

Aus der
Radiologischen Universitätsklinik Tübingen
Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung

Retrospektive Analyse von PSMA- Bildgebung bei Patienten mit Prostatakarzinom – Korrelation fokaler PSMA-Speicherung in Knochen mit Outcome

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Benecke, Jonas-Alexander

2026

Dekanin: Professor Dr. S. Y. Brucker

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. la Fougère

2. Berichterstatter: Professorin Dr. A. Uhlig

Tag der Disputation: 25.09.2026

Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung und wissenschaftliche Grundlagen.....	4
1.1 Das Prostatakarzinom.....	4
1.1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms	4
1.1.2 Risikofaktoren	6
1.1.3 Makroskopische Anatomie	6
1.1.4 Staging und Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms	8
1.2 Das PSMA-PET/CT.....	12
1.2.1 Grundlagen der PET/CT	12
1.2.1.1 Die Computertomographie.....	12
1.2.1.2 Der radioaktive Zerfall	13
1.2.1.3 Die Positronen-Emissions-Tomographie.....	14
1.2.1.4 Prostata-Spezifisches Membran-Antigen	18
1.2.1.5 Radiopharmaka in der PSMA-PET/CT	18
2 Material und Methoden	22
2.1 Studiendesign	22
2.2 Patientenkollektiv	22
2.2.1 Erhobene Parameter.....	23
2.3 PET/CT-Bildakquisition	25
2.4 Qualitätssicherung	26
2.5 Bildauswertung und Definition der fokalen unspezifischen Knochenanreicherungen	27
2.5.1 Standardisierte Auswertung der ersten Bildgebung	27
2.5.2 Auswertung der Follow-Up-Bildgebung.....	30
2.6 Gruppeneinteilung.....	31
2.7 Statistische Analyse	32
3 Ergebnisse.....	33
3.1 Patientenkohorte.....	33

3.2	UBU-Lokalisationen in der ersten PET/CT-Bildgebung.....	37
3.2.1	Gruppe 1 - UBU ⁺ /MET ⁻	37
3.2.2	Gruppe 3 - UBU ⁺ /MET ⁺	38
3.3	Semiquantitative PET-Parameter in der ersten Bildgebung	38
3.4	Semiquantitative Parameter der ossären Mehranreicherungen	40
3.5	Ergebnisse der Follow-Up-Bildgebung.....	42
3.5.1	Patientenbasierte Auswertung von Gruppe 1	42
3.5.2	Läsionsbasierte Auswertung von Gruppe 1	42
3.5.3	Neu entstandene ossäre Metastasen in der Follow-Up-Bildgebung	45
3.6	Zusammenfassung der ersten Bildgebung und der Follow-Up-Bildgebung.....	49
4	Diskussion	51
4.1	Relevanz der Fragestellung	51
4.2	Patientenbezogene Parameter	53
4.3	Bildgebungsbezogene Parameter.....	54
4.4	Fokale unspezifische Knochenanreicherung - UBU	55
4.4.1	Möglichkeit der Vorhersage über den Verlauf einer UBU	56
4.5	Klinische Bedeutung	59
4.6	Limitationen.....	60
5	Zusammenfassung	61
6	Literaturverzeichnis.....	62
7	Erklärung zum Eigenanteil.....	66
8	Veröffentlichungen.....	67
9	Danksagung.....	68

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Tabellenübersicht:

Tabelle 1	Klinische Klassifikation des Primärtumors nach UICC.....	Seite 9
Tabelle 2	Histopathologische Klassifikation des Prostatakarzinoms nach ISUP.....	Seite 10
Tabelle 3	Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms nach UICC.....	Seite 10
Tabelle 4	Risikogruppen nach D'Amico et al.....	Seite 11
Tabelle 5	Hounsfield-Einheiten der verschiedenen menschlichen Gewebe in der CT nach Hounsfield.....	Seite 13
Tabelle 6	Übersicht über die erhobenen Parameter.....	Seite 25
Tabelle 7	Erhebung des miPSMA-Score nach Eiber et al.....	Seite 28
Tabelle 8	Klinische Parameter der drei Patientengruppen.....	Seite 34
Tabelle 9	Verteilung der UBU und der ossären Metastasen in Gruppe 3 - UBU ⁺ /MET ⁺	Seite 38
Tabelle 10	Semiquantitative PET-Parameter der drei Patientengruppen.....	Seite 38
Tabelle 11	SUV _{mean} -Werte der Referenzorgane (Blutpool, Milz und Speicheldrüse).....	Seite 40
Tabelle 12	Semiquantitative Parameter der PET-Mehranreicherungen von Gruppe 1 und Gruppe 3.....	Seite 41
Tabelle 13	Verteilung der Mehranreicherungen in der Follow-Up-Bildgebung.....	Seite 43
Tabelle 14	Semiquantitative PET-Parameter und Läsionsanalyse von Patient 1.....	Seite 46
Tabelle 15	Semiquantitative PET-Parameter und Läsionsanalyse von Patient 2.....	Seite 47
Tabelle 16	Semiquantitative PET-Parameter und Läsionsanalyse von Patient 3.....	Seite 49

Abbildungsübersicht:

Abbildung 1	Methoden der Quantifizierung der SUV-Werte nach Rankine.....	Seite 17
Abbildung 2	Schematische Darstellung des Aufbaus einer PET/CT, modifiziert nach Reiser et al.....	Seite 17
Abbildung 3	Schema zur Einordnung und Bewertung einer fokalen Knochenanreicherung analog Eiber et al.....	Seite 30
Abbildung 4	Gleason-Score der drei Patientengruppen.....	Seite 33
Abbildung 5	PSA-Werte der drei Gruppen vor der ersten Bildgebung.....	Seite 35
Abbildung 6	PSA-Werte der drei Patientengruppen vor der Follow-Up-Bildgebung.....	Seite 36
Abbildung 7	Prozentuale Verteilung der UBU-Lokalisationen in der ersten Bildgebung von Gruppe 1 - UBU ⁺ /MET ⁻	Seite 37
Abbildung 8	Injizierte Aktivität in den drei Patientengruppen.....	Seite 39
Abbildung 9	SUV _{mean} -Werte des Blutpools der drei Patientengruppen.....	Seite 39
Abbildung 10	Prozentuale Verteilung der UBU-Lokalisationen in der Follow-Up-Bildgebung Gruppe 1 - UBU ⁺ /MET ⁻	Seite 44
Abbildung 11	[¹⁸ F]PSMA-1007-PET/CT-Aufnahmen von Patient 1.....	Seite 45
Abbildung 12	[¹⁸ F]PSMA-1007-PET/CT-Aufnahmen von Patient 2.....	Seite 47
Abbildung 13	[¹⁸ F]PSMA-1007-PET/CT-Aufnahmen von Patient 3.....	Seite 48
Abbildung 14	Übersicht der Ergebnisse über die UBU- und Metastasenverteilung im Verlauf von der ersten Bildgebung zur Follow-Up-Bildgebung.....	Seite 50

Abkürzungsverzeichnis

PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membran-Antigen
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
CT	Computertomographie
UBU	Unspezifische fokale Knochenanreicherung
EB	erste Bildgebung
FU	Follow-Up-Bildgebung
SUV	standardized uptake value
ROI	Region of interest
VOI	Volume of interest
BPH	benigne Prostatahyperplasie
HE	Hounsfield-Einheiten
UICC	Union for international cancer control
ISUP	International Society of Urological Pathology
TOF	Time of flight
LOR	Line of response

1 Einleitung und wissenschaftliche Grundlagen

1.1 Das Prostatakarzinom

1.1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Im Jahr 2020 sind nach Einschätzung des Robert-Koch-Instituts 65.820 Männer in Deutschland neu an einem Prostatakarzinom erkrankt [1]. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 25,1 % aller 261.850 Krebsneuerkrankungen bei Männern [1]. Somit steht das Prostatakarzinom hinsichtlich der Erkrankungshäufigkeit noch vor dem Lungenkarzinom (13,0 %) und den Tumorerkrankungen des Darms (12,2 %) [1]. Im weltweiten Vergleich liegt das Prostatakarzinom mit 7,3 % auf dem vierten Platz aller Tumorentitäten für beide Geschlechter, nach dem weiblichen Brustkrebs (11,6 %), dem Lungenkrebs (12,4 %) und dem kolorektalen Karzinom (9,6 %) [2]. Die höchste Inzidenz des Prostatakarzinoms weltweit findet sich in den Vereinigten Staaten von Amerika (124,8/100.000), am häufigsten erkranken afroamerikanische Männer (185,4/100.000) [3].

Die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate in Deutschland zeigte sich von 1999 bis 2003 stetig steigend und war von 2003 bis 2021 rückläufig [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 71 Jahren, damit handelt es sich bei dem Prostatakarzinom überwiegend um eine Erkrankung des höheren Alters [1]. Vor dem Hintergrund des demographischen Wandels ist davon auszugehen, dass sich die Fallzahlen der über 60-jährigen in Deutschland bis zum Jahr 2050 auf etwa 28 Millionen verdoppeln werden [4]. Im Vergleich dazu liegt die Wahrscheinlichkeit, dass ein 35-jähriger in den nächsten 10 Jahren ein Prostatakarzinom entwickelt unter 0,1 %. Für einen 75-jährigen hingegen beträgt das entsprechende Risiko innerhalb von 10 Jahren etwa 5 % [1].

Als Todesursache nimmt das Prostatakarzinom mit einer Sterberate von 12,3 % den 2. Platz bei der männlichen Bevölkerung ein, dies entspricht in etwa 15.400 jährlichen Todesfällen in Deutschland und damit belegt es den Platz 4 aller Tumorerkrankungen in der Gesamtbevölkerung. Die standardisierte Sterberate im Jahr 2021 betrug 18,1 auf 100.000 Personen [1].

Das Robert-Koch-Institut zeigt für die Jahre 2019/2020 eine relative Überlebensrate von 91 % nach 5 Jahren und 89 % nach 10 Jahren auf [1]. Im Vergleich zu den Überlebensraten aller Krebsarten bei Männern, die nach 5 Jahren bei 62 % und nach 10 Jahren bei 57 % lagen, liegen die des Prostatakarzinoms somit deutlich höher [1].

Laut Bray et al. [2] zeigt sich eine ähnliche Entwicklung in vielen anderen westlichen Industrieländern, was möglicherweise auf die vermehrte Verwendung des prostata-spezifischen Antigens (PSA), als Früherkennungsuntersuchung zurückzuführen sein könnte. Dies geht auch aus dem World Cancer Report aus dem Jahre 2020 hervor [5]. Dieser zeigt, dass der Anstieg der Inzidenz des Prostatakarzinoms in Amerika zwischen 1980 und 2000 auf die Verbreitung des PSA-Screenings zurückzuführen ist [5]. Dieses Phänomen trat ebenfalls in Europa auf, aber ungefähr 10 Jahre später [5]. Allgemein lässt sich feststellen, dass die Häufigkeit frühzeitig erkannter Tumorstadien mit der Nutzung des Labormarkers PSA (auch Kallikrein-3 genannt) zunimmt [5]. Dabei handelt es sich jedoch nicht um einen tumorspezifischen Marker, da PSA auch von gesunden Drüsenausführungsgängen der Prostata produziert und dem Ejakulat beigemischt wird [5]. Auch wenn der PSA-Wert als Screening-Verfahren verwendet wird, so ist ein erhöhter PSA-Wert somit nicht unbedingt beweisend für ein Tumorleiden, da ein erhöhter PSA-Wert auch bei einer Entzündung der Prostata oder bei einer benignen Prostatahyperplasie erhöht sein kann [6]. Dennoch kann ein hoher PSA-Wert auf eine erhöhte Tumorlast hinweisend sein, insbesondere nach erfolgter Prostatektomie, wenn kein physiologischer Ursprung für messbare PSA-Werte vorliegt [7, 8]. Das Hauptanwendungsgebiet der PSA-Bestimmung liegt folglich nicht nur im Screening, sondern viel mehr in der Tumorverlaufskontrolle, zu Kontrolle des Therapieansprechens oder zur Diagnostik eines biochemischen Rezidivs [4].

Insgesamt liegt das Lebenszeitrisko von Männern in westlichen Industrieländern bei ca. 40 % ein Prostatakarzinom zu entwickeln, nur etwa 10 % entwickeln Symptome und nur 3 % versterben an den Folgen [9]. Vergleicht man diese Zahlen mit dem demographischen Wandel in Deutschland, so erkennt man, dass

die Häufigkeit der Erkrankung in den nächsten Jahren deutlich zunehmen wird [4].

1.1.2 Risikofaktoren

Nach den deutschen interdisziplinären S3-Leitlinien zum Prostatakarzinom sind die Ursachen für die Entstehung des Prostatakarzinoms im Wesentlichen unbekannt [4]. Es zeigt sich aber, dass das Alter der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung des Prostatakarzinoms ist [1]. Weiter zeigte sich, dass eine positive Familienanamnese Einfluss auf die Entwicklung eines Prostatakarzinoms hat [4]. Männer, deren Brüder und/ oder Väter an einem Prostatakarzinom erkrankt sind/ waren, weisen ein mehr als zweifach erhöhtes Lebenszeitrisko auf, selbst ein Prostatakarzinom zu entwickeln [4].

Weitere bedeutsame Faktoren sind ein junges Erkrankungsalter betroffener Angehöriger, ein höherer Grad der genetischen Übereinstimmung mit dem erkrankten Familienmitglied sowie eine steigende Anzahl individuell betroffener Familienmitglieder [4].

Ferlay et al. [10] konnten zudem zeigen, dass innerhalb Europas ein deutliches Nord-Süd-Gefälle hinsichtlich der Inzidenz des Prostatakarzinoms besteht. So beträgt die altersstandardisierte Inzidenz in Norwegen 157,3 Fälle pro 100.000 Männer, in Deutschland 94,4 Fälle pro 100.000 Männer und in Griechenland 76,0 Fälle pro 100.000 Männer [10].

1.1.3 Makroskopische Anatomie

Die Prostata (Vorsteherdrüse) gehört zu den akzessorischen männlichen Geschlechtsdrüsen und liegt mit ihrer Basis dem Harnblasenboden an. Sie wiegt durchschnittlich etwa 20 g und wird aufgrund ihrer Lagebeziehung bei operativen Zugängen von der Dammregion her als „vor der Blase liegend“ bezeichnet. Die Harnröhre durchquert die Drüse und wird in diesem Abschnitt als Pars prostatica bezeichnet. Histologisch besteht die Prostata aus glatter Muskulatur sowie 30–50 tubuloalveolären Drüsen. Diese münden über 12–20 Ausführungsgänge zusammen mit den Ductus ejaculatorii in die Pars prostatica der Urethra, genauer

am Verumontanum (Samenhügel). Neben der Prostata zählen die paarigen Glandulae vesiculosae (Samenbläschen) und die Glandulae bulbourethrales (Cowper-Drüsen) zu den akzessorischen Geschlechtsdrüsen des Mannes. Das etwa kastaniengroße Organ hat eine Breite von ca. 4 cm, eine Höhe von 2-3 cm und eine Dicke von 1-2 cm. Umgeben wird die Prostata von einer bindegewebigen Kapsel, die nicht die ganze Prostata umgibt, sondern freie Stellen an der Spitze der Prostata, ventral und lateral des Blasenhalses und an den einmündenden ejakulatorischen Gängen aufweist und der Faszia prostatae, die aus Kollagenfasern, elastischen Fasern und glatter Muskulatur besteht [11, 12]. Ihre Spitze reicht bis an das Diaphragma urogenitale, die dorsale Seite der Prostata liegt direkt der Ampulla recti an, durch die sie ca. 4 cm ab After digital palpiert werden kann. Nach kranial wird die Prostata durch den Musculus obturatorius internus, nach kaudal durch den Musculus levator ani begrenzt. Nach McNeal [11] lassen sich histologisch fünf Regionen innerhalb der Prostata differenzieren, die unmittelbar die Urethra umgeben und sich anhand dieser topographisch abgrenzen lassen. Die Urethra gliedert sich in einen proximalen und einen distalen Abschnitt, die durch einen abrupten, etwa 35° betragenden Knick getrennt werden, welcher mittig zwischen Blasen Hals und Apex prostatae lokalisiert ist. Bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (BPH) zeigt sich dieser Winkel typischerweise vergrößert [11]. Unmittelbar die Pars prostatica urethrae umgebend liegt die periurethrale Zone. Sie ist in das longitudinal verlaufende glatte Muskelgewebe des periurethralen Stromas eingebettet und enthält feinste Gangsysteme, die sich über die gesamte Länge des präprostatistischen Sphinkters erstrecken. Dieser Sphinkter umschließt das proximale Urethrasegment als muskuläre Hülle aus glatten Muskelfasern [11]. Lateral beidseits an die periurethrale Zone anschließend liegt die Transitionszone. Sie besteht aus zwei Lappen, deren Ausführungsgänge in die posterolaterale Wand der Urethra münden [11]. Die BPH entsteht überwiegend in dieser Region, wobei die Transitionszone den Hauptsitz der hyperplastischen Veränderungen darstellt. Seltener kann eine BPH in der peripheren Zone auftreten oder es kommt zum Einwandern hyperplastischer Knoten aus der Transitionszone in die periphere Zone [13, 14]. Dorsal der periurethralen und der

Transitionszone liegt die zentrale Zone. Sie wird von den Ductus ejaculatorii sowie dem utriculus prostaticus durchzogen und weist darüber hinaus eigene Gangsysteme auf. Mit einem Volumenanteil von etwa 25 % stellt sie die zweitgrößte Komponente der Prostatamasse dar. Morphologisch entspricht sie einem zylindrischen Gebilde, dessen Basis dem Blasengrund anliegt und dessen Spitze am Verumontanum endet [11]. Dorsal der zentralen Zone liegt die periphere Zone, die sowohl die zentrale als auch die Transitionszone flügelartig lateral umfasst und das distale Urethrasegment bis zur anterioren Zone posterior begrenzt. Mit einem Volumenanteil von etwa 70 % stellt sie die größte Komponente der Prostatamasse dar. Die enge topographische Beziehung zwischen peripherer und zentraler Zone manifestiert sich an ihrer gemeinsamen Grenze: Die proximalsten Gänge der peripheren Zone verlaufen parallel zu den lateralsten Gängen der zentralen Zone und sind lediglich durch ein schmales Stromaband voneinander getrennt [11, 14]. Ventral befindet sich die fünfte Zone der Prostata, die anteriore Zone. Diese ist komplett drüsenfrei und aus fibromuskulärem Stroma aufgebaut. Wichtig für die Diagnostik des Prostatakarzinoms ist, dass die periphere Zone die Prädilektionsstelle für das Prostatakarzinom ist, mit knapp 70 % aller diagnostizierter Karzinome, die zweithäufigste Stelle ist die Transitionszone mit knapp 25 % und die dritthäufigste Lokalisation ist die zentrale Zone mit 10 % [13, 14].

1.1.4 Staging und Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms

Das Staging des Prostatakarzinoms erfolgt nach der TNM-Klassifikation der „Union for international cancer control“ (UICC) und gilt ausschließlich für Adenokarzinome der Prostata [15]. Die lokale Tumorausdehnung wird durch die Kategorie „T“, der regionäre Lymphknotenstatus durch „N“ und Fernmetastasen durch „M“ beschrieben. Dabei wird die klinische Stadieneinteilung durch das Präfix „c“ gekennzeichnet, während die pathologische Stadieneinteilung mit dem Präfix „p“ angegeben wird [15].

In *Tabelle 1* ist die klinische Definition der jeweiligen T-Stadien des Prostatakarzinoms dargestellt. Zu beachten ist, dass ein histopathologisches

Stadium „pT1“ nicht möglich ist [15]. Aus klinischer Sicht ist ein „cT1“-Stadium möglich, wie in *Tabelle 1* erläutert. Ebenso ist zu berücksichtigen, dass im pathologischen Stadium pT2 in der aktuellen TNM-Klassifikation keine weitere Subklassifikation vorgenommen wird [15].

Tabelle 1: Klinische Klassifikation des Primärtumors nach UICC [15]

TX		Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0		Kein Anhalt für Primärtumor
T1		Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist
	T1a	Tumor zufälliger histologischer Befund („incidental carcinoma“) in 5 % oder weniger des resezierten Gewebes
	T1b	Tumor zufälliger histologischer Befund („incidental carcinoma“) in mehr als 5 % des resezierten Gewebes
	T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. wegen erhöhtem PSA), aber weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar
T2		Tumor begrenzt auf Prostata
	T2a	Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger
	T2b	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens
	T2c	Tumor in beiden Lappen
T3		Tumor durchbricht die Prostatakapsel
	T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung (einseitig oder beidseitig) eingeschlossen mikroskopisch nachweisbare Infiltration des Blasenhalses
	T3b	Tumor infiltriert die Samenblase(n)
T4		Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als die Samenblasen, z.B. Sphincter externus, Rektum, und/oder Levatormuskeln und/oder ist an Beckenwand fixiert

Pathologische Stadieneinteilung: pTNM

Die pathologische Stadien- und Risikoeinschätzung erfolgt anhand der histologischen Graduierung des bioptisch gesicherten Prostatakarzinoms auf Grundlage des Gleason-Scores. Diese ist Voraussetzung für die Einteilung nach der „International Society of Urological Pathology“ (ISUP) in die entsprechende Gruppe [16] sowie für die klinische Risikostratifizierung in Low-, Intermediate- und High-Risk-Konstellationen nach D’Amico et al. [17].

Tabelle 2: Histopathologische Klassifikation des Prostatakarzinoms nach ISUP [15, 16].

Histopathologische Klassifikation		
ISUP	Gleason-Score	Gleasonmuster
1	≤ 6	≤ 3+3
2	7a	3+4
3	7b	4+3
4	8	4+4
5	9-10	4+5, 5+4, 5+5

Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms nach UICC

Laut den aktuellen S3-Leitlinien [4] soll die UICC-Klassifikation [15] zur Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms verwendet werden, diese ist in *Tabelle 3* abgebildet.

Tabelle 3: Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms nach UICC [15].

Stadium I	T1, cT2a	N0	cM0
Stadium II	pT2, cT2b, cT2c	(c) N0	cM0
Stadium III	T3, T4	N0	cM0
Stadium IV	Jedes T	N1	cM0
	Jedes T	Jedes N	cM1

Auf diese Stadieneinteilung wird in allen klinischen Studien zurückgegriffen und von allen anderen Prostataleitlinien ebenfalls verwendet [4]. Als lokal begrenztes Prostatakarzinom werden alle Karzinome der Stadien T1-2, N0, M0 bezeichnet [4]. Als lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom werden alle Karzinome der Stadien T3-4, N0, M0 bezeichnet [4]. Sobald der Tumor eine Lymphknoten- oder eine Fernmetastase aufweist, fällt er in die Kategorie fortgeschrittenes, beziehungsweise metastasiertes Prostatakarzinom.

D'Amico et al. [17] teilten das lokal begrenzte Prostatakarzinom aufsteigend in Risikogruppen ein, je nach Wahrscheinlichkeit einer Rezidiventwicklung.

Tabelle 4: Risikogruppen nach D'Amico et al. [17].

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

1.2 Das PSMA-PET/CT

1.2.1 Grundlagen der PET/CT

1.2.1.1 Die Computertomographie

Die Computertomographie (CT) ist ein bildgebendes Verfahren bei der Röntgenstrahlung durch den Patienten gesendet wird, um transversale Schnittbilder des Körpers zu erzeugen. Während der Untersuchung rotieren Röntgenröhre und Detektorsystem kontinuierlich um den Patienten, der sich auf einer beweglichen Untersuchungsfläche durch die Gantry bewegt. Auf diese Weise können Schnittbilder mit unterschiedlichen Schichtdicken akquiriert werden. Die gemessenen Projektionen lassen sich mithilfe verschiedener Rekonstruktionsverfahren zu einem dreidimensionalen Datensatz weiterverarbeiten. Auf ihrem Weg durch den Körper wird die Röntgenstrahlung in Abhängigkeit von der Gewebeart – beispielsweise Muskel- oder Knochengewebe – unterschiedlich stark abgeschwächt. Die ringförmig angeordneten Detektoren registrieren die Intensität der abgeschwächten Strahlung und ermöglichen für jede Schichtposition die Berechnung des linearen Schwächungskoeffizienten μ . Diese Werte werden anschließend rechnergestützt in Graustufen umgewandelt und als tomographisches Bild des untersuchten Körperabschnitts dargestellt [18].

Die resultierenden Gewebedichten werden in Hounsfield-Einheiten (HE) ausgegeben [19]. Innerhalb dieser Skala ist Wasser definitionsgemäß als Referenzwert mit 0 HE festgelegt, während Luft mit -1000 HE den negativen Bezugspunkt darstellt [18, 19].

Die CT-Zahl berechnet sich anhand folgender Formel und in Abhängigkeit des Schwächungskoeffizient μ des zu untersuchenden Objekts [19].

$$CT - Zahl (\mu_{Objekt}) = \frac{1000 HE * (\mu_{Objekt} - \mu_{Wasser})}{\mu_{Wasser}}$$

In der folgenden *Tabelle 5* sind die einzelnen Dichtewerte der jeweiligen Gewebe im menschlichen Körper angegeben [19]:

Tabelle 5: Hounsfield-Einheiten der verschiedenen menschlichen Gewebe in der CT nach Hounsfield [19].

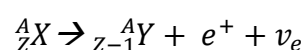
Medium	Dichtewerte in der CT in Hounsfield-Einheiten (HE)
Lunge	-500
Fett	-100-0
Wasser	0
Leber	40-60
FrISChe Blutung	70-90
Spongiosa	300
Kompakta	>1000

1.2.1.2 Der radioaktive Zerfall

Beim radioaktiven Zerfall wandelt sich der Atomkern eines instabilen Nuklids spontan unter Emission ionisierender Strahlung in einen anderen Kern um. Dabei kann ein anderes Element entstehen (z. B. bei α - oder β -Zerfall) oder ein anderer Zustand desselben Elements (z. B. bei γ -Zerfall). Diese Eigenschaft bezeichnet man als Radioaktivität, Nuklide mit dieser Eigenschaft als radioaktive Nuklide oder Radionuklide. Nuklide sind Atome bzw. Atomkerne, die durch eine definierte Anzahl von Protonen und Neutronen charakterisiert werden [20].

Für das weitere Verständnis wird im Folgenden der β^+ -Zerfall erläutert, der für die Positronen-Emissions-Tomographie von zentraler Bedeutung ist. Beim β^+ -Zerfall, wird im Kern des anfänglichen Radionuklids X ein überschüssiges Proton in ein Neutron umgewandelt, somit ändert sich seine Massenzahl nicht, aber die Ordnungszahl wird um 1 verringert und das Ausgangsnuklid wird nun als ${}_{Z-1}^AY$ bezeichnet [20, 21]. Im Rahmen dieser Umwandlung in einen energetisch günstigeren Zustand werden neben dem Neutron ein Positron (e^+) und ein Elektron-Neutrino (ν_e) emittiert. Die freiwerdende Zerfallsenergie verteilt sich auf das Positron und das Neutrino [20, 21].

Die folgende Formel beschreibt den β^+ -Zerfall [18]:



Das emittierte Positron wechselwirkt auf seinem Weg durch das umgebende Gewebe mit der Materie und verliert infolge zahlreicher Stöße kontinuierlich an kinetischer Energie. Aufgrund seiner der Elektronenladung entgegengesetzten Ladung kann es sich anschließend mit einem Elektron aus der Atomhülle verbinden. Diese Positron-Elektron-Verbindung vernichten sich in Ruhe. Bei dieser Vernichtung, die als Annihilation bezeichnet wird, wird die Ruhemasse beider Teilchen in Strahlungsenergie umgewandelt [20]. Elektron und Positron besitzen eine Ruheenergie von jeweils 0,511 MeV [20]. Die freiwerdende Energie äußert sich in der Entstehung von zwei γ -Quanten (Photonen). Aufgrund der Impulserhaltung werden sie in komplett entgegengesetzte Richtung vom Ort der Annihilation, entsprechend nahezu 180° ausgesandt [20]. Beide γ -Quanten besitzen eine Energie von 0,511 MeV und können mit Hilfe der ringförmig angeordneten Detektoren in der PET/CT registriert werden [20].

1.2.1.3 Die Positronen-Emissions-Tomographie

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein bildgebendes Verfahren der Nuklearmedizin, das sich den β^+ -Zerfall von künstlich erzeugten Radionukliden zunutze macht. Hierfür verwendet man spezifische Radiopharmaka, auch (Radio-)Tracer genannt [20]. Ein Radiopharmakon ist ein Arzneimittel, das ein Radionuklid enthält, welches an einen pharmakologischen Träger gebunden ist [18, 20].

In Abhängigkeit des zu untersuchenden Stoffwechselprozess oder einer Rezeptorexpression auf einer Zielzelle werden unterschiedliche Trägermoleküle verwendet, die sich in bestimmten Organen anreichern, an spezifischen Stoffwechselvorgängen teilnehmen oder an Rezeptoren gebunden werden [20]. Durch die vermehrte Anreicherung der Radiopharmaka an Zielstrukturen im Körper des Patienten entstehen hier wesentlich mehr β^+ -Zerfälle als bei der unspezifischen Ansammlung des Tracers im Körper des Patienten. Somit entstehen in der Umgebung der zu untersuchenden Regionen mehr γ -Quanten, welche mittels PET-Bildgebung detektiert und gemessen werden können.

Die Registrierung der γ -Quanten erfolgt durch paarweise verschaltete Detektoren, die ringförmig um den Patienten angeordnet sind. Dieses Messprinzip wird als Koinzidenzdetektion bezeichnet, da zwei gegenüberliegende Detektoren das nahezu zeitgleiche Eintreffen der zueinander gehörigen Photonen erfassen. Nur wenn beide Signale innerhalb eines sehr kurzen Zeitfensters, das sich typischerweise im Nanosekundenbereich befindet, registriert werden, wird das Ereignis als gültige Koinzidenz gewertet [18, 20].

Diese Detektoren verfügen über einen Verstärkungsmechanismus, der die Intensität der Photonen rechnerisch erhöht, um einen besseren Rückschluss auf die Verteilung zu treffen [20]. Aus der Annahme, dass die beiden Photonen aufgrund der Impulserhaltung annähernd in einem Winkel von 180° emittiert werden, kann entlang der Verbindungslinie zwischen den beiden Detektoren eine Ortsinformation gewonnen werden [20]. Diese Linie wird als „Line of Response“ (LOR) bezeichnet [20]. Moderne PET-Systeme nutzen zusätzlich die Information der Flugzeitdifferenz, auch „Time of Flight“ (TOF) genannt, der beiden Photonen [20]. Anhand dieser Zeitdifferenz lässt sich der Ort der Annihilation entlang der LOR näherungsweise eingrenzen [20].

Während der Untersuchung werden eine Vielzahl solcher Koinzidenzereignisse registriert. Aus der Gesamtheit dieser Daten erfolgt mittels mathematischer Rekonstruktionsverfahren die Berechnung der dreidimensionalen Aktivitätsverteilung im Patienten. Auf diese Weise kann näherungsweise auf den Ort der β^+ -Zerfälle in allen drei Raumebenen rückgeschlossen werden [20].

Aufgrund der Photonenabschwächung durch das umliegende Gewebe des Patienten muss für die kombinierte PET/CT-Bildgebung eine Schwächungskorrektur der PET-Daten anhand der CT-Daten erfolgen [20, 22]. Bei erfolgter Schwächungskorrektur ist eine Quantifizierung der absoluten Aktivitätsverteilung in dem Patienten möglich [20]. Für die Messung der Aktivitätsverteilung wird eine „region of interest“, auch ROI genannt gewählt oder ein Volumenelement, auch Voxel genannt, für eine dreidimensionale Messung im Patienten ausgewählt und anhand deren kann die lokale Aktivitätskonzentration in einem Voxel ermittelt werden [20]. Um die finale Aktivitätsverteilung im

Patienten zu ermitteln, wird die semiquantitative Methode des „standardized uptake value“, auch SUV genannt, verwendet [20].

Der SUV wird durch folgende Formel berechnen:

$$SUV(t) = \frac{c(t) * g}{A(t)}$$

Der SUV zum Zeitpunkt (t) berechnet sich anhand eines Produkts aus der Konzentration c der injizierten der Aktivität [Bq/g] und dem Körpergewicht g des Patienten in Gramm, dieses Produkt wird durch die injizierte Aktivität A [Bq] dividiert und so erhält man die dimensionslose Größe SUV zum Zeitpunkt t [23]

Durch die Verwendung geeigneter Software zur Auswertung der PET/CT-Bilddatensätze kann ein „volume of interest“, auch VOI genannt, an einer Lokalisation von Interesse im Patienten festgelegt werden. Sie dient der Bestimmung des SUV in dieser gewählten, dreidimensionalen Region im Patienten. Der SUV kann auf verschiedene Arten ermittelt werden, häufig verwendete SUV-Parameter sind der SUV_{max}, der SUV_{peak} und der SUV_{mean} [24].

Der SUV_{max} berechnet sich aus dem Voxel mit der höchsten Aktivitätsverteilung in einer gewählten VOI und stellt somit die höchstmögliche Aktivität in der VOI dar [24, 25]. Der SUV_{mean} berechnet sich aus der durchschnittlichen Aktivitätsverteilung in der gewählten VOI [24]. Der SUV_{peak} berechnet sich anhand aller Mittelwerte aller zugehörigen Voxel in einem zuvor definierten Volumen um das Voxel mit der höchsten Aktivitätskonzentration in der gewählten VOI [24]. In der folgenden *Abbildung 1* sind die drei Methoden zur SUV-Quantifizierung dargestellt [26].

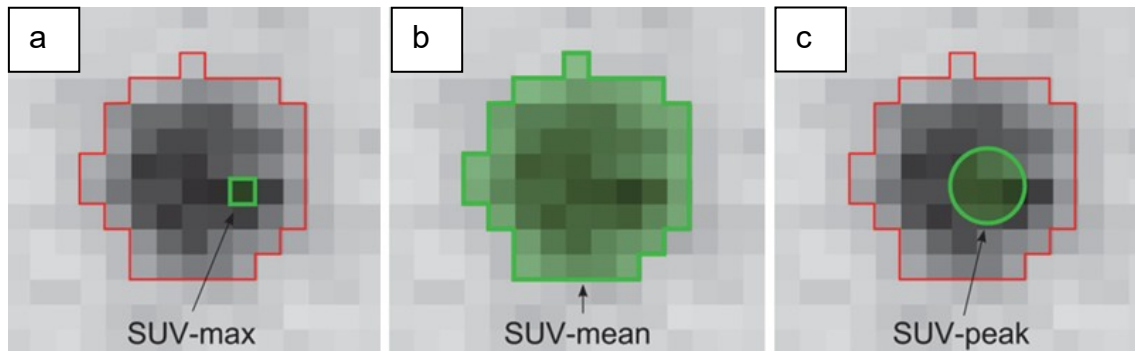


Abbildung 1: Methoden der Quantifizierung der SUV-Werte nach Rankine, L.J. [26]. Rot umrandet ist die gewählte VOI. Grün dargestellt sind die Voxel, die der Quantifizierung der SUV-Werte dienen. $a = SUV_{max}$, $b = SUV_{mean}$ und $c = SUV_{peak}$.

Diese PET-Bildgebung wird mit der Computertomographie kombiniert, um eine dreidimensionale Rekonstruktion der Bilddatensätze und der Aktivitätsverteilung im Patienten zu erstellen und somit einen Rückschluss auf den Ort und die Konzentration des verwendeten Tracers in dem Patienten zuzulassen [27, 28]. In *Abbildung 2* ist der schematische Aufbau einer PET/CT, modifiziert nach Reiser et al. [18] dargestellt.

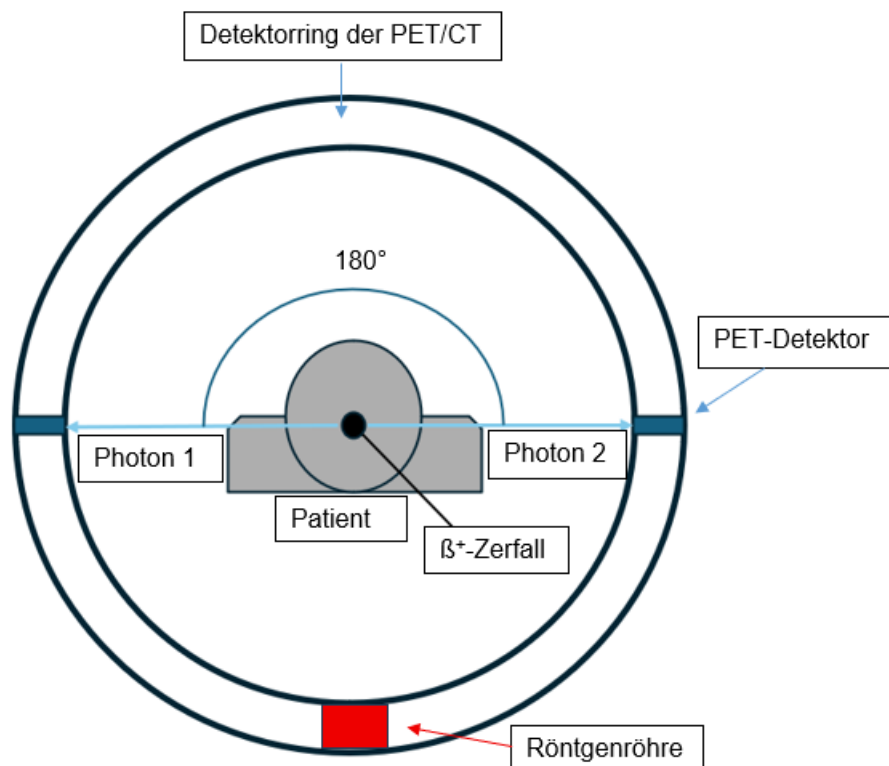


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Aufbaus einer PET/CT, modifiziert nach Reiser et al. [18].

1.2.1.4 Prostata-Spezifisches Membran-Antigen

Das Prostata-Spezifische-Membran-Antigen (PSMA) ist ein Typ-II-Membranprotein, das primär von Prostataepithelzellen, aber auch von anderen Geweben ausgebildet wird, wie zum Beispiel dem Epithel des Dünndarms [29]. Darüber hinaus wird PSMA vermehrt auf den neu gebildeten Gefäßen solider Tumoren exprimiert, wohingegen eine Expression auf neovaskularisierten Gefäßen nicht maligner Gewebe nicht beobachtet wird [30].

Ein weiterer Grund für eine steigende PSMA-Verteilung auf Zelloberflächen könnte nach Wright et al. [31] auch ein Androgenmangel sein. Auffällig ist aber, dass das Prostatakarzinom und dessen Metastasen dieses Membranprotein 100-1000-fach überexprimieren und diese PSMA-Expression im Verlauf der Erkrankung weiter zunehmen kann [29, 32, 33].

Diese Eigenschaft macht das PSMA zu einem sehr guten Ziel für Radioliganden in der PET/CT-Bildgebung [34]. Nachdem der Ligand an das PSMA bindet, wird der Ligand in die Zielzelle aufgenommen und dort gespeichert, was zu einer hohen Traceraufnahme in der Zielzelle, in diesem Fall der Tumorzelle führt [35]. Dies führt zu einer hohen Traceranreicherung in PSMA-exprimierenden Tumorzellen und ermöglicht deren sensitive Detektion mittels moderner PSMA-basierter Radiopharmaka.

1.2.1.5 Radiopharmaka in der PSMA-PET/CT

Für die nicht invasive Darstellung der PSMA-Expression mittels PET stehen derzeit verschiedene Radiopharmaka zur Verfügung, welche entweder mit ^{68}Ga (z.B. [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 [36]) oder ^{18}F (z.B. [^{18}F]PSMA-1007 [36]) markiert sind. Hauptsächlich werden PSMA gerichtete PET-Tracer für die Diagnostik des Prostata-Karzinoms, hier insbesondere für das initiale Staging bei Hoch-Risiko-Patienten, jedoch auch bei Patienten mit einem biochemischen Rezidiv oder zur Planung der Radioliganden Therapie verwendet [4, 36].

⁶⁸Ga-markierte Radiopharmaka

⁶⁸Ga-markierter PSMA-Liganden sind die am häufigsten verwendeten Radiopharmaka zur Prostatakarzinom-Diagnostik in der Hybridbildgebung [36]. Die Anwendung von ⁶⁸Ga-markierter Tracer limitiert jedoch inhärent die Verwendung bei größeren Patientenmengen, da für die Herstellung von [⁶⁸Ga]-gelabelter Tracer vorwiegend ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga-Generator benötigt werden, welche jedoch nur 1,85 GBq pro Elution erzeugen kann [37], was lediglich für bis zu 4 Patienten pro Synthese ausreicht. Die Herstellung von ⁶⁸Ga kann neben dem klassischen ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga-Generator auch zyklotronbasiert über die Protonenbestrahlung angereicherter ⁶⁸Zn-Targets erfolgen, was prinzipiell eine skalierbare Produktion mit hoher Aktivität und Radionuklidreinheit ermöglicht, jedoch noch nicht regelhaft zur Verfügung steht [38].

Auch ist die Anwendung von ⁶⁸Ga-markierter Tracer aufgrund der kurzen Halbwertszeit von ca. 68 Minuten limitiert [37]. Somit müsste für die Untersuchung von mehreren Patienten an einem Tag deutlich mehr Elutionen an ⁶⁸Ga erfolgen, um den klinischen Routinebetrieb mit ⁶⁸Ga-markierten Tracer zu gewährleisten [37].

Der am meisten verwendete ⁶⁸Ga-markierte PSMA-Tracer [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 wird überwiegend renal, über Nieren, Ureteren und Harnblase eliminiert [36, 39-41]. Die daraus resultierende hohe Urinaktivität im kleinen Becken kann die Befundung insbesondere in der Lokalrezidivdiagnostik sowie bei der Detektion lokoregionärer Lymphknotenmetastasen erheblich erschweren [36, 39-41]. Aus diesem Grund ist [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 in dieser anatomischen Region nicht optimal geeignet [36, 39-41].

[¹⁸F]PSMA-1007

Der Tracer [¹⁸F]PSMA-1007 wurde aus der chemischen Grundstruktur des PSMA-11 weiterentwickelt [37]. Hierfür ist der Chelatorkomplex durch eine Fluornicotinsäure ersetzt und weitere hydrophile Gruppen eingebracht worden,

damit das radioaktive ^{18}F kovalent an die neue Säuregruppe binden kann, ohne dass die Pharmakophorbindung verändert wird [37].

Im Gegensatz zu ^{68}Ga]Ga-PSMA-11 wird ^{18}F]PSMA-1007 regelhaft zyklotronbasiert hergestellt werden, eine kosteneffizientere, insbesondere skalierbare Produktion ermöglicht [36, 37]. ^{18}F]PSMA-1007 hat eine deutlich längere Halbwertszeit (110 Minuten) im Vergleich zu den 68 Minuten von ^{68}Ga]Ga-PSMA-11 [37]. Diese Eigenschaften ermöglichen eine höhere Produktionsausbeute in der Herstellung, resultierend in einer höheren Anzahl an möglichen Untersuchungen und einen logistischen Vorteil für den Transport [37].

^{18}F]PSMA-1007 wird überwiegend hepatobilär eliminiert und dies macht diesen Tracer, in Bezug auf die Diagnostik eines Lokalrezidivs oder das lokoregionäre Staging von suspekten Lymphknoten im Becken, im Vergleich zum ^{68}Ga]Ga-PSMA-11 genauer [36, 39-41]. Aktuelle Studien zeigen jedoch, dass bei der Verwendung von ^{18}F]PSMA-1007 im Vergleich zu ^{68}Ga -gelabelter Tracer vermehrt unspezifische fokale Knochenanreicherungen (UBU) auftreten können [36, 42-44].

UBU sind fokale Traceranreicherungen im Knochen, die kein morphologisches Korrelat in der korrespondierenden morphologischen Bildgebung wie der Computertomographie aufweisen [43, 44]. Die Prävalenz von UBU ist bei der Verwendung von ^{18}F]PSMA-1007 deutlich höher als bei der Verwendung von ^{68}Ga]Ga-PSMA-11 und können bei der Befundung bzw. der Bildauswertung von PSMA-PET-Untersuchungen zu falsch positiven Befunden führen, bzw. die diagnostische Sicherheit der befundenden Ärzte negativ beeinflussen [36]. UBU treten oft multifokal auf, so dass eine histologische Sicherung eines jeglichen Befundes nicht möglich ist [42]. Somit ist es von großem Interesse die Natur und das Verhalten einer UBU zu analysieren.

Vor diesem Hintergrund besteht ein erhebliches Interesse daran, die Natur und das Verlaufsmuster von UBU systematisch zu untersuchen. Eiber et al. [43] haben einen Algorithmus für eine standardisierte Befundung und für die Beurteilung von UBU ausgearbeitet. Dennoch existieren bislang keine

gesicherten Erkenntnisse darüber, wie sich UBU im weiteren Krankheitsverlauf verhalten oder ob sie sich im Verlauf zu ossären Metastasen entwickeln können.

Angesichts steigender Patientenzahlen infolge des demographischen Wandels in Deutschland [4], voraussichtlich steigende Verwendung von [^{18}F]PSMA-1007 als Tracer in der Hybridbildgebung, aufgrund seiner logistischen und diagnostischen Vorteile [36] sowie die aktuellen Änderungen in der S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom in Deutschland („Soll“-Empfehlung zur PSMA-PET/CT bei Patienten mit initial hohem Risikoprofil [4] und „Soll“-Empfehlung zur PSMA-PET/CT bei biochemischem Rezidiv nach primär kurativer Therapie [4]), ist von einem weiteren Anstieg der Untersuchungszahlen auszugehen und damit zu einem Anstieg von UBU-Funden in der [^{18}F]PSMA-1007-PET/CT-Bildgebung auszugehen.

Zur Reduktion der diagnostischen Unsicherheit wurde im Rahmen der vorliegenden Dissertationsarbeit ein Patientenkollektiv mit Prostatakarzinom untersucht, das mehrere [^{18}F]PSMA-1007-PET/CT-Untersuchungen am Universitätsklinikum Tübingen erhalten hatte. Ziel war es, das Verhalten von UBU im zeitlichen Verlauf der Erkrankung systematisch zu analysieren und gegebenenfalls voraussagen zu können.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Dissertation basiert auf einer retrospektiven, monozentrischen Beobachtungsstudie, die im Departement für Radiologie und Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Tübingen durchgeführt wurde. Die Durchführung der Studie erfolgte nach Genehmigung durch die lokale Ethikkommission (Projektnummer: 064/2013B01) und unter Einhaltung der ethischen Richtlinien der Deklaration von Helsinki. Die Datenerfassung fand von Mai 2018 bis März 2021 statt. Die Ergebnisse dieser Studie sind im Manuskript „Focal Unspecific Bone Uptake on [¹⁸F]PSMA-1007 PET: Evaluation Analog PROMISE Criteria and Validation via PET/CT Follow-Up“ von Benecke et al. im Jahr 2024 im Journal Diagnostics publiziert worden [45].

Ziel dieser Arbeit war die Analyse der oben genannten UBU, im Sinne von unklaren fokalen Knochenanreicherungen in der [¹⁸F]PSMA-1007-PET-Bildgebung bei Patienten mit histologisch gesichertem Prostatakarzinom, welche kein eindeutiges morphologisches Korrelat in der CT aufweisen.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit, wurde der von Eiber et al. [43] empfohlene Algorithmus zur Klassifikation einer UBU angewendet. Der Fokus lag hierbei auf der möglichen Charakterisierung dieser UBU und das potenzielle Progressionsrisiko zu ossären Metastasen im Verlauf zu beurteilen. Hierfür wurden die patienten- und tumorbezogenen Parameter sowie die bildgebungsrelevanten Parameter erfasst, die Parameter der UBU in der ersten Bildgebung (EB) und der Follow-Up-Bildgebung (FU) miteinander verglichen und der Krankheitsverlauf der einzelnen Patienten untersucht.

2.2 Patientenkollektiv

Ausgehend von initial 133 untersuchten Patienten wurden nach Anwendung vordefinierter Einschluss- und Ausschlusskriterien insgesamt 99 Patienten in die Auswertung eingeschlossen.

Eingeschlossen wurden Patienten mit histologisch gesichertem Prostatakarzinom, die mindestens zwei [¹⁸F]PSMA-1007-PET/CT-Untersuchungen zwischen Mai 2018 bis März 2021 erhalten hatten, die jeweils nach einem nahezu identischen, standardisierten Bildgebungsprotokoll durchgeführt worden waren.

Patienten wurden aktiv ausgeschlossen,

- wenn wesentliche klinische Angaben zum Krankheitsverlauf fehlten, beispielsweise PSA-Verlaufswerte oder der Gleason-Score.
- wenn Patienten eine Begleiterkrankungen hatten, die einen potenziellen Einfluss auf die Bildauswertung haben könnten, wie etwa Morbus Paget oder Zustand nach einer Milzentfernung.
- wenn eine Radioligandentherapie mit [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA bereits durchgeführt wurde.

Nach Anwendung dieser Kriterien verblieben 99 Patienten für die Analyse. Bei Patienten, bei denen bereits in der ersten Bildgebung morphologisch gesicherte ossäre Metastasen nachgewiesen worden waren, wurden ebenfalls sämtliche Daten und Parameter erfasst, es erfolgte jedoch keine gezielte Verlaufskontrolle dieser ossären Metastasen. Hierauf wird im Folgenden noch Bezug genommen.

2.2.1 Erhobene Parameter

Die erhobenen Daten umfassten patienten- und tumorbezogene und bildgebungsrelevante Parameter. Diese Daten sind in *Tabelle 6* dargestellt.

Patientenbezogene Parameter waren:

- Alter,
- initialer PSA-Wert,
- PSA-Verläufe (δ),
- Komorbiditäten.

Hier ist zu beachten, dass für die Bestimmung des PSA-Verlaufs die Differenz ($\Delta = \delta$) zwischen dem PSA-Wert vor der ersten Bildgebung und dem PSA-Wert vor der Follow-Up-Bildgebung erhoben wurde.

Tumorbezogene Parameter wurden aus den digitalen klinischen Patientenakten in unserer Institution gewonnen und waren:

- Gleason-Score,
- T-Stadium
- ossäre Metastasierung

Die bildgebungsrelevanten Parameter waren:

- die applizierte Aktivität der Tracer,
- die Uptake-Zeit,
- Zeitpunkt der Untersuchung,
- Abstand zwischen EB und FU,
- verschiedene SUV-Werte: Die SUV_{mean} -Werte der Referenzorgane Blutpool, Milz und Speicheldrüse und die SUV_{peak} -Werte sämtlicher Knochenanreicherungen und der zugehörige miPSMA-Score, klassifiziert nach den PROMISE-Kriterien von Eiber et al. [43] sowie die CT-morphologischen Charakteristika aller fokalen Knochenanreicherungen.

Diese umfassende Datenerhebung diente der detaillierten Charakterisierung des Patientenkollektivs und ermöglichte eine differenzierte Analyse im Hinblick auf die diagnostische, prognostische und klinische Relevanz von UBU.

Tabelle 6: Übersicht über die erhobenen Parameter.

Erhobene Parameter	Zugehörige Variablen
patientenbezogene Parameter	Alter Initialer PSA-Wert PSA-Verlauf (δ) Begleiterkrankungen
tumorbezogene Parameter	Gleason-Score T-Status Feststellung der ossären Metastasierung
bildgebungsrelevante Parameter	Injizierte Tracerdosis Tracer Uptake-Zeit Datum der Untersuchung Abstand zwischen EB und FU SUV _{mean} -Werte der Referenzorgane SUV _{peak} -Werte der Knochenanreicherungen miPSMA-Score der Knochenanreicherung CT-Bildmorphologie der Knochenanreicherung

2.3 PET/CT-Bildakquisition

Der verwendete Radiotracer [¹⁸F]PSMA-1007 wurde auf einem GE TRACERlab MX-Synthesemodul (GE Medical Systems, Lüttich, Belgien) synthetisiert. Als Ausgangsmaterialien zur Synthese kam Material der Firma ABX GmbH (Radeberg, Deutschland) zum Einsatz.

Die applizierte Aktivität wurde gewichtsadaptiert auf eine Dosis von etwa 3 MBq pro Kilogramm Körpergewicht angepasst. Die Zeitspanne zwischen Tracerapplikation und Beginn der Bildakquisition betrug bei allen untersuchten Patienten zwischen 60-90 min.

Die Akquisition der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) Daten wurde bei allen Patienten an einem Biograph mCT® PET/CT-Scanner (Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) durchgeführt.

Die PET-Daten wurden standardisiert von der Schädelbasis bis zum mittleren Oberschenkel akquiriert und umfassten sechs bis acht Bettpositionen mit jeweils zwei Minuten Akquisitionszeit pro Position. Die Rekonstruktion der PET-Daten erfolgte mittels eines dreidimensionalen Ordered-Subset-Expectation-Maximization-Algorithmus (3D-OSEM) mit zwei Iterationen und 21 Subsets. Zusätzlich wurden ein gaußscher Glättungsfilter von 2,0 mm, eine Matrixgröße von 400 × 400 sowie eine Schichtdicke von 2,0 mm verwendet, um eine hohe räumliche Auflösung zu gewährleisten.

Lagen keine Kontraindikationen vor, wurde ergänzend eine kontrastmittelgestützte diagnostische CT durchgeführt. Hierfür wurden 90-120 mL Ultravist® 370 (Bayer, Leverkusen, Deutschland) intravenös appliziert.

Die Ko-Registrierung der PET- und CT-Daten und die Bildauswertung erfolgten mit der Software syngo.via (Version 8.2, Siemens Healthineers).

2.4 Qualitätssicherung

Zur Sicherstellung der Datenqualität und zur Minimierung interindividueller Befundungsvariabilität erfolgte die Auswahl, Klassifikation und Dokumentation der UBU und der gegebenenfalls vorkommenden, korrespondierenden CT-morphologischen Läsionen in einem standardisierten, zweistufigen Verfahren.

Die initiale Befundung wurde durch Jonas-Alexander Benecke durchgeführt und anschließend durch den Mitbetreuer der Dissertation, Dr. med. Jonas Vogel kontrolliert. Bei unklaren oder diskrepanten Befunden erfolgte eine abschließende Beurteilung im Konsens mit Prof. Dr. med. Christian la Fougère.

2.5 Bildauswertung und Definition der fokalen unspezifischen Knochenanreicherungen

Die Analyse der unspezifischen Knochenanreicherungen erfolgte anhand der $[^{18}\text{F}]\text{PSMA-1007-PET}$ -Daten, der fusionierten PET/CT Bilddaten und der CT-Daten. In der PET identifizierte, fokale Knochenanreicherungen wurden systematisch mit den entsprechenden CT-Schnittbildern korreliert, um potenzielle morphologische Veränderungen, beispielweise Mehrsklerosierung oder osteolytische Läsionen zu identifizieren.

Die Auswertung der $[^{18}\text{F}]\text{PSMA-1007-PET/CT}$ -Daten erfolgte nach dem Algorithmus der Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation – PROMISE [43].

2.5.1 Standardisierte Auswertung der ersten Bildgebung

Zur Standardisierung der quantitativen Analyse analog Eiber et al. [43], wurden zunächst die SUV_{mean} -Werte in den drei definierten Referenzorganen (Aorta, Milz und Speicheldrüse) bestimmt. Zur Bestimmung der SUV_{mean} -Werte wurde hierfür jeweils eine „region of interest“ (ROI), im Aortenbogen zur Bestimmung des Blutpools (ROI-Durchmesser 2 cm), im Milzparenchym (ROI-Durchmesser 3 cm) sowie in der Speicheldrüse (ROI-Durchmesser 1,5 cm) platziert. Diese drei Referenzorgane stellen die Bezugsgrößen da, anhand der ein Score, der sogenannte miPSMA-Score [43] zur Einteilung fokaler Knochenanreicherungen ermittelt wird.

Um jede fokale Knochenanreicherung wurde ein „volume of interest“ (VOI) mit einem Durchmesser von 2 cm platziert und der SUV_{peak} -Wert als Maß für die Höhe der fokalen Knochenanreicherung zu bestimmen. Die SUV_{peak} -Werte der jeweiligen, fokalen Knochenanreicherung wurden anschließend in Relation zu den SUV_{mean} -Werten der Referenzorganen gesetzt, um eine standardisierte Einordnung entsprechend des miPSMA-Scores [43] vorzunehmen.

Die Einteilung erfolgte wie folgt nach Eiber et al. [43]:

- Lag der SUV_{peak} -Wert unterhalb des SUV_{mean} -Wertes des Blutpools, wurde ein miPSMA-Score von 0 vergeben.
- Lag der SUV_{peak} -Wert zwischen den SUV_{mean} -Werten des Blutpools und der Milz, wurde ein miPSMA-Score von 1 vergeben.
- Lag der SUV_{peak} -Wert zwischen den SUV_{mean} -Werten der Milz und der Speicheldrüse, wurde ein miPSMA-Score von 2 vergeben.
- Überschritt der SUV_{peak} -Wert den SUV_{mean} -Wert der Speicheldrüse, wurde ein miPSMA-Score von 3 vergeben.

Tabelle 7: Erhebung des miPSMA-Score nach Eiber et al. [42].

Erhebung des miPSMA-Score der fokalen Knochenanreicherungen		
miPSMA-Score	Bewertung der PSMA-Expression der Knochenanreicherung	Höhe des Uptakes der Knochenanreicherung
0	keine	Unter Blutpool
1	niedrig	Höher oder gleich zum Blutpool und niedriger als Milzuptake
2	moderat	Höher oder gleich zum Milzuptake und niedriger als Speicheldrüsenuptake
3	hoch	Höher oder gleich zum Speicheldrüsenuptake

Zeigte sich in der CT, an einer fokalen Knochenanreicherung eine benigne Läsion oder eine „nicht prostatakarzinomtypische“ Läsion, so musste der miPSMA-Score der zugehörigen fokalen Knochenanreicherung oberhalb des SUV_{mean} -Wertes der Speicheldrüse liegen, damit die Läsion als ossäre Metastase gewertet wurde.

Zeigte die fokale Knochenanreicherung kein Korrelat in der CT wurden sie als Metastase gewertet, wenn entweder der SUV_{peak} -Wert einer singulären Knochenanreicherung oberhalb des SUV_{mean} -Wertes der Speicheldrüse lag oder

der SUV_{peak} -Wert mehrerer Knochenanreicherungen jeweils oberhalb des SUV_{mean} -Wertes des Milzparenchym lag.

Fiel in der CT ein auffälliges Korrelat an einer fokalen Knochenanreicherung auf, das jedoch nicht primär metastasensuspekt war, so musste der miPSMA-Score dieser fokalen Knochenanreicherung oberhalb des Milzparenchyms liegen, um als metastasensuspekt gewertet zu werden.

Zeigte sich in der CT eine morphologisch metastasensuspekte Läsion, so reichte hier ein SUV_{peak} -Wert oberhalb des Blutpools, um diese als Metastase zu werten.

Konnte eine fokale Knochenanreicherung anhand dieses Schemas nicht direkt als benigne oder maligne identifiziert werden, so wurde die fokale Knochenanreicherung als UBU definiert [43].

Der Bewertungsalgorithmus der Knochenanreicherung in Kombination mit der CT-Morphologie nach Eiber et al. [43] ist in *Abbildung 3* dargestellt.

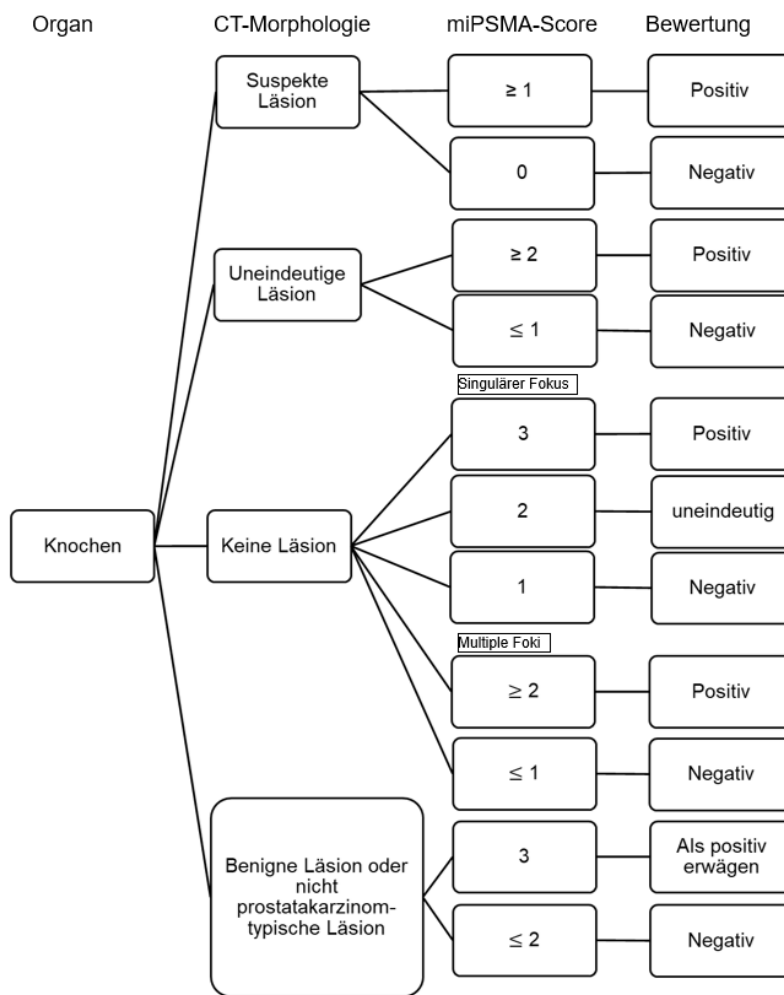


Abbildung 3: Schema zur Einordnung und Bewertung einer fokalen Knochenanreicherung analog Eiber et al. [43]. Eine „positive“ Bewertung ist gleichzusetzen mit der Bewertung als ossäre Metastase.

Um die Patienten nach der Datenerhebung gezielt miteinander vergleichen zu können, wurden aus dem Ausgangskollektiv drei Untergruppen gebildet. Auf diese Untergruppen wird unter Kapitel 2.6 *Gruppeneinteilung* Bezug genommen.

2.5.2 Auswertung der Follow-Up-Bildgebung

Die Datenerhebung der UBU in der FU erfolgte durch den direkten Vergleich der FU mit den [^{18}F]PSMA-1007-PET/CT-Aufnahmen der ersten Bildgebung. Hierfür wurden die EB und die FU des jeweiligen Patienten parallel in der Auswertungssoftware geöffnet und identische anatomische Regionen gezielt angesteuert, um die vorangegangene UBU eindeutig in der FU zuordnen zu können. Für jede neue fokale Knochenanreicherung wurde in der FU der

jeweilige SUV_{peak} -Wert erhoben. Jede UBU aus der EB wurde in der FU aufgesucht, der SUV_{peak} -Wert der UBU bestimmt und mit dem Ausgangswert verglichen. Darüber hinaus wurde die CT-Morphologie jeder Läsion bewertet, um morphologische Korrelate wie Sklerosierungen oder osteolytische Veränderungen zu erfassen und anhand des PROMISE-Bewertungsalgorithmus [43] eingeordnet.

Eine UBU aus der EB wurde in der FU als ossäre Metastase gewertet, wenn mindestens eines der von Eiber et al. [43] gegebenen Kriterien erfüllt wurde. Ein signifikanter Anstieg des SUV_{peak} -Wertes einer singulären fokalen Knochenanreicherung über den SUV_{mean} der Speicheldrüse, ein signifikanter Anstieg der SUV_{peak} -Werte jeder Knochenanreicherung bei multifokalem Auftreten jeweils über den SUV_{mean} -Wert der Milz, sowie neu aufgetretene CT-morphologische Veränderungen, wie Mehrsklerosierung oder Osteolysen [43].

2.6 Gruppeneinteilung

Zur gezielten Analyse des Verlaufs einer UBU wurden die Patienten anhand der ersten $[^{18}F]$ PSMA-1007-PET/CT-Bildgebung in drei Gruppen eingeteilt. Gruppe 1 bestand aus Patienten mit UBU, die kein Kriterium für eine ossäre Metastase erfüllten ($n = 56$; UBU^+/MET^-), Gruppe 2 bestand aus Patienten ohne fokale Knochenanreicherung und ohne Nachweis von ossären Metastasen ($n = 24$; UBU^-/MET^-) und Gruppe 3 bestand aus Patienten mit CT-morphologisch eindeutig gesicherten ossären Metastasen ($n = 19$; UBU^+/MET^+). Eine detaillierte Darstellung der Läsionsverteilung, der SUV_{peak} -Werte und der Verlaufsanalysen erfolgt unter *Kapitel 3 - Ergebnisse*.

2.7 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der Software R (Version 4.4.1, Open Source) sowie Microsoft Excel (Version 2405, Microsoft®). Zunächst wurden alle erhobenen Daten auf Normalverteilung und Varianzhomogenität überprüft. Bei Abweichungen von der Normalverteilung kam die Yeo-Johnson-Transformation zum Einsatz, um die Vergleichbarkeit der Datensätze zu gewährleisten.

Zur Analyse von Gruppenunterschieden wurde eine einfaktorielle Varianzanalyse, sogenannte ANOVA durchgeführt. Ein p -Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen. Zur Kontrolle des α -Fehlers bei multiplen Vergleichen wurde zusätzlich die Bonferroni-Korrektur angewendet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkohorte

In die vorliegende Datenanalyse wurden von potenziell 133 Patienten insgesamt 99 Patienten zur Auswertung eingeschlossen. Das mittlere Alter der Patienten betrug 69 ± 7 Jahre. Basierend auf der ersten [^{18}F]PSMA-1007-PET/CT-Bildgebung erfolgte die Einteilung in drei Gruppen.

Gruppe 1 - UBU⁺/MET⁻: Bei insgesamt 56 Patienten wurden UBU, jedoch keine ossären Metastasen nachgewiesen.

Gruppe 2 - UBU⁻/MET⁻: Bei insgesamt 24 Patienten wurden weder UBU noch ossären Metastasen nachgewiesen.

Gruppe 3 - UBU⁺/MET⁺: Bei insgesamt 19 Patienten wurden neben UBU auch zusätzliche ossäre Metastasen bildmorphologisch identifiziert.

Da definitionsgemäß in Gruppe 2 Patienten ohne fokale ossäre Traceranreicherung (UBU⁻/MET⁻) zusammengefasst sind, werden in der später folgenden Analyse der Bildauswertung nur die detaillierten Ergebnisse aus Gruppe 1 und Gruppe 3 präsentiert.

Die einzelnen Patientengruppen unterschieden sich nicht in Bezug auf ihr Alter oder Gleason Score (siehe *Abbildung 4*).

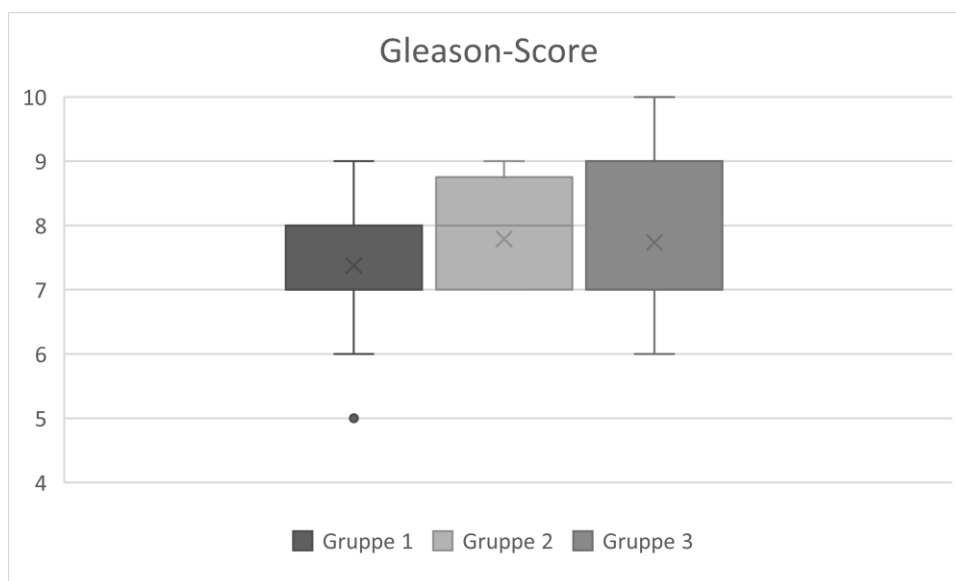


Abbildung 4: Gleason-Score der drei Patientengruppen.

Eine deskriptive Darstellung der klinischen Parameter ist in *Tabelle 8* aufgelistet.

Tabelle 8: Klinische Parameter der drei Patientengruppen.

	Gruppe 1 (<i>n</i> = 56) UBU ⁺ /MET ⁻	Gruppe 2 (<i>n</i> = 24) UBU ⁻ /MET ⁻	Gruppe 3 (<i>n</i> = 19) UBU ⁺ /MET ⁺
Alter [Jahren]	70 (± 6,2)	66 (± 9,2)	69 (± 7,0)
Gleason-Score			
5	3	-	-
6	3	-	1
7	7	-	1
7a	8	1	5
7b	14	10	3
8	12	7	4
9	9	6	4
10	-	-	1
PSA-Wert [ng/ml]			
Vor erster Bildgebung	3,9 (± 8,2)	1,6 (± 1,8) *	5,4 (± 6,6) *
Vor Follow-Up- Bildgebung	6,8 (± 25,7)	6,0 (± 19,9)	21,2 (± 57,4)

(*) = *p* < 0,05.

PSA-Werte vor der ersten Bildgebung

Zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung waren die PSA-Werte in Gruppe 3 (UBU⁺/MET⁺) am höchsten, gefolgt von Gruppe 1 (UBU⁺/MET⁻), die niedrigsten initialen PSA-Werte wies Gruppe 2 (UBU⁻/MET⁻) auf. Die Anova nach der durchgeführten Yeo-Johnson-Transformation zeigte einen signifikanten Gruppenunterschied ($p < 0,05$). Um die spezifischen Unterschiede zwischen den drei Gruppen zu identifizieren, wurden Nachvergleiche mit gepoolten zweiseitigen t -Tests mit Bonferroni-Korrektur durchgeführt. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 2 und Gruppe 3 ($p < 0,05$), (siehe *Abbildung 5*). Die Vergleiche von Gruppe 1 zu den beiden anderen Gruppen ergaben keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$).

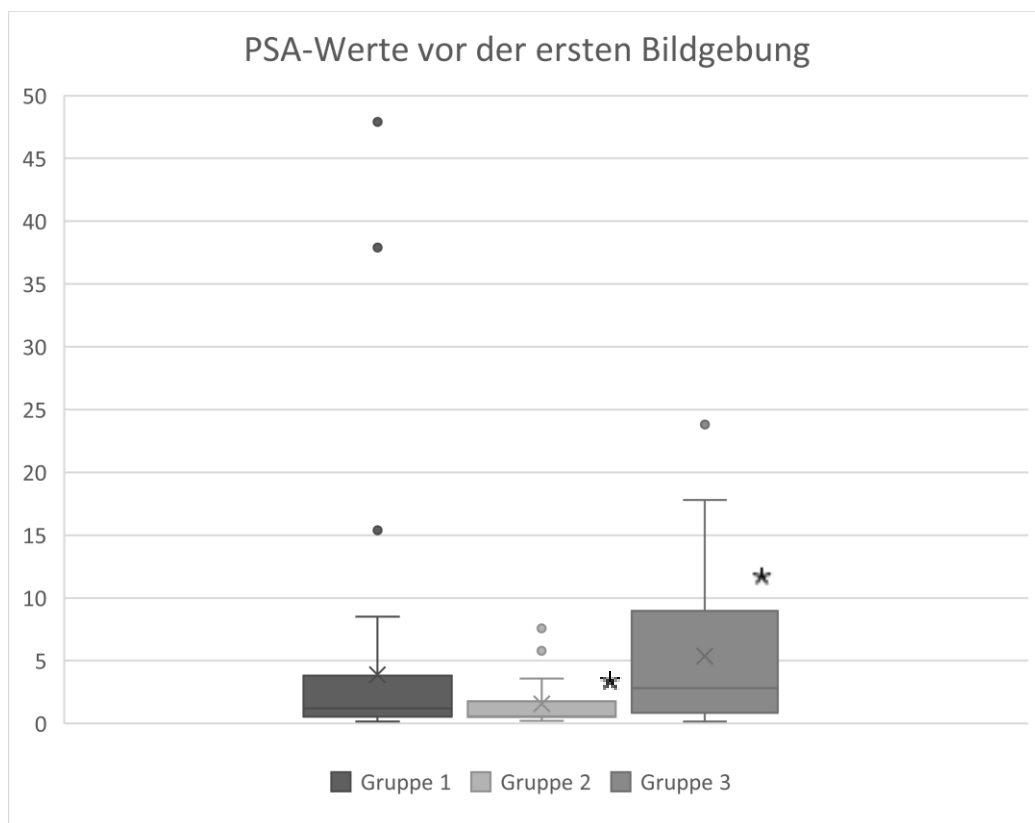


Abbildung 5: PSA-Werte der drei Gruppen vor der ersten Bildgebung. (*) = $p < 0,05$.

PSA-Werte vor Follow-Up-Bildgebung

In Bezug auf die PSA-Werte der 3 Gruppen vor der Follow-Up-Bildgebung konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden ($p > 0,05$).

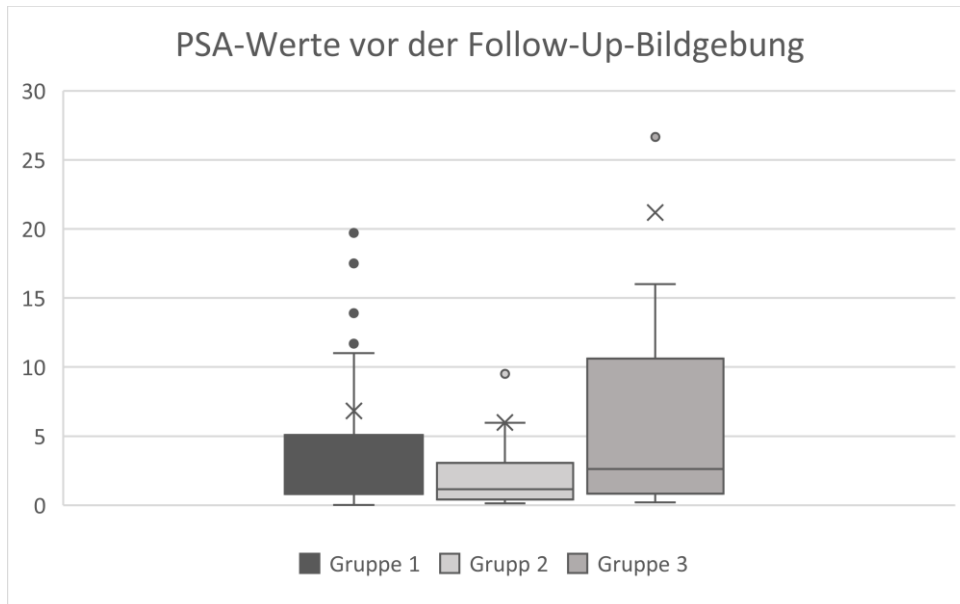


Abbildung 6: PSA-Werte der drei Patientengruppen vor der Follow-Up-Bildgebung. In dieser Abbildung werden vier Ausreißer zur besseren Darstellung nicht mit abgebildet. Ein Patient aus Gruppe 1 (195,0 ng/ml), ein Patient aus Gruppe 2 (100,63 ng/ml) und zwei Patienten aus Gruppe 3 (257,63 ng/ml und 60,0 ng/ml).

PSA-Verlauf

Zur Darstellung des PSA-Verlaufs wurde die Differenz (δ Delta) zwischen dem PSA-Wert vor der ersten Bildgebung und dem PSA-Wert vor der Follow-up-Bildgebung berechnet. Zwischen den drei Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$). Tendenziell wiesen die Patienten der Gruppen 1 und 2 ein geringeres, mittleres $\delta \pm$ Standardabweichung (Gruppe 1: $2,9 (\pm 20,5)$ ng/ml; Gruppe 2: $4,4 (\pm 19,8)$ ng/ml) zwischen beiden Zeitpunkten auf als die Patienten der Gruppe 3 ($15,8 (\pm 53,9)$ ng/ml).

3.2 UBU-Lokalisationen in der ersten PET/CT-Bildgebung

3.2.1 Gruppe 1 - UBU⁺/MET⁻

In der ersten Bildgebung wurden in Gruppe 1 insgesamt 230 umschriebene knöcherne Tracermehranreicherungen (UBU) identifiziert.

Die häufigste Lokalisation war Rippen und Sternum mit 116/230 UBU (50,4 %) bei 41 Patienten. An zweiter Stelle stand die Wirbelsäule mit 68/230 UBU (29,6 %) bei 34 Patienten, gefolgt vom Becken mit 34/230 UBU (14,8 %) bei 19 Patienten. Seltener fanden sich UBU in der Schädelkalotte (9/230; 3,9 %) bei sieben Patienten sowie an der unteren Extremität (3/230; 1,3 %) bei drei Patienten. Eine schematische Darstellung der Verteilung ist in *Abbildung 7* dargestellt.

UBU-Lokalisationen in der ersten Bildgebung

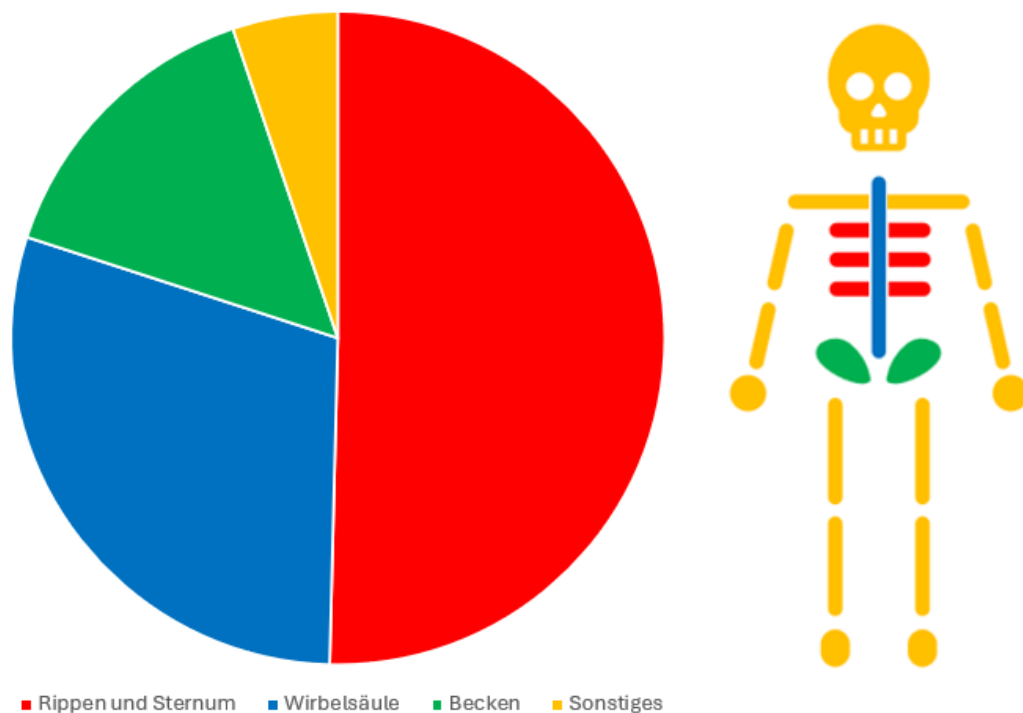


Abbildung 7: Prozentuale Verteilung der UBU-Lokalisationen in der ersten Bildgebung von Gruppe 1 - UBU⁺/MET⁻. Unter Sonstiges sind die Schädelkalotte und die Extremitäten zusammengefasst.

3.2.2 Gruppe 3 - UBU⁺/MET⁺

In Gruppe 3 wurden insgesamt 82 umschriebene knöcherne Tracermehranreicherungen bei 19 Patienten detektiert. Davon wurden 28 von 82 Läsionen (34,1 %) eindeutig als ossäre Metastasen klassifiziert. Die verbleibenden 54 von 82 Läsionen (65,9 %) wurden als UBU gewertet. Die Verteilung der Mehranreicherungen ist in *Tabelle 9* dargestellt.

Tabelle 9: Verteilung der UBU und der ossären Metastasen in Gruppe 3 - UBU⁺/MET⁺. Mit (n = x) wird hinter der Anzahl der ossären Metastasen die Anzahl der betroffenen Patienten angegeben.

	Anzahl von UBU	Anzahl ossärer Metastasen in n Patienten
Rippen und Sternum	30	11 (n = 8)
Wirbelsäule	20	7 (n = 7)
Becken	2	10 (n = 9)
Obere Extremität	-	-
Untere Extremität	1	-
Schädelkalotte	1	-

3.3 Semiquantitative PET-Parameter in der ersten Bildgebung

Die semiquantitativen PET-Parameter zeigten zwischen den drei Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede.

Weder die injizierte Aktivität (siehe *Abbildung 8*) noch die Uptake-Zeit unterschieden sich statistisch signifikant. In *Tabelle 10* sind die erhobenen PET-Parameter der jeweiligen Gruppen aufgelistet.

Tabelle 10: Semiquantitative PET-Parameter der drei Patientengruppen.

	Gruppe 1 (n = 56) UBU ⁺ /MET ⁻	Gruppe 2 (n = 24) UBU ⁻ /MET ⁻	Gruppe 3 (n = 19) UBU ⁺ /MET ⁺
Aktivität [MBq]	316,3 (± 17,2)	314,2 (± 12,9)	314,3 (± 12,0)
Uptake-Zeit [Minuten]	71,6 (± 14,5)	66,3 (± 12,2)	71,2 (± 14,4)

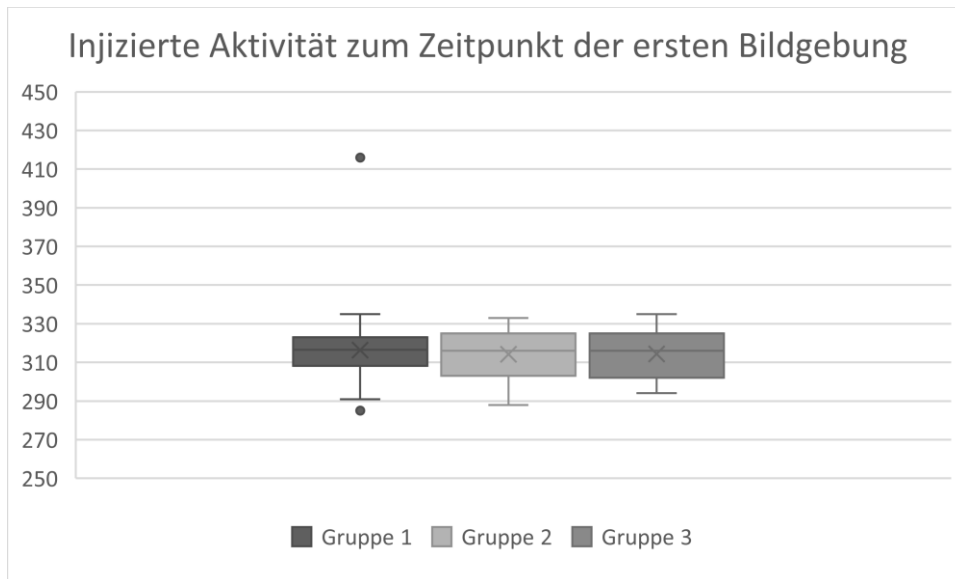


Abbildung 8: Injizierte Aktivität in den drei Patientengruppen.

Auswertung der Referenzorgane in der ersten Bildgebung

Bei der semiquantitativen Analyse der Referenzorgane in der PET-Bildgebung zeigte sich lediglich ein signifikanter Unterschied im SUV_{mean} des Blutpools zwischen Gruppe 1 (UBU^+/MET^-) und Gruppe 2 (UBU^-/MET^-) ($p < 0,05$), siehe *Abbildung 9*. Im Vergleich zu Gruppe 3 (UBU^+/MET^+) bestand hingegen kein signifikanter Unterschied.

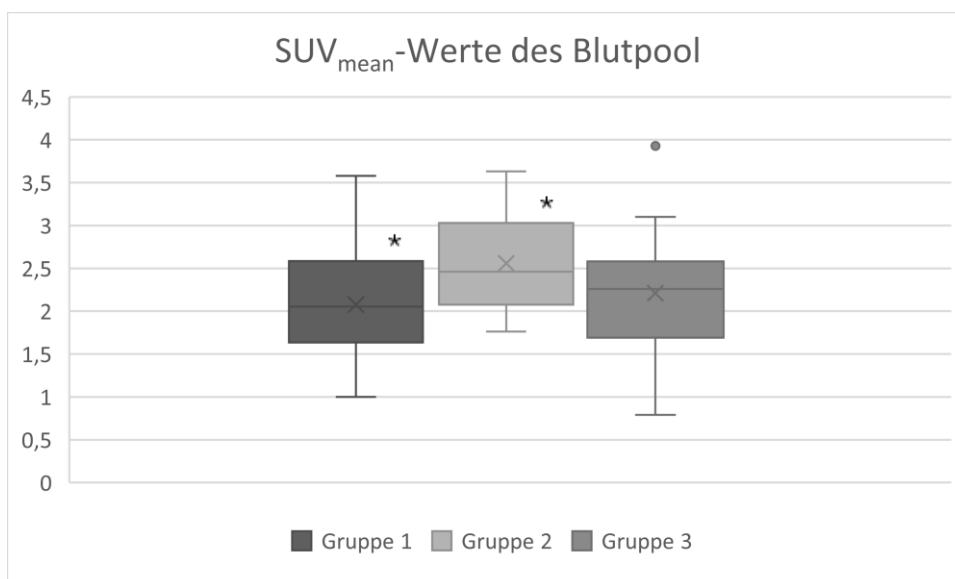


Abbildung 9: SUV_{mean} -Werte des Blutpools der drei Patientengruppen. (*) = $p < 0,05$.

Für die SUV_{mean} -Werte der Milz und der Speicheldrüse ergaben sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Insgesamt weisen die Ergebnisse darauf hin, dass die untersuchten Gruppen hinsichtlich der technischen und zeitlichen Untersuchungsparameter vergleichbar waren und sich lediglich der Blutpool-Uptake zwischen zwei der drei Gruppen signifikant unterschied. In *Tabelle 11* sind die SUV_{mean} -Werte der jeweiligen Referenzorgane der drei Gruppen zum Zeitpunkt der ersten Bildgebung dargestellt.

Tabelle 11: SUV_{mean} -Werte der Referenzorgane (Blutpool, Milz und Speicheldrüse).

	Gruppe 1 ($n = 56$) UBU ⁺ /MET ⁻	Gruppe 2 ($n = 24$) UBU ⁻ /MET ⁻	Gruppe 3 ($n = 19$) UBU ⁺ /MET ⁺
SUV_{mean} Blutpool	2,1 ($\pm 0,6$) *	2,6 ($\pm 0,5$) *	2,2 ($\pm 0,7$)
SUV_{mean} Milz	10,8 ($\pm 3,9$)	8,9 ($\pm 2,1$)	10,8 ($\pm 4,9$)
SUV_{mean} Speicheldrüse	17,4 ($\pm 4,9$)	18,6 ($\pm 4,7$)	20,3 ($\pm 5,1$)

(*) = $p < 0,05$.

3.4 Semiquantitative Parameter der ossären Mehranreicherungen

Insgesamt zeigte sich ein höherer Traceruptake in den ossären Metastasen von Gruppe 3. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Traceruptake der UBU zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3. Innerhalb von Gruppe 3 konnte jedoch ein signifikanter Unterschied im SUV_{peak} zwischen UBU der Rippen und den entsprechenden ossären Metastasen festgestellt werden ($p < 0,05$). Gleiches galt für UBU der Wirbelsäule im Vergleich zu den zugehörigen ossären Metastasen ($p < 0,05$). Für Läsionen im Becken zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied im SUV_{peak} zwischen UBU und ossären Metastasen.

In *Tabelle 12* sind die Werte der semiquantitativen PET-Mehranreicherungen der UBU und der ossären Metastasen von Gruppe 1 und Gruppe 3 detailliert dargestellt.

Tabelle 12: Semiquantitative Parameter der PET-Mehranreicherungen von Gruppe 1 und Gruppe 3.

	Gruppe 1 ($n = 56$) UBU ⁺ /MET ⁻	Gruppe 3 ($n = 19$) UBU ⁺ /MET ⁺	
		Anzahl der UBU = 54	Anzahl der ossären Metastasen = 28
SUV _{peak} Rippen und Sternum	2,5 ($\pm 0,7$)	2,4 ($\pm 0,5$) *	5,4 ($\pm 5,1$) *
SUV _{peak} Wirbelsäule	3,1 ($\pm 0,7$)	2,9 ($\pm 0,4$) *	9,5 ($\pm 5,0$) *
SUV _{peak} Becken	2,7 ($\pm 1,0$)	2,6 ($\pm 0,7$)	8,8 ($\pm 11,4$)
SUV _{peak} obere Extremität	-	-	-
SUV _{peak} untere Extremität	5,1 ($\pm 1,8$)	3,9 (± 0)	-
SUV _{peak} Schädelkalotte	2,5 ($\pm 0,6$)	2,1 (± 0)	-
Mittlerer SUV _{peak}	2,7 ($\pm 0,9$)	2,6 ($\pm 0,5$)	7,7 ($\pm 8,1$)
miPSMA-Score			
1	$n = 56$	$n = 13$	
2	-	$n = 3$	
3	-	$n = 3$	

(*) = $p < 0,05$.

3.5 Ergebnisse der Follow-Up-Bildgebung

Um die ossären Tracermehranreicherungen zu bewerten, wurde die Follow-Up-Bildgebung $13,0 \pm 7,2$ Monate nach der ersten Bildgebung herangezogen. In diesem Zeitraum entwickelten 11/80 Patienten aus Gruppe 1 und 2 (13,8 %) ossäre Metastasen. Patienten der Gruppe 3 wurden ausgeschlossen, da sie bereits in der ersten Bildgebung ossär metastasiert waren.

3.5.1 Patientenbasierte Auswertung von Gruppe 1

Bei 41/56 Patienten (73,2 %) zeigte sich im Verlauf weder eine Veränderung des miPSMA-Scores noch der CT-Morphologie der initial beschriebenen UBU.

15/56 Patienten (26,8 %) wiesen Veränderungen in der Follow-up-Bildgebung auf:

- 3/56 Patienten (5,4 %) entwickelten aus einer initialen UBU eine ossäre Metastase.
- 4/56 Patienten (7,1 %) zeigten neu aufgetretene ossäre Metastasen ohne Bezug zu einer zuvor beschriebenen UBU.
- Bei 6/56 Patienten (10,7 %) kam es zu einem Rückgang des miPSMA-Scores der UBU, sodass diese nicht länger als UBU gewertet wurden.
- In 2/56 Patienten (3,5 %) zeigte sich eine diskrete morphologische Veränderung in der CT-Darstellung ohne sichere Malignitätskriterien; die Läsionen wurden weiterhin als UBU klassifiziert.

3.5.2 Läsionsbasierte Auswertung von Gruppe 1

In der Follow-Up-Bildgebung wurden in Gruppe 1 insgesamt 310 umschriebene knöcherne Mehranreicherungen detektiert. 262/310 Mehranreicherungen wurden in 49/56 Patienten (78,5 %) ohne ossäre Metastasen als UBU identifiziert. Bei den verbliebenen 7/56 Patienten (12,5 %) wurden ossäre Metastasen diagnostiziert. Somit entfallen 48/310 ossäre Mehranreicherungen

für die prozentuale Lokalisationsauswertung für UBU, analog Gruppe 3 für die erste prozentuale Lokalisationsauswertung.

Wie in *Tabelle 13* detailliert aufgeschlüsselt, traten die UBU, analog zur ersten Bildgebung am häufigsten in den Rippen und im Sternum (58,0 %) auf. Am zweithäufigsten traten sie in der Wirbelsäule (21,4 %) auf, gefolgt vom Becken (14,5 %). Weitere Lokalisationen waren die Schädelkalotte (4,6 %) und die untere Extremität (1,1 %). Eine UBU wurde an der oberen Extremität diagnostiziert (0,4 %). Die schematische Darstellung der prozentualen Verteilung ist unter *Abbildung 11* präsentiert.

Tabelle 13: Verteilung der Mehranreicherungen in der Follow-Up-Bildgebung.

Follow-Up-Bildgebung					
Lokalisation	Anzahl der ossären Mehranreicherungen	Anzahl der UBU in 49 Patienten	UBU in (n) Patienten	Anzahl der als ossäre Metastase gewerteten Mehranreicherungen	Ossäre Metastasen in (n) Patienten
Rippen und Sternum	165	152	41	13	6
Wirbelsäule	79	56	37	14	4
Becken	42	38	24	2	2
Obere Extremität	3	1	1	2	1
Untere Extremität	7	3	2	3	2
Schädelkalotte	14	12	7	-	-

UBU-Lokalisationen in der Follow-Up-Bildgebung

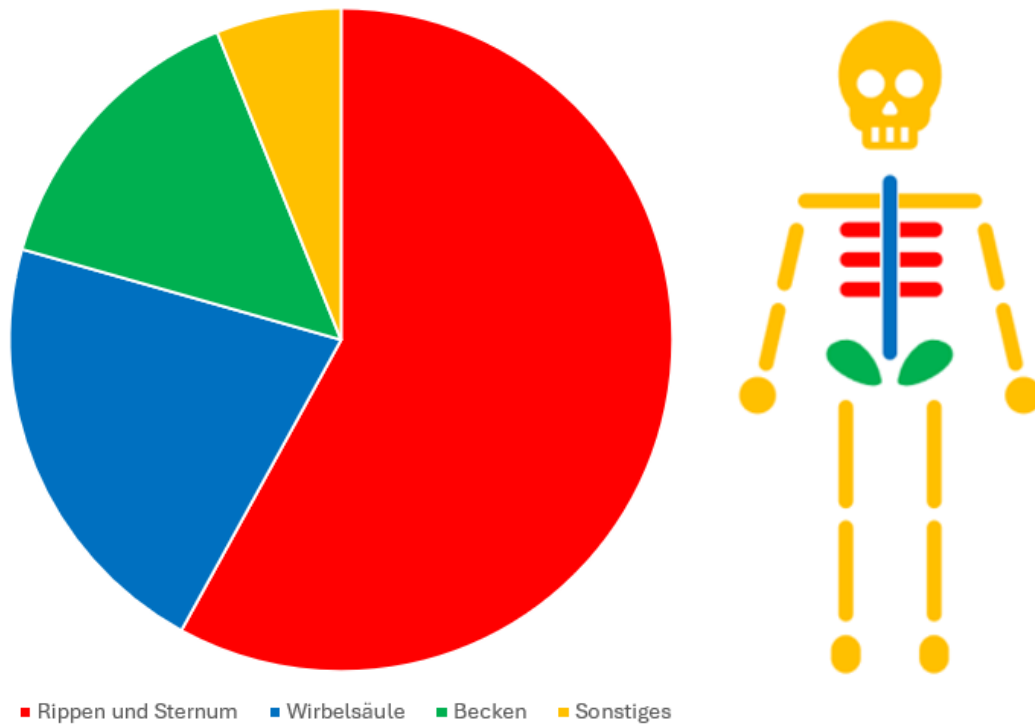


Abbildung 10: Prozentuale Verteilung der UBU-Lokalisationen in der Follow-Up-Bildgebung von Gruppe 1 - UBU*/MET*. Unter Sonstiges sind die Schädelkalotte und die Extremitäten zusammengefasst.

3.5.3 Neu entstandene ossäre Metastasen in der Follow-Up-Bildgebung

Von insgesamt 80 Patienten (Gruppe 1 und Gruppe 2) zeigten 11 Patienten (13,8 %) neu entstandene ossäre Metastasen in der Follow-Up-Bildgebung.

Bei 8/80 Patienten (10 %) sind ossäre Metastasen ohne Lagebezug zu einer UBU aus der ersten Bildgebung entstanden, entsprechend 4/ 24 Patienten (16,7 %) aus Gruppe 2 und 4/56 Patienten (7,1 %) aus Gruppe 1.

3/56 Patienten (5,4 %) zeigten in der Follow-Up-Bildgebung ossäre Metastasen an einer UBU-Lokalisation aus der ersten Bildgebung.

Patient 1

Patient 1 zeigte in der ersten Bildgebung eine singuläre UBU in den Rippen mit SUV_{peak} von 2,9. Diese UBU zeigte in der Follow-Up-Bildgebung nur einen leicht erhöhten SUV_{peak} von 3,6. Diese Läsion wurde aufgrund ihrer malignomsuspekten CT-Morphologie als ossäre Metastase gewertet. Ebenso zeigte dieser Patient drei neu abgrenzbare ossäre Metastasen, eine in den Rippen mit einem SUV_{peak} von 2,6 und zwei ossäre Metastasen in der Wirbelsäule mit einem mittleren SUV_{peak} von $2,3 (\pm 0,4)$.

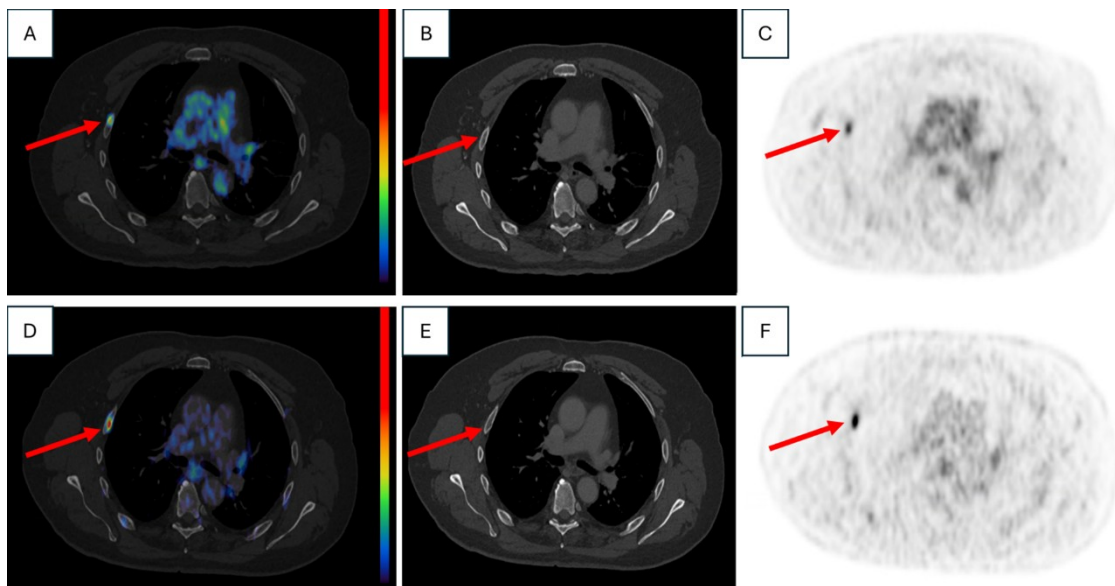


Abbildung 11: [^{18}F]PSMA-1007-PET/CT-Aufnahmen von Patient 1. In der linken Säule (A, D) sind axial ausgerichtete fusionierte PET/CT Bilder, in der mittleren Säule korrespondierende CT-Bilder (B, E) und in der rechten Säule (C, F) korrespondierende PET-Bilder dargestellt. Die Aufnahmen der ersten Bildgebung sind in der oberen Reihe (A – C), die Aufnahmen der Follow-Up-Bildgebung sind in der unteren Reihe dargestellt (D – F). Die roten Pfeile zeigen in der ersten Bildgebung auf die UBU, in der Follow-Up-Bildgebung auf die ossäre Metastase.

Eine detaillierte Auflistung der klinischen Parameter, der semiquantitativen PET-Parameter und der Läsionsanalyse von Patient 1 sind in *Tabelle 14* aufgeführt.

Tabelle 14: Semiquantitative PET-Parameter und Läsionsanalyse von Patient 1

Patient 1	Erste Bildgebung	Follow-Up-Bildgebung
Alter [Jahre]	70	71
Gleason-Score	7	
T-Status	T2c	
PSA-Wert [ng/ml]	0,5	1,49
Aktivität [MBq]	327	311
Uptake-Zeit [Minuten]	62	90
SUV _{mean} -Wert des Blutpool	2,4	1,5
SUV _{mean} -Wert der Milz	9,0	10,3
SUV _{mean} -Wert der Speicheldrüse	10,8	10,5
SUV _{peak} -Wert UBU	2,9	-
SUV _{peak} -Wert Metastase aus UBU	-	3,6
SUV _{peak} -Werte weiterer Metastasen	-	2,4 ($\pm 0,4$)

Patient 2

Patient 2 zeigte in der ersten Bildgebung eine singuläre UBU im Becken mit einem SUV_{peak} von 4,9. Diese UBU zeigte in der Follow-Up-Bildgebung eine deutliche Erhöhung des SUV_{peak} auf 7,1 und ein neu abgrenzbares, metastasensuspektes CT-Korrelat. Weiter zeigte der Patient 16 neu entstandene ossäre Metastasen mit morphologischen Korrelaten, vier in den Rippen mit einem mittleren SUV_{peak} von 4,5 ($\pm 1,0$), acht in der Wirbelsäule mit einem mittleren SUV_{peak} von 6,9 ($\pm 2,5$), zwei in der oberen Extremität mit einem mittleren SUV_{peak} von 4,6 ($\pm 0,3$) und zwei in der unteren Extremität mit einem mittleren SUV_{peak} von 4,6 ($\pm 0,2$).

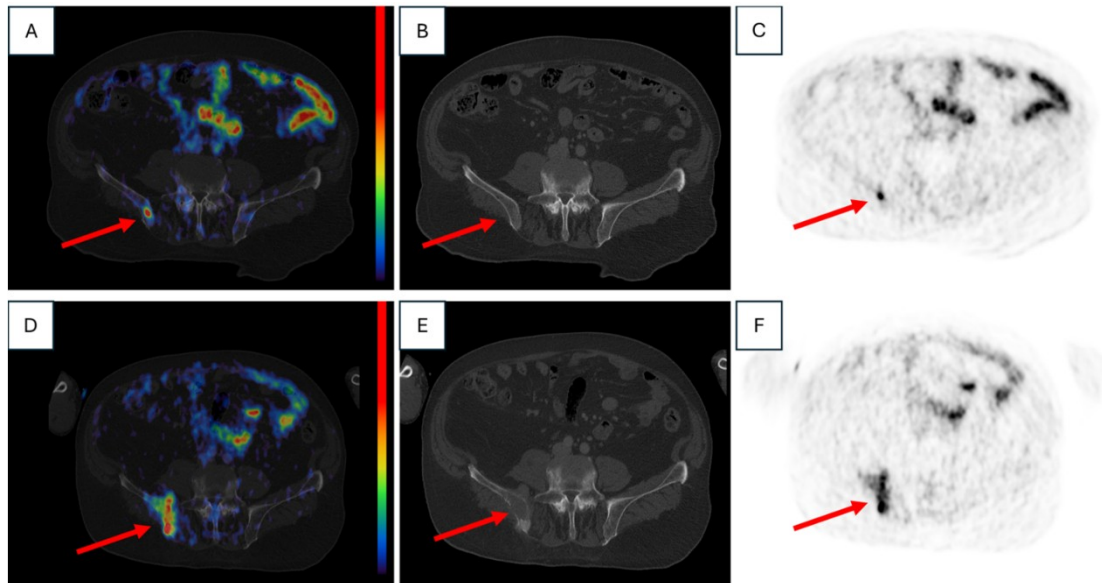


Abbildung 12: [^{18}F]PSMA-1007-PET/CT-Aufnahmen von Patient 2. In der linken Säule (A, D) sind axial ausgerichtete fusionierte PET/CT Bilder, in der mittleren Säule korrespondierende CT-Bilder (B, E) und in der rechten Säule (C, F) korrespondierende PET-Bilder dargestellt. Die Aufnahmen der ersten Bildgebung sind in der oberen Reihe (A – C), die Aufnahmen der Follow-Up-Bildgebung sind in der unteren Reihe dargestellt (D – F). Die roten Pfeile zeigen in der ersten Bildgebung auf die UBU, in der Follow-Up-Bildgebung auf die ossäre Metastase.

Eine detaillierte Auflistung der klinischen Parameter, der semiquantitativen PET-Parameter und der Läsionsanalyse von Patient 2 sind in *Tabelle 15* aufgeführt.

Tabelle 15: Semiquantitative PET-Parameter und Läsionsanalyse von Patient 2.

Patient 2	Erste Bildgebung	Follow-Up-Bildgebung
Alter [Jahre]	78	79
Gleason-Score	7	
T-Status	T2a	
PSA-Wert [ng/ml]	3,84	17,5
Aktivität [MBq]	298	308
Uptake-Zeit [Minuten]	60	60
SUV _{mean} -Wert des Blutpool	2,8	2,0
SUV _{mean} -Wert der Milz	12,5	13,2
SUV _{mean} -Wert der Speicheldrüse	10,8	10,2
SUV _{peak} -Wert UBU	4,9	-
SUV _{peak} -Wert Metastase aus UBU	-	7,1
SUV _{peak} -Werte weiterer Metastasen	-	5,7 ($\pm$ 2,2)

Patient 3

Patient 3 zeigte in der ersten Bildgebung mehrere UBU an verschiedenen Lokalisationen im Skelettsystem, eine in den Rippen mit einem SUV_{peak} von 4,2, eine in der Wirbelsäule mit einem SUV_{peak} von 3,3 und eine in der unteren Extremität mit einem SUV_{peak} von 7,6. Keine UBU zeigte ein morphologisches Korrelat in der ersten Bildgebung. In der Follow-Up-Bildgebung zeigten sich multiple Mehranreicherungen im Skelettsystem mit insgesamt deutlich erhöhten SUV_{peak} -Werten, eine in den Rippen mit einem SUV_{peak} von 16,1 an der identischen Lokalisation wie die zuvor detektierte UBU, vier in der Wirbelsäule mit einem mittleren SUV_{peak} von $14,3 (\pm 2,4)$, die UBU aus der ersten Bildgebung in der Wirbelsäule zeigte in der Follow-Up-Bildgebung einen SUV_{peak} von 17,1. Keine dieser ossären Läsionen zeigte ein morphologisches Korrelat, wurden jedoch aufgrund der Höhe ihrer SUV_{peak} -Werte als ossäre Metastasen gewertet. Die UBU der unteren Extremität aus der ersten Bildgebung zeigte in der Follow-Up-Bildgebung einen regredienten SUV_{peak} von 3,9 und kein morphologisches Korrelat auf.

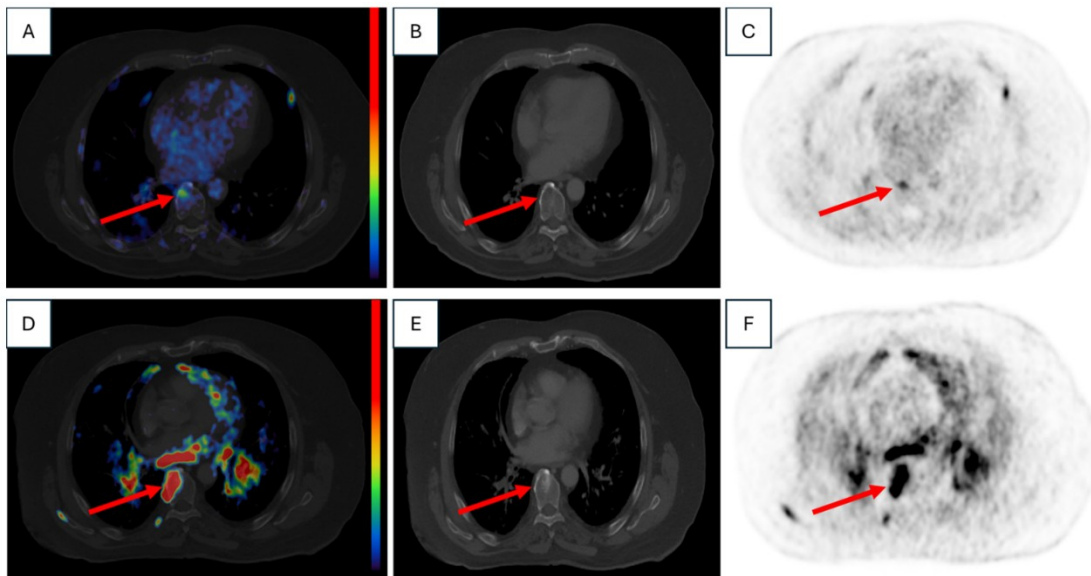


Abbildung 13: $[^{18}F]$ PSMA-1007-PET/CT-Aufnahmen von Patient 3. In der linken Säule (A, D) sind axial ausgerichtete fusionierte PET/CT-Bilder, in der mittleren Säule korrespondierende CT-Bilder (B, E) und in der rechten Säule (C, F) korrespondierende PET-Bilder dargestellt. Die Aufnahmen der ersten Bildgebung sind in der oberen Reihe (A – C), die Aufnahmen der Follow-Up-Bildgebung sind in der unteren Reihe dargestellt (D – F). Die roten Pfeile zeigen in der ersten Bildgebung auf die UBU, in der Follow-Up-Bildgebung auf die ossäre Metastase.

Eine detaillierte Auflistung der klinischen Parameter, der semiquantitativen PET-Parameter und der Läsionsanalyse von Patient 3 sind in *Tabelle 16* aufgeführt.

Tabelle 16: Semiquantitative PET-Parameter und Läsionsanalyse von Patient 3.

Patient 3	Erste Bildgebung	Follow-Up-Bildgebung
Alter [Jahre]	70	70
Gleason-Score	8	
T-Status	T2b	
PSA-Wert [ng/ml]	3,84	17,5
Aktivität [MBq]	416	308
Uptake-Zeit [Minuten]	64	60
SUV _{mean} -Wert des Blutpool	1,9	1,8
SUV _{mean} -Wert der Milz	10,3	13,8
SUV _{mean} -Wert der Speicheldrüse	16,7	11,3
SUV _{peak} -Wert UBU	5,0 (± 1,9)	-
SUV _{peak} -Wert Metastasen aus UBU	-	16,6 (± 0,5)
SUV _{peak} -Werte weiterer Metastasen	-	11,0 (± 4,5)

3.6 Zusammenfassung der ersten Bildgebung und der Follow-Up-Bildgebung

Fokale unspezifische Knochenanreicherungen (UBU) wurden in der ersten Bildgebung bei 56,6 % (56/99) der Patienten nachgewiesen. 73,2 % von diesen Patienten (41/56) zeigten in der Follow-up-Bildgebung einen stabilen Verlauf ohne Veränderung der UBU.

Bei 3/56 Patienten entwickelte sich an der Lokalisation einer initialen UBU eine ossäre Metastase. Dies entspricht einer UBU-Progressionsrate von 5,4 %.

Bei 10 % (8/80) der Patienten entwickelten sich zwischen Erst- (EB) und Follow-up-Bildgebung (FU) neue ossäre Metastasen ohne Lagebezug zu zuvor beschriebenen UBU. Betrachtet man ausschließlich Patienten ohne vorangegangene UBU (Gruppe 2), lag die Neuentstehungsrate bei 4/24 Patienten (16,7 %). Zusammenfassend war in der vorliegenden Studie die Wahrscheinlichkeit einer Progression einer UBU in eine ossäre Metastase etwa

ein halb so hoch wie die Wahrscheinlichkeit der Neuentstehung einer ossären Metastase ohne Bezug zu einer vorbestehenden UBU.

Patienten mit höheren PSA-Werten zeigten zwar eine tendenzielle Assoziation mit ossärer Metastasierung, jedoch ohne statistisch signifikante Korrelation.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse der vorangegangenen Kapitel wird in *Abbildung 14* dargestellt.

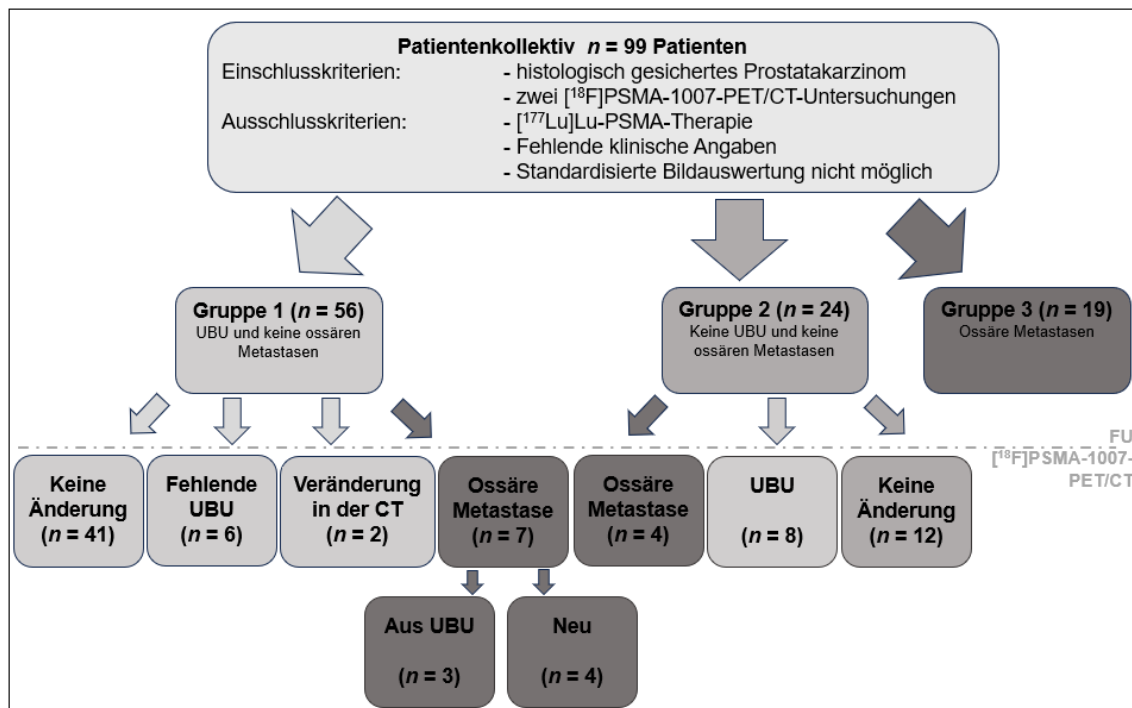


Abbildung 14: Übersicht der Ergebnisse über die UBU- und Metastasenverteilung im Verlauf von der ersten Bildgebung zur Follow-Up-Bildgebung.

4 Diskussion

Die vorliegende Dissertation untersucht das Auftreten sowie die Vorhersagbarkeit der Entwicklung von UBU in der [^{18}F]PSMA-1007-PET/CT-Bildgebung bei Patienten mit histologisch gesichertem Prostatakarzinom. Grundlage der Arbeit sind retrospektiv erhobene Daten, die bereits zum Teil in einer Publikation von Benecke et al. vorgestellt wurden, und im Rahmen dieser Dissertation um eine vertiefende Analyse erweitert werden [45].

Ziel war es, die Charakteristika von UBUs zu erfassen, deren klinische Relevanz in Bezug auf die UBU im Verlauf zu beurteilen und mögliche Prädiktoren für eine maligne Transformation zu finden. Angesichts der prognostischen Bedeutung einer präzisen Bildgebung bei Patienten mit einem Prostatakarzinom, insbesondere vor dem Hintergrund steigender Inzidenzzahlen [4], stellt die genaue Einordnung von UBU eine klinisch hochrelevante Fragestellung dar.

4.1 Relevanz der Fragestellung

Die Anwendung von PSMA-PET/CT hat sich in den vergangenen Jahren erheblich weiterentwickelt und stellt heute eine zentrale Untersuchungsmodalität in der Diagnostik sowie im weiterführenden Staging des Prostatakarzinoms dar [4]. Im Vergleich zu konventionellen bildgebenden Verfahren wie der planaren Knochenszintigrafie inklusive Single-Photon-Computer Tomographie / Computertomographie (SPECT/CT) weist die PSMA PET/CT eine signifikant höhere Sensitivität und Spezifität bei der Diagnostik ossärer Metastasen auf [46].

Unter den verfügbaren Radiotracer hat sich [^{18}F]PSMA-1007 zunehmend durchgesetzt, aufgrund der kommerziellen Verfügbarkeit, seiner geringeren renalen und vesikalen Ausscheidung mit daraus resultierender verbesserter Beurteilbarkeit der lokoregionären Befunde, der einfacheren logistischen Handhabung des Radiotracers aufgrund der längeren Halbwertszeit von [^{18}F]PSMA-1007 [36, 39-41, 47-49]. Allerdings ist gerade bei der Verwendung von [^{18}F]PSMA-1007 das Phänomen unspezifischer Knochenanreicherungen beschrieben worden, die in anderen vergleichbaren Studien mit anderen Tracern,

etwa mit [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11, deutlich seltener nachweisbar waren [36, 42, 44, 50-54].

Diese höhere Prävalenz von UBU unter der Verwendung von [¹⁸F]PSMA-1007 in der Bildgebung kann zu Unsicherheiten in der Bewertung über das Vorliegen möglicher Knochenmetastasen führen. Somit ergibt sich hieraus die Gefahr einer Missinterpretation der Bildgebung und daraus resultierender Über- oder Untertherapie, wenn diese Läsionen fälschlich als Metastasen oder als benigne interpretiert werden. So kann ein kurativer Therapieansatz, im Sinne einer radikalen Prostatektomie oder lokalen Radiatio des Prostatakarzinoms durch falsche Interpretation der Befunde in der PSMA-PET/CT-Bildgebung verhindert werden, wenn Traceranreicherungen in distanten Lymphknoten (oberhalb der Iliakalbifurkation) oder im Knochen als Fernmetastasen gewertet werden und der Patient eine Systemtherapie erhält an Stelle einer kurativen Therapieoption [4, 15, 43]. Ebenso ist es für die Planung der gezielten Strahlentherapie ossärer Metastasen von essenzieller Bedeutung eine UBU von einer definitiven ossären Metastase zu unterscheiden, um eine mögliche Übertherapie und damit eine höhere Rate an teils schwerwiegenden Nebenwirkungen durch die Bestrahlung (Fatigue, Anämie, Übelkeit, Erbrechen), die massiv die Lebensqualität der zu behandelnden Patienten einschränken können, zu verhindern [4].

Eiber et al. haben mit der Einführung eines Algorithmus zur Beurteilung einer UBU eine standardisierte Auswertung vorgeschlagen, anhand dessen in der vorliegenden Dissertation eine Charakterisierung der UBUs vorgenommen wird und mit dem weiteren Verlauf korreliert wird [43].

Mit der im Jahr 2025 geänderten S-3-Leitlinie zum Prostatakarzinom in Deutschland, sollen Patienten mit einem mittleren bis hoch risikoreichen Prostatakarzinom ein PET/CT-Staging erhalten und bei Vorliegen von Risikofaktoren für eine Fernmetastasierung soll eine PET/CT zur Ausbreitungsdiagnostik durchgeführt werden [4]. Diese Änderung in der aktuellen Leitlinie und der demographische Wandel wird zu einer Steigerung der PSMA-PET/CT Untersuchungszahlen führen und damit einhergehend zu einer

Steigerung der zunächst unklaren UBU-Anzahl, die durch befundende Ärzte bewertet werden muss.

4.2 Patientenbezogene Parameter

Das mittlere Alter der untersuchten Kohorte lag bei 69 Jahren und entsprach damit weitgehend dem in Deutschland berichteten Erkrankungsalter von 71 Jahren [4]. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Auftreten von UBU konnte nicht nachgewiesen werden, was mit bisherigen Studien konsistent ist [44, 54]. Auch für den Gleason-Score zeigte sich in der vorliegenden Analyse kein signifikanter Zusammenhang mit der Prävalenz von UBU. Arbeiten von Arnfield et al. und Grünig et al. bestätigten ebenfalls, dass die histologische Differenzierung des Tumors kein Prädiktor für das Auftreten von einer UBU ist [44, 54].

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen den initialen PSA-Werten der Patienten und dem Auftreten von UBU konnte in unserer Studie nicht gezeigt werden, dies steht ebenfalls im Einklang mit bisher durchgeführten Studien [44, 54].

Erwartungsgemäß konnte in dieser Arbeit ein signifikanter Unterschied bzgl. des PSA-Wertes zwischen Gruppe 2 UBU⁻/MET⁻ und Gruppe 3 - UBU⁺/MET⁺ ($p < 0,05$) gefunden werden. Hier zeigte sich, dass bereits ossär metastasierte Patienten einen wesentlich höheren initialen PSA-Wert aufwiesen, als Patienten, die keine UBU oder ossäre Metastasen zeigten (1,6 ng/ml ($\pm 1,8$) vs. 5,4 ng/ml ($\pm 6,6$)). Dieses Ergebnis ist in sich schlüssig, da der PSA-Wert tendenziell umso höher ist, umso höher die Tumorlast des Patienten ist, und steht im Einklang mit den Ergebnissen von Luining et al., die in ihrer Arbeit zeigen konnten, dass ein höherer PSA-Wert mit einer höheren Prävalenz von ossären Metastasen einherging [8]. Hierbei ist noch wichtig zu nennen, dass in unserer hier vorgestellten Studie das Augenmerk rein auf ossäre Anreicherungen lag und Metastasen an anderen Lokalisationen nicht in die Auswertung mit einfließen sind.

Zwischen dem PSA-Verlauf und Auftreten von UBU konnte in dieser Arbeit ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang ($p > 0,05$) gefunden werden. Ein möglicher Erklärungsansatz für diesen fehlenden Zusammenhang kann in der limitierten Verfügbarkeit standardisiert erhobener PSA-Werte sowie in der zeitlichen Diskrepanz zwischen PSA-Bestimmung und Bildgebung liegen. Wurde der PSA-Wert beispielsweise bereits zwei Monate vor der Bildgebung bestimmt, kann dieser bis zum Untersuchungszeitpunkt – insbesondere bei Vorliegen metastatischer Erkrankung – weiter angestiegen sein. Ein zeitlich deutlich vor der Bildgebung erhobener PSA-Wert kann somit das tatsächliche Krankheitsgeschehen zum Zeitpunkt der PET/CT unterschätzen und potenziell zu einer Verzerrung der Analyse führen.

Insgesamt legen die Ergebnisse dieser Studie den Schluss nahe, dass sowohl der PSA-Wert wie auch der PSA-Verlauf kein prognostischer Faktor für das Auftreten von UBU sind. Des Weiteren können PSA-Werte und PSA-Dynamik ebenfalls keine Vorhersage über die weitere Entwicklung bzw. den Verlauf einer UBU geben, auch wenn mit initial hohen oder steigenden PSA-Werten die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von ossären Metastase zunimmt.

4.3 Bildgebungsbezogene Parameter

Die injizierte Tracerdosis war in allen Gruppen nahezu identisch und ohne signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen ($p > 0,05$), sodass eine dosisabhängige Beeinflussung der UBU ausgeschlossen werden kann. Auch dies entspricht den Beobachtungen in anderen Studien [44, 54].

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Radiotracer Uptake-Zeit bis zum Start der Bildgebung eine Rolle zu spielen scheint, dieser Zusammenhang war jedoch nicht signifikant ($p > 0,05$). Patienten der Gruppe 2 - UBU/MET⁻ hatten durchschnittlich eine kürzere, aber nicht signifikant kürzere Uptake-Zeit und zugleich höhere SUV_{mean} -Werte im Blutpool, was mit dem Auswertungsalgorithmus von Eiber et al. im Einklang steht, da eine UBU definitionsgemäß dem SUV_{mean} -Wert des Blutpools überschreiten müssen [43]. Im Falle einer längeren Uptake-Zeit sinkt die Radiotracerkonzentration im

Blutpool (Halbwertszeit des Radiotracers, Anreicherung ein einem PSMA-Rezeptor) und im Umkehrschluss steigt die Anzahl der unspezifischen Knochenanreicherungen, die den SUV_{mean} -Wert des Blutpools übersteigen können. Folglich ist eine Abhängigkeit der Detektion einer UBU von einem niedrigen Blutpool zu erwarten [43, 44]. Die Analyse der weiteren Referenzregionen bestätigte, dass der SUV_{mean} Blutpool eine zentrale Rolle für die Bewertung einer ossären Anreicherung als UBU spielt und sich hier ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zeigte ($p < 0,05$). Ein niedriger SUV_{mean} des Blutpools begünstigt die Detektion einer UBU, während der SUV_{mean} der Milz und der Speicheldrüse keinen signifikanten Einfluss zeigten.

4.4 Fokale unspezifische Knochenanreicherung - UBU

In der vorliegenden Arbeit traten UBU ohne parallele ossäre Metastasierung bei 56,6 % der Patienten auf, womit die Prävalenz im mittleren Bereich der in der Literatur beschriebenen Spannbreite von 34–71,7 % lag [42–44, 53, 54]. In unserer Studie konnten keine signifikanten Zusammenhänge zwischen dem Auftreten einer UBU und dem Patientenalter, dem Gleason-Score, dem PSA-Wert und seinem Verlauf, der injizierten Tracerdosis, der Uptake-Zeit und den SUV_{mean} -Werten der Speicheldrüse und der Milz als Referenzorgane gefunden werden. Dies deckt sich mit dem aktuellen Stand der Forschung [44, 45, 54], dass präzise Definitionen für eine gezielte Einordnung und Bewertung einer ossären Traceranreicherung fehlen.

Die häufigste UBU-Lokalisation in unserer Studie waren die Rippen und das Sternum (50,4 %). Dieses Ergebnis deckt sich mit dem aktuellen Stand der Forschung sowie mit der in der Literatur beschriebenen Verteilungsbreite von 57–62 % UBU-Auftreten in den Rippen und im Sternum [44, 54, 55]. Als zweithäufigste Lokalisation für das Auftreten einer UBU konnte die Wirbelsäule (29,6 %) identifiziert werden. Am dritthäufigsten traten UBU im Becken auf (14,8 %). Am seltensten wurden UBU in sonstigen Skelettabschnitten (5,2 %) gefunden.

Dies ist insofern von besonderer Bedeutung, da anhand von Biopsiestudien gezeigt werden konnte, dass Rippenmetastasen nur 12–20 % aller ossären Metastasen bei ossär metastasierten Patienten mit einem Prostatakarzinom ausmachen [56, 57]. Somit spricht der seltenere Nachweis von ossären Metastasen in den Rippen und im Sternum im Vergleich zum Auftreten von UBU in diesem Skelettabschnitt (Nachweis ossärer Metastasen 12–20 % [56, 57] vs. Nachweis einer UBU 50,4 % [45]) dafür, dass UBU an dieser Lokalisation in den allermeisten Fällen benigner oder unspezifischer Genese sind. Eine mögliche pathophysiologische Erklärung ist, dass die Rippen anfällig für Mikrotraumen, Frakturen und hiermit einhergehende Veränderungen der Knochenstruktur sein können, die zu UBU führen können [55, 58].

Eine weitere Studie konnte zeigen, dass Rippenmetastasen ohne Beisein von ossären Metastasen in der Wirbelsäule nur bei ungefähr 1,2 % der Patienten auftraten [59]. Auch die Biopsiestudie von Vollnberg et al. konnte nachweisen, dass nur ein geringer Anteil (10 %) der UBU ossäre Metastasen sind, hier wurden jedoch keine Rippen biopsiert, sondern nur die untere Extremität, das Becken und die Wirbelsäule [60].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der größte Anteil aller ossären Traceranreicherungen, insbesondere in den Rippen als UBU (34–71,7 % [42-45, 53, 54]) zu klassifizieren sind, aber laut Literatur eine Fehldiagnose einer Metastase als UBU (10 % [60]) möglich ist. Um eine Fehldiagnose und damit einhergehende Übertherapie oder das Ausbleiben einer Therapie zu verhindern, ist es von großer Bedeutung, eine mögliche Vorhersage über den Verlauf einer UBU treffen zu können.

4.4.1 Möglichkeit der Vorhersage über den Verlauf einer UBU

In unserer Studie konnten insgesamt 230 UBU aus der ersten Bildgebung in einer gezielten Verlaufskontrolle mit dem identischen Tracer analysiert werden. Die Analyse zeigte, dass die überwiegende Mehrzahl der UBU über einen mittleren

Beobachtungszeitraum von 13 Monaten stabil blieb (73,2 %). Lediglich drei Patienten zeigten eine maligne Transformation einer UBU in eine ossäre Metastase. Damit ergibt sich ein Progress zu einer Metastase in rund 5,4 % der Patienten mit einer UBU in der ersten Bildgebung. Diese Progressionsrate lag in unserer Studie somit deutlich unterhalb der Rate für das Auftreten neuer ossärer Metastasen, entsprechend ohne Assoziation mit einer UBU in acht Patienten (10 %) [45]).

Insgesamt ist eine Verlaufsanalyse einer diagnostizierten UBU in der bestehenden Literatur schwierig durchzuführen, da die vorliegenden Studien unterschiedliche Kriterien für die diagnostische Sicherung z.B. für die Einschätzung als eine ossäre Metastase verwenden, teilweise keine einheitliche oder gar keine Verlaufsbildgebung durchgeführt wurde oder der Krankheitsverlauf nur anhand der PSA-Werte der Patienten dokumentiert wurde [42, 44, 53, 54, 60]. Grünig et al. konnten feststellen, dass in ca. 14 % der UBU-Fälle eine maligne Transformation erfolgte [44], was deutlich höher ist als die Progressionsrate in unserer hier vorgestellten Studie (5,4 % [45] vs. 14 % [44]). In der Studie von Grünig et al. wurden zwar in 179 Patienten 351 UBU in der EB detektiert, jedoch wurde von lediglich 65 Patienten (36,3 %) eine Verlaufskontrolle durchgeführt. Von diesen 65 Patienten erhielten nur 23 Patienten eine Verlaufskontrolle mit einem PET/CT (35,4 %), die übrigen Patienten wurden für die Verlaufskontrolle durch konventionelle bildgebende Verfahren untersucht [44]. Somit erhielten lediglich 13 % der Patienten eine PSMA-PET/CT zur Verlaufskontrolle, wie sie in unsere Studie durchgeführt wurde (13 % [44] vs. 100 % [45]), wodurch sich der Unterschied in den Progressionsraten erklären lassen könnte.

In einer weiteren Studie von Seifert et al. konnte bei 1/17 Patienten (5,9 %) mit einer UBU in der PSMA-PET/CT-Bildgebung ein Progress der UBU in eine ossäre Metastase nachgewiesen werden [53]. Hier erfolgte die Diagnosesicherung der ossären Metastase anhand einer MRT-Untersuchung und nicht anhand der PSMA-PET/CT-Bildgebung. Somit ist hier keine reine PSMA-PET/CT-basierte Läsionsauswertung erfolgt [53].

Arnfield et al. [54] konnten bei 77/94 Patienten mit UBU in der EB und mit adäquater Verlaufskontrolle keinen Progress einer UBU in eine ossäre Metastase nachweisen. Die meisten UBU wurden nach der Verlaufskontrolle als benigne klassifiziert (62,3 %) [54]. Die restlichen UBU (37,7 %) wurden als zweideutig klassifiziert, da sie weder die Kriterien für eine eindeutig maligne oder eindeutig benigne Einordnung erfüllten [54]. Um eine Differenzierung zwischen einer ossären Metastase und einer unspezifischen ossären Traceranreicherung zu ermöglichen, empfahlen die Autoren im Rahmen dieser Datenauswertung, dass ein Grenzwert von $< 7,2 \text{ SUV}_{\text{max}}$ für die Klassifikation einer UBU verwendet werden sollte [54]. Dieser empfohlene Grenzwert wurde jedoch laut den Autoren an mehreren UBU-Lokalisationen in fünf Patientenfällen in der EB überschritten ($7,2\text{--}11,1 \text{ SUV}_{\text{max}}$) und diese UBUs wurden in der FU als definitiv benigne eingestuft [54].

Hoherück et al. haben in ihrer Studie - neben der vorliegenden Studie die einzige mit erhobenen SUV_{peak} -Werten - einen mittleren SUV_{peak} von 11,9 und einen mittleren SUV_{max} von 22,9 an ossären Metastasen in 12/46 Patientenfällen unter der Verwendung von $[^{18}\text{F}]\text{PSMA-1007}$ nachgewiesen [42]. Ossäre Traceranreicherungen in 33/46 Patienten mit einem SUV_{max} unterhalb des SUV_{mean} der Milz (13,2) wurden von den Autoren als UBU gewertet ohne Angabe zu den genauen $\text{SUV}_{\text{max/peak}}$ -Werten [42]. Die SUV_{peak} -Werte von ossären Metastasen sind teilweise wesentlich höher als die von uns ermittelten SUV_{peak} -Werte an gesicherten ossären Metastasen aus einer vorangegangenen UBU (mittlerer SUV_{peak} 11,9 [42] vs. SUV_{peak} von 3,6 (Patient 1) und 7,1 (Patient 2) [45]) [42, 45]. In unserer Studie zeigten einige Patienten sogar an histologisch bzw. klinisch gesicherten ossären Metastasen ohne vorangegangene UBU vergleichsweise niedrige SUV_{peak} -Werte. In Gruppe 3 (UBU⁺/MET⁺) lag der SUV_{peak} der ossären Metastasen in Rippen und Sternum im Mittel bei 5,4 ($\pm 5,1$). Dennoch zeigte sich innerhalb dieser Gruppe ein signifikanter Unterschied zwischen den SUV_{peak} -Werten der UBU in Rippen und Sternum sowie der Wirbelsäule und den jeweiligen ossären Metastasen im entsprechenden Skelettsystem (Rippen und Sternum: 2,4 ($\pm 0,5$) vs. 5,4 ($\pm 5,1$); $p < 0,05$; Wirbelsäule: 2,9 ($\pm 0,4$) vs. 9,5 ($\pm 5,0$); $p < 0,05$) [45]. Bemerkenswert ist zudem,

dass die ossären Metastasen in Rippen und Sternum trotz gesicherter Metastasierung den von Arnfield et al. vorgeschlagenen Grenzwert von 7,2 unterschritten [54].

Zusammenfassend zeigte sich in unserer Studie, dass die Progression einer UBU zu einer ossären Metastase keine signifikante Assoziation mit patienten- oder tumorbezogenen Parametern aufweist. Darüber hinaus deuten die Ergebnisse in Zusammenschau mit der Literatur darauf hin, dass eine ausschließlich SUV-basierte Bewertung von UBU nicht ausreichend zuverlässig ist, da hierbei potenziell ossäre Metastasen übersehen werden können.

Die kombinierte Beurteilung von PET- und CT-Morphologie bleibt daher der derzeitige diagnostische Goldstandard. Insgesamt bleibt letztendlich die prognostische Bedeutung sowie der weitere Verlauf von UBU weiterhin unklar. Vor dem Hintergrund der zunehmenden Anwendung entsprechender Bildgebungsverfahren sind daher weitere Studien erforderlich, um dieses klinisch relevante Problem in der Routineversorgung besser zu adressieren und gegebenenfalls KI unterstützte Algorithmen zu entwickeln, um die Einschätzung zu vereinfachen.

4.5 Klinische Bedeutung

Die Ergebnisse dieser Arbeit haben unmittelbare Konsequenzen für die klinische Praxis. Angesichts der hohen Prävalenz von UBU in [¹⁸F]PSMA-1007-PET/CT und der gleichzeitig geringen Progressionsrate sollten unklare Mehranreicherungen im Knochen in der Befundung mit Zurückhaltung interpretiert werden, da eine Fernmetastasierung in der initialen Staginguntersuchung einen kurativen Therapieansatz verhindern kann. Eine alleinige Klassifikation anhand der SUV-Werte erscheint aus oben genannten Gründen nicht sinnvoll und auch andere Studien konnten keinen signifikanten Zusammenhängen zwischen dem Auftreten einer UBU beziehungsweise ihrem Verlauf und den SUV-Werten zeigen [43, 44, 54]. Die Kombination aus SUV-

Bewertung und CT-morphologischer Korrelation bleibt daher essenziell, um die diagnostische Genauigkeit zu maximieren und Über- oder Untertherapien sowie die damit verbundenen Risiken für den Patienten zu vermeiden.

4.6 Limitationen

Einschränkungen dieser Studie sind die begrenzte Patientenzahl, die teilweise ungenauen Angaben zu den patienten- und tumorbezogenen Parametern aus der digitalen Patientenakte, beispielsweise zum PSA-Wert, fehlende Validierung ossärer Traceranreicherungen durch eine Biopsie und die begrenzte Dauer des Follow-Ups. Dennoch stellt die vergleichsweise große Patientengruppe mit standardisierter erster Bildgebung und Follow-Up-Bildgebung eine wesentliche Stärke dieser Arbeit dar.

Für zukünftige Studien ist zu empfehlen, eine prospektive Studie mit histopathologischer Validierung anzulegen, um die diagnostische Genauigkeit weiter zu verbessern, insbesondere die histopathologische Begutachtung von UBU. Weiter wäre die Integration von KI-basierten Algorithmen ein vielversprechender Ansatz, um eine UBU noch besser von einer ossären Metastase unterscheiden zu können.

5 Zusammenfassung

Diese Dissertation bestätigt die hohe Prävalenz unspezifischer Knochenanreicherungen in der [^{18}F]PSMA-1007-PET/CT-Bildgebung. Der überwiegende Anteil dieser Läsionen bleibt jedoch über längere Zeiträume stabil und ohne klinische Relevanz. Das Risiko einer malignen Transformation erscheint gering zu sein, so dass die Interpretation als malignitätssuspekter Befund, insbesondere bei einzelnen Rippenläsionen kritisch hinterfragt werden sollte. Die Ergebnisse stimmen weitgehend mit der bestehenden Literatur überein und erweitern diese durch eine systematische Verlaufsanalyse mit jeweils einer ersten Bildgebung und einer Follow-Up-Bildgebung unter der Verwendung des gleichen Tracers ([^{18}F]PSMA-1007) eines größeren Patientenkollektivs.

Die Arbeit unterstreicht die Notwendigkeit einer sorgfältigen Differenzierung zwischen benignen UBU und ossären Metastasen, wobei SUV-Werte allein, nach dem aktuellen Stand der Literatur nicht ausreichend erscheinen. Eine CT-morphologische Korrelation mit einer standardisierten Auswertung nach dem Befundungsalgorithmus von Eiber et al. [43] sowie die Einordnung der patientenbezogenen Parameter bleiben unverzichtbar, um eine Überbewertung der UBU und damit eine Verhinderung von kurativen Therapieoptionen zu vermeiden. Damit liefert diese Dissertation einen wichtigen Beitrag zur klinischen Entscheidungsfindung im Umgang mit UBU in der [^{18}F]PSMA-1007-PET/CT.

6 Literaturverzeichnis

1. Koch-Institut, R., *Cancer in Germany 2019/2020*. 2024, Robert Koch-Institut.
2. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin, 2024. **74**(3): p. 229–263.
3. Haas, G.P., et al., *The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies*. Can J Urol, 2008. **15**(1): p. 3866–71.
4. Deutsche Krebsgesellschaft, D.K., AWMF, *S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 8.1*. 2025.
5. *IARC World Cancer Reports*, in *World Cancer Report: Cancer research for cancer prevention*, C.P. Wild, E. Weiderpass, and B.W. Stewart, Editors. 2020, International Agency for Research on Cancer
© International Agency for Research on Cancer, 2020. For more information contact publications@iarc.who.int.: Lyon (FR).
6. Nadler, R.B., et al., *Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels*. J Urol, 1995. **154**(2 Pt 1): p. 407–13.
7. Yu, H., E.P. Diamandis, and D.J. Sutherland, *Immunoreactive prostate-specific antigen levels in female and male breast tumors and its association with steroid hormone receptors and patient age*. Clin Biochem, 1994. **27**(2): p. 75–9.
8. Luining, W.I., et al., *The Probability of Metastases Within Different Prostate-specific Antigen Ranges Using Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Patients with Newly Diagnosed Prostate Cancer*. Eur Urol Open Sci, 2024. **59**: p. 55–62.
9. Bott, S.R., et al., *Prostate cancer management: (1) an update on localised disease*. Postgrad Med J, 2003. **79**(936): p. 575–80.
10. Ferlay, J., et al., *Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods*. Int J Cancer, 2019. **144**(8): p. 1941–1953.
11. McNeal, J.E., *Normal histology of the prostate*. Am J Surg Pathol, 1988. **12**(8): p. 619–33.
12. Thüroff, J.W. *Operative Anatomie der Prostata*. 2016.
13. Guess, H.A., *Benign prostatic hyperplasia and prostate cancer*. Epidemiol Rev, 2001. **23**(1): p. 152–8.
14. McNeal, J.E., et al., *Stage A versus stage B adenocarcinoma of the prostate: morphological comparison and biological significance*. J Urol, 1988. **139**(1): p. 61–5.
15. Brierley, J., et al., *TNM classification of malignant tumours*. 2025, Wiley,: Hoboken, NJ. p. 1 online resource.
16. van Leenders, G., et al., *The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma*. Am J Surg Pathol, 2020. **44**(8): p. e87–e99.

17. D'Amico, A.V., et al., *Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer*. *Jama*, 1998. **280**(11): p. 969–74.
18. Reiser M., K.F.-P., Debus J., *Duale Reihe Radiologie* 2017, Stuttgart: Georg-Thieme-Verlag.
19. Hounsfield, G.N., *Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system*. *Br J Radiol*, 1973. **46**(552): p. 1016–22.
20. Dietlein, M.K., K.; Schmidt, M., *Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung*. Vol. 8. 2017: Schattauer-Verlag.
21. Attenberger, U.R., M.; Wenz, F., *MR- und PET-Bildgebung der Prostata: Diagnostik und Therapieplanung*. 2016: Springer Verlag Berlin Heidelberg.
22. Wienhard, K., R. Wagner, and W.-D. Heiss, *Physikalische Grundlagen, in PET: Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emissions-Tomographie*. 1989, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg.
23. Lucignani, G., G. Paganelli, and E. Bombardieri, *The use of standardized uptake values for assessing FDG uptake with PET in oncology: a clinical perspective*. *Nucl Med Commun*, 2004. **25**(7): p. 651–6.
24. Adams, M.C., et al., *A systematic review of the factors affecting accuracy of SUV measurements*. *AJR Am J Roentgenol*, 2010. **195**(2): p. 310–20.
25. Soret, M., S.L. Bacharach, and I. Buvat, *Partial-volume effect in PET tumor imaging*. *J Nucl Med*, 2007. **48**(6): p. 932–45.
26. Rankine, L.J., *The Effects of PET Reconstruction Parameters on Radiotherapy Response Assessment and an Investigation of SUV-peak Sampling Parameters*. 2013, Duke University.
27. Schicha, H. and E. Voth, *Nuklearmedizinische Untersuchungsmethoden, in Klinische Kardiologie: Krankheiten des Herzens, des Kreislaufs und der herznahen Gefäße*, E. Erdmann, Editor. 2000, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 181–196.
28. Shukla, A.K. and U. Kumar, *Positron emission tomography: An overview*. *J Med Phys*, 2006. **31**(1): p. 13–21.
29. Silver, D.A., et al., *Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues*. *Clin Cancer Res*, 1997. **3**(1): p. 81–5.
30. Ghosh, A. and W.D. Heston, *Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer*. *J Cell Biochem*, 2004. **91**(3): p. 528–39.
31. Wright, G.L., Jr., et al., *Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen-deprivation therapy*. *Urology*, 1996. **48**(2): p. 326–34.
32. Mannweiler, S., et al., *Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate carcinoma with distant metastasis*. *Pathol Oncol Res*, 2009. **15**(2): p. 167–72.
33. Bostwick, D.G., et al., *Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases*. *Cancer*, 1998. **82**(11): p. 2256–61.
34. Chang, S.S., *Overview of prostate-specific membrane antigen*. *Rev Urol*, 2004. **6 Suppl 10**(Suppl 10): p. S13–8.

35. O'Keefe, D.S., et al., *A Perspective on the Evolving Story of PSMA Biology, PSMA-Based Imaging, and Endoradiotherapeutic Strategies*. J Nucl Med, 2018. **59**(7): p. 1007–1013.
36. Evangelista, L., 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): p. 273–282.
37. Cardinale, J., et al., *Preclinical Evaluation of (18)F-PSMA-1007, a New Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand for Prostate Cancer Imaging*. J Nucl Med, 2017. **58**(3): p. 425–431.
38. Siikanen, J., et al., *Cyclotron-produced 68Ga from enriched 68Zn foils*. Applied Radiation and Isotopes, 2021. **176**: p. 109825.
39. Rahbar, K., et al., *Diagnostic performance of (18)F-PSMA-1007 PET/CT in patients with biochemical recurrent prostate cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018. **45**(12): p. 2055–2061.
40. Kuten, J., et al., *Head-to-Head Comparison of (68)Ga-PSMA-11 with (18)F-PSMA-1007 PET/CT in Staging Prostate Cancer Using Histopathology and Immunohistochemical Analysis as a Reference Standard*. J Nucl Med, 2020. **61**(4): p. 527–532.
41. Giesel, F.L., et al., *Detection Efficacy of (18)F-PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy*. J Nucl Med, 2019. **60**(3): p. 362–368.
42. Hoberück, S., et al., *Intraindividual comparison of [(68) Ga]-Ga-PSMA-11 and [(18)F]-F-PSMA-1007 in prostate cancer patients: a retrospective single-center analysis*. EJNMMI Res, 2021. **11**(1): p. 109.
43. Eiber, M., 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): p. 469–478.
44. Grünig, H., et al., *Focal unspecific bone uptake on [(18)F]-PSMA-1007 PET: a multicenter retrospective evaluation of the distribution, frequency, and quantitative parameters of a potential pitfall in prostate cancer imaging*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021. **48**(13): p. 4483–4494.
45. Benecke, J.A., et al., *Focal Unspecific Bone Uptake on [(18)F]PSMA-1007 PET: Evaluation Analog PROMISE Criteria and Validation via PET/CT Follow-Up*. Diagnostics (Basel), 2024. **14**(20).
46. Janssen, J.-C., et al., *Comparison of hybrid 68Ga-PSMA-PET/CT and 99mTc-DPD-SPECT/CT for the detection of bone metastases in prostate cancer patients: Additional value of morphologic information from low dose CT*. European Radiology, 2018. **28**(2): p. 610–619.
47. Schmuck, S., et al., *Comparison of standard and delayed imaging to improve the detection rate of [(68)Ga]PSMA I&T PET/CT in patients with biochemical recurrence or prostate-specific antigen persistence after primary therapy for prostate cancer*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017. **44**(6): p. 960–968.
48. Kunikowska, J., S. Kujda, and L. Królicki, *68Ga-PSMA PET/CT in Recurrence Prostate Cancer. Should We Perform Delayed Image in*

- Cases of Negative 60 Minutes Postinjection Examination? Clin Nucl Med, 2020. **45**(4): p. e213–e214.
49. Hoffmann, M.A., et al., *Dual-Time Point [(68)Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT Hybrid Imaging for Staging and Restaging of Prostate Cancer*. Cancers (Basel), 2020. **12**(10).
 50. López-Mora, D.A., et al., *Comparison of image quality and lesion detection between digital and analog PET/CT*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019. **46**(6): p. 1383–1390.
 51. Nguyen, N.C., et al., *Image Quality and Diagnostic Performance of a Digital PET Prototype in Patients with Oncologic Diseases: Initial Experience and Comparison with Analog PET*. J Nucl Med, 2015. **56**(9): p. 1378–85.
 52. Alberts, I., et al., *Digital versus analogue PET in [(68)Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT for recurrent prostate cancer: a matched-pair comparison*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020. **47**(3): p. 614–623.
 53. Seifert, R., et al., *Unspecific (18)F-PSMA-1007 Bone Uptake Evaluated Through PSMA-11 PET, Bone Scanning, and MRI Triple Validation in Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer*. J Nucl Med, 2023. **64**(5): p. 738–743.
 54. Arnfield, E.G., et al., *Clinical insignificance of [(18)F]PSMA-1007 avid non-specific bone lesions: a retrospective evaluation*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021. **48**(13): p. 4495–4507.
 55. Ninatti, G., et al., *The potential role of osteoporosis in unspecific [(18)F]PSMA-1007 bone uptake*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023. **51**(1): p. 304–311.
 56. Lamothe, F., et al., *Dissemination of prostatic carcinoma: an autopsy study*. J Natl Med Assoc, 1986. **78**(11): p. 1083–6.
 57. Bubendorf, L., et al., *Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients*. Hum Pathol, 2000. **31**(5): p. 578–83.
 58. Panagiotidis, E., et al., *Rib Fractures Mimicking Bone Metastases in 18F-PSMA-1007 PET/CT for Prostate Cancer*. Clin Nucl Med, 2019. **44**(1): p. e46–e48.
 59. Wang, C. and Y. Shen, *Study on the distribution features of bone metastases in prostate cancer*. Nucl Med Commun, 2012. **33**(4): p. 379–83.
 60. Vollnberg, B., et al., *Assessment of malignancy and PSMA expression of uncertain bone foci in [(18)F]PSMA-1007 PET/CT for prostate cancer—a single-centre experience of PET-guided biopsies*. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022. **49**(11): p. 3910–3916.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde an dem Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung für Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung unter Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Christian la Fougère und der Mitbetreuung von Herrn Dr. med. Jonas Vogel durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Prof. Dr. med. Christian la Fougère, ärztlicher Direktor Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung.

Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig durch mich nach Beratung durch Herrn Prof. Dr. Peter Markus, Institutsdirektor des Instituts für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie.

Zur Überprüfung von Rechtschreibung und Grammatik wurde das KI-Tool ChatGPT (OpenAI) verwendet. Ich versichere, dass ich den Output des KI-Tools ChatGPT (OpenAI) sorgfältig geprüft und angepasst habe.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben

Tübingen, den

[Unterschrift]

8 Veröffentlichungen

Benecke, J.A., et al., *Focal Unspecific Bone Uptake on [(18)F]PSMA-1007 PET: Evaluation Analog PROMISE Criteria and Validation via PET/CT Follow-Up*. Diagnostics (Basel), 2024. **14**(20).

9 Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die bei der Ausarbeitung dieser Arbeit mitgewirkt haben.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Christian la Fougère, Ärztlicher Direktor Nuklearmedizin und Klinische Molekulare Bildgebung, der für die Konzeption dieser Studie zuständig war und es mir ermöglichte, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Einen weiteren Dank an Dr. med. Jonas Vogel, der mir als Mitbetreuer dieser Arbeit immer zur Seite stand und mich unterstützt hat.

Ich möchte mich von ganzem Herzen bei meinen Eltern Birgitta Engl-Benecke und Andreas Benecke bedanken, die mir im gesamten Studium zu jedem Zeitpunkt unterstützend zur Seite standen und immer einen guten Rat für mich hatten.

Ich danke meiner Partnerin Alina Demin, die mir sowohl durch die guten Zeiten als auch die schlechten Zeiten während dieser Arbeit und dem Studium mit ihrer aufrichtigen Liebe zur Seite stand und immer ein offenes Ohr hatte.

Zum Schluss möchte ich meinen beiden Freunden Fynn und Lambi danken, ohne die mein Studium kein richtiges Studium gewesen wäre und die ich als meine Freunde fürs Leben nicht missen möchte.