-psma-targeted-pet-imaging-drug-men-prostate-cancer> (Zuletzt abgerufen am 11.05.2023).
21. Parent EE, Savir-Baruch B, Gayed IW, et al. (177)Lu-PSMA Therapy. *J Nucl Med Technol* 2022; **50**(3): 205-12.
22. Aumüller G, Aust G, Engele J, et al., Hrsg. Duale Reihe Anatomie. 3., aktualisierte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2014.
23. Drenckhahn D, Waschke J, Hrsg. Taschenbuch Anatomie. 2. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2014.
24. Hegele A, Skrobek L, Hrsg. Urologie essentials. 2. überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2022.
25. Höfler G, Kreipe H, Moch H, Hrsg. Lehrbuch Pathologie. 6., vollständig überarbeitete Auflage. München: Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH; 2019.
26. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2, 2021, AWMF Registernummer:

043/022OL. 2021. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/> (Zuletzt abgerufen am 11.05.2023).

27. LaRochelle WJ, Shimkets RA, Hrsg. The Oncogenomics Handbook. Totowa: Humana; 2005.
28. Horoszewicz JS, Kawinski E, Murphy GP. Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients. *Anticancer Res* 1987; **7**(5B): 927-35.
29. Ahmadzadehfar H, Biersack H-J, Freeman LM, Zuckier LS, Hrsg. Clinical Nuclear Medicine. Second Edition. Cham: Springer Nature Switzerland AG; 2020.
30. Sweat SD, Pacelli A, Murphy GP, Bostwick DG. Prostate-specific membrane antigen expression is greatest in prostate adenocarcinoma and lymph node metastases. *Urology* 1998; **52**(4): 637-40.
31. Israeli RS, Powell CT, Corr JG, Fair WR, Heston WD. Expression of the prostate-specific membrane antigen. *Cancer Res* 1994; **54**(7): 1807-11.
32. 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.
33. Stamey TA, Warrington JA, Caldwell MC, et al. Molecular genetic profiling of Gleason grade 4/5 prostate cancers compared to benign prostatic hyperplasia. *J Urol* 2001; **166**(6): 2171-7.
34. Mannweiler S, Amersdorfer P, Trajanoski S, Terrett JA, King D, Mehes G. Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate carcinoma with distant metastasis. *Pathol Oncol Res* 2009; **15**(2): 167-72.
35. Chen R, Wang Y, Zhu Y, et al. The Added Value of (18)F-FDG PET/CT Compared with (68)Ga-PSMA PET/CT in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2022; **63**(1): 69-75.
36. Paschalis A, Sheehan B, Riisnaes R, et al. Prostate-specific Membrane Antigen Heterogeneity and DNA Repair Defects in Prostate Cancer. *Eur Urol* 2019; **76**(4): 469-78.
37. 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.
38. Sheikhabaei S, Afshar-Oromieh A, Eiber M, et al. Pearls and pitfalls in clinical interpretation of prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted PET imaging. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2017; **44**(12): 2117-36.
39. Afshar-Oromieh A, Debus N, Uhrig M, et al. Impact of long-term androgen deprivation therapy on PSMA ligand PET/CT in patients with castration-sensitive prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; **45**(12): 2045-54.

40. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, et al. PET imaging with a [68Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; **40**(4): 486-95.
41. Kinoshita Y, Kuratsukuri K, Landas S, et al. Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen in Normal and Malignant Human Tissues. *World Journal of Surgery* 2006; **30**(4): 628-36.
42. O'Keefe DS, Bacich DJ, Huang SS, Heston WDW. A Perspective on the Evolving Story of PSMA Biology, PSMA-Based Imaging, and Endoradiotherapeutic Strategies. *J Nucl Med* 2018; **59**(7): 1007-13.
43. Yao V, Berkman CE, Choi JK, O'Keefe DS, Bacich DJ. Expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA), increases cell folate uptake and proliferation and suggests a novel role for PSMA in the uptake of the non-polyglutamated folate, folic acid. *The Prostate* 2010; **70**(3): 305-16.
44. Yao V, Parwani A, Maier C, Heston WD, Bacich DJ. Moderate Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen, a Tissue Differentiation Antigen and Folate Hydrolase, Facilitates Prostate Carcinogenesis. *Cancer Research* 2008; **68**(21): 9070-7.
45. Maurer T, Hadaschik B, Budäus L, et al. PSA-Anstieg nach definitiver Therapie. *Der Urologe* 2019; **58**(5): 569-82.
46. Bander NH. Technology Insight: monoclonal antibody imaging of prostate cancer. *Nature Clinical Practice Urology* 2006; **3**(4): 216-25.
47. Dietlein M, Kopka K, Schmidt M, Hrsg. Nuklearmedizin. Basiswissen und klinische Anwendung. 8. Auflage. Stuttgart: Schattauer GmbH; 2017.
48. Roach PJ, Francis R, Emmett L, et al. The Impact of (68)Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. *J Nucl Med* 2018; **59**(1): 82-8.
49. Han S, Woo S, Kim YJ, Suh CH. Impact of 68Ga-PSMA PET on the Management of Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *European Urology* 2018; **74**(2): 179-90.
50. Püllen L, Sprave T, Hadaschik B, Wiegel T. [Local and metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer]. *Aktuelle Urol* 2021; **52**(2): 149-54.
51. Connor MJ, Smith A, Miah S, et al. Targeting Oligometastasis with Stereotactic Ablative Radiation Therapy or Surgery in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review of Prospective Clinical Trials. *European Urology Oncology* 2020; **3**(5): 582-93.
52. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *The Lancet* 2020; **395**(10231): 1208-16.

53. Kim JH, Lee JS, Kim JS, Chung J-K, Lee MC, Lee DS. Physical performance comparison of Ga-68 and F-18 in small animal PET system. *Journal of Nuclear Medicine* 2010; **51**(supplement 2): 1423-.
54. Dietlein F, Kobe C, Hohberg M, et al. Intraindividual Comparison of (18)F-PSMA-1007 with Renally Excreted PSMA Ligands for PSMA PET Imaging in Patients with Relapsed Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2020; **61**(5): 729-34.
55. Szabo Z, Mena E, Rowe SP, et al. Initial Evaluation of [(18)F]DCFPyL for Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)-Targeted PET Imaging of Prostate Cancer. *Mol Imaging Biol* 2015; **17**(4): 565-74.
56. Pienta KJ, Gorin MA, Rowe SP, et al. A Phase 2/3 Prospective Multicenter Study of the Diagnostic Accuracy of Prostate Specific Membrane Antigen PET/CT with (18)F-DCFPyL in Prostate Cancer Patients (OSPNEY). *J Urol* 2021; **206**(1): 52-61.
57. Morris MJ, Rowe SP, Gorin MA, et al. Diagnostic Performance of (18)F-DCFPyL-PET/CT in Men with Biochemically Recurrent Prostate Cancer: Results from the CONDOR Phase III, Multicenter Study. *Clin Cancer Res* 2021; **27**(13): 3674-82.
58. Vogel WV, van der Marck SC, Versleijen MWJ. Challenges and future options for the production of lutetium-177. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2021; **48**(8): 2329-35.
59. Hosono M, Ikebuchi H, Nakamura Y, et al. Manual on the proper use of lutetium-177-labeled somatostatin analogue (Lu-177-DOTA-TATE) injectable in radionuclide therapy (2nd ed.). *Ann Nucl Med* 2018; **32**(3): 217-35.
60. Hooijman EL, Chalashkan Y, Ling SW, et al. Development of [(225)Ac]Ac-PSMA-I&T for Targeted Alpha Therapy According to GMP Guidelines for Treatment of mCRPC. *Pharmaceutics* 2021; **13**(5).
61. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. TheraP: 177Lu-PSMA-617 (LuPSMA) versus cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel—Overall survival after median follow-up of 3 years (ANZUP 1603). *Journal of Clinical Oncology* 2022; **40**(16\_suppl): 5000.
62. Sadaghiani MS, Sheikhabahaei S, Werner RA, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of the Effectiveness and Toxicities of Lutetium-177-labeled Prostate-specific Membrane Antigen-targeted Radioligand Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2021; **80**(1): 82-94.
63. Buteau JP, Martin AJ, Emmett L, et al. PSMA and FDG-PET as predictive and prognostic biomarkers in patients given [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a biomarker analysis from a randomised, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2022; **23**(11): 1389-97.

64. Jadvar H, Desai B, Ji L, et al. Baseline 18F-FDG PET/CT parameters as imaging biomarkers of overall survival in castrate-resistant metastatic prostate cancer. *J Nucl Med* 2013; **54**(8): 1195-201.
65. Dietlein M, Kobe C, Kuhnert G, et al. Comparison of [(18)F]DCFPyL and [(68)Ga]Ga-PSMA-HBED-CC for PSMA-PET Imaging in Patients with Relapsed Prostate Cancer. *Mol Imaging Biol* 2015; **17**(4): 575-84.
66. Erdi YE, Mawlawi O, Larson SM, et al. Segmentation of lung lesion volume by adaptive positron emission tomography image thresholding. *Cancer* 1997; **80**(12 Suppl): 2505-9.
67. Eiber M, Herrmann K, Calais J, et al. Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed miTNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT. *J Nucl Med* 2018; **59**(3): 469-78.
68. Ferreira G, Irvani A, Hofman MS, Hicks RJ. Intra-individual comparison of (68)Ga-PSMA-11 and (18)F-DCFPyL normal-organ biodistribution. *Cancer Imaging* 2019; **19**(1): 23.
69. Fanti S, Briganti A, Emmett L, et al. EAU-EANM Consensus Statements on the Role of Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Patients with Prostate Cancer and with Respect to [177Lu]Lu-PSMA Radioligand Therapy. *European Urology Oncology* 2022; **5**(5): 530-6.
70. Evangelista L, Maurer T, van der Poel H, et al. [(68)Ga]Ga-PSMA Versus [(18)F]PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Staging of Primary and Recurrent Prostate Cancer. A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol Oncol* 2022; **5**(3): 273-82.

## 7 Anhang

### 7.1 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> PSMA-positive Befunde. (A) Lokalrezidiv und (B) Lymphknotenmetastase eines Prostatakarzinoms.....	<b>16</b>
<b>Abbildung 2:</b> Normalbefund einer PSMA-PET. ....	<b>17</b>
<b>Abbildung 3:</b> Tracer- und Theranostik-Prinzip. <sup>5</sup> .....	<b>21</b>
<b>Abbildung 4:</b> Boxplots von (A) Tumor-zu-Leber- und (B) Tumor-zu-Mediastinum-Verhältnissen in OSEM-rekonstruierter [68Ga]Ga-PSMA-11- und [18F]F-DCFPyL-PET. ....	<b>48</b>
<b>Abbildung 5:</b> Boxplots von (A) Tumor-zu-Leber- und (B) Tumor-zu-Mediastinum-Verhältnissen in HD/UHD-rekonstruierter [68Ga]Ga-PSMA-11- und [18F]F-DCFPyL-PET. ....	<b>49</b>
<b>Abbildung 6:</b> Vergleich von PET-Aufnahmen unter Verwendung von [68Ga]Ga-PSMA-11 (links) und [18F]F-DCFPyL (rechts). ....	<b>50</b>
<b>Abbildung 7:</b> Boxplots von Kontrast-zu-Rausch-Verhältnissen in (A) OSEM- respektive (B) HD/UHD-rekonstruierter [68Ga]Ga-PSMA-11- und [18F]F-DCFPyL-PET. ..	<b>52</b>

## 7.2 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b>	Patientencharakteristika und PET-Parameter. ....	<b>37</b>
<b>Tabelle 2:</b>	Messergebnisse (SUV) für tumorsuspekte Läsionen anhand OSEM rekonstruierter PET. ....	<b>39</b>
<b>Tabelle 3:</b>	Messergebnisse (SUV) für tumorsuspekte Läsionen anhand HD/UHD rekonstruierter PET. ....	<b>40</b>
<b>Tabelle 4:</b>	Messergebnisse (SUV) für Hintergrundregionen anhand OSEM-rekonstruierter PET. ....	<b>42</b>
<b>Tabelle 5:</b>	Messergebnisse (SUV) für Hintergrundregionen anhand HD/UHD-rekonstruierter PET. ....	<b>43</b>
<b>Tabelle 6:</b>	Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnisse inklusive Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisse anhand OSEM-rekonstruierter PET. ....	<b>46</b>
<b>Tabelle 7:</b>	Tumor-zu-Hintergrund-Verhältnisse inklusive Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisse anhand HD/UHD-rekonstruierter PET. ....	<b>47</b>

## 8 Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Die der vorliegenden Arbeit zugrunde liegenden Messergebnisse und statistischen Analysen sowie die hierauf basierenden Tabellen, Abbildungen und Interpretationen sind in Form eines Manuskriptes mit dem Titel „*Threshold for defining PSMA-positivity prior to <sup>177</sup>Lu-PSMA therapy: A comparison of [<sup>68</sup>Ga]Ga-PSMA-11 and [<sup>18</sup>F]F-DCFPyL in metastatic prostate cancer*“ bereits vorab am 30.05.2023 zur Veröffentlichung bei dem Fachjournal EJNMMI Research von mir als alleinigem Erstautor und den beteiligten Koautoren eingereicht worden. Das Ergebnis der Begutachtung (Peer-Review) steht zum Zeitpunkt der Vorlage dieser Dissertation noch aus.