

# **Problemfälle bei der PSMA-Diagnostik**

## **Inhaltsverzeichnis**

1 Einleitung.....	1
2 Falsch positive Befunde – die PSMA Expression gesunder Zellen.....	1
3 Falsch negative Befunde – Tumorzellen, die nicht im PSMA PET/CT sichtbar sind.....	4
4 Der Einfluss der Hormontherapie auf die PSMA Expression.....	7
5 Positive Befunde ohne Relevanz für die Therapieentscheidung.....	9
6 Falsche Therapieentscheidungen auf der Basis von PSMA PET/CT Befunden.....	10
7 Der Einfluss verschiedener Tracer auf den Befund.....	13
8 Vergleich eines PSMA PET/CT mit einem PSMA PET/MRT.....	15
9 Weitere Entwicklung – der FAPI Tracer.....	16
10 Quellenverzeichnis.....	18

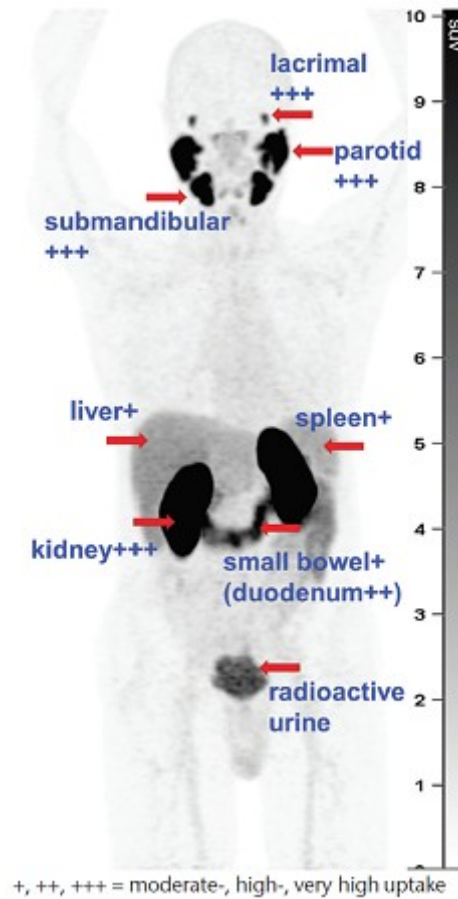
## **1 Einleitung**

Auf der APCCC Konferenz im Jahr 2019 in Basel hat Prof. Davis aus Melbourne einen Vortrag über Problemfälle beim PSMA PET/CT gehalten (Davis 2019). Dieser Vortrag ist die Basis dieses Textes. Dabei wird der Inhalt des Vortrages an vielen Stellen erweitert. Es wird im folgenden auf die Faktoren eingegangen, die das Ergebnis eines PSMA PET/CTs beeinflussen können und bei der Beurteilung eines PSMA PET/CTs berücksichtigt werden müssen.

## **2 Falsch positive Befunde – die PSMA Expression gesunder Zellen**

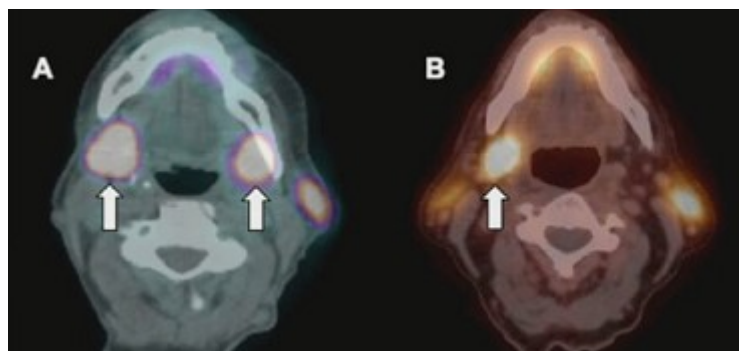
PSMA steht für Prostata Spezifisches Membran Antigen. Allerdings ist es doch nicht ganz Prostata spezifisch. Nicht nur Prostatakrebzellen, sondern auch einige gesunde Zellen haben eine PSMA Expression und leuchten im PSMA PET auf. Die PSA Expression wird in SUV (Standard Uptake Value) angegeben. Also der Wert der Aufnahme der PSMA Spürsubstanz (Tracer), z.B. Gallium-68, in dem aktuellen Bereich. Es kommt hier teilweise zu einer mangelnden Vergleichbarkeit zwischen den PSMA Geräten einzelner Kliniken, da vielfach der SUV der Geräte nicht richtig kalibriert ist (Iravani 2019).

Dies ist ein PSMA PET/CT eines gesunden Menschen (Hofman 2019):

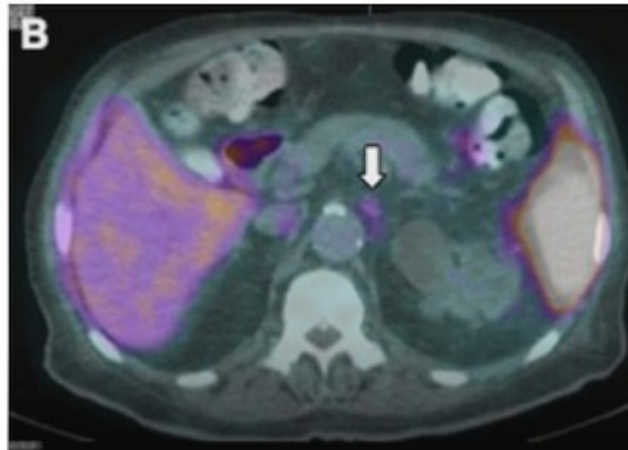


Auf der rechten Seite des Bildes ist eine Skala, die angibt, wie hoch der SUV der einzelnen Organe ist. Sehr starke Aufnahme zeigen die Tränendrüsen (lacrimal), die (Ohr-)Speicheldrüsen (parotid), die Unterkieferspeicheldrüse (submandibular) und die Niere (kidney). Weniger SUV haben die Leber (liver), die Milz (spleen) und der Dünndarm (small bowel). Außerdem leuchtet das Urin in der Blase, da der PSMA Tracer über die Nieren abgebaut wird (radioactive urine).

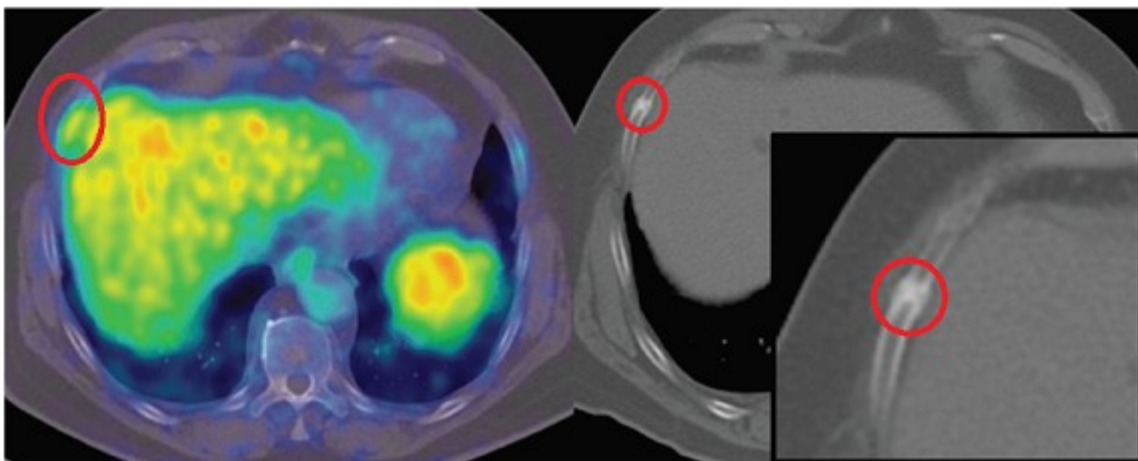
Darüber hinaus leuchten z.B. das Bauchhöhlenganglion und das Ganglion stellatum. Diese Ganglien können daher mit Lymphknotenmetastasen verwechselt werden. Der erfahrene Radiologe kennt diese Organe und beachtet sie bei der Befundung nicht. Ansonsten würde es zu Fehldiagnosen und auf deren Basis zu falschen Therapieentscheidungen kommen. Hier sind Beispiele, die falsch ausgelegt werden könnten:



In dem Bild oben links sieht man zwei leuchtende Unterkieferspeicheldrüsen. Beim Patienten rechts leuchtet aus unbekanntem Grund nur eine davon und diese sieht daher auf den ersten Blick nach einem Tumorherd aus (Bild aus Shetty 2018).



Hier ist ein Bauchhöhlenganglion markiert, das sich von der Größe und dem SUV nicht von einer Lymphknotenmetastase unterscheidet (Bild aus Shetty 2018).



In dieser Aufnahme ist groß die Leber zu sehen, allerdings auch ein erhöhter SUV in der angrenzenden Rippe (rot eingekreist). Erst die CT Aufnahmen von der gleichen Stelle lassen erkennen, dass es sich nicht um eine Knochenmetastase sondern um einen Kallus (neugebildetes Knochengewebe) nach einem Rippenbruch handelt. Die osteoblastische Neubildung von Knochengewebe kann auch eine PSMA Expression haben (Bild aus Hofman 2018).

Grundsätzlich ist also ein Bericht über ein PSMA PET/CT von der Erfahrung und der jeweiligen Einstellung des beurteilenden Radiologen abhängig (Fendler 2017). In Studien werden die Befunde meist von zwei Radiologen beurteilt und bei Abweichungen ein dritter Radiologe hinzugezogen. In einer neueren Studie von Fendler wurden die PSMA PET/CT Befunde mit Biopsien, Knochenszintigrammen und Verlaufsbeobachtungen unter Therapie überprüft. Die von den Radiologen im PSMA PET/CT erkannten Metastasen konnten dadurch in 92% der Fälle als richtig klassifiziert werden (Fendler 2019a). Wurden diese erkannten Metastasen gezielt bestrahlt oder operativ entfernt, so stellte man bei 80% der Patienten einen PSA Abfall von mehr als 50% fest.

Manche Radiologen erwähnen in ihrem Bericht viele Befunde mit der Bemerkung „kann nicht ausgeschlossen werden“. Dies ist für eine nachfolgende Therapie problematisch. Der Strahlentherapeut wird dazu tendieren, auch die zweifelhaften Tumor-Läsionen zu bestrahlen. Wenn ein Patient im Bericht drei sichere Metastasen hat und sechs nicht auszuschließende Befunde, so wird er dadurch nicht mehr als oligometastatisch beurteilt und eine Strahlenbehandlung wird abgelehnt (Beyersdorff 2019). Wenn möglich sollte man den Radiologen bitten, nur die sicheren Befunde im Bericht zu erwähnen. Dies empfiehlt auch Eiber auf der Basis der PROMISE Studie (Eiber 2018).

In den USA wird allerdings auch eine Studie durchgeführt, in der Patienten mit bis zu zehn Metastasen mit SBRT Bestrahlung behandelt werden (Palma 2019).

Grundsätzlich wird gefordert, die Berichte über eine PSMA PET/CT Untersuchung zu standardisieren, da unterschiedliche Bezeichnungen bei der Beschreibung der Befunde und Auslassungen von wichtigen Punkten zu Fehlentscheidungen durch die auf der Basis des Berichts handelnden Ärzte führen können (Rauscher 2016).

Die Radiologen geben die Lage der befallenen Lymphknoten relativ zu den Arterien im Beckenbereich an. Hier ein Bild von Eiber, das eine Übersicht über die dabei verwendeten Bereiche gibt. Retroperitoneal ist ein Bereich hinter dem Bauchfell, der normalerweise nicht mit bestrahlt wird:

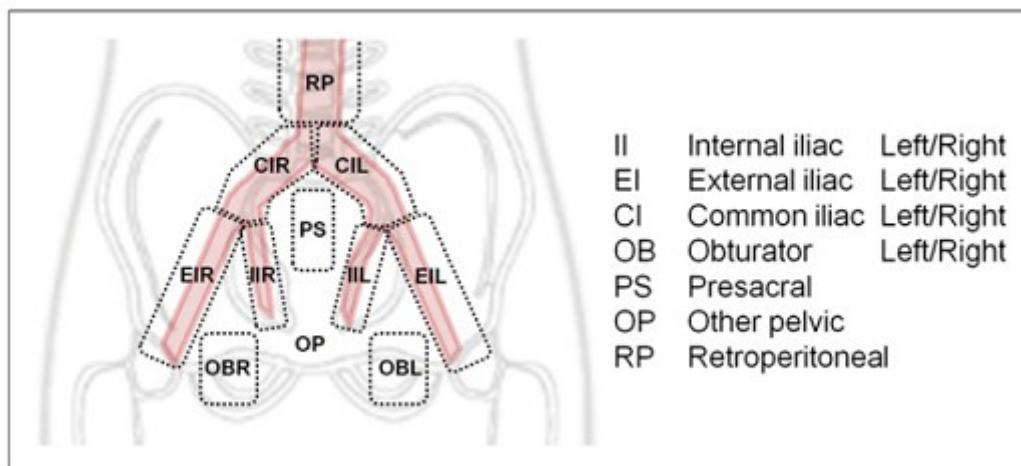


Bild aus Eiber 2018

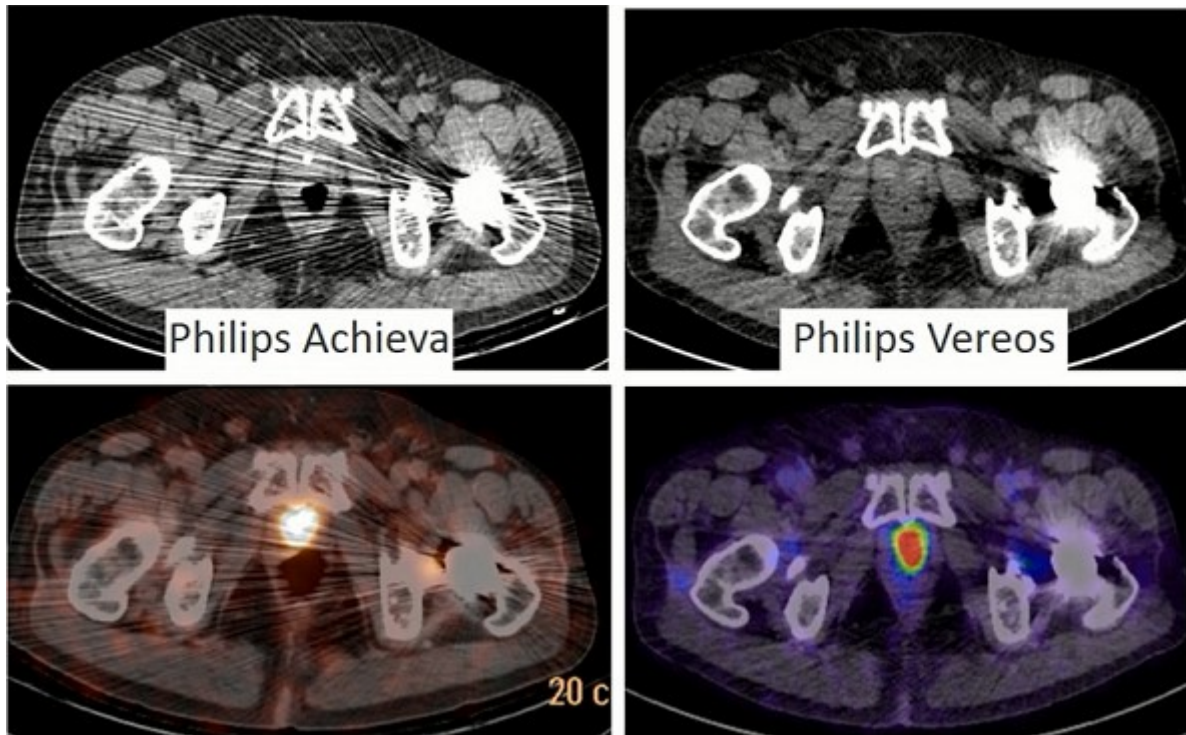
### 3 Falsch negative Befunde – Tumorzellen, die nicht im PSMA PET/CT sichtbar sind

Ein PSMA PET/CT zeigt nur Metastasen ab einer Größe von 3 mm an, auch mit neueren Geräten (Beyersdorff 2019)(Jilg 2017). Kleinere Metastasen werden nicht erkannt und sind insofern falsch negative Befunde. Die meisten Lymphknotenmetastasen, die mit dem PSMA PET/CT festgestellt werden, sind kleiner 5 mm groß. (Davis 2019) Dabei nimmt die Sensitivität des PSMA PET/CTs bei Metastasen dieser Größe ab. Emmett stellte fest, dass nur 60% der Metastasen in dieser Größe angezeigt werden. (Davis 2019) Geringfügig bessere Ergebnisse kann man gegebenenfalls mit einem PSMA PET/MRT erreichen oder mit einem 18F-PSMA Tracer.

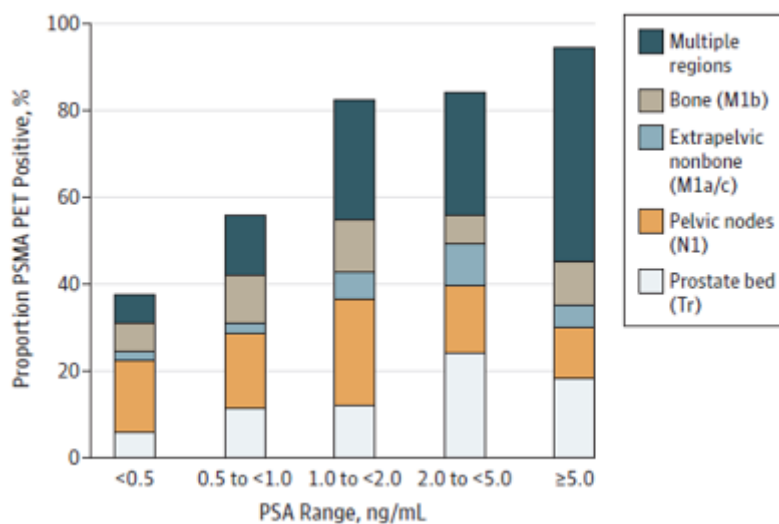
Wenn die im PSMA PET/CT sichtbaren Lymphknotenmetastasen und weitere Lymphknoten in deren Nähe mit einer Lymphadenektomie entfernt werden, findet man auch befallene Lymphknoten, die im PSMA PET/CT nicht sichtbar waren. Auffällig ist, dass diese Lymphknoten meist in der Nähe der sichtbaren Lymphknoten liegen (Jilg 2017). Bei einer Bestrahlung würde sich daher empfehlen, auch die Lymphknoten in der Nähe der im

PSMA PET/CT sichtbaren, befallenen Lymphknoten zu bestrahlen und nicht nur die sichtbaren Lymphknoten (Jilg 2019).

Außerdem verbessern die Hersteller laufend ihre Geräte, so dass neuere Geräte bessere Ergebnisse liefern (Beyersdorff 2019). Unten ein Bild, in dem links zwei Aufnahmen mit einem alten Gerät (Philips Achieva) und daneben zwei Aufnahmen mit dem neuen Gerät (Philips Vereos) gezeigt werden (Maurer 2019a).



Schließlich zeigt ein PSMA PET/CT bei niedrigen PSA Werten weniger Metastasen an, als bei höheren PSA Werten. Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass bei einem geringeren PSA Wert die Tumorlast durch Metastasen noch gering ist und auch die Sensitivität des PSMA PET/CTs bei kleinen Metastasen geringer ist. Bei einem niedrigen PSA Wert sind noch nicht genug Metastasen da, die eine Größe erreicht haben, so dass sie in einem PSMA PET/CT sichtbar wären.

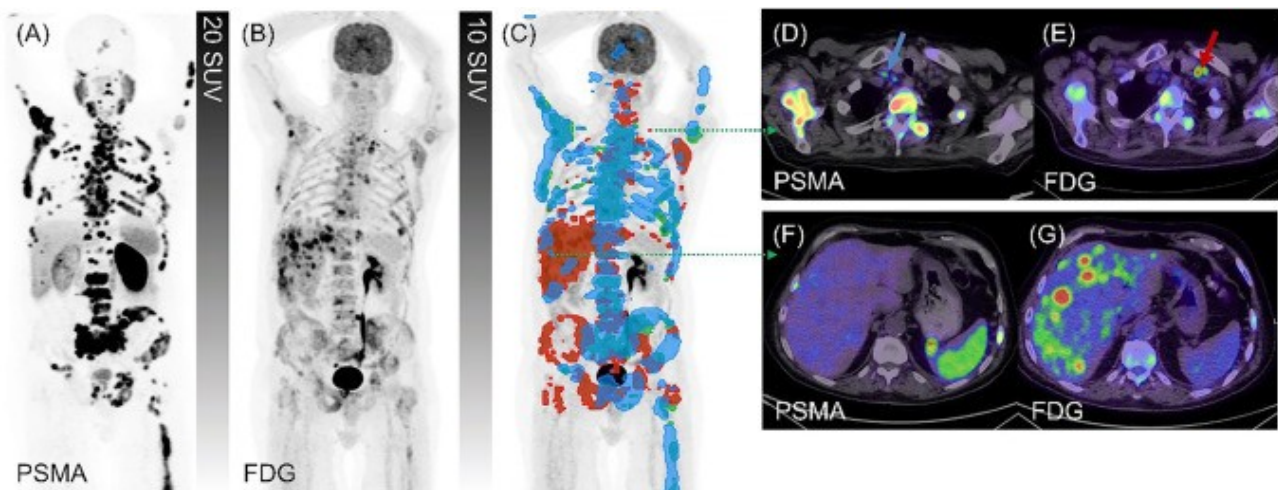


In der Graphik oben wird dargestellt, wie viele und welche Art von Metastasen bei verschiedenen PSA Werten bei einer PSMA PET/CT Untersuchung erwartet werden können (Fendler 2019a).

Der untere Teil der Säulen stellt Tumorzellen in der Prostataloge dar (hellgrau-Prostate bed), dann werden die Lymphknotenmetastasen angegeben (orange-Pelvic nodes N1), dann Lymphknotenmetastasen außerhalb des Beckenbereichs (hellblau – Extrapelvic nonbone), dann Knochenmetastasen (dunkelgrau - Bone) und schließlich Metastasen in mehreren dieser Bereiche (dunkelblau – Multiple regions). Demnach werden unter einem PSA Wert von 0,5 ng/ml werden in weniger als 40% der Fälle Metastasen festgestellt, dagegen ab 5 ng/ml in fast 100% der Fälle. Andere Studien zeigen etwas abweichende Prozentsätze. Die Studie von Fendler untersuchte sowohl Patienten mit und ohne Hormontherapie. Es wird angegeben, dass 38% der Patienten Hormontherapie machten und darüber hinaus 2% mit Abirateron oder Enzalutamid behandelt wurden. Ähnliche Studien schlossen ebenfalls Patienten unter Hormontherapie ein (Perera 2016). Der Einfluss der Hormontherapie auf die PSMA Expression ist jedoch unterschiedlich und noch ungeklärt.

Manches Tumorgewebe des Prostatakrebses zeigt jedoch keine PSMA Expression, es wird als PSMA negativ bezeichnet. Man geht davon aus, dass etwa 5-10% der Prostatatumore PSMA negativ sind (Davis 2019). Es gibt aber auch die Situation, dass ein Patient PSMA positiven Tumor hat, aber auch einige PSMA negative Metastasen. Daher wird in Australien vor einer Lu177 Therapie nicht nur ein PSMA PET/CT gemacht sondern zusätzlich ein FDG PET/CT, bei dem auch PSMA negative Tumore sichtbar werden. Wenn der Patient dann PSMA negative Metastasen zeigt, so wird eine Lu177 Therapie abgelehnt. Dadurch ergeben sich in den australischen Studien etwa um 10% bessere Ergebnisse als in den deutschen Studien zur Lu177 Therapie (Hofman 2019). Es ist aber strittig, ob man dem Patienten nicht auch damit hilft, in dem man die PSMA positiven Metastasen therapiert obwohl auch einige negative Metastasen vorhanden sind. Grundsätzlich ist die PSMA Therapie nicht kurativ sondern soll den Tumor-Progress zurückwerfen.

Ein Bild mit einem Vergleich der Aufnahmen eines Patienten mit einem PSMA PET/CT und einem FDG PET/CT wird in der Studie von Thang vorgestellt (Thang 2019). Dieses Bild wurde offensichtlich ausgewählt, da hier besonders viele Metastasen sichtbar sind und diese auch zu einem großen Teil PSMA negativ sind:



In dem Bild wird links ein PSMA PET/CT und rechts ein FDG PET des Patienten gezeigt. Daneben eine Fusion der Bilder, dabei ist in blau der Befund des PSMA PET/CTs und in rot der Befund des FDG PETs dargestellt. Dabei zeigt das PSMA PET/CT gut die Knochenmetastasen während das FDG PET die Metastasen in der Leber darstellt. Im Teilbild D sieht man befallene Lymphknoten, die mit dem PSMA PET/CT sichtbar sind und im Teilbild E einen anderen Lymphknoten, der nur im FDG PET dargestellt wird. Das Teilbild G zeigt die Lebermetastasen mit dem FDG PET, die im Teilbild F, das mit dem PSMA PET/CT erstellt wurde, nicht sichtbar sind.

Das FDG PET/CT macht die Zuckerverarbeitung in den Tumorzellen sichtbar und ist daher nicht prostatakrebspezifisch. Tumorzellen haben eine größere Zuckerverarbeitung als gesunde Zellen. Grundsätzlich ist das FDG PET/CT aber nicht so sensitiv wie ein PSMA PET/CT. Das daneben häufig verwendete <sup>11</sup>C-Cholin PET/CT macht dagegen die Fettsäuresynthese der Tumorzellen sichtbar. Bei einem PSA Wert von 0,4 ng/ml werden mit einem Cholin PET/CT nur in 21% der Fälle positive Befunde erkennbar. Allerdings werden zunehmend positive Befunde erkannt, je kürzer die PSA Verdopplungszeit ist (Spratt 2018). Es gibt auch noch das FDHT PET/CT. FDHT ist ein analoges Androgen zu Testosteron und bindet daher wie Testosteron an die Androgenrezeptoren von Prostatakrebszellen. Es kann aber nur eingesetzt werden, wenn das Testosteron durch eine Hormontherapie gesenkt wurde und keine antiandrogene Therapie mit z.B. Bicalutamid oder Enzalutamid durchgeführt wird, da diese Therapien den Androgenrezeptor blockieren und das FDHT nicht daran binden kann (Wibmer 2016).

Offenbar haben auch Genmutationen einen Einfluss auf die PSMA Expression (Paschalis 2019). Da die Mutationen in den einzelnen Metastasen unterschiedlich sind, finden sich innerhalb einer Patienten sowohl PSMA positive wie auch PSMA negative Metastasen. In der Studie von Paschalis wurde die PSMA Expression an Hand von Gewebeproben geprüft. Dabei stellte man fest, dass bei hormonsensitiven Patienten 42% der Gewebeproben PSMA negativ waren, während dies nur bei 27% der kastrationsresistenten Patienten der Fall war. Es wurde allgemein eine niedrige PSMA Expression bei Lebermetastasen festgestellt. Patienten mit einer BRCA2 oder ATM Genmutation zeigten eine erhöhte PSMA Expression.

#### 4 Der Einfluss der Hormontherapie auf die PSMA Expression

Die Hormontherapie beeinflusst die PSMA-Expression der Tumorzellen und damit auch den Befund eines PSMA PET/CTs. Wird die PSMA-Expression durch eine Hormontherapie verstärkt, so leuchten die Tumorherde stärker und auch kleine, schwächere Herde werden sichtbar. Dies ergab sich aus Studien an Labormäusen von Meller, Evans und Hope. Meller verwendete in ihrer Studie Abirateron (Meller 2015), Evans setzte Enzalutamid ein (Evans 2011) und Hope Orchiektomie und alternativ Apalutamid (Hope 2017). Alle stellten eine Erhöhung der PSMA Expression nach Einleitung der Hormontherapie fest. Mit Patienten wurden bisher kaum Studien in dieser Richtung gemacht. Hope beschrieb einen hormonsensitiven Patienten mit Gleason 10, der nach Beginn der Therapie mit einem LHRH-Analogen in Kombination mit Bicalutamid nach vier Wochen eine deutliche Steigerung der PSMA Expression zeigte.

Vallabhajosula untersuchte kastrationsresistente Patienten mit einem PSMA SPECT/CT und stellte zwei Wochen nach dem Beginn der Einnahme von Abirateron oder Enzalutamid eine Steigerung der PSMA Expression fest (Vallabhajosula 2016). Nach zwölf Wochen ging diese Expression jedoch wieder zurück.

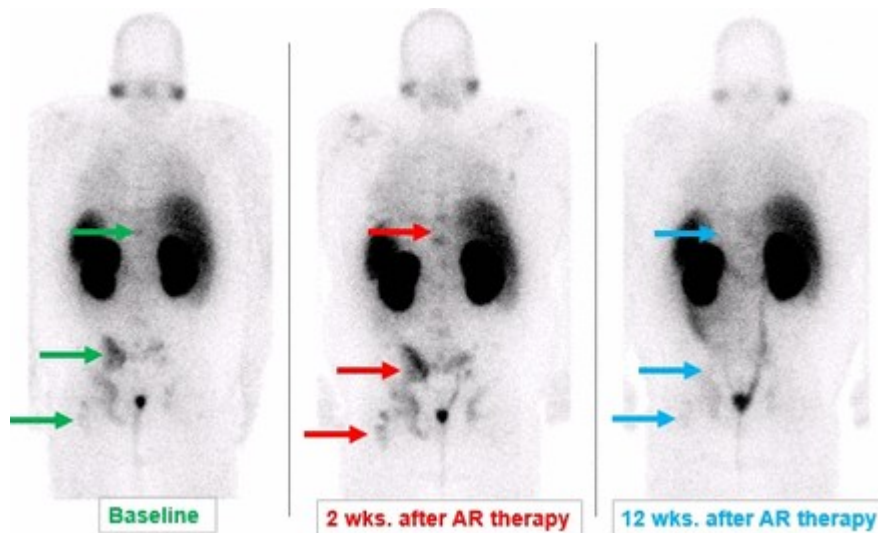
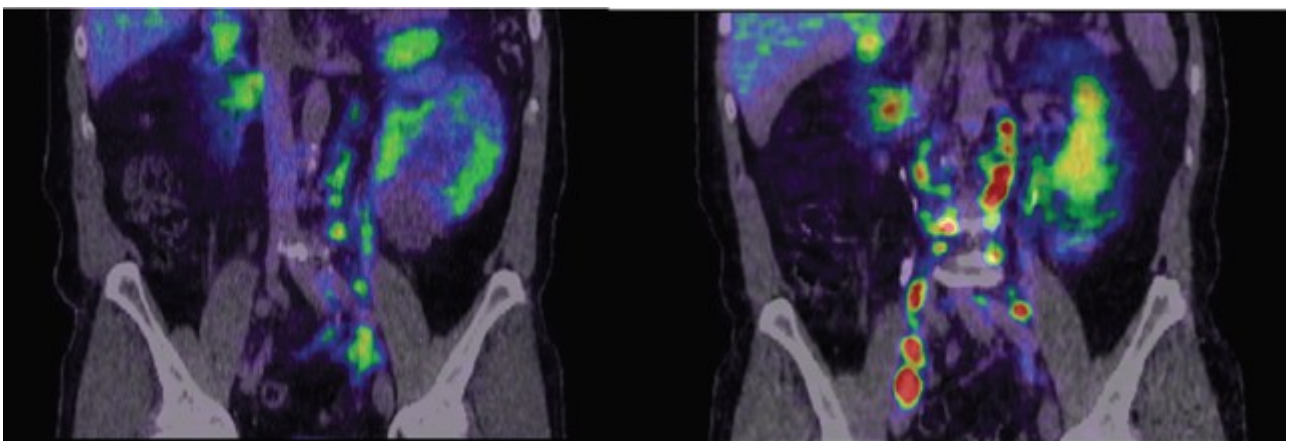


Bild aus Vallabhajosula 2016

Afshar-Oromieh stellte in einer retrospektiven Studie mit 10 Patienten fest, dass die PSMA Expression bei längerer Hormontherapie von im Durchschnitt 32 Wochen wieder abnahm. Allerdings wurde dies auch schon bei einem Patienten beobachtet, der nur 6 Wochen Hormontherapie machte (Afshar-Oromieh 2018). Die Patienten verwendeten fast ausschließlich Leuprorelin, also ein LHRH-Analogon.

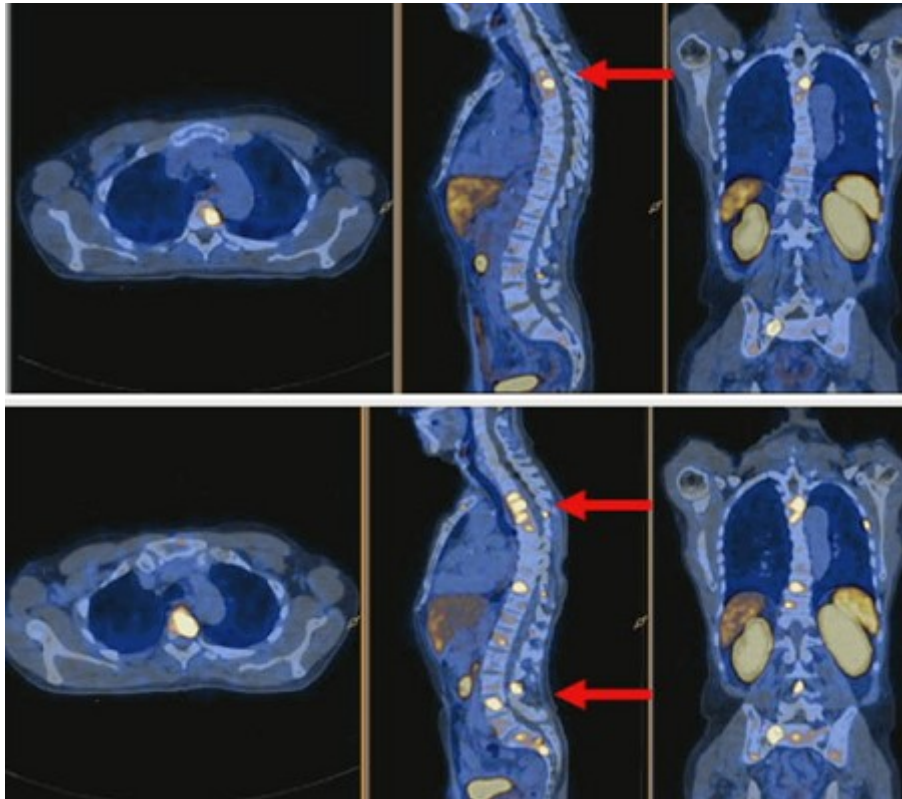
Emmett berichtet in einer neueren, prospektiven Studie von Beobachtungen bei acht hormonsensitiven und sieben kastrationsresistenten Patienten (Emmett 2018). Die hormonsensitiven Patienten begannen eine Hormontherapie mit einem LHRH-Analogon, davon alle bis auf einen Patienten plus Bicalutamid, während die kastrationsresistenten Patienten mit Enzalutamid begannen, ein Patient jedoch mit Abirateron. Bei den hormonsensitiven Patienten trat im Gegensatz zu den oben erwähnten Studien ein Rückgang der PSMA Expression von im Mittel 30% ein. Auf diese Feststellung wird weiter unten noch kritisch eingegangen. Bei den kastrationsresistenten Patienten ergab sich dagegen eine stärkere PSMA Expression von im Mittel 45%. Generell wird eine verstärkte PSMA Expression bei kastrationsresistenten Prostatakrebs-Patienten beobachtet:



(Bild aus Hofman 2018)

Links ist ein Bild des Patienten in hormonsensitiven Stadium, rechts der gleiche Patient nachdem er kastrationsresistent geworden war. Der SUV hat sich erheblich erhöht.





Oben ein Bild eines kastrationsresistenten Patienten aus der Studie von Emmett. Im oberen Teil das Bild vor Beginn von Abirateron oder Enzalutamid, unten 9 Tage danach.

Dies entspricht der oben angesprochenen Beobachtung von Vallabhajosula bei kastrationsresistenten Patienten.

Es ist auch möglich, dass die Art der Hormontherapie einen Einfluss auf die PSMA Expression hat. Ein LHRH-Analogen mag die PSMA-Expression senken während ein Anti-Androgen wie Bicalutamid die Expression verstärkt. Dazu liegen bisher keinerlei Daten vor. Bei kastrationsresistenten Patienten hat das Anti-Androgen Enzalutamid in der Studie von Emmett die PSMA Expression verstärkt.

Die Beobachtungen eines Rückgangs der PSMA Expression bei hormonsensitiven Patienten durch Emmett sind jedoch unerwartet. In der Studie von Ettala konnte dagegen kein Rückgang, sondern nur ein unterschiedlich hoher Anstieg der PSMA Expression nach Beginn einer Hormontherapie beobachtet werden (Ettala 2019). In der Übersichtsarbeit von Vaz berichteten die meisten Studien von einem Anstieg der PSMA Expression nach der Einleitung einer Hormontherapie (Vaz 2019).

## 5 Positive Befunde ohne Relevanz für die Therapieentscheidung

Die Leitlinie empfiehlt nur dann ein PSMA PET/CT erstellen zu lassen, wenn dies anschließend auch eine Relevanz für die weitere Therapie hat. (Leitlinienprogramm 2018, Punkt 4.29). In welchen Fällen ist dies eigentlich nicht der Fall?

Wenn ein Patient bereits auf einem Knochenszintigramm umfangreiche Knochenmetastasen zeigt, so ist in der Regel keine Operation oder Bestrahlung der

Prostata angezeigt sondern eine Hormontherapie u.U. in Kombination mit Docetaxel oder Abirateron. Durch das PSMA PET/CT wird sich an dieser Therapieentscheidung nichts ändern.

Allerdings könnte ein PSMA PET/CT zusätzlich viszerale Metastasen oder Lymphknotenmetastasen zeigen, die z.B. neben der Niere wachsen. Oder es befindet sich ein großer Tumorherd in der Prostataloge. Hier wäre eine zusätzliche, lokale Therapie zu prüfen, um Komplikationen vorzubeugen.

Ein anderer Fall wäre, wenn man sich entschieden hat die Prostataloge eines Patienten zusätzlich zur Hormontherapie zu bestrahlen obwohl das Knochenszintigramm einige, wenige Knochenmetastasen zeigt. Dies wäre eine Empfehlung aus der STAMPEDE Studie (Parker 2018). Hier würde ein PSMA PET/CT keinen zusätzlichen Nutzen für die Therapieentscheidung bringen, da die STAMPEDE Studie als Basis für die Entscheidung, ob es sich um wenige Knochenmetastasen handelt, ein Knochenszintigramm zugrunde gelegt hat.

## 6 Falsche Therapieentscheidungen auf der Basis von PSMA PET/CT Befunden

Die Leitlinien und vorliegenden Studien haben bisher immer ein CT und ein Knochenszintigramm zugrunde gelegt und auf dieser Basis Therapieempfehlungen für fortgeschrittene oder metastasierte Patienten abgegeben. Allerdings wird ein Patient, der bei einer Untersuchung mit einem CT und Knochenszintigramm wenige Metastasen aufweist, auf der Basis eines PSMA PET/CTs meist sehr viele Metastasen haben. Ist dieser Patient dann wie ein Patient einzugruppieren, der mit der alten Bildgebung viele Metastasen hatte, oder richtiger, wie einer der mit der alten Bildgebung wenige Metastasen hatte? Dies ist sehr relevant, wenn der Patient eine lokale Therapie seiner Metastasen wünscht, er aber auf der Basis eines PSMA PET/CTs nicht mehr als oligometastatisch eingeschätzt wird. Dann wird er keine Therapie der Metastasen bekommen und kann nur noch mit Hormontherapie behandelt werden.

Die Eingruppierung der Patienten in solche mit hohem und mit niedrigem Risiko erfolgte in fast allen Studien mit einem CT und Knochenszintigramm. So in der CHARTED Studie (Sweeney 2015) und der STAMPEDE Studie (Parker 2018). Auf der Basis eines PSMA PET/CTs würde ein Patient mit niedrigem Risiko fälschlicherweise als Patient mit hohem Risiko beurteilt (Beyersdorff 2019).

Es wurden jetzt neue Medikamente zugelassen, die nur bei kastrationsresistenten Patienten ohne Metastasen eingesetzt werden dürfen. Dies ist in den USA kein Problem, da dort ein PSMA PET/CT kaum verfügbar ist. Allerdings würde ein PSMA PET/CT in praktisch keiner dieser Situationen ohne Nachweis von Metastasen bleiben. (Fendler 2019b). Strenggenommen dürften diese Medikamente dann in Deutschland nicht verschrieben werden.

Schließlich ist auch ein PSMA PET/CT vor einer Operation problematisch. Wenn bei einer Operation befallene Lymphknoten festgestellt werden, so wird dies im Bericht als N1 vermerkt. Früher wurde jedoch die Operation als zwecklos abgebrochen, wenn befallene Lymphknoten festgestellt wurden. Mit einem PSMA PET/CT werden häufig vor einer Operation befallene Lymphknoten festgestellt. Eine Operation bei bekannten Metastasen wird von vielen Ärzten abgelehnt und statt dessen Hormontherapie empfohlen. Wenn die gleichen Lymphknotenmetastasen während der Operation festgestellt würden, so wäre

dies Routine. Keine Operation durchzuführen ist daher in diesen Fällen nicht richtig. Für eine Operation trotz bekannter Lymphknotenmetastasen plädieren auch Murphy und Graefen (Murphy 2019)(Graefen 2019). Man könnte in diesen Fällen bei der Operation eine erweiterte Lymphadenektomie durchführen (Heidenreich 2019).

Die wenigsten Ärzte werden neben einem PSMA PET/CT zusätzlich ein CT und ein Knochenszintigramm machen lassen und dann ihre Therapieentscheidung auf der Basis von diesen beiden Untersuchungen treffen, was leitliniengerecht wäre (Beyersdorff 2019). Auch bei der DGU 2019 in Hamburg wurde in den Vorträgen kein Unterschied gemacht, ob die Metastasen mit CT und Knochenszintigramm festgestellt wurden oder mit einem PSMA PET/CT. Beide Verfahren wurden gleichgesetzt.

Studien haben Kriterien, welche Patienten aufgenommen werden dürfen. Diese basieren auf einem CT und einem Knochenszintigramm. Hat ein Patient jedoch ein PSMA PET/CT vorliegen, so wird er an Hand dessen beurteilt und nicht aufgenommen, während ein anderer Patient in der gleichen Situation aufgenommen würde, da nur ein CT und Knochenszintigramm vorliegt.

Die Studie von Paul Roach stellte fest, dass ein PSMA PET/CT in 51% der Fälle die zuvor geplante Therapieentscheidung ändert (Roach 2018). Unten ist eine Tabelle aus dieser Studie für den Rezidiv-Fall wiedergegeben. Das PSMA PET/CT stellte in 38% der Fälle eine oligometastatische Situation mit bis zu drei Metastasen fest. Allerdings wurden auch in 19% der Fälle mehr als drei Metastasen erkannt, was hier als polymetastatisch bezeichnet wird. Da mit dem PSMA PET/CT erheblich mehr Metastasen erkannt wurden, kam es zu diesen Änderungen in der Therapieentscheidung.

Extent of disease	BF		P
	Before <sup>68</sup> Ga-PSMA	After <sup>68</sup> Ga-PSMA	
No evidence of active disease	22 (7%)	21 (7%)	NS
Biochemical recurrence, site unknown	240 (77%)	59 (19%)	<0.001
Disease confined to prostate bed	12 (4%)	51 (16%)	<0.001
Oligometastatic (1-3 lesions) disease	32 (10%)	119 (38%)	<0.001
Polymetastatic disease (≥4 lesions)	2 (1%)	60 (19%)	<0.001
Not stated/incomplete	4 (1%)	2 (1%)	
Total	312 (100%)	312 (100%)	

In einer ähnlichen Studie von van Leeuwen (van Leeuwen 2015) wurden 70 Patienten mit einem Rezidiv und einem PSA Wert zwischen 0,2 bis 0,29 ng/ml mit einem PSMA PET/CT untersucht.

Auch bei diesen niedrigen PSA Werten konnten bei 20 Patienten Metastasen festgestellt werden und bei 18 Patienten zeigten sich Läsionen in der Prostataloge. Bei diesen 18

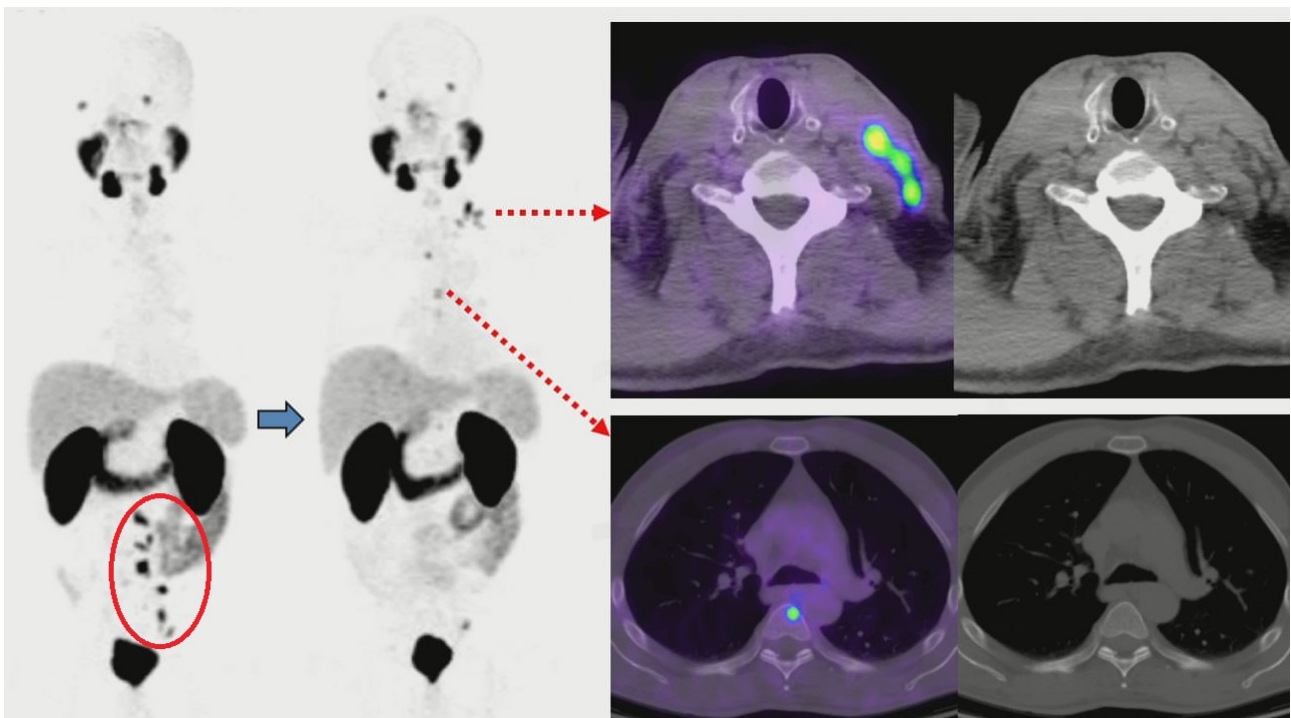
Patienten hätte man eine höhere Dosis auf diese sichtbaren Läsionen geben können. Bei den 20 Patienten mit Metastasen wurde die Therapie folgendermaßen geändert:

- a) Vergrößerung des Bestrahlungsfeldes und teilweise Hormontherapie: 25%
- b) Bestrahlung nur der Lymphabflusswege und Hormontherapie: 30%
- c) Nur SBRT Bestrahlung der befallenen Lymphknoten: 20%
- d) SBRT Bestrahlung der befallenen Lymphknoten außerhalb des Beckens: 15%
- e) Bestrahlung der Prostataloge und SBRT Bestrahlung der befallenen Lymphknoten außerhalb des Beckens: 5%
- f) operative Lymphadenektomie: 5%

Auf Grund der Kenntnis der Lage der Metastasen wurde hier der Bestrahlungsplan individuell geändert und nicht mehr auf Verdacht nur die Prostataloge bestrahlt.

Viele Patienten werden die Oligometastasen mit SBRT Bestrahlung oder Lymphadenektomie beseitigen lassen. Es gibt aber keine Ergebnisse langlaufender, prospektiver Studien, ob dies dem Patienten einen Vorteil bringt. Jilg sagte in der Diskussion nach ihrem Vortrag auf der DGU 2019, die meisten Patienten würde sich für die Therapie der Metastasen entscheiden, um den Beginn einer Hormontherapie hinauszuschieben (Jilg 2019).

Hier ein Beispiel, in dem die Lymphadenektomie nicht den erhofften Vorteil gebracht hat. Auf Grund der mit dem ersten PSMA PET/CT erkannten Lymphknoten im Becken (rot eingekreist) wurde eine Lymphadenektomie durchgeführt. Leider zeigten sich bereits nach vier Monaten Fernmetastasen:



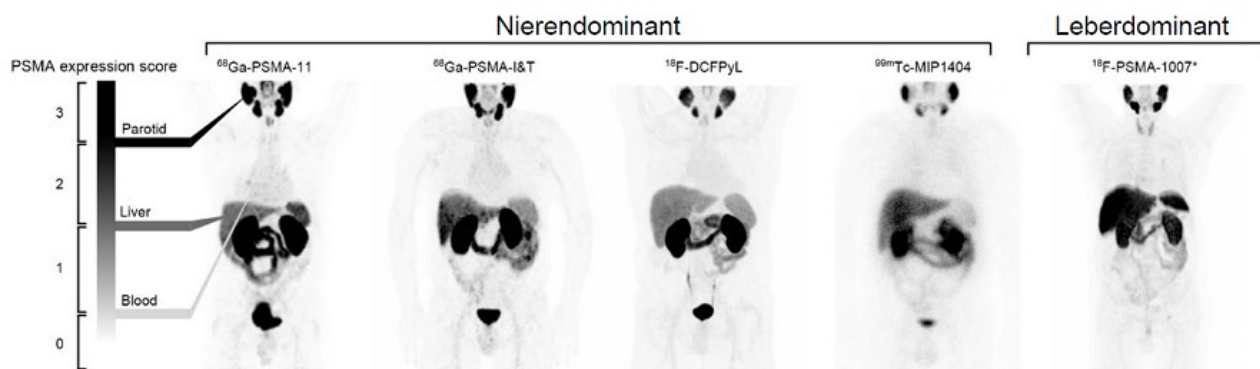
(Bild aus Hofman 2016)

Allerdings würden manche Patienten diese neu aufgetretenen Metastasen durch SBRT Bestrahlung entfernen lassen oder, wenn weitere Metastasen aufgetreten sind, eine Lu177 Therapie machen.

Viele Patienten haben lange PSA Verdopplungszeiten und dies deutet auf ein langsames Wachstum des Tumors hin. Wenn man nun mit einem PSMA PET/CT eine kleine Lymphknotenmetastase sieht, so weiß man, warum der PSA Wert steigt und welcher Tumorherd zu diesem Anstieg führt. Aber wenn diese Metastase Jahre gebraucht hat um zu dieser Größe zu wachsen, so ist fraglich, ob man diese mit Operation oder Bestrahlung beseitigen muss oder ob man sie einfach weiter beobachtet um mögliche Nebenwirkungen dieser Therapien zu vermeiden (Hofman 2016). Allerdings wird der PSA Wert dabei kontinuierlich steigen, da ja auch die Metastase wächst und in der Regel neue dazukommen. Dadurch steht man dann bald vor der Alternative mit Hormontherapie zu beginnen oder doch die Metastase z.B. durch Bestrahlung zu beseitigen.

## 7 Der Einfluss verschiedener Tracer auf den Befund

Ein PSMA PET/CT kann mit verschiedenen Spürsubstanzen bzw. Tracern durchgeführt werden. Diese sind in der untenstehenden Abbildung dargestellt. Die Bilder stammen von unterschiedlichen Patienten und geben nicht die gleiche Situation wieder. Die Tracer auf der linken Seite werden über die Niere ausgeschieden. Daher leuchten die Nieren und vor allem die Blase, da der Tracer mit dem Urin wieder ausgeschieden wird. Anders der  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 Tracer. Dieser wird über die Leber abgebaut. Daher leuchtet die Blase nicht und die Leber ist deutlich dunkler als bei den anderen abgebildeten Tracern. Wenn der Tumor in die Blase hineingewachsen ist, oder ein Lymphknoten in der Nähe der Blase betroffen ist, so kann man besser den  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 Tracer einsetzen (Maurer 2019a). Bei Lebermetastasen wären die anderen Tracer vorzuziehen. Ansonsten muss man versuchen, die Lebermetastasen mit dem CT zu lokalisieren (Rauscher 2016).



(Bild aus Eiber 2018)

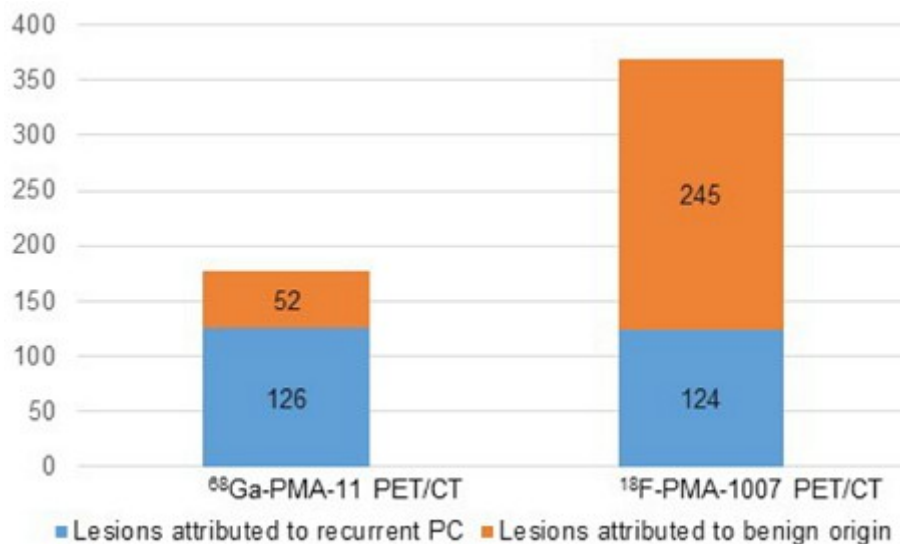
Am häufigsten wird  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 eingesetzt, das auch als  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC bezeichnet wird. Diese Substanz kann in einer nuklearmedizinischen Abteilung mit einem entsprechenden Generator erzeugt werden.

In München und anderen Kliniken wird auch  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA I&T (Imaging & Therapie) verwendet. Dieser Tracer wurde an der TU München entwickelt. In einer Vergleichsstudie wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Tracern festgestellt (Berliner 2017).

Die beiden oben erwähnten  $^{68}\text{Ga}$  Tracer arbeiten mit Gallium. Neuer sind jetzt  $^{18}\text{F}$  Fluorid Tracer. Diese können in größerer Menge in einem Zyklotron hergestellt werden und bieten

daher einen Vorteil gegenüber den mit einem relativ kleinen Generator hergestellten Gallium Tracern.

Der in der obenstehenden Abbildung erwähnte  $^{18}\text{F}$ -DCFBC Tracer wird kaum eingesetzt, gängig sind jetzt der  $^{18}\text{F}$ -DCFPyl und der  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 Tracer. Der  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 Tracer wurde jetzt von Rauscher mit dem  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 Tracer verglichen. Dabei zeigte sich, dass der  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 Tracer eine größere Empfindlichkeit hatte, dies führte aber zu einer sehr großen Zahl an falsch positiven Befunden. In der folgenden Graphik sind die korrekten Befunde in blau und die falsch positiven Befunde in orange angegeben (Rauscher 2019):



Also zeigte der  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 Tracer fünfmal so viele falsch positive Befunde wie der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 Tracer. Diese falsch positiven Befunde entstanden durch das Aufleuchten von Ganglien, von Lymphknoten, die im CT Befund kein Anzeichen für Tumorbefall hatten und Brüche, degenerative Prozesse und fibrocartilaginäre Läsionen in den Knochen. Rauscher erwähnt, ein  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 PET/CT sei daher schwieriger zu interpretieren als ein  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT.

Ein Vergleich der Tracer  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 und  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 wurde im Jahre 2017 veröffentlicht. Danach sind die Unterschiede nur sehr gering. Die Autoren schreiben, dass der  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 Tracer nicht schlechter als der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 Tracer sei und sogar scheinbar eine etwas größere Sensitivität bei niedrigen PSA Werten zeige (Dietlein 2017). Auch in der Übersichtsarbeit von Treglia konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den  $^{18}\text{F}$  und  $^{68}\text{Ga}$  Tracern festgestellt werden (Treglia 2019).

Die Sichtbarkeit von kleinen Metastasen hängt auch davon ab, zu welchem Zeitpunkt nach der Infusion des Tracers die PET/CT Aufnahmen gemacht werden. Beim  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 Tracer zeigte sich 120 Minuten nach der Infusion eine deutlich erhöhte Sensitivität als nach 60 Minuten (Rahbar 2018).

Eine ähnliche Untersuchung machte Hohberg mit dem  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 Tracer. Dabei zeigten sich drei Stunden nach der Infusion noch zusätzliche Metastasen (Hohberg 2019). Andererseits waren teilweise auch nach einer Stunde Metastasen sichtbar, die nach drei Stunden kaum mehr erkannt werden konnten. Daher empfehlen die Autoren sowohl nach einer als auch nach drei Stunden Bilder zu erstellen.

Das  $^{99m}\text{Tc}$ -MIP1404 ist ein Tracer, der nicht für ein PET/CT sondern für ein SPECT/CT verwendet wird. Studien haben gezeigt, dass das PSMA SPECT/CT aber nur etwa 60% der Sensitivität eines PSMA PET/CT hat (Rauscher 2016). Eingesetzt wird das PSMA SPECT/CT bei der radioguided Surgery, also der Lymphadenektomie mit Gamma-Sonde zur Lokalisation von befallenen Lymphknoten während der Operation (Maurer 2018, 2019b).

## 8 Vergleich eines PSMA PET/CT mit einem PSMA PET/MRT

Am häufigsten wird derzeit ein PSMA PET/CT erstellt, nur wenige Kliniken verfügen über ein PSMA PET/MRT System. Es gibt inzwischen einige Studien, die die Ergebnisse dieser beiden Verfahren verglichen haben. Grundsätzlich konnten keine Unterschiede in den Ergebnissen der beiden Verfahren bei der Detektion von Lymphknoten- und Knochenmetastasen festgestellt werden (Freitag 2016). Das PSMA PET/MRT ist also nicht dem CT überlegen oder umgekehrt. Für die Sensitivität ist vor allem die PET Komponente verantwortlich und die ist bei beiden Verfahren gleich (Hoffmann 2018).

Allerdings ermöglicht das PSMA PET/MRT besser Kapselüberschreitungen und Samenblasenrezidive zu erkennen (Domachevsky 2019). Dies entspricht auch den Ergebnissen eines MRTs und CTs ohne PSMA Tracer. Das kann bei noch vorhandener Prostata, also bei der Primärdiagnostik, ein Vorteil für ein MRT sein. Eine weitere Studie stellte auch fest, dass Lokalrezidive besser mit einem PSMA PET/MRT dargestellt werden (Guberina 2019).

Dagegen wurden beim PSMA PET/MRT Halo Artefakte beobachtet, die die Darstellung in der Nähe der Blase und der Nieren erschwerten (Afshar-Oromieh 2013)(Heußner 2017). Diese Artefakte könnten wahrscheinlich durch die Verwendung eines  $^{18}\text{F}$ -PSMA 1007 Tracers vermieden werden, da dieser nicht über die Nieren und die Blase ausgeschieden wird.

Die Röhre eines MRT Gerätes ist enger und länger als bei einem CT Gerät, was bei Patienten mit Übergewicht oder Platzangst relevant sein kann. Außerdem liegt die Untersuchungszeit bei einem PSMA PET/MRT bei ca. einer Stunde während sie bei einem CT etwa fünfzehn Minuten beträgt. Dagegen hat das MRT den Vorteil, dass ohne Röntgenstrahlung gearbeitet wird. Ein CT bewirkt eine höhere Strahlenbelastung.

Die Strahlenbelastung durch ein Ganzkörper-CT beträgt 10 bis 20 mSv (BfS 2019). Die Belastung bei einer CT des Beckens wird mit 9,9 mSv angegeben (Wikipedia 2019). Zum Vergleich: 20 mSv ist der Grenzwert der jährlichen Strahlenexposition für beruflich strahlenexponierte Personen in Deutschland. Die Überschreitung eines Grenzwertes bedeutet nicht, dass eine konkrete Gefahr besteht sondern, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten gesundheitlicher Folgen (insbesondere von Krebserkrankungen) über einem als annehmbar festgelegten Wert liegt (BfS 2019).

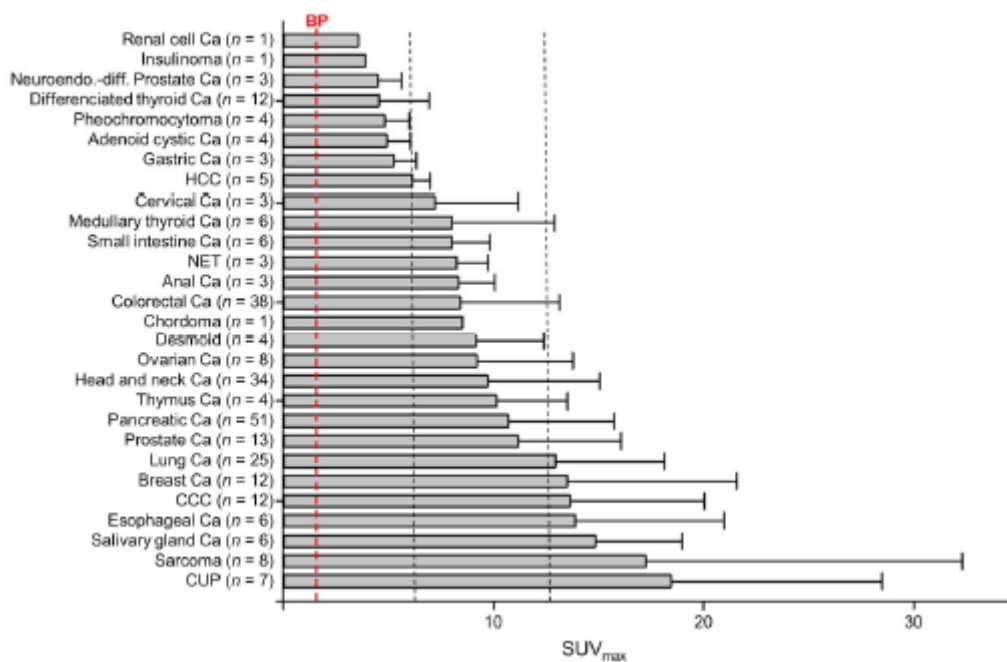
Wie groß ist diese Wahrscheinlichkeit von Krebserkrankungen durch Strahlenbelastung? Man geht davon aus, dass diese Erkrankungen, z.B. Leukämie, erst nach fünfzehn bis vierzig Jahren auftreten. Daher gibt es derzeit keine gesicherten Daten zu den Auswirkungen der Strahlenbelastung durch medizinische Untersuchungen. Die Uniklinik Bonn gibt an, dass die Strahlenbelastung eines CTs mit 10 mSv das allgemeine Risiko an Krebserkrankungen zu versterben, um 0,001% erhöht (Uniklinik Bonn 2019).

## 9 Weitere Entwicklung – der FAPI Tracer

Das PSMA PET/CT wurde in Deutschland entwickelt und hat sich dann nach Australien und in andere Länder verbreitet. Praktisch nicht verfügbar ist es in den USA, da noch kein Unternehmen sich dazu entschlossen hat, eine FDA Zulassung dafür zu erreichen. Da die Krankenhäuser den Tracer selbst herstellen können, ist es wohl wirtschaftlich nicht attraktiv genug für Unternehmen, die hohen Kosten einer FDA Zulassung aufzubringen. Jedenfalls wird sich das PSMA PET/CT auch in anderen Ländern durchsetzen, da es derzeit die deutlich beste Bildgebung für Prostatakrebs darstellt.

In Heidelberg hat man jetzt einen weiteren, vielversprechenden Tracer entwickelt, der auch bei anderen Tumorerkrankungen eingesetzt werden kann. Dies ist der sogenannte Ga68-FAPI Tracer. Dieser Tracer soll bei 28 Krebsarten einsetzbar sein (Kratochwil 2019).

In der folgenden Graphik aus dem Bericht von Kratochwil sind die SUV Werte für die verschiedenen Tumorarten dargestellt. Damit ließe sich, wenn auch schwach, neuroendokriner Prostatakrebs im Ga68-FAPI PET/CT erkennen. Einen höheren SUV zeigt dagegen normaler Prostatakrebs. Mit FAPI müsste daher auch ein PSMA negativer Tumor zu lokalisieren sein.



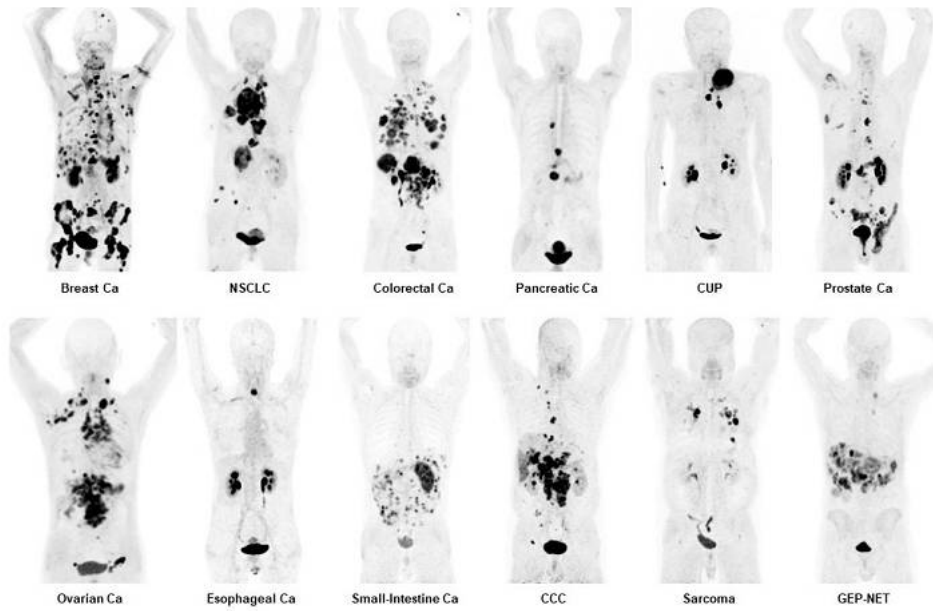
Unten ein Bild mit mehreren FAPI-PET/CT Aufnahmen bei verschiedenen Tumorarten. Dieses Bild wurde von der SNMMI Gesellschaft zum „Image of the Year 2019“ gewählt (Kratochwil 2019).

Die in der Abbildung erwähnten Tumorarten sind:

Breast Ca – Brustkrebs, NSCLC – nicht kleinzelliger Lungenkrebs, Colorectal Ca – Darmkrebs, Pancreatic Ca – Bauchspeicheldrüsenkrebs, CUP – Krebs mit unbekanntem Primärtumor, Prostata Ca – Prostatakrebs, Ovarian Ca – Eierstockkrebs, Esophageal Ca – Speiseröhrenkrebs, Small-Intestine Ca – Dünndarmkrebs, CCC – Gallengangskarzinom, Sarcoma – Sarkom, GEP-NET - Gastroenteropankreatischer neuroendokriner Tumor



### FAPI-PET in different kinds of cancer



Falls dieser Tracer auch zur Tumortherapie eingesetzt kann, so könnten damit 28 Krebsarten behandelt werden. Diese Möglichkeit wird in den Berichten erwähnt. Es wäre ein Riesenschritt im Kampf gegen den Krebs.

Georg\_ 30.11.2019 (Kontaktinformationen über die Redaktion)

## 10 Quellenverzeichnis

Afshar-Oromieh et al., 2014, Comparison of PET/CT and PET/MRI hybrid systems using a <sup>68</sup>Ga-labelled PSMA ligand for the diagnosis of recurrent prostate cancer: Initial experience.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24352789>

Afshar-Oromieh et al, 2018, Impact of long-term androgen deprivation therapy on PSMA ligand PET/CT in patients with castration-sensitive prostate cancer

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6182397/>

Berliner et al., 2017, Detection rate of PET/CT in patients with biochemical relapse of prostate cancer using [<sup>68</sup>Ga]PSMA I&T and comparison with published data of [<sup>68</sup>Ga]PSMA HBED-CC

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27896369>

Beyersdorff, 2019, Definition der Oligometastasierung - eine Frage der Bildgebung?, DGU 2019 Hamburg, Folie 21

<https://dgu.conference2web.com/#resources/definition-der-oligometastasierung-eine-frage-der-bildgebung>

BfS, 2019, Bundesamt für Strahlenschutz - Grenzwerte im Strahlenschutz,

<https://www.bfs.de/DE/themen/ion/strahlenschutz/grenzwerte/grenzwerte.html>

Davis, 2019, Disadvantages of PSMA PET/CT in Advanced Prostate Cancer Imaging Presentation, APCCC 2019, Basel

<https://www.urotoday.com/video-lectures/apccc-2019-conference/video/mediaitem/1506-players-brightcove-net2019-09-29-17-13-04.html>

Dietlein et al., 2017, PSA-Stratified Performance of <sup>18</sup>F- and <sup>68</sup>Ga-PSMA PET in Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer

<http://jnm.snmjournals.org/content/58/6/947.long>

Domachevsky et al., 2019, Comparison between pelvic PSMA-PET/MR and whole-body PSMA-PET/CT for the initial evaluation of prostate cancer: a proof of concept study

<https://link.springer.com/article/10.1007/s00330-019-06353-y>

Eiber et al., 2018, Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed miTNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT

<http://jnm.snmjournals.org/content/59/3/469.long>

Emmett et al., 2018, Rapid modulation of PSMA expression by Androgen deprivation: Serial <sup>68</sup>Ga PSMA-11 PET in men with hormone sensitive and castrate resistant prostate cancer commencing androgen blockade.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30552200>

Ettala et al., 2019, THE EFFECT OF ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY ON PSMA EXPRESSION EVALUATED WITH <sup>68</sup>GA-PSMA-11 PET/ MRI- A PROSPECTIVE, REGISTERED CLINICAL TRIAL

<https://www.auajournals.org/doi/abs/10.1097/01.JU.0000557238.91246.c2>

Evans et al., 2011, Noninvasive measurement of androgen receptor signaling with a positron-emitting radiopharmaceutical that targets prostate-specific membrane antigen  
<https://www.pnas.org/content/108/23/9578.full>

Fendler et al., 2017, 68Ga-PSMA-11 PET/CT interobserver agreement for prostate cancer assessments: an international multicenter prospective study  
<http://jnm.snmjournals.org/content/early/2017/04/12/jnumed.117.190827.full.pdf>

Fendler et al., 2019a, Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6567829/>

Fendler et al., 2019b, Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Positron-Emission Tomography in Men with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer  
<https://clincancerres.aacrjournals.org/content/early/2019/09/11/1078-0432.CCR-19-1050>

Freitag et al., 2016, Comparison of hybrid (68)Ga-PSMA PET/MRI and (68)Ga-PSMA PET/CT in the evaluation of lymph node and bone metastases of prostate cancer.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26508290>

Graefen, 2019, Welche Tumorthherapie bei ossären Oligometastasen?,  
DGU 2019 Hamburg,  
<https://dgu.conference2web.com/#resources/welche-tumorthherapie-bei-ossaren-oligometastasen-1f3aaf08-2259-477f-977e-41a9a9ef9f9f>

Guberina et al., 2019, Whole-Body Integrated [68Ga]PSMA-11-PET/MR Imaging in Patients with Recurrent Prostate Cancer: Comparison with Whole-Body PET/CT as the Standard of Reference  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s11307-019-01424-4>

Heußner et al., 2017, Investigation of the halo-artifact in 68Ga-PSMA-11-PET/MRI.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5560715/>

Heidenreich, 2019, Erweiterte Lymphadenektomie beim Prostatakarzinom,  
DGU 2019 Hamburg,  
<https://dgu.conference2web.com/#resources/erweiterte-lymphadenektomie-beim-prostatakarzinom>

Hoffmann et al., 2018, Head-to-head comparison of 68Ga-PSMA PET/CT and 68Ga-PSMA PET/MRI for restaging of biochemical recurrent prostate cancer, Journal of Translational Science  
<https://www.oatext.com/pdf/JTS-4-241.pdf>

Hofman, 2016, Struggling with increased sensitivity: Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT, SNMMI San Diego  
<https://www.urotoday.com/center-of-excellence/imaging-center/video-lectures/video/809-psma-pet-ct-struggling-with-increased-sensitivity.html>

Hofman et al., 2018, Prostate-specific Membrane Antigen PET: Clinical Utility in Prostate Cancer, Normal Patterns, Pearls, and Pitfalls  
<https://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/rg.2018170108>

Hofman, 2019, PSMA Targeted Therapies Presentation, APCCC 2019, Basel  
<https://www.urotoday.com/center-of-excellence/imaging-center/video-lectures/video/mediaitem/1467-players-brightcove-net2019-09-10-14-49-08.html>

Hohberg et al., 2019, Combined Early and Late [68Ga]PSMA-HBED-CC PET Scans Improve Lesion Detectability in Biochemical Recurrence of Prostate Cancer with Low PSA Levels.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30105521>

Hope et al., 2017, 68Ga-PSMA-11 PET Imaging of Response to Androgen Receptor Inhibition: First Human Experience  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5209643/>

Iravani et al., 2019, Lutetium-177 prostate-specific membrane antigen (PSMA) theranostics: practical nuances and intricacies  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31595044>

Jilg et al., 2017, Diagnostic Accuracy of Ga-68-HBED-CC-PSMA-Ligand-PET/CT before Salvage Lymph Node Dissection for Recurrent Prostate Cancer  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5436526/>

Jilg, 2019, PET-CT-positive Lymphknoten beim PSA-Rezidiv – was bringt die Therapie?, DGU 2019 Hamburg,  
<https://dgu.conference2web.com/#resources/pet-ct-positive-lymphknoten-beim-psa-rezidiv-was-bringt-die-therapie>

Kratochwil et al., 2019, FAPI-PET/CT: Mean intensity of tracer-uptake (SUV) in 28 different kinds of cancer.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30954939>

SNMMI Image of the Year: Novel Radiotracer Detects 28 Cancer Types, Paving the Way for Development of New Therapies  
<http://www.snmmi.org/NewsPublications/NewsDetail.aspx?ItemNumber=32020>

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe e.V. (DKH), Hrsg. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 5.0 – April 2018 AWMF-Registernummer: 043/022OL  
<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>

Maurer et al., 2018, PSMA-radioguided surgery beim rezidivierten Prostatakarzinom  
[https://www.martini-klinik.de/fileadmin/Dateien/PDFs/Literatur/Monats/2018/Literatur-des-Monats-Juli\\_2018\\_Maurer.pdf](https://www.martini-klinik.de/fileadmin/Dateien/PDFs/Literatur/Monats/2018/Literatur-des-Monats-Juli_2018_Maurer.pdf)

Maurer, 2019a, Biochemisches Ansprechen und therapiefreies Intervall nach PSMA-radioguided surgery beim rezidivierenden Prostatakarzinom - Erfahrungen nach 198 Patienten, DGU 2019 Hamburg

<https://dgu.conference2web.com/#resources/biochemisches-ansprechen-und-therapiefreies-intervall-nach-psma-radioguided-surgery-beim-rezidivierenden-prostatakarzinom-erfahrungen-nach-198-patienten>

Maurer et al., 2019b, 99mTechnetium-based Prostate-specific Membrane Antigen–radioguided Surgery in Recurrent Prostate Cancer  
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.03.013>

Meller et al., 2015, Alterations in androgen deprivation enhanced prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate cancer cells as a target for diagnostics and therapy  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4648835/>

Murphy, 2019, How to Treat Men with Newly Diagnosed cN1 cM0 Prostate Cancer: Surgery Options Presentation, APCCC 2019, Basel  
<https://www.urotoday.com/video-lectures/apccc-2019-conference/video/mediaitem/1426-players-brightcove-net2019-09-04-19-40-53.html>

Palma et al., 2019, Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of 4–10 oligometastatic tumors (SABR-COMET-10): study protocol for a randomized phase III trial  
<https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-019-5977-6>

Perera et al., 2016, Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive 68Ga–Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27363387>

Parker et al., 2018, Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial  
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(18\)32486-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)32486-3/fulltext)

Paschalis et al., 2019, Prostate-specific Membrane Antigen Heterogeneity and DNA Repair Defects in Prostate Cancer  
[https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838\(19\)30520-2/fulltext](https://www.europeanurology.com/article/S0302-2838(19)30520-2/fulltext)

Rahbar et al., 2018, 18F-PSMA-1007 PET/CT at 60 and 120 minutes in patients with prostate cancer: biodistribution, tumour detection and activity kinetics  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29541812>

Rauscher et al., 2016, Inpatient Comparison of 111In-PSMA I&T SPECT/CT and Hybrid 68Ga-HBED-CC PSMA PET in Patients With Early Recurrent Prostate Cancer.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27276206>

Rauscher et al., 2019, Matched-pair comparison of 68Ga-PSMA-11 and 18F-PSMA-1007 PET/CT: frequency of pitfalls and detection efficacy in biochemical recurrence after radical prostatectomy  
<http://jnm.snmjournals.org/content/early/2019/06/27/jnumed.119.229187.short?rss=1>

Roach, et al., 2018, The Impact of 68Ga-PSMA PET/CT on Management Intent in Prostate Cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study  
<http://jnm.snmjournals.org/content/59/1/82.long>

Shetty et al., 2018, Pitfalls in Gallium-68 PSMA PET/CT Interpretation-A Pictorial Review.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6299744/>

Spratt et al., 2018, Management of Biochemically Recurrent Prostate Cancer: Ensuring the Right Treatment of the Right Patient at the Right Time  
[https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/EDBK\\_200319](https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/EDBK_200319)

Sweeney et al., 2015, Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer  
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1503747>

Thang et al., 2019, Poor Outcomes for Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer with Low Prostate-specific Membrane Antigen (PSMA) Expression Deemed Ineligible for 177Lu-labelled PSMA Radioligand Therapy  
[https://euoncology.europeanurology.com/article/S2588-9311\(18\)30205-0/fulltext](https://euoncology.europeanurology.com/article/S2588-9311(18)30205-0/fulltext)

Treglia et al., 2019, Detection Rate of 18F-Labeled PSMA PET/CT in Biochemical Recurrent Prostate Cancer: A Systematic Review and a Meta-Analysis  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6562935/>

Uniklinik Bonn, 2019, Röntgenstrahlen in der Radiologischen Diagnostik  
[http://www.uni-bonn-radiologie.de/front\\_content.php?idart=430](http://www.uni-bonn-radiologie.de/front_content.php?idart=430)

Vallabhajosula et al., 2016, 99mTc-MIP-1404 Planar and SPECT scan: Imaging biomarker of androgen receptor (AR) signaling and prostate specific membrane antigen (PSMA) expression.  
[http://jnm.snmjournals.org/content/57/supplement\\_2/1541.short](http://jnm.snmjournals.org/content/57/supplement_2/1541.short)

van Leeuwen et al., 2015, 68Ga-PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bju.13397>

Vaz et al., 2019, Influence of androgen deprivation therapy on PSMA expression and PSMA-ligand PET imaging of prostate cancer patients  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00259-019-04529-8>

Wibmer et al., 2016, Molecular Imaging of Prostate Cancer  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5410962/>

Wikipedia, 2019, Computertomographie  
<https://de.wikipedia.org/wiki/Computertomographie>