



DGN-Handlungsempfehlung (S1-Leitlinie) **PSMA-Liganden-PET/CT in der Diagnostik des Prostatakarzinoms**

Stand: 10/2019

Redaktionelle Überarbeitung: 2/2022

AWMF-Registernummer: 031-055

Autoren

A. Afshar-Oromieh¹, M. Eiber², W. Fendler³, M. Schmidt⁴, K. Rahbar⁵, H. Ahmadzadehfar⁶,
L. Umutlu⁷, B. Hadaschik⁸, O. W. Hakenberg⁹, P. Fornara¹⁰, J. Kurth¹¹, O. Neels^{12,13}, H. J. Wester¹⁴,
M. Schwaiger², K. Kopka^{12,13}, U. Haberkorn¹⁵ und K. Herrmann^{3*} / B. J. Krause^{11*}

¹Universitätsklinikum Bern, Inselspital, Klinik für Nuklearmedizin, Universität Bern, Schweiz; ²Technische Universität München, Klinik für Nuklearmedizin; ³Universitätsklinikum Essen, Klinik für Nuklearmedizin; ⁴Universitätsklinikum Köln, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin; ⁵Universitätsklinikum Münster, Klinik für Nuklearmedizin; ⁶Klinikum Westfalen, Klinik für Nuklearmedizin; ⁷Universitätsklinikum Essen, Klinik für Radiologie; ⁸Universitätsklinikum Essen, Klinik und Poliklinik für Urologie, Kinderurologie und Uroonkologie; ⁹Universitätsmedizin Rostock, Urologische Klinik und Poliklinik; ¹⁰Universitätsklinikum Halle, Universitätsklinik und Poliklinik für Urologie; ¹¹Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin; ¹²Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf (HZDR), Institut für Radiopharmazeutische Krebsforschung; ¹³Deutsches Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK), Partnerstandort Dresden; ¹⁴Technische Universität München, Pharmazeutische Radiochemie; ¹⁵Universitätsklinikum Heidelberg, Abteilung Nuklearmedizin der Radiologischen Klinik

* Beide Autoren haben gleichwertig zum Manuskript dieser Leitlinie beigetragen.

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin
Nikolaistraße 29
37073 Göttingen

Tel.: +49 (0)551 48857-401

Fax: +49 (0)551 48857-401

E-Mail: office@nuklearmedizin.de

Weitere Beteiligte

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)

Deutsche Röntgengesellschaft e. V. (DRG)

Amendement in Form einer redaktionellen Überarbeitung

Die Aktualisierung im Rahmen eines Amendements erfolgte aufgrund Neuerungen bezüglich regulatorischer Aspekte, Anwendungen sowie aufgrund klinischer Einführung von neuen PSMA-Liganden.

Veränderungen im Text sind grau hinterlegt.

I. Zielsetzung

Das Ziel der vorliegenden Leitlinie ist es, den Arzt bei der Indikationsstellung, der standardisierten Durchführung, der Interpretation und der Dokumentation der Befunde einer Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT) mit PSMA-Liganden bei Patienten mit Prostatakarzinom zu unterstützen. Es werden Empfehlungen zu Patientenselektion, Bildfassung, Interpretation und Befundung ausgesprochen sowie Limitationen der PSMA-Liganden-PET/CT präsentiert. Die Leitlinie basiert auf einer Zusammenführung wissenschaftlicher Veröffentlichungen, Empfehlungen der Autoren und evidenzbasierter Daten.

II. Hintergrundinformationen und Definitionen

A. Hintergrundinformationen

Die PET/CT unter Verwendung von Liganden des Prostata-spezifischen Membranantigens (PSMA) ist eine nicht-invasive diagnostische Methode, um Prostatakarzinome (PC) und deren Metastasen darzustellen. Seit ihrer ersten klinischen Einführung im Mai 2011 hat sich dieses neue Verfahren aufgrund seiner vielversprechenden Ergebnisse weltweit schnell verbreitet. Das Wissen und die Erfahrungen im Rahmen der PSMA-Liganden-PET/CT weisen eine starke Dynamik auf. Daher wird empfohlen, über die Leitlinien hinaus aktuelle Entwicklungen zu verfolgen.

PSMA, auch Glutamatcarboxypeptidase II genannt, ist ein transmembranes Glykoprotein, welches in nahezu allen Adenokarzinomen der Prostata vermehrt exprimiert wird. Dabei kann der Expressionsgrad stark variieren und damit auch die Sensitivität der PSMA-Liganden-PET/CT beeinflussen.

Es sind verschiedene PSMA-Liganden für den klinischen Einsatz verfügbar. Da aktuell mehrere Gruppen an Neu-/Weiterentwicklungen von PSMA-Liganden arbeiten, kann die vorliegende Handlungsempfehlung nur einen Überblick über den Stand zum Erscheinungsdatum geben.

Die PSMA-Liganden-PET stellt die dreidimensionale Verteilung des verwendeten Liganden im Organismus dar. Somit ermöglicht sie eine nichtinvasive Darstellung der PSMA-Expression/

-Hochregulierung. Die CT ermöglicht mittels Transmission die Akquisition von Volumendatensätzen. Die beim Körperdurchtritt proportional zur Dichte des durchstrahlten Gewebes geschwächten Röntgenstrahlen werden detektiert und bei der Bildrekonstruktion zur Gewebedichte umgerechnet, die in Hounsfield-Einheiten (Hounsfield Units, HU) angegeben wird. Die gewonnenen Daten des Schwächungsprofils der Röntgenstrahlen werden mittels Umrechnung auf die Energie des jeweils verwendeten Radionuklids zur Schwächungskorrektur der PET-Daten verwendet. Die Bilddaten der Multi-Detektor-CT-Geräte können nachträglich in verschiedenen Raumebenen rekonstruiert und zur Berechnung von dreidimensionalen Bildern verwendet werden. Bei geeigneten Akquisitionsparemern ermöglicht die CT eine Tumorvisualisierung mit hoher räumlicher Auflösung.

B. Definitionen

PET/CT

Ein integrierter oder multimodaler PET/CT-Tomograph ist eine Kombination der PET und der CT, welche eine sequentielle Akquisition der PET- und CT-Daten erlaubt. Der Pati-

ent verbleibt in beiden Untersuchungsabschnitten in derselben Position. Eine PET/CT-Untersuchung mit PSMA-Liganden kann mehrere Bildabschnitte in der Koaxialachse umfassen. Diese stellen sich wie folgt dar (definiert in der „Current Procedural Terminology 2016“, einer medizinischen Kodierung und Klassifikation) [1]:

- **Erweiterte Ganzkörper-PET:**
Umfasst den gesamten Körper, somit auch die Schädelkalotte und die unteren Extremitäten
- **Ganzkörper-PET:**
Schädelbasis bis zur Mitte der Oberschenkel. Sie umfasst damit die relevantesten Teile des Körpers bei vielen onkologischen Erkrankungen (Standard in vielen Kliniken Deutschlands). Falls indiziert, kann der bildgebende Bereich erweitert werden (vom Scheitel bis zur Mitte des Oberschenkels). Die Ganzkörper-PET wird vielfach auch als Teilkörper-PET bezeichnet.
- **Teilbereich-PET**
Eine Teilbereich-PET (im onkologischen Kontext) erfasst ein auf das Tumorgeschehen begrenztes Untersuchungsfeld, das in axialer Ausdehnung meistens einer einzelnen Bettposition der PET entspricht.

Eine PET/CT-Untersuchung kann, abhängig von den Eigenschaften der CT, der Dosis und der Verwendung oraler und/oder intravenöser Kontrastmittel (KM), verschiedene Arten der CT-Bildgebung umfassen:

- **Low-Dose CT:**
eine CT-Bildgebung, die für die Schwächungskorrektur und anatomische Korrelation der PET-Befunde durchgeführt wird (Reduktion von Röhrenspannung (in kV) und/oder Röhrenstrom (in mAs)). Eine Low-Dose CT ist nur eingeschränkt für eine radiologische Befundung geeignet, führt aber – im Gegensatz zur KM-verstärkten CT – zu keinen Quantifizierungsabweichungen bei der Schwächungskorrektur.
- **Diagnostische CT:**
eine CT-Bildgebung (mit oder ohne intravenöse und/oder orale KM-Applikation), bei der eine höhere Strahlendosis als bei der Low-Dose CT verwendet wird. Eine i. v. KM-verstärkte CT kann zu geringen Abweichungen in der PET-Quantifizierung führen. Diagnostische CTs sollten nach geltenden Protokollempfehlungen und Leitlinien durchgeführt werden (u. a. Leitlinien der Deutschen Röntgengesellschaft bzw. der Bundesärztekammer) [2].

III. Anwendungsgebiete

Die vorliegende Handlungsempfehlung hat nicht das Ziel, sämtliche potentiellen Indikationen detailliert zu adressieren. Für die Indikationsstellung wird auf die S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom verwiesen [3].

Die meisten Erfahrungen und Veröffentlichungen liegen für die Tumordetektion beim biochemischem Rezidiv vor [4–10]. Eine Zusammenstellung der wichtigsten publizierten Daten bis Juni 2016 für die PSMA-Liganden-PET/CT ist in einer Metaanalyse verfügbar [11]. Es existieren zudem Veröffentlichungen, die weitere Indikationen beschreiben, allen voran im Rahmen des Primärtumor-Stagings beim Hochrisiko-PC [12–22]. Diese Handlungsempfehlung wurde durch eine Literaturrecherche ergänzt (siehe Anhang). Sowohl darin als auch in der S3-Leitlinie des Prostatakarzinoms (herausgegeben durch die Deutsche Gesellschaft für Urologie) wird für die PSMA-PET/CT zum Staging des High-Risk PC (GSC 8-10, T-Kategorie cT3 oder cT4 oder PSA \geq 20 ng/ml) eine offene Empfehlung abgegeben. Sie weist in diesem Kontext eine höhere Genauigkeit auf als CT in Kombination mit der Skelettszintigraphie.

IV. Regulatorische Aspekte

Zum aktuellen Zeitpunkt existiert für ^{68}Ga -PSMA-11 für zwei klinische Einrichtungen in den USA eine Marktzulassung für das Primärtumor-Staging und die Rezidivsuche beim PC. Im Mai 2021 erfolgte zudem durch die FDA eine Marktzulassung von ^{18}F -DCFPyL zur Rezidivsuche oder bei Verdacht auf Metastasierung eines PC. Für keinen anderen PSMA-Radioliganden wurde bisher eine Marktzulassung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) oder die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) erteilt. Phase III Studien mit ^{18}F -rhPSMA-7.3 werden voraussichtlich in 2021 abgeschlossen sein, so dass eine Entscheidung zu diesem Tracer in 2022 erwartet werden kann. Zu weiteren, weniger fortgeschrittenen klinischen Prüfungen wird auf einschlägige Datenbanken verwiesen (ClinicalTrials.gov) [23]. Die Anwendung von PSMA-Liganden erfolgt in Deutschland aktuell mit Herstellungserlaubnis nach §2 Abs. 1 Satz 3 der AmRadV oder als erlaubnisfreie Herstellung nach §13 Abs. 2b des AMG.

V. PSMA-Liganden für die PET/CT-Diagnostik

Für die Anwendung in der PET/CT sind bisher mehrere PSMA-Liganden klinisch etabliert worden. Diese sind: ^{68}Ga -PSMA-11 [24], ^{68}Ga -PSMA-I&T [25], ^{68}Ga -PSMA-617 [26], ^{18}F -DCFBC [27], ^{18}F -DCFPyL [28], ^{18}F -PSMA-1007 [29], ^{18}F -rhPSMA-7 [30] und ^{18}F -JK-PSMA-7 [31].

Für PSMA-11 existieren verschiedene Synonyme: ^{68}Ga -HBED-PSMA, HBED, HBED-CC, PSMAHBED, Glu-urea-Lys(Ahx)-HBED-CC, PSMA-HBED-CC oder ProstaMedix™.

Die Herstellung und Qualitätskontrolle der jeweiligen Tracer sollte entsprechend nationalen Vorgaben oder der jeweils zutreffenden Pharmacopoeia erfolgen. Monographien für ^{68}Ga -PSMA-11 und ^{18}F -PSMA-1007 wurden von der Expertengruppe 14 der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM) bereits erstellt. Diese sind für die Qualitätskontrolle rechtlich geltend (daher wurde die Tabelle 1 der ersten Version dieser Handlungsempfehlung, die als Beispiel für eine Qualitätskontrolle diente, gelöscht). Der Status der Monographien ist in der Knowledge Database des EDQM abrufbar [32].

VI. Durchführung der Untersuchung

A. Patientenbezogene Informationen

Eine klinische Anmeldung zur PSMA-Liganden-PET/CT sollte mit einer Zusammenfassung der Patientendaten mit Diagnose und onkologischer Anamnese erfolgen. Insbesondere sollten folgende Angaben enthalten sein:

1. Rechtfertigende Indikation für die Untersuchung
2. PC-spezifische Krankheitsgeschichte:
 - a. Bei Primärtumor
aktueller PSA sowie Gleason-Score und cT-Stadium
 - b. Bei biochemischem Rezidiv:
 - PSA
 - Bisherige Behandlungen
(z. B. Prostatektomie, externe Strahlentherapie etc.)
 - c. Aktuelle PC-spezifische Medikation
ADT oder andere antihormonelle Therapien, Chemotherapie, Behandlung mit ^{223}Ra -Dichlorid oder PSMA-basierte Radioligandentherapie
 - d. Relevante Symptome (beispielsweise Knochenschmerzen)
 - e. Frühere krankheitsrelevante Befunde

3. Relevante Begleiterkrankungen:

- a. Andere maligne Erkrankungen
- b. Entzündliche Erkrankungen
- c. Allergien
- d. Niereninsuffizienz (relevant z. B. bei der Gabe von KM)
- e. Schilddrüsenerkrankungen (relevant bei Gabe jodhaltiger Röntgen-KM)

B. Patientenvorbereitung

Die Patienten müssen zur PSMA-Liganden-PET/CT nicht nüchtern erscheinen. Eine medikamentöse oder lebensmittelbedingte Beeinträchtigung der Untersuchung ist nicht bekannt. Der Einfluss einer laufenden ADT auf die PSMA-Liganden-PET/CT ist noch nicht abschliessend untersucht, so dass aktuell keine eindeutigen Empfehlungen bezüglich der Patientenvorbereitung ausgesprochen werden können. Erste Hinweise, dass eine laufende ADT häufiger mit pathologischen PET-Ergebnissen assoziiert ist [4, 6], sind mit großer Vorsicht zu interpretieren. Eine wirkungsvolle ADT führt in der Regel zu einer deutlichen Volumenverkleinerung der Tumorherde, welche dann in der bildgebenden Diagnostik schwerer zu entdecken sind. Im Falle eines biochemischen Tumorrezidives sollte daher eine PSMA-Liganden-PET/CT nach Möglichkeit vor Beginn einer ADT bzw. bei bereits begonnener ADT möglichst frühzeitig und vor ihrem vollständigen Wirkungseintritt durchgeführt werden [33].

Weitere Studien bezüglich des Einflusses der ADT auf die PSMA-Liganden-PET/CT sind abzuwarten.

C. Hydrierung und Diuretika

Die meisten bisher in klinischem Einsatz verwendeten PSMA-Liganden werden überwiegend über die Nieren (und teilweise auch hepatobiliär) ausgeschieden und können somit die Erkennung von der Harnblase anliegenden Tumorherden (z. B. Lokalrezidive) erschweren. Unmittelbar vor der Akquisition sollte die Harnblase daher entleert werden. Erste Daten zeigen, dass ohne weiterführende Maßnahmen zur Reduktion der Traceransammlung in der Harnblase in manchen Fällen blasennahe Lokalrezidive nicht nachweisbar sind [34].

Bis jetzt gibt es keine einheitlichen Empfehlungen bezüglich der Hydrierung zur Reduktion der Traceransammlung in der Harnblase. Eine frühzeitige und intensive Hydrierung und/oder forcierte Diurese (z. B. mit Furosemid) kann zu einer vorzeitigen Exkretion des PSMA-Liganden über die Harnwege führen, noch bevor diese an das PSMA binden [35]. Daher empfiehlt es sich, dem PSMA-Liganden ausreichend Einwirkzeit zu geben und erst danach intensiv zu hydrieren: im Falle einer Akquisition 1 h p. i. könnte beispielsweise eine Hydrierung mit 1 l Wasser + 20 mg Furosemid 30 min p. i. begonnen werden.

D. Empfehlungen für die PSMA-Liganden-Applikation und die verabreichte Aktivität

PSMA-Liganden werden als intravenöser Bolus injiziert. Eine anschließende Nachinjektion mit mindestens 10 ml Kochsalzlösung (NaCl 0,9 %) wird empfohlen.

Die optimale injizierte Aktivität wird für die verschiedenen PSMA-Liganden derzeit noch diskutiert. Für mit ^{68}Ga -markierte PSMA-Liganden werden in den meisten Publikationen Richtwerte von 1,8 – 2,2 Megabequerel (MBq) pro kg Körpergewicht angegeben, wenn die Untersuchung 1 Stunde p.i. durchgeführt wird. Für ^{18}F -markierte PSMA-Liganden gibt es deutlich weniger Erfahrung, wobei in den meisten publizierten Studien zwischen 250 und 350 MBq verabreicht wurden. Gründe für unterschiedliche injizierte Aktivitäten sind nicht medizinischer Natur, sondern der eher geringen Ausbeute aus dem Generator (^{68}Ga) bzw. der höheren Ausbeute aus dem Zyklotron (^{18}F) geschuldet. Höhere injizierte

Aktivitäten erlauben eine bessere Count-Statistik und einen größeren Abstand zwischen Injektion und Akquisition mit möglicher weiterer Verbesserung des Tumor-zu-Hintergrund-Kontrastes. Die Strahlenexposition pro MBq verabreichter Aktivität fällt ähnlich aus (siehe Kapitel IX). Die genannten injizierten Aktivitäten können prinzipiell je nach Indikation und Spezifikationen des Untersuchungsprotokolls nach oben oder nach unten korrigiert werden, beispielsweise können auch höhere Aktivitäten an ^{68}Ga -markierte PSMA-Liganden verabreicht werden, wenn die PET/CT-Bilder zu späteren Zeitpunkten als 1 Stunde p.i. akquiriert werden.

E. Zeitpunkt der Akquisition

Systematische Untersuchungen zum optimalen Zeitpunkt der Akquisition der unterschiedlichen verfügbaren PSMA-Liganden sind bisher nicht durchgeführt worden. Die meisten Erfahrungen sind für ^{68}Ga -PSMA-11 verfügbar. Ausgehend von der ersten Publikation zu ^{68}Ga -PSMA-11 wird an den meisten Zentren die Datenakquisition 1 h p. i. gestartet, da bereits nach dieser Einwirkzeit eine hohe Sensitivität der PET/CT gezeigt werden konnte [36]. Dennoch wurde in mehreren Publikationen berichtet, dass bei späteren Akquisitionszeitpunkten (z. B. 3 h p. i.) trotz der relativ kurzen Halbwertszeit von ^{68}Ga die Mehrheit der PC-Herde einen höheren Kontrast und eine höhere Speicherintensität zeigten. Diese Eigenschaft, die der Pharmakokinetik von ^{68}Ga -PSMA-11 zugeschrieben wird, wurde in der Folge bestätigt und auch für weitere PSMA-Liganden beschrieben [28, 34, 37 – 41]. Für Verlaufsuntersuchungen und v. a. quantitative Analysen ist es somit wichtig, die Zeit zwischen der PSMA-Liganden-Injektion und der Akquisition gleich zu halten. Es gibt Hinweise darauf, dass zusätzlich durchgeführte Spätaufnahmen (3 h p. i.) helfen können, unklare Befunde der Frühaufnahmen (1 h p. i.) weiter abzuklären und in wenigen Prozentpunkten häufiger pathologische PET-Befunde zu zeigen [34].

Für ^{18}F -PSMA-Liganden gibt es bis jetzt noch keine einheitlichen Erkenntnisse zum Akquisitionszeitpunkt nach Injektion. Die meisten publizierten Arbeiten begannen die Akquisition 2 h p. i. oder führten eine zweizeitige Aufnahme nach 1 h und 3 h p. i. durch [28, 42–38].

F. PET/CT-Akquisitionsprotokoll

Beide Arme des Patienten sollten über dem Kopf positioniert werden, um Aufhärtungsartefakte in der abdominalen und pelvinen Region sowie gegebenenfalls Trunkationsartefakte des gemessenen Abbildungsfeldes (Field of view = FOV) zu vermeiden.

Falls die PET/CT-Daten für eine Bestrahlungsplanung genutzt werden sollen, sollte die Untersuchung in der gleichen Position wie sie bei der Bestrahlung verwendet wird und unter Verwendung derselben Positionierungsgeräte (z. B. Tischverlängerung, Laserausrichtung, Immobilisierungsgeräte und -Maßnahmen) durchgeführt werden.

Die während der PET/CT-Untersuchung durchgeführten CT-Transmissionsmessungen werden mittels gefilterter Rückprojektion in CT-Bilder rekonstruiert. Die CT-Aufnahmen sollten von der Schädelbasis bis zur Mitte des Oberschenkels, gefolgt von der PET, durchgeführt werden. Die CT-Akquisitionsparameter (z. B. kV, mAs, Pitch, Dosismodulation etc.) sollten gemäß den Empfehlungen der Hersteller sowie der Deutschen Röntgengesellschaft eingestellt sein [39]. Die Dosisreferenzwerte des Bundesamtes für Strahlenschutz sollten in jedem Fall berücksichtigt werden. Das CT-Protokoll und -feld kann nach klinischen Anforderungen verändert werden [44]. Falls Röntgen-KM verwendet wird, sollte die Akquisition je nach klinischer Fragestellung monophasisch in der portalvenösen Phase 70 – 80 s nach der intravenösen Injektion des KM (1,5 ml pro Kilogramm Körpergewicht, Maximum 120 ml) bei flacher Atmung oder auch biphasisch unter Akquisition der arteriellen KM-Phase erfolgen. Ggf. kann auch eine Spätphase sinnvoll sein, um z. B. eine CT-Urographie zu ermöglichen.

Der Untersuchungsbereich der PET sollte mit dem der CT identisch sein, jedoch von kaudal nach kranial erfolgen, um die Harnblase mit möglichst geringer Füllung und somit geringem radioaktivem Signal abzubilden. Die PET-scans werden im 3D-Modus mit typischen Akquisitionszeiten (z. B. für ^{68}Ga -PSMA-11 3 – 4 min pro Bettposition oder äquivalenter Tischvorschub in mm/sec in flow-Technik) akquiriert.

G. PET/CT-Bildrekonstruktion

Die PET-Rekonstruktion sollte mit und ohne (CT-basierter) Schwächungskorrektur vorgenommen werden, um potenzielle Rekonstruktionsartefakte, die durch Korrekturalgorithmen verursacht werden, zu identifizieren. Rekonstruierte Bilder sollten entsprechend gekennzeichnet (z. B. mit „PET AC“ für attenuation correction, „PET NAC“ für non-attenuation correction und „CT CE“ für contrast enhanced) und im lokalen Bildspeicher und Kommunikationssystem gespeichert werden. Ein Beispiel für ein PSMA-Liganden PET/CT-Protokoll ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1

Exemplarisches Protokoll einer PSMA-Liganden PET/CT

Patientenvorbereitung	Keine besonderen Vorbereitungen erforderlich
Injizierte Aktivität	Ca. 2 – 4 MBq ^{68}Ga - oder ^{18}F -PSMA-Ligand pro kg Körpergewicht.
Applikation	i. v. als Bolus, anschließend mit mindestens 10 ml Kochsalzlösung nachspülen
Diuretika	Ggf. 20 mg Furosemid i. v., z. B. ca. 30 Min. vor der Akquisition
Wartezeit bis Datenakquisition	Bei ^{68}Ga -markierten PSMA-Liganden meist 1 h (spätere Aufnahmen, Zusatzaufnahmen 3 h p. i. zur Klärung von unklaren Befunden) Bei ^{18}F -PSMA-Ligand noch geringe Standardisierung, meist 2 h p. i.
Armposition	Arme über dem Kopf gelagert
CT-Protokoll	FOV: Schädelbasis bis Oberschenkelmitte; KM-verstärkt in der portalvenösen Phase (70 – 80 s nach i. v.-Applikation von 1,5 ml pro kg KG)
PET-Protokoll	FOV: dasselbe wie bei der CT

VII. Dokumentation und Befundungskriterien der PSMA-Liganden-PET/CT

A. Dokumentation und klinische Informationen

- Rechtfertigende Indikation für die Untersuchung, untersuchungsrelevante anamnestische Angaben.
- Untersuchungsablauf und Bildgebungsprotokoll:

Radiopharmakon mit applizierter Aktivität, die Menge der injizierten Aktivität in MBq, Injektionsart, ggf. Lokalisationsangabe der Injektion, Zeitpunkt der Injektion und Wartezeit bis Datenakquisition sowie Körpergewicht des Patienten. Die Patientenposition (Rückenlage oder Bauchlage) und die Position der Arme (über dem Kopf oder an der Seite) sollte – falls es vom Standard abweicht - genannt werden.

Die Beschreibung der CT-Komponente der Untersuchung kann auf die Aussage beschränkt werden, dass ein Low-Dose-CT zur Schwächungskorrektur und anatomischen Erfassung der Emissionsbilder durchgeführt wird. Falls die CT-Untersuchung für diagnostische Zwecke als Full-Dose-CT durchgeführt wurde, ist ein exakter CT-Befund unter Mitarbeit eines Facharztes für Radiologie bzw. eines Arztes mit CT-Fachkunde nach Röntgenverordnung 8 erforderlich. Die Dosisparameter sollten gemäß den entsprechenden Verordnungen dokumentiert werden. Der Bericht sollte darlegen, ob die CT mit oder ohne KM durchgeführt wurde.

Angabe auch von Medikamenten, die verabreicht wurden, wie z. B. Gabe von Furosemid (Dosierung und Zeitpunkt), Anxiolytika, Sedativa oder Schmerzmittel.

B. Befundbeschreibung

Es gibt aktuell Bemühungen, die Befundbeschreibung im Rahmen einer PSMA-Liganden-PET/CT zu standardisieren [45]. Prinzipiell sollten bei der Befundbeschreibung folgende Punkte adressiert werden:

Bezug zur Qualität der Studie: z. B. limitiert aufgrund von Bewegungsartefakten, CT-Artefakte, hohes Patientengewicht, Halo-Artefakte um Harnblase oder Nieren.

Beschreibung der Lokalisation, der Ausdehnung und der Intensität pathologischer Speicherungen in Bezug zu normalem Gewebe. Beschreibung der relevanten morphologischen Befunde in der CT sowie in Bezug auf die pathologischen Speicherungen.

Zwecks Quantifizierung von PSMA-Liganden-Konzentrationen innerhalb von Geweben oder Strukturen kann der „Standard Uptake Value“ (SUV) gemessen werden. Bei der SUV handelt es sich um den am häufigsten eingesetzten semiquantitativen Parameter zur Auswertung des Ausmaßes an Tracer-Aufnahme in Zielgeweben oder -strukturen. Es empfiehlt sich, den maximalen Standardised Uptake Value (SUVmax) für die PC-suspekten Befunde anzugeben.

Die Anreicherungen sollten als schwach, mittelgradig oder intensiv im Vergleich zum Hintergrundsignal (z. B. Muskulatur, Leber) eingeschätzt und im Befundbericht beschrieben werden.

PC-Herde erscheinen als fokale Mehrspeicherung. Dabei ist die Speicherintensität abhängig vom PSMA-Expressionsgrad und daher selbst innerhalb von klinisch gleichwertigen Gruppen (PSA-Höhe, GSC, Größe der Tumorherde usw.) zum Teil stark variabel. Ein SUV-Schwellenwert existiert nicht. Nach aktuellem Kenntnisstand besitzt ⁶⁸Ga-PSMA-11 eine sehr gute Spezifität und einen hohen positiven Vorhersagewert von 90 – 100 %, so dass jeder CT-morphologisch nachweisbare Herd mit einer Speicherung, die über das umgebende Hintergrundsignal hinausgeht, bei Patienten mit gesichertem PC, besonders in der Rezidivsituation, mit hoher Wahrscheinlichkeit als PC-Herd eingestuft werden sollte [4, 9]. Bei Verwendung von ¹⁸F-PSMA-1007 sollten ossäre, fokale Mehrspeicherungen ohne CT-Korrelat mit Vorsicht und unter sorgfältiger Berücksichtigung klinischer Informationen interpretiert werden, um keine falsch-positiven ossären Metastasen in die Bildgebung hineinzuzinterpretieren. Wie die Spezifität anderer, neuerer PSMA-Liganden ist, ist aktuell noch unklar.

C. Physiologische Verteilung von PSMA-Liganden

Die Biodistribution der meisten PSMA-Liganden zeigt nach aktuellem Kenntnisstand (spezifische und unspezifische) Speicherungen in den Tränen- und den Speicheldrüsen, in Leber, Milz, Nieren, Teilen des Darmtraktes (v.a. proximaler Dünndarm, partiell auch im Colon) sowie in Ganglien des vegetativen Nervensystems (Abbildungen 1 und 2) [30, 43, 44]. Der ungebundene Anteil der meisten PSMA-Liganden wird über die Nieren und die ableitenden Harnwege ausgeschieden. Aus diesem Grund müssen Regionen, die an die abführenden Harnwege angrenzen, mit besonderer Aufmerksamkeit und unter vari-

abler Fensterung betrachtet werden, um eventuell dort vorhandene PC-Herde (z. B. Lokalrezidive) besser erkennen zu können. ^{18}F -PSMA-1007 wird größtenteils über die Leber und die Gallenwege/-blase ausgeschieden. Dementsprechend ist dort ein starkes PET-Signal zu erwarten. Zur Beurteilung von Lebermetastasen ist eine suffiziente morphologische Bildgebung (KM-CT oder MRI) vorzuziehen.

D. Zusammenfassende Beurteilung und Diagnose

Falls möglich, sollte eine eindeutige Diagnose gestellt werden, zumindest aber der Grad der Wahrscheinlichkeit einer Diagnose angegeben werden. Die Fragestellung bei der Überweisung des Patienten sollte direkt beantwortet werden. Wenn angemessen, sollten relevante Differenzialdiagnosen angegeben werden.

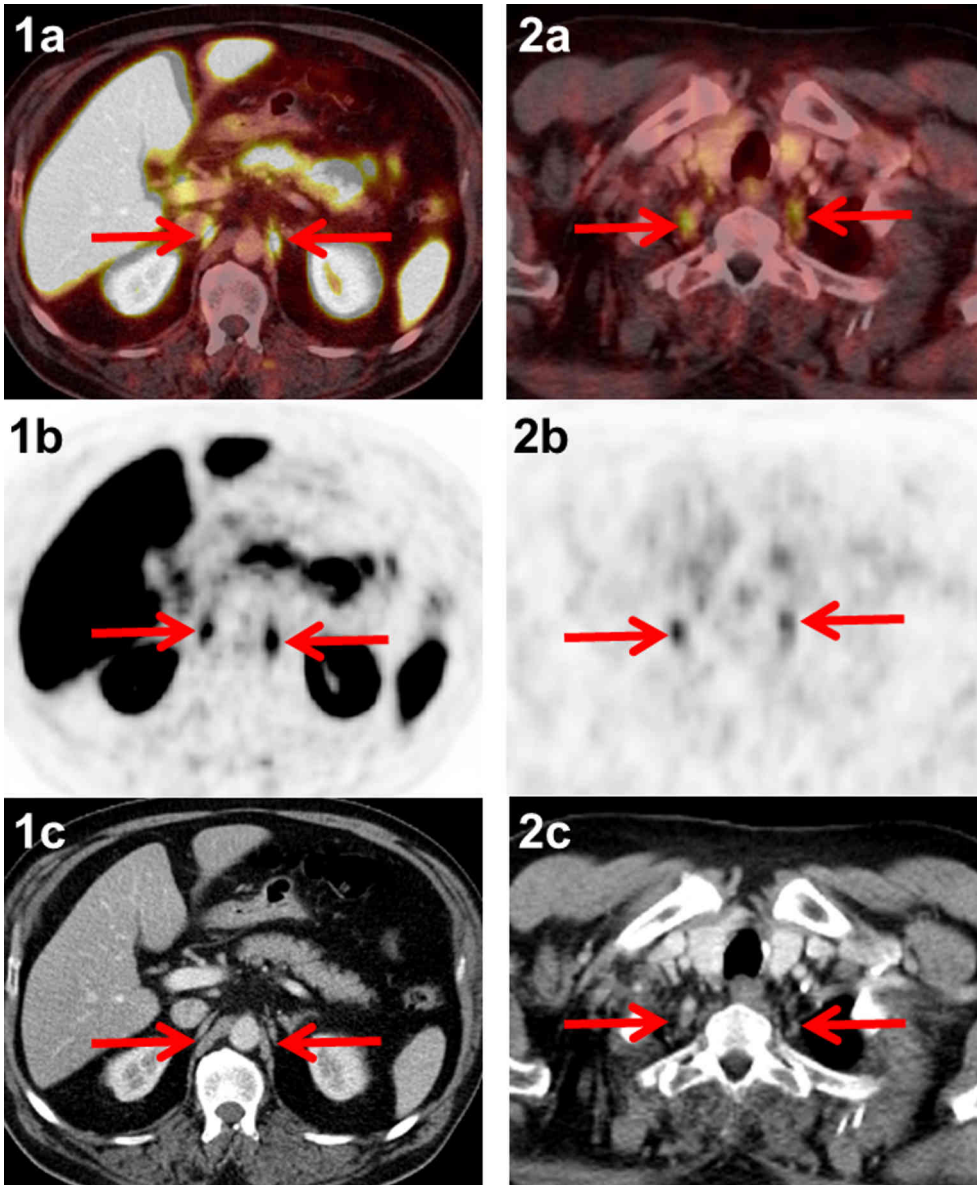
Abbildung 1

Maximum Intensity Projection (MIP) einer ^{68}Ga -PSMA-11 PET, welche die typische physiologische Verteilung von PSMA-Liganden zeigt.



Abbildung 2

Auch Ganglien des Nervensystems stellen sich PSMA-positiv dar, können jedoch anatomisch aufgrund ihrer zellulären Ausläufer und der paarigen Anordnung von eventuellen Lymphknotenmetastasen des OPC unterschieden werden. 1a – c: zöliakale Ganglien. 2a – c: zervikale Ganglien (Bildreihen 1 und 2 a: PET und CT Fusionsbild, b: PSMA-liganden PET, c: KM-verstärkte CT)

**VIII. Limitationen der PSMA-Liganden-PET/CT****A. Hyperthyreose und Niereninsuffizienz**

Die PSMA-Liganden-PET kann nach aktuellem Kenntnisstand bei Patienten mit Hyperthyreose und Niereninsuffizienz ohne Einschränkungen durchgeführt werden. Bei dialysepflichtigen Patienten ist die Aussagefähigkeit der PSMA-Liganden-PET/CT aufgrund des hohen Hintergrundsignals jedoch eingeschränkt. Sollte eine KM-verstärkte CT zur PET/CT in Betracht gezogen werden, müssen Schilddrüsen- und Nierenfunktion berücksichtigt werden. Für Details wird auf die Richtlinien der European Society of Urogenital Radiology (ESUR) zur Verwendung von Röntgen-KM verwiesen [46].

B. Auslöschungsartefakte in der PET

Eine Auslöschung des PET-Signals um Regionen mit intensiver (meist physiologischer) Anreicherung von PSMA-Liganden wurde erstmals für die PET/MRT berichtet [47]. Dieses Artefakt wurde aufgrund der Auslöschung des PET-Signals, das meist um die Harnblase und die Nieren auftritt, als „Halo-Artefakt“ (engl. halo: Heiligenschein) bezeichnet. Mittlerweile gibt es auch Berichte über „Halo-Artefakte“ in der PET/CT – wenngleich mit zumeist geringerer Ausprägung. Als Ursache gilt unter anderem der Rekonstruktionsalgorithmus für die scatter correction, welcher die hohen Kontrastunterschiede zwischen Organen mit hoher Anreicherung und dem umgebenden (signalarmen) Gewebe nur unzureichend abbilden kann. In diesem Zusammenhang kann eine ausreichende Hydrierung in Kombination mit Diuretika helfen, das Halo-Artefakt zu reduzieren.

C. Artefakte in der CT

Artefakte in der Computertomographie sind „veränderte Muster oder nicht stochastische Störungen im rekonstruierten Bild, die im Objekt nicht vorhanden sind“ [39]. Sie können eingeteilt werden in Scanner-basierte, Patienten-basierte und technisch- bzw. physikalisch-basierte Artefakte [49]. Zu nennen sind beispielweise Bewegungsartefakte und Aufhärtingsartefakte. Letztere entstehen, wenn der Röntgenstrahl beim Objektdurchtritt durch die Absorption energieärmerer Photonen aufgehärtet wird. Zu beobachten ist dieses beispielsweise bei metallischen Implantaten.

D. PSMA-exprimierendes Gewebe nicht-prostatistischen Ursprungs

Abgesehen von der physiologischen, geringen PSMA-Expression der normalen Prostata gibt es neben PC-Gewebe eine Vielzahl von anderen benignen oder malignen PSMA-exprimierenden Geweben. Seit den 1980er Jahren ist bekannt, dass neu gebildete Blutgefäße in soliden Tumoren PSMA exprimieren können (beschrieben z. B. für Mamma-Ca, malignes Melanom, Glioblastom, Karzinome von Schilddrüse, Niere, Oropharynx, Colon sowie neuroendokrine Karzinome) [50]. Eine Übersicht über bisher in der Literatur berichtete Fälle mit positiven PSMA-Liganden-PET-Untersuchungen in Gewebe, die nicht PC-Herden entsprachen, wurde 2017 veröffentlicht [51]. Beispiele für benigne, PSMA-positive Gewebe sind: Morbus Paget, Hämangiome, Adenome der Schilddrüse und inflammatorisches Gewebe (u. a. Sarkoidose). Auch entzündlich aktivierte mediastinale und paraaortale Lymphknoten können in der PSMA-Liganden-PET/CT eine Mehrspeicherung zeigen [52]. Diese Mehrspeicherung war jedoch im Vergleich zu Lymphknotenmetastasen des PC deutlich geringer und zeigte sich zudem in der Mehrheit der Fälle zwischen 1 h und 3 h p. i. abnehmend. Hingegen zeigte die Mehrheit der Lymphknotenmetastasen des PC in derselben Zeitspanne eine zunehmende Speicherintensität und Kontrast [50]. Es besteht eine gewisse Wahrscheinlichkeit, dass entzündlich aktivierte Lymphknoten auch in anderen Lokalisationen des Körpers PSMA-Liganden speichern können und dieses Phänomen nicht nur auf retrosternale und paraaortale Lymphknoten beschränkt ist.

Eine weitere Limitation können Ganglien des vegetativen Nervensystems entlang der Wirbelsäule sein, welche oftmals PSMA exprimieren und fälschlicherweise für Lymphknotenmetastasen des PC gehalten werden können [43, 44]. In diesem Zusammenhang wird empfohlen, neben der typischen Lokalisation entlang der Nervenstränge auch auf die CT-morphologisch sichtbaren, länglichen Ausläufer solcher Ganglien zu achten, um sie von Lymphknoten unterscheiden zu können.

Da die PSMA-Liganden-PET/CT eine relativ junge Untersuchungsmethode ist, kann davon ausgegangen werden, dass in Zukunft weitere Publikationen zu PSMA-exprimierenden Entitäten erscheinen werden.

IX. Strahlenexposition durch die PSMA-Liganden PET/CT

A. Strahlenexposition der Patienten

Die dosimetrischen Daten zur Strahlenexposition bei Anwendung von PSMA-Liganden haben für ^{68}Ga -PSMA-11 eine mittlere effektive Dosis von ca. 2×10^{-2} mSv/MBq ergeben [37, 38, 40, 41]. Für ^{18}F -PSMA-1007 ergaben sich ähnliche Werte [55]. Die Applikation von 150 MBq bei einem Patienten mit 75 kg Körpergewicht führt zu einer effektiven Dosis von ca. 3 mSv für die PSMA-PET. Die am stärksten exponierten Organe sind Niere (ca. $2,2 \times 10^{-1}$ mSv/MBq) und Harnblasenwand (ca. $6,1 \times 10^{-2}$ mSv/MBq). Die Strahlenexposition der CT kann durch die bei jeder CT-Untersuchung bereitgestellten Werte des computed tomography dose index (CTDIvol) und des Dosislängenproduktes (DLP) anhand spezieller Konversionsfaktoren als effektive Dosis in mSv berechnet werden, um die Gesamtexposition der PET/CT zu ermitteln [56]. In der Regel beläuft sich die Strahlenexposition einer Low-Dose Ganzkörper-CT auf 2 – 3 mSv und die einer diagnostischen Ganzkörper-CT auf 10 – 20 mSv [57]. Die vom Bundesamt für Strahlenschutz vorgegebenen Dosisreferenzwerte bei CT-Untersuchungen sollten nicht überschritten werden [44].

B. Strahlenexposition des Personals

Die Grundsätze des Strahlenschutzes und die aktuelle Strahlenschutzgesetzgebung sind beim Umgang mit den PSMA-Liganden zu beachten. Bei der Vorbereitung der applikationsfertigen Spritze und der Injektion sind geeignete Abschirmungen zu benutzen. Beim Umgang mit ^{68}Ga muss bei Betrachtungen zum Strahlenschutz insbesondere die hohe Positronenenergie ($E_{\text{bmax}} = 1,9$ MeV) Beachtung finden. Die Kombination dieser Betastrahlung mit dem Strahlungsfeld der 511-keV-Gammaquanten führt zu einer etwa 3-fach höheren Dosisleistungskonstante für Hp(3) verglichen mit ^{18}F -markierten Radiopharmaka und kann damit zu einer höheren Augenlinsendosis führen [58].

Ein möglicher sinnvoller Schutz zur Reduktion der Augenlinsendosis stellt das Tragen einer Röntgenschutzbrille oder einer Laborbrille dar, welche die Wirkungen der Beta-Komponente deutlich reduzieren [59].

X. Unverträglichkeiten und Toxizität von PSMA-Liganden

Bis zum Zeitpunkt der Veröffentlichung dieser Handlungsempfehlung wurden im Rahmen wissenschaftlicher und klinischer Anwendungen von PSMA-Liganden keine akuten oder chronischen Unverträglichkeiten oder Toxizitäten berichtet. Aufgrund einer Blutpoolkonzentration der Radiopharmaka im typischerweise picomolaren Bereich sind pharmakologische Nebenwirkungen nicht zu erwarten.

XI. Qualifikationen und Verantwortlichkeiten des Personals

Das Betreiben einer PET/CT unterliegt den Regelungen der Strahlenschutzgesetzgebung (StrlSchG und StrlSchV) und den einschlägigen Fachkunderichtlinien. Demzufolge müssen die verantwortlichen Personen über Fachkunden zum Umgang mit offenen radioaktiven Stoffen und zum Betreiben der CT-Komponente verfügen (Richtlinie „Strahlenschutz in der Medizin“ sowie Richtlinie „Fachkunde und Kenntnisse im Strahlenschutz bei dem Betrieb von Röntgeneinrichtungen in der Heilkunde oder Zahnheilkunde“) oder entsprechend fachkundige Betreibergruppen bilden.

XII. Qualitätskontrolle

Es sind drei Kategorien der PET/CT-Qualitätskontrolle (QK) für die PSMA-Bildgebung vorhanden, welche identisch zu denen sind, die für die ^{18}F -FDG-Tumordarstellung verwendet werden:

1. Tägliche Qualitätskontrolle und Kalibrierung der PET- und CT-Komponenten des PET/CT-Tomographen,

2. Kalibrierung und Kreuzkalibrierung des PET/CT-Tomographen mit einem Aktivimeter, um die patientenspezifisch verabreichte Aktivität zu messen,
3. Bildqualität und Recovery-Koeffizient.

Die Qualitätskontrollen sollen zu einer guten Vergleichbarkeit der Bilddaten mit minimalen Abweichungen zwischen verschiedenen Zentren führen.

A. Zu 1. Tägliche Qualitätskontrolle

Das Ziel der täglichen QK ist es, festzustellen, ob der PET/CT-Tomograph in Übereinstimmung mit den Angaben des Herstellers funktioniert und ob Detektorstörungen und/oder elektronische Abweichungen vorhanden sind, die Auswirkungen auf die Quantifizierung und die Bildqualität haben können.

Alle modernen handelsüblichen PET/CT-Tomographen sind mit automatischen oder halbautomatischen Verfahren zur Ausführung der QK ausgestattet. Einige Systeme beinhalten bei der täglichen Qualitätskontrolle ein Abstimmen der Hardware und/oder der Einstellungen. In jedem Fall sollten alle täglichen QK-Messungen und/oder Setup-/Abstimmungsmessungen nach den Angaben des Herstellers ausgeführt werden. Die Benutzer sollten sicherstellen und dokumentieren, ob die tägliche QK den Angaben entspricht.

Falls verfügbar, sollte eine PET/CT-Untersuchung mit einem zylindrischen Phantom, gefüllt mit ^{68}Ge oder einem anderen langlebigen Positronen-emittierenden Radionuklid, durchgeführt werden. Dies ermöglicht eine Einschätzung (sowie Korrekturmöglichkeiten) longitudinaler Variabilität aufgrund von Kalibrierungsfehlern und/oder Empfindlichkeitsabweichungen des PET/CT-Tomographen.

B. Zu 2. Kalibrierung und Kreuzkalibrierung des PET/CT-Tomographen

Das Ziel der Kreuzkalibrierung ist es, die korrekte und direkte Kalibrierung des PET/CT-Tomographen mit dem institutionseigenen Aktivimeter, welcher für die Festlegung der patientenspezifischen PSMA-Liganden-Aktivitäten verwendet wird, zu ermitteln. Im Allgemeinen werden vom PET/CT-Hersteller die Abläufe bereitgestellt, wie die Kalibrierung auszuführen ist.

Die meisten PET/CT-Standorte kreuzkalibrieren ihren PET/CT-Tomographen mit dem Aktivimeter unter Verwendung von ^{18}F , da dieses das am häufigsten verwendete Radionuklid für der PET-Bildgebung ist. Für die quantitative PET-Rekonstruktion für andere Radionuklide werden bestimmte physikalische Parameter, wie zum Beispiel die unterschiedlichen Zerfallsmodi (Stichwort: branching ratio) und die Halbwertszeit in den Rekonstruktionsalgorithmus integriert. Neben diesen Scanner-spezifischen Aspekten muss für ^{68}Ga außerdem die prompte Gammastrahlung ($E = 1077 \text{ keV}$, 3,2 % Übergangswahrscheinlichkeit) und deren Auswirkungen auf die Kalibrierung des Aktivimeters berücksichtigt und regelmäßig überprüft werden.

Es existieren zwei übliche Methoden der Kreuzkalibrierung zwischen PET/CT-Tomographen und Aktivimeter für ^{68}Ga :

Bei der ersten Methode wird die Kreuzkalibrierung für ^{18}F als Bezugsnormal verwendet, gefolgt von einem zusätzlichen Schritt, bei dem eine bekannte, im Aktivimeter gemessene Menge an ^{68}Ga in ein wasserhaltiges zylindrisches Kalibrierungsphantom (Durchmesser 20 cm) bekannten Volumens injiziert und mit dem PET/CT-Tomographen abgebildet wird. Die mittels PET/CT gemessene ^{68}Ga -Konzentration (MBq/ml) wird daraufhin mit der bekannten Konzentration verglichen. Eine Differenz dieser Konzentrationen kann durch das Erstellen eines eigenen ^{68}Ga -Dosis-Kalibrierfaktors am Aktivimeter ausgeglichen werden.

Bei der zweiten Methode kann eine kommerziell erhältliche langlebige $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -Aktivimeterquelle, die für einen international anerkannten Standard (NIST – National Institute of Standards and Technology) vorkalibriert ist, für eine direkte Kalibrierung des Aktivimeters auf die 511 keV-Standardquelle verwendet werden. Das PET/CT-System wird dann unter Verwendung der in [60,61] beschriebenen Methoden direkt auf ^{68}Ga kalibriert; das Phantom wird hierzu statt mit ^{18}F mit ^{68}Ga gefüllt. Im Anschluss an die ^{68}Ga -basierte Kreuzkalibrierung wird dringend empfohlen, die ^{18}F -Kreuzkalibrierung zu prüfen. Werden dabei Abweichungen erkannt, so muss ggf. die Empfindlichkeitseinstellung für ^{18}F am Aktivimeter angepasst werden.

Die zweite Methode sollte bevorzugt werden, da alle Messungen auf einer international anerkannten Referenzquelle beruhen (NIST). Bei beiden Methoden wird empfohlen, die Kreuzkalibrierung für ^{18}F und ^{68}Ga mit zusätzlichen Phantom-Scans zu bestätigen, um sicherzustellen, dass alle Anpassungen an den Messsystemen korrekt sind.

C. Zu 3. Bildqualität und Angleichung des Recovery Koeffizienten

Unterschiede in der Quantifizierung des SUV und der Detektion von insbesondere sehr kleinen Tumorherden zwischen verschiedenen PET/CT-Zentren sind aufgrund unterschiedlicher Geräte und Rekonstruktionsalgorithmen unvermeidlich. Um diese Unterschiede jedoch so gering wie möglich zu halten, wurde eine Prozedur entwickelt, die zum Ziel hat,

- die Genauigkeit einer Kalibrierung und Quantifizierung mithilfe eines nicht-zylindrischen Phantoms zu überprüfen und
- die standardisierte Aktivitätskonzentration bzw. den SUV-Recovery-Koeffizienten in Abhängigkeit zum Zielvolumen (z. B. Tumolvolumen) zu messen.

Details dieser Prozedur inklusive einer standard operating procedure (SOP) werden von der EANM bereitgestellt [61]. Ergänzt wird der Prozess durch die Möglichkeit einer Akkreditierung der Gallium-68-PET/CT seitens der EANM (EARL Ltd.), welche von der Akkreditierung für Fluor-18 abgeleitet wird [62].

XIII. Rechtliche Aspekte dieser Leitlinie

Die Empfehlungen dieser Leitlinie sind weder verpflichtend noch sollen sie dazu verwendet werden, einen diagnostischen Standard zu etablieren. Aus diesen und weiteren, nachfolgenden Gründen warnt die DGN vor dem Gebrauch dieser Leitlinie bei Rechtsverfahren, in der die klinischen Entscheidungen eines Arztes in Frage gestellt werden. Die endgültige Entscheidung hinsichtlich der Richtigkeit spezifischer Verfahren oder Vorgehensweisen muss vom medizinischen Fachpersonal, das die individuellen Umstände des einzelnen Falls miteinbezieht, erfolgen. Dies impliziert, dass eine Vorgehensweise, die von den Empfehlungen der Leitlinie abweicht, nicht zwangsweise ein Vorgehen unterhalb des diagnostischen Standards darstellt. Vielmehr kann ein Arzt im Rahmen der Durchführung einer PSMA-Liganden-PET/CT eine von den Leitlinien abweichende Vorgehensweise wählen, wenn eine solche nach Ermessen des Arztes entsprechend dem klinischen Status des Patienten, eventueller Einschränkungen der verfügbaren Ressourcen oder neuen wissenschaftlichen und persönlichen Erkenntnissen, die nach Veröffentlichung dieser Leitlinie gesammelt wurden, indiziert ist.

Die PSMA-Liganden-PET/CT wurde erstmals im Mai 2011 in die klinische Routine eingeführt, es handelt sich also um eine neue Methode. Die Empfehlungen, die in dieser Leitlinie aufgeführt sind, beruhen auf der bisher veröffentlichten wissenschaftlichen Evidenz, die größtenteils retrospektive Arbeiten darstellen, sowie auf den Erfahrungen der Autoren.

XIV. Evidenzbasierte Recherche

2016 wurde von der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin beim Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) die Erstellung von Evidenztabellen mit Methodenteil und Evi-

denzbewertung in Auftrag gegeben. Die Ergebnisse hierzu finden sich in den ergänzenden Materialien im Anhang dieses Manuskriptes.

In 2021 wurde diese Recherche aktualisiert und ist in der aktuellen S3-Leitlinie des Prostatakarzinoms aufgeführt [63].

XV. Literaturverzeichnis

1. Current Procedural Terminology - Positron emission tomography (PET) with concurrently acquired computed tomography (CT) for attenuation correction and anatomical localization imaging. <https://bioportal.bioontology.org/ontologies/CPT>.
2. https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/LeitCT2007Korr-1.pdf.
3. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>.
4. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2015;42:197-209. doi:10.1007/s00259-014-2949-6.
5. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, et al. Evaluation of Hybrid (6)(8)Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2015;56:668-74. doi:10.2967/jnumed.115.154153.
6. Afshar-Oromieh A, Holland-Letz T, Giesel FL, Kratochwil C, Mier W, Haufe S, et al. Diagnostic performance of (68)Ga-PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: evaluation in 1007 patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017;44:1258-68. doi:10.1007/s00259-017-3711-7.
7. Berliner C, Tienken M, Frenzel T, Kobayashi Y, Helberg A, Kirchner U, et al. Detection rate of PET/CT in patients with biochemical relapse of prostate cancer using [(68)Ga]PSMA I&T and comparison with published data of [(68)Ga]PSMA HBED-CC. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017;44:670-7. doi:10.1007/s00259-016-3572-5.
8. Afshar-Oromieh A, da Cunha ML, Wagner J, Haberkorn U, Debus N, Weber W, et al. Performance of [(68)Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT in patients with recurrent prostate cancer after prostatectomy-a multi-centre evaluation of 2533 patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2021. doi:10.1007/s00259-021-05189-3.
9. Fendler WP, Calais J, Eiber M, Flavell RR, Mishoe A, Feng FY, et al. Assessment of 68Ga-PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer: A Prospective Single-Arm Clinical Trial. *JAMA oncology*. 2019. doi:10.1001/jamaoncol.2019.0096.
10. McCarthy M, Langton T, Kumar D, Campbell A. Comparison of PSMA-HBED and PSMA-I&T as diagnostic agents in prostate carcinoma. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017;44:1455-62. doi:10.1007/s00259-017-3699-z.
11. Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I, et al. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *European urology*. 2020;77:403-17. doi:10.1016/j.eururo.2019.01.049.
12. 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*. 2020;395:1208-16. doi:10.1016/S0140-6736(20)30314-7.
13. 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. *The Journal of urology*. 2016;195:1436-43. doi:10.1016/j.juro.2015.12.025.

14. Herlemann A, Wenter V, Kretschmer A, Thierfelder KM, Bartenstein P, Faber C, et al. (68)Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer. *European urology*. 2016;70:553-7. doi:10.1016/j.eururo.2015.12.051.
15. Hijazi S, Meller B, Leitsmann C, Strauss A, Meller J, Ritter CO, et al. Pelvic lymph node dissection for nodal oligometastatic prostate cancer detected by 68Ga-PSMA-positron emission tomography/computerized tomography. *The Prostate*. 2015;75:1934-40. doi:10.1002/pros.23091.
16. Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, Tauber R, Retz M, Heck M, et al. Comparison of bone scintigraphy and (68)Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2016;43:2114-21. doi:10.1007/s00259-016-3435-0.
17. 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. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2018;59:82-8. doi:10.2967/jnumed.117.197160.
18. Ferdinandus J, Eppard E, Gaertner FC, Kurpig S, Fimmers R, Yordanova A, et al. Predictors of Response to Radioligand Therapy of Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer with 177Lu-PSMA-617. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2017;58:312-9. doi:10.2967/jnumed.116.178228.
19. Eiber M, Weirich G, Holzapfel K, Souvatzoglou M, Haller B, Rauscher I, et al. Simultaneous (68)Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI Improves the Localization of Primary Prostate Cancer. *European urology*. 2016;70:829-36. doi:10.1016/j.eururo.2015.12.053.
20. Simopoulos DN, Natarajan S, Jones TA, Fendler WP, Sisk AE, Jr., Marks LS. Targeted Prostate Biopsy Using (68)Gallium PSMA-PET/CT for Image Guidance. *Urology case reports*. 2017;14:11-4. doi:10.1016/j.eucr.2017.05.006.
21. Fendler WP, Schmidt DF, Wenter V, Thierfelder KM, Zach C, Stief C, et al. 68Ga-PSMA PET/CT Detects the Location and Extent of Primary Prostate Cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2016;57:1720-5. doi:10.2967/jnumed.116.172627.
22. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34:1402-18. doi:10.1200/JCO.2015.64.2702.
23. <https://www.clinicaltrials.gov/>.
24. Eder M, Schafer M, Bauder-Wust U, Hull WE, Wangler C, Mier W, et al. 68Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjugate chemistry*. 2012;23:688-97. doi:10.1021/bc200279b.
25. Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, Baum RP, Yildiz A, Beykan S, et al. 68Ga- and 177Lu-Labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-Targeted Theranostic Concept and First Proof-of-Concept Human Studies. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2015;56:1169-76. doi:10.2967/jnumed.115.158550.
26. Benesova M, Schafer M, Bauder-Wust U, Afshar-Oromieh A, Kratochwil C, Mier W, et al. Preclinical Evaluation of a Tailor-Made DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with Optimized Linker Moiety for Imaging and Endoradiotherapy of Prostate Cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2015;56:914-20. doi:10.2967/jnumed.114.147413.

27. Mease RC, Dusich CL, Foss CA, Ravert HT, Dannals RF, Seidel J, et al. N-[N-[(S)-1,3-Dicarboxypropyl]carbamoyl]-4-[¹⁸F]fluorobenzyl-L-cysteine, [¹⁸F]DCFBC: a new imaging probe for prostate cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2008;14:3036-43. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-1517.
28. Szabo Z, Mena E, Rowe SP, Plyku D, Nidal R, Eisenberger MA, et al. Initial Evaluation of [(18)F]JDCFPyL for Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA)-Targeted PET Imaging of Prostate Cancer. *Molecular imaging and biology : MIB : the official publication of the Academy of Molecular Imaging*. 2015;17:565-74. doi:10.1007/s11307-015-0850-8.
29. Cardinale J, Schafer M, Benesova M, Bauder-Wust U, Leotta K, Eder M, et al. Preclinical Evaluation of (18)F-PSMA-1007, a New Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand for Prostate Cancer Imaging. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2017;58:425-31. doi:10.2967/jnumed.116.181768.
30. Oh SW, Wurzer A, Teoh EJ, Oh S, Langbein T, Krönke M, et al. Quantitative and Qualitative Analyses of Biodistribution and PET Image Quality of a Novel Radiohybrid PSMA, (18)F-rhPSMA-7, in Patients with Prostate Cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2020;61:702-9. doi:10.2967/jnumed.119.234609.
31. Zlatopolskiy BD, Endepols H, Krapf P, Guliyev M, Urusova EA, Richarz R, et al. Discovery of (18)F-JK-PSMA-7, a novel PET-probe for the detection of small PSMA positive lesions. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2018. doi:10.2967/jnumed.118.218495.
32. https://extranet.edqm.eu/4DLink1/4DCGI/Query_SW?vSelectName=2&vContains=1&vsubName=psma&SWTP=1&OK=Search. 2021:.
33. Afshar-Oromieh A, Debus N, Uhrig M, Hope TA, Evans MJ, Holland-Letz T, et al. Impact of long-term androgen deprivation therapy on PSMA ligand PET/CT in patients with castration-sensitive prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2018;45:2045-54. doi:10.1007/s00259-018-4079-z.
34. Afshar-Oromieh A, Sattler LP, Mier W, Hadaschik BA, Debus J, Holland-Letz T, et al. The Clinical Impact of Additional Late PET/CT Imaging with (68)Ga-PSMA-11 (HBED-CC) in the Diagnosis of Prostate Cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2017;58:750-5. doi:10.2967/jnumed.116.183483.
35. Derlin T, Weiberg D, von Klot C, Wester HJ, Henkenberens C, Ross TL, et al. (68)Ga-PSMA I&T PET/CT for assessment of prostate cancer: evaluation of image quality after forced diuresis and delayed imaging. *European radiology*. 2016;26:4345-53. doi:10.1007/s00330-016-4308-4.
36. 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. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2013;40:486-95. doi:10.1007/s00259-012-2298-2.
37. Afshar-Oromieh A, Hetzheim H, Kubler W, Kratochwil C, Giesel FL, Hope TA, et al. Radiation dosimetry of (68)Ga-PSMA-11 (HBED-CC) and preliminary evaluation of optimal imaging timing. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2016;43:1611-20. doi:10.1007/s00259-016-3419-0.
38. Pfob CH, Ziegler S, Graner FP, Kohner M, Schachoff S, Blechert B, et al. Biodistribution and radiation dosimetry of (68)Ga-PSMA HBED CC-a PSMA specific probe for PET imaging of prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2016;43:1962-70. doi:10.1007/s00259-016-3424-3.

39. Zechmann CM, Afshar-Oromieh A, Armor T, Stubbs JB, Mier W, Hadaschik B, et al. Radiation dosimetry and first therapy results with a (124)I/ (131)I-labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2014;41:1280-92. doi:10.1007/s00259-014-2713-y.
40. Herrmann K, Bluemel C, Weineisen M, Schottelius M, Wester HJ, Czernin J, et al. Biodistribution and radiation dosimetry for a probe targeting prostate-specific membrane antigen for imaging and therapy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2015;56:855-61. doi:10.2967/jnumed.115.156133.
41. Afshar-Oromieh A, Hetzheim H, Kratochwil C, Benesova M, Eder M, Neels OC, et al. The Theranostic PSMA Ligand PSMA-617 in the Diagnosis of Prostate Cancer by PET/CT: Biodistribution in Humans, Radiation Dosimetry, and First Evaluation of Tumor Lesions. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2015;56:1697-705. doi:10.2967/jnumed.115.161299.
42. Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Bogemann M, Wagner S, Schafers M, Stegger L, et al. (18)F-PSMA-1007 PET/CT at 60 and 120 minutes in patients with prostate cancer: biodistribution, tumour detection and activity kinetics. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2018;45:1329-34. doi:10.1007/s00259-018-3989-0.
43. Wondergem M, van der Zant FM, Knol RJJ, Lazarenko SV, Pruim J, de Jong IJ. (18)F-DCFPyL PET/CT in the Detection of Prostate Cancer at 60 and 120 Minutes: Detection Rate, Image Quality, Activity Kinetics, and Biodistribution. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2017;58:1797-804. doi:10.2967/jnumed.117.192658.
44. Referenzwerte Bd. https://www.bfs.de/DE/themen/ion/anwendung-medizin/diagnostik/referenzwerte/referenzwerte_node.html.
45. Fanti S, Minozzi S, Morigi JJ, Giesel F, Ceci F, Uprimny C, et al. Development of standardized image interpretation for 68Ga-PSMA PET/CT to detect prostate cancer recurrent lesions. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017;44:1622-35. doi:10.1007/s00259-017-3725-1.
46. European Society of Urogenital Radiology. Guidelines. <https://www.esur.org/esur-guidelines/>
47. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Schlemmer HP, Fenchel M, Eder M, Eisenhut M, et al. Comparison of PET/CT and PET/MRI hybrid systems using a 68Ga-labelled PSMA ligand for the diagnosis of recurrent prostate cancer: initial experience. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2014;41:887-97. doi:10.1007/s00259-013-2660-z.
48. Deutsche Röntgengesellschaft. Leitlinien. <https://www.drg.de/de-DE/48/leitlinien/>
49. Barrett JF, Keat N. Artifacts in CT: recognition and avoidance. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*. 2004;24:1679-91. doi:10.1148/rg.246045065.
50. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 1997;3:81-5.
51. Sheikhabaehi S, Afshar-Oromieh A, Eiber M, Solnes LB, Javadi MS, Ross AE, et al. Pearls and pitfalls in clinical interpretation of prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted PET imaging. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017;44:2117-36. doi:10.1007/s00259-017-3780-7.

52. Afshar-Oromieh A, Sattler LP, Steiger K, Holland-Letz T, da Cunha ML, Mier W, et al. Tracer uptake in mediastinal and paraaortal thoracic lymph nodes as a potential pitfall in image interpretation of PSMA ligand PET/CT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2018;45:1179-87. doi:10.1007/s00259-018-3965-8.
53. Krohn T, Verburg FA, Pufe T, Neuhuber W, Vogg A, Heinzl A, et al. [(68)Ga]PSMA-HBED uptake mimicking lymph node metastasis in coeliac ganglia: an important pitfall in clinical practice. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2015;42:210-4. doi:10.1007/s00259-014-2915-3.
54. Rischpler C, Beck TI, Okamoto S, Schlitter AM, Knorr K, Schwaiger M, et al. (68)Ga-PSMA-HBED-CC Uptake in Cervical, Celiac, and Sacral Ganglia as an Important Pitfall in Prostate Cancer PET Imaging. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2018;59:1406-11. doi:10.2967/jnumed.117.204677.
55. Giesel FL, Hadaschik B, Cardinale J, Radtke J, Vinsensia M, Lehnert W, et al. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017;44:678-88. doi:10.1007/s00259-016-3573-4.
56. Huda W, Ogden KM, Khorasani MR. Converting dose-length product to effective dose at CT. *Radiology*. 2008;248:995-1003. doi:10.1148/radiol.2483071964.
57. Krause BJ, Beyer T, Bockisch A, Delbeke D, Kotzerke J, Minkov V, et al. [FDG-PET/CT in oncology. German Guideline]. *Nuklearmedizin Nuclear medicine*. 2007;46:291-301. doi:10.3413/nukmed-282.
58. Szermerski B, Bruchmann I, Behrens R, Geworski L. Dose rate constants for the quantity H(p)(3) for frequently used radionuclides in nuclear medicine. *Zeitschrift fur medizinische Physik*. 2016;26:304-10. doi:10.1016/j.zemedi.2015.11.003.
59. Bruchmann I, Szermerski B, Behrens R, Geworski L. Impact of radiation protection means on the dose to the lens of the eye while handling radionuclides in nuclear medicine. *Zeitschrift fur medizinische Physik*. 2016;26:298-303. doi:10.1016/j.zemedi.2015.07.002.
60. Graham MM, Wahl RL, Hoffman JM, Yap JT, Sunderland JJ, Boellaard R, et al. Summary of the UPICT Protocol for 18F-FDG PET/CT Imaging in Oncology Clinical Trials. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2015;56:955-61. doi:10.2967/jnumed.115.158402.
61. EARL. ¹⁸F PET/CT and ¹⁸F PET/MR Accreditation. https://earl.eanm.org/18f-pet-ct_pet-mr/
62. EARL. ⁶⁸GA PET/CT Accreditation. <https://earl.eanm.org/68ga-pet-ct/>
63. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Prostatakarzinom, Langversion 6.2, 2021, AWMF Registernummer: 043/022OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>

Anhang 1 Evidenzbasierte Auswertungen

Um evidenzbasierte Daten in die DGN-Leitlinien zu integrieren, wurde vom Ärztlichen Zentrum für Qualität (ÄZQ) in der Medizin eine Recherche durchgeführt, um die PICO-Frage nach dem diagnostischen Wert der PSMA-Tracer in der PET/CT bei Prostatakarzinom zu beantworten.

Es erfolgte eine systematische Recherche der Datenbanken von Medline und der Cochrane Library am 23.5.2016. Die Recherchebegriffe und die einzelnen Trefferzahlen der Recherche sowie die Evidenztabelle sind im Anhang dieser Leitlinien aufgeführt (Anhang II bzw. III). Studien wurden nur eingeschlossen, wenn sie eine histologische Verifikation beinhalteten. Eine Übersicht über die Trefferergebnisse der Literatur-Recherche bietet Abbildung 3.

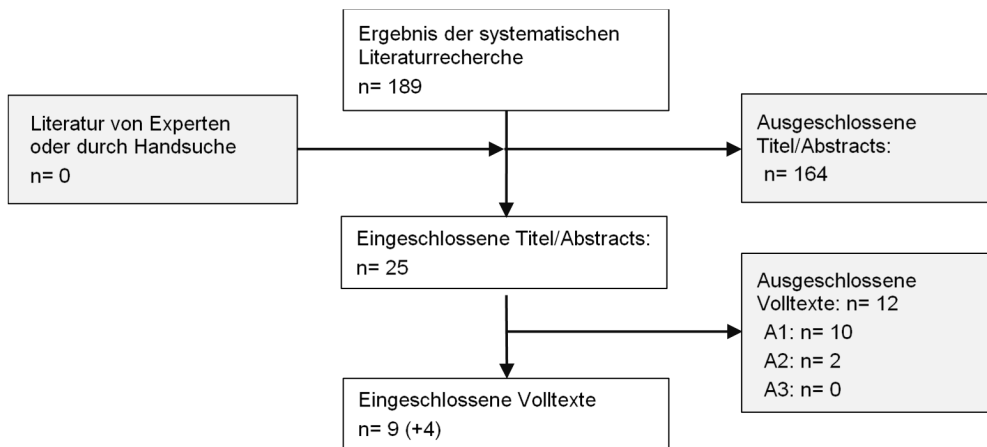
Abbildung 3

Trefferergebnisse der systematischen Literatur-Recherche mit der Frage nach der diagnostischen Wertigkeit der PSMA-Liganden-PET/CT bei Prostatakarzinom.

A1: andere Fragestellung (keine Vergleichsmethode, Fallbericht)

A2: anderer Publikationstyp (Kommentar, narratives Review)

A3: methodisch unzureichend



I. Studienlage und Ergebnisse zum Nutzen

Zum Einsatz der ^{68}Ga -PSMA-PET in der PC-Diagnostik liegen neun Primärstudien mit histopathologischer Verifikation vor. Davon untersuchen drei Studien die Genauigkeit der Methode in der Primärdiagnostik von Lymphknotenmetastasen, zwei Studien die Detektion von Läsionen innerhalb der Prostata. Eine Studie untersucht die diagnostische Genauigkeit in PC-Rezidiven. Eine Studie liefert gleichzeitig Daten für Primär- und Rezidivdiagnostik (Ref.ID 23499, entsprechende Daten jeweils getrennt nach Primär- und Rezidivdiagnostik in Evidenztabelle extrahiert), zwei weitere zeigen Daten gepoolter Primär- und Rezidivfälle.

Ergänzend wurden zur Orientierung weitere Studien extrahiert: Eine Arbeit ohne systematische histologische Kontrolle vergleicht detailliert mit einem weiteren PET-Tracer die Detektion in Abhängigkeit vom PSA-Spiegel, drei weitere Studien ohne histologische Kontrolle (davon zwei mit gemischten Fällen ohne Subgruppenanalysen) präsentieren Daten zu Veränderungen des Therapieplans in Abhängigkeit von ^{68}Ga -PSMA-PET-Ergebnissen. Die Studien mit histopathologischer Verifikation sind teils prospektive, teils retrospektive Analysen (3 bzw. 6) und umfassen meist 20 – 50 Patienten; die größte Kohorte mit histologischer Verifikation in allen Fällen beinhaltet 130 Patienten. Drei Publikationen vergleichen mit konventionellen bildgebenden Verfahren, zwei mit Cholin-PET. Eine davon (PSMA-PET vs. Fluorethylcholin-PET) ist aus his-

torischen Gründen die einzige Studie, in der zwei Patienten-Kohorten miteinander verglichen und nicht zwei Methoden im selben Patienten angewandt werden.

Die Studien berichten Detektionsraten sowie durch histologische Überprüfung Angaben zu Sensitivität, Spezifität, positive und negative prädiktive Werte (je nach Studie Lymphknoten- bzw. Läsion- oder Region-basiert, z. T. auch Patienten-basiert). Richtig- und falsch-negative Raten sind in 7 der 10 Studien mit histopathologischer Verifikation aufgrund einer Standard Resektion in allen Patienten ermittelbar; zwei Studien (Ref.ID 23506, 23514) nennen zwar entsprechende Werte, haben jedoch Resektionen nur in Patienten mit positiven PSMA-PET-Ergebnissen durchgeführt und sind somit verzerrt. Die ermittelten Werte für die diagnostische Sensitivität liegen zwischen 27 % und 86,9 % (bis 94 %, in den Studien mit selektiver Histologie), für die Spezifität zwischen 63 % und 100 %. In den vergleichenden Studien (PSMA-PET vs. MRI bzw. CT, oder vs. Cholin-PET) sind Sensitivität, Spezifität und prädiktive Werte für ⁶⁸Ga-PSMA-PET jeweils etwas höher als bei Anwendung der bekannten Methode (Sensitivität 16 – 22% höher, Spezifität 0 – 7% höher), nicht immer jedoch mit statistischer Signifikanz. Die größte Differenz zwischen PSMA-PET und einer weiteren Methode, FECh-PET, wurde bei der Korrelation mit PSA-Werten für Patienten mit PSA < 0,5 ng/ml gefunden: es wurden viermal mehr PSMA-positive Läsionen gefunden (50 % vs. 12,5 %; bei PSA > 2 ng/ml 86 % vs. 57 %) – jedoch sind dies allgemeine Detektionsraten, die nicht histologisch überprüft wurden.

Die drei zusätzlichen Studien, welche zwar keine histologische Verifikation zeigen, aber den Einfluss der PSMA-PET-Untersuchung auf die Therapieentscheidung berichten, nennen Veränderungen im Behandlungsplan bei 28,6 % bis 53,7 % der Patienten im jeweiligen Kollektiv, ohne allerdings patientenrelevante Outcomes der jeweils gewählten Therapiestrategien zu vergleichen.

II. Sicherheit

Keine der Studien geht auf die Sicherheit des diagnostischen Verfahrens ein oder nennt eventuelle unerwünschte Ereignisse während oder nach den operativen Eingriffen.

III. Qualität und Limitationen

Die Qualität der Primärstudien ist mäßig, Level of Evidence nach SIGN 2(+/-) bis 3(-). Die Studien umfassen generell kleine Patientenkollektive (überwiegend etwa 20 – 50). Insbesondere bei den retrospektiven, aber auch bei den prospektiven Studien hat teilweise eine Patientenselektion stattgefunden; die Einbeziehung von Patienten mit hohem Risiko für z. B. Lymphknotenmetastasen bewirkt möglicherweise eine Überschätzung der diagnostischen Genauigkeit des PSMA-Tracers. Eine weitere Limitation ist die teilweise sehr geringe Anzahl von Patienten, für die histologische Daten zur Verifikation erhoben wurden bzw. vorlagen. Die Daten der verschiedenen Studien lassen sich nicht für eine Metaanalyse verwenden, da sich die Verfahren zur Lymphknotenresektion einschließlich der Anzahl und Region entnommener Noden zwischen den Studien unterscheiden.

Dagegen wird in mehreren Studien berichtet, dass die Größe der Lymphknotenmetastasen für die Sensitivität des PSMA-Tracers eine Rolle spielt: kleinere LNMs sind häufiger falsch-negativ als größere; erstere sind in allen Studien, in denen dieser Faktor analysiert wurde, im Mittel kleiner als 5 mm. Ebenfalls scheint die Detektionssensitivität abhängig von den PSA-Spiegeln zu sein, was in der berichtenden Studie jedoch nicht histologisch belegt wurde. Drei zusätzliche Studien berichten Veränderungen in der Therapieplanung in Abhängigkeit des PSMA-PET-Ergebnisses, jedoch ohne Follow-up. Somit berichtet keine der Studien langfristige Ergebnisse bezüglich patientenrelevanter Endpunkte wie Reduktion der therapiebedingten Morbidität (etwa bei Therapieentscheidung nach biochemischem Rezidiv) oder Mortalität. Ob Betroffene von der Untersuchung im Sinne verbesserter patientenrelevanter Outcomes profitieren, geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor.

