

Aus der Klinik für Nuklearmedizin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. Markus Luster
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Titel der Dissertation:

**Inzidentalome in der Prostataspezifischen-Membranantigen-
Positronenemissionstomographie/ Computertomographie – Auftreten,
Charakterisierung und klinische Relevanz**

vorgelegt von

Tessa Henker aus Köln

Marburg, 10.01.2023

Angenommen vom Fachbereich Medizin der
Philipps-Universität Marburg am 07.06.2023

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekan: Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent: Prof. Dr. Dr. Frederik Anton Verburg

Korreferent: Prof. Dr. Alex Hegele

Inhaltsverzeichnis

1 Abstract	
1.1 Englisch.....	1
1.2 Deutsch.....	2
2 Einleitung	
2.1 Motivation.....	4
2.2 Das Prostatakarzinom.....	4
2.2.1 Epidemiologie.....	4
2.2.2 Risikofaktoren.....	5
2.2.3 Früherkennung, Diagnostik und Staging.....	5
2.2.4 Therapie.....	6
2.3 PSMA.....	7
2.4 Bildgebung mittels ⁶⁸ Ga-PSMA-PET/CT.....	8
2.4.1 Technik und Funktionsweise.....	9
2.4.2 Sensitivität und Spezifität.....	9
2.5 Zufallsbefunde.....	10
2.5.1 Zufallsbefunde in der Computertomographie.....	10
2.5.2 Zufallsbefunde in der PSMA-PET.....	11
2.5.3 Klinisches Management von Zufallsbefunden.....	13
2.6 Zielsetzung.....	15
3 Methodik	16
3.1 Durchführung der PSMA-PET/CT Untersuchung.....	16
3.1.1 Tracer.....	17
3.2 Radiologische Beurteilung.....	17
3.2.1 Bereitstellung der PSMA-PET/CT-Bilddaten.....	18
3.2.2 Auswertung der PSMA-PET/CT-Bilddaten.....	18
3.3 Datenakquisition.....	20
3.4 Inzidentalome.....	22
3.4.1 Definition.....	22
4. Ergebnisse	24
4.1 Patienten.....	24
4.2 Häufigkeit und Verteilung von Inzidentalomen.....	25
4.2.1 Niere.....	27
4.2.2 Leber.....	28
4.2.3 Lunge.....	29
4.2.4 Schilddrüse.....	29
4.2.5 Nebenniere.....	30
4.2.6 Inzidentalome in anderen Organen.....	30
4.3 PSMA-positive Inzidentalome.....	31
4.4 Follow-Up suspekter Inzidentalome.....	34
5 Diskussion	35
5.1 Limitationen beim Follow-Up.....	35

5.2 Die ermittelte Inzidenz unter Berücksichtigung der Studienparameter.....	36
5.2.1 Patientenkollektiv.....	37
5.2.2 Qualität des CT-Bildes.....	37
5.4 Klinische Relevanz und Management von Inzidentalomen.....	38
5.4.1 Inzidentalome in der Lunge.....	38
5.4.2 Inzidentalome in der Leber.....	40
5.4.3 Inzidentalome in der Niere.....	42
5.4.4 Inzidentalome in der Nebenniere.....	43
5.4.5 Inzidentalome in der Schilddrüse.....	44
5.4.6 relevante Inzidentalome in anderen Organen.....	46
5.5 PSMA als therapeutisches Target.....	47
5.6 Zusammenfassung und Ausblick.....	49
5.7 Summary.....	51
6 Abkürzungsverzeichnis.....	53
7 Literaturverzeichnis.....	55
8 Anhang.....	66
8.1 Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen.....	66
8.2 Danksagung.....	67

Darstellungsverzeichnis

Tabelle 1: Managementempfehlungen zu häufigen zufällig entdeckten Raumforderungen in Schnittbilduntersuchungen.....	14
Tabelle 2: Charakteristika der Studienpatienten.....	24
Tabelle 3: Inzidentalome in verschiedenen Organen aufgeteilt nach Ätiologie (Zahlen nach zweiter Sichtung der Befunde und Bilddaten).....	26
Abbildung 1: Trial Flow.....	21
Abbildung 2: Einschätzung der Bildmorphologie durch beurteilende Nuklearmediziner/-innen.....	21
Abbildung 3: Inzidentalom-Verteilung auf verschiedene Organe (Zahlen nach zweiter Sichtung der Befunde und Bilddaten).....	26

1 Abstract

1.1 Englisch

Purpose

Due to the limited scientific data of unexpected findings (incidentalomas) in PSMA-PET/CT, it was our objective to analyse PSMA-PET/CT results regarding the incidence und clinical relevance of incidental findings to contribute to the improvement of clinical management. Key objectives included the overall frequency of occurrence in different organs, the detection rate of ⁶⁸Ga-PSMA-positive incidentalomas and the clinical relevance. Considering recent indications of ⁶⁸Ga-PSMA-uptake in other malignancies other than prostate cancer, it was our goal to investigate cases that support or contradict that observation.

Methods

In a retrospective approach we reviewed medical records of 392 patients undergoing a PSMA-PET/CT scan between January 2014 and January 2019 at university hospital Marburg. All 486 PSMA-PET/CT scan results were searched for incidental findings, which were then classified in terms of expected dignity: benign or unclear/ suspicious. To determine the entity, all incidental findings were reviewed with a specialist for nuclear medicine and information on follow-up examinations, including follow-up-imaging and histopathology was gathered.

Results

After reviewing all incidental findings with a specialist for nuclear medicine we identified 223 incidental findings in 486 PSMA-PET/CT-scans, of which 49 (22%) were classified as suspicious. Most frequently affected were the kidneys (31,4%), liver (29,1%) and lung (19,7%). Suspicious incidental findings were found in 10 % of scans and mostly detected in the lung. 17 (7,6%) findings showed ⁶⁸Ga-PSMA-uptake. Follow-up information was available in 47% of cases. Four second cancers were detected, including a colon adenocarcinoma, a pulmonary adenocarcinoma, a pancreatic neoplasia and a papillary thyroid cancer.

Conclusions

PSMA-PET/CT-scans show a high detection rate of incidental findings, in many cases associated with a highly relevant outcome. Frequency varies with body region, patient age and the use of contrast agent. ⁶⁸Ga-PSMA-uptake was associated with various benign findings, as well as a papillary thyroid carcinoma and a possible gastrointestinal stromatumor.

1.2 Deutsch

Ziel

Das Ziel dieser Forschungsarbeit war es, die Inzidenz und die klinische Relevanz zufällig entdeckter Raumforderungen in der PSMA-PET/CT zu evaluieren. Im Einzelnen sollte die Inzidenz sogenannter Inzidentalome in verschiedenen Organen, der Anteil abklärungsbedürftiger Inzidentalome sowie der Anteil 68-Gallium-Prostata-spezifisches-Membranantigen-positiver Inzidentalome und die Detektion von Zweitmalignomen untersucht werden. Die Daten aus dieser Studie sollen dazu beitragen, den Umgang mit Inzidentalomen zukünftig zu vereinfachen und zu verbessern.

Methodik

In dieser retrospektiven Forschungsarbeit wurden 486 PSMA-PET/CT Scans von 392 Patienten in dem Zeitraum zwischen Januar 2014 und Januar 2019 auf das Auftreten von unerwarteten Zufallsbefunden hin untersucht. Hierbei wurde unterschieden zwischen bildmorphologisch benignen Befunden und unklaren, malignitätsverdächtigen Veränderungen. Zur Feststellung der Ätiologie dieser Inzidentalome wurden die suspekten Befunde gemeinsam mit einem erfahrenen Facharzt für Nuklearmedizin erneut gesichtet und anschließend die Ergebnisse sämtlicher Follow-up Untersuchungen zusammengetragen.

Ergebnisse

Nach zweiter Sichtung der Befunde mit einem erfahrenen Facharzt für Nuklearmedizin konnten 223 Inzidentalome in 486 PSMA-PET/CT Scans identifiziert werden. Von diesen waren 49 (22%) primär suspekt bzw. abklärungsbedürftig. Am häufigsten betroffen war die Niere (31,4%), Leber (29,1%) und Lunge (19,7%). Abklärungsbedürftige Inzidentalome wurden in 10 % aller Untersuchungen festgestellt, am häufigsten betroffen

war die Lunge. 17 (7,6%) Inzidentalome zeigten ^{68}Ga -PSMA-Anreicherung. Daten zu Follow-Up Untersuchungen waren in 47% der Fälle vorhanden. Insgesamt wurden in vier Fällen Zweitmalignome durch die PSMA-PET/CT detektiert, hierzu gehören eine kolorektales Adenokarzinom, ein pulmonales Adenokarzinom, eine Neoplasie des Pankreas (IPMN) sowie ein papilläres Schilddrüsenkarzinom.

Fazit

PSMA-PET/CT Scans zeigen eine hohe Detektionsrate für unerwartete Zufallsbefunde, viele davon mit hoher klinischer Relevanz. Das Auftreten variiert je nach Organ, Patientenalter und Verwendung von CT-Kontrastmittel. Eine ^{68}Ga -PSMA-Anreicherung konnte mit verschiedenen benignen Veränderungen assoziiert werden, sowie in einem Fall mit einem papillären Schilddrüsenkarzinom und in einem anderen Fall mit einem möglichen Gastrointestinalen Stromatumor.

2 Einleitung

2.1 Motivation

Ein Zufallsbefund in der radiologischen oder nuklearmedizinischen Diagnostik bezeichnet einen Befund, der neben der eigentlichen klinischen Verdachtsdiagnose bzw. Fragestellung erhoben wird. Ohne dass dessen Detektion beabsichtigt war, kann er die Gesundheit des Betroffenen dennoch potentiell beeinträchtigen. Häufig sind zufällige Befunde jedoch harmlos, daher sind die korrekte Diagnosestellung und Dignitätseinschätzung für das weitere klinische Management entscheidend. Daten zur Inzidenz und Relevanz solcher inzidenteller Befunde bilden hierbei eine wichtige Grundlage zur Entscheidungsfindung.

Da sich die Prostataspezifische-Membran-Antigen-Positronenemissionstomographie/ Computertomographie (PSMA-PET/CT) erst seit einigen Jahren im klinischen Alltag etabliert hat, gibt es in Deutschland bisher wenige Daten zu Zufallsbefunden. Die wiederholte zufällige Detektion von ^{68}Ga -PSMA-positiven Schilddrüsenkarzinomen, Nierenzellkarzinomen, Gastrointestinalen Stromatumoren und anderen Neoplasien in den vergangenen Jahren lässt die Erforschung dieser Thematik jedoch vielversprechend erscheinen (Bertagna F, 2019). Die Frage, ob sich ähnliche Beobachtungen in unserer Studie wiederholen und welche klinische Relevanz sich daraus möglicherweise ergibt, soll Gegenstand dieser Forschungsarbeit sein. Zuletzt sollen in dieser Arbeit Daten zur Inzidenz verschiedener Zufallsbefunde gesammelt werden, die dazu beitragen, den Umgang mit häufigen Inzidentalomen in der PSMA-PET/CT in Zukunft zu vereinheitlichen

2.2 Das Prostatakarzinom

2.2.1 Epidemiologie

Mit circa 60.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland ist das Prostatakarzinom (PCa) die häufigste maligne Neubildung des Mannes. Es macht in der männlichen Bevölkerung 25,4% aller diagnostizierten Krebserkrankungen aus. Die Einführung des PSA-Tests als Früherkennungsuntersuchung führte seit 1980 zu einer stetigen Zunahme

der neu diagnostizierten Erkrankungen, seit 2003 sind diese aber durch eine zunehmend zurückhaltende Nutzung des Tests wieder zurückgegangen. (Robert Koch Institut, 2019) Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei 91%, wobei die Erkrankung mit einem mittleren Erkrankungsalter von circa 72 Jahren vergleichsweise spät auftritt (Robert Koch Institut, 2019). Vergegenwärtigt man sich den aktuellen demographischen Wandel, ist eine kontinuierliche Zunahme der Neuerkrankungsfälle durchaus wahrscheinlich.

2.2.2 Risikofaktoren

Hauptrisikofaktor für die Entstehung eines Prostatakarzinoms ist das zunehmende Alter. Während das Risiko eines 35-Jährigen Mannes, in den nächsten 10 Jahren zu erkranken, noch bei unter 0,1% liegt, steigt das Risiko auf etwa 5% mit 75 Jahren. (Robert Koch Institut, 2019) Ebenfalls eine große Rolle spielt die positive Familienanamnese. Erkrankt der Vater oder Bruder eines Mannes, verdoppelt sich sein Risiko, selbst ein Prostatakarzinom zu entwickeln (Zeegers MP, 2003). Auch die ethnische Herkunft hat einen Einfluss auf das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken. Schwarzafrikanische Männer sind am häufigsten betroffen, Europäer und weiße Nordamerikaner seltener, Männer asiatischer Abstammung haben das geringste Risiko (Rebeck TR, 2017). Zuletzt spielen möglicherweise auch umweltbezogene Risikofaktoren eine Rolle, hierzu gibt es allerdings wenig gesicherte Ergebnisse. Eine Studie der „Oxford University Press“ legt nahe, dass eine gesunde, gemüsereiche Ernährung zu einer Risikoreduktion beitragen könnte (Cohen JH, 2000).

2.2.3 Früherkennung, Diagnostik und Staging

Im Frühstadium zeigt das PCa in der Regel keine klinischen Symptome, ist aber noch gut kurativ zu therapieren, weswegen der Früherkennungsdiagnostik eine große Bedeutung zukommt. Laut S3-Leitlinie sollen Männer ab dem 45. Lebensjahr (bei erhöhtem Risiko bereits ab dem 40. Lebensjahr) über die Möglichkeit einer Vorsorge mittels PSA-Wert Bestimmung sowie digital-rektaler Untersuchung aufgeklärt werden (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2019).

Bei auffälligen Ergebnissen in der Früherkennungsuntersuchung (PSA \geq 4 ng/ml bzw. auffälliger Anstieg, karzinomverdächtiges Ergebnis der digital-rektalen Untersuchung) ist eine Stanzbiopsie der Prostata indiziert. Gegebenenfalls kann ergänzend eine transrektale

Ultraschalluntersuchung durchgeführt werden. (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2019)

Im Rahmen des Stagings wird das PCa in Tumorstadien nach UICC (Union International Contre le Cancer) eingeteilt. Die T(Tumor)-Kategorie stützt sich hierbei auf den digital-rektalen Untersuchungsbefund. Bei lokal begrenzten PCa werden T(Tumor) Klassifikation, PSA-Wert und Gleason-Score zur Risikoklassifizierung bezüglich der Entwicklung eines Rezidivs herangezogen. (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2019) Der Gleason-Score dient dabei der histologischen Beurteilung der Drüsenbeschaffenheit im Prostatagewebe. Ein höherer Wert geht mit einem höheren Grad der Entdifferenzierung und demnach einer schlechteren Prognose einher.

- Niedriges Risiko: PSA \leq 10 ng/ml und Gleason-Score 6 und cT-Kategorie 1c, 2a.
- Intermediäres Risiko: PSA > 10 ng/ml - 20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie 2b.
- Hohes Risiko: PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score \geq 8 oder cT-Kategorie 2c (Thompson I, 2007)

Eine ergänzende MRT- oder CT Untersuchung der Beckenorgane ist laut S3-Leitlinie erst bei Patienten mit hohem Risiko indiziert. Bei Knochenschmerzen oder Patienten mit hohem Risiko kann zudem eine Skelettszintigraphie sinnvoll sein. (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2019)

Im Rahmen einer Rezidivdiagnostik nach primär kurativer Therapie ist eine PSMA-PET/CT-Bildgebung indiziert, sofern sich aus dem Befund eine therapeutische Konsequenz ergibt. (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2019)

2.2.4 Therapie

Für Patienten mit lokal begrenztem, klinisch nicht-metastasiertem PCa wird häufig eine lokale Therapie mit kurativer Intention angestrebt. Stattdessen kann zunächst auch ein abwartendes Verhalten mit rechtzeitiger Behandlung (Active Surveillance) erwogen werden. Zuletzt gibt es auch die Möglichkeit einer palliativen, symptomorientierten

Behandlung (Watchful Waiting). (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2019)

Zu den primären Therapieoptionen bei kurativer Intention gehören die radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie, LDR-Brachytherapie oder HDR-Brachytherapie, kombiniert mit perkutaner Strahlentherapie. Bei Patienten mit intermediärem bzw. hohem Risiko kann eine ergänzende Lymphadenektomie erwogen werden. (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2019) Bei Hochrisikopatienten kann die Therapie durch eine neoadjuvante und adjuvante hormonablativ Behandlung mit GnRH-Agonisten bzw. -Antagonisten ergänzt werden. Ziel ist, die Testosteronproduktion in den Hoden zu stoppen. (Isbarn H, 2009)

Palliative Therapieoptionen kommen vor allem bei kastrationsresistenten und metastasierten Prostatakarzinomen zum Einsatz. Neben der Hormontherapie ist auch eine Chemotherapie (mit Docetaxel), eine systemische Therapie mit Abirateron oder Sipuleucel-T, sowie bei Knochenmetastasen ergänzend Bisphosphonate oder eine Radiatio möglich. (Huber J, 2016)

2.3 PSMA

Prostata-spezifisches-Membranantigen (PSMA) ist ein Transmembran-Typ-II-Glykoprotein mit einer einzigartigen Struktur aus einem 19-Aminosäuren-Innenteil, einem 24-Aminosäuren-Transmembranteil und einem 707-Aminosäuren-Außenteil. (Chang, 2004)

Physiologisch wird PSMA insbesondere auf der Zelloberfläche von Prostataepithelzellen exprimiert. Es wird hier in etwa tausendfach höherer Konzentration als in anderen Geweben exprimiert. Seine Funktion an dieser Stelle ist jedoch noch nicht vollständig bekannt. Eine physiologische PSMA-Expression konnte außerdem am proximalen Tubulus der Niere, in der Dünndarmschleimhaut, den Speicheldrüsen sowie im Gehirn (Astrozyten, Schwann-Zellen) nachgewiesen werden. (Ghosh A, 2003) (Ristau BT, 2014)

Die nachweislich erhöhte PSMA-Expression in verschiedenen soliden Tumoren, konnte mit der dort vorhandenen Neovaskularisierung in Verbindung gebracht werden (Hellwig D, 2014). Durch eine Regulation lytischer Proteasen, die in der Lage sind, die extrazelluläre Matrix zu spalten, ermöglicht PSMA dort das Eindringen von Endothelzellen (Van de Wiele C, 2020).

PSMA besitzt Enzymaktivität als Folat-Hydrolase. Dabei reagiert PSMA mit Poly-gamma-Glutamyl-Folaten und spaltet sequenziell Poly-gamma-Glutamyl-Enden von Polypeptiden ab. Hierdurch wird in Dünndarmzellen die Resorption von Folsäure ermöglicht. Außerdem fungiert PSMA auch als NAALADase (N-Acetyl-L-Aspartyl-L-Glutamatpeptidase), indem es Glutamat von N-Acetyl-L-Aspartyl-L-Glutamat (NAAG) abspaltet. Dies bewirkt im ZNS eine Inaktivierung des Neurotransmitters NAAG, der eine neuroprotektive Wirkung am metabotropen Glutamat-Rezeptor 3 (mGluR3) haben soll. (Ristau BT, 2014) Die extrazellulären Epitope des PSMA können von Liganden gebunden und durch Clathrin-vermittelte Endozytose internalisiert werden. Ein passender natürlicher Ligand konnte bisher nicht gefunden werden. (Hellwig D, 2014)

Basierend auf diesen Eigenschaften wurden „Small Molecule“-Radiopharmaka für diagnostische und therapeutische Zwecke entwickelt. Man nutzte hierbei die NAALADase-Aktivität des PSMA, um spezifische Inhibitoren zu entwickeln. Angriffspunkt für diese PSMA-Inhibitoren sind zwei besondere Struktur motive im PSMA-Protein: eine Glutamatgruppe der Glutaminsäure, die sich in NAAG findet, und eine variabelere Stelle neben basischen Aminosäuren, welche die Bindung der freien Carboxyl-Gruppe von Aspartat erlaubt. Letztere ermöglicht auch das Einbringen von größeren funktionellen Gruppen, wie man sie für Chelatoren zur Komplexierung von Radiometallen (z.B. ^{68}Ga) benötigt. (Hellwig D, 2014)

PSMA ist das bislang am besten geeignete tumorspezifische Biomolekül für die molekulare Bildgebung von Prostatakarzinomen und PCa-Metastasen. Die Expression des transmembranösen Proteins ist signifikant erhöht, je schlechter die Differenzierung von Prostatakarzinomzellen, meist auch bei PCa-Metastasen. (Hellwig D, 2014) Dennoch weisen etwa 10% aller PCa keine erhöhte Expression auf (Hardenberg J, 2017).

2.4 Bildgebung mittels ^{68}Ga -PSMA-PET/CT

Je nach initialem Tumorstadium entwickeln 15-40% aller Patienten nach primär kurativer Therapie (Prostatektomie oder Radiatio) ein Rezidiv. Schnittbilduntersuchungen allein erwiesen sich als wenig brauchbar und auch die ^{18}F -Cholin-PET/CT brachte wenig zusätzliche Informationen in der Rezidivdiagnostik. (Vögeli T-A, 2018). 2016 wurde

daher erstmals die PSMA-PET/CT in die aktualisierte S3-Leitlinie aufgenommen. (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2019)

2.4.1 Technik und Funktionsweise

Bei diesem nuklearmedizinischen Hybridbildgebungs-Verfahren wird ein PSMA-Ligand (hier: PSMA-11) mit einem radioaktiven Isotop (hier: ^{68}Ga) markiert (Aufbau und Herstellung des Tracers: *3.1.1 Tracer*). Die Anreicherung des Tracers kann mithilfe der PET dargestellt werden.

Die PET nutzt den Wechselwirkungseffekt eines Positrons mit einem Elektron (Annihilation) aus, bei dem zwei hochenergetische Photonen (511 keV) in einem Winkel von 180 Grad zueinander ausgesandt werden (Vernichtungsstrahlung). Der genaue Ort des Positronen-Zerfalls wird bei modernen PET-Scannern mithilfe eines Detektor-Voll- oder Teilringes bzw. Mehrfachringdetektoren erfasst und kann mithilfe der CT-Bildfusion anatomisch-topographisch zugeordnet werden. (Hermann, 2004) Der genaue Untersuchungsablauf wird in *3.1 Durchführung der PSMA-PET/CT-Untersuchung* beschrieben.

2.4.2 Sensitivität und Spezifität

Zuverlässige Angaben zur Detektionsrate in der PSMA-PET/CT sind bisher nicht veröffentlicht. Ähnlich verhält es sich in Bezug auf die Sensitivität und Spezifität der Untersuchung, hier variieren die ermittelten Werte sehr stark. Im Allgemeinen zeigen sich jedoch deutlich konsistentere Ergebnisse in der Rezidivsituation im Vergleich zum Primärstaging.

In Bezug auf die Detektion von Lymphknotenmetastasen statuierten Hijazi et al. (Hijazi S, 2015) eine Sensitivität von bis zu 94%, wobei hier sowohl Untersuchungen zur Primärstaging (n=12), als auch zur Rezidivdetektion (n=23) in die Bewertung eingeschlossen wurden. Afshar-Oromieh et al. betrachteten ausschließlich PSMA-PET/CT in der Rezidivsituation und ermittelten eine Sensitivität von 76.6% bei einer Spezifität von 100% (Arshar-Oromieh A, 2014). Histologische Ergebnisse von Lymphknotendissektionen im Rahmen einer radikalen Prostatektomie, also nach PSMA-

PET/CT im Rahmen des Primärstaging, ergaben hingegen eine Sensitivität von nur 33-67% (Budäus L, 2016).

Die Detektion von Knochenmetastasen betreffend, kann mittlerweile angenommen werden, dass die PSMA-PET/CT um 10-20% sensitiver als die konventionelle Skelettszintigraphie ist. (Vögeli T-A, 2018) Bisher ist die Studienlage jedoch nicht ausreichend um eine entsprechende Änderung der Leitlinie vorzunehmen, diese empfiehlt bei fortgeschrittenen PCa oder Knochenschmerzen weiterhin eine Skelettszintigraphie. (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2019)

2.5 Zufallsbefunde

2.5.1 Zufallsbefunde in der Computertomographie

Schnittbildverfahren weisen bei einem konkreten klinischen Verdacht eine hohe Sensitivität auf, sind aber gleichzeitig wenig spezifisch in Bezug auf andere untersuchte Körperregionen. Seit Einführung der modernen Bildgebung hat die Inzidenz von Zufallsbefunden deutlich zugenommen. Eine 2010 durchgeführte Studie zeigte, dass in der Computertomographie des Abdomens/Beckens bei 61 % bzw. des Thorax bei 55 % der Untersuchungen unerwartete Zufallsbefunde entdeckt werden. Hiermit ist die CT unter den modernen bildgebenden Verfahren (CT, MRT, Ultraschall) diejenige mit der höchsten Rate an Zufallsbefunden. (Orme NM, 2010)

Eine weitere Studie, bei der Ganzkörper-CT-Scans von asymptomatischen Patienten ausgewertet wurden, kam zu dem Ergebnis, dass nur 1,6 % dieser Scans keinen unerwarteten Befund enthielten. Gleichzeitig konnte mithilfe dieser Scans bei 1,47 % der Patienten ein bislang unbekanntes Malignom detektiert werden (Millor M, 2019). Diese Beobachtungen verdeutlichen ein Dilemma, in dem sich viele Untersucher wiederfinden. Die Bereitschaft, einen ungeklärten Nebenbefund hinzunehmen, ist trotz meist kleinen Risikos gering, stattdessen folgen umfangreiche Nachfolgeuntersuchungen.

Eine zwischen 1995 und 2008 angelegte Studie demonstrierte die prozentuale Verdopplung (von 6 % auf 12 %) der Empfehlungen zur weiteren Abklärung eines Zufallsbefundes. Gleichzeitig stellten die Forscher eine signifikante Abnahme dieser Empfehlungen mit zunehmender Erfahrung des beurteilenden Radiologen fest. (Sistrom

CL, 2009) Diese Studie verdeutlicht, dass viele Folgeuntersuchungen auf Unsicherheiten der Untersucher im Umgang mit Zufallsbefunden zurückzuführen sind und daher vermeidbar wären. Viele dieser Untersuchungen sind neben einem erhöhtem Risiko für Patienten auch mit hohen Kosten verbunden.

Einen großen Teil der Zufallsbefunde machen Raumforderungen aus, insbesondere in der Lunge, Niere, Nebenniere und Leber werden diese häufig detektiert. In einer Studie der „Italian Society of Medical Radiology“ wurden Thorax- und Abdomen-CT-Aufnahmen hinsichtlich unerwarteter Zufallsbefunde ausgewertet. Bei knapp 51 % der Patienten fand man Lungenrundherde (hiervon waren 43 % kalzifiziert, 72 % kleiner als 6mm, 15 % größer als 6mm). In der Leber wurden Tumore, vor allem Hämangiome, fokalen noduläre Hyperplasien (FNH) bzw. Adenome, bei knapp 9 % aller 6515 Patienten diagnostiziert. Bei 3 % der Patienten entdeckte man Raumforderungen in der Niere, wobei einfache, unkomplizierte Zysten (Bosniak I,II) nicht berücksichtigt wurden. 18 % dieser Tumore waren maligne. In der Nebenniere waren es 6 % der Patienten, bei denen Raumforderungen (überwiegend Adenome) entdeckt wurden. (Millor M, 2019)

Letztendlich schwanken die ermittelten Häufigkeiten von Zufallsbefunden in der CT und anderen Schnittbildverfahren deutlich. Sie sind abhängig von verschiedenen Faktoren wie Anzahl und Alter der Patienten bzw. Probanden im Rahmen einer Studie. Dass Zufallsbefunde eine große Rolle im klinischen Alltag spielen, ist jedoch offensichtlich. Umso wichtiger ist es, den Umgang damit zu vereinheitlichen, um unnötige Kosten für Folgeuntersuchungen zu vermeiden und das Risiko für den Patienten zu minimieren.

Bislang hat sich erst eine Studie mit der klinischen Bedeutung inzidenteller Befunde in der „low dose“-CT im Rahmen einer PET/CT-Untersuchung auseinandergesetzt. Sie kam zu dem Schluss, dass in etwa 3 % der Untersuchungen klinisch relevante Inzidentalome ausschließlich in der nicht kontrastverstärkten CT entdeckt wurden. (Osman MM, 2005) Diese Entdeckung lässt darauf schließen, dass die Auswertung derjenigen Befunde die lediglich in der CT-Komponente der PSMA-PET/CT auffallen, durchaus für den Patienten bedeutsam sein können.

2.5.2 Zufallsbefunde in der PSMA-PET

Eine Besonderheit bei der Kombination von CT-Scan und PSMA-PET-Untersuchung ist, dass Zufallsbefunde sowohl in beiden, als auch nur in einer der beiden Komponenten

erfasst werden können. Wie bereits beschrieben, ist die CT-Untersuchung wenig spezifisch, wenn in Bezug auf die untersuchte Körperregion kein konkreter klinischer Verdacht besteht. Daher ist die Zahl der Zufallsbefunde hier sehr hoch. Bei der PSMA-Positronenemissionstomographie hingegen wird sehr gezielt die Expression des Prostataspezifischen-Membranantigens abgebildet. Unerwartete Nebenbefunde treten bei der PSMA-PET deutlich seltener auf. Dennoch konnte durch den zunehmenden klinischen Einsatz in den letzten Jahren eine PSMA-Expression in verschiedenen benignen sowie malignen Läsionen, die keinen Bezug zur Prostata bzw. zum Prostatakarzinom besitzen, nachgewiesen werden.

Beispiele für benigne Tumore neurogenen Ursprungs, die teilweise durch eine erhöhte Expression des PSMA auffallen, sind Meningeome (Jain TK, 2017) (Bilgin R, 2016), Schwannome (Kanthan GL, 2016) (Rischpler C, 2015) und periphere Nervenscheidentumore (Vamadevan S, 2017). Erwähnenswerte PSMA-Expression zeigen außerdem manche Hämangiome sowie andere benigne Weichteilpathologien u.a. Desmoid-Tumore, Fasciitis nodularis, intramuskuläre Myxome, Dermatofibrome und pseudoangiomatöse Stromahyperplasie (PASH) (Sheikhabaei S, 2017).

Außerdem konnte ein erhöhter Tracer-Uptake wiederholt in verschiedenen granulomatös-entzündlichen Läsionen, häufig bedingt durch eine Sarkoidose, nachgewiesen werden (Ardies P, 2017) (Kobe C, 2015) (Hermann RM, 2016). Weitere benigne Erkrankungen, die mit einer PSMA-Expression im PSMA-PET assoziiert wurden, sind der Morbus Paget (Osteodystrophia deformans) (Artigas C, 2015) (Derlin T, 2016) (Blazak JK, 2016), die Fibröse Dysplasie (De Coster L, 2017) (Reale ML, 2019) sowie heilende Frakturen (Vamadevan S, 2017) (Panagiotidis E, 2019) (Gykiere P, 2016).

Zu den am häufigsten beschriebenen malignen Zufallsbefunden in der PSMA-PET gehören das papilläre und follikuläre Schilddrüsenkarzinom (Verburg FA, 2015) (Bertagna F, 2019) (Sager S, 2016). Vereinzelt wurden weitere Malignome mit erhöhtem PSMA-Tracer-Uptake beschrieben. Hierzu gehört das follikuläre Lymphom (Kanthan G, 2016), das multiple Myelom (Rauscher I, 2017), das Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich (Lawhn-Heath C, 2017), der neuroendokrine Tumor des Pankreas (Vamadevan S, 2016), der gastrointestinale Stromatumor (Noto B, 2017), das Urothelkarzinom (Gupta M, 2016), das Rektumkarzinom (Stoykow C, 2017), das Hepatozelluläres Karzinom (Taneja S, 2017) und einige weitere.

Eine besondere Relevanz hat die PSMA-Expression in Nierenzellkarzinomen, hier ist die Einordnung als Zufallsbefund nicht mehr passend. (Demirci E, 2014) (Rowe S, 2016) (Sasikumar A, 2016) (Sawicki LM, 2017). Eine aktuelle Publikation konnte in 88% der ausgewerteten Proben eine PSMA-Expression auf den Gefäßendothelien der Nierenzellkarzinome nachweisen. (AL, 2020) Zur Metastasensuche beim Nierenzellkarzinom scheint sich das PSMA-PET/CT daher sogar besser zu eignen als herkömmliche Schnittbilddiagnostik. (Rhee H, 2016)

Es liegt nahe, dass PSMA-exprimierende Zufallsbefunde häufig fehlgedeutet und als Metastasen des Prostatakarzinoms gewertet werden, insbesondere wenn sie an typischen Stellen wie im Beckenbereich, Lymphknoten oder Knochen vorkommen. Möglicherweise ist die Inzidenz PSMA-positiver Zufallsbefunde ohne Bezug zum Prostatakarzinom daher höher als angenommen.

2.5.3 Klinisches Management von Zufallsbefunden

Die Sicherheit der Untersucher im Umgang mit Zufallsbefunden soll mithilfe von Leitlinien und Managementempfehlungen verbessert werden. Ein Beispiel für eine bewährte Managementempfehlung ist das „JACR White Paper on the Management of Incidental Abdominal CT Findings“. Das „Incidental Findings Committee“ des American College of Radiology untersuchte den Nutzen dieser Managementempfehlung im Umgang mit verschiedenen abdominellen Zufallsbefunden in der CT. Sie demonstrierte einen erheblichen Rückgang von Empfehlungen zur Nachfolgeuntersuchung durch dessen Einsatz. (Berland LL, 2014) Es gibt viele weitere Managementempfehlungen, die sich mit dem Umgang von Zufallsbefunden in der CT befassen, allerdings existieren weder in den USA, noch in Deutschland bislang einheitliche Regelungen.

Managementempfehlungen für Zufallsbefunde in der CT werden auch in der Nuklearmedizin bei der Beurteilung von PET/CT Bildern genutzt. Viele zufällig entdeckte Raumforderungen in der PET/CT fallen lediglich im CT-Bild auf.

Nachfolgend sind in *Tabelle 1* Managementempfehlungen zu häufigen Zufallsbefunden in der CT zusammengefasst.

Tabelle 1: Managementempfehlungen zu häufigen zufällig entdeckten Raumforderungen in Schnittbilduntersuchungen

Organ	Häufiger Zufallsbefund	Klassifikationskriterien	Empfehlungskonzept	Managementempfehlung	
Lunge	solider Rundherd	≤ 4 mm	CT (12 Monate) nur bei Hochrisikopatienten	„Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society“ (MacMahon H, 2005)	
		5 – 6 mm	CT (6-12 Monate) abhängig vom Risikoprofil		
		6 – 7 mm	CT (3-6 Monate) abhängig vom Risikoprofil		
		8 mm	CT (3, 9, 24 Monate), ggf. PET oder Biopsie		
	subsolider Rundherd	≤ 5 mm, singulärer Milchglasnodus	Kein Follow-Up		„Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society“ (Naidich DP, 2013)
		> 5 mm oder semisolid oder multiple Läsionen	CT (3 Monate), danach nach Größe und Typ		
Niere	zystische Nierenläsion	Bosniak I, II	Ignorieren	„Management of the Incidental Renal Mass“ (Silverman SG, 2008)	
		Bosniak IIF	CT oder MRT (6, 12 Monate, 5-jährlich)		
		Bosniak III, IV	Operative Evaluation		
	Solide Nierenläsion	< 1 cm	CT oder MRT (3-6 Monate, 12 Monate)		
		> 1 cm	Operative Evaluation		
Nebenniere	Raumforderung	Homogene Läsion (HU ≤ 10) < 4cm	Kein Follow-Up (nach Ausschluss einer autonomen Hormonproduktion)	„Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of adrenal Tumors “ (Fassnacht M, 2016)	
		Unklare Läsion < 4 cm	Ausschluss einer autonomen Hormonproduktion, sowie anschließende weiterführende Bildgebung oder CT/ MRT in 6-12 Monaten oder operative Evaluation		
Leber	Raumforderung	< 0,5 cm	CT oder MRT (6 Monate) nur bei Hochrisikopatienten	“Managing Incidental Findings on Abdominal CT: White Paper of the ACR Incidental Findings Committee” (Berland LL, 2014)	
		0,5 – 1,5 cm	CT oder MRT (6 Monate) bei suspekter Morphologie oder Hochrisikopatienten		

> 1,5 cm	Bei suspekter Morphologie, abhängig vom Risikoprofil: CT/MRT (6 Monate), anschließende weiterführende Bildgebung oder Biopsie
----------	---

Die CT-spezifischen Managementempfehlungen stoßen dann an ihre Grenzen, wenn es darum geht, auch die Befunde aus der zugehörigen PET-Aufnahme in die Auswertung einzubeziehen. Da die PET, insbesondere die PSMA-PET, vergleichsweise selten eingesetzt wird, basiert der Umgang mit Zufallsbefunden hier überwiegend auf klinischen Erfahrungen aus Case Reports und kleineren Studien. Langfristig wäre es sinnvoll, ein standardisiertes Management von Zufallsbefunden in der CT und PSMA-PET anzustreben, um den Umgang mit Zufallsbefunden risikoärmer und kostensparend zu gestalten.

2.6 Zielsetzung

In der Literatur ist die Datenlage zu Inzidentalomen in der PSMA-PET/CT noch gering. Das Ziel dieser Forschungsarbeit war es daher, die Inzidenz und die klinische Relevanz zufällig entdeckter Raumforderungen in der PSMA-PET/CT zu evaluieren:

- In welchen Organen und mit welcher Häufigkeit finden sich sog. Inzidentalome in der PSMA-PET/CT?
- Wie hoch ist der Anteil der Inzidentalome, die aufgrund der Morphologie im PSMA-PET/CT-Bild eine weitere Abklärung erfordern? Wie viele Inzidentalome können die beurteilenden Nuklearmediziner/-innen hingegen bildmorphologisch sicher benennen und benigne einstufen?
- Wie hoch ist der Anteil ⁶⁸Ga-PSMA-positiver Inzidentalome?
- Wie häufig wurden Zweitmalignome durch die PSMA-PET/CT-Untersuchung diagnostiziert? Ist hier ein Zusammenhang mit einer vermehrten PSMA-Expression feststellbar?

3 Methodik

3.1 Durchführung der PSMA-PET/CT Untersuchung

Alle PET/CT Untersuchungen wurden an einem Biograph 6 Truepoint PET/CT Gerät (Siemens Medical Solutions USA, Inc.) durchgeführt.

Als Tracer für die PET/CT kam ⁶⁸Ga-markiertes PSMA-617 zum Einsatz. Hierfür wurde ⁶⁸Ga mit einer Aktivität von 180 MBq verwendet. Der Tracer wurde intravenös als Bolus verabreicht. Es folgte eine Ruhephase von 60 Minuten. Kurz vor Beginn der Untersuchung wurde der Patient aufgefordert, seine Blase zu entleeren.

Für die CT-Untersuchung wurde zunächst ein Ganzkörper-Topogramm als Übersichtsaufnahme angefertigt. Anhand dessen wurde die benötigte Strahlungsenergie für jede Schicht der CT einzeln bestimmt.

Anschließend fand die CT-Aufnahme des Körperstamms statt. Dabei wurden folgende Parameter genutzt: 110 - 130 kV und 40 - 100 mAs mit automatischer Dosismodulation. Die Untersuchung wurde entweder mit Kontrastmittel (KM) in gewichtsadaptierter Dosis von 50 - 120 ml Ultravist 300® (Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Berlin, Deutschland) als Bolusgabe intravenös oder ohne KM als native Untersuchung durchgeführt. Das Kontrastmittel wurde mit einem Delay von wenigen Sekunden möglichst zeitgleich mit dem Start des Scans und einer Flussrate (Flow) von 2-3 ml/s verabreicht. Es wurde eine Schichtdicke von 5 mm (6*2 mm Acquisition Matrix) festgelegt.

Die PET Untersuchung wurde ungefähr 1 Stunde nach intravenöser Gabe eines Bolus ⁶⁸Ga- PSMA-617 durchgeführt. Pro Patient wurden 7 – 10 Bettpositionen, abhängig von der Körpergröße, mit einer Scanzeit von 120 Sekunden pro Bettposition und mit einer 168*168 Acquisition Matrix und 700 mm „field of view“ aufgenommen. Zur qualitativen Verbesserung der Bildinformation und Quantifizierung regionaler Radioaktivitätskonzentrationen mittels Standardized Uptake Value (SUV), wurde mithilfe der CT-Aufnahme eine Schwächungskorrektur (Attenuation Correction (AC)) durchgeführt.

3.1.1 Tracer

Zur Herstellung des Tracers für die PSMA-PET/CT Untersuchung wird durch chemische Kopplung ein Komplex aus dem für PSMA spezifischen Liganden DKFZ-PSMA-617 und dem Isotop ^{68}Ga gebildet. Bei 48 Untersuchungen im Zeitraum von Juli bis November 2018 wurde aufgrund von Lieferschwierigkeiten statt ^{68}Ga das Isotop ^{18}F verwendet.

Zur Synthese von $^{68}\text{Ga}^{3+}$ (Halbwertszeit von 67,6 Minuten) wird ein Germanium (^{68}Ge)-/Gallium (^{68}Ga)-Radionuklidgenerator (Eckert & Ziegler, Berlin, Deutschland), sowie vollautomatisches GRP Modul (Scintomics, Fürstfeldbruck, Deutschland) und Reagenz-Kit (ABX, Radeberg, Deutschland) verwendet. Das fertige Produkt wird in Phosphatpuffer und Ethanol gelöst und steril filtriert. Nach der abschließenden Qualitätskontrolle mittels Dünnschichtchromatographie, Bestimmung der Halbwertszeit (Soll: zwischen 62 und 74 Minuten) und Sterilfilterintegrität-Test wird die Tracer-Substanz freigegeben.

Die übliche Radioaktivität pro PET/CT beträgt 180 MBq oder 2 bis 2,5 MBq pro Kilogramm Körpergewicht.

Physiologische Anreicherung des Tracers findet sich vor allem in der Prostata, den Speicheldrüsen, den Nieren und harnableitenden Organen. Eine mäßige Anreicherung weisen außerdem die Tränendrüsen, die Leber, die Milz und der Darm auf.

3.2 Radiologische Beurteilung

Die Befundung der PSMA-PET/CT Bilddaten erfolgte zunächst durch einen Facharzt für Nuklearmedizin mit Fachkunde PET/CT. Alle Befunde wurden (wie in 3.3 *Datenakquisition* beschrieben) zunächst hinsichtlich der Beschreibung von Inzidentalomen durchsucht. Im nächsten Schritt wurden die Zufallsbefunde sortiert je nach Notwendigkeit einer weiteren Abklärung. Bildmorphologisch sicher beurteilbare Befunde wurden abgegrenzt von potentiell malignen oder unklaren Raumforderungen. Bei Beschreibung von Inzidentalomen mit unklarer Ätiologie erfolgte eine erneute Sichtung der Bilddaten gemeinsam mit einem erfahrenen Facharzt für Nuklearmedizin

(Prof. Verburg). Diese zweite Bewertung der Befunde diene der Sicherung und Standardisierung der Ergebnisse. Fälschlicherweise unklar eingestufte Inzidentalome durch verschiedene und teilweise unerfahrene Ärzte/ Ärztinnen konnten so ausgeschlossen werden.

3.2.1 Bereitstellung der PSMA-PET/CT-Bilddaten

Die bei der Analyse berücksichtigten PSMA-PET/CT-Bilder mussten in der Klinik für Nuklearmedizin am Universitätsklinikum Marburg angefertigt worden und digital vorhanden sein. Bilddaten mit einem weit zurückliegenden Erstellungsdatum waren teilweise ausschließlich in Form von Digitalbanddisketten im Langzeitarchiv des PACS (Picture Archiving and Communication System) vorhanden und mussten daher neu eingespielt werden. Die übrigen Bilddaten konnten lokal aus dem Kurzzeitarchiv der PACS Datenbank geladen werden. Es wurden keine Bilddaten aus externen Quellen verwendet.

3.2.2 Auswertung der PSMA-PET/CT-Bilddaten

Bei der Befundung von Raumforderungen in der PSMA-PET/CT dienen folgende Merkmale der Beschreibung und Einordnung:

- Lokalisation
- Größe bzw. Ausdehnung
- CT-Densität, Homogenität, Form und Begrenzung
- Ggfs. CT-Kontrastmittelaufnahme
- ⁶⁸Ga-PSMA-Uptake
- Verlaufsbeobachtung

Bezüglich der Lokalisation einer Raumforderung kommen alle Strukturen und Organe infrage, die beim PSMA-PET/CT gescannt werden. Dies betrifft den gesamten Körperstamm: Kopf, Hals, Thorax, Abdomen und Becken. Bestimmte Organe sind hierbei besonders häufig betroffen und stehen daher im Mittelpunkt der Auswertung. Hierzu gehören Lunge, Schilddrüse, Niere, Nebenniere und Leber. Die genaue

Lokalisation einer Raumforderung innerhalb eines Organs wird ebenfalls beschrieben, um Veränderungen in Größe oder Beschaffenheit im Verlauf beurteilen zu können.

Die Größe bzw. Ausdehnung einer Raumforderung wird gemessen und dokumentiert. Raumforderungen werden im Low Dose CT bei einer Schichtdicke von 5 mm ab einer Größe von ca. 0,4 cm detektiert. Es wird mindestens ein Innendurchmesser (bei kugelförmigen Raumforderungen), bei unregelmäßigen Raumforderungen bis maximal drei Innendurchmesser in verschiedenen Ebenen dokumentiert.

Die Densität gibt Aufschluss über die Konsistenz einer Struktur. Strukturen mit einer höheren Dichte absorbieren mehr Röntgenstrahlen und erscheinen hyperdens, während solche mit einer geringeren Dichte hingegen hypodens erscheinen. Genauer wird dies anhand von Hounsfield-Einheiten (HE) gemessen. (Grillenberger A, 2012) Ebenso ermöglicht die Densität häufig eine Abgrenzung zu umliegenden Geweben. Zur Beurteilung der CT-Bilder muss hierzu der interessierende HE-Bereich der Messung in verschiedene Graustufen übersetzt und aufgelöst werden. Um die festgelegte Fenstermitte (window-level oder -center) in Hounsfield-Einheiten herum werden die Dichtewerte mit einer bestimmten Spannweite, der sogenannten Fensterweite (window-width) in HE dargestellt. Man unterscheidet drei Standardfenster mit Richtwerten für Fenstermitte (C) und -weite (W): Weichteilfenster (W 350/ C 40), Knochenfenster (W 2500/ C 600) und Lungenfenster (W 2000/ C -300). Zur Beurteilung zerebraler Strukturen liegt die Fenstermitte üblicherweise bei 35 HE und die Fensterweite bei 90 HE. (Grillenberger A, 2012)

Die Variation der Dichtewerte kann mithilfe eines Dichteprofiles in einer „Region of Interest“ (ROI) ermittelt werden. Sie bestimmt die Beschaffenheit einer Struktur. Strukturen, die sich einheitlich aus einer Gewebeart zusammensetzen, erscheinen homogen im CT-Bild. Hierzu gehören unkomplizierte Zysten und andere benigne Tumore. Eine heterogene Beschaffenheit gilt als Malignitätsmerkmal.

Ebenso entscheidend für die Dignitätseinschätzung ist die Begrenzung einer Raumforderung. Lässt sich diese gut durch kontrastierende Dichtewerte und eine scharfe Grenzlinie vom umliegenden Gewebe abgrenzen, spricht dies für einen benignen Charakter.

Zur Kontrastverstärkung wird, sofern keine Kontraindikation besteht, Ultravist 300® (Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Berlin, Deutschland) als jodhaltiges, monomeres und

nichtionisches Röntgenkontrastmittel verwendet. Das Enhancement (die KM-bedingte Dichtezunahme) hilft in vielen Fällen bei der Differenzierung von Raumforderungen. Anhand des auftretenden oder ausbleibenden Enhancements können Rückschlüsse auf die Dignität einer Struktur gezogen werden (Grillenberger A, 2012).

Der ^{68}Ga -PSMA-Uptake erlaubt eine spezifische Aussage über die Expression des Prostata-spezifischen-Membranantigens. Der „Standardized Uptake Value“ (SUV) beschreibt einen semiquantitativen Wert der relativen Anreicherung des Tracers (hier ^{68}Ga -PSMA-617) in der Zelle. Der Wert von SUVmax innerhalb einer ROI zeigt eine signifikante Korrelation mit der PSMA-Expression. (Woythal N, 2018) Er wird nach folgender Formel berechnet:

$$\text{SUVmax} = \frac{\text{Aktivitätskonzentration (MBq/g)} \times \text{Körpergewicht (g)}}{\text{verabreichte Aktivität (MBq)}} \quad (\text{Thie JA, 2004}).$$

Sofern in einem Gewebe keine physiologische Mehranreicherung des PSMA-Tracers stattfindet, werden in der Regel SUVmax-Werte zwischen 1 und 2 in gesundem Gewebe gemessen (Jansen BHE, 2019).

3.3 Datenakquisition

An der Universitätsklinik Marburg wurden sämtliche Patienten erfasst, die im Zeitraum vom 22. Januar 2014 bis 22. Januar 2019 eine oder mehrere Prostata-spezifische-Membranantigen-Positronenemissionstomographie/Computertomographie (PSMA-PET/CT) erhalten haben. Das untersuchte Kollektiv dieser retrospektiven Studie bestand aus insgesamt 392 Patienten. Im Untersuchungszeitraum wurden Daten von Wiedervorstellungen und Kontrolluntersuchungen berücksichtigt und bereits erfasste Patienten weiterverfolgt. Insgesamt enthielt die ORBIS Datenbank des Universitätsklinikums Marburg somit 486 PSMA-PET/CT Befunde dieser Patienten.

Sämtliche Befunde wurden zunächst hinsichtlich der Beschreibung von Inzidentalomen durchsucht. (Zur Definition von Inzidentalomen siehe 3.4.1) Insgesamt konnten so 191 Befunde mit insgesamt 239 dokumentierten Inzidentalomen identifiziert werden.

Im nächsten Schritt wurden diese Inzidentalome aufgeteilt nach ihrer Erscheinung im PSMA-PET/CT-Bild bzw. der jeweiligen Einschätzung der beurteilenden Nuklearmediziner/-innen. Unterschieden wurde zwischen Läsionen die bereits

bildmorphologisch sicher durch die beurteilenden Nuklearmediziner/-innen benannt werden konnten und mit großer Wahrscheinlichkeit benigne sind, von solchen, die als „suspekt“ oder „unklar“ und „gegebenenfalls abklärungsbedürftig“ beschrieben wurden. Insgesamt konnten 174 radiologisch sicher beurteilbare Herdbefunde von 65 unklaren, ggfs. abklärungsbedürftigen Herdbefunden abgegrenzt werden.

Zur weiteren Eingrenzung und Sicherung der unklaren, ggfs. abklärungsbedürftigen Inzidentalome wurden die zugehörigen PET/CT-Bilder gesichtet und mit den aus den jeweiligen Befunden übernommenen Beschreibungen abgeglichen. Dies geschah in Zusammenarbeit mit Prof. Verburg. Hierdurch konnten 16 der vorher im Befund als unklar bzw. abklärungsbedürftig eingestuften Inzidentalome einer Ätiologie zugeordnet werden. Übrig blieben 49 Beschreibungen von Inzidentalomen mit unklarer, ggfs. abklärungsbedürftiger Genese.

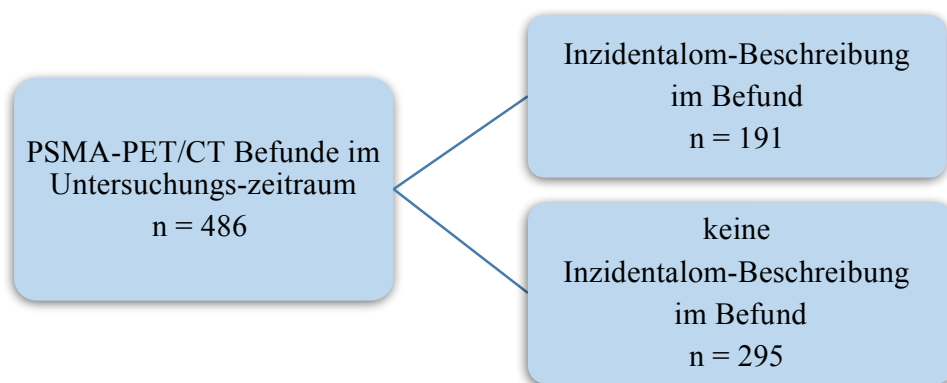


Abbildung 1: Trial Flow

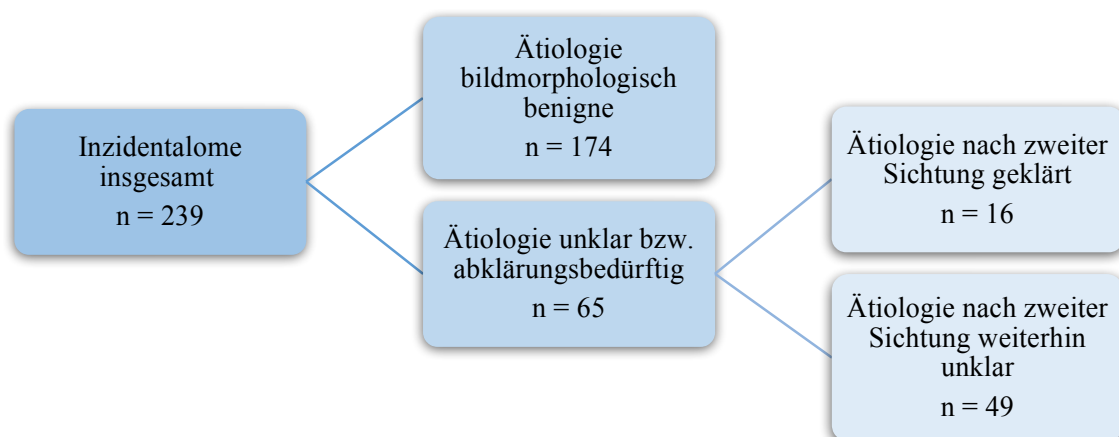


Abbildung 2: Einschätzung der Bildmorphologie durch beurteilende Nuklearmediziner/-innen

3.4 Inzidentalome

3.4.1 Definition

Inzidentalome bezeichnen Raumforderungen, die ohne vorherige klinische Symptomatik und ohne Anfangsverdacht zufällig, meist beim Einsatz bildgebender Verfahren, entdeckt werden. Häufig wird der Begriff auch konkret in Bezug auf die Nebenniere verwendet, wo Inzidentalome sehr häufig diagnostiziert werden. Die Ätiologie eines Inzidentaloms ist bei Diagnosestellung häufig unklar und für die Bezeichnung als solches nicht wichtig. (Mirilas P, 2002)

Im Rahmen dieser Arbeit wird die Bezeichnung „Inzidentalom“ verwendet, um eine im PSMA-PET/CT-Bild entdeckte, unerwartete Raumforderung zu bezeichnen, die prinzipiell in allen Organen vorkommen kann. Die Ätiologie kann durch eine rein bildgebende Untersuchung nicht abschließend geklärt werden, häufig kann durch radiologische bzw. nuklearmedizinische Expertise allerdings eine ausreichend fundierte Verdachtsdiagnose aufgestellt werden. Unabhängig von der Ätiologie wurden hier alle unerwarteten Raumforderungen als Inzidentalome gewertet. Im Weiteren wurde die Ätiologie allerdings herangezogen, um die Inzidentalome zu klassifizieren. Hierbei wurde unterschieden zwischen

1. Raumforderungen mit bildmorphologisch gesicherter Ätiologie

In der Regel sind dies benigne Veränderungen. Hierzu gehören u.a. unkomplizierte Zysten, Adenome, Hämangiome oder Granulome. Meist haben diese Inzidentalome keine klinische Relevanz.

2. Raumforderungen mit unsicherer, gegebenenfalls abklärungsbedürftiger Ätiologie.

Hierzu gehören Metastasen- oder Tumor-verdächtige Raumforderungen bei bekannter oder möglicherweise neu aufgetretener neoplastischer Grunderkrankung und andere Pathologien.

Folgende Charakteristika führten zum Ausschluss, d.h. Raumforderungen wurden demnach nicht als Inzidentalom gewertet und dokumentiert:

1. alle Befunde mit Bezug zur Grunderkrankung Prostatakarzinom, d.h. alle Befunde, die suspekt auf ein Rezidiv oder Metastasen des Prostatakarzinoms sind.
(Stellt sich bei weiterführender Diagnostik, entgegen dem Anfangsverdacht, ein Bezug zur Grunderkrankung Prostatakarzinom heraus, wird die Raumforderung dennoch weiterhin als Inzidentalom ausgewertet.)
2. Alle bereits zuvor beschriebenen bzw. vorbekannten Raumforderungen.
Unklare Befunde, die in aufeinanderfolgenden PET/CTs eines Patienten wiederholt beschrieben wurden, werden nur bei der erstmaligen Dokumentation als Inzidentalom gewertet. Gleiches gilt für Raumforderungen, deren Existenz durch andere diagnostische Verfahren bereits vorbekannt ist.
3. Beim Auftreten mehrerer Zysten, Granulome oder anderer zusammengehöriger Raumforderungen innerhalb eines Organs wurde zur Vereinfachung, unabhängig von der Anzahl, nur ein Inzidentalom gezählt.

Zu jedem dokumentierten Inzidentalom wurde die Lokalisation und Größe sowie gegebenenfalls Angaben zur Kontrastmittelaufnahme und PET-Tracerakkumulation (SUVmax) aus dem Befund übernommen. Die (Verdachts-)Diagnose des beurteilenden Nuklearmediziners / der beurteilenden Nuklearmedizinerin und dessen / deren Einschätzung bezüglich der weiteren Abklärungsbedürftigkeit wurden ebenfalls dokumentiert.

4. Ergebnisse

4.1 Patienten

Insgesamt wurden 486 PSMA-PET/CT-Untersuchungen an 392 Patienten im Zeitraum vom 22. Januar 2014 bis 22. Januar 2019 in der Klinik für Nuklearmedizin am Universitätsklinikum Marburg durchgeführt. Alle in die Studie eingeschlossenen Untersuchungen wurden ausschließlich an männlichen Patienten mit bekanntem Prostatakarzinom durchgeführt. Alle 486 PSMA-PET/CT-Untersuchungen wurden in die retrospektive Studie eingeschlossen.

Indikation zur Untersuchung war häufig das Primär-Staging oder Re-Staging zur Verlaufskontrolle unter Therapie, bei PSA-Anstieg oder sonstigem Anhalt für eine Metastasierung. Außerdem wurde die Untersuchung bei einigen Patienten zur Feststellung der Eignung für eine Radiopeptidtherapie oder zur Bestrahlungsplanung durchgeführt.

Das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug 70 Jahre (Standardabweichung: 7,97; Spanne von 50 bis 92 Jahre; Median: 71). In 404 Befunden war ein aktueller PSA-Wert des Patienten angegeben. Dieser betrug im Mittel 48,53 (Standardabweichung: 260,77; Median: 4,67). Der Mittelwert des Gleason-Score (GSC) betrug 7 (Standardabweichung: 1,13; Spanne von 4 bis 10) bei insgesamt 365 Werten, die ebenfalls aus dem Befund entnommen wurden.

Tabelle 2: Charakteristika der Studienpatienten

	ALTER* (N=486)	PSA-WERT ZUR UNTERSUCHUNG** (N=404)	GLEASON SCORE INITIAL (N=365)
MITTELWERT	70	48,53	7,45
STANDARDABWEICHUNG	7,97	260,77	1,13
G			
MEDIAN	71	4,67	7
MIN - MAX	50 - 92	0,04 - 4000	4 - 10

*in Jahren, bei 486 Untersuchungen zum Zeitpunkt der Untersuchung.; **in ng/ml

Bei 399 von 486 (82,1 %) PSMA-PET/CT-Untersuchungen wurde CT-Kontrastmittel (Ultravist 300®) verwendet. Die übrigen 87 (17,9 %) Untersuchungen erfolgten nativ aufgrund von bekannten Unverträglichkeiten, Niereninsuffizienz, manifester Hyperthyreose oder weil Untersucher die Verwendung von Kontrastmittel im Kontext der Fragestellung für verzichtbar hielten.

Vor Beginn der Untersuchungen wurde allen Patienten der radioaktiv markierte Tracer ⁶⁸Gallium-PSMA (bzw. Fluor-18-PSMA) injiziert. Im Mittel wurde hierbei eine Radioaktivität von 181 MBq (Standardabweichung: 30,97; Median: 172) 60 Minuten vor Beginn der Untersuchung appliziert.

4.2 Häufigkeit und Verteilung von Inzidentalomen

Im Rahmen der ersten Auswertung der Befunde wurde in 191 von 486 Befunden (39,3 %) mindestens ein Inzidentalom dokumentiert. In 44 Befunden (9,1 %) wurden multiple Inzidentalome dokumentiert. Genauer waren es 41 Befunde (8,4 %) mit zwei und 3 Befunde (0,6 %) mit drei Inzidentalom-Beschreibungen. Die Ratio von dokumentierten Inzidentalomen zu durchgeführten PSMA-PET/CT-Scans betrug somit 0,49. Insgesamt waren 65 (27,2 %) der insgesamt 239 Inzidentalome durch die beurteilenden Nuklearmediziner/-innen nicht sicher benennbar und daher der Kategorie „suspekt bzw. abklärungsbedürftig“ zugeordnet. Das entspricht einer Ratio von suspekten Inzidentalomen zu durchgeführten PSMA-PET/CT-Scans von 0,13.

Durch die zweite Sichtung derjenigen Befunde, in denen Inzidentalome beschrieben wurden, zusammen mit den zugehörigen Bilddaten konnten 16 „suspekte“ Inzidentalome nun mit hoher Wahrscheinlichkeit einer Ätiologie zugeordnet werden. Diese zweite Sichtung geschah in Zusammenarbeit mit Prof. Verburg. Durch seine langjährige Erfahrung in der PSMA-PET/CT-Bildauswertung war diese weitere Eingrenzung der „suspekt“ bzw. „abklärungsbedürftig“ erscheinenden Inzidentalome möglich. Insgesamt wurden 5 Raumforderungen durch Prof. Verburg identifiziert als Metastasen des bekannten Prostatakarzinoms und somit im weiteren Verlauf nicht mehr als Inzidentalome gewertet. Weitere 11 Raumforderungen wurden aus unterschiedlichen

Gründen als unspezifisch (z.B. radiologische Artefakte, narbige Veränderungen) befunden und daher ebenfalls nicht mehr als Inzidentalome gewertet.

Nach zweiter Sichtung der Befunde blieben insgesamt 223 Inzidentalome übrig, wovon nun noch 49 (22%) der Kategorie „suspekt“ bzw. „abklärungsbedürftig“ zugehörten. Daraus ergibt sich eine Ratio dokumentierter Scans mit einem oder mehreren Inzidentalomen zu insgesamt durchgeführten Scans von 0,36. Berücksichtigt man nur die Scans mit suspekten Inzidentalomen, sind es 9,8% aller durchgeführten Scans.

Die Verteilung der Inzidentalome auf die verschiedenen Organe ist in Abbildung 3 veranschaulicht. In Tabelle 3 ist die Verteilung bildmorphologisch benennbarer versus unklarer bzw. suspekter Inzidentalome auf die verschiedenen Organe dargestellt.

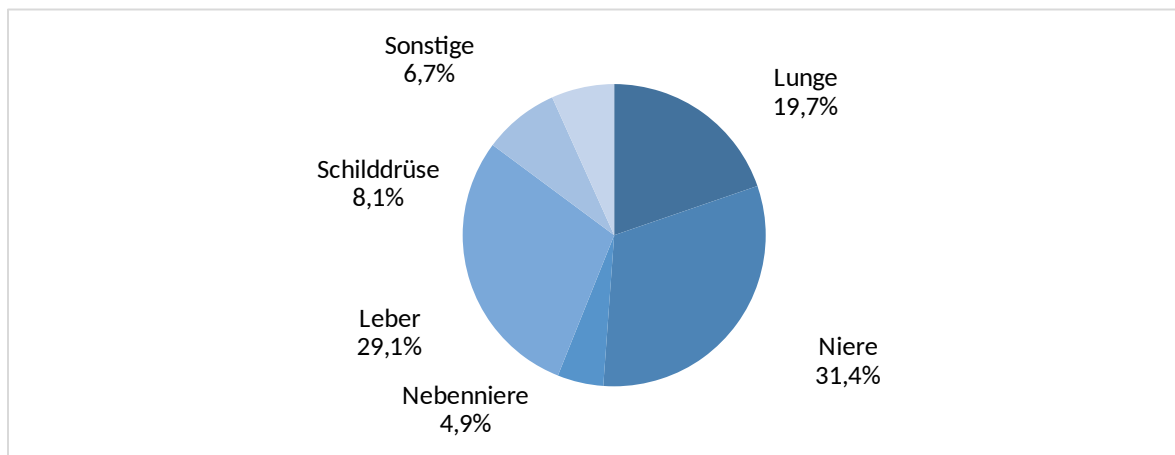


Abbildung 3: Inzidentalom-Verteilung auf verschiedene Organe (Zahlen nach zweiter Sichtung der Befunde und Bilddaten)

Tabelle 3: Inzidentalome in verschiedenen Organen aufgeteilt nach Ätiologie (Zahlen nach zweiter Sichtung der Befunde und Bilddaten)

	Lunge	Niere	Nebenniere	Leber	Schilddrüse	Sonstige	Gesamt
<i>Inzidentalome (gesamt)</i>	44	70	11	65	18	15	223
<i>Ätiologie bildmorphologisch geklärt</i>	18 (40,9%)	68 (97,1%)	9 (81,8%)	56 (86,2%)	14 (77,8%)	8 (53,3%)	174 (78,0%)
<i>Ätiologie unklar/ abklärungsbedürftig</i>	26 (59,1%)	2 (2,9%)	2 (18,2%)	9 (13,8%)	4 (22,2%)	7 (46,7%)	49 (22,0%)

Verschiedene Faktoren können möglicherweise die Detektionsrate von Inzidentalomen in der PSMA-PET/CT beeinflussen. Dazu gehört auch die Gabe von CT-Kontrastmittel: in den Kontrast-angehobenen CT wurde in 55 % der Fälle eine unerwartete Raumforderung detektiert, in den CT ohne KM waren es nur 40 %. Diese Diskrepanz war besonders deutlich in der Niere (ohne KM 9 %, mit KM 21 %) und etwas geringer auch in der Leber (ohne KM 11 %, mit KM 16 %). In der Lunge (ohne KM 14 %, mit KM 15 %) und Nebenniere (ohne KM 2 %, mit KM 2 %) waren kaum Unterschiede in der Detektionsrate. In der Schilddrüse war die Detektionsrate in der Kohorte ohne KM sogar geringfügig höher (ohne KM 5 %, mit KM 4 %). Der Chi-Quadrat-Test zur Überprüfung des Zusammenhangs zwischen Kontrastmittelgabe und Detektionsrate ergibt bei einem Signifikanzniveau von 0,95 keinen statistisch signifikanten Zusammenhang. Allerdings kann bei dieser Rechnung nur die relative Detektionsrate der einzelnen Organe berücksichtigt werden. Tatsächlich sind es aber vor allem die am häufigsten betroffenen Organe (62% aller detektierten Inzidentalome waren in der Niere oder Leber), bei denen der Unterschied besonders deutlich ist.

In Abhängigkeit vom Alter der untersuchten Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung konnte ebenfalls eine Korrelation der Detektionsrate mit steigendem Alter festgestellt werden. In der Altersgruppe der 50 bis 59 jährigen Männer wurden pro Patient im Durchschnitt 0,44 Inzidentalome festgestellt. Bei den 60 bis 69 Jährigen waren es 0,46 und bei den 70 bis 79 Jährigen 0,56 Inzidentalome pro Untersuchung. Die höchste Detektionsrate war bei den über 80-jährigen mit 0,67 Inzidentalomen pro durchgeführter PSMA-PET/CT. Demnach wäre bei einer Alterserhöhung von 10 Jahren mit einem Anstieg des absoluten Risikos um 8 % zu rechnen. Der Chi-Quadrat Test kann jedoch auch hier (bei einem Signifikanzniveau von 0,95) keine statistische Signifikanz nachweisen.

4.2.1 Niere

Die größte Anzahl detektierter Inzidentalome befand sich in den Nieren, 31,4 % aller unerwarteten Raumforderungen wurden hier entdeckt. Es handelte sich hierbei überwiegend um unkomplizierte zystische Raumforderungen (Bosniak I, II). Die Rate

sicher benennbarer, unkomplizierter Tumore war entsprechend hoch (97,1 %). Von insgesamt 68 detektierten unkomplizierten Nierenzysten war in 25 Fällen die rechte, in 18 Fällen die linke und in 25 Fällen beide Nieren betroffen.

In zwei Fällen (2,9 %) wurden abklärungsbedürftige Raumforderungen entdeckt. Es handelte sich in einem Fall um eine komplizierte randständig CT-Kontrastmittelaufnehmende Zyste (Bosniak IV) der rechten Niere. Im anderen Fall entdeckte man eine solide, 2 cm messende Raumforderung im linken Pararenalraum, ebenfalls mit randständiger CT-Kontrastmittelaufnahme. Hier bestand bildmorphologisch der Verdacht auf ein Nierenzellkarzinom, allerdings war in beiden Fällen keine Verlaufsdokumentation vorhanden.

4.2.2 Leber

Mit insgesamt 65 detektierten Inzidentalomen (bei 486 durchgeführten Untersuchungen), war die Leber das am zweithäufigsten betroffene Organ. 29,1 % aller unerwarteten Raumforderungen wurden in der Leber festgestellt. 56 (86,2 %) dieser Inzidentalome konnten durch die beurteilenden Nuklearmediziner/-innen sicher benannt werden. Hierzu gehörten 51 benigne, unkomplizierte Zysten (die somit eine Inzidenz von 10,5 % innerhalb der Studienpopulation aufwiesen) und 5 Hämangiome (bei 1 % aller Untersuchungen). 9 (13,8 %) Raumforderungen erschienen primär suspekt bzw. abklärungsbedürftig.

Die unklaren Leberherde waren zwischen 1,7 und 6 cm im Durchmesser, überwiegend hypodens, in 4 Fällen mit CT-Kontrastmittelanreicherung, alle PSMA-negativ. In 5 Fällen war keine Verlaufsdokumentation vorhanden. Eine Raumforderung wurde im nachfolgenden PSMA-PET/CT ein Jahr später aufgrund der fehlenden Größenzunahme und Erscheinung als Hämangiom eingeordnet. Zwei Scans zeigten multiple PSMA-negative Leberläsionen: bei dem einem Patienten handelte es sich um Lebermetastasen des bekannten Adenokarzinoms der Prostata (mittels Leberstanzbiopsie gesichert), bei dem anderen Patienten stellte man ein mäßig differenziertes Adenokarzinom der rechten Kolonflexur fest (intraoperativ pT3 pN2a (6/13) pM1a (HEP) L1 V0 Pn0 R0 (lokal)). Neben der in der PSMA-PET/CT aufgefallenen Lebermetastasierung konnte intraoperativ zudem eine Peritonealkarzinose gesichert werden.

Zuletzt war in einem Befund eine fokale PSMA-Tracerakkumulation in der Leber beschrieben, für die kein CT-morphologisches Korrelat identifiziert werden konnte. Diese wird in 4.3. *PSMA-positive Inzidentalome* besprochen.

4.2.3 Lunge

44 von 486 (9,1 %) PSMA-PET/CT Untersuchungen ergaben Inzidentalome in der Lunge. Die Rate abklärungsbedürftiger Läsionen war hier mit 59,1 % die höchste aller untersuchten Organe. Bei den 18 bildmorphologisch benennbaren Befunden handelte es sich überwiegend um postentzündliche Veränderungen bzw. Veränderungen narbigen Ursprungs (11) oder Granulome (7). Die übrigen 26 Raumforderungen in der Lunge erschienen suspekt bzw. abklärungsbedürftig. Hiervon zeigten insgesamt 7 Inzidentalome eine vermehrte Aufnahme des PSMA-Tracers, weshalb sie in 4.3 *PSMA-positive Inzidentalome* beschrieben werden.

Die 26 suspekten Inzidentalome unterschieden sich hinsichtlich ihrer Lokalisation und ihrer Größe. In 14 Fällen war die rechte Lunge betroffen, am häufigsten der rechte Oberlappen. In 6 Fällen war die linke Lunge betroffen. Ein disseminierter Befall beider Lungenflügel konnte in 6 weiteren Fällen nachgewiesen werden. Der Durchmesser variierte zwischen 0,3 cm und 7 cm, im Mittel war ein pulmonaler Rundherd 1,25 cm groß.

Die Nachuntersuchungen ergaben in 5 Fällen keine bildmorphologische Veränderung und in 4 Fällen sogar eine Größenregredienz der Raumforderungen. In einem Fall war hingegen eine deutliche Größenprogredienz innerhalb von 6 Monaten aufgefallen, es lagen jedoch keine weiteren Befunde zu dieser Raumforderung vor. Eine weitere PSMA PET/CT Untersuchung zeigte mehrere Rundherde im linken Unterlappen mit einem Durchmesser bis 1,5 cm und diskreter PSMA-Expression. Hier konnte mittels Biopsie ein hochdifferenziertes pulmonales Adenokarzinom nachgewiesen werden.

4.2.4 Schilddrüse

In der Schilddrüse waren 18 Inzidentalome aufgefallen (in 3,7% der insgesamt 486 PSMA-PET/CT Untersuchungen). Inzidentalome an der Schilddrüse machten 8,1 % aller detektierten Inzidentalome aus.

In 14 Fällen konnte anhand des CT-Bildes eine Struma nodosa oder Struma cystica festgestellt werden, in einigen Fällen einhergehend mit Verkalkungen.

Eine Untersuchung ergab eine 3,9 cm x 3,2 cm große, vom rechten Schilddrüsenlappen ausgehende Raumforderung mit Verkalkungen. Dieser hochverdächtige Tumor wurde am Universitätsklinikum Marburg nicht weiter abgeklärt. In den übrigen 3 Untersuchungen waren hochsuspekte ⁶⁸Ga-PSMA-anreichernde Läsionen der Schilddrüse aufgefallen. Diese werden in *4.3 PSMA-positive Inzidentalome* beschrieben.

4.2.5 Nebenniere

In 11 Untersuchungen fielen Inzidentalome der Nebenniere auf, sie machten 4,9 % aller detektierten Inzidentalome aus. Das Nebennierenadenom, also das Inzidentalom in der „klassischen“ Begriffsbedeutung wurde in 9 PSMA-PET/CT Untersuchungen erfasst. In 6 Fällen war die linke, in 2 Fällen die rechte Nebenniere betroffen. In einem Fall waren Adenome an beiden Nebennieren vorhanden. Die durchschnittliche Größe betrug 1,6 cm (0,8 bis 3,1cm). Ein Adenom zeigte eine geringe, am ehesten unspezifische Anreicherung des PSMA-Tracers.

Außerdem wurde eine suspekta 5,2 cm x 3,3 cm messende zystische Raumforderung mit randständigen Verkalkungen in der linken Nebennierenloge erfasst, hier war keine Nachuntersuchung dokumentiert.

Eine weitere Raumforderung der rechten Nebenniere mit einem Durchmesser von 1,3 cm und fokaler Tracerakkumulation (SUVmax 10) wird in *4.3 PSMA-positive Inzidentalome* besprochen.

4.2.6 Inzidentalome in anderen Organen

Insgesamt wurden 15 Inzidentalome (7,1 % aller unerwarteten Raumforderungen) in weiteren Organen entdeckt. Hierzu gehören der Knochen, die Meningen, das Pankreas, der Magen, die Milz, die Harnblase und das Weichteilgewebe.

Zu den benignen Zufallsbefunden gehören ein Enostom des vierten Brustwirbelkörpers, drei Weichteilläsionen (iliakal, dorsal an den Musculus trapezius angrenzend und dorsolateral der Harnblase a.e. Hämangiomen oder Lymphozelen entsprechend), drei Arachnoidalzysten sowie ein frontobasales Meningeom mit erhöhter Akkumulation des

PSMA-Tracers (SUVmax 18). Dieses wird genauer in *4.3 PSMA-positive Inzidentalome* beschrieben.

Neben diesen bildmorphologisch benignen Befunden waren auch 7 abklärungsbedürftige Inzidentalome beschrieben worden. In drei Fällen war die Milz betroffen, wobei zwei ohne dokumentierte Verlaufskontrolle verblieben und die Dritte zeigte gering erhöhte PSMA-Expression und wird daher in *4.3. PSMA-positive Inzidentalome* näher beschrieben. Ein Zweitkarzinom-verdächtiges Inzidentalom in der Harnblase verblieb ebenfalls ohne weitere Abklärung.

In einer PSMA-PET/CT waren bei einem 74-jährigen Patienten Zysten im Pankreaskopf und -schwanz bemerkt worden, laut Befund am ehesten vereinbar mit einer Intraductalen papillär-muzinösen Neoplasie (IPMN). In einer anschließend durchgeführten Feinnadelpunktion konnte eine Nebengang („branch duct“, BD-)IPMN ohne Kernatypien bestätigt werden, woraufhin der Tumor im Rahmen einer Whipple-OP entfernt wurde.

Zuletzt war auch am Magen eine Raumforderung festgestellt worden, die später einem Gastrointestinalen Stromatumor zugeordnet werden konnte. Diese wird aufgrund ihres leicht erhöhten PSMA-Tracer-Uptakes in *4.3 PSMA-positive Inzidentalome* beschrieben.

4.3 PSMA-positive Inzidentalome

Die 239 (nach erster Sichtung) in dieser Forschungsarbeit dokumentierten Inzidentalome lassen sich hinsichtlich ihres ⁶⁸Gallium-PSMA-Uptakes unterteilen in „PSMA-positiv“ bzw. „PSMA-negativ“. Insgesamt zeigten 22 (9,2 %) unerwartete Raumforderungen eine Mehranreicherung des Tracers, wobei 5 hiervon durch die zweite Sichtung der Befunde mit hoher Wahrscheinlichkeit als Metastasen des Prostatakarzinoms identifiziert werden konnten. Demnach wurden sie im weiteren Verlauf nicht als Inzidentalome gewertet und es blieben 17 (bei 3% aller durchgeführten Untersuchungen) PSMA-positive Inzidentalome übrig.

14 dieser 17 PSMA-positiven Inzidentalome waren primär eingestuft als „suspekt“ bzw. „abklärungsbedürftig“. Zu den übrigen 3 Inzidentalomen, die durch die befundenden Nuklearmediziner/-innen bildmorphologisch benigne eingestuft wurden, zählten ein Adenom der Nebenniere, sowie ein pulmonaler Rundherd. Beide zeigten eine eher unspezifisch erhöhte Traceranreicherung und keine CT-morphologischen

Malignitätskriterien. Außerdem entdeckte man ein frontobasales Meningeom mit einem SUVmax-Wert von 18, bei dem im Vergleich zur Voruntersuchung nahezu keine Veränderung der Tracerakkumulation festgestellt werden konnte (SUVmax in der Voruntersuchung: 19). Eine weitere Abklärung dieser drei Inzidentalome war aus Sicht der beurteilenden Nuklearmediziner/-innen nicht notwendig.

Von den 14 suspekt erscheinenden PSMA-positiven Raumforderungen befanden sich 7 in der Lunge. Die Anreicherung des PSMA-Tracers war in diesen Fällen eher niedrig; der höchste SUVmax Wert lag bei 6, der niedrigste bei 2.

Zu einer 0,3 cm messenden Läsion im linken Unterlappen mit einer nur geringen Mehranreicherung des PSMA-Tracers (SUVmax 2) konnte in nachfolgenden PSMA-PET/CT Untersuchungen keine bildmorphologische Veränderung des Tumors bei ebenfalls konstanten SUVmax Werten um 2 festgestellt werden. Aufgrund der Unveränderlichkeit des Befundes erfolgte daher keine weitere Abklärung.

In einer weiteren PSMA-PET/CT Untersuchung waren mehrere bilaterale Rundherde (bis 2 cm im Durchmesser) aufgefallen, von denen sich nur einer mit erhöhten SUVmax Werten bis 4 präsentierte, weshalb der Verdacht auf ein Zweitmalignom gestellt wurde. Nach einer im Verlauf durchgeführten Chemotherapie mit Docetaxel aufgrund anderweitig gesicherter Metastasierung des Prostatakarzinoms konnte allerdings eine Größenregredienz (bis 0,7 cm im Durchmesser) und Reduktion der PSMA-Tracer-Aufnahme auf physiologische Werte (SUVmax 1) beobachtet werden. Daher handelte es sich hier mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine nur gering PSMA-exprimierende pulmonale Metastasierung des bekannten Prostatakarzinoms.

Zuletzt waren in einer Untersuchung multiple intrapulmonale Herdläsionen mit diskreter PSMA-Expression aufgefallen. Die darauffolgende Biopsie ergab ein kribiform wachsendes Adenokarzinom, morphologisch und biochemisch passend zu einer Lungenmetastase des Prostatakarzinoms. Bei einer anderen Untersuchung mit sehr ähnlicher Morphologie in der PSMA-PET/CT konnte hingegen bioptisch ein pulmonales Adenokarzinom diagnostiziert werden (Näheres siehe 4.2.3 *Lunge*)

Drei weitere PSMA-exprimierende Raumforderungen wurden in der Schilddrüse detektiert. Bei auffälligen Befunden wird hier im Anschluss häufig ein Ultraschall angefertigt und mit dem Befund aus der PSMA-PET/CT Untersuchung abgeglichen. In zwei Untersuchungen waren jeweils eine fokal vermehrte PSMA-Expression (SUVmax 8

bzw. 9) im rechten Schilddrüsenlappen aufgefallen. Zu einer dieser Untersuchungen waren im korrelierenden Ultraschall-Befund außerdem mehrere intrathyroidale Herdläsionen bis 1,6 cm beschrieben worden. Beide Befunde erschienen hochverdächtig, konnten aber aufgrund fehlender Dokumentation im ORBIS-System nicht geklärt werden. Ein weiteres Inzidentalom befand sich isthmusnah, in Form einer fokal vermehrten Tracerakkumulation ohne sicheres CT-morphologisches Korrelat. Sonographisch waren hier ubiquitäre, echoarme Läsionen bei insgesamt mäßig vergrößerter Schilddrüse aufgefallen. Zudem stellte man eine Vergrößerung der zervikalen Lymphknoten fest. Aufgrund dieser Befunde erfolgte zeitnah eine operative Sanierung der Schilddrüse, woraufhin ein papilläres Schilddrüsenkarzinom mit Metastasierung in die zervikalen Lymphknoten festgestellt wurde.

Ein weiteres PSMA-positives Inzidentalom war in der Leber aufgefallen. Hier waren subkapsulär SUVmax Werte von 16 bei gleichzeitig fehlendem CT-morphologischem Korrelat gemessen worden. Daraufhin war ein Ultraschall des Abdomens erfolgt, bei der mehrere dysontogenetische Zysten (bis 3 cm) bei ansonsten homogenem Lebergewebe entdeckt und für die PSMA-Anreicherung verantwortlich gemacht worden.

In der Nebenniere wurde ebenfalls eine PSMA-exprimierende noduläre Läsion entdeckt. Sie zeigte eine fokale Tracerakkumulation von SUVmax=10, bei einem Durchmesser von 1,3 cm. Da die Nebenniere ein eher seltener Metastasierungsort für ein Prostatakarzinom darstellt, erschien diese Raumforderung zunächst suspekt. In der Follow-Up-PSMA-PET/CT ein Jahr später war dieses Inzidentalom allerdings nicht mehr beschrieben worden. Aufgrund der in diesem Zeitraum erfolgten Hormon-Chemotherapie ist davon auszugehen, dass es sich bei der Raumforderung um Metastasen des Prostatakarzinoms gehandelt hatte.

Auch in der Milz wurden in einer PSMA-PET/CT Untersuchung mehrere hypodense Läsionen festgestellt, einhergehend ohne eindeutig fokale aber vermehrte Tracerakkumulation (SUVmax=6). In einer nachfolgenden PSMA-PET/CT 4 Monate später waren die Läsionen in ihrer Ausdehnung unverändert, bei minimal erhöhtem Uptake des PSMA-Tracers. Eine weitere Abklärung war allerdings nicht dokumentiert.

Zuletzt ergab die Auswertung einer anderen PSMA-PET/CT eine 2,3 cm x 2,2 cm große Weichteilformation an der großen Magenkurvatur mit einer leicht erhöhten Tracerakkumulation von SUVmax=6. Hier wurde der dringende Verdacht auf einen

Gastrointestinalen Stromatumor gestellt. In einer darauffolgenden Tumorkonferenz wurde der Fall vorgestellt und eine Abklärung vor weiterer therapeutischer Planung veranlasst. Diese erfolgte nicht am Universitätsklinikum Marburg, daher liegen keine weiteren Ergebnisse hierzu vor.

4.4 Follow-Up suspekter Inzidentalome

Die Einstufung eines Inzidentaloms als suspekt, bzw. abklärungsbedürftig erfolgt auf Grundlage der Einschätzung der beurteilenden Nuklearmediziner/-innen. 10 % (49) aller ausgewerteten Befunde enthielten eine Empfehlung zur Abklärung bzw. zur Nachkontrolle einer neu entdeckten Raumforderung.

Im Rahmen dieser Studie wurde allerdings nur auf Daten des krankenhauseigenen Dokumentationssystems ORBIS zurückgegriffen. Daher konnte nur das Follow-Up von Patienten, die am Universitätsklinikum Marburg nachuntersucht wurden, nachvollzogen werden. Zu Nachuntersuchungen an anderen medizinischen Einrichtungen fehlen sämtliche Daten.

Insgesamt waren es 23 Patienten, deren Follow-Up anhand der im ORBIS System gespeicherten Daten nachvollziehbar war. 12 Patienten erhielten ein oder mehrere Follow-Up PSMA-PET/CT, 11 Inzidentalome wurden mithilfe anderer Untersuchungen (u.a. Sonographie, CT, Biopsie) klassifiziert.

Eine eindeutige Charakterisierung konnte bei insgesamt 7 Inzidentalomen anhand einer histopathologischen Untersuchung erfolgen. Die übrigen 17 Inzidentalome waren Raumforderungen in der Lunge (13), Leber (2), Nebenniere (1) und Milz (1), bei denen Verlaufskontrollen mithilfe von PSMA-PET/CT, CT oder Sonographie durchgeführt wurden.

Die übrigen 26 Inzidentalome wurden entweder anderswo oder, entgegen der Empfehlungen der beurteilenden Nuklearmediziner/-innen, gar nicht weiter kontrolliert bzw. charakterisiert. Dies entspricht 53 % aller abklärungsbedürftiger Befunde in dieser Studie. Der Hauptgrund für das Fehlen dieser Befunde liegt höchstwahrscheinlich darin begründet, dass viele Patienten für ihre PSMA-PET/CT-Untersuchung weite Anfahrtswege haben, da es nur wenige Kliniken in Deutschland gibt, die diese

Bildgebung anbieten. Entsprechende Nachuntersuchungen werden dann häufig in näher gelegenen Einrichtungen wahrgenommen.

5 Diskussion

Die rasant steigende Nachfrage nach bildgebender Diagnostik, gekoppelt mit den verbesserten technischen Möglichkeiten, hat zu einem starken Anstieg der Zufallsbefunde in der Medizin geführt. Die Entscheidung, ob eine weitere Abklärung der unerwarteten Zufallsbefunde notwendig und sinnvoll ist, verunsichert viele Untersucher. Diese Verunsicherung ist das Resultat fehlender Handlungsrichtlinien, im Sinne von allgemeingültigen Leitlinien und Handlungsempfehlungen.

Die PSMA-PET/CT ist eine recht neue nuklearmedizinische Untersuchung. Das Auftreten von Inzidentalomen und deren klinische Relevanz ist bislang wenig erforscht. In den letzten Jahren sammeln sich zudem Case Reports zu PSMA-exprimierenden Raumforderungen, die keine Verbindung zur Grunderkrankung Prostatakarzinom aufwiesen. Diese PSMA-positiven Inzidentalome sind selten und deren Ursache bisher wenig untersucht.

Diese Arbeit hat nun Daten zur Inzidenz, Charakterisierung und klinischen Relevanz von Zufallsbefunden in der PSMA-PET/CT zusammengetragen, um den Umgang damit zu vereinfachen und zu vereinheitlichen. Die klinische Signifikanz einzelner Befunde und mögliche Zusammenhänge werden hier weiter diskutiert.

5.1 Limitationen beim Follow-Up

Alle Daten zu durchgeführten PSMA-PET/CT und Follow-Up Untersuchungen suspekter Inzidentalome in dieser Studie stammten aus der ORBIS Datenbank des Universitätsklinikums Marburg. Wie in *4.4 Follow up suspekter Inzidentalome* beschrieben, sind viele Patienten für ihre Nachfolge-Untersuchungen allerdings zu

anderen Einrichtungen gewechselt, wodurch insgesamt 53 % der suspekten Inzidentalome in dieser Arbeit nicht weiter verfolgt werden konnten. Hierin bestand die größte Limitation bei der Auswertung der gesammelten Daten. Viele interessante Zufallsbefunde konnten nicht abschließend geklärt werden.

5.2 Die ermittelte Inzidenz unter Berücksichtigung der Studienparameter

In unserem Patientenkollektiv lag die Wahrscheinlichkeit für mindestens einen unerwarteten Zufallsbefund pro durchgeführter PSMA-PET/CT Untersuchung bei 39,3%. In 9,1% der Untersuchungen traten sogar multiple Inzidentalome auf.

Von insgesamt 223 Zufallsbefunden veranlassten 49 die beurteilenden Nuklearmediziner/-innen eine weitere Abklärung zu empfehlen. Dies entspricht (bei 486 durchgeführten PSMA-PET/CT) einem Risiko für einen abklärungsbedürftigen Zufallsbefund von 10 %. Diese Zahlen beziehen sich auf die Ergebnisse nach zweiter Sichtung der Befunde durch einen erfahrenen Nuklearmediziner, wodurch bereits 16 zuvor suspekt eingestufte Inzidentalome einer Entität zugeordnet werden konnten. Beobachtungen von Siström et al. zeigten, dass die Erfahrung des beurteilenden Arztes/der beurteilenden Ärztin in hohem Maß mit der Detektionshäufigkeit von Zufallsbefunden korreliert. (Siström CL, 2009) Der Anteil abklärungsbedürftiger Zufallsbefunde ist in der Regel im Bereich des Thorax, vor allem in der Lunge, am höchsten. Das konnte auch in unserer Studie bestätigt werden (vgl. *Tabelle 3*: 59,1% aller Zufallsbefunde in der Lunge suspekt). In der Literatur variiert die Inzidenz abklärungsbedürftiger Zufallsbefunde jedoch erheblich, in 11 verschiedenen Studien zu Screening-Thorax-CT wurden Inzidenzen zwischen 3 % und 41,5 % ermittelt. (Jacobs PCA, 2008). Für diese erhebliche Spannbreite wurde in erster Linie die variable Bereitschaft, eine Follow-Up Untersuchung anzuordnen, verantwortlich gemacht.

Berücksichtigt man, dass in unserer Studie (PSMA-PET/CT)-Aufnahmen des gesamten Körpers beurteilt wurden, wäre mit einer entsprechend hohen Inzidenz zu rechnen. Tatsächlich befinden wir uns mit einem Risiko (für mindestens einen Zufallsbefund pro PSMA-PET/CT) von 39 % bzw. für einen *abklärungsbedürftigen* Zufallsbefund von 10 % (PSMA-positive und -negative Inzidentalome) eher im unteren Rahmen.

Verschiedene Faktoren beeinflussen die beobachtete Inzidenz unerwarteter Zufallsbefunde. Hierzu gehören neben den Merkmalen des Patientenkollektivs auch die

technischen Eigenschaften der CT, die wesentlich die Bildqualität beeinflussen. Weiterhin variieren die Definition bzw. die genauen Kriterien eines inzidental Befundes von Studie zu Studie, was zu einer schlechten Vergleichbarkeit beiträgt. Ein wichtiger Unterschied bei der Definition eines Inzidentaloms in dieser PSMA-PET/CT Studie verglichen mit Studien, die sich mit anderen bildgebenden Verfahren befassen, besteht darin, dass hier aufgrund der Fragestellung (Staging bzw. Metastasensuche PCa) grundsätzlich alle PCa-metastasensuspekte Raumforderungen als Inzidentalome ausgeschlossen wurden.

Aus diesen Gründen finden sich in der Literatur häufig sehr variable Angaben zur Häufigkeit von Inzidentalomen in verschiedenen Organen. Im Folgenden werden die wichtigsten Einflussfaktoren auf die in dieser Studie ermittelte Inzidenz erläutert.

5.2.1 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv dieser retrospektiven Studie bestand ausschließlich aus männlichen Patienten. In einer groß angelegten radiologischen Studie von Orme et al. wurde eine gleiche Chance für einen Zufallsbefund in einer bildgebenden Untersuchung (MRT, CT, Ultraschall, PET/CT) bei Männern und Frauen festgestellt (Odds Ratio 1,0). (Orme NM, 2010) Es finden sich allerdings auch gegenteilige Studien, die suggerieren, dass die Prävalenz bei Frauen im Allgemeinen höher sein könnte als bei männlichen Patienten. Eine Studie von Barrett et al. mit über 3000 Patienten ergab ein Odds Ratio von 1,38 (95 % CI: 1,16 – 1,65) für ein erhöhtes Risiko beim weiblichen Geschlecht. (Barrett TW, 2009)

Des Weiteren beobachteten Orme et al. in ihrer Studie ein gehäuftes Auftreten von Inzidentalomen mit steigendem Alter der Patienten (Odds Ratio 1,5 pro Lebensdekade Altersunterschied). (Orme NM, 2010) Diese Beobachtung konnte in dieser Studie bestätigt werden, hier war die Odds Ratio im Vergleich zu circa 10 Jahre jüngeren Patienten im Durchschnitt 1,16. Die Odds Ratio eines 80- bis 92-jährigen Patienten im Vergleich zu einem Patienten im Alter zwischen 50 und 59 Jahren betrug 1,5. Auf Grundlage des Chi-Quadrat-Tests ist diese Differenz jedoch nicht statistisch signifikant. Der geringer ausgeprägte Unterschied in dieser Studie verglichen mit derjenigen von Orme et al. (Orme NM, 2010) liegt vermutlich auch an der geringeren Altersspanne unseres Patientenkollektivs (Vgl. Orme et al.: 3-97 Jahre, hier: 50-92 Jahre). Da

Prostatakarzinome gehäuft im hohen Lebensalter auftreten, war das Durchschnittsalter unseres Patientenkollektivs mit 70 Jahren recht hoch. Dementsprechend war insgesamt mit einer höheren Rate an Inzidentalomen zu rechnen.

5.2.2 Qualität des CT-Bildes

Ausschlaggebend für die Inzidenz detektierter Inzidentalome ist auch die Qualität des CT Bildes. Sie verbessert die Möglichkeiten eine Raumforderung zu detektieren, insbesondere kleine Tumore und solche, die nur schlecht vom umgebenden Gewebe abzugrenzen sind. Gleichzeitig kann eine gute Bildqualität dabei helfen, die Ätiologie einer Raumforderung festzustellen.

Die CT-Untersuchung bei der (PSMA-)PET/CT kann allein zum Zweck der Streu- und Schwächungskorrektur (AC) und einer groben anatomischen Lokalisation durchgeführt werden, man bezeichnet sie dann als „low-dose“ bzw. „Niedrigdosis-CT“ (d.h. mit geringem Röhrenstrom und evtl. niedriger Röhrenspannung). Hierbei wird die Strahlenbelastung für den Patienten möglichst gering gehalten. Dass die CT-Komponente in der PET/CT selbst bei nicht-kontrastverstärkten „low dose“ CT-Aufnahmen entscheidende, klinisch relevante Inzidentalome aufzeigen kann, konnten Osman et al. (Osman MM, 2005) demonstrieren. Dennoch ist davon auszugehen, dass die Inzidenz von Zufallsbefunden hier deutlich geringer ist.

Die PSMA-PET/CT Aufnahmen in dieser Studie wurden stattdessen als diagnostische CT durchgeführt. Bei 82 % der Untersuchungen wurde außerdem eine kontrastverstärkte CT-Aufnahme angefertigt. Die Verwendung von CT-Kontrastmittel ging mit einem Anstieg detektierter Inzidentalome pro Patient von 0,4 auf 0,55 einher, was sich im Chi-Quadrat-Test jedoch nicht als statistisch signifikant erwies.

5.4 Klinische Relevanz und Management von Inzidentalomen

5.4.1 Inzidentalome in der Lunge

In vielen Fällen sind Inzidentalome in der Lunge benigne. Es handelt sich hierbei überwiegend um postentzündliche Veränderungen bzw. Veränderungen narbigen Ursprungs oder Granulome. In dieser Studie waren 41 % der Raumforderungen bereits

PSMA-PET/CT-morphologisch als benigne eingestuft worden. Allerdings ist die Bereitschaft, eine unklare Lungenveränderung hinzunehmen, im Vergleich zu anderen Organen gering. Zum Vergleich waren es in der Niere 97,1 % bzw. in der Leber 86,2 % aller Inzidentalome, die bereits PSMA-PET/CT-morphologisch als benigne eingestuft wurden. Trotz des sehr häufigen Auftretens benigner Lungenveränderungen, werden vergleichsweise wenige Befunde ohne weiteres Follow-Up hingenommen. Grund dafür ist, insbesondere bei Patienten mit vorbekanntem Prostatakarzinom, das Risiko einer übersehenen pulmonalen Metastasierung. In einer Autopsiestudie von Bubendorf et al. waren etwa 35 % aller Prostatakarzinome hämatogen metastasiert, davon wiederum 46 % in die Lunge. (Bubendorf, 2000) Auch weil ein signifikanter Teil der Metastasen PSMA-negativ in der PSMA-PET/CT erscheint, wird die Mehrheit der Lungeninzidentalome zur Sicherheit im Verlauf radiologisch kontrolliert oder biopsiert.

Das genaue Management von Lungenrundherden, die bei der CT-Untersuchung entdeckt werden, wird durch die Fleischner Kriterien (MacMahon H, 2005) (Naidich DP, 2013) geregelt. Die Vorgaben dieser weit verbreiteten Managementempfehlung sind in *Tabelle 1: Managementempfehlungen zu häufigen zufällig entdeckten Raumforderungen in Schnittbilduntersuchungen* zusammengefasst. Es ist zu erwähnen, dass die Handlungsempfehlungen der Fleischner Society genau genommen nur eingeschränkt anwendbar sind im Rahmen der PSMA-PET/CT, da die Empfehlungen nur für Patienten ohne bekanntes Malignom (mit Möglichkeit der pulmonalen Metastasierung) entwickelt wurden. Da wir aber im Normalfall von einer PSMA-Anreicherung bei Metastasen eines Prostatakarzinoms ausgehen und die Managementempfehlung nur bei PSMA-negativen Raumforderungen eingesetzt wird, ist die Verwendung dennoch sinnvoll. Zur vereinfachten Anwendung gibt es einen online Risiko-Kalkulator (Herder GJ, 2005).

Die Empfehlungen der beurteilenden Nuklearmediziner/-innen am Universitätsklinikum Marburg waren in den meisten Fällen auf die Handlungsempfehlung der Fleischner Society abgestimmt, häufig angepasst an das jeweilige Risikoprofil des Patienten (hohes Risiko z.B. bei hohem Alter und Rauchern) und der Erscheinung der Raumforderung im CT-Bild (hohes Risiko u.a. bei unscharfem Randsaum oder Lokalisation im oberen Lungenlappen (Anderson IJ, 2018)). Obwohl die Leitlinie oft als Maßstab genutzt wird um über ein weiteres Follow-Up zu entscheiden, war in unserer Studie eine Tendenz zur häufigeren/ früheren Abklärung erkennbar. Dies ist möglicherweise zurückzuführen auf das Sicherheitsbedürfnis der befundenden Untersucher, insbesondere da bei Patienten mit

PCa mit PSMA-negativen Metastasen gerechnet werden muss. In der Regel wurde statt einer isolierten CT-Kontrolle des Befundes eine PSMA-PET/CT im vorgeschlagenen Zeitraum durchgeführt.

Von den zunächst suspekt eingestuften Veränderungen wurden 14 (54 %) am Universitätsklinikum Marburg abgeklärt, nur 2 (14 %) Befunden konnte tatsächlich eine maligne Entstehungsursache bestätigt werden. Eine weitere war aufgrund einer Größenprogredienz und Erscheinung im CT-Bild hoch suspekt, allerdings nicht abschließend charakterisiert worden.

Die beiden sicher identifizierten malignen Zufallsbefunde in der Lunge waren ein pulmonales Adenokarzinom, sowie multiple nur sehr gering PSMA-anreichernde (SUVmax 4) Metastasen des bekannten Prostatakarzinoms. Insgesamt stellten sich in dieser Studie 4 Inzidentalome im Verlauf als PSMA-negative PCa Metastasen heraus, das entspricht etwa 6 % aller suspekten Inzidentalome.

5.4.2 Inzidentalome in der Leber

Prostatakarzinome metastasieren nicht selten in die Leber (25 % der hämatogenen Metastasierung, hämatogene Metastasierung wiederum bei 35 % der Patienten (Bubendorf, 2000)). Leberveränderungen, die außerdem PSMA-positiv sind, werden daher in der Regel ohne weitere Abklärung als Prostatakarzinom-Metastasen identifiziert. Ein Fall in dieser Studie zeigt jedoch exemplarisch, dass auch PSMA-positive Leberinzidentalome keinen unzweifelhaften Rückschluss auf die zugrundeliegende Entität zulassen: Eine Leberläsion mit vermehrter PSMA-Anreicherung (SUVmax 16) war aufgrund fehlenden CT-morphologischen Korrelates als abklärungsbedürftig eingestuft worden. Bei der sonographischen Abklärung wurden anschließend multiple dysontogenetische Zysten (bis 3 cm) festgestellt, die für die Mehranreicherung des PSMA-Tracers verantwortlich gemacht wurden. Dieser Fall bestätigt, dass insbesondere bei begründetem Verdacht eine histologische Sicherung der Ergebnisse der PSMA-PET/CT sinnvoll sein kann.

Die häufigste Ursache für eine Raumforderung der Leber in dieser Studie waren benigne bzw. unkompliziert erscheinende Zysten. Insgesamt waren 51 Patienten betroffen, was einer Inzidenz von 10,5 % während des Untersuchungszeitraums von 5 Jahren entspricht. Benigne zystische Leberläsionen ohne klinische Symptomatik gehen meist auf

Hämatome (Von-Meyenburg-Komplexe) oder einfache kongenitale Leberzysten zurück. (Fergusson J, 2012)

Weiterhin wurden 6 Hämangiome detektiert, davon konnte eines erst im Follow-Up-PSMA-PET/CT charakterisiert werden. Hepatische Hämangiome sollen mit einer Prävalenz von 3 % - 20 % in der Bevölkerung die häufigsten benignen Tumore der Leber darstellen. (Fergusson J, 2012) In dieser Studie war nur etwa bei 1 % aller Untersuchungen ein Hämangiom festgestellt worden. Der Grund für diese niedrige ermittelte Häufigkeit verglichen mit dem hohen Vorkommen in der allgemeinen Bevölkerung hängt mit dem geschlechterspezifischen Auftreten von Hämangiomen (Männer:Frauen; 1:6 (Fergusson J, 2012)) zusammen. Hepatische Hämangiome sind benigne Läsionen, die in der Regel keine Symptome verursachen und keine Behandlung benötigen.

Bei einem Patienten waren multiple PSMA-negative Leberläsionen aufgefallen, weshalb der Verdacht auf ein Zweitkarzinom entstand. Die darauffolgende Leberstanzbiopsie erbrachte jedoch die Bestätigung, dass es sich bei den Läsionen um Lebermetastasen des bekannten Adenokarzinoms der Prostata handelte. In einer Studie konnte nachgewiesen werden, dass ein signifikanter Anteil der PCa-Metastasen keine erhöhte PSMA-Expression zeigt: von insgesamt 51 immunhistochemisch analysierten Proben waren 8 PSMA-negativ. (Mannweiler S, 2008)

Ein weiterer Patient zeigte CT-morphologisch ähnliche Veränderungen in der Leber. Hier erhärtete sich durch weiterführende Diagnostik die Diagnose eines Kolonkarzinoms der rechten Kolonflexur. Intraoperativ konnte der Befund schließlich histologisch gesichert werden: Mäßig differenziertes Adenokarzinom G2 pT3 pN2a (6/13) pM1a (HEP) L1 V0 Pn0 R0 (lokal). Die wegweisenden Leberläsionen bestätigten sich als Lebermetastasierung des Colon-Ca, außerdem wurde eine Peritonealkarzinose gesichert.

Die Charakterisierung von Leberinzidentalomen gelingt in über 90 % der Fälle non-invasiv. Am besten eignet sich hierfür das CEUS (contrast enhanced ultrasound) oder die MRT. (Dietrich CF, 2012) In dieser Studie konnte das Follow-Up von insgesamt vier Leberinzidentalomen festgehalten werden. In einem Fall gelang die Charakterisierung mittels Sonographie, bei einem weiteren Patienten wurde die Diagnose in der MRT gestellt und anschließend durch eine intraoperative Biopsie gesichert und ein weiteres Inzidentalom wurde primär biopsiert.

Das Follow-Up der suspekten Leberinzidentalome in dieser Studie konnte leider nur teilweise nachvollzogen werden. Zu 4 hypodensen Raumforderungen, die alle im Durchmesser größer als 1,5 cm waren (1,7 cm bis 6 cm) und CT-morphologisch suspekt erschienen, war kein weiteres Follow-Up dokumentiert worden. Gemäß der Managementempfehlung des American College of Radiology (Berland LL, 2014) wäre hier, unter Berücksichtigung der „high risk“-Risikogruppe, eine Biopsie indiziert gewesen. Eine weitere 3 cm messende Raumforderung zeigte CT-KM-Anreicherung, je nach Morphologie wäre hier eine CT/MRT-Verlaufskontrolle in 6 Monaten, eine Abklärung mittels MRT oder Biopsie angeraten gewesen. (Berland LL, 2014)

5.4.3 Inzidentalome in der Niere

Die CT mit i.v.-Applikation jodhaltiger Kontrastmittel ist die Bildgebung der Wahl zur Darstellung von Nierentumoren. Die Bosniak-Klassifikation (siehe *Tabelle 1: Managementempfehlungen zu häufigen zufällig entdeckten Raumforderungen in Schnittbilduntersuchungen*) dient sowohl der Charakterisierung von zystischen Nierentumoren, als auch der Festlegung des weiteren Procedere. Die Kategorien Bosniak I und II beinhalten benigne Zysten, von denen kein Malignitätsrisiko ausgeht und die daher keine Kontrollen erfordern. Gruppe IIF subsummiert diejenigen Zysten, die radiologische Nachkontrollen benötigen, während Bosniak III und IV Zysten einen hohen Malignitätsverdacht (50 %) aufweisen und daher operativ entfernt werden sollten. (El-Mokadem I, 2014)

Die Inzidenz von unkomplizierten Nierenzysten (Bosniak I und II) ist hoch und nimmt mit steigendem Alter deutlich zu. Bei Patienten über 50 Jahren liegt die Inzidenz in der CT laut einer Studie von Tada et al. bei mindestens 27 %. (Tada S, 1983) In unserer retrospektiven Studie waren es 14 % der Untersuchungen, bei denen Bosniak I/II Zysten detektiert wurden. Berücksichtigt man, dass einige Patienten mehrere PSMA-PET/CT Untersuchungen im Untersuchungszeitraum erhielten, waren es 17 % (kumulative Inzidenz) der Patienten, bei denen im Verlauf der 5 Jahre Nierenzysten festgestellt wurden.

Neben unkomplizierten zystischen Raumforderungen, wurden in dieser Studie auch zwei malignitätsverdächtige Tumore an den Nieren festgestellt. Hiermit waren weniger als 3 % der Niereninzidentalome in dieser Studie malignitätsverdächtig. Eine war klassifiziert

worden als Bosniak IV Zyste, gemäß aktueller Studien einhergehend mit einer Malignitätswahrscheinlichkeit von über 90 %. (El-Mokadem I, 2014) Die zweite war ein solider, 2 cm messender Tumor im linken Pararenalraum mit randständiger Kontrastmittelaufnahme. Im dazugehörigen Befund wurde der dringende Verdacht auf ein Nierenzellkarzinom gestellt. Zu beiden Inzidentalomen war am Universitätsklinikum Marburg keine weitere Abklärung erfolgt, die Wahrscheinlichkeit eines zugrundeliegenden Nierenzellkarzinoms oder eines anderen malignen Tumors ist jedoch sehr hoch. Entgegen den Ergebnissen von Thibaut et al., die eine PSMA-Expression auf den Gefäßendothelien von 88% aller untersuchten Nierenzellkarzinome nachweisen konnten, war hier jedoch keine erhöhte Tracerakkumulation festzustellen. (AL, 2020)

5.4.4 Inzidentalome in der Nebenniere

Auf insgesamt 9 PSMA-PET/CT Bildern wurde ein mutmaßliches Nebennierenadenom entdeckt, das entspricht etwa 2,3 % der untersuchten Patienten. In autoptischen Untersuchungen liegt die Prävalenz einer klinisch stummen Raumforderung der Nebenniere bei etwa 2 % (Ergebnisse schwanken zwischen 1 % und 8,7 %), wobei die Häufigkeit im Alter deutlich zunimmt. Die Mehrheit dieser Raumforderungen machen Adenome aus, von denen wiederum die meisten hormonell inaktiv sind. (Terzolo M, 2011) Eine weitere autoptische Studie konnte belegen, dass überhaupt nur 1,2 % der Nebennierenadenome mit klinischen Symptomen einhergingen, diese waren zudem alle größer als 5 cm. (Herrera MF, 1991)

Wird ein Inzidentalom an der Nebenniere entdeckt, gilt es, eine autonome Hormonproduktion auszuschließen. Die European Society of Endocrinology empfiehlt hierzu neben einer gezielten Anamnese auch eine gründliche körperliche Untersuchung auf Zeichen eines möglichen Hormonüberschusses. Außerdem wird allen Patienten ein 1 mg-Dexamethason-Hemmtest und eine Metanephrin-Bestimmung angeraten. Nur bei begründetem Verdacht wird darüber hinaus eine Bestimmung des Renin/Aldosteron-Quotienten zum Ausschluss eines primären Hyperaldosteronismus bzw. Bestimmung der Sexualhormone bei Verdacht auf einen Testosteron-produzierenden Tumor empfohlen. (Fassnacht M, 2016)

In dieser Studie hatte nur eine Raumforderung an der Nebenniere einen Durchmesser größer als 3,1 cm. Raumforderungen, die weniger als 4 cm im Durchmesser messen und

eine homogene Beschaffenheit in der CT aufweisen, benötigen (nach Ausschluss einer autonomen Hormonproduktion) in der Regel kein weiteres Follow-Up. Bei größeren Tumoren wird eine CT- oder MRT-basierte Reevaluation nach 6-12 Monaten oder eine operative Sanierung empfohlen. (Fassnacht M, 2016) Die einzige auffällig große Veränderung an der Nebenniere in unserer Studienpopulation war eine 5,2 cm x 3,3 cm messende zystische Formation mit randständigen Verkalkungen. Eine daraufhin veranlasste Ultraschall-Untersuchung erbrachte aufgrund schlechter Darstellbarkeit der Nebenniere keine zusätzlichen Informationen. Eine orientierende Untersuchung des Hormonhaushalts sowie ein endoskopischer Ultraschall mit Punktion des Tumors war angeraten worden, jedoch waren keine weiteren Untersuchungen verzeichnet.

Neben dieser war eine weitere malignitätsverdächtige Veränderung an der linken Nebenniere eines Patienten aufgefallen. Es handelte sich um eine 1,3 cm messende noduläre Läsion mit PSMA-Tracer Uptake (SUV_{max}=10). Prostatakarzinome metastasieren eher selten in die Nebenniere, sie macht nur etwa 13 % der hämatogenen Metastasierung aus. (Bubendorf, 2000) Da bei dem Patienten außerdem keine anderweitige Metastasierung nachgewiesen werden konnte, war der Verdacht auf eine andere Ursache für die PSMA-positive Raumforderung entstanden. Im Verlauf konnte eine deutliche Remission verzeichnet werden, sodass die Raumforderung sowie die Mehranreicherung des Tracers in der PSMA-PET/CT 12 Monate später nicht mehr nachweisbar waren. Ein Zusammenhang mit der in diesem Zeitraum stattgefundenen systemischen Therapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms ist wahrscheinlich, sodass es sich in Retrospektive wohl um Metastasen des PCa in der Nebenniere gehandelt haben muss.

5.4.5 Inzidentalome in der Schilddrüse

Auf etwa 16 % der CT-Scans können Knoten oder andere Veränderungen der Schilddrüse gefunden werden. In der CT wird allerdings im Vergleich zur Sonographie häufig die Anzahl der Knoten unterschätzt. Zudem basieren Handlungsempfehlungen im Umgang mit zufällig entdeckten Schilddrüsenläsionen auf der Morphologie im Ultraschallbild, weshalb bei Auffälligkeiten im CT-Bild stets eine Ultraschalluntersuchung folgen sollte. (Frank L, 2012)

Der Großteil der Zufallsbefunde in der Schilddrüse ist asymptomatisch und bedarf keiner Therapie. Etwa 85 % der Schilddrüsenknoten sind funktionell inaktiv, nur in maximal 3 - 5 % der Fälle liegt ein Karzinom vor. Die weiterführende Diagnostik dient vorrangig dem Zweck, funktionelle Schilddrüsenautonomien und Malignome auszuschließen. Die Abklärung eines neu aufgefallenen Schilddrüsenknotens > 1 cm sollte neben einer gezielten Anamneseerhebung eine klinische Untersuchung, Laboruntersuchung (TSH, ggfs. fT3, fT4, Calcitonin, TAK, TRAK, Anti-TPO-AK), bildgebende Verfahren (v.a. Sonographie, Szintigraphie) und ggfs. Feinnadelpunktionszytologie beinhalten. (Ladurner R, 2019) In der Differentialdiagnostik eines Schilddrüsenknotens bei euthyreoten Patienten gilt es neben einer multinodulären Struma auch follikuläre Adenome, Thyreoiditiden, einfache Zysten und Karzinome zu berücksichtigen. Hierbei ist die Malignitätswahrscheinlichkeit erhöht bei Patienten < 35 Jahren bzw. > 70 Jahren, einer Größe von > 2,5 cm, einer stattgehabten Bestrahlung der Halsregion im Kindes/ -Jugendalter, familiärer Belastung, vergrößerten zervikalen Lymphknoten, sowie möglicherweise auch bei männlichem Geschlecht. (Frank L, 2012)

Beschreibungen von PSMA-positiven Inzidentalomen in der Schilddrüse finden sich zunehmend in der Literatur. In einer systematischen Auswertung sammelten Bertagna et al. sämtliche bis 2018 dokumentierten Beschreibungen PSMA-positiver Inzidentalome in der Schilddrüse. Von insgesamt 23 erfassten PSMA-exprimierenden Läsionen waren 6 maligne (5 primäre Schilddrüsenkarzinome, eine Metastase eines Nierenzellkarzinoms), eine entsprach einer follikulären Läsion unklarer Dignität und die übrigen 16 waren benigne. (Bertagna F, 2019) Eine PSMA-Expression in der Schilddrüse konnte also mit einer erhöhten Malignitätswahrscheinlichkeit in Verbindung gebracht werden.

Eine andere prospektive Studie von Moore et al. untersuchte immunhistochemisch verschiedene histologische Präparate aus gesundem Schilddrüsengewebe, benignen Schilddrüsenknoten, Schilddrüsenkarzinomen (11 papilläre SD-Ca, 9 follikuläre SD-Ca, 6 Radioiod-refraktäre SD-Ca, 5 anaplastische SD-Ca), sowie aus 9 Fern- und 12 Lymphknotenmetastasen auf die Expression von CD31 und PSMA. CD31 gilt als vaskulär-endothelialer Marker und wurde untersucht, um einen Zusammenhang zwischen einer Neovaskularisierung und der Expression von PSMA festzustellen. Insbesondere bei papillären, follikulären und Radiojod-refraktären SD-Karzinomen konnte eine signifikant erhöhte PSMA-Expression festgestellt werden. Gesundes SD-Gewebe zeigte hingegen keine erhöhte Expression. Außerdem war die Anreicherung des PSMA-Tracers in erster

Linie auf den Endothelien neu gebildeter Blutgefäße beobachtet worden. (Moore M, 2017)

Auch in unserer Studie wurden drei ⁶⁸Ga-PSMA-anreichernde Raumforderungen in der Schilddrüse entdeckt. Während zwei davon am Universitätsklinikum Marburg nicht weiter verfolgt wurden, konnte bei dem dritten Patienten ein papilläres Schilddrüsenkarzinom mit Metastasierung in die zervikalen Lymphknoten festgestellt werden. Diese Beobachtung gliedert sich in die Erkenntnisse von Betagna et al. und Moore et al. ein. Zusammenfassend sollte also eine PSMA-Anreicherung in der Schilddrüse stets hinsichtlich des Vorliegens eines Schilddrüsenkarzinoms abgeklärt werden. Welche therapeutische Relevanz sich nun daraus ergibt, wird in *5.4 PSMA als therapeutisches Target* diskutiert. Daneben ist auch eine Anwendung im diagnostischen Bereich vorstellbar. Ein Einsatz als Diagnostikum zur nicht-invasiven differentialdiagnostischen Abklärung kalter Schilddrüsenknoten in der Schilddrüsenszintigraphie sollte diskutiert werden. Die Idee ist, hierdurch invasive Diagnostik, meist in Form einer Schilddrüsenpunktion, die mit einem erhöhten Risiko für den Patienten einhergeht und zudem häufig wenig detektionssicher ist, zu vermeiden.

5.4.6 relevante Inzidentalome in anderen Organen

Neben den häufig betroffenen Organen Lunge, Niere, Nebenniere, Leber und Schilddrüse war in unserer Studie außerdem ein erwähnenswertes Inzidentalom im Pankreas aufgefallen. Hier waren multiple Zysten in Pankreaskopf und -schwanz im CT-Bild bemerkt worden. Autopsiestudien zeigen eine hohe Inzidenz zystischer Pankreasläsionen von bis zu 25 %, von denen wiederum etwa 5 % neoplastisch sind. (Grützmann R, 2011) Mittels Feinnadelpunktion war bei unserem Patienten eine Nebengang(„branch duct“, BD-)IPMN ohne Kernatypien diagnostiziert worden. Es handelt sich hierbei um einen Muzin-produzierenden, papillär differenzierten Tumor der Bauchspeicheldrüse. Die Aufteilung in Haupt- und Nebengangtyp erfolgt aufgrund des höheren malignen Potentials der Hauptgang IPMN. Die Nebengang-IPMN entwickelt sich in 6 – 46 %, die Hauptgang-IPMN in 57 – 92 % der Fälle zu einem Pankreaskarzinom. (Tanaka M, 2006) Die Diagnose einer IPMN ermöglicht eine kurative chirurgische Therapie eines ansonsten im Verlauf aggressiven und meist nicht mehr heilbaren Tumors. In unserem Fall war die IPMN zeitnah im Rahmen einer Whipple-OP entfernt worden.

Neben dieser Karzinom-Vorstufe im Pankreas war auch im Magen eine suspektere Raumforderung detektiert worden, die zudem eine leicht erhöhte PSMA-Expression zeigte (SUV_{max}=6). Eine Absiedelung des bekannten PCa war aufgrund der sonst spärlichen Metastasierung und des untypischen Metastasierungsortes fragwürdig. Aufgrund des Wissens um eine PSMA-Expression anderer solider Tumore war der Verdacht auf einen Gastrointestinalen Stromatumor gestellt worden. In der Literatur war zuvor bereits in zwei Fällen ein GIST inzidentell durch eine erhöhte PSMA-Expression in der PSMA-PET/CT aufgefallen. (Vaz S, 2018) (Noto B, 2017) Leider lagen zu diesem Inzidentalom am Universitätsklinikum Marburg keine weiteren Befunde vor, sodass nicht abschließend geklärt werden konnte, ob es sich tatsächlich um einen GIST gehandelt hat. Dennoch reiht sich diese Entdeckung vermutlich ein in die Serie von Case Reports, die ähnliche Befunde in der PSMA-PET/CT schildern. Eine aussagekräftige und quantitative Überprüfung der PSMA-Expression von Gastrointestinalen Stromatumoren existiert bisher nicht.

Ein weiteres Inzidentalom mit auffällig erhöhter PSMA-Expression war im Gehirn erfasst worden. Hier war eine rundlich-ovaläre, hyperdense Raumforderung im linken Frontallappen mit breitbasigem Durakontakt aufgefallen. In der PSMA-PET/CT 12 Monate später war die Raumforderung nicht gewachsen und zeigte einen leichten Rückgang der Tracerakkumulation (SUV_{max}=19, 12 Monate später SUV_{max}=15). Bildmorphologisch war bei dem Patienten ein Meningeom diagnostiziert worden. Auch hierzu finden sich in der Literatur multiple Case Reports, die PSMA-anreichernde Meningeome beschreiben. (Haemels M, 2020) (Bilgin R, 2016) Insbesondere hier ist Vorsicht bei der Beurteilung geboten, da hohe Verwechslungsgefahr mit zerebralen PCa-Metastasen besteht.

5.5 PSMA als therapeutisches Target

Die systematische Erfassung und Auswertung PSMA-exprimierender Inzidentalome soll Nuklearmedizinern bei der Beurteilung von Läsionen in der PSMA-PET/CT helfen. Das Wissen um solche Zufallsbefunde, die keinen Zusammenhang mit dem bekannten Prostatakarzinom aufweisen, kann entscheidend zur Beurteilung beitragen. Darüber hinaus ist die Erforschung dieser Thematik auch in Hinblick auf neue Therapiemöglichkeiten interessant. Während PSMA als Target in der Therapie des

Prostatakarzinoms bereits eine große Rolle spielt, findet es in der Therapie anderer solider Tumore bisher keine klinische Anwendung.

Die Erforschung von PSMA als Target einer anti-angiogenetischen Therapie erscheint jedoch sehr vielversprechend. In Phase-I-Studien wurde bereits die Eignung und Verträglichkeit von ^{111}In -J591 als therapeutischer Antikörper untersucht. Der monoklonale Antikörper J591, gekoppelt an das radioaktive Isotop Indium 111, bindet spezifisch an das PSMA der tumoreigenen Gefäße. Interessanterweise konnte nachgewiesen werden, dass der zirkulierende Antikörper dabei nicht an diejenigen PSMA-Rezeptoren bindet, die physiologisch in der Prostata, der Niere, dem Dünndarm oder anderen Geweben exprimiert werden. Vermutet wird, dass die Rezeptoren dort jenseits der epithelialen Tight-Junctions, vorkommen und daher nicht von der Blutzirkulation aus angesteuert werden können. Diese Eigenschaft macht PSMA als anti-neovaskuläres Target einzigartig. Getestet wurde der Einsatz von ^{111}In -J591 an Patienten mit verschiedenen metastasierten soliden Tumoren, darunter Nieren-, Blasen-, Kolon-, Mamma- und Pankreaskarzinome. Bei guter Verträglichkeit wurde vor allem bei Metastasen in Lunge (72 %) und Lymphknoten (57 %) ein gezieltes Targeting der tumorösen Gefäße bewiesen. (Milowski MI, 2016)

In einer frühen Studie von Hrkach et al. war schon die Wirkung einer Therapie solider Tumore mit Docetaxel-gekoppeltem PSMA-Tracer an Mäusen, Ratten und Primaten untersucht worden. Hierbei konnte eine signifikant gesteigerte Tumorsuppression bzw. -reduktion (bei einer zudem geringeren Gesamtdosis) gegenüber einer einfachen systemischen Docetaxel-Therapie, ohne gekoppeltem Tracer, nachgewiesen werden. (Hrkach J, 2012) Gegenstand zukünftiger Forschung bleibt die Erprobung verschiedener zytotoxischen Agenzien/Radioisotope gekoppelt an J591 sowie die Erfassung der optimalen therapeutischen Dosis am Menschen.

5.6 Zusammenfassung und Ausblick

In dieser retrospektiven Studie konnten wir mit Daten von insgesamt 392 Patienten über einen Zeitraum von 5 Jahren eine Übersicht über das Auftreten von Zufallsbefunden in der Prostataspezifischen-Membranantigen-Positronenemissionstomographie/ Computertomographie erstellen. Erstmals wurde in dieser Studie die Häufigkeit von Prostataspezifischen-Membranantigen-positiven und -negativen Inzidentalomen in dieser nuklearmedizinischen Bildgebung untersucht. Unsere Ergebnisse zeigen, dass bei 10 % der Untersuchungen mit dem Auftreten eines abklärungsbedürftigen Zufallsbefundes gerechnet werden muss.

Das Ziel dieser Forschungsarbeit war es, die Inzidenz und die klinische Relevanz zufällig entdeckter Raumforderungen in der Prostataspezifischen-Membranantigen-Positronenemissionstomographie/ Computertomographie zu evaluieren. Im Einzelnen sollte die Inzidenz sogenannter Inzidentalome in verschiedenen Organen, der Anteil abklärungsbedürftiger Inzidentalome sowie der Anteil ⁶⁸Gallium-Prostataspezifisches-Membranantigen-positiver Inzidentalome und die Detektion von Zweitmalignomen untersucht werden. Die Daten aus dieser Studie sollen dazu beitragen, den Umgang mit Inzidentalomen zukünftig zu standardisieren und zu verbessern.

Insgesamt wurden in dieser Arbeit 486 Untersuchungen an 392 Patienten im Zeitraum zwischen Januar 2014 und Januar 2019 ausgewertet. Auffällige Befunde wurden

zusammen mit den zugehörigen Bilddaten anschließend mit einem erfahrenen Nuklearmediziner ein zweites Mal gesichtet. Bei der Auswertung der detektierten Zufallsbefunde wurde unterschieden zwischen Inzidentalomen, die bildmorphologisch sicher benigne identifiziert werden konnten (ohne klinische Relevanz) und Inzidentalomen, die suspekt bzw. abklärungsbedürftig erschienen. Insgesamt konnten 223 Inzidentalome festgestellt werden, wobei am häufigsten die Niere (31,4 %), Leber (29,1 %) und Lunge (19,7 %) betroffen waren, gefolgt von Schilddrüse (8,1 %) und Nebenniere (4,9 %). Faktoren wie der Einsatz von CT-Kontrastmittel und ein steigendes Alter der Patienten konnten mit einer deutlich höheren Detektionsrate in Verbindung gebracht werden.

Der Anteil abklärungsbedürftiger Inzidentalome schwankte abhängig vom betroffenen Organ zwischen 59,1 % (Lunge) und 2,9 % (Niere) und lag insgesamt bei 22 % (49 von 223 Inzidentalomen). In 16 Fällen konnte eine radiologische oder sonographische Kontrolle verzeichnet werden und in 7 Fällen war anhand histopathologischer Untersuchungen sogar eine eindeutige Charakterisierung erfolgt. Zu den gesicherten Prostataspezifisches-Membranantigen-negativen Zufallsbefunden in dieser Studie zählen ein Kolonkarzinom mit Lebermetastasierung, ein pulmonales Adenokarzinom sowie eine intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie des Pankreas. Ohne endgültige Sicherung des Verdachtes konnten außerdem ein Nierenzellkarzinom, eine Bosniak IV Zyste, 5 metastasensuspikte Raumforderungen in der Leber sowie malignitätsverdächtige Raumforderungen in der Lunge, Schilddrüse, Nebenniere, Milz und Harnblase dokumentiert werden.

Darüber hinaus konnten in dieser Studie auch 17 Inzidentalome mit Anreicherung des ⁶⁸Gallium-Prostataspezifisches-Membranantigen-Tracers festgestellt werden. Am häufigsten war die Lunge betroffen. In vielen Fällen war allerdings kein klinisch relevantes Ergebnis ermittelt worden, da Raumforderungen häufig nicht am Universitätsklinikum Marburg nachuntersucht wurden oder sich im Verlauf als Metastasen des bekannten Prostatakarzinoms erwiesen. Zwei benigne Inzidentalome, ein frontobasales Meningeom und mehrere dysontogenetische Zysten in der Leber zeigten eine signifikante Traceranreicherung. Zu den malignen Prostataspezifisches-Membranantigen-positiven Zufallsbefunden gehörten ein papilläres Schilddrüsenkarzinom (neben zwei weiteren ähnlichen Befunden ohne abschließende

Charakterisierung) und ein Gastrointestinaler Stromatumor, der allerdings nicht abschließend bestätigt werden konnte.

Die größte Limitation dieser Arbeit bestand darin, dass ausschließlich Daten zu Follow-Up Untersuchungen am Universitätsklinikum Marburg ausgewertet wurden, wodurch Ergebnisse zu 53 % der suspekten Inzidentalome fehlten.

Für zukünftige Forschung wäre interessant, bestimmte Malignome, insbesondere Schilddrüsenkarzinome, Nierenzellkarzinome und andere solide Tumore, gezielt auf die Expression des Prostataspezifischen Membranantigens zu untersuchen. So könnte der Einsatz der Prostataspezifischen-Membranantigen-Positronenemissionstomographie/ Computertomographie auch zur Metastasensuche bei anderen Tumoren diskutiert werden. Die Wertigkeit im Vergleich zur Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie/Computertomographie müsste dann überprüft werden. Darüber hinaus wird auch die Erforschung des Prostataspezifischen-Membranantigens als Target in der anti-angiogenetischen Therapie Gegenstand zukünftiger Forschungen sein.

5.7 Summary

Due to the limited scientific data of unexpected findings (incidentalomas) in prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography, it was our objective to analyse scan results regarding the incidence und clinical relevance of incidental findings to contribute to the improvement of clinical management.

In a retrospective approach we reviewed medical records of 392 patients undergoing a prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography scan over a period of five years between January 2014 and January 2019 at university hospital Marburg. All 486 scan results were searched for incidental findings, which were then classified in terms of expected dignity: benign or unclear/ suspicious. To determine the entity, all incidental findings were reviewed with a specialist for nuclear medicine and information on follow-up examinations, including follow-up-imaging and histopathology was gathered.

After reviewing all incidental findings with a specialist for nuclear medicine we identified 223 incidental findings in 486 prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography-scans, of which 49 (22%) were classified as suspicious. Most frequently affected were the kidneys (31,4%), liver (29,1%) and lung

(19,7%), followed by the thyroid (8,1%) and adrenal gland (4,9%). The use of computed tomography contrast agent and rising patient age were associated with significantly higher detection rates. The most common benign findings were uncomplicated kidney cysts (Bosniak I and II), liver cysts, post-inflammatory nodules and granulomas of the lung, thyroid goiter and adrenal gland adenomas.

Suspicious incidental findings were found in 10 % of scans. The rate of suspicious incidental findings varied depending on the affected organ between 59,1% in the lung and 2,9% in the kidneys. In 16 cases there was a radiological or sonographic follow-up, in 7 cases the tumor was histopathologically characterized. The histopathologically secured prostate-specific membrane antigen -negative findings included a colon carcinoma with liver metastasis, a pulmonary adenocarcinoma and an intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas.

In total 17 findings in this study showed ⁶⁸gallium- prostate-specific membrane antigen -uptake. Mostly affected was the lung. Benign findings with significant tracer uptake include a frontobasal meningioma and several dysontogenetic cysts. Furthermore we detected a papillary thyroid cancer (as well as two similar findings without final histological characterization) and a gastrointestinal stromal tumor (without final histopathological result).

The greatest limitation in our study was being restricted to follow-up data only provided by university hospital Marburg, as a result of which 53% of suspicious incidentalomas could not be characterized.

6 Abkürzungsverzeichnis

¹¹¹ In	Indium-111
¹⁸ F	18-Fluor
⁶⁸ Ga	⁶⁸ Gallium
⁶⁸ Ge	⁶⁸ Germanium
AC	Attenuation Correction
AK	Antikörper
Ca	Karzinom
CD31	Cluster of Differentiation31
CEUS	contrast enhanced ultrasound
CT	Computertomographie
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
DOTA	1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure
FDG	Fluordesoxyglucose
FNH	Fokale Noduläre Hyperplasie
ft3	freies Trijodthyronin
ft4	freies Thyroxin
GIST	Gastrointestinaler Stromatumor
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
HU / HE	Hounsfield Units / Hounsfield Einheiten
i.v.	intravenös
IPMN	Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie des Pankreas
KM	Kontrastmittel
mGluR3	metabotroper Glutamat-Rezeptor-3

MRT	Magnetresonanztomographie
NAAG	N-Acetyl-L-Aspartyl-L-Glutamat
NAALADase	N-Acetyl-L-Aspartyl-L-Glutamatpeptidase
PASH	pseudoangiomatöse Stromahyperplasie
PCa	Prostatakarzinom
PET/CT	Positronenemissionstomographie/Computertomographie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches-Membranantigen
PSMA-PET/CT	Prostata-spezifisches-Membranantigen- Positronenemissionstomographie/Computertomographie
ROI	Region of Interest
SD	Schilddrüse
SUV	Standardized Uptake Value
TAK	Thyreoglobulin-Antikörper
TPO	Thyreoidale Peroxidase
TRAK	Thyreotropin-Rezeptor-Autoantikörper
TSH	Thyreoid-stimulierendes Hormon
UICC	Union International Contre le Cancer
ZNS	Zentrales Nervensystem

7 Literaturverzeichnis

Thibaut, A. PSMA im klarzelligen Nierenzellkarzinom : eine neue Option zur Detektion von Metastasen [Artikel] // Publikationen der Universität des Saarlandes. - 2020. - DOI: 10.22028/D291-33986.

Anderson IJ, Davis AM Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images [Artikel]. - 2018. - 21 : Bd. 320. - S. 2260-2261. - DOI: 10.1001/jama.2018.16336.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms [Artikel]. - 2019. - 5.1. - S. 22-54.

Ardies P, Gykiere P, Gothals L, De Mey J, De Geeter D, Everaert H PSMA Uptake in Mediastinal Sarcoidosis [Artikel] // Clinical Nuclear Medicine. - 2017. - 4 : Bd. 42. - S. 303-305. - DOI: 10.1097/RLU.0000000000001543.

Arshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the 68Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer [Artikel] // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. - 2014. - Bd. 42. - S. 197-209.

Artigas C, Alexiou J, Garcia C, Wimann Z, Otte F-x, Gil T, et al. Paget bone disease demonstrated on 68Ga-PSMA ligand PET/CT [Artikel] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. - 2015. - 1 : Bd. 43. - S. 195-196. - DOI: 10.1007/s00259-015-3236-x.

Barrett TW, Schierling M, Zhou C, Colfax JD, Russ S, Conatser P, et al. Prevalence of incidental findings in trauma patients detected by computed tomography imaging [Artikel] // The American Journal of Emergency Medicine. - 2009. - 4 : Bd. 27. - S. 428-435. - DOI: 10.1016/j.ajem.2008.03.025.

Benešová M, Schäfer M, Bauder-Wüst 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 [Artikel] // The Journal of Nuclear Medicine. - 2015. - 6 : Bd. 56. - S. 914-920. - DOI: 10.2967/jnumed.114.147413.

Berland LL, Silverman SG, Megibow AJ, Mayo-Smith WW ACR Members' Response to JACR White Paper on the Management of Incidental Abdominal CT Findings

[Artikel] // Journal of the American College of Radiology. - 2014. - 1 : Bd. 11. - S. 30-35. - DOI: 10.1016/j.jacr.2013.06.002.

Bertagna F, Domenico A, Giovanella L, Bonacina M, Rexhep D, Giubbini R, et al. 68Ga-PSMA PET thyroid incidentalomas [Artikel] // Hormones. - 2019. - 2 : Bd. 18. - S. 145-149. - DOI: 10.1007/s42000-019-00106-8.

Bilgin R, Ergül N, Cermik TF Incidental Meningioma Mimicking Metastasis of Prostate Adenocarcinoma in 68Ga-Labeled PSMA Ligand PET/CT. [Artikel] // Clinical Nuclear Medicine. - 2016. - 12 : Bd. 41. - S. 956-958. - DOI: 10.1097/rlu.0000000000001406.

Blazak JK, Thomas P Paget Disease: A Potential Pitfall in PSMA PET for Prostate Cancer. [Artikel] // Clinical Nuclear Medicine. - 2016. - 9 : Bd. 41. - S. 699-700. - DOI: 10.1097/rlu.0000000000001296.

Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: An autopsy study of 1,589 patients [Artikel] // Human Pathology. - 2000. - 5 : Bd. 31. - S. 578-583. - DOI: 10.1053/hp.2000.6698.

Budäus L, Leyh-Bannurah S-R, Salomon G, Michl U, Heinzer H, Huland H, et al. Initial Experience of 68Ga-PSMA PET/CT Imaging in High-risk Prostate Cancer Patients Prior to Radical Prostatectomy [Artikel] // European Urology. - 2016. - 3 : Bd. 69. - S. 393-396. - DOI: 10.1016/j.eururo.2015.06.010.

Chang SS Overview of Prostate-Specific Membrane Antigen [Artikel] // Rev Urol. - 2004. - 10 : Bd. 6. - S. 13-18.

Cohen JH, Kristal AR, Stanford JL Fruit and Vegetable Intakes and Prostate Cancer Risk [Artikel] // Journal of the National Cancer Institute. - 2000. - 1 : Bd. 92. - S. 61-68. - DOI: 10.1093/jnci/92.1.61.

De Coster L, Sciot R, Everaerts W, Gheysens O, Verscuren R, Deroose CM, et al. Fibrous dysplasia mimicking bone metastasis on 68GA-PSMA PET/MRI [Artikel] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. - 2017. - 9 : Bd. 44. - S. 1607-1608. - DOI: 10.1007/s00259-017-3712-6.

Demirci E, Ocak M, Kabasakal L, Decristoforo C, Talat Z, Halac M, et al. 68Ga-PSMA PET/CT imaging of metastatic clear cell renal cell carcinoma [Artikel] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. - 2014. - 7 : Bd. 41. - S. 1461-1462. - DOI: 10.1007/s00259-014-2766-y.

Derlin T, Weiberg D, Sohns JM Multitracer Molecular Imaging of Paget Disease Targeting Bone Remodeling, Fatty Acid Metabolism, and PSMA Expression on PET/CT. [Artikel] // *Clinical Nuclear Medicine*. - 2016. - 12 : Bd. 41. - S. 991-992. - DOI: 10.1097/rlu.0000000000001413.

Dietrich CF, Jansen C Der zufällig entdeckte Leberrundherd [Artikel] // *Dtsch med Wochenschr*. - 2012. - 41 : Bd. 137. - S. 2099-2116. - DOI: 10.1055/s-0032-1305302.

El-Mokadem I, Budak M, Pillai S, Lang S, Doull R, Goodman C, et al. Progression, interobserver agreement, and malignancy rate in complex renal cysts (\geq Bosniak category IIF) [Artikel] // *Urologic Oncology*. - 2014. - 1 : Bd. 32. - S. 24.e21-24.e27. - DOI: 10.1016/j.urolonc.2012.08.018.

Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors [Artikel] // *European Journal of Endocrinology*. - 2016. - 2 : Bd. 175. - S. G1-G34. - DOI: 10.1530/EJE-16-0467.

Fergusson J Investigation and management of hepatic incidentalomas [Artikel]. - 2012. - 12 : Bd. 27. - S. 1772-1782. - DOI: doi.org/10.1111/j.1440-1746.2012.07236.x.

Frank L, Quint LE Chest CT incidentalomas: thyroid lesions, enlarged mediastinal lymph nodes, and lung nodules [Artikel] // *Cancer Imaging*. - 2012. - 1 : Bd. 12. - S. 41-48. - DOI: 10.1102/1470-7330.2012.0006.

Ghosh A, Heston WDW Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer [Artikel] // *Journal of Cellular Biochemistry*. - 2003. - 3 : Bd. 91. - S. 528-539. - DOI: 10.1002/jcb.10661.

Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, Midthin DE, Naidich DP, et al. Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, et al.; American College of Chest Physicians. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition) [Artikel] // *Chest Journal*. - 3 : Bd. 132. - S. 108-130. - DOI: 10.1378/chest.07-1353.

Grützmann R, Post S, Saeger HD, Niedergethmann M Intraduktale papillär-muzinöse Neoplasie des Pankreas Aktueller Stand von Diagnostik, Therapie und Prognose [Artikel] // *Dtsch Arztebl*. - 2011. - 46 : Bd. 108. - S. 788-794. - DOI: 10.3238/arztebl.2011.0788.

Grillenberger A Computertomographie: Einführung in ein modernes bildgebendes Verfahren [Buch]. - [s.l.] : Facultas.wuv, 2012. - 2 : S. 44-57.

Gupta M, Choudhury PS, Gupta G, Gandhi J Metastasis in urothelial carcinoma mimicking prostate cancer metastasis in Ga-68 prostate-specific membrane antigen positron emission tomography-computed tomography in a case of synchronous malignancy [Artikel]. - 2016. - 3 : Bd. 31. - S. 222-224. - DOI: 10.4103/0972-3919.183615.

Gykiere P, Goethals L, Everaert H Healing Sacral Fracture Masquerading as Metastatic Bone Disease on a 68Ga-PSMA PET/CT. [Artikel] // Clinical Nuclear Medicine. - 2016. - 7 : Bd. 41. - S. 346-347. - DOI: 10.1097/rlu.0000000000001222.

Haemels M, Jentjens S, Cleeren F, Sciot R, Lambert J, Van Laere K, et al. All that glitters is not prostate cancer: incidental finding of PSMA-avid meningioma [Artikel] // Hell J Nucl Med. - 2020. - 1 : Bd. 23. - S. 79-80.

Hardenberg J, Büsing K.-A., Nuhn P, Ritter M Die Rolle des PSMA-PET/CT bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom [Artikel] // Der Urologe. - 2017. - 11 : Bd. 56. - S. 1410-1416. - DOI: 10.1007/s00120-017-0513-2.

Hellwig D, Moosbauer J, Eilles C Ga-68-PSMA-PET/CT bei Prostatakarzinom [Artikel] // Aktuel Urol. - [s.l.] : Georg Thieme Verlag KG Stuttgart, 2014. - 6 : Bd. 45. - S. 457-463. - DOI: 10.1055/s-0034-1395529.

Herder GJ, van Tinteren H, Golding RP, Kostense PJ, Comans EF, Smit EF, et al. Clinical prediction model to characterize pulmonary nodules: validation and added value of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography [Online]. - Okt. 2005. - Dez. 2020. - http://www.nucmed.com/nucmed/SPN_Risk_Calculator.aspx.

Hermann HJ Nuklearmedizin [Buch]. - [s.l.] : Urban & Fischer Verlag, 2004. - Bd. 5 : S. 53-55.

Hermann RM, Djannatian M, Czech N, Nitsche M Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT: False-Positive Results due to Sarcoidosis [Artikel] // Case Rep Oncol. - 2016. - 2 : Bd. 9. - S. 457-463. - DOI: 10.1159/000447688.

Herrera MF, Grant CS, van Heerden JA, Sheedy PF, Ilstrup DM Incidentally discovered adrenal tumors: an institutional perspective [Artikel] // Surgery. - 1991. - 6 : Bd. 110. - S. 1014-1021.

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 ^{68}Ga -PSMA positron emission tomography/computerized tomography [Artikel] // *The Prostate*. - 2015. - 16 : Bd. 75. - S. 1934-1940. - DOI: 10.1002/pros.23091.

Hrkach J, Von Hoff D, Mukkaram Ali M, Andrianova E, Auer J Campbell T, et al. Preclinical Development and Clinical Translation of a PSMA-Targeted Docetaxel Nanoparticle with a Differentiated Pharmacological Profile [Artikel] // *Science Translational Medicine*. - 2012. - 128 : Bd. 4. - S. 128-139. - DOI: 10.1126/scitranslmed.3003651 .

Huber J, Brogsitter C, Kotzerke J, Hoelscher T, Baumann M, Fröhner M, Wirth M Prostatakarzinom: Palliative Therapie [Artikel] // *Die Urologie*. - 2016. - S. 1363-1383. - DOI: 10.1007/978-3-642-39940-4_144.

Isbarn H, Boccon-Gibod L, Carroll PR, Montorsi F, Schulman C, Smith MR, et al. Androgen Deprivation Therapy for the Treatment of Prostate Cancer: Consider Both Benefits and Risks [Artikel] // *European Urology*. - 2009. - 1 : Bd. 55. - S. 62-75. - DOI: 10.1016/j.eururo.2008.10.008.

Jacobs PCA, Mali W, Grobbee DE, van der Graaf Y Prevalence of Incidental Findings in Computed Tomographic Screening of the Chest: A Systematic Review [Artikel] // *Journal of Computer Assisted Tomography*. - 2008. - 2 : Bd. 32. - S. 214-221. - DOI: 10.1097/RCT.0b013e3181585ff2.

Jain TK, Jois AGS, Kumar S, Singh SK, Kumar R, Mittal BR Incidental detection of tracer avidity in meningioma in ^{68}Ga -PSMA PET/CT during initial staging for prostate cancer [Artikel] // *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. - 2017. - 2 : Bd. 36. - S. 133-134. - DOI: 10.1016/j.remn.2016.10.005.

Jansen BHE, Kramer GM, Cysouw MCF, Yaqub MM, Keizer Bd, Lavalaye J, et al. Healthy Tissue Uptake of ^{68}Ga -Prostate-Specific Membrane Antigen, ^{18}F -DCFPyL, ^{18}F -Fluoromethylcholine, and ^{18}F -Dihydrotestosterone [Artikel] // *J Nucl Med*. - 2019. - 8 : Bd. 60. - S. 1111-1117. - DOI: 10.2967/jnumed.118.222505.

Kanthan G, Coyle L, Kneebone A, Schembri G, Hsiao E Follicular Lymphoma Showing Avid Uptake on ^{68}Ga PSMA-HBED-CC PET/CT [Artikel] // *Clinical Nuclear Medicine*. - 2016. - 6 : Bd. 41. - S. 500-5001. - DOI: 10.1097/RLU.0000000000001169.

Kanthan GL, Izard MA, Emmett L, Hsiao E, Schembri GP Schwannoma Showing Avid Uptake on 68Ga-PSMA-HBED-CC PET/CT. [Artikel] // Clinical Nuclear Medicine. - 2016. - 9 : Bd. 41. - S. 703-704. - DOI: 10.1097/rlu.0000000000001281.

Kobe C, Maintz D, Fischer T, Drzezga A, Chang DH Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT in Splenic Sarcoidosis. [Artikel] // Clinical Nuclear Medicine. - 2015. - 11 : Bd. 40. - S. 897-898. - DOI: 10.1097/rlu.0000000000000827.

Ladurner R, Hallfeldt K, Angele M, Werner J, Reincke M, Spitzweg C, et al. Zufallsbefund Schilddrüsenknoten: Wie geht es nun weiter? [Artikel] // MMW-Fortschritte der Medizin. - 2019. - Bd. 161. - S. 38-43. - DOI: 10.1007/s15006-019-0406-y.

Lawhn-Heath C, Flavell R, Glastonbury C, Hope T, Behr S Incidental Detection of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma on 68Ga-PSMA-11 PET/CT [Artikel] // Clinical Nuclear Medicine. - 2017. - 4 : Bd. 42. - S. 218-220. - DOI: 10.1097/RLU.0000000000001569.

MacMahon H, Austin JHM, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Nadich DP, et al. Guidelines for Management of Small Pulmonary Nodules Detected on CT Scans: A Statement from the Fleischner Society [Artikel] // Radiology. - 2005. - 2 : Bd. 237. - S. 395-400. - DOI: 10.1148/radiol.2372041887.

Mannweiler S, Amersdorfer P, Trajanoski S, Terrett J, King D, Mehes G, et al. Heterogeneity of Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Expression in Prostate Carcinoma with Distant Metastasis [Artikel] // Pathology & Oncology Research. - 2008. - Bd. 15. - S. 167-172. - DOI: 10.1007/s12253-008-9104-2.

Meisinger C, Ittermann T, Wallaschofski H, Heier M, Below H, Kramer A, et al. Geographic variations in the frequency of thyroid disorders and thyroid peroxidase antibodies in persons without former thyroid disease within Germany [Artikel] // European Journal of Endocrinology. - 2012. - 3 : Bd. 167. - S. 363-371. - DOI: 10.1530/EJE-12-0111.

Millor M, Bartolomé P, Pons MJ, Bastarrika G, Beloqui Ó, Cano D, et al. Whole-body computed tomography: a new point of view in a hospital check-up unit? Our experience in 6516 patients. [Artikel] // Radiol Med. - 2019. - Bd. 124. - S. 1199-1211. - DOI: 10.1007/s11547-019-01068-y.

Milowski MI, Nanus DM, Kostakoglu L, Sheehan CE, Vallabhajosula S, Goldsmith, SJ et al. Vascular Targeted Therapy With Anti-Prostate-Specific Membrane Antigen Monoclonal Antibody J591 in Advanced Solid Tumors [Artikel] // Journal of Clinical Oncology. - 2016. - 5 : Bd. 25. - S. 540-547. - DOI: 10.1200/JCO.2006.07.8097.

Mirilas P, Skandalakis JE Benign anatomical mistakes: Incidentaloma [Artikel] // Am Surg. - 2002. - 11 : Bd. 68. - S. 126-128.

Moore M Panjwani S, Mathew R, Crowley M, Liu Y, Aronova A, et al. Well-Differentiated Thyroid Cancer Neovasculature Expresses Prostate-Specific Membrane Antigen—a Possible Novel Therapeutic Target [Artikel] // Endocrine Pathology. - 2017. - Bd. 28. - S. 339-344. - DOI: 10.1007/s12022-017-9500-9.

Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, Schaefer-Prokop CM, Pistolesi JMG, Macciari P, et al. Recommendations for the Management of Subsolid Pulmonary Nodules Detected at CT: A Statement from the Fleischner Society [Artikel] // Radiology. - 2013. - 1 : Bd. 266. - S. 304-317. - DOI: 10.1148/radiol.12120628.

Noto B, Weckesser M, Buerke B, Pixberg M, Avramovic N Gastrointestinal Stromal Tumor Showing Intense Tracer Uptake on PSMA PET/CT [Artikel] // Clinical Nuclear Medicine. - 2017. - 3 : Bd. 42. - S. 200-202. - DOI: 10.1097/RLU.0000000000001491.

Orme NM, Fletcher JG, Siddiki HA, Harmsen WS, O'Byrne MM, Port JD, et al. Incidental Findings in Imaging Research. Evaluating Incidence, Benefit, and Burden [Artikel] // Arch Intern Med. - 2010. - 17 : Bd. 170. - S. 1519-1609. - DOI: 10.1001/archinternmed.2010.317.

Osman MM, Cohade C, Fishman EK, Wahl RL Clinically Significant Incidental Findings on the Unenhanced CT Portion of PET/CT Studies: Frequency in 250 Patients [Artikel] // J Nucl Med. - 2005. - 8 : Bd. 46. - S. 1352-1355.

Panagiotidis E, Paschali A, Giannoula E, Chatzipavlidou V Rib Fractures Mimicking Bone Metastases in 18F-PSMA-1007 PET/CT for Prostate Cancer. [Artikel] // Clinical Nuclear Medicine. - 2019. - 1 : Bd. 44. - S. 46-48. - DOI: 10.1097/rlu.0000000000002354.

Rauscher I, Maurer T, Steiger K, Schwaiger M, Eiber M Image of the Month: Multifocal 68Ga Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand Uptake in the Skeleton in a Man With Both Prostate Cancer and Multiple Myeloma [Artikel] // Clinical Nuclear Medicine. - 2017. - 7 : Bd. 42. - S. 547-548. - DOI: 10.1097/RLU.0000000000001649.

Reale ML, Buttigliero C, Tucci M, Giardino R, Poti C 68Ga-PSMA Uptake in Fibrous Dysplasia. [Artikel] // *Clinical Nuclear Medicine*. - 2019. - 6 : Bd. 44. - S. 396-397. - DOI: 10.1097/RLU.0000000000002546..

Rebbeck TR Prostate Cancer Genetics: Variation by Race, Ethnicity, and Geography [Artikel] // *Seminars in Radiation Oncology*. - 2017. - 1 : Bd. 27. - S. 3-10. - DOI: 10.1016/j.semradonc.2016.08.002.

Rhee H, Blazak J, Tham CM, Lim Ng K, Shepherd B, Lawson M, et al. Pilot study: use of gallium-68 PSMA PET for detection of metastatic lesions in patients with renal tumour [Artikel] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging Research*. - 2016. - Bd. 6. - S. 1-6. - DOI: 10.1186/s13550-016-0231-6.

Rischpler C, Maurer T, Schwaiger M, Eiber M Intense PSMA-expression using 68Ga-PSMA PET/CT in a paravertebral schwannoma mimicking prostate cancer metastasis [Artikel] // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. - 2015. - 1 : Bd. 43. - S. 193-194. - DOI:10.1007/s00259-015-3235-y.

Ristau BT, O'Keefe DS, Bacich DJ The prostate-specific membrane antigen: Lessons and current clinical implications from 20 years of research [Artikel] // *Urologic Oncology*. - 2014. - 3 : Bd. 32. - S. 272-279. - DOI: 10.1016/j.urolonc.2013.09.003.

Robert Koch Institut Krebs in Deutschland für 2015/2016 [Bericht] : 12. Ausgabe. - 2019. - S. 98-101.

Rowe S, Gorin M, Hammers H, Pomper M, Allaf M, Javadi M Detection of 18F-FDG PET/CT Occult Lesions With 18F-DCFPyL PET/CT in a Patient With Metastatic Renal Cell Carcinoma [Artikel] // *Clinical Nuclear Medicine*. - 2016. - 1 : Bd. 41. - S. 83-85. - DOI: 10.1097/RLU.0000000000000995.

Sager S, Vatankulu B, Uslu L, Sönmezoglu K Incidental Detection of Follicular Thyroid Carcinoma in 68Ga-PSMA PET/CT Imaging [Artikel] // *J Nucl Med Technol*. - 2016. - 3 : Bd. 44. - S. 199-200. - DOI: 10.2967/jnmt.115.171660.

Sasikumar A, Joy A, Raviteja N, Unni M, Padmanabhan TK Complimentary Pattern of Uptake in 18F-FDG PET/CT and 68Ga-Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT in a Case of Metastatic Clear Cell Renal Carcinoma [Artikel] // *Clinical Nuclear Medicine*. - 2016. - 12 : Bd. 41. - S. 517-519. - DOI: 10.1097/RLU.0000000000001394.

Sawicki LM, Buchbender C, Boos J, Giessing M, Ermert J, Antke C, et al. Diagnostic potential of PET/CT using a 68Ga-labelled prostate-specific membrane

antigen ligand in whole-body staging of renal cell carcinoma: initial experience [Artikel] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. - 2017. - 1 : Bd. 44. - S. 102-107. - DOI: 10.1007/s00259-016-3360-2.

Seitz K, Greis C, Schuler T, Bernatik W, Blank C, Dietrich F, et al. Frequency of Tumor Entities among Liver Tumors of Unclear Etiology Initially Detected by Sonography in the Noncirrhotic or Cirrhotic Livers of 1349 Patients [Artikel] // Ultraschall in Med. - 2011. - 6 : Bd. 32. - S. 598-603. - DOI: 10.1055/s-0031-1281858.

Sheikhabaei 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 [Artikel] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. - 2017. - Bd. 44. - S. 2117-2136. - DOI: 10.1007/s00259-017-3780-7.

Silverman SG, Israel GM, Herts BR, Richie JP Management of the Incidental Renal Mass [Artikel]. - 2008. - 1 : Bd. 249. - S. 16-31. - DOI: 10.1148/radiol.2491070783.

Sistrom CL, Dreyer KJ, Dang PP, Weilburg JB, Boland GW, Rosenthal DI, et al. Recommendations for Additional Imaging in Radiology Reports: Multifactorial Analysis of 5.9 Million Examinations [Artikel] // Radiology. - 2009. - 2 : Bd. 253. - S. 453-461. - DOI: 10.1148/radiol.2532090200.

Stoykow C, Huber-Schuhmacher S, Almasreh N, Jilg C, Ruf J Strong PSMA Radioligand Uptake by Rectal Carcinoma: Who Put the “S” in PSMA? [Artikel] // Clinical Nuclear Medicine. - 2017. - 3 : Bd. 42. - S. 225-226. - DOI: 10.1097/RLU.0000000000001484.

Tada S, Yamagishi J, Kobayashi H, Hata Y, Kobari T The incidence of simple renal cyst by computed tomography [Artikel] // Clinical Radiology. - 1983. - 4 : Bd. 34. - S. 437-439. - DOI: 10.1016/S0009-9260(83)80238-4 .

Tanaka M, Chari S, Adsay V, Castillo FC, Falconi M, Shimizu M, et al. International Consensus Guidelines for Management of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms and Mucinous Cystic Neoplasms of the Pancreas [Artikel] // Pancreatology. - 2006. - 1-2 : Bd. 6. - S. 17-32. - DOI: 10.1159/000090023.

Taneja S, Taneja R, Kashyap V, Jha A, Jena A Ga68-PSMA Uptake in Hepatocellular Carcinoma [Artikel] // Clin Oncol. - 2017. - 1 : Bd. 42. - S. 69-70. - DOI: 10.1097/RLU.0000000000001355.

Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, et al. AME Position Statement on adrenal incidentaloma [Artikel] // European Journal of Endocrinology. - 2011. - 6 : Bd. 154. - S. 851-870. - DOI: 10.1530/EJE-10-1147.

Thie JA Understanding the Standardized Uptake Value, Its Methods, and Implications for Usage [Artikel] // J Nucl Med. - 2004. - 9 : Bd. 45. - S. 1431-1434.

Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, et al. Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: 2007 Update [Artikel] // Journal of Urology. - 2007. - 6 : Bd. 177. - S. 2106-2131. - DOI: 10.1016/j.juro.2007.03.003.

Vögeli T-A PSMA-PET/CT in der Diagnostik des Prostatakarzinoms: Kann oder Muss? [Artikel] // Uro-News. - 2018. - 7-8 : Bd. 22. - S. 27-29. - DOI: 10.1007/s00092-018-1927-x.

Vamadevan S, Le K, Bui C, Mansberg R Incidental PSMA Uptake in an Undisplaced Fracture of a Vertebral Body [Artikel] // Clinical Nuclear Medicine. - 2017. - 6 : Bd. 42. - S. 465-466. - DOI: 10.1097/RLU.0000000000001599.

Vamadevan S, Le K, Shen L, Ha L, Mansberg R Incidental Prostate-Specific Membrane Antigen Uptake in a Peripheral Nerve Sheath Tumor [Artikel] // Clinical Nuclear Medicine. - 2017. - 7 : Bd. 42. - S. 560-562. - DOI: 10.1097/RLU.0000000000001686.

Vamadevan S, Shetty D, Le K, Bui C, Mansberg R, Loh H Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Avid Pancreatic Neuroendocrine Tumor [Artikel] // Clinical Nuclear Medicine. - 2016. - 10 : Bd. 41. - S. 804-806. - DOI: 10.1097/RLU.0000000000001308.

Van de Wiele C, Sathekge M, de Spiegeleer B, De Jonghe PJ, Debruyne PR, Borms M, Beels L, et al. PSMA expression on neovasculature of solid tumors. [Artikel] // Histology und Histopathology. - 2020. - 9 : Bd. 35. - S. 919-927. - DOI: 10.14670/hh-18-215 .

Vaz S, Oliveira C, Castanheira JC, Silva AF, Costa DC Gastric GIST Incidentally Detected on 68Ga-PSMA-PET/CT: Correlation Between Functional Imaging and Histology. [Artikel] // Clinical Nuclear Medicine. - 2018. - 12 : Bd. 43. - S. 488-491. - DOI: 10.1097/rlu.0000000000002347 .

Verburg FA, Krohn T, Heinzl A, Mottaghy FM, Behrendt FF First evidence of PSMA expression in differentiated thyroid cancer using [⁶⁸Ga]PSMA-HBED-CC PET/CT [Artikel] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. - 2015. - 10 : Bd. 42. - S. 1622-1623. - DOI: 10.1007/s00259-015-3065-y.

Woythal N, Arsenic R, Kempkensteffen C, Miller K, Janssen JC, Huang K, et al. Immunohistochemical Validation of PSMA Expression Measured by 68Ga-PSMA PET/CT in Primary Prostate Cancer [Artikel] // J Nucl Med. - 2018. - 2 : Bd. 59. - S. 238-243. - DOI: 10.2967/jnumed.117.195172.

Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. [Artikel] // Cancer. - 2003. - 8 : Bd. 97. - S. 1894-1903. - DOI: 10.1002/cncr.11262.

Zhu H, Xie Q, Li N, Tian H, Liu F, Yang Z Radio-synthesis and mass spectrometry analysis of 68Ga-DKFZPSMA-617 for non-invasive prostate cancer PET imaging [Artikel] // J Radioanal Nucl Chem. - 2016. - 2 : Bd. 309. - S. 675-581. - DOI: 10.1007/s10967-015-4623-2.

8 Anhang

8.1 Verzeichnis der akademischen Lehrer/-innen

Meine akademischen Lehrerinnen und Lehrer waren in Marburg:

Vorklinischer Studienabschnitt:

Basler, Baranovski, Bauer, Bette, Bertoune, Braun, Brehm, Bonaterra, Cetin, Daut, Decher, del Rey, Eickmann, Feuser, Grundmann, Hildebrandt, Hobiger, Koolman, Lill, Löffler, Mey, Milani, Mueller, Neumüller, Oberwinkler, Oliver, Preisig-Müller, Reese, Rost, Röhm, Rust, Schütz, Schwarz, Seitz, Steiniger, Schratt, Suske, Thieme, Weihe, Wertenbruch, Westermann, Westermann, Wilhelm, Wrocklage

Klinischer Studienabschnitt:

Aigner, Al-Fakhri, Arenz, Barth, Bartsch, Bauer, Baum, Baumann, Becker, Becker, Bender, Best, Bien, Bliemel, Bohlander, Burchert, Carl, Czubayko, Damanakis, Dettmeyer, Divchev, Donner-Banzhoff, Duda, Ehlenz, Eming, Fendrich, Fritz, Fuchs-Winkelmann, Gebhardt, Geks, Geraedts, Görg, Gress, Greulich, Grikscheit, Grimm, Grosse, Grzeschik, Hertl, Hoch, Höffken, Hofmann, Holland, Holzer, Hoyer, Jansen, Jerrentrup, Josephs, Kampmann, Kann, Keber, Kill, Kirschbaum, Klemmer, Klose, Knipper, Koczulla, Köhler, König, Kühnert, Lohoff, Lüsebrink, Mahnken, Maier, Maisner, Maurer, Menzler, Moll, Morin, Mossdorf, Müller, Mutters, Neubauer, Nimsky, Oberkircher, Oertel, Opitz, Pagenstecher, Parahuleva, Peterlein, Pfützner, Portig, Pöttgen, Plant, Rastan, Renke, Renz, Richter, Riera-Knorrenschild, Rothmund, Ruchholtz, Rüsck, Schäfer, Schieffer, Schmeck, Schmidt, Schneider, Schu, Seifert, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sieveking, Sommer, Stuck, Strik, Tackenberg, Thum, Timmermann, Timmesfeld, Vogelmeier, Vogt, Vojnar, Wagner, Werner, Wiesmann, Wissniowski, Wittig, Worzfeld, Wulf, Zavorotny, Zemlin, Ziller, Zimmer, Zwiorek

8.2 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen danken die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Frederik Verburg für die ausgezeichnete Betreuung (und Ermutigung) bei der Umsetzung der gesamten Arbeit.