

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Martini-Klinik am UKE GmbH

Ärztlicher Leiter:
Prof. Dr. med. Markus Graefen

**Korrelation zwischen einer Prostata-spezifischen
Membranantigen Positronen-Emissions-Tomographie
positiven regionalen Lymphknotenmetastasierung und dem
biochemischen Rezidiv - und therapiefreien Überleben
nach radikaler Prostatektomie und extendierten pelvinen Lymphadenektomie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Thomas Marc Amiel
aus Saarbrücken

Hamburg 2022

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 17.04.2023**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Ivayla Apostolova

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Tobias Maurer

Inhaltsverzeichnis

1. Originalartikel	4
2. Einleitung	13
3. Patienten und Methoden	14
3.1 Patienten	14
3.2 Statistische Analysen	15
4. Ergebnisse	17
4.1 Präoperative Patientencharakteristika	17
4.2 Postoperative Patientencharakteristika	20
4.3 Biochemisch-rezidivfreies und therapiefreies Überleben.....	22
5. Diskussion	28
6. Zusammenfassung:	33
6.1 Deutsche Version	33
6.2 Englische Version	34
7. Abkürzungsverzeichnis.....	35
8. Literaturverzeichnis	36
9. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis.....	41
10. Erklärung des Eigenanteils.....	43
11. Danksagung.....	44
12. Lebenslauf.....	45
13. Eidesstattliche Versicherung.....	46

1. Originalartikel



Regional Lymph Node Metastasis on Prostate Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Correlates with Decreased Biochemical Recurrence-Free and Therapy-Free Survival after Radical Prostatectomy: A Retrospective Single-Center Single-Arm Observational Study

AU1 Thomas Amiel,* Christoph W€rnrschimmel,* Matthias Heck, Thomas Horn, Noemi Nguyen, Lars Bud€aus, Sophie Knipper, Mike Wenzel, Isabel Rauscher,† Matthias Eiber, Hui Wang,‡ and Tobias Maurer §,‡

From the Department of Urology (TA, MH, TH, NN), Technical University of Munich, Munich, Germany, Martini-Klinik Prostate Cancer Center (CW, LB, SK, TM), University Hospital Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany, Cancer Prognostics and Health Outcomes Unit (CW, MW), Division of Urology, University of Montreal Health Center, Montreal, Quebec, Canada, Department of Urology (MW), University Hospital Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany, Department of Nuclear Medicine (IR, ME, HW), Technical University of Munich, Munich, Germany, and Department of Urology (TM), University Hospital Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

Purpose: We sought to address the impact of preoperative prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) findings prior to radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection on biochemical recurrence and time to adjuvant or salvage treatment.

Materials and Methods: Between 2013 and 2017, 64 intermediate and 166 high risk (230) prostate cancer patients received ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET followed by radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection. Biochemical recurrence-free and therapy-free survival were determined. For all time-to-event analyses, univariable and multivariable Cox proportional hazards models and univariable Kaplan-Meier analyses were applied, with a significance threshold of $p < 0.05$.

Results: The overall sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of PSMA PET for pN1 disease was 48.5%, 95.7%, 82.1% and 82.2%, respectively. Median followup was 30.2 months. Biochemical recurrence occurred in 50.4% (116) of patients and adjuvant or salvage treatment was performed in 46.5% (107). Worst biochemical recurrence-free and therapy-free survival was observed in pN1 patients who also exhibited PSMA PET positive lymph node, followed by pN1 patients without PSMA PET positive lymph node and patients without evidence of lymph node metastasis on histology and PSMA PET (median biochemical recurrence-free survival 1.7 vs. 7.5 vs. >36 months, median therapy-free survival 2.6 vs. 8.9 vs. >36 months).

Conclusions: Patients with positive lymph node on PSMA PET prior to radical prostatectomy have to expect early biochemical recurrence and adjuvant/salvage therapy, despite thorough pelvic lymph node dissection. Therefore, results from PSMA PET can be used for patients' consultation and more stringent followup as well as for planning of neoadjuvant/adjuvant therapy.

Abbreviations and Acronyms

GGG [Gleason Grade Group
LN [lymph node
PCa [prostate cancer
PET [positron emission tomography
PLND [pelvic lymph node dissection
PSMA [prostate specific membrane antigen
RP [radical prostatectomy

* Equal study contribution.

† Supported by grants from the National Institutes of Health, Howard Hughes Medical Institute, Wellcome Trust and Research Councils UK

‡ Equal study contribution.

§ Correspondence: Martini-Klinik Prostate Cancer Center, University Hospital Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Germany (telephone: þ49 (0)40 7410-51300; FAX: þ49 (0)40 7410-51323; email: tmaurer@uke.de).

Key Words: prostatic neoplasms, prostatectomy, neoplasm staging

AU2

In newly diagnosed intermediate to high risk prostate cancer current guidelines recommend cross-sectional abdominopelvic imaging and a bone

scan for locoregional staging of lymph nodes and for metastatic screening.^{1,2} Since conventional imaging modalities such as computerized tomography or

magnetic resonance imaging solely depend on morphological information (eg size) to evaluate metastatic spread to lymph nodes, the sensitivity remains low.^{3,4} Furthermore, the sensitivity and specificity of bone scintigraphy is also known to be low in this setting.^{5,6}

Positron emission tomography imaging can add molecular information to increase diagnostic accuracy. Currently, prostate specific membrane antigen is the most promising target for PET imaging of PCa. PSMA is expressed in prostatic tissue and often shows marked overexpression within metastatic PCa tissue.^{7,8} Thus, radiotracers such as ⁶⁸Ga-PSMA-11 targeting PSMA have shown to be suitable for PET detection of extra-prostatic and extra-pelvic lesions.^{9,10} However, to our knowledge, the impact of preoperative PSMA PET results on biochemical recurrence or adjuvant or salvage treatment after primary radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection has not yet been evaluated. To address this void, we analyzed a large consecutive cohort of primary, previously untreated PCa patients who received a PSMA PET for preoperative staging followed by RP and PLND. We hypothesized, that patients with extra-prostatic or extra-pelvic PSMA PET positive lesions would experience worse outcomes compared to patients with negative PSMA PET findings.

MATERIALS AND METHODS

Patients

From January 2013 to June 2017, all patients with intermediate to high risk PCa who underwent ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET imaging^{11,12} and RP with extended PLND¹³ at the

Technical University of Munich were identified in our database and considered for this retrospective single-center single-arm observational study. We excluded patients who received any type of neoadjuvant treatment (23) or in whom duration between ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET and RP exceeded 14 weeks (250). These criteria yielded 230 assessable patients (fig. 1). ⁶⁸Ga-PSMA-11 radiotracer synthesis and ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET examinations (subsequently referred to as “PSMA PET”) were conducted as previously described.^{9,14,15} Three blinded independent readers (HW, IR, ME) analyzed all PSMA PET data sets using the molecular imaging TNM classification system.¹⁶ In case of discordant findings, majority rule (2:1) was centrally applied. All specimens were evaluated by dedicated uro-pathologists who were blinded to the results of the PSMA PET. Gleason Scores were reported according to the Gleason Grade Group classification.¹⁷ Indication for adjuvant radiotherapy (external beam radiotherapy) was proposed for all patients showing locally advanced PCa (>pT3a) on final histology and positive surgical margins. In patients with histologically proven LN metastasis, PSA followup was recommended. Patients gave written informed consent for the purpose of anonymized evaluation and publication of their data. The retrospective analysis was approved by the Ethics Committee of the Technische Universität München (permit 5665/13).

Statistical Analysis

Descriptive statistics included frequencies and proportions for categorical variables. Medians and interquartile ranges were reported for continuously coded variables. Logistic regression was used to analyze the relationship between categorical dependent variables and independent variables. Chi-square and log-rank tested the statistical significance in proportions and survival differences. Kaplan-Meier graphs were used to graphically depict BCR-free survival (defined by a prostate specific antigen >0.2 ng/ml after RP or initiation of PCa

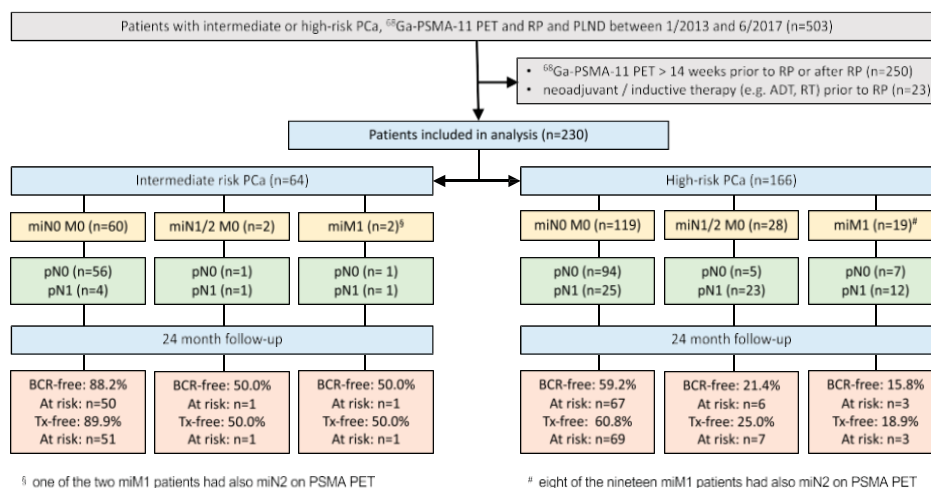


Fig. 1. Flowchart on inclusion and exclusion steps, narrowing down initially 503 patients with intermediate or high risk prostate cancer and having received PSMA PET, RP and PLND to final 230 eligible patients. Distribution of preoperative PSMA PET findings by molecular imaging classification (miN1[lesions in single lymphatic region, miN2[multiple lymphatic regions, miM1[distant metastasis) and pathological N-stage after radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection as well as BCR-free and therapy-free survival at 24 months stratified by D'Amico risk classification. ADT, androgen deprivation therapy. Tx, treatment.

AU6

specific adjuvant therapy) and adjuvant or salvage therapy-free survival between groups. The definition of “BCR-free survival” was synonymously used accounting not only for patients with a true BCR but also for those who had PSA persistence after RP. For all time-to-event analyses, univariable and multivariable Cox proportional hazards models were used. All tests were 2-sided with a level of significance set at $p < 0.05$. R software environment for statistical computing and graphics (version 3.4.0 for MAC OS X; <http://www.r-project.org/>) was used for all statistical analyses.¹⁸

RESULTS

Preoperative Patient Characteristics

Overall, 64 intermediate and 166 high risk PCA patients (230) who received preoperative PSMA PET and subsequent RP and PLND were analyzed (table 1). The median age at diagnosis was 68 years and the median PSA was 10.4 ng/ml (IQR 7.0e18.1). Positive extra-prostatic PSMA PET lesions were present in 6.2% (4) of intermediate risk patients and 28.3% (47) of high risk patients. Of the 47 PSMA PET positive high risk patients 76.6% (36) exhibited at least pelvic LN lesions (miN1/N2), while the remaining part (23.4%, 11) exclusively exhibited distant metastasis (miM1a-c), without displaying pelvic PSMA PET positive LN lesions (fig. 1). On univariable logistic regression, cT3 stage (or higher), GGG 4-5 and PSA at diagnosis significantly predicted a positive PSMA PET. However, on

Table 1. Preoperative characteristics of 230 prostate cancer patients treated by radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection following ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET

Yrs age (IQR), range	68 (62e73), 46e84
Median ng/ml PSA (IQR), range	10.4 (7e18.1), 0.65e244
No. clinical Tstage (%):	
:cT2	142 (61.7)
2:cT3	88 (38.3)
No. biopsy Gleason Grade Group (%):	
1	26 (11.3)
2	39 (17.0)
3	49 (21.3)
4	58 (25.2)
5	57 (24.8)
Unknown	1 (0.4)
No. biopsy core information (%):	
Fully available	186 (80.9)
Partly available or no information	44 (19.1)
No. D'Amico risk group (%):	
Intermediate risk	64 (27.8)
High risk	166 (72.2)
No. PSMA PET results overall (%):	
Neg PSMA PET (miN0 and miM0)	179 (77.8)
Pos PSMA PET (miN1/2 and/or miM1)	51 (22.2)
No. pos PSMA PET results detailed (%):	
Pelvic lymph nodes	39 (17.0)
Extrapelvic lymph nodes	8 (3.5)
Bone	12 (5.2)
Visceral	1 (0.4)
Median administered ⁶⁸ Ga-PSMA-11 activity (IQR), range	139 (112e156), 76e294
Median time PET to RP (IQR), range	24.5 (13e43), 1e93

multivariable logistic regression, only cT3 stage (or higher) and PSA remained significant (supplementary table 1, <https://www.jurology.com>).

Postoperative Patient Characteristics

Of all patients 28.7% (66) were LN positive on histopathology (pN1) (table 2). The median number of removed LNs was 22.5 (IQR 15e30) and the largest part of pN1 patients showed a single positive LN (37.9%, 25), followed equally by 2 and 3 positive LNs (both 16.6%, 11). The overall sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of PSMA PET for pN1 disease was 48.5%, 95.7%, 82.1% and 82.2%, respectively (supplementary fig. 1, <https://www.jurology.com>). On final histopathology, GGG 4-5 was predominant (35.2%, 81), followed by GGG 3 (30.0%, 69), GGG 2 (29.1%, 67) and GGG 1 (5.2%, 12).

Table 2. Postoperative characteristics of 230 prostate cancer patients treated by radical prostatectomy and extended pelvic lymph node dissection following ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET

No. pT stage (%):		
:pT2c	97	(42.2)
3a	55	(23.9)
3b	75	(32.6)
4	3	(1.3)
No. pN stage (%):		
pN0	164	(71.3)
pN1	66	(28.7)
Median No. LNs removed (IQR), range	22.5 (15e30), 1e115	
No. pos LNs (%):		
0	164	(71.3)
1	25	(10.9)
2	11	(4.8)
3	11	(4.8)
4	2	(0.9)
5	4	(1.7)
6e10	4	(1.7)
>10	8	(3.5)
pN1, but unknown No.	1	(0.4)
No. RP Gleason Grade Group (%):		
1	12	(5.2)
2	67	(29.1)
3	69	(30.0)
4	38	(16.5)
5	43	(18.7)
Not assessable	1	(0.4)
No. surgical margin status (%):		
Neg	174	(75.7)
Pos	49	(21.3)
Not assessable	7	(3.0)
Median mos followup (IQR), range	30.2 (6.4e50.5), 0.1e81.1	
No. biochemical recurrence (%):		
No	114	(49.6)
Yes	116	(50.4)
No. adjuvant/salvage therapy performed (%):		
No	123	(53.5)
Yes	107	(46.5)
No. type of first adjuvant/salvage therapy (%):		
Radiotherapy	36	(15.7)
Salvage surgery	4	(1.7)
Androgen deprivation	55	(23.9)
Chemotherapy	12	(5.2)

* Combination of adjuvant/salvage therapies leads to greater numbers.

Biochemical Recurrence-Free and Therapy-Free Survival

Median followup was 30.2 months (IQR 6.4e50.5). At the end of followup (March 1, 2020), BCR occurred in 50.4% (116) of patients and adjuvant or salvage treatment was performed in 46.5% (107).

Kaplan-Meier plots on BCR-free survival and therapy-free survival exhibited superior survival rates in patients who had a negative preoperative PSMA PET for extra-prostatic lesion(s) in intermediate and high risk PCa (fig. 2). These patients did not reach median BCR-free and therapy-free survival after 36 months (80.5% and 57.4% BCR-free and 82.2% and 58.9% therapy-free survival at 36 months). Conversely, in patients with positive PSMA PET median BCR-free and therapy-free survival was 1.4 and 3.4 months for intermediate and 2.0 and 2.8 months for high risk PCa, respectively. Essentially the same observations could be made when excluding patients with miM1 or with miM1 and positive resection margins at final pathology (supplementary fig. 2, <https://www.jurology.com>).

When stratifying BCR-free and therapy-free survival by combinations of preoperative PSMA PET findings on pelvic LN (miN0 or miN1/N2) and respective histopathological LN findings (pN0 or pN1), the highest rates of BCR-free and therapy-free survival at 36 months were seen in pN0 miN0 (68.0% for BCR-free survival and 69.7% for therapy-free survival) and pN0 miN1/N2 patients (68.6% for BCR-free survival and 68.6% for therapy-free survival), while pN1 miN0 patients (median BCR-free and therapy-free survival at 7.5 and 8.9 months, respectively) and pN1 miN1 patients (median BCR-free and therapy-free survival at 1.7 and 2.6 months) showed significant inferior outcomes (fig. 3). Here, also, essentially the same observations could be made when excluding patients with miM1 or with miM1 and positive resection margins at final pathology (supplementary fig. 3, <https://www.jurology.com>).

In univariable and multivariable Cox regression analyses considering PSA at diagnosis, GGG, pT and pN stages, as well as surgical margin status, the detrimental impact of a positive PSMA PET on BCR (HR 2.3, CI 1.29e4.08, p[0.004] and rates of adjuvant or salvage therapy (HR 2.1, CI 1.16e3.76, p[0.01] was confirmed (supplementary table 2, A and B, <https://www.jurology.com>).

DISCUSSION

To the best of our knowledge, we present here the largest cohort of intermediate and high risk patients having received preoperative PSMA PET imaging followed by RP and extended PLND without any

neoadjuvant therapy. We hypothesized that positive PSMA PET findings would translate into inferior cancer-specific outcomes, namely BCR-free and therapy-free survival, even after adjustment for clinical and histopathological confounders. Within our analyses, we arrived at several noteworthy findings.

First, PSMA PET lesions were exhibited in both intermediate and high risk patients. However, a much larger proportion of PSMA PET lesions was found in high risk patients (28.3% versus 6.2%). These findings are consistent with previously published data.^{10,19}

Second, despite the fact that preoperative PSMA PET did not exhibit lesions in pelvic LNs in 191 patients, PLND still revealed 34 (17.8%) of them to be pN1 in final histopathology, indicating that PSMA PET is not able to detect small-sized extra-prostatic lesions. Also, similar to other reports, our cohort was not devoid of false-positive PSMA PET findings. Seven patients who were classified as PSMA PET positive, did not exhibit pN1 disease. In this regard, these results have to be interpreted cautiously, since it remains unclear if PSMA PET interpretation was falsely positive or the LNs were missed by PLND despite applying an extended template. On the other hand, the vast majority of patients who were attributed to harbor metastatic LNs in preoperative PSMA PET (39) also revealed pN1 in final histopathology (32, 82.0%). Also in pN0 patients (164), preoperative PSMA PET exhibited a high specificity (miN0[157, 95.7%]) corresponding to our previous report.⁹

Nevertheless, based on our results, while a negative PSMA PET for extra-prostatic lesions in our opinion should not preclude patients with elevated risk for harboring LN metastases from receiving a PLND during RP, omission of PLND could be discussed in intermediate risk patients with a negative PSMA PET. As PLND has still failed to show improved survival, at least these patients could be spared from unnecessary morbidity.²⁰ Prospective randomized studies on the oncological safety of omitting PLND for intermediate and high risk patients are underway (NCT03921996, NCT04269512).

Third, we confirmed our hypothesis that a positive PSMA PET leads to higher rates of early BCR accompanied by a short therapy-free survival in these patients. Despite having performed a thorough PLND in all patients (median of 22.5 removed LNs), with the aim to remove all preoperatively detected positive LNs, small amounts of residual metastatic tissue might not have been removed during surgery. Even when considering only the pN1 subgroup within miM0 R0 patients, a substantial difference in BCR-free survival can be

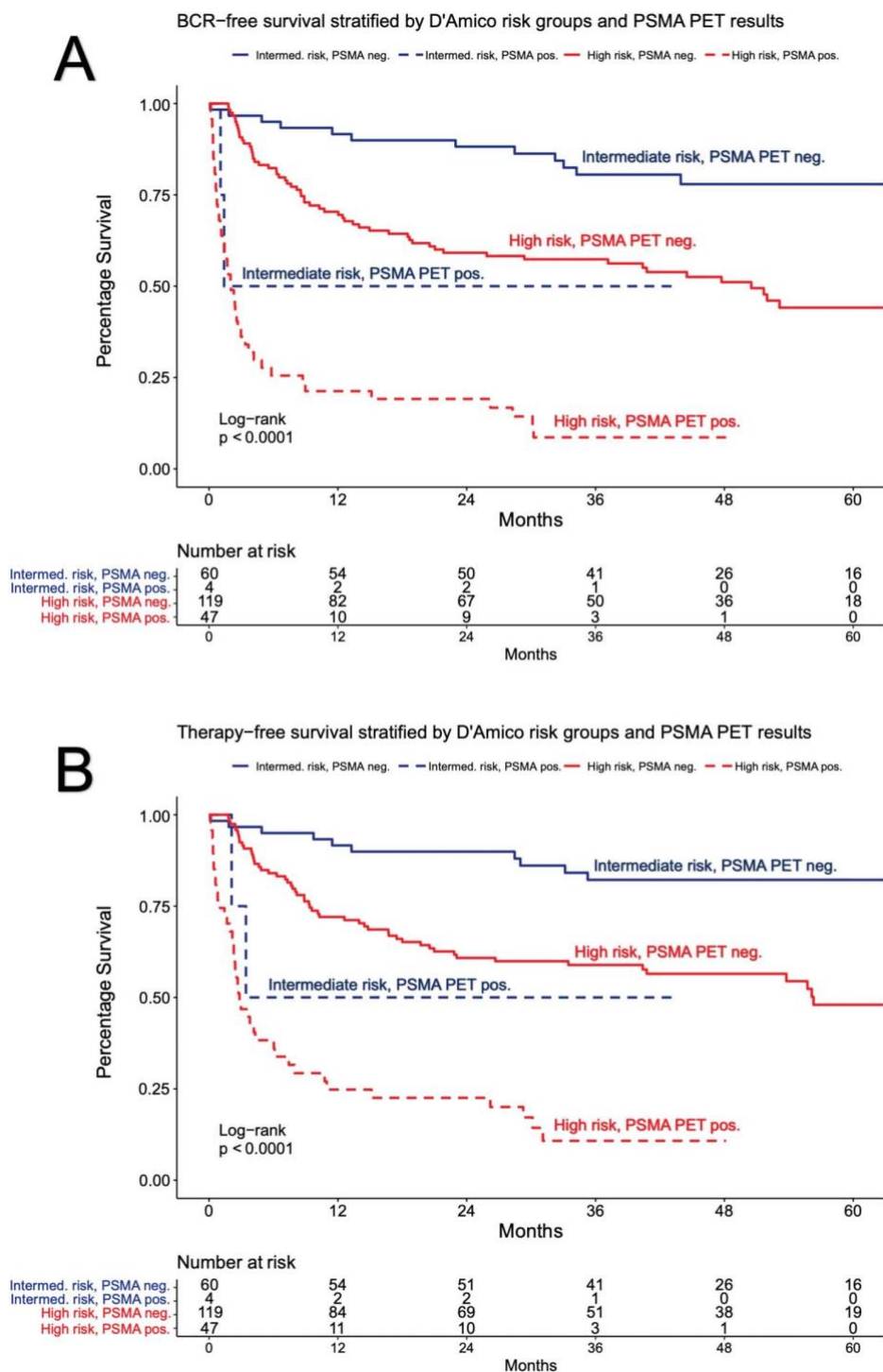


Fig. 2. Kaplan-Meier plots depicting differences between negative (miN0) and positive (miN1/2 and/or miM1) preoperative PSMA PET for BCR-free (A) and therapy-free survival (B) after radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection in 230 PCa patients stratified by D'Amico risk classification.

observed between miN1/2 and miN0 patients. While in our opinion miN1/2 findings should not preclude patients from RP and PLND, the information obtained by PSMA PET can be used for preoperative counseling of patients and should be included in the

planning of PLND, and might in the future even play a role in the consideration of multimodal neo-adjuvant and adjuvant therapy combinations. Furthermore, future investigations should also aim to evaluate treatment options for patients with

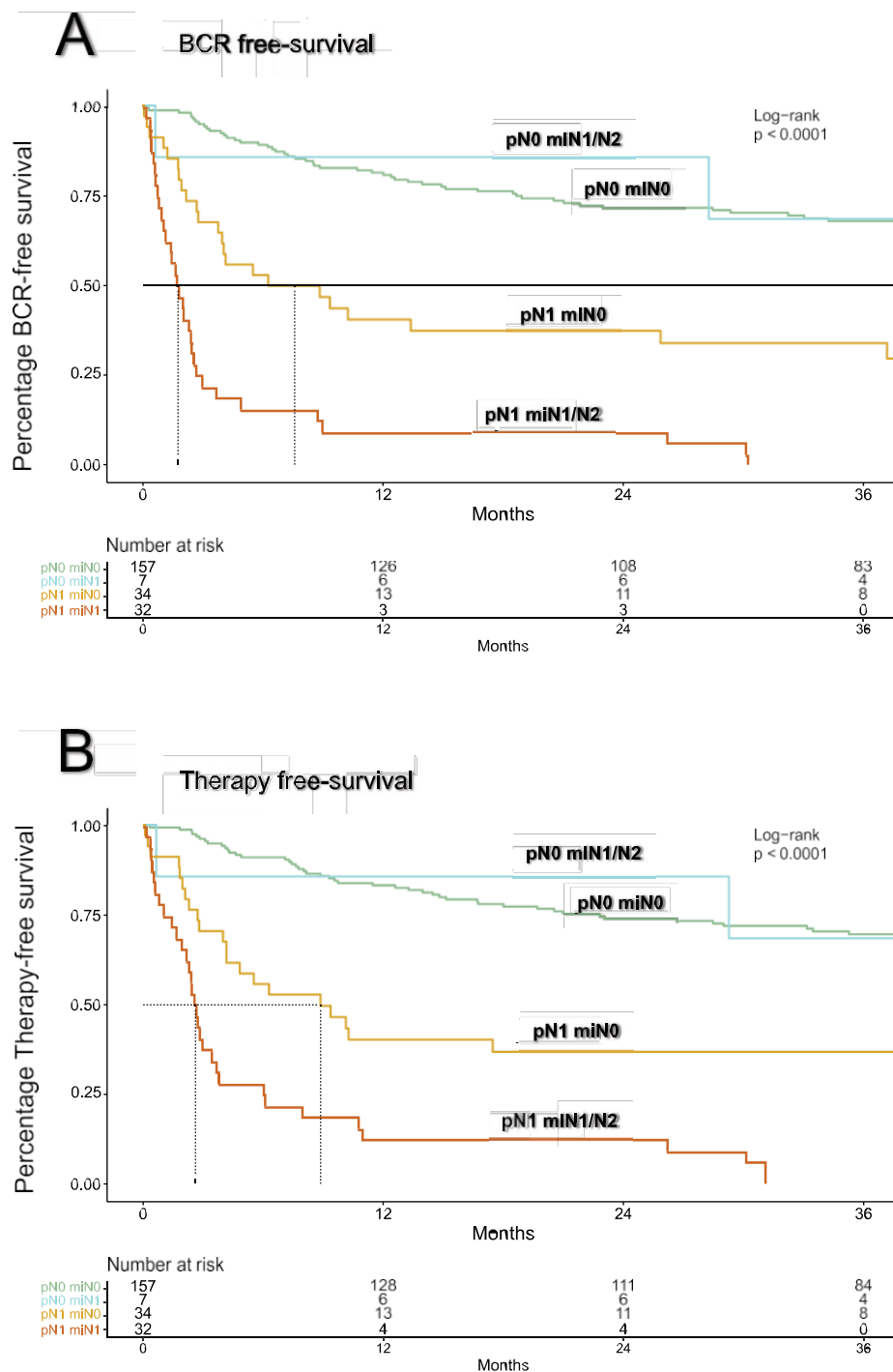


Fig. 3. Kaplan-Meier curves comparing BCR-free survival (A) and therapy-free survival (B) of 230 patients treated with RP and PLND. Any miM0/miM1 and surgical margin status was included. Survival of these patients was stratified by miN and pN status.

atypical LN metastasis, which may not be covered by the standard PLND template.²¹

Taken together, preoperative PSMA PET appears to be of importance in the clinical decision making process since it helps to evaluate the risk for BCR. Furthermore, PSMA PET offers additional

information for clinicians who are considering adjuvant or salvage treatment in these patients, on top of the routine findings such as surgical margins, pT stages and GGG. PSMA PET imaging helps to identify distant metastasis at diagnosis, which might alter the treatment regimen. On the one

hand, individual therapeutic approaches might be evaluated in these patients, as suggested by the current literature which supports the role of active local treatment in patients with low metastatic burden.^{22,23} In this study, also, 21 well-informed patients presenting in an overall favorable condition and suspicion of low metastatic burden disease on PSMA PET underwent surgery after thorough discussion on the individual treatment approach. On the other hand, for patients with high metastatic burden considerations on RP or other forms of invasive treatment might be abandoned in order to make room for systemic treatment modalities.²⁴⁻²⁶ Indeed, in a considerable number of patients for whom definitive RP is planned, PSMA PET findings may even alter the treatment strategy. Roach et al reported a 21% management change in patients who received PSMA PET for primary staging.²⁷ These rates were higher in high risk patients (22%) compared to intermediate risk patients (16%). Another meta-analysis on the impact of PSMA PET on the management of PCa patients, pooling data of 15 studies, yielded a 54% management change.²⁸ These findings were supported by a recently published prospective, randomized multicenter study for primary staging in PCa (“ProPSMA”).¹⁰ While conventional imaging triggered treatment change in 15%, PSMA PET findings led to treatment change in 28%. As this study continues followup of N1 M0 patients it will be interesting to find out if our findings can be confirmed by this important multicenter randomized study.

Our study has limitations. First and foremost, while our data resemble a “real-world” treated

population, we only focused on patients who were subsequently treated by RP after PSMA PET. Therefore, our population does not consist of the overall population of patients who received PSMA PET for primary staging purposes. Second, the provided data were extracted from a retrospective database analyzing a patient cohort treated over 5 years. Third, changes in practice might have influenced our results. Of note, indication for adjuvant external beam radiotherapy was proposed for all patients showing locally advanced PCa (>pT3a) on final histology and positive surgical margin status. In contemporary patients, our practice now allows a followup PSA-triggered approach with early salvage radiotherapy in these patients^{29,30} However, a strength of our study was the low median time from PSMA PET to RP, which was roughly only 3 weeks. We feel that this makes our results highly reliable regarding the impact of PSMA PET on BCR-free and therapy-free survival after RP. Nevertheless, median followup was too short to evaluate the impact of positive PSMA PET lesions on long-term cancer-specific survival.

CONCLUSIONS

Patients with positive LN status on PSMA PET (miN1/N2) prior to RP have to expect early BCR and adjuvant/salvage therapy, despite thorough extended PLND. Therefore, results from PSMA PET can be used for patient consultation and more stringent followup, as well as for planning of neoadjuvant/adjuvant therapy.

REFERENCES

- Mottet M, van den Bergh RCN, Briers E et al: EAU Guidelines on Prostate Cancer, Limited Update. Amstern, The Netherlands: EAU Guidelines Office 2020. Available at <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#>.
- National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines on Prostate Cancer (version 2.2020d) May 21, 2020). Available at https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
- Hövels AM, Heesakkers RAM, Adang EM et al: The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2008; 63: 387.
- Briganti A, Abdollah F, Nini A et al: Performance characteristics of computed tomography in detecting lymph node metastases in contemporary patients with prostate cancer treated with extended pelvic lymph node dissection. *Eur Urol* 2012; 61: 1132.
- Abuzalouf S, Dayes I and Lukka H: Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 2004; 171: 2122.
- Even-Sapir E, Metser U, Mishani E et al: The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTcMDP planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2006; 47: 287.
- Li R, Ravizzini GC, Gorin MA et al: The use of PET/CT in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018; 21: 4.
- Maurer T, Eiber M, Schwaiger M et al: Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol* 2016; 13: 226.
- Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I et al: Diagnostic efficacy of ⁶⁸Ga-PSMA positron emission tomography compared to conventional imaging for lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer. *J Urol* 2016; 195: 1436.
- Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ et al: Prostate-specific membrane antigen PET/CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* 2020; 395: 1208.
- Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M et al: PET imaging with a [⁶⁸Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40: 486.
- Eder M, Schaefer M, Bauder-Wüst U et al: ⁶⁸Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjug Chem* 2012; 23: 688.
- Hack MM, Reiz M, Bandur M et al: Topography of lymph node metastases in prostate cancer

AU3

- patients undergoing radical prostatectomy and extended lymphadenectomy: results of a combined molecular and histopathologic mapping study. *Eur Urol* 2014; **66**: 222.
14. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M et al: Evaluation of hybrid ⁶⁸Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2015; **56**: 668.
 15. Eiber M, Weirich G, Holzapfel K et al: Simultaneous ⁶⁸Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI improves the localization of primary prostate cancer. *Eur Urol* 2016; **70**: 829.
 16. Eiber M, Herrmann K, Calais J et al: Prostate cancer molecular imaging standardized evaluation (PROMISE): proposed miTNM classification for the interpretation of PSMA-ligand PET/CT. *J Nucl Med* 2018; **59**: 469.
 17. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD et al: A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. *Eur Urol* 2016; **69**: 428.
 18. R Core Team: R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing 2013. Available at <http://www.r-project.org/>.
 19. Klingenberg S, Jochumsen MR, Uhlhøi BP et al: ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT for primary NM staging of high-risk prostate cancer. *J Nucl Med* 2020; doi: 10.2967/jnumed.120.245605.
 20. Fossati N, Willemsse P, Van den Broeck T et al: The benefits and harms of different extents of lymph node dissection during radical prostatectomy for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2017; **72**: 84.
 21. Maurer T, Graefen M, van der Poel H et al: Prostate-specific membrane antigen-guided surgery. *J Nucl Med* 2020; **61**: 6.
 22. Parker CC, James ND, Brawley CD et al: Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; **392**: 2353.
 23. Knipper S, Beyer B, Mandel P et al: Outcome of patients with newly diagnosed prostate cancer with low metastatic burden treated with radical prostatectomy: a comparison to STAMPEDE arm H. *World J Urol* 2020; **38**: 1459.
 24. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR et al: Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; **381**: 121.
 25. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A et al: Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; **381**: 13.
 26. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC et al: Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol* 2019; **30**: 1992.
 27. Roach PJ, Francis R, Emmett L et al: The impact of ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT on management intent in prostate cancer: results of an Australian prospective multicenter study. *J Nucl Med* 2018; **59**: 82.
 28. Han S, Woo S, Kim YJ et al: Impact of ⁶⁸Ga-PSMA PET on the management of patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2018; **74**: 179.
 29. Parker CC, Clarke NW, Cook AD et al: Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020; **396**: 1413.
 30. Kneebone A, Fraser-Browne C, Duchesne G et al: Adjuvant radiotherapy versus early salvage radiotherapy following radical prostatectomy (TROG 08.03/ANZUP RAVES): a randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2020; **21**: 1331.

2. Einleitung

Bei neu diagnostiziertem Intermediär- bis Hochrisiko-Prostatakarzinom (PCa) empfehlen die aktuellen deutschen sowie internationalen Leitlinien eine abdominopelvine Schnittbildgebung und eine Knochenszintigraphie zum Staging (1,2). Da konventionelle bildgebende Verfahren wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) ausschließlich morphologische Kriterien wie z. B. die Größe eines Lymphknotens (LN) für die Lymphknotenbeurteilung heranziehen können, bleibt die Sensitivität gering (3,4). Auch die Sensitivität und Spezifität der Knochenszintigraphie für Knochenläsionen ist in dieser Situation niedrig (5,6).

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Bildgebung hingegen kann molekulare Informationen hinzufügen, um die diagnostische Genauigkeit zu erhöhen. Derzeit ist das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) das vielversprechendste Ziel für die PET-Bildgebung des PCa. PSMA wird im Prostatagewebe exprimiert und zeigt oft eine deutliche Überexpression im metastasierten PCa-Gewebe (7,8). Daher haben sich Radiotracer wie ^{68}Ga -PSMA-11 als geeignet für den PET-Nachweis von metastasierten lokoregionalen LN und Fernmetastasen erwiesen (9,10). Allerdings wurde der Einfluss der präoperativen PSMA-PET-Ergebnisse auf das biochemische Rezidiv (BCR) oder die adjuvante oder Salvage-Behandlung nach primärer radikaler Prostatektomie (RP) und pelviner Lymphknotendissektion (PLND) bislang noch nicht untersucht. Daher analysierten wir eine große konsekutive Kohorte von primären, zuvor unbehandelten PCa-Patienten, die eine PSMA-PET für das präoperative Staging gefolgt von RP und PLND erhielten. Wir stellten die Hypothese auf, dass Patienten mit sichtbaren PSMA-PET-Bildgebungsläsionen im Vergleich zu Patienten ohne Hinweise auf metastatische PSMA-PET-Läsionen schlechtere Ergebnisse aufweisen würden.

3. Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Von Januar 2013 bis Juni 2017 wurden alle Patienten mit intermediärem bis Hochrisiko-PCA nach D'Amico, die eine ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET-Bildgebung (11,12) und eine RP mit extendierter PLND (13) in der Klinik und Poliklinik für Urologie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München erhielten, in unserer retrospektiven Datenbank identifiziert und für diese Analyse berücksichtigt. Patienten mit neoadjuvanter Behandlung (n=23) oder bei denen die Zeitspanne zwischen ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET und RP mehr als 14 Wochen betrug (n=250) wurden ausgeschlossen. Diese Kriterien ergaben eine Kohorte von 230 Patienten.

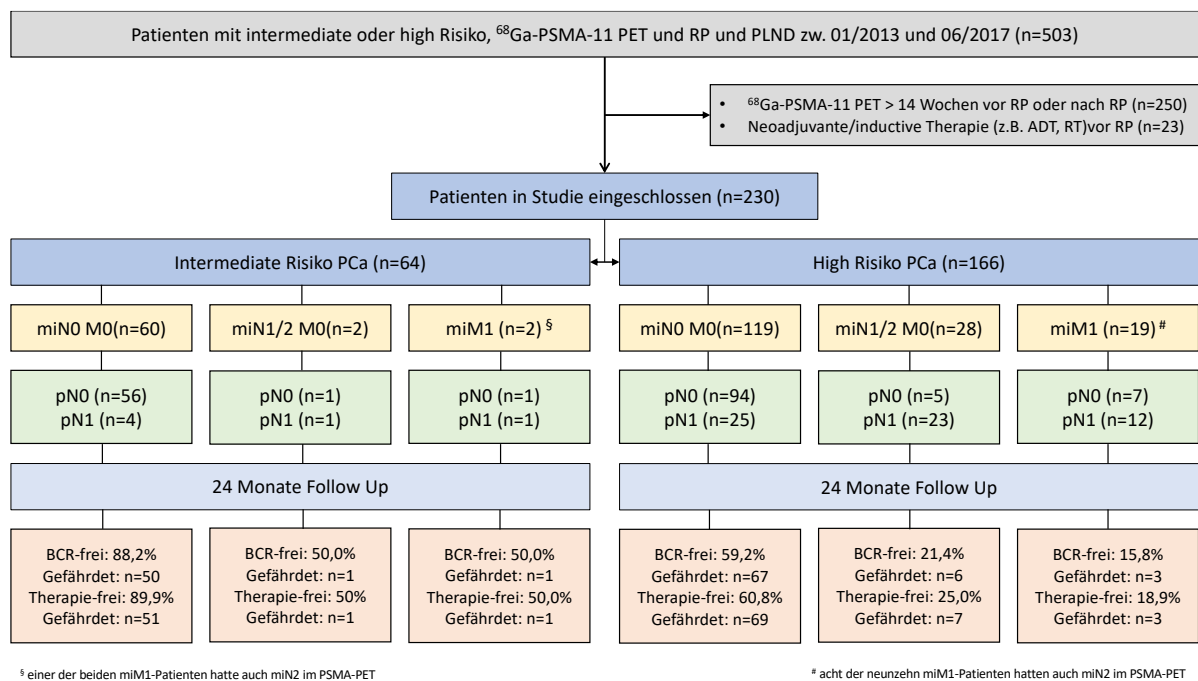


Abbildung 1: Flussdiagramm der Ein- und Ausschlusschritte der initialen 503 Patienten.

Die ⁶⁸Ga-PSMA-11-Radiotracer-Synthese und die ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET-Untersuchungen (im Folgenden als "PSMA-PET" bezeichnet) wurden wie zuvor beschrieben durchgeführt (9,14,15). Unabhängig voneinander analysierten ein

ausgebildeter Facharzt für Radiologie und Nuklearmedizin sowie zwei Nuklearmediziner, die gegenüber den postoperativen histopathologischen Ergebnissen verblindet waren, alle PSMA-PET-Datensätze anhand des molekularen bildgebenden TNM-Klassifikationssystems (16). Bei nicht übereinstimmenden Befunden wurde ein Mehrheitskonsens erzielt. Alle Proben wurden von spezialisierten Uro-Pathologen in unserer Einrichtung ausgewertet, die gegenüber den Ergebnissen der PSMA-PET ebenfalls verblindet waren. Die Gleason-Scores wurden gemäß der Klassifikation der Gleason Grade Group (GGG) angegeben (17). Die Indikation zur adjuvanten Strahlentherapie (RT) wurde für alle Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa (>pT3a) in der endgültigen Histologie und positiven chirurgischen Rändern gestellt. Bei Patienten mit histologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen wurde erst eine PSA-Kontrolle empfohlen. Patienten, die sich trotz präoperativer PSMA-PET-positiver Fernläsionen/Metastasen (miM1a-c) für eine RP und PLND entschieden, wurden ausführlich über diese individuelle Behandlungsentscheidung beraten. Die Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur anonymisierten Auswertung und Veröffentlichung ihrer Daten. Die retrospektive Analyse wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München genehmigt (Genehmigung 5665/13).

3.2 Statistische Analysen

Die deskriptive Statistik umfasste Häufigkeiten und Proportionen für kategorische Variablen sowie Mediane und Interquartilsbereiche (IQR) für kontinuierlich kodierte Variablen. Ein logistisches Regressionsmodell wurde zur Analyse der Beziehung zwischen kategorischen abhängigen Variablen und unabhängigen Variablen verwendet. Chi-Quadrat und Log-rank testeten die statistische Signifikanz in Proportionen und Überlebensunterschieden. Kaplan-Meier-Kurven wurden verwendet,

um das BCR-freie Überleben (definiert durch ein prostataspezifisches Antigen (PSA) > 0,2 ng/ml nach RP oder Einleitung einer PCa-spezifischen adjuvanten Therapie) und das adjuvante oder Salvage-Therapie-freie Überleben zwischen den Gruppen graphisch darzustellen. Für alle Time-to-Event-Analysen wurden uni- und multivariable Cox-Proportional-Hazard-Modelle verwendet. Alle Tests waren zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$. Die R-Software für statistische Berechnungen und Grafiken (Version 3.4.0 für MAC OS X; <http://www.r-project.org/>) wurde für alle statistischen Analysen verwendet (18).

4. Ergebnisse

4.1 Präoperative Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 64 Intermediär- und 166 Hochrisiko-PCa-Patienten (n=230), die eine präoperative PSMA-PET und eine anschließende RP und PLND erhielten, analysiert. Das mediane Alter bei der Diagnose betrug 68 Jahre und der mediane PSA-Wert lag bei 10,4 ng/ml (IQR 7,0-18,1). Positive extraprostatische PSMA-PET-Läsionen waren bei 6,2 % (n=4) der Patienten mit mittlerem Risiko und bei 28,3 % (n=47) der Hochrisikopatienten vorhanden. Von den 47 PSMA-PET-positiven Hochrisikopatienten wiesen 76,6 % (n=36) mindestens pelvine LN-Läsionen (miN1/N2) auf, während der verbleibende Teil (23,4 %; n=11) Fernmetastasen (miM1a-c) aufwies, ohne pelvine PSMA-PET-positive LN-Läsionen zu zeigen. Bei Patienten mit einer einzelnen pelvinen LN-Läsion (miN1) wurden weder weitere extrapelvine LNs noch eine Fernmetastasierung identifiziert, während bei Patienten mit multiplen pelvinen LN-Läsionen (miN2) bei 31,0% (n= 9 von 29) eine zusätzliche Fernmetastasierung festgestellt wurde (Tabelle 1). In der univariablen logistischen Regression waren cT3-Stadium (oder höher), GGG 4-5 und PSA bei Diagnose signifikant mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein positives PSMA-PET verbunden. In der multivariablen logistischen Regression waren nur cT3-Stadium (oder höher) und PSA signifikant mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein positives PSMA-PET verbunden (Tabelle 2).

Tabelle 1: Präoperative Patientencharakteristika von 230 Prostatakrebspatienten, die mittels radikaler Prostatektomie und pelvine Lymphknotendissektion nach ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET behandelt und analysiert wurden.

Alter in Jahren, median (IQR), range	68 (62-73) 46-84
iPSA in ng/ml, median (IQR), range	10,4 (7-18,1) 0,65-244
Klinischer T Status n(%)	
≤cT2	142 (61,7)
≥cT3	88 (38,3)
Biopsie Gleason Grade Gruppe n(%)	
1	26 (11,3)
2	39 (17,0)
3	49 (21,3)
4	58 (25,2)
5	57 (24,8)
Unbekannt	1 (0,4)
Biopsie Informationen n(%)	
Vollständig vorhanden	186 (80,9)
Unvollständige oder keine Informationen	44 (19,1)
D'Amico Risiko Gruppen n(%)	
Intermediate risk	64 (27,8)
High risk	166 (72,2)
PSMA PET Ergebnisse (insgesamt) n(%)	
Negative PSMA PET (miN0 und miM0)	179 (77,8)
Positive PSMA PET (miN1/2 und/oder miM1)	51 (22,2)
Positive PSMA PET Ergebnisse (ausführlich) n(%)	
Pelvine Lymphknoten	39 (17,0)
Extrapelvine Lymphknoten	8 (3,5)
Knochen	12 (5,2)
Viszerale	1 (0,4)
Verabreichte ⁶⁸Ga-PSMA-11 Aktivität in MBq, median (IQR), range	139 (112-156) 76-294
Zeit zw. PET und RP in Tagen, median (IQR), range	24,5 (13-43) 1-93

Tabelle 2: Univariable und multivariable logistische Regressionsanalysen zur Vorhersage positiver PSMA-PET-Läsionen (beliebige Lokalisation) vor einer radikalen Prostatektomie bei 230 Prostatakrebspatienten.

Variable	Univariable			Multivariable		
	OR	CI	p	OR	CI	p
PSA zur Diagnose	1,03	1,01-1,04	<0,001	1,02	0,98-1,03	0,04
GGG I-II at Biopsie (Ref.)	1,0	-	-	-		
GGG III at Biopsie	1,6	0,59-4,37	0,35	1,9	0,62-6,05	0,26
GGG IV-V at Biopsie	2,4	5,69-1,10	0,03	1,5	0,53-4,32	0,5
Positive Kernratio < 50% (Ref.)	1,0	-	-	-		
Positive Kernratio ≥ 50%	1,7	0,77-3,73	0,19	1,04	0,44-2,5	0,9
≤cT2 stage (Ref.)	1,0	-	-			
≥cT3 stage	3,7	1,9-7,2	0,001	3,0	1,29-7,16	0,001

4.2 Postoperative Patientencharakteristika

Die postoperativen Charakteristika der Patienten nach RP und PLND sind in Tabelle 4 dargestellt. Von allen Patienten waren 28,7 % (n=66) in der Histopathologie LN-positiv (pN1). Die mediane Anzahl der entfernten LN betrug 22,5 (IQR 15-30) und der größte Teil der pN1-Patienten zeigte einen einzelnen positiven LN (37,9%, n=25), gefolgt von zwei und drei positiven LN (jeweils 16,6%, n=11). Die maximale Anzahl an positiven LN betrug 39. Die Mehrheit der Patienten, die keine positiven PSMA-PET-Läsionen im Beckenbereich aufwiesen (n=191), hatten auch keinen metastatischen Lymphknotenbefall in der Histopathologie (n=157, 82,2%). Umgekehrt war die Mehrzahl der Patienten, die positive PSMA-PET-Läsionen im Beckenbereich aufwiesen (n=39), auch in der Histologie positiv (pN1, n=32, 82,0%) (Tabelle 3).

Tabelle 3: Korrelation zwischen präoperativen PSMA-PET-Befunde der Lymphknoten (negativ = miN0; positiv, beliebige Anzahl von Läsionen = miN1/N2) und dem jeweiligen postoperativen histopathologischen Lymphknotenstatus (pN0/pN1) nach radikaler Prostatektomie und pelviner Lymphknotendissektion.

	miN0	miN1/N2
pN0	157	7
pN1	34	32

Chi-Square p<0.001

In der abschließenden Histopathologie war GGG 4-5 vorherrschend (35,2%, n= 81), gefolgt von GGG 3 (30,0%, n=69), GGG 2 (29,1%, n=67) und GGG 1 (5,2%, n=12). Eine Probe wies zwar ein Adenokarzinom auf, konnte aber wegen unklarer Histopathologie keiner GGG zugeordnet werden.

*Tabelle 4: Postoperative Patientencharakteristika von 230 Prostatakrebspatienten, die durch radikale Prostatektomie und pelvine Lymphknotendissektion nach ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET behandelt wurden. *Die Kombination von adjuvanten Therapien und Salvage-Therapien führt zu einer größeren Anzahl von therapierten Patienten.*

pT Status, n(%)	
≤pT2c	97 (42,2)
3a	55 (23,9)
3b	75 (32,6)
4	3 (1,3)
pN Status, n(%)	
pN0	164 (71,3)
pN1	66 (28,7)
LN entfernt (Gesamtzahl), median (IQR), range	22,5 (15-30) 1-115
Positive LN, n(%)	
0	164 (71,3)
1	25 (10,9)
2	11 (4,8)
3	11 (4,8)
4	2 (0,9)
5	4 (1,7)
6-10	4 (1,7)
> 10	8 (3,5)
pN1, aber unbekannte Anzahl	1 (0,4)
RP Gleason Grade Gruppe, n(%)	
1	12 (5,2)
2	67 (29,1)
3	69 (30,0)
4	38 (16,5)
5	43 (18,7)
Nicht bewertbar	1 (0,4)
Resektionsrand Status, n(%)	
negativ	174 (75,7)
positiv	49 (21,3)
Nicht bewertbar	7 (3,0)
Follow up (Monate), median (IQR), range	30,2 (6,4-50,5) 0,1-81,1
Biochemisches Rezidiv n(%)	
nein	114 (49,6)
ja	116 (50,4)
Durchgeführte adjuvante bzw. Salvage-Therapie, n(%)	
Nein	123 (53,5)
ja	107 (46,5)
Art der ersten adjuvanten / Salvage-Therapie, n(%)*	
Radiotherapie	36 (15,7)
Chirurgische Salvage Resektion	4 (1,7)
Androgendeprivation	55 (23,9)
Chemotherapie	12 (5,2)

4.3 Biochemisch-rezidivfreies und therapiefreies Überleben

Das mediane Follow-up betrug 30,2 Monate (IQR 6,4-50,5). Am Ende der Nachbeobachtung war bei 50,4 % (n=116) der Patienten ein BCR aufgetreten und bei 46,5 % (n=107) wurde eine adjuvante oder Salvage-Behandlung durchgeführt. Von allen adjuvanten oder Salvage-Behandlungsarten wurden Androgendeprivation (ADT) und RT am häufigsten eingesetzt (51,4%, n=55 für ADT und 33,7%, n=36 für RT). Kaplan-Meier-Diagramme zum BCR-freien Überleben und zum therapiefreien Überleben zeigten überlegene Überlebensraten bei Patienten, die ein negatives präoperatives PSMA-PET für extraprostatiche Läsionen hatten (Abbildung 2 und 3).

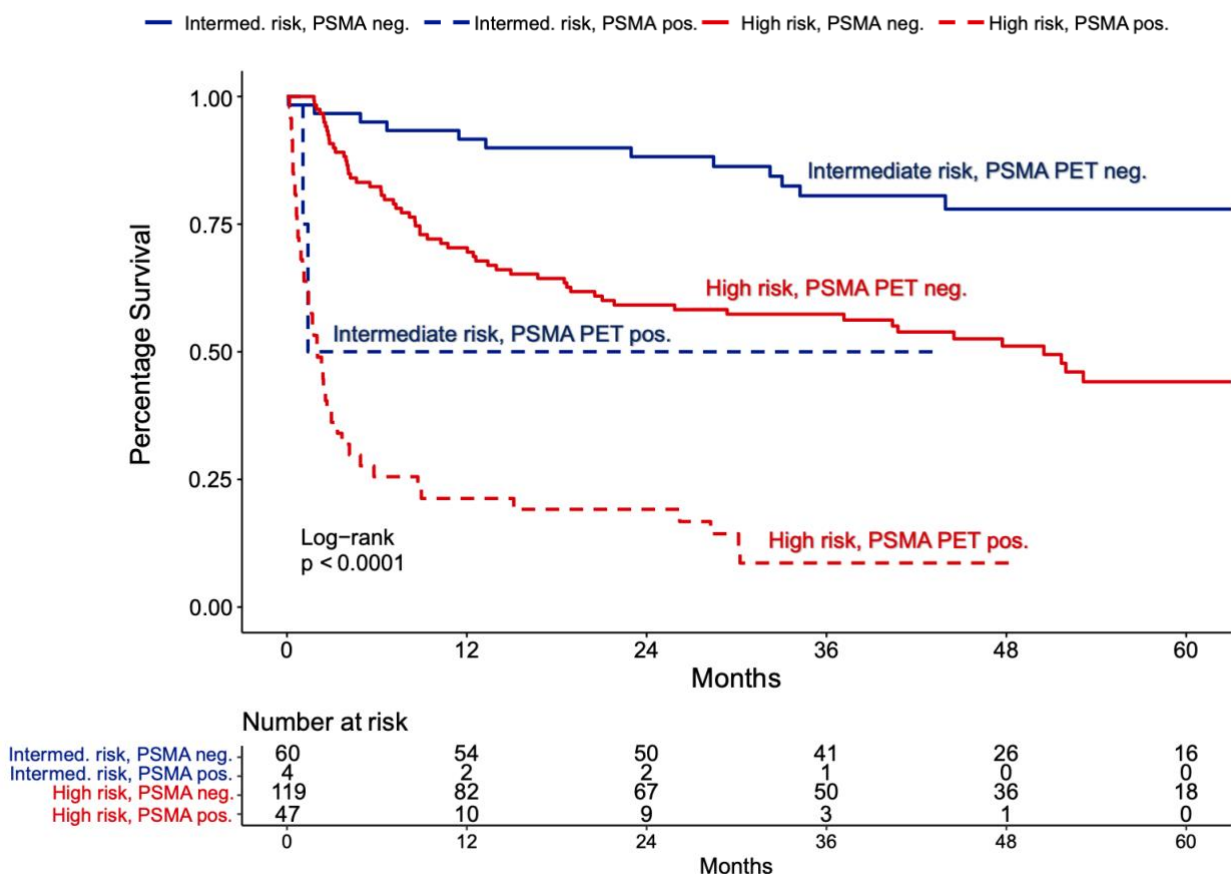


Abbildung 2: BCR-freies Überleben stratifiziert nach D'Amico Risikostadien und PSMA-PET Ergebnissen.

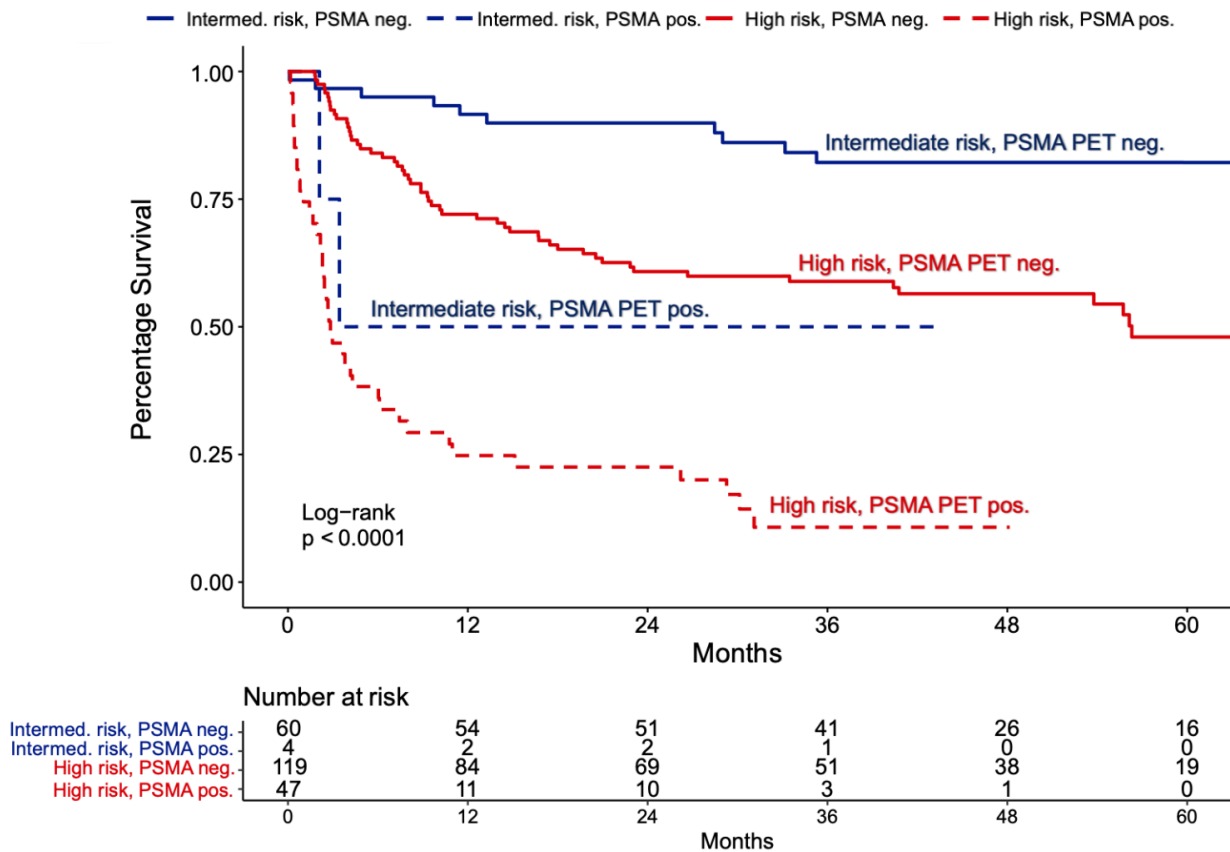


Abbildung 3: Therapiefreies Überleben nach D'Amico Risikostadien und PSMA-PET Ergebnissen.

Nach 36 Monaten zeigte sich ein BCR- und therapiefreies Überleben bei 55,6% und 59,5% dieser Patienten. Im Gegensatz dazu wiesen Patienten mit einem positiven PSMA-PET nach 36 Monaten in 76,5% eine BCR auf und erhielten in 73,2% eine adjuvante oder Salvage-Therapie innerhalb des ersten Jahres nach RP. Das mediane BCR- und therapiefreie Überleben bei diesen Patienten betrug 1,0 Monate bzw. 2,3 Monate. Dieses Phänomen trat in vergleichbarem Ausmaß auch auf, wenn nur miN1/N2 berücksichtigt und miM1 ausgeschlossen wurden. Bei der Stratifizierung des BCR- und therapiefreien Überlebens nach Kombinationen von präoperativen PSMA-PET-Befunden an pelvinen Lymphknoten (miN0 oder miN1/N2) und entsprechenden histopathologischen Lymphknotenbefunden (pN0- oder pN1-Status) wurde die höchste Rate eines BCR- und therapiefreien Überlebens nach 36 Monaten bei pN0 miN0 gesehen (68,0% für BCR-freies Überleben und 69,7% für therapiefreies Überleben). Dagegen weichen sowohl pN1 miN0 als auch pN1 miN1 negativ von den

zuvor genannten Untergruppen ab, wenn auch in unterschiedlichem Ausmaß: Der steilste Abfall lässt sich in der pN1 miN1-Untergruppe darstellen, wo das mediane BCR-freie und therapiefreie Überleben bei 1,7 und 2,6 Monaten lag, während in pN1 miN0 das mediane BCR-freie und therapiefreie Überleben 7,5 und 8,9 Monaten betrug.

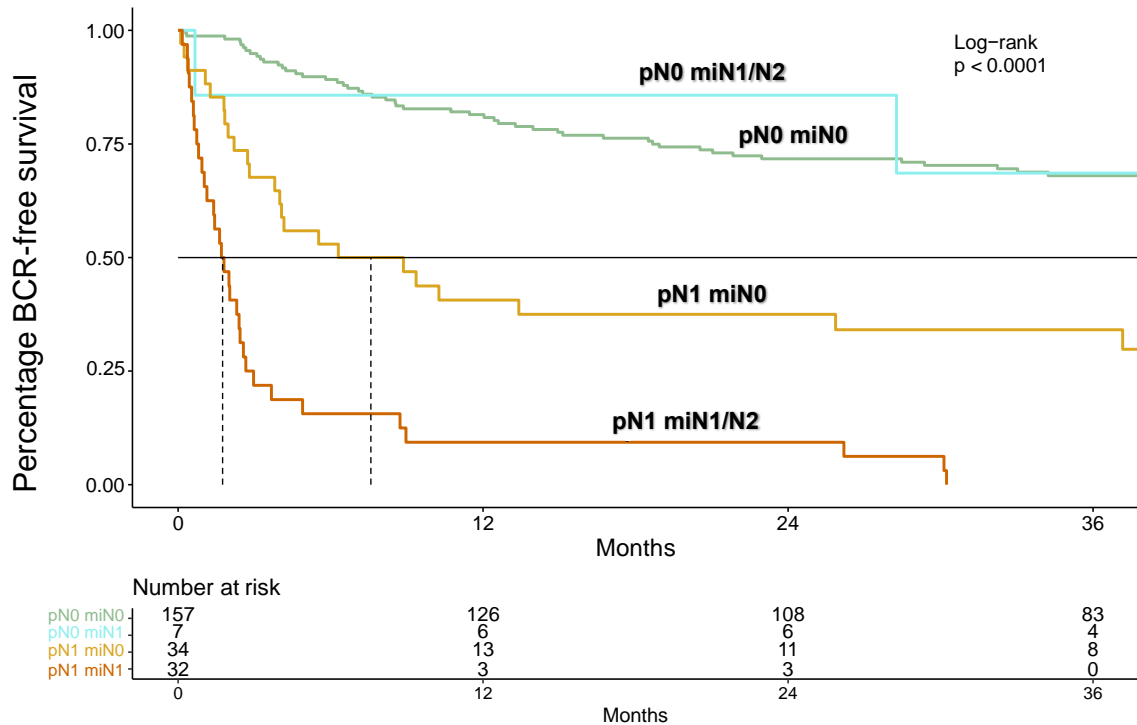


Abbildung 4: BCR-freies Überleben stratifiziert nach LN Status und PSMA-PET Ergebnissen.

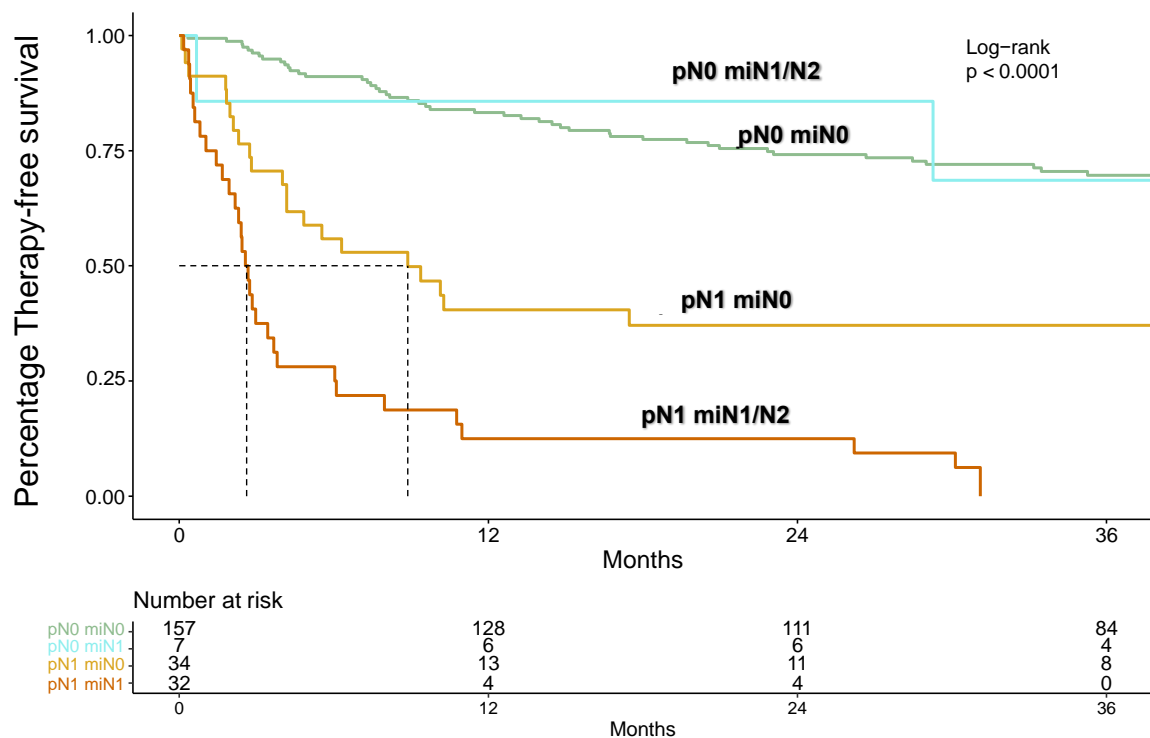


Abbildung 5: Therapiefreies Überleben stratifiziert nach LN Status und PSMA-PET Ergebnissen.

In univariablen und multivariablen Cox-Regressionsanalysen unter Berücksichtigung von PSA bei Diagnose, GGG-, pT- und pN-Stadien sowie des Absetzungsrandes wurde der nachteilige Einfluss eines positiven PSMA-PET auf die BCR (Tabelle 5) und die Raten der adjuvanten oder Salvage-Therapie (Tabelle 6) bestätigt (HR 2,3, CI 1,29-4,08, p=0,004 für BCR und HR 2,1, CI 1,16-3,76, p=0,01 für adjuvante/Salvage-Therapie bei multivariablen Analysen).

Tabelle 5: Univariable und multivariable logistische Regressionsanalysen zum nachteiligen Einfluss eines positiven PSMA-PET auf die BCR.

	Univariable			Multivariable		
	HR	CI	p	HR	CI	p
PSA zu Diagnose	1,02	(1,01-1,02)	<0,001	1,01	(1,00-1,02)	<0,001
RP GGG I-II (Ref.)	1,0	-	-	1,0	-	-
RP GGG III	3,7	(2,02-6,76)	<0,001	2,2	(1,13-4,26)	0,013
RP GGG IV-V	7,9	(4,49-13,98)	<0,001	3,9	(2,04-7,54)	<0,001
≤pT2 (Ref.)	1,0	-	-	1,0	-	-
≥pT3	3,9	(2,51-6,04)	<0,001	1,5	(0,85-2,49)	0,16
pN0 (Ref.)	1,0	-	-	1,0	-	-
pN1	5,8	(4,00-8,53)	<0,001	1,8	(1,07-2,94)	0,02
R0 (Ref.)	1,0	-	-	1,0	-	-
R1	6,0	(4,01-9,05)	<0,001	2,8	(1,71-4,57)	<0,001
PSMA-PET: miN0 und miM0 (Ref.)	1,0	-	-	1,0	-	-
PSMA-PET: miN1/N2 und/oder miM1	5,0	(2,98-8,39)	<0,001	2,3	(1,29-4,08)	0,004

Tabelle 6: Univariable und multivariable logistische Regressionsanalysen zum nachteiligen Einfluss eines positiven PSMA-PET auf die Raten der adjuvanten oder Salvage-Therapie.

	Univariable			Multivariable		
	HR	CI	p	HR	CI	p
PSA zu Diagnose	1,02	(1,01-1,02)	<0,001	1,01	(1,00-1,02)	<0,001
RP GGG I-II (Ref.)	1,0	-	-	1,0	-	-
RP GGG III	3,6	(1,86-6,83)	<0,001	2,0	(0,99-4,11)	0,05
RP GGG IV-V	8,4	(4,62-15,41)	<0,001	3,9	(1,98-7,89)	<0,001
≤pT2 (Ref.)	1,0	-	-	1,0	-	-
≥pT3	4,5	(2,81-7,34)	<0,001	1,7	(0,94-2,96)	0,07
pN0 (Ref.)	1,0	-	-	1,0	-	-
pN1	5,8	(3,93-8,61)	<0,001	1,7	(1,02-2,85)	0,04
R0 (Ref.)	1,0	-	-	1,0	-	-
R1	6,1	(4,03-9,26)	<0,001	2,8	(1,71-4,66)	<0,001
PSMA PET: miN0 und miM0 (Ref.)	1,0	-	-	1,0	-	-
PSMA PET: miN1/N2 und/oder miM1	4,7	(2,78-8,05)	<0,001	2,1	(1,16-3,76)	0,01

Subgruppenanalysen, die nur Patienten ohne Nachweis einer metastasierten Erkrankung im PSMA-PET (miM0) oder Patienten mit miM0 und negativen Resektionsrändern auswerteten, zeigten ähnliche Ergebnisse für die zuvor genannten pN/miN-Kombinationen, mit nur geringen Unterschieden im BCR- und therapiefreien Überleben.

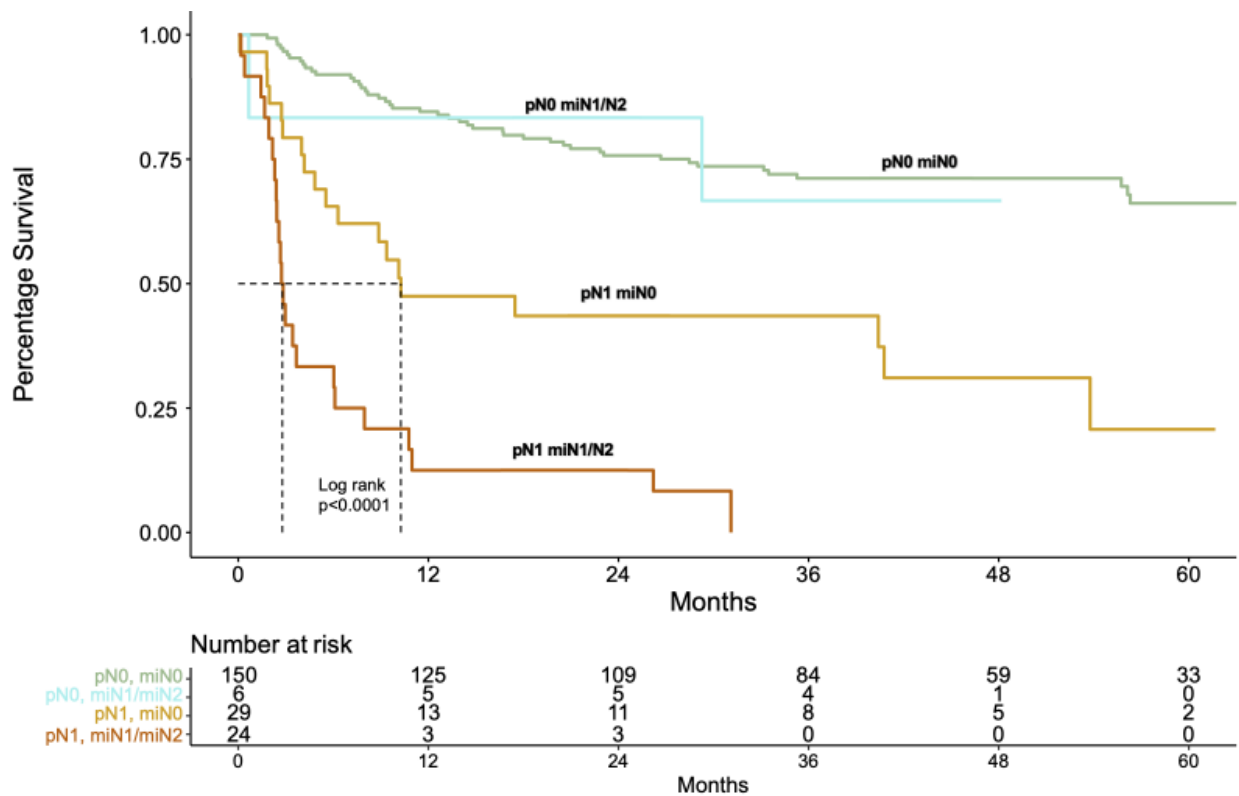


Abbildung 6: Vergleich des biochemischen rezidivfreien Überlebens von Patienten, die mit radikaler Prostatektomie und pelviner Lymphknotendisektion behandelt wurden und bei denen die präoperative PSMA-PET-Untersuchung keine Hinweis auf eine metastatische Erkrankung ergab (miM0). Das Überleben dieser Patienten wurde nach miN- und pN-Status stratifiziert

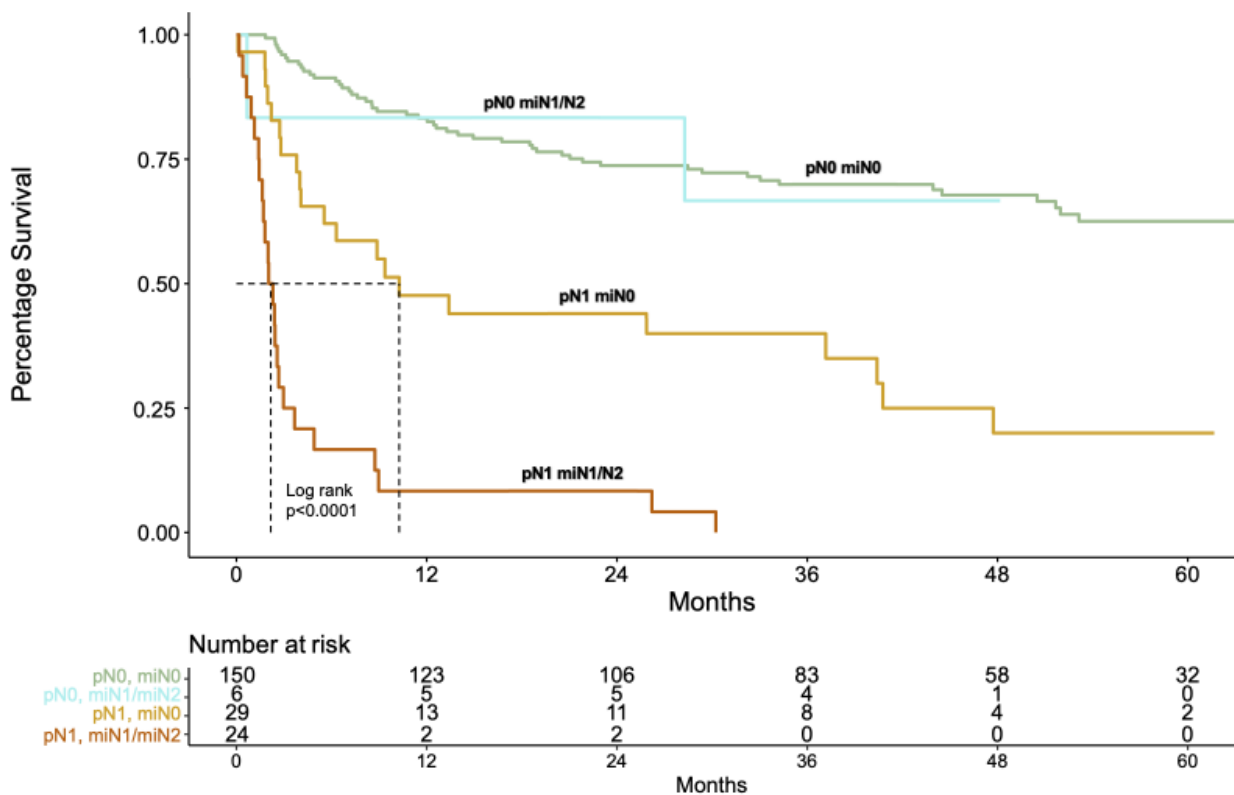


Abbildung 7: Vergleich des therapiefreien Überlebens von Patienten, die mit radikaler Prostatektomie und pelviner Lymphknotendisektion behandelt wurden und bei denen die präoperative PSMA-PET-Untersuchung keinen Hinweis auf eine metastatische Erkrankung ergab (miM0). Das Überleben dieser Patienten wurde nach miN- und pN-Status stratifiziert.

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wird die derzeit größte Kohorte von D'Amico-Intermediär- und Hochrisiko- PCa-Patienten mit präoperativer PSMA-PET-Bildgebung gefolgt von RP und erweiterter PLND ohne neoadjuvante Therapie im Bezug auf das klinische Follow-up untersucht. Wir stellten die Hypothese auf, dass unterschiedliche PSMA-PET-Befunde auch unterschiedliche krebsspezifische Ergebnisse nach sich ziehen würden, selbst nach Adjustierung für klinische und histopathologische Faktoren. Innerhalb unserer Analysen kamen wir zu mehreren relevanten Ergebnissen:

Erstens wurden PSMA-PET-Läsionen sowohl bei D'Amico-Intermediär- sowie Hochrisikopatienten nachgewiesen. Allerdings wurde ein viel größerer Anteil an PSMA-PET-Läsionen bei Hochrisikopatienten gefunden (28,3 % versus 6,2 %). Diese Ergebnisse stimmen mit früher veröffentlichten Daten überein (10,19).

Zweitens wurde trotz der Tatsache, dass die präoperative PSMA-PET bei 191 Patienten keine Läsionen in den pelvinen LN zeigte, bei 34 (17,8 %) dieser Patienten in der endgültigen Histopathologie pN1 festgestellt. Auf der anderen Seite zeigte die überwiegende Mehrheit der Patienten, denen in der präoperativen PSMA-PET ein pelviner LN zugeschrieben wurde (n=39), auch in der endgültigen Histopathologie pN1 (n=32, 82,0%). Auch bei pN0-Patienten (n=164) wies die präoperative PSMA-PET eine hohe Spezifität auf (miN0= 157, 95,7%) und entspricht unseren früheren Ergebnissen (9). Diese Ergebnisse bestätigen das Potenzial der PSMA-PET zum Nachweis metastasierter PCa-LN. Nichtsdestotrotz sollte ein negatives PSMA-PET aufgrund dieser Erfahrungen die Patienten nicht von einer PLND während der RP ausschließen, insbesondere bei Hochrisikopatienten. So wird in einer aktuellen Phase-III-Studie (20) eine geringe Sensitivität der PSMA-PET zum Nachweis von PCa-Metastasen bei D'Amico-Intermediär- und Hochrisikopatienten angegeben (40 %), was auch den Daten unserer aktuellen Analyse entspricht, bei der die Sensitivität 48,5 % betrug

(n=32 von 66). In diesem Zusammenhang können Nomogramme zur Bewertung des individuellen Patientenrisikos für eine LN-Beteiligung in Betracht gezogen werden (21). Während bei Patienten mit einem errechneten Risiko für eine LN-Beteiligung von 5% oder höher (nach dem "Briganti-Nomogramm") als geeignete Kandidaten für eine PLND in Betracht gezogen werden sollten, kann diese bei denjenigen, die ein errechnetes Risiko für eine LN-Beteiligung von <5% haben, unterbleiben (1). Prospektive randomisierte Studien zur Rationale der PLND auf der Basis des D'Amico-Risikogruppenansatzes sind in Arbeit (SAKK 09/18 und PREDICT). In der "SAKK 09/18"-Studie (NCT03921996) wird derzeit die onkologische Sicherheit des Weglassens der PLND bei Patienten mit intermediärem und hohem D'Amico-Risiko untersucht, während sich die PREDICT-Studie (NCT04269512) ausschließlich auf die Nicht-Unterlegenheit des Weglassens der PLND bei Patienten mit intermediärem D'Amico-Risiko konzentriert.

Drittens bestätigte sich unsere Hypothese darin, dass ein positives PSMA-PET höhere Raten einer frühen BCR bei gleichzeitig kurzem therapiefreiem Überleben anzeigt. Obwohl wir bei allen Patienten eine ausgedehnte PLND durchgeführt haben (Median von 22,5 entfernten LN), mit dem Ziel, alle präoperativ entdeckten positiven LN zu entfernen, wurden möglicherweise kleine Mengen an metastatischem Restgewebe oder metastatischen LN außerhalb der PLND-Schablone während der Operation nicht entfernt. Dies könnte bis zu einem gewissen Grad die mehr oder weniger sofortige BCR oder PSA-Persistenz bei vielen Patienten erklären, die Patienten mit PSMA-PET-positive Lymphknoten (miN1/N2) aufwiesen. Selbst wenn man nur M0-R0-Patienten unter Berücksichtigung der pN1-Subgruppe betrachtet, kann ein erheblicher Unterschied im BCR-freien Überleben zwischen den Patienten mit positiven pelvinen PSMA-PET-Läsionen und denen ohne beobachtet werden. Zukünftige Untersuchungen sollten daher darauf abzielen, Behandlungsoptionen für Patienten mit

atypischer LN-Metastasierung zu evaluieren, die möglicherweise nicht von der Standard-PLND-Schablone erfasst werden (22).

Insgesamt scheint die präoperative PSMA-PET im klinischen Entscheidungsprozess von Bedeutung zu sein, da sie hilft, das Risiko für ein frühes BCR zu bewerten. Darüber hinaus bietet die PSMA-PET zusätzlich zu den Routinebefunden wie Resektionsrändern, pT-Stadien und GGG zusätzliche Informationen für Kliniker, die eine adjuvante oder Salvage-Behandlung bei diesen Patienten in Betracht ziehen. Die PSMA-PET-Bildgebung hilft, Fernmetastasen bei der Diagnose zu identifizieren, was das gesamte Behandlungsregime verändern kann. Einerseits könnten bei diesen Patienten individuelle Therapieansätze evaluiert werden, wie es die aktuelle Literatur nahelegt, die die Rolle einer aktiven Behandlung bei Patienten mit geringer Metastasenlast unterstützt (23,24). Andererseits könnten bei Patienten mit hoher Metastasenlast, die durch PSMA-PET nachgewiesen werden, Überlegungen zur RP oder anderen Formen der aktiven Behandlung aufgegeben werden, um systemische Behandlungsmodalitäten zu diskutieren (25-27). In der Tat können PSMA-PET-Befunde bei einer beträchtlichen Anzahl von Patienten, bei denen eine definitive RP geplant ist, sogar die Behandlungsstrategie ändern. Roach et al. (28) berichteten über eine 21%ige Änderung des Managements bei Patienten, die eine PSMA-PET zum primären Staging erhielten. Diese Rate war bei Hochrisikopatienten (22 %) höher als bei Patienten mit mittlerem Risiko (16 %). Eine weitere Meta-Analyse zur Auswirkung der PSMA-PET auf das Management von PCa-Patienten, in der die Daten von 15 Studien zusammengefasst wurden, ergab eine Änderung des Managements von 54 % (29). Diese Ergebnisse wurden durch eine weitere aktuelle prospektive, randomisierte multizentrische Studie zum primären Staging beim PCa ("ProPSMA") unterstützt. In ihrer Studie kamen Hofman et al. zu dem Schluss, dass die PSMA-PET nicht nur ein überlegenes Potenzial in Bezug auf Sensitivität und Spezifität im Vergleich zu

konventionellen Bildgebungsverfahren hat, sondern dass der Einfluss auf die Änderung der Behandlung sogar noch signifikanter zu sein scheint: Während die konventionelle Bildgebung in 15% eine Änderung der Behandlung auslöste, führten die PSMA-PET-Befunde in 28% zu einer Änderung der Behandlung (10). Daher kann die PSMA-PET-Bildgebung vor der RP zu einer verbesserten Beratung der Patienten hinsichtlich der optimalen Behandlungsplanung und des zu erwartenden Krankheitsverlaufs führen und darüber hinaus können potenziell notwendige weitere adjuvante Behandlungsmodalitäten individueller abgeklärt werden.

Mehrere Limitationen unserer Studie müssen erwähnt werden. Erstens ähneln unsere Daten zwar einer "realen" Behandlungspopulation, aber wir haben uns nur auf Patienten konzentriert, die nach der PSMA-PET mit einer RP behandelt wurden. Daher besteht unsere Population nicht aus der Gesamtpopulation der Patienten, die eine PSMA-PET zu primären Staging-Zwecken erhalten haben. Zweitens untersuchten wir zwar die größte Patientenkohorte, allerdings war die Anzahl der Patienten und Ergebnisse in der D'Amico-Intermediate-Risk-Gruppe zu gering, um schlüssige Daten über den Einfluss der PSMA-PET-Bildgebung auf das BCR- oder therapiefreie Überleben in dieser Untergruppe zu erhalten. Daher waren wir nicht in der Lage, unsere Ergebnisse nach den jeweiligen D'Amico-Risikogruppen in Kaplan-Meier-Analysen zu stratifizieren. Drittens wurden die zur Verfügung gestellten Daten aus einer retrospektiven Datenbank extrahiert, die eine Patientenkohorte analysiert, die über fünf Jahre behandelt wurde. Änderungen in der Praxis könnten unsere Ergebnisse beeinflusst haben. Bemerkenswert ist, dass die Indikation zur adjuvanten RT für alle Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCa (>pT3a) in der endgültigen Histologie und positiven Absetzungsrandern gestellt wurde. In der heutigen Praxis, die die in dieser Studie vorgestellten Patienten nicht einschließt, ist bei diesen Patienten ein PSA-getriggertes Vorgehen mit früherer Salvage-Radiotherapie möglich (30).

Andererseits war eine Stärke unserer Studie die niedrige mediane Zeit vom PSMA-PET bis zur RP, die nur knapp vier Wochen betrug. Dies macht unsere Ergebnisse zum Einfluss der PSMA-PET auf das BCR-freie und therapiefreie Überleben nach RP unserer Meinung nach sehr zuverlässig. Dennoch war die mediane Nachbeobachtungszeit zu kurz, um den Einfluss positiver PSMA-PET-Läsionen auf das langfristige krebsspezifische Überleben zu beurteilen.

6. Zusammenfassung:

6.1 Deutsche Version

Die Prostata-spezifische Membranantigen Positronen-Emissions-Tomographie (PSMA PET) kann eine lymphogene Metastasierung beim Prostatakarzinom (PCa) früher als die konventionelle Bildgebung nachweisen. Bisher ist jedoch nicht geklärt, ob vor radikaler Prostatatektomie (RP) der Nachweis einer lymphogenen Metastasierung in der PSMA PET sich auch prognostisch auf das BCR-freie bzw. therapiefreie Überleben auswirkt. In der vorliegenden Arbeit wurden daher retrospektiv 230 konsekutive Patienten bezüglich des BCR- sowie das therapiefreie Überleben untersucht, die zwischen 2013 und 2017 bei einem PCa eine ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET Bildgebung von einer RP mit pelviner Lymphadektomie (PLND) erhielten. Für alle Überlebensanalysen wurden univariable Kaplan-Meier-Analysen und uni- und multivariable Cox-Proportional-Hazard-Modelle mit einem Signifikanzwert von $p < 0,05$ angewendet. Bei 64 der 230 Patienten lag ein mittleres und bei 166 Patienten ein hohes präoperatives D'Amico-Risikoprofil vor. Die Sensitivität, Spezifität sowie der positive und negative prädiktive Wert der PSMA PET für pN1 betragen 48,5%, 95,7%, 82,1% bzw. 82,2%. Das mediane Follow-up betrug 30,2 Monate. Ein BCR trat innerhalb des Follow-ups bei 50,4% ($n = 116$) der Patienten auf und bei 46,5% ($n = 107$) wurde eine adjuvante oder Salvage-Therapie durchgeführt. Das kürzeste BCR-freie und therapiefreie Überleben wurde bei pN1 Patienten mit positiver PSMA PET beobachtet, gefolgt von pN1 mit unauffälliger PSMA PET sowie pN0 mit unauffälligem PSMA PET (medianes BCR-freies Überleben 1,7 vs. 7,5 vs. > 36 Monate, medianes therapiefreies Überleben 2,6 vs. 8,9 vs. > 36 Monate, $p < 0,001$). Zusammenfassend konnte beobachtet werden, dass Patienten mit positiver PSMA PET vor RP trotz gründlicher PLND mit einem früheren BCR und einer früheren Therapie rechnen müssen. Die PSMA PET könnte somit für die präoperative Beratung, engmaschigere Nachsorgen sowie für die Planung einer neo-/adjuvante Therapien von Nutzen sein.

6.2 Englische Version

Prostate-specific membrane antigen positron emission tomography (PSMA PET) can detect lymphogenic metastasis earlier than conventional imaging. However, to date, it has not been clarified whether in primary staging prior to radical prostatectomy (RP), detection of lymphogenic metastasis also correlates prognostically with BCR-free or therapy-free survival. To investigate this, between 2013 and 2017, a total of 230 patients with first-diagnosed prostate cancer (PCa) underwent ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET imaging followed by RP with pelvic lymphadenectomy (PLND). BCR and therapy-free survival were determined. Univariable Kaplan-Meier analyses and univariable and multivariable Cox proportional hazard models with a significance value of $p < 0.05$ were used for all survival analyses. Of 230 patients, 64 had an intermediate preoperative D'Amico risk profile and 166 had a high preoperative D'Amico risk profile. The sensitivity, specificity, and positive and negative predictive value of PSMA PET for pN1 were 48.5%, 95.7%, 82.1%, and 82.2%, respectively. The median follow-up was 30.2 months. A BCR occurred within follow-up in 50.4% ($n = 116$) of patients, and 46.5% ($n = 107$) underwent adjuvant or salvage therapy. The shortest BCR-free and therapy-free survival was observed in pN1 patients who also showed PSMA PET positive lymph nodes, followed by pN1 with unremarkable PSMA PET as well as pN0 with unremarkable PSMA PET (median BCR-free survival 1.7 vs. 7.5 vs. > 36 months, median therapy-free survival 2.6 vs. 8.9 vs. > 36 months, $p < 0.001$). In conclusion, it was observed that patients with positive lymph node detection in PSMA PET before RP should expect earlier BCR and earlier adjuvant/salvage therapy despite thorough PLND. Therefore, PSMA PET could be useful for preoperative counseling, closer follow-up, and planning of neo-/adjuvant therapies for these patients.

7. Abkürzungsverzeichnis

ADT:	Androgen Deprivation Therapie
CI:	Confidence interval
CT:	Computertomographie
HR:	Hazard ratio
IQR:	Interquartile range
LN:	Lymphknoten
MRI:	Magnetresonanztomographie
OR:	Odds ratio
PCa:	Prostatakarzinom
PET:	Positron-Emissions-Tomographie
PLND:	Pelvine Lymphadenektomie
PSMA:	Prostata-spezifisches-Membran-Antigen
RP:	Radikale Prostatektomie
RT:	Strahlentherapie

8. Literaturverzeichnis

1. EAU Guidelines on Prostate Cancer, Limited Update 2020 [Internet]. [cited 2020 Sep 30]. Available from: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#>
2. National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines on Prostate Cancer (Version 2.2020 — May 21, 2020). Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
3. Hövels AM, Heesakkers RAM, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* [Internet]. 2008 Apr;63(4):387–95. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009926007003340>
4. Briganti A, Abdollah F, Nini A, Suardi N, Gallina A, Capitanio U, et al. Performance Characteristics of Computed Tomography in Detecting Lymph Node Metastases in Contemporary Patients with Prostate Cancer Treated with Extended Pelvic Lymph Node Dissection. *Eur Urol* [Internet]. 2012 Jun;61(6):1132–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283811012413>
5. ABUZALLOUF S, DAYES I, LUKKA H. BASELINE STAGING OF NEWLY DIAGNOSED PROSTATE CANCER: A SUMMARY OF THE LITERATURE. *J Urol* [Internet]. 2004 Jun;171(6 Part 1):2122–7. Available from: <http://www.jurology.com/doi/10.1097/01.ju.0000123981.03084.06>
6. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med* [Internet]. 2006 Feb;47(2):287–97. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16455635>
7. Li R, Ravizzini GC, Gorin MA, Maurer T, Eiber M, Cooperberg MR, et al. The use of PET/CT in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* [Internet]. 2018 Apr 11;21(1):4–21. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41391-017-0007-8>

8. Maurer T, Eiber M, Schwaiger M, Gschwend JE. Current use of PSMA–PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol* [Internet]. 2016 Apr 23;13(4):226–35. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrurol.2016.26>
9. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, et al. Diagnostic Efficacy of 68 Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *J Urol* [Internet]. 2016 May;195(5):1436–43. Available from: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2015.12.025>
10. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet* [Internet]. 2020 Apr;395(10231):1208–16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620303147>
11. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Hadaschik BA, et al. PET imaging with a [68Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [Internet]. 2013 Apr 24;40(4):486–95. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-012-2298-2>
12. Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Hull W-E, Wängler C, Mier W, et al. 68 Ga-Complex Lipophilicity and the Targeting Property of a Urea-Based PSMA Inhibitor for PET Imaging. *Bioconjug Chem* [Internet]. 2012 Apr 18;23(4):688–97. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/bc200279b>
13. Heck MM, Retz M, Bandur M, Souchay M, Vitzthum E, Weirich G, et al. Topography of Lymph Node Metastases in Prostate Cancer Patients Undergoing Radical Prostatectomy and Extended Lymphadenectomy: Results of a Combined Molecular and Histopathologic Mapping Study. *Eur Urol* [Internet]. 2014 Aug;66(2):222–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030228381300119X>
14. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, et al. Evaluation of Hybrid

- 68Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med* [Internet]. 2015 May 1;56(5):668–74. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.115.154153>
15. Eiber M, Weirich G, Holzapfel K, Souvatzoglou M, Haller B, Rauscher I, et al. Simultaneous 68Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI Improves the Localization of Primary Prostate Cancer. *Eur Urol* [Internet]. 2016 Nov;70(5):829–36. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283816000117>
 16. Eiber M, Herrmann K, Calais J, Hadaschik B, Giesel FL, Hartenbach M, et al. Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed miTNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT. *J Nucl Med* [Internet]. 2018 Mar;59(3):469–78. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.117.198119>
 17. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol* [Internet]. 2015/07/15. 2016;69(3):428–35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26166626>
 18. R Core Team (2013). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. [Internet]. [cited 2020 Sep 30]. Available from: <http://www.r-project.org/>.
 19. Klingenberg S, Jochumsen MR, Ulhøi BP, Fredsøe J, Sørensen KD, Borre M, et al. 68 Ga-PSMA PET/CT for primary NM staging of high-risk prostate cancer. *J Nucl Med* [Internet]. 2020 May 22;jnumed.120.245605. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.120.245605>
 20. Hope TA, Armstrong WR, Murthy V, Lawhn Heath C, Behr S, Barbato F, et al. Accuracy of 68Ga-PSMA-11 for pelvic nodal metastasis detection prior to radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection: A multicenter prospective phase III imaging study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020 May 20;38(15_suppl):5502–5502. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5502

21. Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M, Mattei A, Fiori C, Fossati N, et al. A Novel Nomogram to Identify Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection Among Patients with Clinically Localized Prostate Cancer Diagnosed with Magnetic Resonance Imaging-targeted and Systematic Biopsies. *Eur Urol* [Internet]. 2019 Mar;75(3):506–14. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S030228381830753X>
22. Maurer T, Graefen M, van der Poel H, Hamdy F, Briganti A, Eiber M, et al. Prostate-Specific Membrane Antigen–Guided Surgery. *J Nucl Med* [Internet]. 2020 Jan;61(1):6–12. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.119.232330>
23. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2018 Dec;392(10162):2353–66. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618324863>
24. Knipper S, Beyer B, Mandel P, Tennstedt P, Tilki D, Steuber T, et al. Outcome of patients with newly diagnosed prostate cancer with low metastatic burden treated with radical prostatectomy: a comparison to STAMPEDE arm H. *World J Urol* [Internet]. 2020 Jun 11;38(6):1459–64. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00345-019-02950-0>
25. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Jul 11;381(2):121–31. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1903835>
26. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Jul 4;381(1):13–24. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1903307>
27. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, Hoyle A, Amos CL, Attard G, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol* [Internet]. 2019 Dec;30(12):1992–2003. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753420325527>
28. Roach PJ, Francis R, Emmett L, Hsiao E, Kneebone A, Hruby G, et al. The Impact of 68 Ga-

- PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. *J Nucl Med* [Internet]. 2018 Jan;59(1):82–8. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/lookup/doi/10.2967/jnumed.117.197160>
29. Han S, Woo S, Kim YJ, Suh CH. Impact of 68 Ga-PSMA PET on the Management of Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* [Internet]. 2018 Aug;74(2):179–90. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283818302483>
30. Parker CC, Clarke NW, Cook AD, Kynaston HG, Petersen PM, Catton C, et al. Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2020 Sep; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620315531>

9. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1:	Präoperative Patientencharakteristika von 230 Prostatakrebspatienten, die mittels radikaler Prostatektomie und pelvine Lymphknotendisektion nach ⁶⁸ Ga-PSMA-11 PET behandelt und analysiert wurden.....	18
Tabelle 2:	Univariable und multivariable logistische Regressionsanalysen zur Vorhersage positiver PSMA-PET-Läsionen (beliebige Lokalisation) vor einer radikalen Prostatektomie bei 230 Prostatakrebspatienten.....	19
Tabelle 3:	Korrelation zwischen präoperativen PSMA-PET-Befunde der Lymphknoten (negativ = miN0; positiv, beliebige Anzahl von Läsionen = miN1/N2) und dem jeweiligen postoperativen histopathologischen Lymphknotenstatus (pN0/pN1) nach radikaler Prostatektomie und pelviner Lymphknotendisektion.	20
Tabelle 4:	Postoperative Patientencharakteristika von 230 Prostatakrebspatienten, die durch radikale Prostatektomie und pelvine Lymphknotendisektion nach ⁶⁸ Ga-PSMA-11 PET behandelt wurden. *Die Kombination von adjuvanten Therapien und Salvage-Therapien führt zu einer größeren Anzahl von therapierten Patienten.	21
Tabelle 5:	Univariable und multivariable logistische Regressionsanalysen zum nachteiligen Einfluss eines positiven PSMA-PET auf die BCR.....	25
Tabelle 6:	Univariable und multivariable logistische Regressionsanalysen zum nachteiligen Einfluss eines positiven PSMA-PET auf die Raten der adjuvanten oder Salvage-Therapie.	26

Abbildung 1: Flussdiagramm der Ein- und Ausschlusschritte der initialen 503 Patienten.....	14
Abbildung 2: BCR-freies Überleben stratifiziert nach D´Amico Risikostadien und PSMA-PET Ergebnissen.	22
Abbildung 3: Therapiefreies Überleben nach D´Amico Risikostadien und PSMA-PET Ergebnissen.	23
Abbildung 4: BCR-freies Überleben stratifiziert nach LN Status und PSMA-PET Ergebnissen.	24
Abbildung 5: Therapiefreies Überleben stratifiziert nach LN Status und PSMA-PET Ergebnissen.	24
Abbildung 6: Vergleich des biochemischen rezidivfreien Überlebens von Patienten, die mit radikaler Prostatektomie und pelviner Lymphknotendisektion behandelt wurden und bei denen die präoperative PSMA-PET-Untersuchung keinen Hinweis auf eine metastatische Erkrankung ergab (miM0). Das Überleben dieser Patienten wurde nach miN- und pN-Status stratifiziert.	27
Abbildung 7: Vergleich des therapiefreien Überlebens von Patienten, die mit radikaler Prostatektomie und pelviner Lymphknotendisektion behandelt wurden und bei denen die präoperative PSMA-PET-Untersuchung keinen Hinweis auf eine metastatische Erkrankung ergab (miM0). Das Überleben dieser Patienten wurde nach miN- und pN-Status stratifiziert.	27

10. Erklärung des Eigenanteils

Die Arbeit wurde an der Martini-Klinik am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf unter der Betreuung von Prof. Dr. med. Maurer durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte noch zur Zeit als Prof. Dr. med. Maurer in der Urologischen Klinik und Poliklinik am Universitätsklinikum rechts der Isar der Technischen Universität München arbeitete. Schon damals unterstützte ich ihn bei diesem Vorhaben. Nach seinem Tätigkeitsbeginn an der Martini-Klinik am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf fing ich bei ihm die vorliegende Doktorarbeit an. Die gesamte Betreuung und Koordination des Projekts erfolgte durch Prof. Dr. med. Maurer.

Mein Eigenanteil an der Publikation erstreckte sich auf die Erhebung der vollständigen prä- und postoperativen Daten als auch in der Durchführung der Nachsorge. Zusätzlich koordinierte ich die Kontrolle der Befunde mit den Kollegen der Nuklearmedizin. Zusätzlich trug ich zur Auswertung inkl. Erstellung von Abbildungen als auch der Verfassung des Manuskripts bei. Teilergebnisse der Arbeit stellte ich beim EAU 2021 (Kongress der European Association of Urology) sowie beim DGU 2021 (Kongress der deutschen Gesellschaft für Urologie) vor.

Herr Dr. med. Würnschimmel half bei der statistischen Auswertung der Daten und beteiligte sich ebenfalls an der schriftlichen Ausarbeitung des Manuskriptes.

Frau Wang, Frau PD Dr. med. Rauscher und Herr Prof. Dr. med. Eiber waren für die Datenerhebung und Kontrolle aus nuklearmedizinischer Seite verantwortlich.

Frau PD Dr. med. Knipper, Frau Nyugen, Herr PD Dr. med. Horn, Herr PD Dr. med. Heck, Herr Prof. Dr. med. Budäus als auch Herr Dr. med. Wenzel hatten sich zusätzlich in der Kommentierung und Korrektur des Manuskriptes eingebracht.

Die vorliegende Einschätzung über die erbrachte Eigenleistung wurde mit den am Artikel beteiligten Ko-Autoren/Ko-Autorinnen einvernehmlich abgestimmt.

11. Danksagung

Mein herzlichster Dank und tiefster Respekt gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Maurer, der die Idee dieser Arbeit hatte, die die Urologie und Nuklearmedizin verbindet. Ich bedanke mich für das Vertrauen sowie für die hervorragende Betreuung meiner Doktorarbeit. Er stand mir jederzeit äußerst hilfsbereit mit Rat und Tat zur Seite. Bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Jürgen E. Gschwend möchte ich mich für die Möglichkeit bedanken, meine Dissertation in diesem Rahmen durchführen zu dürfen. Herr Dr. med. Würnschimmel danke ich herzlich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung sowie die freundliche und hilfsbereite Unterstützung bei der Erstellung von Manuskript, Grafiken und Tabellen.

Besonderer Dank gilt auch allen Patienten, die mit Ihrer Studienteilnahme diese Arbeit erst ermöglicht haben.

Doch mein allergrößter Dank gilt meinen Eltern, meinem Bruder und meiner Partnerin. Sie haben mich bedingungslos unterstützt und mir den passenden Rückhalt gegeben, um diesen langen Ausbildungsweg erfolgreich gehen zu können. Deswegen widme ich diese Arbeit meiner Familie.

12. Lebenslauf

Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

13. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift:

