

DISSERTATION

Die Darstellungseigenschaften maligner und benigner  
hepatischer und pulmonaler Läsionen in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-  
PET/CT bei Patienten mit Prostatakarzinom

The  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT imaging properties of malign and  
benign hepatic and pulmonary lesions in patients with prostate  
cancer

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Jonathan Damjanovic

Erstbetreuer: PD Dr. med. Christian Furth

Datum der Promotion: 30.06.2024

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	iii
Abbildungsverzeichnis .....	iv
Abkürzungsverzeichnis .....	v
Zusammenfassung .....	1
Abstract .....	3
1 Einleitung .....	5
1.1 Das Prostatakarzinom (PCA) .....	5
1.2 Prostataspezifisches Membran-Antigen (PSMA) .....	5
1.3 PSMA-Positronen-Emissions-Tomographie (PSMA-PET) bei PCA .....	6
1.4 PSMA-PET/CT pulmonaler und hepatischer Metastasen des PCA .....	7
2 Methodik .....	9
2.1 Studienpopulation .....	9
2.2 Radiopharmakon .....	10
2.3 Bildgebungsprotokoll .....	10
2.4 Bildanalyse .....	11
2.4.1 Diagnosekriterien „Lebermetastasen“ .....	11
2.4.2 Diagnosekriterien „Lungenmetastasen“ .....	11
2.4.3 Diagnosekriterien „pulmonale Verdichtungen“ .....	12
2.4.4 Auswahl der Läsionen .....	12
2.4.5 Quantifizierung der läsionalen Tracer-Aufnahme .....	12
2.4.6 Messung der läsionalen Röntgendichte .....	13
2.5 Statistische Analyse .....	13
3 Ergebnisse .....	14
3.1 Analyse der Lebermetastasen .....	14
3.1.1 Läsionsbasierte Analyse der Lebermetastasen .....	14
3.1.2 Korrelation zwischen Größe und Tracer-Aufnahme der Lebermetastasen .....	19

3.1.3 Patientenbasierte Analyse und Korrelation zwischen PSA-Wert, Patientenalter und Tracer-Aufnahme der Lebermetastasen.....	19
3.2 Analyse der Lungenmetastasen und pulmonalen Verdichtungen.....	22
3.2.1 Läsionsbasierte Analyse der Lungenmetastasen und pulmonalen Verdichtungen .....	22
3.2.2 Korrelation zwischen Größe und Tracer-Aufnahme von Lungenmetastasen	28
3.2.3 Patientenbasierte Analyse der Lungenmetastasen .....	28
3.3 Gesamtprävalenz von Lungen- und Lebermetastasen.....	28
4 Diskussion.....	29
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse.....	29
4.2 Lebermetastasen .....	29
4.3 Lungenmetastasen .....	32
4.4 Pulmonale Verdichtungen.....	34
4.5 Limitationen der Studien .....	36
4.6 Implikationen für Praxis und zukünftige Forschung.....	37
5 Schlussfolgerungen .....	40
Literaturverzeichnis.....	41
Eidesstattliche Versicherung .....	47
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen .....	48
Druckexemplare der Publikationen .....	50
Lebenslauf.....	68
Komplette Publikationsliste.....	69
Danksagung.....	70

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1a:</b> Zusammenfassung der Charakteristika der Patienten mit Lebermetastasen inklusive Alter, PSA-Wert, Gleason-Score und vorangegangene Therapie .....	9
<b>Tabelle 1b:</b> Zusammenfassung der Charakteristika der Patienten mit Lungenmetastasen inklusive Alter, PSA-Wert, Gleason-Score und vorangegangene Therapie .....	10
<b>Tabelle 2:</b> Vergleich von Größe, $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-Aufnahme ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) und Röntgendichte ( $\text{HU}_{\text{mean}}$ ) zwischen normaler Leber und Lebermetastasen.....	15
<b>Tabelle 3:</b> Lokalisation und Morphologie der pulmonalen Metastasen und Verdichtungen .....	23
<b>Tabelle 4:</b> Vergleich von Größe, $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-Aufnahme ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) und Röntgendichte ( $\text{HU}_{\text{mean}}$ ) zwischen pulmonalen Metastasen .....	23

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT mit PSMA-positiven Lebermetastasen bei einem 68-jährigem Prostatakarzinompatienten mit rezidivierendem azinärem Adenokarzinom....	16
<b>Abbildung 2:</b> $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT mit PSMA-negativen Lebermetastasen bei einem 54-jährigen Prostatakarzinompatienten mit rezidivierendem Adenokarzinom.....	17
<b>Abbildung 3:</b> Mittlere Tracer-Aufnahme (2D ROI $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) der normalen Leber, PSMA-positiven und PSMA-negativen Lebermetastasen.....	18
<b>Abbildung 4:</b> Das mittlere Läsions-zu-Hintergrund-Verhältnis der PSMA-positiven und PSMA-negativen Lebermetastasen .....	18
<b>Abbildung 5:</b> Korrelationen zwischen Metastasengröße (a), Patientenalter (b), PSA-Wert (c) und Tracer-Aufnahme der PSMA-positiven Lebermetastasen .....	20
<b>Abbildung 6:</b> Patientenbasierte Analyse der Lokalisierung der Lebermetastasen, bezogen auf die Lebersegmente.....	21
<b>Abbildung 7:</b> $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT eines 50-jährigen Patienten mit Rezidiv bei azinärem Adenokarzinom der Prostata und Lungenmetastasen .....	24
<b>Abbildung 8:</b> $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT eines 71-jährigen Patienten mit azinärem Adenokarzinom der Prostata mit partieller neuroendokriner Transdifferenzierung .....	25
<b>Abbildung 9:</b> $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT eines 82-jährigen Patienten mit Adenokarzinom der Prostata .....	26
<b>Abbildung 10:</b> Mittlere Tracer-Aufnahme (3D ROI $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) von PSMA-positiven und PSMA-negativen Lungenmetastasen, pulmonalen Verdichtungen und der Aorta .....	27
<b>Abbildung 11:</b> Mittlere Tracer-Aufnahme (3D ROI $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) von allen Lungenmetastasen, pulmonalen Verdichtungen und der Aorta .....	27
<b>Abbildung 12:</b> Korrelation zwischen Tracer-Aufnahme (3D ROI $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) und Durchmesser der Lungenmetastasen.....	28

## Abkürzungsverzeichnis

2D	Zweidimensional
3D	Dreidimensional
AAT	Antiandrogene Therapie
BW	Bodyweight
CD	Cluster of differentiation
CT	Computertomographie
CTX	Chemotherapie
DOTANOC	Dodecane-tetraacetic-acid-Nal <sup>3</sup> -octreotide
DOTATATE	Dodecane-tetraacetic-acid-Tyr <sup>3</sup> -octreotate
EANM	European Association of Nuclear Medicine
F	Fluor
Ga	Gallium
Ge	Germanium
GS	Gleason-Score
HU	Hounsfield unit
KI	Konfidenzintervall
KM	Kontrastmittel
LBR	Lesion-to-background-ratio
Lu	Lutetium
MBq	Megabecquerel
MRT	Magnetresonanztomographie
PCA	Prostatakarzinom
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PROMISE	Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membran-Antigen
PSMA-RADS	PSMA Reporting and Data System
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

---

RLT	Radioligandentherapie
ROI	Region of Interest
RP	Radikale Prostatektomie
ST	Strahlentherapie
SUV	Standardized uptake value
UICC	Union internationale contre le cancer

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Das Ziel der dieser Dissertation zugrunde liegenden Studien war es, die Darstellungseigenschaften von Leber- und Lungenmetastasen sowie pulmonalen Verdichtungen in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bei Patienten mit Prostatakrebs (PCA) zu untersuchen.

**Methoden:**  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT-Scans von 739 PCA-Patienten, die in unserer Datenbank verfügbar waren, wurden retrospektiv auf Leber- und Lungenmetastasen und nicht-solide fokale pulmonale Verdichtungen untersucht. Maximale „Standardized uptake values“ ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) wurden in zwei- und dreidimensionalen „Regions of Interest“ (2D/3D ROI) gemessen. Zusätzlich wurden CT-Merkmale der Läsionen wie Lage, Morphologie und Größe identifiziert.

**Ergebnisse:** Bei 18 PCA-Patienten wurden 103 Lebermetastasen identifiziert, hiervon waren 80 PSMA-positiv (77,7 %) und 23 PSMA-negativ (22,3 %). Der mittlere  $\text{SUV}_{\text{max}}$  von PSMA-positiven Lebermetastasen war sowohl in der 2D- als auch im 3D ROI signifikant höher als der des normalen Lebergewebes ( $p \leq 0,05$ ). Der mittlere  $\text{SUV}_{\text{max}}$  von PSMA-positiven Metastasen betrug  $9,84 \pm 4,94$  in der 2D ROI und  $10,27 \pm 5,28$  in der 3D ROI; der mittlere  $\text{SUV}_{\text{max}}$  von PSMA-negativen Metastasen betrug  $3,25 \pm 1,81$  in der 2D ROI und  $3,40 \pm 1,78$  in der 3D ROI und war signifikant niedriger als der von normalem Lebergewebe ( $p \leq 0,05$ ).

91 Lungenmetastasen wurden bei 20 PCA-Patienten identifiziert, hiervon waren 66 PSMA-positiv (72,5 %) und 25 PSMA-negativ (27,5 %). Bei 14 PCA-Patienten wurden ebenso viele pulmonale Verdichtungen festgestellt. Der mittlere  $\text{SUV}_{\text{max}}$  der pulmonalen Verdichtungen betrug  $2,2 \pm 0,7$  in der 2D ROI und  $2,4 \pm 0,8$  in der 3D ROI. Der mittlere  $\text{SUV}_{\text{max}}$  von PSMA-positiven Lungenmetastasen betrug  $4,5 \pm 2,7$  in der 2D ROI und  $4,7 \pm 2,9$  in der 3D ROI; dies war sowohl in der 2D- als auch in der 3D ROI signifikant höher als der  $\text{SUV}_{\text{max}}$  von pulmonalen Verdichtungen ( $p < 0,001$ ). Der mittlere  $\text{SUV}_{\text{max}}$  von PSMA-negativen Lungenmetastasen betrug  $1,0 \pm 0,5$  in der 2D ROI und  $1,0 \pm 0,4$  in der 3D ROI und war signifikant niedriger als derjenige der pulmonalen Verdichtungen ( $p < 0,001$ ).

**Schlussfolgerungen:** In der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET haben die meisten Lungen- und Lebermetastasen PSMA stark überexprimiert und waren somit direkt nachweisbar. Bei der Analyse von PSMA-PET-Bildern muss berücksichtigt werden, dass auch ein erheblicher Teil der Metastasen nur indirekt nachgewiesen werden kann, da diese PSMA-

negativ sind. Defekte DNA-Reparaturmechanismen und neuroendokrine Transdifferenzierung sind mögliche häufige Ursachen für die heterogene PSMA-Expression; dies muss jedoch in weiteren Studien histopathologisch verifiziert werden. Pulmonale Verdichtungen zeigten eine mäßige Tracer-Aufnahme, signifikant niedriger als PSMA-positive Lungenmetastasen, jedoch signifikant höher als PSMA-negative Metastasen. Allein anhand des  $SUV_{max}$  war eine Differenzierung zwischen Lungenmetastasen und pulmonalen Verdichtungen in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET nicht möglich.

## Abstract

**Background:** The purpose of the studies on which this dissertation is based was to investigate the imaging properties of hepatic and pulmonary metastases and pulmonary opacities in  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA positron emission tomography (PET) in patients with prostate cancer (PCA).

**Methods:**  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT scans of 739 PCA patients available in our database were evaluated retrospectively for liver and lung metastases and non-solid focal pulmonary opacities. Maximum standardized uptake values ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) were assessed by two- and three-dimensional regions of interest (2D/3D ROI). Additionally, CT features of the lesions, such as location, morphology and size were identified.

**Results:** One hundred three liver metastases in 18 PCA patients were identified, 80 PSMA-positive (77.7%) and 23 PSMA-negative (22.3%). The mean  $\text{SUV}_{\text{max}}$  of PSMA-positive liver metastases was significantly higher than that of the normal liver tissue in both 2D and 3D ROI ( $p \leq 0.05$ ). The mean  $\text{SUV}_{\text{max}}$  of PSMA-positive metastases was  $9.84 \pm 4.94$  in 2D ROI and  $10.27 \pm 5.28$  in 3D ROI; the mean  $\text{SUV}_{\text{max}}$  of PSMA-negative metastases was  $3.25 \pm 1.81$  in 2D ROI and  $3.40 \pm 1.78$  in 3D ROI, and significantly lower than that of the normal liver tissue ( $p \leq 0.05$ ).

Ninety-one pulmonary metastases were identified in 20 PCA patients, 66 PSMA-positive (72.5%) and 25 PSMA-negative (27.5%). Fourteen pulmonary opacities were identified in just as many PCA patients. The mean  $\text{SUV}_{\text{max}}$  of pulmonary opacities was  $2.2 \pm 0.7$  in 2D ROI and  $2.4 \pm 0.8$  in 3D ROI. The mean  $\text{SUV}_{\text{max}}$  of PSMA-positive pulmonary metastases was  $4.5 \pm 2.7$  in 2D ROI and  $4.7 \pm 2.9$  in 3D ROI; this was significantly higher than the  $\text{SUV}_{\text{max}}$  of pulmonary opacities in both 2D and 3D ROI ( $p < 0.001$ ). The mean  $\text{SUV}_{\text{max}}$  of PSMA-negative pulmonary metastases was  $1.0 \pm 0.5$  in 2D ROI and  $1.0 \pm 0.4$  in 3D ROI, and significantly lower than that of the pulmonary opacities ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** In  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET, most pulmonary and hepatic metastases highly overexpressed PSMA and were therefore directly detectable. For the analysis of PSMA-PET images, it must be considered that also a significant portion of metastases can only be detected indirectly, as these are PSMA-negative. Defective DNA repair and neuroendocrine transdifferentiation are possible common causes of PSMA-heterogeneity, but this must be verified histopathologically in further studies. Pulmonary opacities demonstrated a moderate tracer uptake, significantly lower than PSMA-positive lung metastases, yet significantly higher than PSMA-negative metastases. Based on the

SUV<sub>max</sub> in <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET alone, it was not possible to differentiate between pulmonary metastases and pulmonary opacities.

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Prostatakarzinom (PCA)

In Europa war das Prostatakarzinom (PCA) im Jahr 2020 mit einer Inzidenz von 148,1 pro 100.000 Männer der häufigste maligne Tumor und die dritthäufigste Krebstodesursache bei Männern (1). Die klinischen Verläufe der Erkrankung sind sehr heterogen und die Therapieoptionen sind vielfältig (2). Unter Berücksichtigung anderer Faktoren wie Komorbiditäten und Lebenserwartung richtet sich die Wahl der Therapie primär nach der Tumorausdehnung und der Tumormorphologie (2). Die Tumormorphologie wird histopathologisch anhand der Drüsenmorphologie der Stanzbiopsie und/oder des Resektats mittels Gleason-Score klassifiziert, wobei der Wert mit der Entdifferenzierung und somit der Aggressivität des Tumors steigt (3). Das Staging erfolgt abhängig vom lokalen Wachstum, der Infiltration der Nachbarorgane und dem Vorhandensein von Lymphknoten- und Fernmetastasen gemäß TNM-Klassifikation und hiervon abgeleitet in die UICC-Stadien I-IV (4). Das PCA metastasiert hämatogen in absteigender Reihenfolge am häufigsten in die Knochen, gefolgt von Lungen, Leber, Pleura und Nebennieren (5). Beim Auftreten von Fernmetastasen liegt definitionsgemäß das prognostisch ungünstige UICC-Stadium IV mit palliativen Therapieoptionen vor. Allerdings kann die frühzeitige Erkennung von Fernmetastasen bei PCA-Patienten die Therapieplanung und den Erkrankungsverlauf entscheidend verbessern (6-8). Zur Früherkennung des PCA und als Verlaufsparemeter wird das im Blut messbare prostataspezifische Antigen (PSA) als Tumormarker genutzt. Ein Anstieg des PSA-Wertes nach Therapie (biochemisches Rezidiv) ist als Anzeichen der Progression regelmäßig Anlass für ein Re-Staging, welches gegebenenfalls eine Adaptation der Therapie zur Folge hat. Ein korrektes Staging ist deshalb sowohl vor Therapiebeginn als auch im Behandlungsverlauf essenziell, wobei die Bildgebung hierbei eine zentrale Rolle spielt.

## 1.2 Prostataspezifisches Membran-Antigen (PSMA)

PSMA, auch Folathydrolase I oder Glutamatcarboxypeptidase II genannt, ist ein membrangebundenes Enzym, welches aus 750-Aminosäuren besteht (9). Anders als der Name es suggeriert ist PSMA keineswegs prostataspezifisch: Das Protein lässt sich auch in diversen anderen Geweben finden, unter anderem in Gehirn, Speicheldrüsen,

Dünndarm, Nieren und Kolon (10, 11). Am jejunalen Bürstensaum unterstützt PSMA die Folat-Aufnahme für den Transport zum Rest des Körpers; im zentralen Nervensystem ist es für die Hydrolyse des Neurotransmitters N-Acetylaspartylglutamat verantwortlich (12). Allerdings ist PSMA in gutartigen Zellen eher spärlich vorhanden, wohingegen Prostatamalignome meistens eine intensive membranständige PSMA-Expression aufweisen und somit eine extrazelluläre Bindungsstelle für PSMA-Liganden bieten (13). Die PSMA-Expression von PCA-Zellen ist gegenüber gesundem Körpergewebe um den Faktor 100-1000 erhöht (14). Mit zunehmender Entdifferenzierung des Tumors steigt die PSMA-Expression (15). Die Mechanismen, welche zur Hochregulation von PSMA in PCA-Zellen führen, sind noch nicht gut verstanden; ein zentraler Faktor scheint der Verlust von DNA-Reparaturmechanismen von PCA-Zellen zu sein, welcher zu Replikationsstress und erhöhtem Bedarf an den Stoffwechselforstufen Folat und Glutamat führt (16). Die PSMA-Expression von PCA-Zellen kann sowohl in der Bildgebung (siehe unten) als auch therapeutisch genutzt werden. Bei der Lutetium-177-PSMA-Radioligandentherapie ( $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-RLT) wird ein PSMA-Ligand mit dem  $\beta^-$ -Strahler  $^{177}\text{Lu}$  verknüpft, wodurch nach intravenöser Applikation eine gezielte Bestrahlung von PSMA-exprimierendem Gewebe erreicht wird.

### 1.3 PSMA-Positronen-Emissions-Tomographie (PSMA-PET) bei PCA

Die PSMA-PET stellt ein nuklearmedizinisch-bildgebendes Verfahren dar, welches im Jahr 2012 Einzug in die klinischen Routine hielt (17). Hierbei wird ein PSMA-Ligand (z.B. PSMA-11) mit einem Radionuklid mit  $\beta^+$ -Zerfall (z.B. Gallium-68 =  $^{68}\text{Ga}$ ) verknüpft und dem Patienten intravenös verabreicht. Das Radiopharmakon – auch Tracer genannt – verteilt sich und bindet bevorzugt an membranständige PSMA-Rezeptoren. Die vom Radionuklid emittierten Positronen annihilieren im Körper zusammen mit freien Elektronen zu paarweise in entgegengesetzte Richtung fliegenden Gammaquanten. Letztere werden mittels Detektoren außerhalb des Körpers nachgewiesen, wodurch mittels Laufzeitverfahren der Ort der Annihilation rekonstruiert werden kann. Im Hybridverfahren zusammen mit der Computertomographie (PSMA-PET/CT) oder Magnetresonanztomographie (PSMA-PET/MRT) kann die anatomisch korrelierte Verteilung des Radiopharmakons präzise bestimmt werden. Die PSMA-basierte Hybridbildgebung stellt somit ein vielversprechendes neuartiges Verfahren zur Bildgebung des PCA dar (18). Gegenüber der konventionellen Bildgebung (CT, MRT,

Knochenszintigraphie) bescheinigen Studien der PSMA-PET/CT beim Rezidivstaging eine verbesserte Detektion von Metastasen oder eines Lokalrezidivs, vor allem bei niedrigen PSA-Werten (19). Außerdem ist die PSMA-PET/CT der konventionellen Bildgebung im Rahmen des primären Stagings bei hoch-Risiko-Patienten überlegen (20, 21).

#### **1.4 PSMA-PET/CT pulmonaler und hepatischer Metastasen des PCA**

Obwohl pulmonale und hepatische Metastasen des PCA eine fortgeschrittene Erkrankung darstellen, ist ihre frühzeitige und zuverlässige Erkennung für die Therapieplanung dennoch essenziell. Bisher gab es keine Studien zur systematischen Analyse der PSMA-PET-Darstellung von hepatischen Metastasen des PCA. Bezüglich der pulmonalen Metastasen existierte lediglich eine Studie von Pyka et al., die sich systematisch mit der PSMA-PET-Darstellung von pulmonalen Läsionen bei Patienten mit Lungenkarzinom oder PCA befasst hat; anhand der quantitativen Analyse der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET konnte dort nicht zwischen primären Lungenkarzinomen und PCA-Metastasen unterschieden werden (22). Eine erhöhte PSMA-Expression von Lungenkarzinomen wurde von anderen Studien bestätigt (23, 24). Auch diverse andere Malignome exprimieren vermehrt PSMA, z.B. Mammakarzinome (25), Schilddrüsenkarzinome (26) und Nierenzellkarzinome (27). Außerdem weisen zahlreiche gutartige Gewebe eine erhöhte PSMA-Aktivität auf. So zeigen unter anderem Ganglien (28), reaktive Lymphknoten nach Impfung (29) und der Morbus Paget des Knochens (30) eine erhöhte Tracer-Aufnahme, welche irrtümlicherweise als Lymphknoten- oder Knochenmetastasen fehlinterpretiert werden könnten.

Diese Dissertation wird die Methodik, Ergebnisse und weiterführenden Fragestellungen von zwei Studien resümieren, welche sich erstmals umfänglich mit der systematischen Untersuchung der Darstellung von hepatischen und pulmonalen Metastasen bei PCA-Patienten in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT befasst haben. Die zentrale Fragestellung lautete hierbei, ob sich die PSMA-Aktivität von hepatischen und pulmonalen Metastasen von der PSMA-Aktivität des jeweiligen Hintergrunds unterscheidet, also ob die Metastasen in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET direkt detektierbar sind. Des Weiteren wurde die Frage untersucht, ob pulmonale Verdichtungen eine PSMA-Überexpression aufweisen, und ob sich deren PSMA-Aktivität von derjenigen der pulmonalen Metastasen unterscheidet. Somit analysierte eine der beiden Studien anhand der Darstellung benigner pulmonaler

Läsionen eine mögliche Fehlerquelle bei der Interpretation der Bilder. Im Rahmen der Studien wurde hierzu ein großer Datensatz mit Bilddaten und klinischen Daten von PCA-Patienten retrospektiv und systematisch untersucht.

## 2 Methodik

### 2.1 Studienpopulation

Für die beiden dieser Dissertation zu Grunde liegenden, retrospektiven Studien, wurde die Zustimmung der institutionellen Ethikkommission eingeholt. Aus der Datenbank der Klinik für Nuklearmedizin der Charité wurden konsekutiv alle Datensätze von 739 PCA-Patienten extrahiert, welche zwischen September 2013 und April 2017 mindestens eine <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT erhalten haben. Nach Durchsicht aller Befund und Bilddaten wurden gemäß der unten aufgeführten Kriterien 18 Patienten mit Lebermetastasen, 20 Patienten mit Lungenmetastasen und 14 Patienten mit pulmonalen Verdichtungen identifiziert. Alle aus den Patientenakten verfügbaren Daten wurden berücksichtigt. Die Diagnose PCA wurde bei allen Patienten histologisch bestätigt. Soweit histologische Befunde der Metastasen vorlagen, wurden diese berücksichtigt. Die Charakteristika der Patienten mit Lebermetastasen sind in Tabelle 1a zusammengefasst, die der Patienten mit Lungenmetastasen in Tabelle 1b.

**Tabelle 1a:** Zusammenfassung der Charakteristika der Patienten mit Lebermetastasen inklusive Alter, PSA-Wert, Gleason-Score und vorangegangene Therapie zum Zeitpunkt der Bildgebung. Aus: Damjanovic et al., 2019 (31)

Merkmal	Mittelwert ± SD	Median (Spannweite)	n (%)
Alter (Jahre)	70,1 ± 8,5	71,0 (54,5 – 81,4)	18
PSA (ng/ml)	556,3 ± 1398,4	124,6 (0,01 – 4962,0)	
Gleason-Score		9 (6 – 10)	
Therapie			13
RP			7 (53,8)
ST			6 (46,2)
AAT			11 (84,6)
CTX			7 (53,8)
<sup>177</sup> Lu-PSMA-RLT			4 (30,8)
Anzahl der Vortherapien	3,2 ± 1,0	3 (1 – 5)	

RP Radikale Prostatektomie, ST Strahlentherapie, AAT Antiandrogene Therapie, CTX Chemotherapie, <sup>177</sup>Lu-PSMA-RLT Lutetium-177-PSMA-Radioligandentherapie

**Tabelle 1b:** Zusammenfassung der Charakteristika der Patienten mit Lungenmetastasen inklusive Alter, PSA-Wert, Gleason-Score und vorangegangene Therapie zum Zeitpunkt der Bildgebung. Aus: Damjanovic et al., 2018 (32)

Merkmal	Mittelwert $\pm$ SD	Median (Spannweite)	n (%)
Alter (Jahre)	70,6 $\pm$ 8,1	71,7 (50,6 – 82,5)	20
PSA (ng/ml)	123,6 $\pm$ 300,2	10 (0,01 – 1423)	
Gleason-Score		9 (6 – 10)	
Therapie			
RP			17 (65,4)
ST			10 (38,5)
AAT			17 (65,4)
AAT fortlaufend			14 (53,8)
CTX			5 (19,2)
Anzahl der Vortherapien	2,1 $\pm$ 0,9	2 (1 – 4)	

*RP* Radikale Prostatektomie, *ST* Strahlentherapie, *AAT* Antiandrogene Therapie, *CTX* Chemotherapie

## 2.2 Radiopharmakon

Zur Produktion des Tracers wurde unter Einsatz eines konventionellen  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  Radionuklidgenerators (Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH, Berlin, Deutschland)  $^{68}\text{Ga}$  eluiert und mit PSMA-HBED-CC ( $=^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11, ABX GmbH, Radeberg, Deutschland) gemäß der vorbeschriebenen Methodik verbunden (33, 34).

## 2.3 Bildgebungsprotokoll

Vor Gabe des experimentellen Radiopharmakons wurde das schriftliche Einverständnis der Patienten eingeholt. Bei den Patienten mit Lebermetastasen wurde die PET/CT 75,8  $\pm$  18,2 min nach der intravenösen Gabe von 120,5  $\pm$  25,7 MBq  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 durchgeführt; bei den Patienten mit pulmonalen Läsionen erfolgte die PET/CT nach 67,0  $\pm$  33,1 min mit einer Dosis von 125,9  $\pm$  26,9 MBq. Die Bilddaten wurden mithilfe des Gemini Astonish TF 16 PET/CT Scanners (Phillips Medical Systems) im 3D Modus gewonnen. Die Rekonstruktion erfolgte in axialen, sagittalen und koronaren Schichten (144 Voxel, 4 mm<sup>3</sup>, isotrop). Vor jedem PET-Scan wurde eine native CT (30 mAs, 120 kVp) zur anatomischen Kartierung und Schwächungskorrektur durchgeführt. Jede Tischposition wurde für 1,5 min mit 50% Überlappung aufgenommen. In Fällen mit zusätzlicher Kontrastmittel-CT (KM-CT) wurden 70-120 ml Kontrastmittel (Ultravist® 370,

Bayer Schering Pharma, Berlin, Deutschland), für die venöse Phase mit einer Verzögerung von 90 Sekunden intravenös appliziert.

## 2.4 Bildanalyse

Die Bilddatensätze wurden mit der dezidierten Software Visage 7.1 (Visage Imaging GmbH, Berlin, Deutschland) von zwei erfahrenen Ärzten befundet. Alle verfügbaren Untersuchungen (CT, <sup>68</sup>Ga-PET, MRT) wurden bei der Befundung berücksichtigt. Patienten mit einem weiteren Malignom in der Vorgeschichte oder Anzeichen hierfür in der Bildgebung wurden ausgeschlossen.

### 2.4.1 Diagnosekriterien „Lebermetastasen“

Für die Diagnose „Lebermetastase“ mussten mindestens zwei der folgenden vier Kriterien erfüllt werden: (I) hypo- bis isodense hepatische Läsion in der CT (35); (II) MRT mit typischer Darstellung von Lebermetastasen gemäß Leitlinien (36); (III) hohe fokale Tracer-Anreicherung in der PET deutlich oberhalb der normalen Heterogenität; (IV) Neuauftreten oder signifikante Größenzunahme von Läsionen im Vergleich zu Voruntersuchungen in derselben Modalität nach einem Intervall von mindestens sechs Monaten in Übereinstimmung mit den RECIST 1.1 Kriterien (37). Von 23 Patienten mit vermutlichen Lebermetastasen sind fünf Patienten ausgeschlossen worden, da sie diese Kriterien nicht erfüllt haben. Insgesamt wurden bei 18 von 739 Patienten Lebermetastasen identifiziert. Unter ihnen wurde das Kriterium I von allen Patienten, das Kriterium II von vier Patienten, das Kriterium III von 16 Patienten und das Kriterium IV von zwölf Patienten erfüllt. Zur Bewertung der Röntgendichte wurden zwei Gruppen gebildet: Eine Gruppe, in der nur native CT-Untersuchungen verfügbar waren (fünf Patienten), und eine Gruppe mit zusätzlichen KM-CTs (13 Patienten).

### 2.4.2 Diagnosekriterien „Lungenmetastasen“

Für die Diagnose „Lungenmetastase“ mussten alle folgenden Kriterien erfüllt sein: (I) CT mit singulären oder multiplen pulmonalen Läsionen; (II) Neuauftreten oder Größenveränderung gegenüber Voruntersuchungen; (III) Läsionen müssen rund oder oval sein; (IV) keine Zeichen von Benignität wie Fett oder Kalzifikation; (V) gleichzeitiges Vorhandensein anderer Fernmetastasen. Nur Läsionen mit einem Durchmesser von über

5 mm wurden berücksichtigt. Insgesamt wurden bei 20 von 739 Patienten Lungenmetastasen identifiziert.

#### 2.4.3 Diagnosekriterien „pulmonale Verdichtungen“

Für die Diagnose „pulmonale Verdichtung“ mussten alle folgenden Kriterien erfüllt werden: (I) CT-Darstellung einer unregelmäßig geformten oder konfluierenden fokalen Verdichtung; (II) Läsion darf nicht nodulär oder solide sein; (III) Läsion darf nicht als Metastase klassifiziert worden sein. Insgesamt wurden 14 Patienten mit pulmonalen Verdichtungen identifiziert.

#### 2.4.4 Auswahl der Läsionen

Bei den Patienten mit Metastasen wurden maximal zehn Läsionen je Patient analysiert, bei jenen mit pulmonalen Verdichtungen wurde nur eine Läsion berücksichtigt. Falls ein Patient mehr als eine  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET erhalten hatte, wurde nur die letzte Untersuchung berücksichtigt. Insgesamt wurden 103 Lebermetastasen, 91 Lungenmetastasen und 14 pulmonale Verdichtungen in dieser Studie untersucht. Die Größe der Läsionen wurde CT-morphologisch bestimmt. Für alle Läsionen wurden Morphologie und Lokalisation beschrieben.

#### 2.4.5 Quantifizierung der läSIONalen Tracer-Aufnahme

Zur Quantifizierung der läSIONalen  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-Aufnahme wurden die jeweiligen  $\text{SUV}_{\text{max}}$  gemessen. Hierzu wurden die Werte zur interindividuellen Vergleichbarkeit zunächst bezüglich des Körpergewichts normalisiert. Die Berechnung erfolgte mit der Formel  $\text{SUV} = C_{\text{ROI}}/A_{\text{inj}}/BW$ , wobei  $C_{\text{ROI}}$  die Aktivitätskonzentration im Messbereich (Region of Interest, ROI) in MBq/ml,  $A_{\text{inj}}$  die injizierte Aktivität in MBq und  $BW$  das Körpergewicht in kg ist. Die Messungen wurden an den axialen, schwächungskorrigierten PET-Schnittbildern mit der jeweils größten Läsionsausdehnung manuell im Freihandmodus durchgeführt. Hierbei wurden die Läsionsränder zur Vermeidung von Partialvolumeneffekten ausgespart. Um mögliche Messabweichungen zu erfassen, wurden sowohl zweidimensionale Messbereiche (2D ROI) als auch dreidimensionale Messbereiche (3D ROI) definiert. Alle Läsionen wurden entweder als PSMA-positiv oder PSMA-negativ definiert. Die Tracer-Aufnahme hepatischer Metastasen wurde über das Läsions-zu-Hintergrund-Verhältnis (Lesion-to-backgorund-ratio, LBR) folgendermaßen definiert:

$LBR_{hepatisch} = \frac{SUV_{max} \text{ Lebermetastase}}{SUV_{max} \text{ Leber}}$ , wobei  $LBR_{hepatisch} \geq 1,2$  als PSMA-positiv und  $LBR_{hepatisch} < 1,2$  als PSMA-negativ gewertet wurde. Hierbei wurde der  $SUV_{max}$  der Leber an einem bildmorphologisch vollständig physiologisch imponierenden Lebersegment gemessen. Die Tracer-Aufnahme der pulmonalen Läsionen wurde über die Formel  $LBR_{pulmonal} = \frac{SUV_{max} \text{ pulmonale Läsion}}{SUV_{max} \text{ Blutpool}}$ , wobei  $LBR_{pulmonal} \geq 1,2$  als PSMA-positiv und  $LBR_{pulmonal} < 1,2$  als PSMA-negativ gewertet wurde. Hierzu wurde der  $SUV_{max}$  des Blutpools jeweils im rechten Atrium gemessen.

#### 2.4.6 Messung der läSIONalen Röntgendichte

Die mittlere CT-Röntgendichte in Hounsfield-Einheiten ( $HU_{mean}$ ) wurde für Lungen- und Lebermetastasen sowie die gesunde Leber gemessen. Dies erfolgte sowohl in der nativen CT als auch, soweit durchgeführt, in der KM-CT.

### 2.5 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen wurden mit SPSS 23 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha < 0,05$  festgelegt. Soweit angemessen wurden in der deskriptiven Statistik Mittelwert, Median und/oder Spannweite angegeben. Da die Daten einige Ausreißer erhalten, wurden Tests der nichtparametrischen Statistik angewandt. Die  $SUV_{max}$ - und  $HU_{mean}$ -Werte zwischen der gesunden Leber und der Lebermetastasen sowie zwischen pulmonalen Verdichtungen und Lungenmetastasen wurden mithilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-Test verglichen. Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test kam bei dem Vergleich der  $SUV_{max}$  zwischen 2D ROI und 3D ROI zum Einsatz. Um mögliche Zusammenhänge zwischen der Größe der Metastasen, den  $SUV_{max}$ -Werten, dem Patientenalter und dem PSA-Wert festzustellen, wurde der Spearman'sche Rangkorrelationskoeffizient genutzt. Die Verteilung der Lebermetastasen über die Leberlappen wurde mittels Binomialtest geprüft.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Analyse der Lebermetastasen

#### 3.1.1 Läsionsbasierte Analyse der Lebermetastasen

Insgesamt wurden 103 Lebermetastasen bei 18 von 739 (2,44 %) Patienten gefunden. Tabelle 2 listet die detaillierten PET/CT-Messergebnisse auf. Der mittlere  $SUV_{max}$  aller Lebermetastasen betrug  $8,4 \pm 5,2$  in der 2D ROI und  $8,7 \pm 5,5$  in der 3D ROI gemessen, verglichen mit einem mittleren  $SUV_{max}$  der normalen Leber von  $4,8 \pm 2,3$  in der 2D ROI und  $5,3 \pm 2,3$  in der 3D ROI. Die mittlere Tracer-Aufnahme der Lebermetastasen war insgesamt signifikant höher als diejenige der normalen Leber, sowohl in der 2D ROI als auch in der 3D ROI gemessen. Es wurden 80 PSMA-positive (77,7 %) und 23 PSMA-negative (23,3 %) Metastasen identifiziert. Die Abbildungen 1 und 2 zeigen Beispiele für PSMA-positive und PSMA-negative Lebermetastasen. Die mittlere Tracer-Aufnahme der PSMA-negativen Metastasen war signifikant niedriger als diejenige der normalen Leber (Abbildung 3).

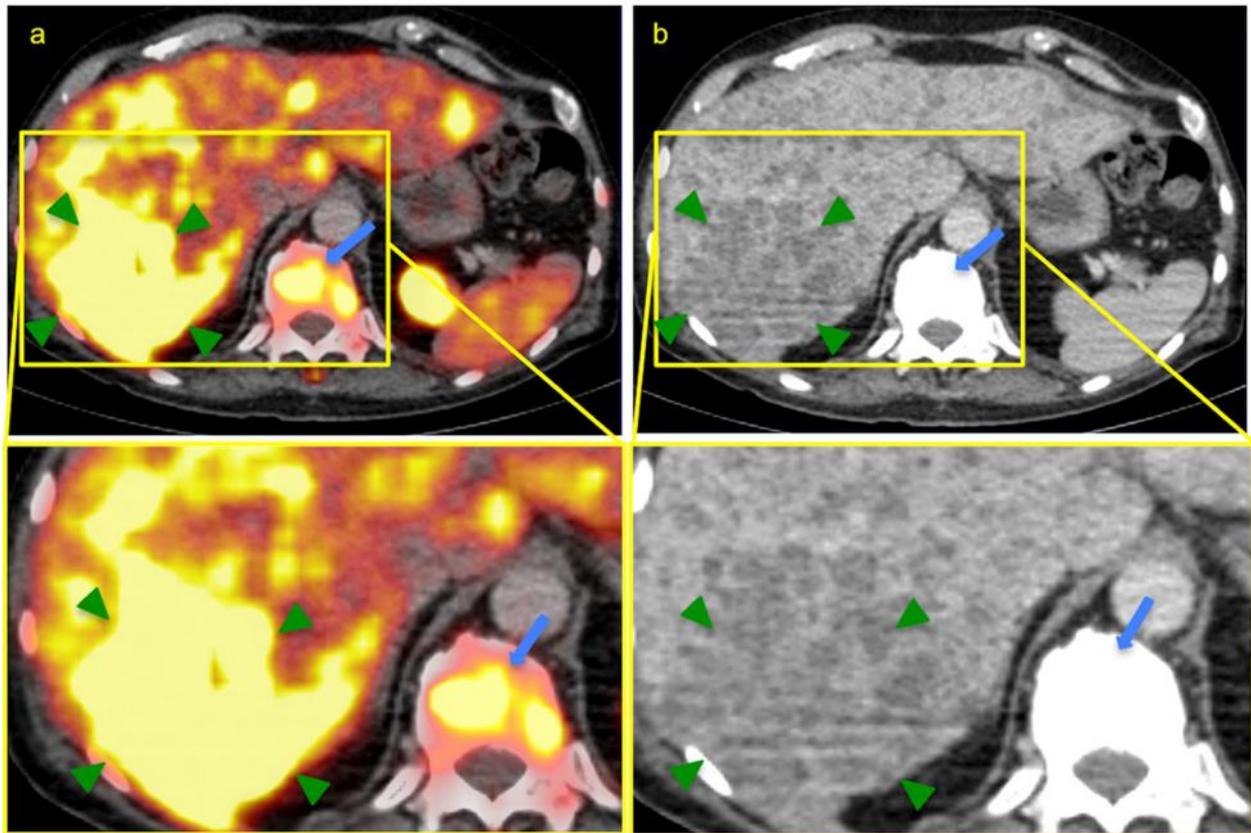
Die mittlere Tracer-Aufnahme war in der 3D ROI-Messung signifikant höher als in der 2D ROI-Messung, bezogen auf die normale Leber und PSMA-positive Lebermetastasen; bezogen auf PSMA-negative Metastasen gab es hier keinen signifikanten Unterschied. Das mittlere Läsions-zu-Hintergrund-Verhältnis lag bei PSMA-positiven Metastasen bei  $2,7 \pm 1,5$ , und somit signifikant höher als jenes der PSMA-negativen Metastasen ( $0,5 \pm 0,3$ , Abbildung 4).

Die mittlere CT-Röntgendichte ( $HU_{mean}$ ) der Lebermetastasen war signifikant niedriger als diejenige der normalen Leber in der KM-CT und der nativen CT. Die mittlere Röntgendichte der PSMA-negativen Metastasen war signifikant niedriger als diejenige der PSMA-positiven Metastasen, sowohl in der KM-CT als auch in der nativen CT.

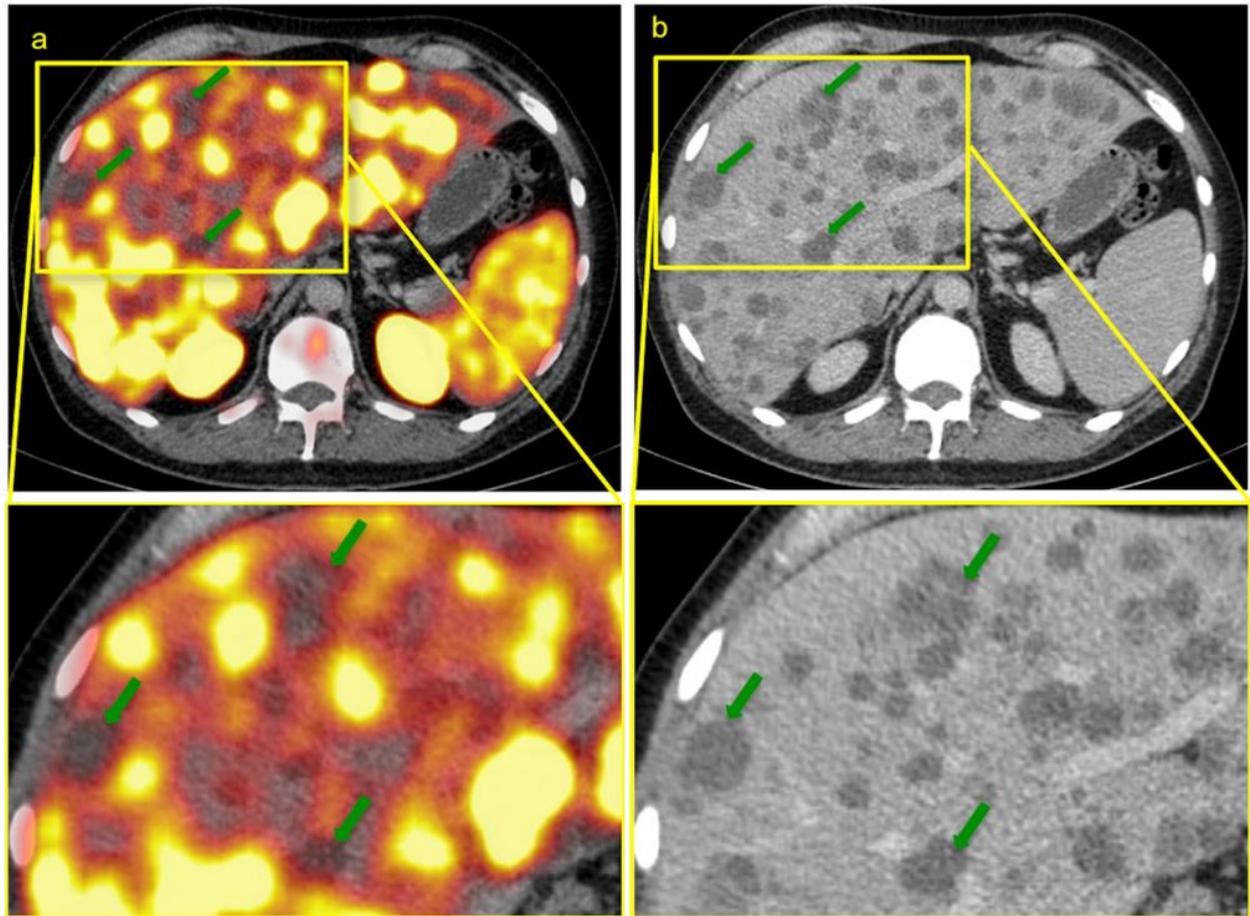
**Tabelle 2:** Vergleich von Größe,  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-Aufnahme ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) und Röntgendichte ( $\text{HU}_{\text{mean}}$ ) zwischen normaler Leber und Lebermetastasen (alle, PSMA-positive und PSMA-negative). Aus: Damjanovic et al., 2019 (31)

	Normale Leber	Alle Lebermetastasen	PSMA-positive Lebermetastasen	PSMA-negative Lebermetastasen	p-Wert
Anzahl	18	103	80	23	
Größe in $\text{cm}^2$		$3,3 \pm 4,7$ (0,2 – 29,5)	$2,7 \pm 5,0$ (0,2 – 29,5)	$5,3 \pm 3,2$ (2,1 – 14,3)	
$\text{SUV}_{\text{max}}$ 2D ROI	$4,8 \pm 2,3$ (2,9 – 10,7)	$8,37 \pm 5,22$ (1,0 – 26,3)	$9,8 \pm 4,9$ (3,6 – 26,3)	$3,3 \pm 1,8$ (1,0 – 7,5)	$\leq 0,05$  $\leq 0,001$  $\leq 0,05$
$\text{SUV}_{\text{max}}$ 3D ROI	$5,3 \pm 2,3$ (3,0 – 11,9)	$8,7 \pm 5,5$ (1,4 – 26,3)	$10,3 \pm 5,3$ (3,6 – 26,3)	$3,4 \pm 1,8$ (1,4 – 7,8)	$\leq 0,05$  $\leq 0,001$  $\leq 0,001$
$\text{HU}_{\text{mean}}$ , KM-CT (n = 13)	$102,2 \pm 17,1$ (56,5 – 124,0)	$61,0 \pm 25,1$ (16,4 – 124,2)	$67,0 \pm 21,5$ (16,5 – 124,2)	$30,4 \pm 19,7$ (16,4 – 65,0)	$\leq 0,001$  $\leq 0,001$  $\leq 0,001$
$\text{HU}_{\text{mean}}$ , native CT (n = 5)	$53,8 \pm 8,9$ (38,2 – 60,6)	$31,1 \pm 13,9$ (8,5 – 50,7)	$40,4 \pm 11,1$ (8,5 – 50,7)	$19,1 \pm 5,3$ (13,1 – 26,5)	$\leq 0,05$  $\leq 0,05$  $\leq 0,05$

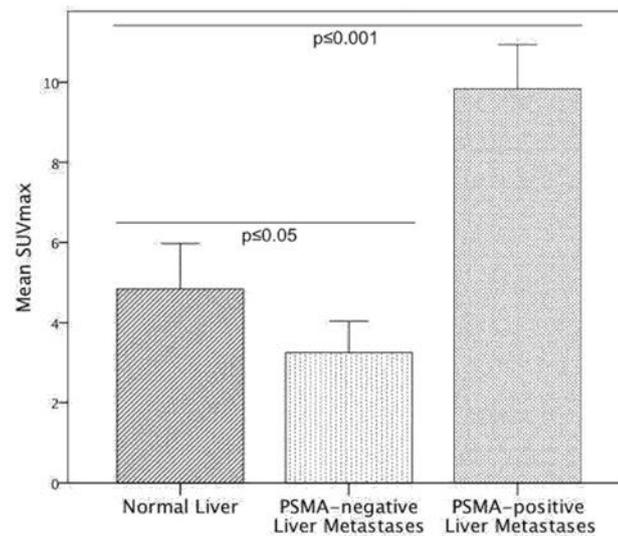
Alle Daten sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (und Spannweite) angegeben.  $\text{SUV}_{\text{max}}$  Maximum standardized uptake value,  $\text{ROI}$  Region of Interest,  $\text{HU}_{\text{mean}}$  Mittlere Röntgendichte in Hounsfield units, KM-CT Kontrastmittel-CT



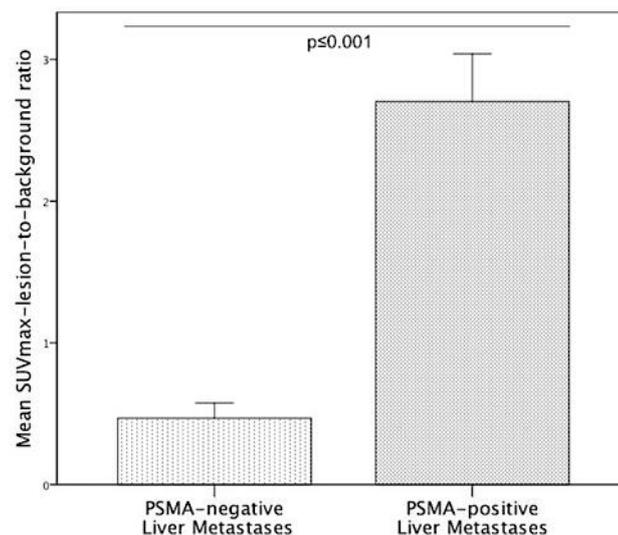
**Abbildung 1:**  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT mit PSMA-positiven Lebermetastasen bei einem 68-jährigem PCA-Patienten mit rezidivierendem azinärem Adenokarzinom. Bei Erstdiagnose im Jahr 2007 war der Gleason-Score  $5 + 5 = 10$ . Der Patient hatte eine primäre Strahlentherapie, eine Chemotherapie und eine Androgen-Entzugstherapie erhalten. Das Serum-PSA lag zum Zeitpunkt der Untersuchung bei 606 ng/ml. Neben disseminierten Knochenmetastasen (z.B. im Wirbelkörper, blaue Pfeile) und einer singulären Lymphknotenmetastase in der Axilla, zeigte die PET/CT (a) kleinknotige PSMA-positive Lebermetastasen in allen Segmenten, mit  $\text{SUV}_{\text{max}}$ -Werten bis 26,3 (exemplarisch in den Segmenten VII/VIII, grüne Pfeile). In der KM-CT (b) erscheinen die Lebermetastasen - typisch für hypovaskuläre Metastasen - unscharf berandet und gegenüber der Leber hypodens. Aus: Damjanovic et al., 2019 (31)



**Abbildung 2:**  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT mit PSMA-negativen Lebermetastasen bei einem 54-jährigen PCA-Patienten mit rezidivierendem Adenokarzinom und disseminierten Lymphknoten-, Knochen- und Lebermetastasen. Nach der Erstdiagnose im Jahr 2011 (Gleason-Score  $4 + 5 = 9$ ) hatte der Patient eine radikale Prostatektomie, eine Chemotherapie sowie eine Androgen-Entzugstherapie erhalten. Das Serum-PSA lag zum Zeitpunkt der Untersuchung bei 4962 ng/ml. Die PET/CT (a) zeigt disseminierte, PSMA-negative Lebermetastasen, mit  $\text{SUV}_{\text{max}}$ -Werten bis 4,2 (Leber-Hintergrund 9,5). Die grünen Pfeile zeigen auf Beispiele von Lebermetastasen in den Segmenten IVa und V. In der KM-CT (b) erscheinen die Lebermetastasen hypodens gegenüber der Leber. Aus: Damjanovic et al., 2019 (31)



**Abbildung 3:** Mittlere Tracer-Aufnahme (2D ROI SUV<sub>max</sub>) der normalen Leber, PSMA-positiven und PSMA-negativen Lebermetastasen. Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung. Aus: Damjanovic et al., 2019 (31)



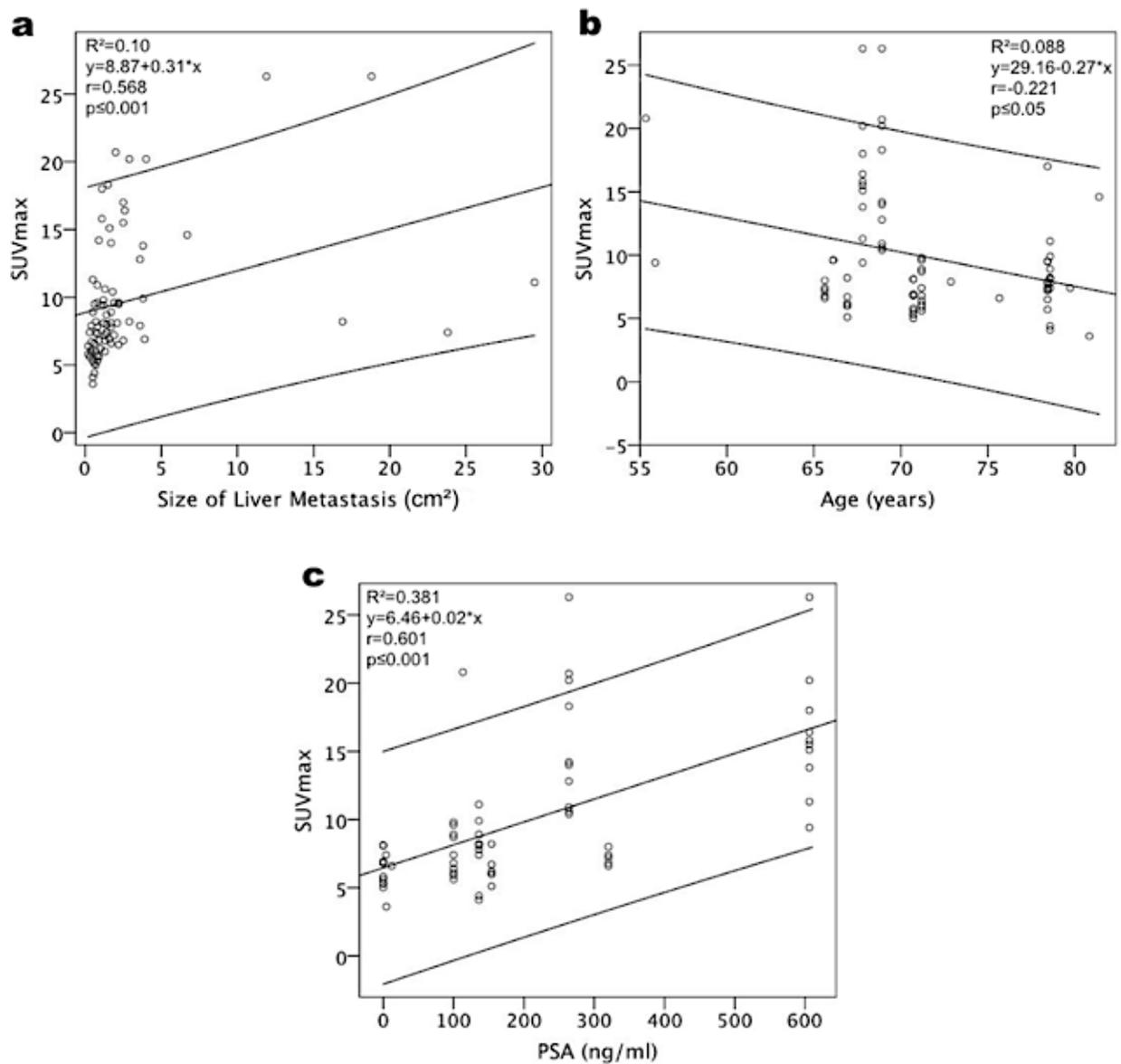
**Abbildung 4:** Das mittlere Läsions-zu-Hintergrund-Verhältnis der PSMA-positiven und PSMA-negativen Lebermetastasen, bezogen auf die Tracer-Aufnahme (2D ROI SUV<sub>max</sub>). Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung. Aus: Damjanovic et al., 2019 (31)

### 3.1.2 Korrelation zwischen Größe und Tracer-Aufnahme der Lebermetastasen

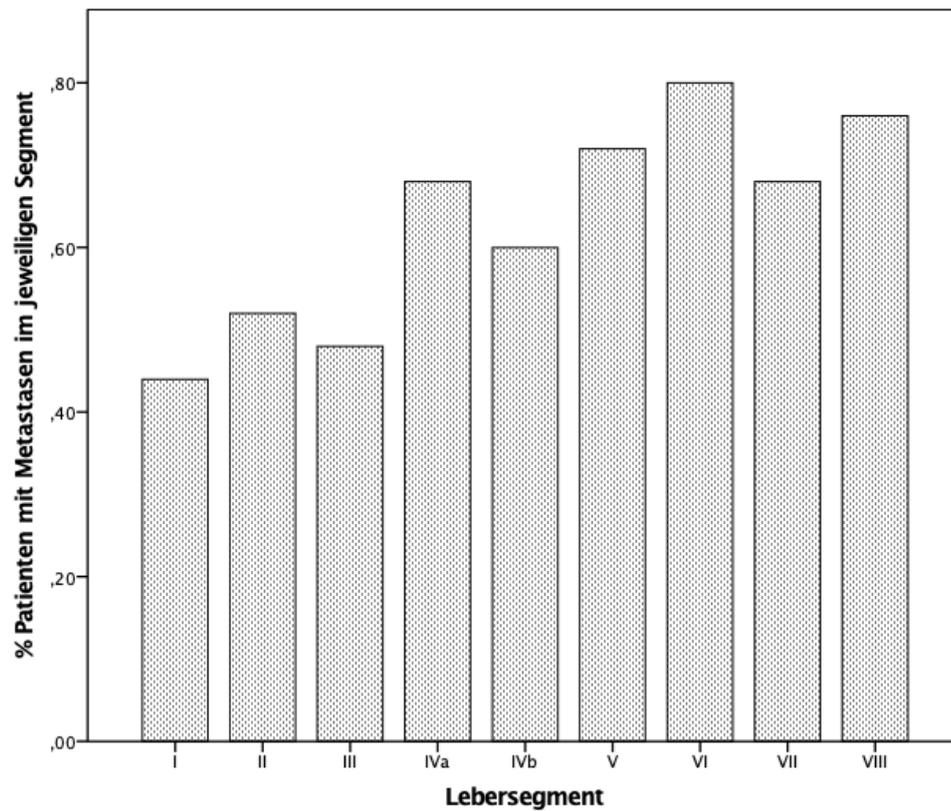
Wir haben einen moderaten positiven Zusammenhang zwischen der Größe und den  $SUV_{max}$ -Werten der PSMA-positiven Metastasen festgestellt (Abbildung 5a,  $\rho_{\text{Spearman}} = 0,568$ , 95 % KI [0,397; 0,701],  $p \leq 0,001$ ).

### 3.1.3 Patientenbasierte Analyse und Korrelation zwischen PSA-Wert, Patientenalter und Tracer-Aufnahme der Lebermetastasen

Von den 18 Patienten mit Lebermetastasen hatten acht Patienten (44,4 %) zehn oder mehr Metastasen, drei Patienten (16,7 %) zwei bis zehn Metastasen, und sieben Patienten (38,9 %) hatten eine einzelne Metastase. Bezüglich der Tracer-Aufnahme hatten 15 Patienten (83,3 %) nur PSMA-positive Lebermetastasen, zwei Patienten (11,1 %) nur PSMA-negative Metastasen, und ein Patient (5,6 %) gemischte Metastasen. Die Verteilung der Lebermetastasen auf die Lebersegmente ist in Abbildung 6 dargestellt. Eine höhere Anzahl von Patienten hatte Lebermetastasen im rechten (100 %) als im linken Leberlappen (61,1 %,  $p > 0,05$ ). Wir haben einen schwachen, negativen Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und den  $SUV_{max}$ -Werten der PSMA-positiven Metastasen festgestellt (Abbildung 5b,  $\rho_{\text{Spearman}} = -0,221$ , 95% KI [-0,420; -0,002],  $p \leq 0,05$ ). Außerdem gab es einen moderaten, positive Zusammenhang zwischen dem PSA-Wert zum Zeitpunkt der Untersuchung und den  $SUV_{max}$ -Werten der PSMA-positiven Metastasen (Abbildung 5c,  $\rho_{\text{Spearman}} = 0,601$ , 95% KI [0,419; 0,736],  $p \leq 0,001$ ).



**Abbildung 5:** Korrelationen zwischen Metastasengröße (a), Patientenalter (b), PSA-Wert (c) und Tracer-Aufnahme (2D ROI SUV<sub>max</sub>) der PSMA-positiven Lebermetastasen gemäß dem Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten (mit 95%-Konfidenzintervallen). R<sup>2</sup> Bestimmtheitsmaß, r Spearman's Rho. Aus: Damjanovic et al., 2019 (31)



**Abbildung 6:** Patientenbasierte Analyse der Lokalisierung der Lebermetastasen, bezogen auf die Lebersegmente. Die Prozentwerte geben den Anteil an Studienpatienten mit Lebermetastasen an, bei dem Lebermetastasen im jeweiligen Segment aufgetreten sind. Aus: Damjanovic et al., 2019 (31)

## 3.2 Analyse der Lungenmetastasen und pulmonalen Verdichtungen

### 3.2.1 Läsionsbasierte Analyse der Lungenmetastasen und pulmonalen Verdichtungen

Insgesamt wurden 91 Lungenmetastasen bei 20 von 739 (2,7 %) Patienten gefunden. Außerdem wurden bei 14 von 739 (1,9 %) Patienten pulmonale Verdichtungen identifiziert. Tabelle 3 listet die Läsionseigenschaften wie Lokalisierung und Morphologie auf. Die detaillierten PET/CT-Messergebnisse zeigt die Tabelle 4. Der mittlere  $SUV_{max}$  aller Lungenmetastasen war  $3,5 \pm 2,8$  in der 2D ROI und  $3,7 \pm 3,0$  in der 3D ROI gemessen. Insgesamt wurden 66 PSMA-positive (72,5 %) und 25 PSMA-negative (27,5 %) Metastasen identifiziert. Bezüglich der Größe der Metastasen wurde zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt. Beispiele für PSMA-positive und PSMA-negative Metastasen zeigen die Abbildungen 7 und 8. Die Abbildung 9 zeigt ein Beispiel für eine pulmonale Verdichtung. In pulmonalen Verdichtungen lag der mittlere  $SUV_{max}$  bei  $2,2 \pm 0,7$  in der 2D ROI und bei  $2,4 \pm 0,8$  in der 3D ROI. Insgesamt wiesen PSMA-positive Lungenmetastasen die höchste Tracer-Aufnahme auf, signifikant höher als pulmonale Verdichtungen (Abbildung 10,  $p < 0,001$ ). PSMA-negative Metastasen wiesen die niedrigste Tracer-Aufnahme auf, signifikant niedriger als pulmonale Verdichtungen ( $p < 0,001$ ). Zusammengenommen und bezogen auf alle Lungenmetastasen gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den  $SUV_{max}$ -Werten von Lungenmetastasen und pulmonalen Verdichtungen (Abbildung 11,  $p > 0,05$ ). Die mittlere Tracer-Aufnahme war, gemessen in der 3D ROI, signifikant höher als diejenige in der 2D ROI, bezogen auf die pulmonalen Verdichtungen ( $p < 0,05$ ) und die PSMA-positiven Lungenmetastasen ( $p < 0,001$ ). Bei den PSMA-negativen Metastasen gab es bezüglich der  $SUV_{max}$ -Werte zwischen 2D- und 3D ROI-Messung keinen signifikanten Unterschied ( $p > 0,05$ ).

**Tabelle 3:** Lokalisation und Morphologie der pulmonalen Metastasen und Verdichtungen.

Aus: Damjanovic et al., 2018 (32)

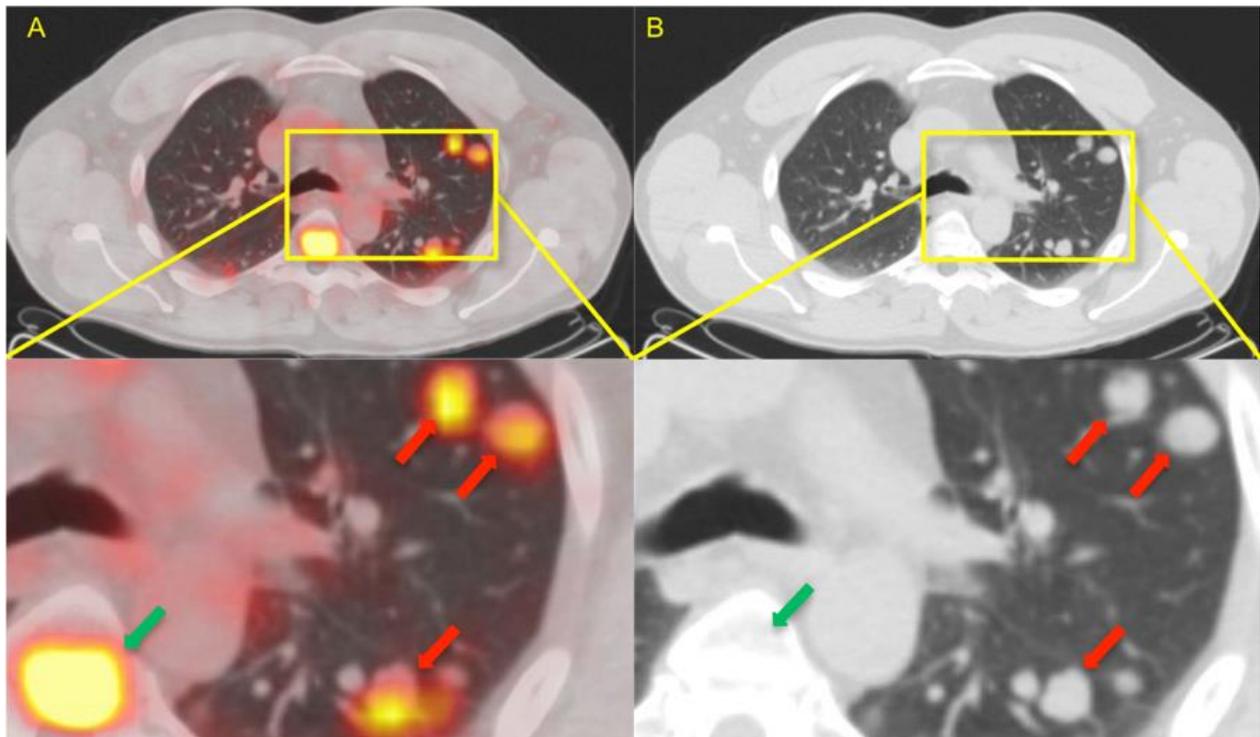
	Lungenmetastase	Pulmonale Verdichtung
Anzahl	91	14
Rechts/Links/Beidseitig	54/37/-	4/8/2
Struktur		
Rund	52	-
Gelappt	7	-
Unregelmäßig	32	5
Konfluierend	-	9
Lungensegmente		
1	3	1
2	14	1
3	12	0
4	8	1
5	13	2
6	16	1
7	2	0
8	6	0
9	2	1
10	15	5
Mehrere	-	2

**Tabelle 4:** Vergleich von Größe, <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-Aufnahme (SUV<sub>max</sub>) und Röntgendichte (HU<sub>mean</sub>) zwischen pulmonalen Metastasen (alle, PSMA-positive und PSMA-negative) und Verdichtungen. Aus: Damjanovic et al., 2018 (32)

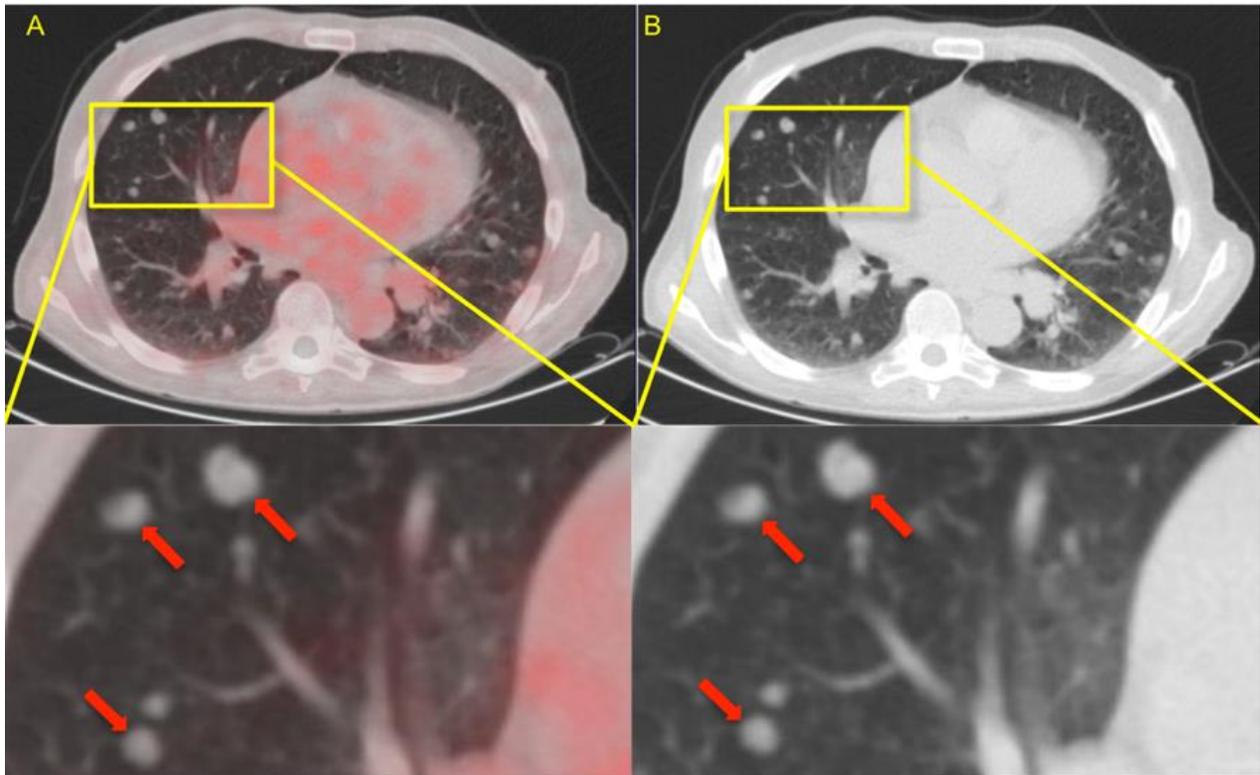
	Alle Lungenmetastasen	PSMA-positive Lungenmetastasen	PSMA-negative Lungenmetastasen	Pulmonale Verdichtungen	p-Wert*	Aorta	p-Wert†
Durchmesser in mm	11,0 ± 6,3 (5,2 – 35,8)	11,8 ± 7,0 (5,2 – 35,8)	8,7 ± 3,1 (6,0 – 21,7)		> 0,05		
SUV <sub>max</sub> 2D ROI	3,5 ± 2,8 (0,4 – 13,9)	4,5 ± 2,7 (1,5 – 13,9)	1,0 ± 0,5 (0,4 – 2,1)	2,2 ± 0,7 (1,3 – 3,7)	< 0,001 < 0,001	1,5 ± 0,3 (0,9 – 2,3)	= 0,001
SUV <sub>max</sub> 3D ROI	3,7 ± 3,0 (0,4 – 15,1)	4,7 ± 2,9 (1,8 – 15,1)	1,0 ± 0,4 (0,4 – 2,0)	2,4 ± 0,8 (1,4 – 4,1)	> 0,05 < 0,001 < 0,001	1,6 ± 0,3 (0,9 – 2,2)	< 0,001
HU <sub>mean</sub> , natives CT (n = 10)	-211,9 ± 164,0 (-711,0 – 50,4)	-199,3 ± 175,8 (-711,0 – 50,4)	-237,2 ± 138,9 (-632,3 – -67,5)				
HU <sub>mean</sub> , KM-CT (n = 10)	-129,8 ± 133,7 (-664,8 – 25,4)	-130,4 ± 145,7 (-664,8 – 25,4)	-127,4 ± 74,6 (-220,6 – -2,4)				

Alle Daten sind als Mittelwert ± Standardabweichung (und Spannweite) angegeben. SUV<sub>max</sub> Maximum standardized uptake value, ROI Region of Interest, HU<sub>mean</sub> Mittlere Röntgendichte in Hounsfield units, KM-CT Kontrastmittel-CT

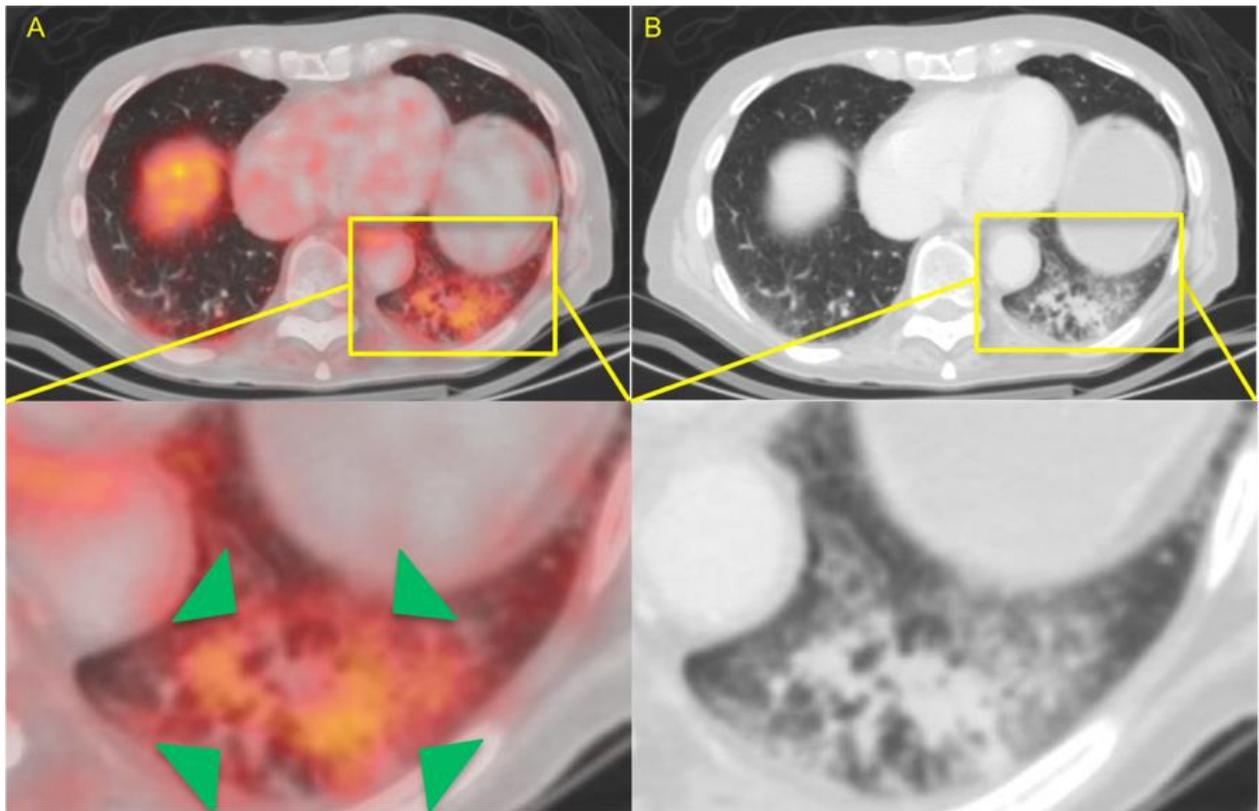
\*Metastase vs. Verdichtung. †Aorta vs. Verdichtung.



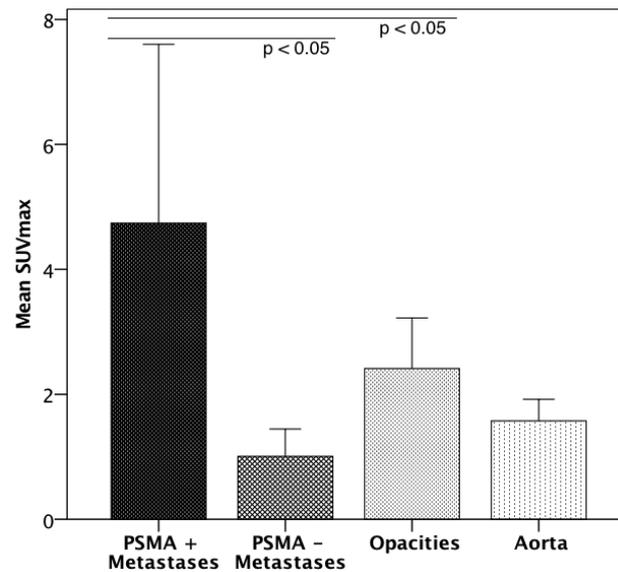
**Abbildung 7:**  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT eines 50-jährigen Patienten mit Rezidiv bei azinärem Adenokarzinom der Prostata und Lungenmetastasen. Nach Erstdiagnose im Jahr 2013 (Gleason-Score  $4 + 4 = 8$ ) hatte er eine radikale Prostatektomie und eine Androgen-Entzugstherapie erhalten. Eine bei PSA-Persistenz durchgeführte PET/CT (a) zeigt disseminierte, PSMA-positive Lungenmetastasen mit  $\text{SUV}_{\text{max}}$ -Werten bis 5,0 (rote Pfeile). Des Weiteren wurden zwei vertebrale Knochenmetastasen (grüner Pfeil) und ein Residualtumor gefunden. In der nativen CT (b) stellen sich die Lungenmetastasen als kompakte, scharf berandete Läsionen dar. Aus: Damjanovic et al., 2018 (32)



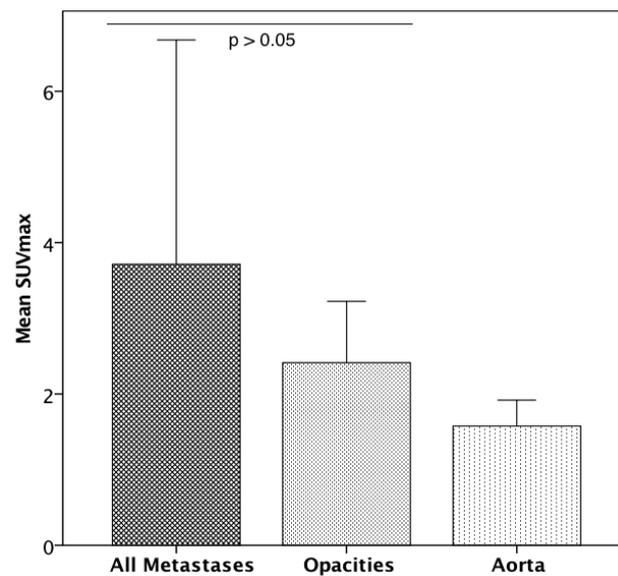
**Abbildung 8:**  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT eines 71-jährigen Patienten mit azinärem Adenokarzinom der Prostata mit partieller neuroendokriner Transdifferenzierung und pulmonalen, hepatischen, ossären und lymphonodalen Metastasen (Gleason-Score bei Erstdiagnose  $4 + 5 = 9$ ). Er hatte eine palliative Prostatektomie sowie Strahlen- und Chemotherapie erhalten. Die PET/CT (a) zeigt disseminierte, PSMA-negative Lungenmetastasen, mit  $\text{SUV}_{\text{max}}$ -Werten von 0,35 bis 1,75 (rote Pfeile). In der nativen CT (b) stellen sich die Lungenmetastasen als kompakte, scharf begrenzte, rundliche Läsionen dar. Aus: Damjanovic et al., 2018 (32)



**Abbildung 9:**  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT eines 82-jährigen Patienten mit Adenokarzinom der Prostata. Bei Erstdiagnose 2010 lag der Gleason-Score bei  $3 + 4 = 7\text{a}$ . Er hatte lediglich eine Androgen-Entzugstherapie erhalten. Der PSA-Wert lag zum Zeitpunkt der Untersuchung bei  $6,48 \text{ ng/ml}$ . Die PET/CT (a) zeigt PSMA-positive peribronchiale Verdichtungen mit  $\text{SUV}_{\text{max}}$ -Werten bis  $3,8$  (grüne Pfeile). In der KM-CT (b) zeigen sich fleckige, teilweise konfluierende Verdichtungen und Milchglastrübungen. Sie wurden als Bronchopneumonie gedeutet. Aus: Damjanovic et al., 2018 (32)



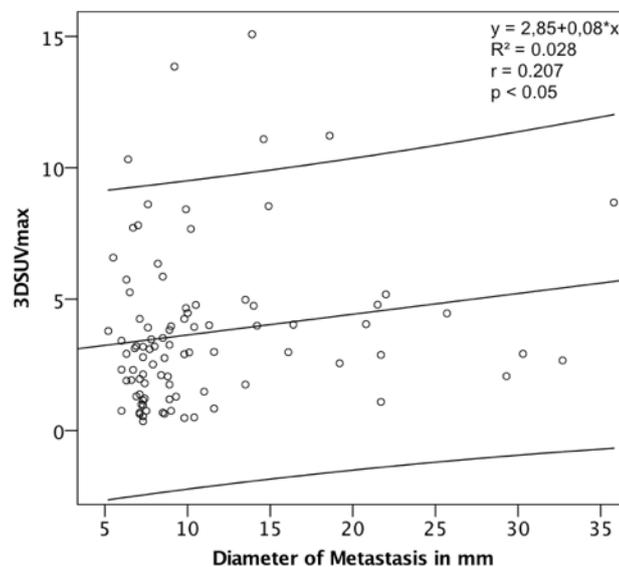
**Abbildung 10:** Mittlere Tracer-Aufnahme (3D ROI SUV<sub>max</sub>) von PSMA-positiven und PSMA-negativen Lungenmetastasen, pulmonalen Verdichtungen und der Aorta. Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung. Aus: Damjanovic et al., 2018 (32)



**Abbildung 11:** Mittlere Tracer-Aufnahme (3D ROI SUV<sub>max</sub>) von allen Lungenmetastasen, pulmonalen Verdichtungen und der Aorta. Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung. Aus: Damjanovic et al., 2018 (32)

### 3.2.2 Korrelation zwischen Größe und Tracer-Aufnahme von Lungenmetastasen

Wir haben einen signifikanten, schwachen, linearen Zusammenhang zwischen der Größe und der Tracer-Aufnahme (3D ROI SUV<sub>max</sub>) der Metastasen festgestellt (Abbildung 12,  $\rho_{\text{Spearman}} = 0,207$ , 95 % KI [0,002; 0,396],  $p < 0,05$ ).



**Abbildung 12:** Korrelation zwischen Tracer-Aufnahme (3D ROI SUV<sub>max</sub>) und Durchmesser der Lungenmetastasen, gemäß dem Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten (mit 95 %-Konfidenzintervallen).  $R^2$  Bestimmtheitsmaß,  $r$  Spearman's Rho. Aus: Damjanovic et al., 2018 (32)

### 3.2.3 Patientenbasierte Analyse der Lungenmetastasen

Von den 20 Patienten mit Lungenmetastasen hatten drei Patienten (15 %) zehn oder mehr Metastasen, zwölf Patienten (60 %) zwischen zwei und zehn Metastasen, und fünf Patienten (25 %) hatten singuläre Metastasen. Bezüglich der Tracer-Aufnahme hatten zwölf Patienten (60 %) nur PSMA-positive Lungenmetastasen, sieben Patienten (35 %) gemischte Metastasen, und ein Patient (5 %) ausschließlich PSMA-negative Metastasen.

## 3.3 Gesamtprävalenz von Lungen- und Lebermetastasen

Insgesamt wurden bei 34 von 729 Patienten (4,6%) Lungen- und/oder Lebermetastasen identifiziert. Hierbei traten bei 4 von 739 Patienten (0,5%) Lungen- und Lebermetastasen gleichzeitig auf; dementsprechend war bei 30 von 739 (4,1%) Patienten jeweils nur eines von beiden Organen nachweislich von Metastasen befallen.

## 4 Diskussion

### 4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die beiden vorgestellten Studien haben die Darstellung von malignen (pulmonale und hepatische Metastasen) und benignen (pulmonale Verdichtungen) Läsionen in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT ausführlich untersucht. Pulmonale und hepatische Metastasen wurden insgesamt bei 4,6 % der Studienpatienten identifiziert. Es wurde gezeigt, dass die Mehrheit der pulmonalen und hepatischen Metastasen PSMA exprimieren und somit direkt detektierbar sind. Allerdings waren einige Lungen- und Lebermetastasen PSMA-negativ und konnten somit nur indirekt nachgewiesen werden. Pulmonale Verdichtungen zeigten eine moderate Tracer-Anreicherung, signifikant höher als PSMA-negative Lungenmetastasen und signifikant niedriger als PSMA-positive Lungenmetastasen. Anhand bloßer semiquantitativer Messung der Tracer-Aufnahme (in  $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) konnte nicht sicher zwischen Lungenmetastasen und pulmonalen Verdichtungen unterschieden werden. Als Goldstandard wurde der klinische Verlauf gewählt und auf serienhafte histologische Verifizierungen wurde verzichtet. Dies insbesondere aus folgenden Gründen: (a) strenge Inklusionskriterien mit hierdurch Erhöhung der Vortestwahrscheinlichkeit, (b) dichte Follow-up-Untersuchungen mit enger Nachkontrolle der Surrogate und (c) ethische Bedenken bei Vorliegen einer hoher Läsionslast. Dennoch erfolgte in exemplarischen Fällen, und bei klinischer Relevanz, eine histologische Sicherung.

### 4.2 Lebermetastasen

Die bildgebenden Eigenschaften von Lebermetastasen in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET wurden bis zum Zeitpunkt der Studie nicht systematisch erforscht. Lebermetastasen treten typischerweise bei systemischen, hormonrefraktären Erkrankungen im Spätstadium auf (38). Es gibt jedoch Berichte über Patienten mit Lebermetastasen als Erstmanifestation einer Metastasierung und der Leber als einziger Ort von Metastasen (38-40). Gerade in letztgenannten Fällen kann die korrekte Erfassung von Lebermetastasen für die Therapieplanung entscheidend sein. Die Prävalenz von Lebermetastasen in retrospektiven Studien betrug 4,3 % und 8,0 % (38, 41). In unserer Kohorte betrug die Prävalenz von Lebermetastasen 2,4 %. Diese Differenz ist größtenteils durch die unterschiedliche Methodik bedingt: Während unsere Kohorte alle Patienten mit PCA

umfasst, beinhalten die Vergleichskohorten nur Patienten mit metastasiertem PCA. Ein weiterer Faktor für die unterschiedliche Prävalenz könnte die begrenzte Sensitivität der PET für den Nachweis kleiner (< 5 mm) Metastasen unterhalb der räumlichen Auflösung des Scanners sein (42). Die kleinste Lebermetastase in unserer Studie hatte einen Durchmesser von 5 mm.

In unserer Studienpopulation wies die Mehrheit der Patienten PSMA-positive Lebermetastasen auf, während nur eine kleine Anzahl von Patienten PSMA-negative oder gemischte Metastasen zeigte. Eine Erklärung für die unterschiedliche Aufnahme von  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 in Lebermetastasen könnte die phänotypische Heterogenität von Metastasen sein. Autopsiestudien haben dies bei metastasiertem PCA im Endstadium bestätigt (43, 44). Paschalis et al. haben eine umfangreiche, immunhistochemische Studie zur Expression von membranösem PSMA bei metastasiertem PCA durchgeführt (16). Sie fanden heraus, dass die Expression von PSMA zum Zeitpunkt der Diagnose mit einem höheren Gleason-Grad und einem schlechteren Gesamtüberleben assoziiert war (16). Insgesamt stieg die PSMA-Expression im Verlauf bei kastrationsresistentem PCA an (16). Überraschenderweise waren 42 % (n = 16) der hormonsensitiven und 27 % (n = 16) der kastrationsresistenten PCA-Gewebeproben PSMA-negativ (16). In allen (100 %) PSMA-exprimierenden hormonsensitiven und 84 % der kastrationsresistenten PCA-Biopsien wurde eine ausgeprägte Intratumor-Heterogenität der PSMA-Expression beobachtet, wobei einzelne Foci kein nachweisbares PSMA enthielten (16). Es wurde auch innerhalb der Patienten eine heterogene PSMA-Expression zwischen Metastasen beobachtet, mit der niedrigsten Expression in Lebermetastasen (16). Tumore mit defekter DNA-Reparatur (Aberrationen in BRCA2 und ATM) wiesen eine höhere PSMA-Expression auf (16). Es wird angenommen, dass Aberrationen in DNA-Reparaturgenen in Tumorzellen die Überexpression von PSMA fördern (16). So sind Aberrationen der DNA-Reparaturgene mit Replikationsstress verbunden, welcher zu einem erhöhten Bedarf an metabolischen Vorstufen wie Folat und Glutamat führt, die für die DNA-Synthese und -Reparatur von entscheidender Bedeutung sind (16). Die Ergebnisse von Paschalis et al. stehen somit vollständig im Einklang mit unserer Beobachtung der inter- und intraindividuellen Heterogenität der PSMA-Expression von PCA-Metastasen.

Des Weiteren gibt es Hinweise darauf, dass Lebermetastasen bei PCA häufig mit neuroendokrinen Merkmalen assoziiert sind. Es wird angenommen, dass der Grad der neuroendokrinen Transdifferenzierung mit dem Fortschreiten der Erkrankung und infolge der Androgen-Entzugstherapie zunimmt (45). Ein großer Teil der neuroendokrinen PCA-

Zellen exprimiert keine der typischen Biomarker wie P501S, PSMA und PSA (46). Bei Patienten mit langer Androgen-Entzugstherapie wurde außerdem eine ausgeprägte Erhöhung neuroendokriner Serummarker wie neuronenspezifische Enolase und Chromogranin A nachgewiesen (47): In einer prospektiven Studie an 28 Patienten mit Lebermetastasen haben Pouessel et al. bei 44 % der Patienten eine erhöhte neuronenspezifische Enolase und bei 84 % der Patienten ein erhöhtes Chromogranin A gemessen, und zwei von sechs Patienten mit pathologischen Werten hatten neuroendokrine Metastasen (38). Neuroendokrine Transdifferenzierung könnte somit zu einem Verlust der PSMA-Expression führen und damit die Darstellung von Lebermetastasen in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET erschweren (18). Dies steht im Einklang mit dem histopathologischen Befund bei einem unserer Studienpatienten mit PSMA-negativen Lebermetastasen, bei dem eine Leber- und Prostatabiopsie durchgeführt wurde. Die Histopathologie der Metastasen zeigte eine Infiltration der Leber mit neuroendokrinen Karzinomzellen, die positiv für den neuroendokrinen Biomarker CD56, aber negativ für die Prostata-typischen Biomarker PSA, PSMA und Androgenrezeptor waren. Bei demselben Patienten zeigte die Histopathologie des Prostatagewebes ein azinäres Adenokarzinom mit einem fünfprozentigen Anteil an Zellen, welcher neuroendokrine Marker präsentierten, was als partielle Transdifferenzierung interpretiert werden kann. Diese Erkenntnisse stehen auch im Einklang mit einem Fallbericht von Usmani et al. eines PCA-Patienten mit einer unauffälligen  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET, bei dem eine zehn Tage später durchgeführte  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC-PET multiple Somatostatin-averse Leber- und Lymphknotenmetastasen zeigte und eine Lymphknotenzytologie eine neuroendokrine Transdifferenzierung bestätigte (48).

Unabhängig von der PSMA-Expression der Lebermetastasen könnte außerdem die relativ hohe Hintergrundaktivität der Leber die Sichtbarkeit von Lebermetastasen in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET negativ beeinflussen (18).

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass nach derzeitigem Wissensstand vor allem Aberrationen der DNA-Reparaturgene und vermutlich der hierdurch ausgelöste Replikationsstress zur PSMA-Überexpression von vielen, aber nicht allen PCA-Zellen führt, wodurch eine Heterogenität der membranösen PSMA-Expression entsteht; vor allem schnell wachsende, aggressive Tumorzellen exprimieren hierbei vermehrt PSMA. In Einzelfällen kann aber auch die neuroendokrine Transdifferenzierung den Verlust der PSMA-Expression von Lebermetastasen bei fortschreitender Erkrankung erklären. Umgekehrt könnte der Nachweis einer verminderten PSMA-Expression in

Lebermetastasen Zeichen eine Transdifferenzierung sein; die befundenden Ärzte sollten mit diesem Konzept vertraut sein, da es zu einer Anpassung der Behandlung führen kann. Interessanterweise war die Röntgendichte von PSMA-negativen Lebermetastasen im Vergleich zu PSMA-positiven Metastasen signifikant niedriger, sowohl in der nativen als auch in der KM-CT. Diese Erkenntnis könnte eine genauere Differenzierung von PCA-Lebermetastasen in der CT ermöglichen, muss jedoch an einer größeren Kohorte verifiziert werden.

Außerdem wurde eine signifikante, positive Korrelation zwischen dem Serum-PSA-Wert zum Untersuchungszeitpunkt und den  $SUV_{max}$ -Werten von PSMA-positiven Lebermetastasen beobachtet. Dies könnte dadurch erklärt werden, dass beide Parameter im Verlauf der Erkrankung tendenziell ansteigen. Der Befund steht im Einklang mit den Studien von Koerber et al. und Sachkepides et al., die berichteten, dass Patienten mit höheren PSA-Werten in der PSMA-PET eine signifikant höhere Tracer-Aufnahme in Tumorföndionen aufwiesen (49, 50).

Zwischen der Größe und den  $SUV_{max}$ -Werten von PSMA-positiven Lebermetastasen wurde eine schwache, aber signifikante Korrelation gefunden. Dies könnte das Ergebnis eines proliferativen Vorteils von stark PSMA-exprimierenden Zellen sein, wie er in vitro beobachtet wurde (51). Ein weiterer Mechanismus für diese Korrelation könnte der Partialvolumeneffekt sein, welcher bei kleinen Läsionen zur Unterschätzung der Aktivität führt (52).

Des Weiteren beobachteten wir eine schwache, aber signifikante, negative Korrelation zwischen dem Patientenalter und den  $SUV_{max}$ -Werten von PSMA-positiven Lebermetastasen. Eine mögliche Hypothese hierfür lautet, dass Patienten, die in jüngerem Alter Lebermetastasen entwickeln, tendenziell an einem aggressiveren PCA-Subtyp erkrankt sind, welcher eine höhere PSMA-Expression aufweist. Hierbei könnten Defekte der DNA-Reparaturmechanismen (s.o.) insbesondere in aggressiven Tumorzellen die Hochregulierung von PSMA bewirken (16). Dies muss jedoch an einer größeren Kohorte untersucht werden.

### 4.3 Lungenmetastasen

Die bisher einzige, systematische Studie zur  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET-Bildgebung von Lungenmetastasen bei PCA und primärem Lungenkrebs wurde von Pyka et al. mit 45 Patienten und 89 Läsionen durchgeführt (22). Dort wurde gezeigt, dass aufgrund der

hohen Tracer-Aufnahme bei Lungenkrebs eine Differenzierung zwischen primärem Lungenkrebs und PCA-Lungenmetastasen durch quantitative SUV-Analyse von Läsionen nicht möglich war (22). Innerhalb ihrer Kohorte betrug der mittlere SUV<sub>max</sub> von Lungenmetastasen  $4,4 \pm 3,9$ , was mit dem in unserer Kohorte berechneten mittlerem SUV<sub>max</sub> ( $3,7 \pm 3,0$  in der 3D ROI) übereinstimmt.

Obwohl Pyka et al. nicht explizit zwischen PSMA-positiven und PSMA-negativen Metastasen unterschieden, beobachteten sie eine große Heterogenität der Tracer-Aufnahme bei Lungenmetastasen; viele Metastasen zeigten nur eine schwache Tracer-Aufnahme (22). Eine immunhistochemische Untersuchung von Mannweiler et al. bestätigt diese Erkenntnis, da hier 5 % der primären PCA-Tumore und 15 % der PCA-Metastasen PSMA-negativ waren (53). Diese Befunde stimmen auch mit unserer Studie überein, in der sich 27,5 % der Lungenmetastasen PSMA-negativ darstellten. Eine mögliche Erklärung für die unterschiedliche Aufnahme von <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 in Lungenmetastasen ist die phänotypische Heterogenität von Metastasen; insbesondere die neuroendokrine Transdifferenzierung wurde als Hauptfaktor für den Verlust der PSMA-Expression bei viszeralen Metastasen identifiziert (38). Dies steht im Einklang mit dem einzigen Patienten in unserer Studie, der nur PSMA-negative Lungenmetastasen aufwies, und bei dem eine neuroendokrine Transdifferenzierung histologisch nachgewiesen wurde. Ein Fallbericht von Shetty et al. einer PSMA-negativen PCA-Lungenmetastase legt nahe, dass eine seltene Variante des primären PCA, in diesem Fall ein duktales Adenokarzinom, eine weitere Ursache für die fehlende PSMA-Expression sein kann (54). Allerdings scheint die Erkennungsrate der häufigeren Lymphknoten- und Knochenmetastasen in der PSMA-PET insgesamt höher zu sein. Schwenck et al. berichteten von Erkennungsraten von 94 % für Lymphknoten- und 98 % für Knochenmetastasen (55).

Im Vergleich zu den meisten anderen Geweben ist die Hintergrund-Tracer-Aufnahme der Lunge in der <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET praktisch zu vernachlässigen (56, 57). Daher sind PSMA-positive Lungenmetastasen aufgrund des hohen Läsions-Hintergrund-Kontrasts gut detektierbar. Die geringe PSMA-Expression im normalen Lungenparenchym wurde in der Immunhistochemie bestätigt, in welcher sich Bronchiolen und terminale Bronchiolen der normalen Lunge nicht anfärbten (58).

Im Vergleich zu anderen Parenchymenten, wie z.B. der Leber, müssen bei der Lunge besondere Limitationen der PET-Methodik berücksichtigt werden. Einerseits ist die Lungendarstellung in der PET durch Bewegungsartefakte infolge der Atembewegungen

alteriert (52). Zudem konnte unter anderem mittels Monte-Carlo-Simulationen gezeigt werden, dass die Positronen in der Lunge im Vergleich zu anderen Geweben aufgrund der niedrigeren Teilchendichte einen deutlich längeren Weg bis zur Annihilation zurücklegen; dies betrifft insbesondere den hochenergetischen  $\beta^+$ -Strahler  $^{68}\text{Ga}$  (42). Hierdurch wird der Anteil an gebundenem Tracer in einem de facto kleinen Volumen aus physikalischen Gründen auf ein teils sehr viel größeres Volumen verteilt. Resultat dessen ist, dass in der semi-quantitativen Analyse der Fokus unterschätzt wird bzw. im schlechtesten Fall nicht ausreichend detektiert werden kann. Sowohl physikalisch als auch statistisch reduziert sich die Genauigkeit der PET-Darstellung von pulmonalen Läsionen.

Die Prävalenz von Lungenmetastasen in unserer Kohorte betrug 2,7 %; dies steht im Einklang mit der von Fabozzi et al. berichteten Prävalenz in der Bildgebung von 3,6 % (59). Wir fanden eine signifikante, positive lineare Korrelation zwischen der Größe und der Tracer-Aufnahme (3D ROI  $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) von Lungenmetastasen. Dies liegt möglicherweise an dem proliferativem Vorteil von Metastasen mit hoher PSMA-Expression (51).

#### **4.4 Pulmonale Verdichtungen**

Pulmonale Verdichtungen umfassen reversible (z.B. Infiltrate, Ödeme, Blutungen) und irreversible (z.B. Fibrose) Veränderungen des Lungenparenchyms. Sie zeigten in unserer Studie eine moderate PSMA-Expression, die sich nicht signifikant von jener der Lungenmetastasen unterschied. Es gibt einige Fallberichte über eine erhöhte Tracer-Aufnahme von pulmonalen Verdichtungen in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET (56, 60). Es wird angenommen, dass die Tracer-Aufnahme bei pulmonalen Verdichtungen möglicherweise nicht mit einer erhöhten Avidität der Läsion verbunden ist, sondern mit einer erhöhten Kapillarpenetration, die durch Entzündungsprozesse verursacht wird, und zu einer erhöhten Tracer-Aktivität im interstitiellen Raum führt (60). Eine andere Erklärung könnte die PSMA-Expression in der Neovaskularisation physiologischer regenerativer Vorgänge sein, wie sie von Gordon et al. gezeigt wurde (61). Andererseits konnte gezeigt werden, dass Makrophagen bei chronischen Entzündungsprozessen eine erhöhte Expression des Folatrezeptors aufweisen, was möglicherweise zu einer vermehrten PSMA-Aktivität der Läsionen führt (62). Auch Defekte der DNA-Reparaturmechanismen (s.o.) könnten hier

eine Rolle bei der Hochregulierung von PSMA spielen (16). Diese Frage könnte Gegenstand zukünftiger Studien sein.

#### 4.5 Limitationen der Studien

Die beiden dieser Dissertation zu Grunde liegenden, retrospektiven Studien, werden in ihrer Aussagekraft vor allem durch die Tatsache eingeschränkt, dass die Diagnosen von Lungen- und Leberläsionen größtenteils nicht histopathologisch bestätigt wurden. Das Studiendesign mit lebenden Probanden erlaubt es nicht, dass Biopsien aller Läsionen zum Vergleich gewonnen werden, sodass nur einzelne Läsionen histopathologisch untersucht worden sind. Obwohl nach unserem besten Wissen keine Patienten mit sekundären Malignomen eingeschlossen wurden, können wir aus diesem Grund auch nicht in jedem Fall ausschließen, dass es sich bei als Metastasen betrachteten solitären Läsionen eigentlich um primäre Neoplasien handelte.

Die Studie umfasste nur Läsionen mit einem Durchmesser von 5 mm. Die PSMA-Expression von kleineren Läsionen nahe der räumlichen Auflösung des Scanners (5,4 mm) könnte aufgrund des Partialvolumeneffekts unterschätzt werden (s.o.). Dies gilt aufgrund von Bewegungsartefakten insbesondere für pulmonale Läsionen und zwerchfellnahe Läsionen der Leber. Es gab jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen der mittleren Größe von PSMA-negativen und PSMA-positiven Lungenmetastasen. Daher kann die unterschiedliche PSMA-Avidität nicht allein durch den Partialvolumeneffekte erklärt werden.

Eine weitere Limitation stellt die vergleichsweise niedrige Auflösung der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET bei pulmonalen Läsionen aufgrund der relativ hohen Positronenenergie von  $^{68}\text{Ga}$  und der niedrigen Teilchendichte der Lunge sowie der hieraus resultierenden räumlichen Distanz von Emission bis Annihilation dar (s.o.).

Eine mögliche Einschränkung der läsionsbasierten Analyse bezüglich der Berechnung von mittleren  $\text{SUV}_{\text{max}}$ -Werten könnte durch eine Überrepräsentation der Patientensubgruppe mit multiplen Metastasen gegenüber der Subgruppe mit wenigen Metastasen begründet sein.

Bezüglich der statistischen Auswertung ist limitierend zu berücksichtigen, dass in Fällen, in denen zwei paarweise Vergleiche erfolgten, auf die Durchführung einer Alpha-Fehler-Korrektur für multiples Testen verzichtet wurde. Dies ist einerseits damit zu begründen, dass es sich um explorative Analysen handelt, bei denen die Charakterisierung der Läsionen und deren heterogene Darstellung im Fokus stand. Andererseits sollte hierdurch die statistische Power bezogen auf die vergleichsweise kleine Gruppe PSMA-negativer Metastasen nicht gefährdet werden.

#### 4.6 Implikationen für Praxis und zukünftige Forschung

Diverse Studien belegen die Überlegenheit der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT gegenüber der konventionellen Bildgebung (CT, MRT, Knochenszintigraphie) beim initialen Staging, dem Lymphknoten-Staging und der Erkennung eines PCA-Rezidivs, selbst bei niedrigen PSA-Werten. So zeigte die  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT in einer randomisierten kontrollierten Studie von 2020 beim initialen Staging von hoch-Risiko-Patienten eine 27 % höhere Genauigkeit bezüglich der Erkennung von Lymphknoten- und Fernmetastasen gegenüber der konventionellen Bildgebung mittels CT und Knochenszintigraphie (21). Mehrere Studien zeigen, dass die Genauigkeit von  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 auch anderen Tracern wie  $^{18}\text{F}$ -Cholin überlegen ist (63). Allerdings werden weiterhin neue PET-Tracer für die Darstellung des PCA entwickelt, welche potenzielle Vorteile gegenüber  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 bezüglich der Synthese oder der Bildgebung aufweisen. Die kurze Halbwertszeit von  $^{68}\text{Ga}$  von 68 Minuten beschränkt die Tracer-Verwendung auf große Zentren mit eigener Radiochemie, um die Kosten eines Generators zur Herstellung des Radiotracers vor Ort zu rechtfertigen. Kürzlich wurden die Tracer  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 und  $^{18}\text{F}$ -DCF-PyL entwickelt. Sie sind mit  $^{18}\text{F}$  markiert, das eine längere radioaktive Halbwertszeit von 110 min hat, eine zentrale Herstellung zur Verteilung an Satellitenzentren ermöglicht und kosteneffizienter ist.  $^{18}\text{F}$  weist im Vergleich zu  $^{68}\text{Ga}$  auch eine niedrigere Positronenenergie auf, was theoretisch zu einer höheren räumlichen Auflösung führt. Darüber hinaus zeigen Studien zur Bioverteilung von  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 eine geringere Akkumulation in der Blase als bei  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11, was theoretische Vorteile für das lokale Staging neben der Harnblase und den Harnleitern bietet (64). Eine große prospektive intraindividuelle Vergleichsstudie von  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007/CT vs.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET/CT hat eine insgesamt hohe Übereinstimmung (92 %) für das TNM-Stadium im Zusammenhang mit dem primären Staging und Rezidivstaging des PCA gezeigt; allerdings wies  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 eine höhere Tracer-Aufnahme innerhalb der Lymphknoten- und Fernmetastasen auf (64). In einer aktuellen Meta-Analyse wurde die hervorragende Leistung von  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 bei der Erkennung lokalisierter Prostatatumorläsionen und regionaler Lymphknotenmetastasen gezeigt; darüber hinaus entsprach die Tracer-Aufnahme von primären PCA-Tumoren fast derjenigen der Leber, wodurch Malignome gut detektierbar waren (65). Die Ergebnisse unserer Studien könnten somit zukünftig in der  $^{18}\text{F}$ -PSMA-PET verifiziert werden, um mögliche Unterschiede zu untersuchen.

Eine andere Weiterentwicklung der PET-Bildgebung bei PCA stellt die PET/MRT dar. Die Verfahren PET/CT und PET/MRT liegen laut einer aktuellen Studie bezüglich der Erkennung von Fernmetastasen des PCA ungefähr gleichauf, wobei die PET-MRT Lokalrezidive und Lymphknotenmetastasen offenbar besser darstellt (66). Beide Untersuchungsmethoden können sich möglicherweise insbesondere bei niedrigen PSA-Werten gut ergänzen. Hier sind jedoch weitere Studien zur Verifikation der Ergebnisse notwendig.

Die Radioligandentherapie (RLT) mit  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA stellt eine vielversprechende neue Behandlungsmethode des PCA dar, welche vor allem bei fortgeschrittener, hormonrefraktärer Erkrankung zum Einsatz kommt. In einer retrospektiven Analyse von 191 Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem PCA zeigte sich eine signifikante Ansprechrate (56 %) und ein niedriges Toxizitätsprofil im Zusammenhang mit der  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-RLT; die Datenanalyse legt nahe, dass die  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-RLT nicht nur als Letztlinientherapie, sondern auch als vorteilhafte Option in Kombination mit anderen systemischen Behandlungen bei metastasiertem, kastrationsresistentem PCA in Betracht gezogen werden kann (67). Eine Fallstudie zeigt exemplarisch das Potenzial dieser Therapiemethode bei einem PCA-Patienten mit Lungen-, Lymphknoten- und ausgedehnten Knochenmetastasen, bei dem unter der  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-RLT eine vollständige Rückbildung der Lungenmetastasen erreicht wurde (68). Eine weitere Studie mit 28 Probanden unterstützt die Anwendung der  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-RLT von hepatisch metastasiertem PCA im Spät-/Endstadium, da die Therapie Lebermetastasen häufig kontrollierte und zu einem langen progressionsfreien Überleben und einem signifikant verbesserten Gesamtüberleben führte (69). Eine erhöhte Expression von PSMA scheint das Ansprechen auf eine Radionuklidtherapie vorherzusagen (70). Die Ursachen für die unterschiedliche PSMA-Expression sollten somit in zukünftigen Studien mittels histopathologischer Untersuchungen analysiert werden. Im Rahmen der Theranostik könnten sich anhand des PSMA-Status in Zukunft Implikationen für die gezieltere Behandlung von Metastasen ergeben. So könnten vielleicht Patienten mit PSMA-negativen Metastasen, welche aufgrund neuroendokriner Transdifferenzierung den Somatostatin-Rezeptor exprimieren, von einer gezielten  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE-RLT profitieren. Auch sollte weiter geprüft werden, ob die Radioligandentherapie auch schon in früheren Erkrankungsstadien eine positive Wirkung erzielt.

Es wurden bisher drei verschiedene Standards für eine strukturierte Befundung der PSMA-PET publiziert, um die Objektivität und Genauigkeit bei der Bildinterpretation zu

verbessern: Die „European Association of Nuclear Medicine (EANM)“ Kriterien (71), die „Prostate Cancer Molecular Imaging Standardized Evaluation (PROMISE)“ Kriterien (72), und das „PSMA Reporting and Data System (PSMA-RADS)“ (73). Toriihara et al. haben diese drei Standards bezüglich ihrer Übereinstimmung untersucht und herausgefunden, dass Befunddifferenzen am häufigsten bei der Auswertung von Fernmetastasen mittels PSMA-RADS auftraten; insbesondere bei pulmonalen Rundherden kam es zu unterschiedlichen Interpretationen der Bilddaten (74). Während laut EANM- und PROMISE-Kriterien Läsionen mit PSMA-Expression unterhalb des Hintergrunds bzw. der Leber definitionsgemäß als „negativ“ gewertet werden, können diese PSMA-negativen Läsionen in der PSMA-RADS als „nicht eindeutig“ klassifiziert werden. Dieses Problem kann jedoch gelöst werden, indem Informationen zu PSMA-negativen Läsionen im Befundbericht eindeutig angegeben werden, unabhängig von den verwendeten Kriterien (74). Unsere Ergebnisse demonstrieren die Notwendigkeit der Entwicklung eines einheitlichen Standards zur Befundung der PSMA-PET, welcher auch PSMA-negative Läsionen einschließt.

## 5 Schlussfolgerungen

Die PSMA-PET stellt ein neuartiges bildgebendes Verfahren zum (Re-)Staging des PCA dar, welches der konventionellen Bildgebung in vielen Fällen überlegen ist. Es wurde gezeigt, dass in der  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET aufgrund erhöhter PSMA-Expression die Mehrzahl der pulmonalen und hepatischen Metastasen direkt detektierbar ist. Allerdings stellten sich einige Metastasen PSMA-negativ dar und konnten somit nur indirekt nachgewiesen werden. Es wurde auf Defekte von DNA-Reparaturmechanismen und neuroendokrine Transdifferenzierung als mögliche Ursachen für die heterogene PSMA-Expression von Metastasen hingewiesen, was jedoch in weiteren Studien histopathologisch verifiziert werden muss. Außerdem konnte anhand pulmonaler Verdichtungen gezeigt werden, dass auch gutartige Läsionen regelmäßig PSMA-positiv sein können. Befundende Ärzte sollten mit dem Konzept von PSMA-negativen Metastasen und PSMA-positiven, gutartigen Läsionen vertraut sein, da sich hieraus mögliche Fehlerquellen bei der Interpretation der Bilddatensätze ergeben können.

Die Therapie des PCA wird in Zukunft wahrscheinlich immer individueller auf die Patienten mit ihren jeweiligen Tumoren zugeschnitten werden. Die beiden nuklearmedizinischen Verfahren  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET und  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-RLT stellen ein gutes Beispiel für die Theranostik des PCA, also die Verbindung von individueller Diagnostik und Therapie, dar. Im Rahmen zukünftiger Therapiealgorithmen könnte somit auch die PSMA-Expression der Tumore und Metastasen eine Rolle spielen, zum Beispiel bei der Fragestellung, ob eine PSMA-RLT erfolgversprechend ist. Weiterführende Studien könnten so beispielsweise untersuchen, ob eine an die läSIONALE PSMA-Expression adaptierte Therapie das Überleben von Patienten mit metastasiertem PCA verbessern kann.

## Literaturverzeichnis

1. Dyba T, Randi G, Bray F, Martos C, Giusti F, Nicholson N, Gavin A, Flego M, Neamtiu L, Dimitrova N, Negrão Carvalho R, Ferlay J, Bettio M. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *European Journal of Cancer*. 2021;157:308-47.
2. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, Tombal B, Gillessen S. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020;31(9):1119-34.
3. Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2004;17(3):292-306.
4. Cheng L, Montironi R, Bostwick DG, Lopez-Beltran A, Berney DM. Staging of prostate cancer. *Histopathology*. 2012;60(1):87-117.
5. Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, Gasser TC, Mihatsch MJ. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Human pathology*. 2000;31(5):578-83.
6. Shirotake S, Umezawa Y, Okabe T, Kaneko G, Kanao K, Nishimoto K, Oyama M. A case of castration-resistant prostate cancer with liver metastases achieved a complete response by docetaxel chemotherapy. *Translational Andrology and Urology*. 2020;9(2):819-23.
7. Chao DH, Higgins JP, Brooks JD. Biochemical remission after resection of prostate cancer lung metastasis. *Urology*. 2004;63(3):584-5.
8. Huynh LM, Bonebrake BT, Enke C, Baine MJ. Survival Outcomes After Radiotherapy for the Treatment of Synchronous Oligometastatic Prostate Cancer. *JAMA Netw Open*. 2022;5(10):e2235345.
9. Pinto JT, Suffoletto BP, Berzin TM, Qiao CH, Lin S, Tong WP, May F, Mukherjee B, Heston WD. Prostate-specific membrane antigen: a novel folate hydrolase in human prostatic carcinoma cells. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 1996;2(9):1445-51.
10. Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 1997;3(1):81-5.
11. Sacha P, Zamecnik J, Barinka C, Hlouchova K, Vicha A, Mlcochova P, Hilgert I, Eckschlager T, Konvalinka J. Expression of glutamate carboxypeptidase II in human brain. *Neuroscience*. 2007;144(4):1361-72.
12. Ristau BT, O'Keefe DS, Bacich DJ. The prostate-specific membrane antigen: Lessons and current clinical implications from 20 years of research. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2014;32(3):272-9.
13. Wright GL, Jr., Haley C, Beckett ML, Schellhammer PF. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues. *Urol Oncol*. 1995;1(1):18-28.
14. Sokoloff RL, Norton KC, Gasior CL, Marker KM, Grauer LS. A dual-monoclonal sandwich assay for prostate-specific membrane antigen: levels in tissues, seminal fluid and urine. *The Prostate*. 2000;43(2):150-7.
15. Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, Roche P, Murphy GP. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. *Cancer*. 1998;82(11):2256-61.

16. Paschalis A, Sheehan B, Riisnaes R, Rodrigues DN, Gurel B, Bertan C, Ferreira A, Lambros MBK, Seed G, Yuan W, Dolling D, Welti JC, Neeb A, Sumanasuriya S, Rescigno P, Bianchini D, Tunariu N, Carreira S, Sharp A, Oyen W, de Bono JS. Prostate-specific Membrane Antigen Heterogeneity and DNA Repair Defects in Prostate Cancer. *European urology*. 2019;76(4):469-78.
17. Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Eder M, Eisenhut M, Zechmann CM. [68Ga]Gallium-labelled PSMA ligand as superior PET tracer for the diagnosis of prostate cancer: comparison with 18F-FECH. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012;39(6):1085-6.
18. Rauscher I, Maurer T, Fendler WP, Sommer WH, Schwaiger M, Eiber M. (68)Ga-PSMA ligand PET/CT in patients with prostate cancer: How we review and report. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*. 2016;16:14.
19. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, Graner FP, Kubler H, Haberkorn U, Eisenhut M, Wester HJ, Gschwend JE, Schwaiger M. Evaluation of Hybrid (6)(8)Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2015;56(5):668-74.
20. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, Wester HJ, Heck M, Kubler H, Beer AJ, Schwaiger M, Eiber M. Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *The Journal of urology*. 2016;195(5):1436-43.
21. Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, Tang C, Vela I, Thomas P, Rutherford N, Martin JM, Frydenberg M, Shakher R, Wong L-M, Taubman K, Ting Lee S, Hsiao E, Roach P, Nottage M, Kirkwood I, Hayne D, Link E, Marusic P, Matera A, Herschtal A, Iravani A, Hicks RJ, Williams S, Murphy DG. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *The Lancet*. 2020;395(10231):1208-16.
22. Pyka T, Weirich G, Einspieler I, Maurer T, Theisen J, Hatzichristodoulou G, Schwamborn K, Schwaiger M, Eiber M. 68Ga-PSMA-HBED-CC PET for Differential Diagnosis of Suggestive Lung Lesions in Patients with Prostate Cancer. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2016;57(3):367-71.
23. Wang HL, Wang SS, Song WH, Pan Y, Yu HP, Si TG, Liu Y, Cui XN, Guo Z. Expression of prostate-specific membrane antigen in lung cancer cells and tumor neovasculature endothelial cells and its clinical significance. *PLoS One*. 2015;10(5):e0125924.
24. Shetty D, Loh H, Bui C, Mansberg R, Stevanovic A. Elevated 68Ga Prostate-Specific Membrane Antigen Activity in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Clinical nuclear medicine*. 2016;41(5):414-6.
25. Sathekge M, Lengana T, Modiselle M, Vorster M, Zeevaart J, Maes A, Ebenhan T, Van de Wiele C. 68Ga-PSMA-HBED-CC PET imaging in breast carcinoma patients. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017;44(4):689-94.
26. Lutje S, Gomez B, Cohnen J, Umutlu L, Gotthardt M, Poeppel TD, Bockisch A, Rosenbaum-Krumme S. Imaging of Prostate-Specific Membrane Antigen Expression in Metastatic Differentiated Thyroid Cancer Using 68Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT. *Clinical nuclear medicine*. 2017;42(1):20-5.
27. Rhee H, Blazak J, Tham CM, Ng KL, Shepherd B, Lawson M, Preston J, Vela I, Thomas P, Wood S. Pilot study: use of gallium-68 PSMA PET for detection of metastatic lesions in patients with renal tumour. *EJNMMI research*. 2016;6(1):76.

28. Kisiel N, Thomas P. Potential Pitfall in the Interpretation of Ganglioneuronal Uptake of 18F-PSMA-1007 PET/CT Scans Performed With a High Spatial Resolution Digital PET Scanner. *Clinical nuclear medicine*. 2022.
29. Ah-Thiane L, Ferrer L, Maucherat B, Fleury V, Le Thiec M, Rusu D, Rousseau C. Vaccine-Related Lymph Nodes: The Emerging Pitfalls of 18F-Fluorocholine and 68Ga-PSMA-11 PET/CT in the Era of COVID-19 Vaccination. *Clinical nuclear medicine*. 2022;47(7):575-82.
30. Rowe SP, Deville C, Paller C, Cho SY, Fishman EK, Pomper MG, Ross AE, Gorin MA. Uptake of 18F-DCFPyL in Paget's Disease of Bone, an Important Potential Pitfall in Clinical Interpretation of PSMA PET Studies. *Tomography : a journal for imaging research*. 2015;1(2):81-4.
31. Damjanovic J, Janssen JC, Prasad V, Diederichs G, Walter T, Brenner W, Makowski MR. (68)Ga-PSMA-PET/CT for the evaluation of liver metastases in patients with prostate cancer. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*. 2019;19(1):37.
32. Damjanovic J, Janssen J-C, Furth C, Diederichs G, Walter T, Amthauer H, Makowski MR. 68 Ga-PSMA-PET/CT for the evaluation of pulmonary metastases and opacities in patients with prostate cancer. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*. 2018;18(1).
33. Dietlein M, Kobe C, Kuhnert G, Stockter S, Fischer T, Schomacker K, Schmidt M, Dietlein F, Zlatopolskiy BD, Krapf P, Richarz R, Neubauer S, Drzezga A, Neumaier B. Comparison of [(18)F]DCFPyL and [ (68)Ga]Ga-PSMA-HBED-CC for PSMA-PET Imaging in Patients with Relapsed Prostate Cancer. *Molecular imaging and biology : MIB : the official publication of the Academy of Molecular Imaging*. 2015;17(4):575-84.
34. Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, Hull WE, Wängler C, Mier W, Haberkorn U, Eisenhut M. 68Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconj Chem*. 2012;23(4):688-97.
35. Sica GT, Ji H, Ros PR. CT and MR imaging of hepatic metastases. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174(3):691-8.
36. Namasivayam S, Martin DR, Saini S. Imaging of liver metastases: MRI. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*. 2007;7:2-9.
37. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
38. Pouessel D, Gallet B, Bibeau F, Avances C, Iborra F, Senesse P, Culine S. Liver metastases in prostate carcinoma: clinical characteristics and outcome. *BJU international*. 2007;99(4):807-11.
39. Wang SC, McCarthy LP, Mehdi S. Isolated Hepatic Metastasis from Prostate Carcinoma. *Urology Case Reports*. 2017;10:51-3.
40. Saitoh H, Hida M, Shimbo T, Nakamura K, Yamagata J, Satoh T. Metastatic patterns of prostatic cancer. Correlation between sites and number of organs involved. *Cancer*. 1984;54(12):3078-84.
41. Wang H, Li B, Zhang P, Yao Y, Chang J. Clinical characteristics and prognostic factors of prostate cancer with liver metastases. *Tumour Biol*. 2014;35(1):595-601.
42. Sanchez-Crespo A. Comparison of Gallium-68 and Fluorine-18 imaging characteristics in positron emission tomography. *Appl Radiat Isot*. 2013;76:55-62.
43. Roudier MP, True LD, Higano CS, Vesselle H, Ellis W, Lange P, Vessella RL. Phenotypic heterogeneity of end-stage prostate carcinoma metastatic to bone. *Human pathology*. 2003;34(7):646-53.

44. Shah RB, Mehra R, Chinnaiyan AM, Shen R, Ghosh D, Zhou M, Macvicar GR, Varambally S, Harwood J, Bismar TA, Kim R, Rubin MA, Pienta KJ. Androgen-independent prostate cancer is a heterogeneous group of diseases: lessons from a rapid autopsy program. *Cancer Res.* 2004;64(24):9209-16.
45. Parimi V, Goyal R, Poropatich K, Yang XJ. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer: a review. *Am J Clin Exp Urol.* 2014;2(4):273-85.
46. Wang W, Epstein JI. Small cell carcinoma of the prostate. A morphologic and immunohistochemical study of 95 cases. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(1):65-71.
47. Hirano D, Okada Y, Minei S, Takimoto Y, Nemoto N. Neuroendocrine differentiation in hormone refractory prostate cancer following androgen deprivation therapy. *European urology.* 2004;45(5):586-92; discussion 92.
48. Usmani S, Ahmed N, Marafi F, Rasheed R, Amanguno HG, Al Kandari F. Molecular Imaging in Neuroendocrine Differentiation of Prostate Cancer: 68Ga-PSMA Versus 68Ga-DOTA NOC PET-CT. *Clinical nuclear medicine.* 2017;42(5):410-3.
49. Sachpekidis C, Kopka K, Eder M, Hadaschik BA, Freitag MT, Pan L, Haberkorn U, Dimitrakopoulou-Strauss A. 68Ga-PSMA-11 Dynamic PET/CT Imaging in Primary Prostate Cancer. *Clinical nuclear medicine.* 2016;41(11):e473-e9.
50. Koerber SA, Utzinger MT, Kratochwil C, Kesch C, Haefner M, Katayama S, Mier W, Jagaru AH, Herfarth K, Haberkorn U, Debus J, Giesel FL. 68Ga-PSMA11-PET/CT in newly diagnosed carcinoma of the prostate: correlation of intraprostatic PSMA uptake with several clinical parameters. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine.* 2017.
51. Yao V, Berkman CE, Choi JK, O'Keefe DS, Bacich DJ. Expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA), increases cell folate uptake and proliferation and suggests a novel role for PSMA in the uptake of the non-polyglutamated folate, folic acid. *The Prostate.* 2010;70(3):305-16.
52. Hoffman EJ, Huang S-C, Phelps ME. Quantitation in Positron Emission Computed Tomography: 1. Effect of Object Size. *Journal of Computer Assisted Tomography.* 1979;3(3):299-308.
53. Mannweiler S, Amersdorfer P, Trajanoski S, Terrett JA, King D, Mehes G. Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate carcinoma with distant metastasis. *Pathol Oncol Res.* 2009;15(2):167-72.
54. Shetty D, Loh H, Bui C, Mansberg R, Hadjashrafi A, Do V. Non-Prostate-Specific Membrane Antigen-Avid Metastatic Lung Nodule From Primary Prostatic Adenocarcinoma. *Clinical nuclear medicine.* 2016;41(10):776-8.
55. Schwenck J, Rempp H, Reischl G, Kruck S, Stenzl A, Nikolaou K, Pfannenberger C, la Fougere C. Comparison of 68Ga-labelled PSMA-11 and 11C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging.* 2017;44(1):92-101.
56. Demirci E, Sahin OE, Ocak M, Akovali B, Nematyazar J, Kabasakal L. Normal distribution pattern and physiological variants of 68Ga-PSMA-11 PET/CT imaging. *Nuclear medicine communications.* 2016;37(11):1169-79.
57. Prasad V, Steffen IG, Diederichs G, Makowski MR, Wust P, Brenner W. Biodistribution of [(68)Ga]PSMA-HBED-CC in Patients with Prostate Cancer: Characterization of Uptake in Normal Organs and Tumour Lesions. *Molecular imaging and biology : MIB : the official publication of the Academy of Molecular Imaging.* 2016;18(3):428-36.
58. Kinoshita Y, Kuratsukuri K, Landas S, Imaida K, Rovito PM, Jr., Wang CY, Haas GP. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal and malignant human tissues. *World journal of surgery.* 2006;30(4):628-36.

59. Fabozzi SJ, Schellhammer PF, el-Mahdi AM. Pulmonary metastases from prostate cancer. *Cancer*. 1995;75(11):2706-9.
60. Bouchelouche K, Vendelbo MH. Pulmonary Opacities and Bronchiectasis Avid on 68Ga-PSMA PET. *Clinical nuclear medicine*. 2017;42(4):e216-e7.
61. Gordon IO, Tretiakova MS, Noffsinger AE, Hart J, Reuter VE, Al-Ahmadie HA. Prostate-specific membrane antigen expression in regeneration and repair. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2008;21(12):1421-7.
62. Shen J, Chelvam V, Cresswell G, Low PS. Use of folate-conjugated imaging agents to target alternatively activated macrophages in a murine model of asthma. *Molecular pharmaceutics*. 2013;10(5):1918-27.
63. Bouchelouche K, Turkbey B, Choyke PL. PSMA PET and Radionuclide Therapy in Prostate Cancer. *Seminars in nuclear medicine*. 2016;46(6):522-35.
64. Pattison DA, Debowski M, Gulhane B, Arnfield EG, Pelecanos AM, Garcia PL, Latter MJ, Lin CY, Roberts MJ, Ramsay SC, Thomas PA. Prospective intra-individual blinded comparison of [18F]PSMA-1007 and [68 Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT imaging in patients with confirmed prostate cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2022;49(2):763-76.
65. Huang YT, Tseng NC, Chen YK, Huang KH, Lin HY, Huang YY, Hwang TIS, Ou YC. The Detection Performance of 18F-Prostate-Specific Membrane Antigen-1007 PET/CT in Primary Prostate Cancer: A Systemic Review and Meta-analysis. *Clinical nuclear medicine*. 2022.
66. Liu FY, Sheng TW, Tseng JR, Yu KJ, Tsui KH, Pang ST, Wang LJ, Lin G. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) fusion imaging in prostate cancer: PET-CT vs PET-MRI. *Br J Radiol*. 2022;95(1131):20210728.
67. Meyrick D, Gallyamov M, Sabarimurugan S, Falzone N, Lenzo N. Real-World Data Analysis of Efficacy and Survival After Lutetium-177 Labelled PSMA Ligand Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Targeted Oncology*. 2021;16(3):369-80.
68. Zhang J, Kulkarni HR, Singh A, Baum RP. Complete Regression of Lung Metastases in a Patient With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Using 177Lu-PSMA Radioligand Therapy. *Clinical nuclear medicine*. 2020;45(1):e48-e50.
69. Khreish F, Kochems N, Rosar F, Sabet A, Ries M, Maus S, Saar M, Bartholomä M, Ezziddin S. Response and outcome of liver metastases in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) undergoing 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2021;48(1):103-12.
70. Vlachostergios PJ, Niaz MJ, Skafida M, Mosallaie SA, Thomas C, Christos PJ, Osborne JR, Molina AM, Nanus DM, Bander NH, Tagawa ST. Imaging expression of prostate-specific membrane antigen and response to PSMA-targeted  $\beta$ -emitting radionuclide therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer. *The Prostate*. 2021;81(5):279-85.
71. Fanti S, Minozzi S, Morigi JJ, Giesel F, Ceci F, Uprimny C, Hofman MS, Eiber M, Schwarzenbock S, Castellucci P, Bellisario C, Chauvie S, Bergesio F, Emmett L, Haberkorn U, Virgolini I, Schwaiger M, Hicks RJ, Krause BJ, Chiti A. Development of standardized image interpretation for 68Ga-PSMA PET/CT to detect prostate cancer recurrent lesions. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2017;44(10):1622-35.
72. Eiber M, Herrmann K, Calais J, Hadaschik B, Giesel FL, Hartenbach M, Hope T, Reiter R, Maurer T, Weber WA, Fendler WP. Prostate Cancer Molecular Imaging

Standardized Evaluation (PROMISE): Proposed miTNM Classification for the Interpretation of PSMA-Ligand PET/CT. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2018;59(3):469-78.

73. Rowe SP, Pienta KJ, Pomper MG, Gorin MA. Proposal for a Structured Reporting System for Prostate-Specific Membrane Antigen-Targeted PET Imaging: PSMA-RADS Version 1.0. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2018;59(3):479-85.

74. Toriihara A, Nobashi T, Baratto L, Duan H, Moradi F, Park S, Hatami N, Aparici CM, Davidzon G, Iagaru A. Comparison of 3 Interpretation Criteria for 68Ga-PSMA11 PET Based on Inter- and Intra-reader Agreement. *Journal of Nuclear Medicine*. 2020;61(4):533-9.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Jonathan Damjanovic, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

*Die Darstellungseigenschaften maligner und benigner  
hepatischer und pulmonaler Läsionen in der <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT bei Patienten mit Prostatakarzinom*

*The <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET/CT imaging properties of malign and  
benign hepatic and pulmonary lesions in patients with prostate cancer*

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

## Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Jonathan Damjanovic hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Damjanovic J, Janssen JC, Prasad V, Diederichs G, Walter T, Brenner W, Makowski MR,  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT for the evaluation of liver metastases in patients with prostate cancer, Cancer imaging, 2019

Beitrag im Einzelnen:

- Entwicklung der Fragestellung und der Konzeption der Studie in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Marcus R. Makowski
- Erstellung des Patientenkollektivs und klinische Datenerhebung in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Marcus R. Makowski
- selbstständige Befundung und Messung der nuklearmedizinisch-radiologischen Bilddaten (Supervision durch Prof. Dr. Marcus R. Makowski)
- statistische Auswertung und Interpretation der Ergebnisse
- Erstellung aller Graphiken und Tabellen in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Marcus R. Makowski
- Erstellung des Manuskriptes und Literaturrecherche inklusive Erstellung der Quellenangaben (Supervision durch Prof. Dr. Marcus R. Makowski)
- Überarbeitung des Manuskriptes nach Revision und Korrekturen durch die Koautoren
- Einreichung und Revision des Manuskripts im Rahmen des Peer-Review-Verfahrens, einschließlich Beantwortung der Fragen der Reviewer

Publikation 2: Damjanovic J, Janssen J-C, Furth C, Diederichs G, Walter T, Amthauer H, Makowski MR,  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT for the evaluation of pulmonary metastases and opacities in patients with prostate cancer. Cancer imaging, 2018

Beitrag im Einzelnen:

- Entwicklung der Fragestellung und der Konzeption der Studie in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Marcus R. Makowski
- Erstellung des Patientenkollektivs und klinische Datenerhebung in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Marcus R. Makowski
- selbstständige Befundung und Messung der nuklearmedizinisch-radiologischen Bilddaten (Supervision durch Prof. Dr. Marcus R. Makowski)
- statistische Auswertung und Interpretation der Ergebnisse
- Erstellung aller Graphiken und Tabellen in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Marcus R. Makowski

- Erstellung des Manuskriptes und Literaturrecherche inklusive Erstellung der Quellenangaben (Supervision durch Prof. Dr. Marcus R. Makowski)
- Überarbeitung des Manuskriptes nach Revision und Korrekturen durch die Koautoren
- Einreichung und Revision des Manuskripts im Rahmen des Peer-Review-Verfahrens, einschließlich Beantwortung der Fragen der Reviewer

---

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift des Doktoranden

## Druckexemplare der Publikationen

Damjanovic et al. *Cancer Imaging* (2019) 19:37  
<https://doi.org/10.1186/s40644-019-0220-x>

Cancer Imaging

## RESEARCH ARTICLE

## Open Access

## $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT for the evaluation of liver metastases in patients with prostate cancer



Jonathan Damjanovic<sup>1\*</sup>, Jan-Carlo Janssen<sup>1</sup>, Vikas Prasad<sup>2</sup>, Gerd Diederichs<sup>1</sup>, Thula Walter<sup>1</sup>, Winfried Brenner<sup>3</sup> and Marcus R. Makowski<sup>1,4</sup>

### Abstract

**Background:** The purpose of this study was to evaluate the imaging properties of hepatic metastases in  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA positron emission tomography (PET) in patients with prostate cancer (PC).

**Methods:**  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT scans of PC patients available in our database were evaluated retrospectively for liver metastases. Metastases were identified using  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET, CT, MRI and follow-up scans. Different parameters including, maximum standardized uptake values ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) of the healthy liver and liver metastases were assessed by two- and three-dimensional regions of interest (2D/3D ROI).

**Results:** One hundred three liver metastases in 18 of 739 PC patients were identified. In total, 80 PSMA-positive (77.7%) and 23 PSMA-negative (22.3%) metastases were identified. The mean  $\text{SUV}_{\text{max}}$  of PSMA-positive liver metastases was significantly higher than that of the normal liver tissue in both 2D and 3D ROI ( $p \leq 0.05$ ). The mean  $\text{SUV}_{\text{max}}$  of PSMA-positive metastases was  $9.84 \pm 4.94$  in 2D ROI and  $10.27 \pm 5.28$  in 3D ROI; the mean  $\text{SUV}_{\text{max}}$  of PSMA-negative metastases was  $3.25 \pm 1.81$  in 2D ROI and  $3.40 \pm 1.78$  in 3D ROI, and significantly lower than that of the normal liver tissue ( $p \leq 0.05$ ). A significant ( $p \leq 0.05$ ) correlation between  $\text{SUV}_{\text{max}}$  in PSMA-positive liver metastases and both size ( $\rho_{\text{Spearman}} = 0.57$ ) of metastases and PSA serum level ( $\rho_{\text{Spearman}} = 0.60$ ) was found.

**Conclusions:** In  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET, the majority of liver metastases highly overexpress PSMA and is therefore directly detectable. For the analysis of PET images, it has to be taken into account that also a significant portion of metastases can only be detected indirectly, as these metastases are PSMA-negative.

**Keywords:** Liver metastasis, PSMA, PET/CT, Prostate cancer

### Background

Worldwide, prostate cancer (PC) is considered the second most frequently diagnosed cancer in men and the fifth leading cause of cancer death [1]. Recently, radiolabeled prostate-specific membrane antigen (PSMA) ligands such as  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC have been introduced as a promising radiotracer for the PET imaging of PC [2]. PSMA is a transmembrane protein that is significantly overexpressed in most prostate cancer cells [3]. Different studies demonstrated that  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET enables imaging with a higher specificity and sensitivity regarding the detection of metastases, compared to current standard

imaging (CT, MRI and bone scintigraphy) and other PET tracers such as  $^{18}\text{F}$ -Choline [4–7]. It also improves detection of metastatic lesions at low serum PSA levels in biochemically recurrent prostate cancer [8].

The liver is considered to be the third most common site for systemic metastases in PC (25%), after bone (90%) and lung (46%), according to autopsy studies [9]. The prevalence of clinical liver metastases in retrospective studies was 4.3 and 8.0% [10, 11]. Liver metastases typically occur in systemic, late stage, hormone refractory disease [10]. However, there are reports of patients with liver metastases as the first site of metastatic disease and the liver representing the only metastatic site [10, 12, 13]. Especially in this patient collective, early and reliable detection of liver

\* Correspondence: [j.damjanovic@outlook.de](mailto:j.damjanovic@outlook.de)

<sup>1</sup>Department of Radiology, Charité, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany  
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2019 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

metastases is of high clinical importance for accurate staging and therapy planning.

There is evidence that in PC, liver metastases are frequently associated with neuroendocrine characteristics; in a prospective study of 28 patients with liver metastases, Pouessel et al. measured increased levels of the neuroendocrine serum markers chromogranin A and neurone-specific enolase in 84 and 44% of the patients, and out of six patients with a pathological analysis, two had neuroendocrine metastases [10]. Neuroendocrine transdifferentiation might lead to loss of PSMA-expression and therefore impede the visualization of liver metastases in  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET [14]. Furthermore, the relatively high background activity of the liver might also affect the visibility of liver metastases in  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET [14]. Imaging of hepatic PC metastases in  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET has been reported in case reports, but not been systematically researched in a larger cohort of patients [12, 15–18].

Therefore, the aim of this study was to investigate the  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET imaging properties of liver metastases in PC patients.

## Methods

### Study population

For this retrospective study, we obtained approval from our institutional ethics review board. We extracted 739 consecutive patients with confirmed prostate cancer from our local database who underwent at least one  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT between September 2013 and April 2017. Out of these, we identified eighteen patients with liver metastases, according to the criteria described below. Prostate cancer was histologically proven in all patients. Only patients with no other known type of cancer but PC were included. All available additional information from clinical records were obtained. Patients' characteristics are summarized in Table 1. Gleason score (GS) was available in eleven, therapy information only in thirteen and PSA level only in twelve patients.

### Positron emission tomography tracer

$^{68}\text{Ga}$  was eluted from a conventional  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  radionuclide generator (Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH, Berlin, Germany) and compounded with PSMA-HBED-CC (ABX GmbH, Radeberg, Germany) according to the method described previously [19, 20].

### Imaging protocol

PET/CT imaging was performed  $75.8 \pm 18.2$  min after intravenous injection of  $120.5 \pm 25.7$  MBq of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA. PET scans were acquired using a Gemini Astonish TF 16 PET/CT scanner (Phillips Medical Systems) in 3D acquisition mode [21]. Axial, sagittal and coronal slices were reconstructed (144 voxels with  $4\text{mm}^3$ , isotropic). Before

**Table 1** Characteristics of the study collective of PC patients with liver metastases

Characteristic	Mean $\pm$ SD	Median (Range)	n (%)
Age (years)	70.1 $\pm$ 8.5	71.0 (54.5–81.4)	
PSA (ng/ml)	556.3 $\pm$ 1398.4	124.6 (0.01–4962.0)	
Gleason score		9 (6–10)	
Therapy			13
RP			7 (53.8)
RT			6 (46.2)
ADT			11 (84.6)
CTX			7 (53.8)
$^{177}\text{Lu}$ -PSMA			4 (30.8)

RP Radical prostatectomy, RT Radiotherapy, ADT Androgen deprivation therapy, CTX Chemotherapy

Summary of the patients' characteristics, including age, PSA, GS, indication for imaging and previous therapy, at the time imaging was performed. GS Gleason score, PSA prostate-specific antigen

PET scan, a low-dose CT was performed for anatomical mapping and attenuation correction (30 mAs, 120 kVp). Each bed position was acquired for 1.5 min with a 50% overlap. In case contrast-enhanced CT (CE-CT) was performed, 80–120 ml of contrast agent (Ultravist<sup>®</sup> 370, Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany) was injected intravenously with a delay of 70 s for the venous phase.

### Imaging analysis

Two experienced observers analyzed the PET/CT scans using Visage 7.1 (Visage Imaging GmbH, Berlin, Germany). For the diagnosis of metastases, all available imaging studies including all imaging modalities (CT, MRI,  $^{68}\text{Ga}$ -PET) of the patients were taken into consideration. At least two of the following four criteria had to be fulfilled for the diagnosis of liver metastasis: (I) CT imaging with low-to-isoattenuating masses [22]; (II) MRI with typical presentation of liver metastases according to guidelines [23]; (III) high focal uptake of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA in PET distinctively above normal heterogeneity; (IV) new appearance or significant change of size of lesions according to the RECIST 1.1 criteria compared to previous studies within the same modality with a minimum follow-up interval of six months [24]. Patients with signs of a malignancy other than PC were excluded. Out of 23 patients with suspected liver metastases, five patients dropped out because they did not fulfill these criteria. Overall 18 patients with hepatic metastases were identified out of 739 patients. Among these, criteria I was fulfilled by all patients, criteria II by four patients, criteria III by 16 patients and criteria IV by 12 patients. Maximum ten metastases per patient were analyzed. In case a patient was imaged more than once, only the most recent  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET scan was included in this study. As a result, 103 liver metastases were analyzed as

part of this study. The sizes of metastases were measured based on the CT scan. Regarding the evaluation of the radiodensity, two groups were formed. One group in which only unenhanced CTs were available (five patients) and another group in which contrast-enhanced CTs were available (13 patients).

To normalize standardized uptake values (SUV) for body weight, they were calculated by the software using with the equation  $SUV = C_{tis}/Q_{inj}/BW$ , where  $C_{tis}$  is the lesion activity concentration in MBq per milliliter,  $Q_{inj}$  is the activity injected in MBq, and  $BW$  is the bodyweight in kilograms. For PET data quantification, a two-dimensional region of interest (2D ROI), as well as a three-dimensional region of interest (3D ROI), were defined.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC uptake was quantified using maximum standardized uptake values ( $SUV_{max}$ ). All values were recorded in the transaxial, attenuation-corrected PET-slice representing the greatest extent of the respective lesion. Regions of interest were defined manually in freehand mode avoiding the periphery of lesions to minimize partial volume effects.  $SUV_{max}$  of the healthy liver was measured in a region with minimal irregularities. An  $SUV_{max}$ -lesion-to-background ratio (LBR) was calculated for all metastases in 3D ROI, using the formula  $LBR = \frac{SUV_{max} \text{ of metastasis}}{SUV_{max} \text{ of liver}}$ . Any tracer uptake 20% or more above liver uptake was considered PSMA-positive, any tracer uptake below that was considered PSMA-negative. The readers were blinded to the results of other diagnostic procedures and the clinical history of the patients.

#### Statistical analysis

The descriptive statistics are reported as mean, median and/or range when applicable. Nonparametric statistical tests were used as the data contained several outliers. The Mann-Whitney  $U$  test was used for the comparison of  $SUV_{max}$  values and mean radiodensity values ( $HU_{mean}$ ) between the healthy liver and liver metastases.  $SUV_{max}$  values in 2D and 3D ROI were compared using the Wilcoxon signed-rank test. To determine the relationship between  $SUV_{max}$  and size of lesions, patients' age and PSA serum level, a Spearman's rank correlation was used. A binomial test was run to evaluate the distribution of liver metastases among the hepatic lobes. The significance level was set to  $\alpha < 0.05$ . Statistical analyses were conducted with SPSS 23 for Mac (IBM Corp, Armonk, NY).

## Results

#### Characteristics of the study patients

In total, 103 liver metastases were detected in 18 of 739 (2.44%) patients. Patients' characteristics are summarized in Table 1. Mean patients' age was  $70.1 \pm 8.5$  years.

Median GS was 9 (range 6–10). Mean PSA level was  $556.3 \pm 1398.4$  ng/ml.

#### Lesion-based analysis of liver metastases

All detailed results are depicted in Table 2. The mean size of metastases was  $3.3 \pm 4.7$  cm<sup>2</sup> (range 0.2–29.5 cm<sup>2</sup>). The mean  $SUV_{max}$  of all liver metastases was  $8.4 \pm 5.2$  in 2D and  $8.7 \pm 5.5$  in 3D ROI, compared to a mean  $SUV_{max}$  of the normal liver of  $4.8 \pm 2.3$  in 2D and  $5.3 \pm 2.3$  in 3D ROI. The mean  $SUV_{max}$  of all liver metastases was significantly higher than the  $SUV_{max}$  of normal liver in both 2D ( $p \leq 0.05$ ) and 3D ROI ( $p \leq 0.05$ ). In total, 80 PSMA positive (77.7%) and 23 PSMA negative (22.3%) metastases were identified. Examples of PSMA-positive and PSMA-negative metastases are illustrated in Figs. 1 and 2. The mean  $SUV_{max}$  of PSMA-positive metastases was  $9.8 \pm 4.9$  in 2D (see Fig. 3) and  $10.3 \pm 5.3$  in 3D ROI. The mean  $SUV_{max}$  of PSMA-negative metastases was  $3.3 \pm 1.8$  in 2D and  $3.4 \pm 1.8$  in 3D ROI. This was significantly lower than the mean  $SUV_{max}$  of the normal liver, in both 2D ( $p \leq 0.05$ ) and 3D ROI ( $p \leq 0.001$ ). The mean  $SUV_{max}$  obtained by 3D ROI was significantly higher than that obtained by 2D ROI in normal liver ( $p \leq 0.05$ ) as well as in PSMA-positive liver metastases ( $p \leq 0.001$ ). There was no difference in  $SUV_{max}$  of PSMA-negative metastases between 2D and 3D ROI ( $p > 0.05$ ). The mean  $SUV_{max}$ -lesion-to-background ratio in PSMA-positive liver metastases was  $2.7 \pm 1.5$ , which was significantly higher than that of PSMA-negative metastases ( $0.5 \pm 0.3$ ,  $p \leq 0.001$ , see Fig. 4).

#### $HU_{mean}$ of liver metastases compared to the normal liver

The mean CT attenuation value of liver metastases was significantly lower than that of the normal liver, in CE-CT ( $p \leq 0.001$ ) and unenhanced CT ( $p \leq 0.05$ ). In liver metastases,  $HU_{mean}$  was  $61.0 \pm 25.1$  in CE-CT and  $31.1 \pm 13.9$  in unenhanced CT, whereas the  $HU_{mean}$  of the normal liver was  $102.2 \pm 17.1$  in CE-CT and  $53.8 \pm 8.9$  in unenhanced CT. In PSMA-negative metastases,  $HU_{mean}$  was  $30.4 \pm 19.7$  in CE-CT and  $19.1 \pm 5.3$  in unenhanced CT. In PSMA-positive metastases,  $HU_{mean}$  was  $67.0 \pm 21.5$  in CE-CT and  $40.4 \pm 11.1$  in unenhanced CT.  $HU_{mean}$  of PSMA-negative metastases was found to be significantly lower than that of PSMA-positive metastases, in both contrast-enhanced and unenhanced CT (both  $p \leq 0.001$ ).

#### Correlation between size and $SUV_{max}$ of liver metastases

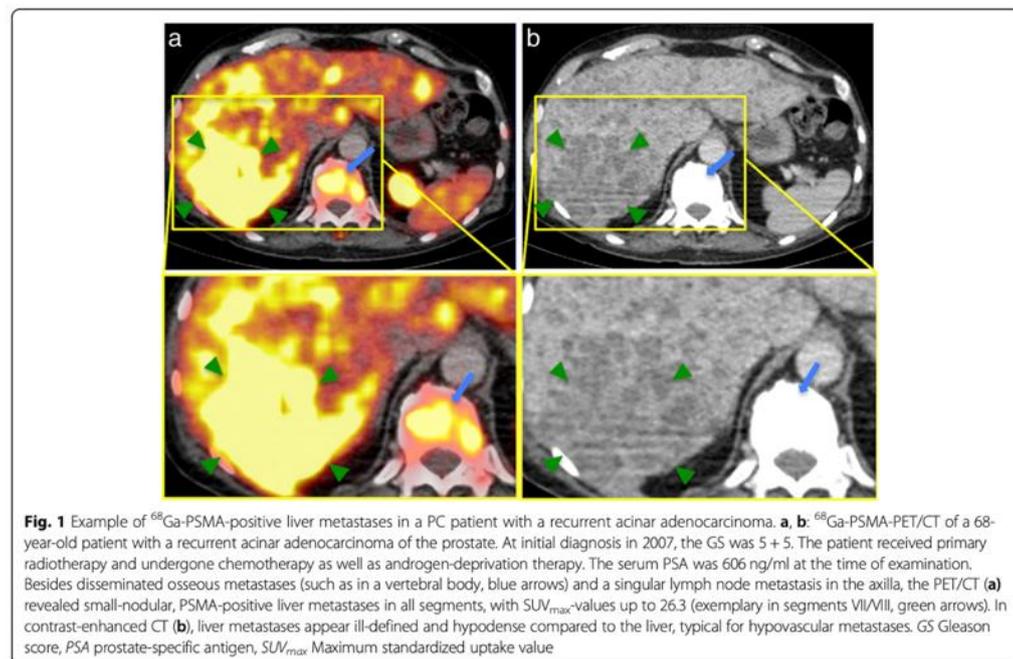
We calculated a moderate significant positive relationship between size and  $SUV_{max}$  of PSMA-positive metastases (Fig. 5a,  $\rho_{\text{Spearman}} = 0.568$ , 95% CI [0.397; 0.701],  $p \leq 0.001$ ).

**Table 2** Comparison of size,  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC uptake ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) and radiodensity ( $\text{HU}_{\text{mean}}$ ) between normal liver and liver metastases (all, PSMA-positive and PSMA-negative)

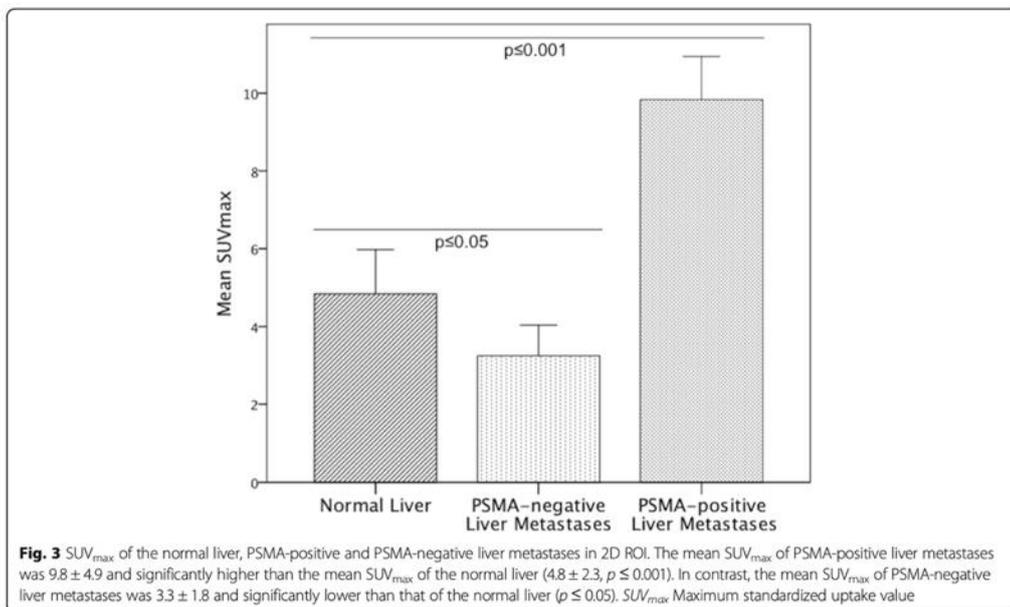
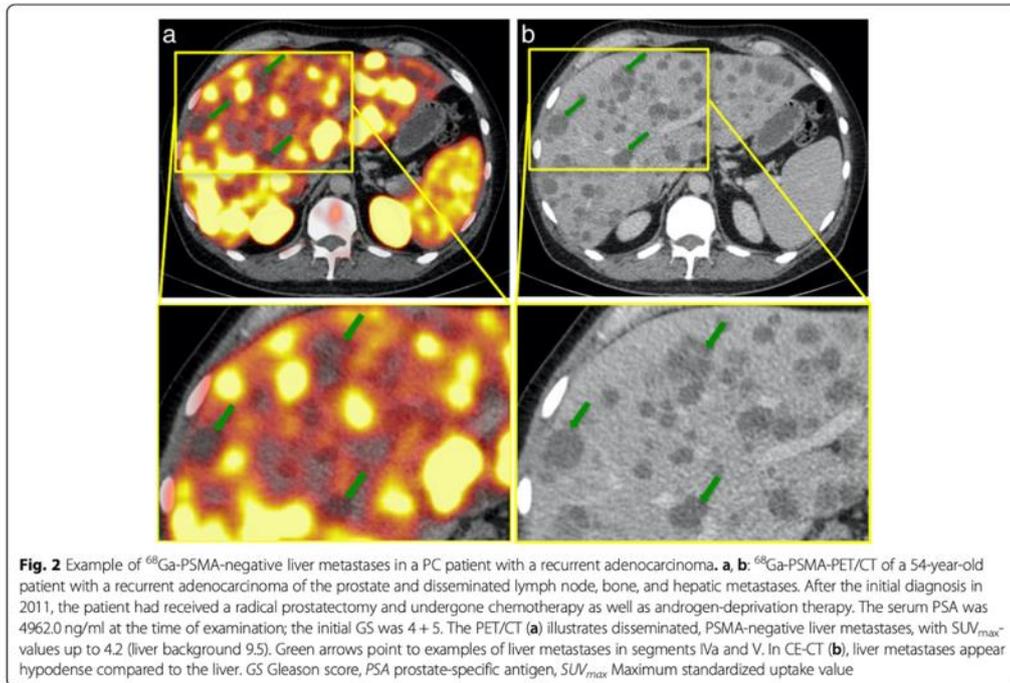
	Normal liver	All liver metastases	PSMA positive metastases	PSMA negative metastases	<i>p</i> -value
Number	18	103	80	23	
Size in $\text{cm}^2$		$3.27 \pm 4.73$ (0.2–29.5)	$2.69 \pm 4.95$ (0.2–29.5)	$5.29 \pm 3.23$ (2.1–14.3)	
$\text{SUV}_{\text{max}}$ 2D ROI	$4.84 \pm 2.29$ (2.9–10.7)	$8.37 \pm 5.22$ (1.0–26.3)	$9.84 \pm 4.94$ (3.6–26.3)		$\leq 0.05$
				$3.25 \pm 1.81$ (1.0–7.5)	$\leq 0.05$
$\text{SUV}_{\text{max}}$ 3D ROI	$5.32 \pm 2.28$ (3.0–11.9)	$8.73 \pm 5.53$ (1.4–26.3)	$10.27 \pm 5.28$ (3.6–26.3)		$\leq 0.05$
				$3.40 \pm 1.78$ (1.4–7.8)	$\leq 0.001$
$\text{HU}_{\text{mean}}$ CE-CT	$102.18 \pm 17.09$ (56.5–124.0)	$61.04 \pm 25.10$ (16.4–124.2)	$67.0 \pm 21.49$ (16.5–124.2)		$\leq 0.001$
				$30.35 \pm 19.71$ (16.4–65.0)	$\leq 0.001$
$\text{HU}_{\text{mean}}$ unenhanced CT	$53.76 \pm 8.89$ (38.2–60.6)	$31.10 \pm 13.94$ (8.5–50.7)	$40.36 \pm 11.05$ (8.5–50.7)		$\leq 0.05$
				$19.07 \pm 5.27$ (13.1–26.5)	$\leq 0.05$

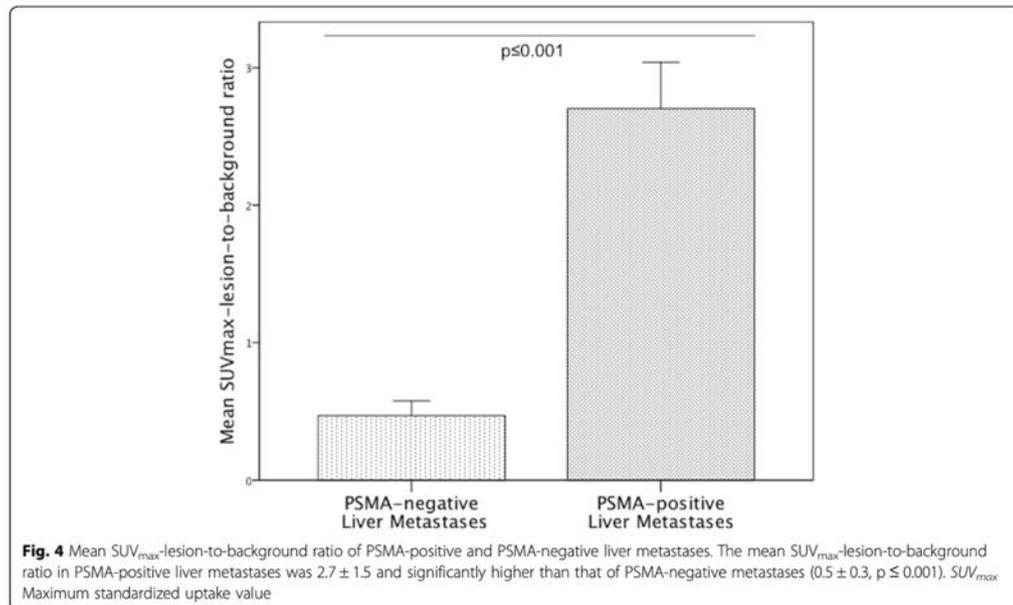
All data are given as mean  $\pm$  standard deviation and range in parentheses.  $\text{SUV}_{\text{max}}$  Maximum standardized uptake value, ROI Region of interest,  $\text{HU}_{\text{mean}}$  Mean Hounsfield units, CE-CT Contrast-enhanced CT

The mean  $\text{SUV}_{\text{max}}$  of all liver metastases was significantly higher than the  $\text{SUV}_{\text{max}}$  of the normal liver, both in 2D ( $p \leq 0.05$ ) and 3D ROI ( $p \leq 0.05$ ). The mean  $\text{SUV}_{\text{max}}$  of PSMA-negative liver metastases was significantly lower than the  $\text{SUV}_{\text{max}}$  of the normal liver, in 2D ( $p \leq 0.05$ ) and 3D ROI ( $p \leq 0.001$ ). The mean CT attenuation value  $\text{HU}_{\text{mean}}$  of PSMA-positive metastases was significantly lower than that of normal liver, in contrast-enhanced ( $p \leq 0.001$ ) as well as in unenhanced CT ( $p \leq 0.05$ ).  $\text{SUV}_{\text{max}}$  Maximum standardized uptake value, ROI Region of interest,  $\text{HU}_{\text{mean}}$  Mean Hounsfield units



**Fig. 1** Example of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-positive liver metastases in a PC patient with a recurrent acinar adenocarcinoma. **a, b.**  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT of a 68-year-old patient with a recurrent acinar adenocarcinoma of the prostate. At initial diagnosis in 2007, the GS was 5 + 5. The patient received primary radiotherapy and undergone chemotherapy as well as androgen-deprivation therapy. The serum PSA was 606 ng/ml at the time of examination. Besides disseminated osseous metastases (such as in a vertebral body, blue arrows) and a singular lymph node metastasis in the axilla, the PET/CT (**a**) revealed small-nodular, PSMA-positive liver metastases in all segments, with  $\text{SUV}_{\text{max}}$ -values up to 26.3 (exemplary in segments VII/VIII, green arrows). In contrast-enhanced CT (**b**), liver metastases appear ill-defined and hypodense compared to the liver, typical for hypovascular metastases. GS Gleason score, PSA prostate-specific antigen,  $\text{SUV}_{\text{max}}$  Maximum standardized uptake value

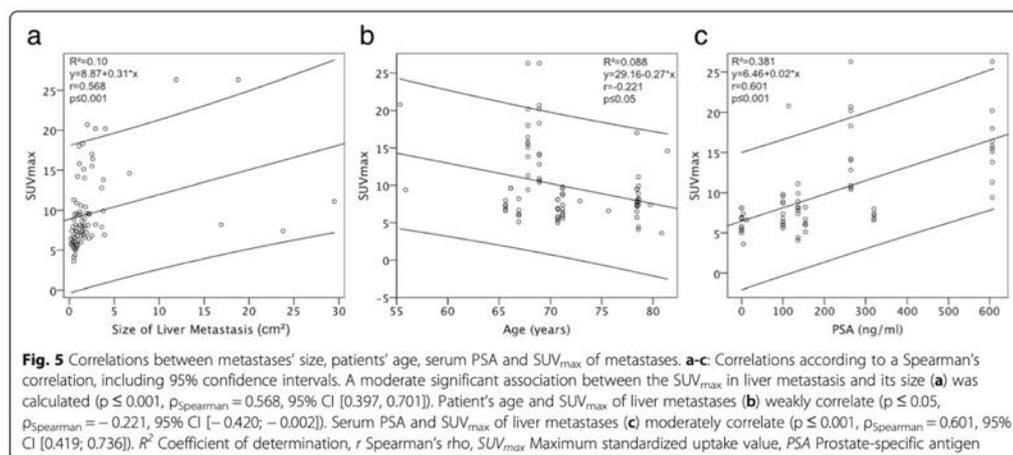


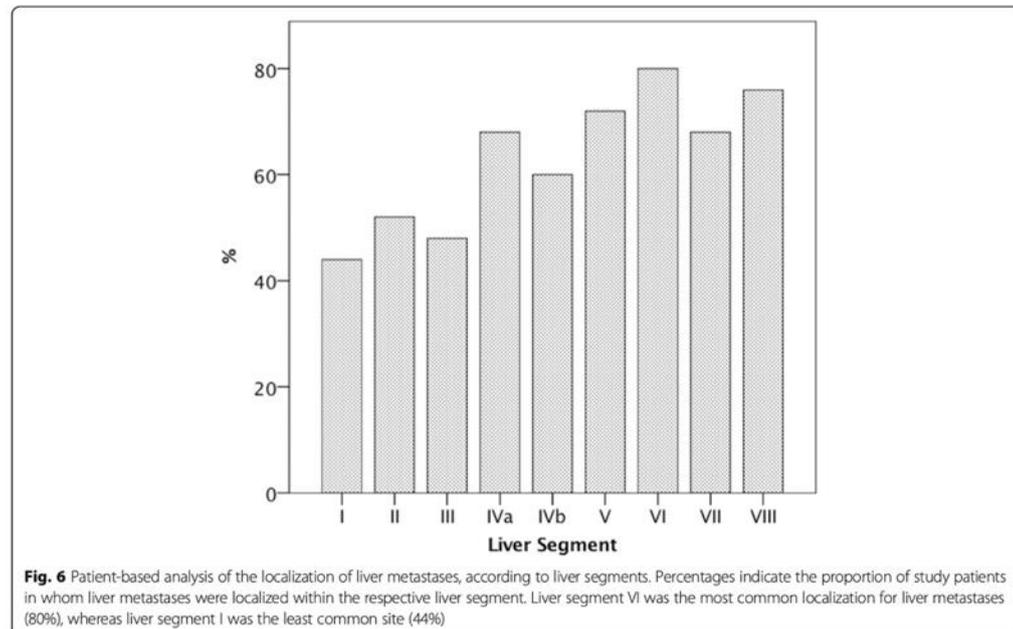


**Patient-based analysis and correlation between PSA, patients' age, and  $SUV_{max}$**

Of 18 patients with liver metastases, eight patients (44, 4%) had ten or more metastases, three patients (16.7%) had two to ten metastases, and seven patients (38.9%) had a single metastasis. Regarding the tracer uptake, 15 patients (83.3%) had PSMA-positive hepatic metastases only, two patients (11.1%) had PSMA-negative metastases only, and one patient (5.6%) had mixed metastases.

The distribution of liver metastases by liver segments is illustrated in Fig. 6. A higher number of patients had liver metastases in the right (100%) than in the left hepatic lobe (61.1%,  $p > 0.05$ ). A weak, significant negative relationship between patients' age and  $SUV_{max}$  of PSMA-positive metastases was calculated (Fig. 5b,  $\rho_{Spearman} = -0.221$ , 95% CI [-0.420; -0.002],  $p \leq 0.05$ ). Also, there was a moderate, significant positive correlation between the PSA serum level at the time of





examination and  $SUV_{max}$  of PSMA-positive metastases (Fig. 5c,  $\rho_{\text{Spearman}} = 0.601$ , 95% CI [0.419; 0.736],  $p \leq 0.001$ ).

### Discussion

This study evaluated the imaging characteristics of liver metastases in  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET. It was demonstrated that the majority of liver metastases highly overexpress PSMA and is therefore directly detectable by  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET. For the analysis of PET images, it has to be taken into account that also a significant portion of metastases can only be detected indirectly, as these metastases are PSMA-negative.

$^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT has demonstrated potential to improve the initial staging, lymph node staging, and detection of recurrence of PC, even at low PSA levels. Several studies have indicated that  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET is more accurate compared to other tracers as such as  $^{18}\text{F}$ -choline [25]. So far, the imaging properties of liver metastases in  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET have not been systematically researched.

In our cohort, liver metastases were present in 2.4% of patients who underwent  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET. This was lower compared to the prevalence reported by other studies, likely as a result of the different study designs and the limited sensitivity of PET for the detection of small (< 1 cm) metastases [10, 11]. In our study population, the majority of patients demonstrated PSMA-

positive hepatic metastases, while only a small number of patients demonstrated PSMA-negative or mixed metastases. An explanation for the difference of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC uptake in liver metastases could be the diversity of phenotypes in metastases, predominantly the neuroendocrine trans-differentiation. In PC, liver metastases are frequently associated with neuroendocrine characteristics as well as with advanced state in systemic disease [10]. It is thought that the degree of neuroendocrine trans-differentiation increases with disease progression and in response to ADT [26]. A pronounced elevation of neuroendocrine serum markers such as neuron-specific enolase and chromogranin A has been demonstrated in patients with long duration of ADT [27]. Autopsy studies have confirmed the phenotypic heterogeneity of end-stage metastatic prostate cancer [28, 29]. A large part of neuroendocrine prostate cancer cells does not express generic PC biomarkers including P501S, PSMA, and PSA [30]. This is consistent with the histopathologic finding in one of our study patients with PSMA-negative liver metastases, in whom liver and prostate biopsy were performed. Histopathology of the metastasis revealed an infiltration of the liver with neuroendocrine carcinoma cells, which were positive for the neuroendocrine biomarker CD56, but negative for PSA, PSMA and androgen receptor. In the same patient, histopathology of the prostate tissue

exposed an acinar adenocarcinoma with 5% of the cells presenting neuroendocrine markers, which can be interpreted as a partial trans-differentiation. The findings of this study are also consistent with a case report by Usmani et al. of a PC patient with an unsuspected  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET, whereas a  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC-PET performed ten days later revealed multiple somatostatin-avid hepatic and lymph node metastases, and lymph node cytology confirmed neuroendocrine differentiation [31]. Overall, neuroendocrine trans-differentiation could explain the loss of PSMA-expression of liver metastases in progressive disease. Vice versa, the detection of PSMA-underexpression in liver metastases could represent trans-differentiation; clinicians need to be familiar with this concept as it may result in treatment adaptation.

Interestingly, the radiodensity of PSMA-negative liver metastases was significantly lower compared to the PSMA-positive metastases, in both unenhanced and contrast-enhanced CTs. This finding could further support the differentiation of liver metastases in PC but needs to be verified in a larger cohort.

Additionally, a significant positive correlation between the serum PSA level at the time of examination and  $\text{SUV}_{\text{max}}$  of PSMA-positive liver metastases was observed. This could be explained by the fact that both parameters tend to increase within the progression of the disease. The finding is consistent with the studies of Koerber et al. and Sachkepides et al., who reported that patients with higher PSA values demonstrated a significant higher tracer uptake in intraprostatic tumor lesions on PSMA-PET/CTs [32, 33]. Between the size and  $\text{SUV}_{\text{max}}$  of PSMA-positive liver metastases, a weak but significant association was found. This might be the result of a proliferative advantage of highly PSMA-expressing cells, as it has been demonstrated in-vitro [34]. We further observed a weak but significant, negative association between age and  $\text{SUV}_{\text{max}}$  of PSMA-positive liver metastases. A hypothesis explaining this finding could be that patients who develop liver metastases at a younger age have a more aggressive subtype of PC with higher PSMA-expression. This, however, needs to be investigated in a larger cohort.

A limitation of this retrospective study is that diagnoses of liver metastases were not confirmed histopathologically since no biopsies of most of the metastases were performed. A possible limitation to the lesion-based analysis regarding the calculation of mean  $\text{SUV}_{\text{max}}$  values could be due to an overestimation of the patients subgroup with multiple metastases compared to the subgroup with few metastases.

### Conclusions

The majority of liver metastases highly overexpress PSMA in  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET and is therefore directly

detectable. For the analysis of PET images, it has to be taken into account that also a significant portion of metastases can only be detected indirectly, as these metastases are PSMA-negative. Future studies are warranted to test these findings in a larger collective of patients and to correlate changes on histopathology with the PSMA expression.

### Abbreviations

ADT: Androgen deprivation therapy; CE-CT: Contrast-enhanced CT; CTX: Chemotherapy; Ga: Gallium; GS: Gleason score; HU: Hounsfield unit; PC: Prostate cancer; PET/CT: Positron emission tomography / computed tomography; PSA: Prostate-specific antigen; PSMA: Prostate specific membrane antigen; ROI: Region of interest; RP: Radical prostatectomy; RT: Radiotherapy; SUV: Standardized uptake value

### Acknowledgements

Not applicable.

### Authors' contributions

JD and MRM contributed equally in writing, conceptualizing, editing and analyzing the results. JJ wrote part of the manuscript and also edited it. TW, VP, WB and GD helped in analyzing the PET/CT scans as well as writing and editing. All authors read and approved the final manuscript.

### Funding

The author MRM is grateful for the financial support from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, 5943/31/41/91).

### Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

### Ethics approval and consent to participate

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the principles of the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards. The present study was retrospective; for this type of study the local ethics committee waived formal consent.

### Consent for publication

Not applicable.

### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

### Author details

<sup>1</sup>Department of Radiology, Charité, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany. <sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine, University of Ulm, Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm, Germany. <sup>3</sup>Department of Nuclear Medicine, Charité, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany. <sup>4</sup>Division of Imaging Sciences, King's College London, London, England.

Received: 22 February 2019 Accepted: 26 May 2019

Published online: 11 June 2019

### References

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65:87–108.
2. Eder M, Neels O, Muller M, et al. Novel preclinical and radiopharmaceutical aspects of [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-HBED-CC: a new PET tracer for imaging of prostate Cancer. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland).* 2014;7:779–96.
3. Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, et al. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. *Cancer.* 1998;82:2256–61.
4. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, et al. Comparison of PET imaging with a ( $^{68}\text{Ga}$ )-labelled PSMA ligand and ( $^{18}\text{F}$ )-choline-based PET/

- CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:11–20.
5. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, et al. Diagnostic efficacy of (68)gallium-PSMA positron emission tomography compared to conventional imaging for lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate Cancer. *J Urol*. 2016;195:1436–43.
  6. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, et al. Evaluation of hybrid (6)8Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med*. 2015;56:668–74.
  7. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:197–209.
  8. Maurer T, Eiber M, Schwaiger M, et al. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol*. 2016;13:226–35.
  9. Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol*. 2000;31:578–83.
  10. Pouessel D, Gallet B, Bibeau F, et al. Liver metastases in prostate carcinoma: clinical characteristics and outcome. *BJU Int*. 2007;99:807–11.
  11. Wang H, Li B, Zhang P, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of prostate cancer with liver metastases. *Tumour Biol*. 2014;35:595–601.
  12. Wang SC, McCarthy LP, Mehdi S. Isolated hepatic metastasis from prostate carcinoma. *Urol Case Rep*. 2017;10:51–3.
  13. Saitoh H, Hida M, Shimbo T, et al. Metastatic patterns of prostatic cancer. Correlation between sites and number of organs involved. *Cancer*. 1984;54:3078–84.
  14. Rauscher I, Maurer T, Fendler WP, et al. (68)Ga-PSMA ligand PET/CT in patients with prostate cancer: how we review and report. *Cancer Imaging*. 2016;16:14.
  15. Wei X, Schlenkhoff C, Sopora C, et al. Successful treatment of hepatic metastases of hormone refractory prostate Cancer using Radioligand therapy with 177Lu-PSMA-617. *Clin Nucl Med*. 2016;41:894–5.
  16. Ahmadzadehfar H, Eppard E, Kurpig S, et al. Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with 177Lu-PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Oncotarget*. 2016;7:12477–88.
  17. Dureja S, Thakral P, Pant V, et al. Rare Sites of Metastases in Prostate Cancer Detected on Ga-68 PSMA PET/CT Scan-A Case Series. *Indian J Nucl Med*. 2017;32:13–5.
  18. Brauer A, Rahbar K, Konnerth J, et al. Diagnostic value of additional 68Ga-PSMA-PET before 223Ra-dichloride therapy in patients with metastatic prostate carcinoma. *Nuklearmedizin Nuclear medicine*. 2017;56:14–22.
  19. Dietlein M, Kobe C, Kuhnert G, et al. Comparison of [(18)F]DCFPyL and [(68)Ga]Ga-PSMA-HBED-CC for PSMA-PET imaging in patients with relapsed prostate Cancer. *Mol Imaging Biol*. 2015;17:575–84.
  20. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, et al. PET imaging with a [68Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:486–95.
  21. Surti S, Kuhn A, Werner ME, et al. Performance of Philips Gemini TF PET/CT scanner with special consideration for its time-of-flight imaging capabilities. *J Nucl Med*. 2007;48:471–80.
  22. Sica GT, Ji H, Ros PR. CT and MR imaging of hepatic metastases. *AJR Am J Roentgenol*. 2000;174:691–8.
  23. Namasivayam S, Martin DR, Saini S. Imaging of liver metastases: MRI. *Cancer Imaging*. 2007;7:2–9.
  24. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45:228–47.
  25. Bouchelouche K, Turkbey B, Choyke PL. PSMA PET and radionuclide therapy in prostate Cancer. *Semin Nucl Med*. 2016;46:522–35.
  26. Parimi V, Goyal R, Poropatich K, et al. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer: a review. *Am J Clin Exp Urol*. 2014;2:273–85.
  27. Hirano D, Okada Y, Minei S, et al. Neuroendocrine differentiation in hormone refractory prostate cancer following androgen deprivation therapy. *Eur Urol*. 2004;45:586–92 discussion 592.
  28. Roudier MP, True LD, Higano CS, et al. Phenotypic heterogeneity of end-stage prostate carcinoma metastatic to bone. *Hum Pathol*. 2003;34:646–53.
  29. Shah RB, Mehra R, Chinnaiyan AM, et al. Androgen-independent prostate cancer is a heterogeneous group of diseases: lessons from a rapid autopsy program. *Cancer Res*. 2004;64:9209–16.
  30. Wang W, Epstein JI. Small cell carcinoma of the prostate. A morphologic and immunohistochemical study of 95 cases. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:65–71.
  31. Usmani S, Ahmed N, Marafi F, et al. Molecular imaging in neuroendocrine differentiation of prostate Cancer: 68Ga-PSMA versus 68Ga-DOTA NOC PET-CT. *Clin Nucl Med*. 2017;42:410–3.
  32. Sachpekidis C, Kopka K, Eder M, et al. 68Ga-PSMA-11 dynamic PET/CT imaging in primary prostate Cancer. *Clin Nucl Med*. 2016;41:e473–9.
  33. Koerber SA, Utzinger MT, Kratochwil C, et al. 68Ga-PSMA11-PET/CT in newly diagnosed carcinoma of the prostate: correlation of intraprostatic PSMA uptake with several clinical parameters. *J Nucl Med*. 2017.
  34. Yao V, Berkman CE, Choi JK, et al. Expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA), increases cell folate uptake and proliferation and suggests a novel role for PSMA in the uptake of the non-polyglutamated folate, folic acid. *Prostate*. 2010;70:305–16.

### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

#### Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)



## RESEARCH ARTICLE

## Open Access

# $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT for the evaluation of pulmonary metastases and opacities in patients with prostate cancer

Jonathan Damjanovic<sup>1\*</sup>, Jan-Carlo Janssen<sup>1</sup>, Christian Furth<sup>2</sup>, Gerd Diederichs<sup>1</sup>, Thula Walter<sup>1</sup>, Holger Amthauer<sup>2</sup> and Marcus R. Makowski<sup>1,3</sup>**Abstract**

**Background:** The purpose of this study was to investigate the imaging properties of pulmonary metastases and benign opacities in  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA positron emission tomography (PET) in patients with prostate cancer (PC).

**Methods:**  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT scans of 739 PC patients available in our database were evaluated retrospectively for lung metastases and non-solid focal pulmonary opacities. Maximum standardized uptake values ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) were assessed by two- and three-dimensional regions of interest (2D/3D ROI). Additionally CT features of the lesions, such as location, morphology and size were identified.

**Results:** Ninety-one pulmonary metastases and fourteen opacities were identified in 34 PC patients. In total, 66 PSMA-positive (72.5%) and 25 PSMA-negative (27.5%) metastases were identified. The mean  $\text{SUV}_{\text{max}}$  of pulmonary opacities was  $2.2 \pm 0.7$  in 2D ROI and  $2.4 \pm 0.8$  in 3D ROI. The mean  $\text{SUV}_{\text{max}}$  of PSMA-positive pulmonary metastases was  $4.5 \pm 2.7$  in 2D ROI and  $4.7 \pm 2.9$  in 3D ROI; this was significantly higher than the  $\text{SUV}_{\text{max}}$  of pulmonary opacities in both 2D and 3D ROI ( $p < 0.001$ ). The mean  $\text{SUV}_{\text{max}}$  of PSMA-negative metastases was  $1.0 \pm 0.5$  in 2D ROI and  $1.0 \pm 0.4$  in 3D ROI, and significantly lower than that of the pulmonary opacities ( $p < 0.001$ ). A significant ( $p < 0.05$ ) weak linear correlation between size and 3D  $\text{SUV}_{\text{max}}$  in lung metastases ( $\rho_{\text{Spearman}} = 0.207$ ) was found.

**Conclusion:** Based on the  $\text{SUV}_{\text{max}}$  in  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET alone, it was not possible to differentiate between pulmonary metastases and pulmonary opacities. The majority of lung metastases highly overexpressed PSMA, while a relevant number of metastases were PSMA-negative. Pulmonary opacities demonstrated a moderate tracer uptake, significantly lower than PSMA-positive lung metastases, yet significantly higher than PSMA-negative metastases.

**Keywords:** Lung metastasis, Pulmonary opacity, PSMA, PET/CT, Prostate cancer

**Background**

Worldwide, prostate cancer (PC) is considered the second most frequently diagnosed cancer in men and the fifth leading cause of cancer death [1]. Radiolabeled prostate-specific membrane antigen (PSMA) ligands such as  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC have been introduced recently as promising radiotracers for the PET imaging of PC [2]. PSMA, or glutamate carboxypeptidase II, is a transmembrane protein expressed in the prostate as well as in many other tissues, and is significantly overexpressed in most prostate cancer cells [3]. Different studies have demonstrated the

superiority of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET imaging regarding the detection of metastases in PC, both compared to current standard imaging (CT, MRI and bone scintigraphy) and other PET tracers, such as  $^{18}\text{F}$ -Choline [4–7]. Especially at low serum PSA levels in biochemically recurrent prostate cancer, it improves the detection of metastatic lesions [8]. However, PSMA overexpression is not limited to prostate cancer; it is typically found in other malignant tumors, such as lung, colorectal, gastric, renal and thyroid cancer, particularly within the tumor neovasculature [9–12]. Furthermore, case studies have demonstrated elevated PSMA-expression in benign lesions such as sarcoidosis, Paget disease, meningioma and adrenal adenoma [13–16].

\* Correspondence: [j.damjanovic@outlook.de](mailto:j.damjanovic@outlook.de)<sup>1</sup>Department of Radiology, Charité, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany  
Full list of author information is available at the end of the article

© The Author(s). 2018 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

According to autopsy studies, pulmonary metastases are considered to be the second most common extranodal metastases in PC (46%), after bone metastases (90%) [17].

The clinical incidence of PC pulmonary metastases in a large retrospective review study has been 3.6% [18]. Although the data suggest that the presence of pulmonary metastases has no ominous impact on clinical course and disease outcome [19], early and reliable detection of lung metastases can be of high clinical importance for accurate staging and therapy planning.

Pyka et al. investigated the imaging and differentiation of pulmonary PC metastases, primary lung cancer and tuberculosis in 45 patients using  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET. Within their study population, SUV analysis was not able to differentiate pulmonary metastases from lung cancer [20]. Other studies have confirmed PSMA-overexpression in primary lung cancer [9, 21]. However, case reports have demonstrated PSMA-overexpression also in benign lung lesions such as pulmonary opacities and bronchiectasis [22], sarcoidosis [13] and tuberculosis [20].

Therefore, the aim of this study was to investigate the  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET imaging properties of lung metastases and opacities in PC patients, and whether quantitative SUV analysis is able to differentiate benign from malignant lesions.

## Methods

### Study population

For this retrospective study, we obtained approval from our institutional ethics review board. We extracted 739 consecutive patients with confirmed prostate cancer from our local database who underwent at least one  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT between September 2013 and April 2017. By manual review of all reports and scans, we identified twenty patients with lung metastases and fourteen patients with pulmonary opacities, according to the criteria described below. Prostate cancer was histologically proven in all patients. Only patients with no other known type of cancer but PC were included. All available additional information from clinical records was considered.

### Positron Emission Tomography Tracer

Using a conventional  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  radionuclide generator (Eckert & Ziegler Radiopharma GmbH, Berlin, Germany),  $^{68}\text{Ga}$  was eluted and then compounded with PSMA-HBED-CC (ABX GmbH, Radeberg, Germany) according to the method described previously [23, 24].

### Imaging protocol

PET/CT imaging was performed 67.0±33.1 min after intravenous injection of 125.9±26.9 MBq of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC. PET scans were acquired using a Gemini Astonish TF 16 PET/CT scanner (Phillips Medical Systems) in 3D acquisition mode [25]. Axial, sagittal and

coronal slices were reconstructed (144 voxels with 4mm<sup>3</sup>, isotropic). Prior to each PET scan, a CT was performed for anatomical mapping and attenuation correction (30 mAs, 120 kVp). Each bed position was acquired for 1.5 min with a 50% overlap. In nineteen patients, contrast-enhanced CT (CE-CT, 162 - 215 mAs, 120 kVp, slide thickness 3.0 mm) was performed using 70-120 ml of contrast agent (Ultravist® 370, Bayer Schering Pharma, Berlin, Germany), which was injected intravenously with a delay of 70 seconds for the venous phase. In fifteen patients, only unenhanced CT was available.

### Imaging analysis

Two experienced observers analyzed the PET/CT scans using Visage 7.1 (Visage Imaging GmbH, Berlin, Germany). All scans were reviewed for suggestive pulmonary lesions, and lesions were classified to either "metastases" or "opacities". All the following criteria had to be fulfilled for the diagnosis of lung metastasis: (I) CT imaging with a singular or multiple masses. (II) New appearance or change of size of lesions compared to previous studies. (III) Lesions need to be round or oval. (IV) No signs of benignity such as fat or calcification. (V) Synchronous other distant metastases. For the diagnosis of pulmonary opacity, the following criteria had to be fulfilled: (I) CT-imaging of an irregular-shaped or confluent focal opacity. (II) Lesion must not be nodular or a solid mass. (III) Lesion must not be classified as metastasis. Only intrapulmonary lesions >5mm were considered. Patients with a history of or signs for a malignancy other than PC were excluded. Overall, 20 patients with lung metastases and fourteen patients with pulmonary opacities were identified. Up to ten lesions per patient were analyzed. In case a patient was imaged more than once, only the most recent  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET scan was included in this study. As a result, ninety-one lung metastases and fourteen pulmonary opacities were analyzed. For all lesions, location and morphology were described. The sizes of metastases were measured based on the CT scan.

Standardized uptake values (SUV) were normalized for body weight by the software using the equation  $SUV = C_{tis}/Q_{inj}/BW$ , where  $C_{tis}$  is the lesion activity concentration in MBq per milliliter,  $Q_{inj}$  is the activity injected in MBq, and  $BW$  is the bodyweight in kilograms. For PET data quantification, a two-dimensional region of interest (2D ROI) and a three-dimensional region of interest (3D ROI) were defined.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC uptake of all lesions was quantified using maximum standardized uptake values ( $SUV_{max}$ ). To differentiate PSMA-positive from PSMA-negative lesions, the  $SUV_{max}$  of the blood pool measured within the descending thoracic aorta was set as a reference; lesions with  $SUV_{max}$ -values 20% or more above blood pool were considered PSMA-positive. All values were recorded in the transaxial, attenuation-

corrected PET-slice representing the greatest extent of the respective lesion. Regions of interest were defined avoiding the periphery of lesions to minimize partial volume effects. The readers were blinded to the results of other diagnostic procedures and the clinical history of the patients.

#### Standard of reference

A reference standard was created by presenting each case to an adjudication panel consisting of experts in the fields of nuclear medicine, radiology and urology. All available data (clinical records and follow-up data, radio-nuclide imaging, radiographs, CT, MRI, histology, and intraoperative findings) were taken into consideration for the standard of reference and a final diagnosis for every lesion was documented.

#### Statistical analysis

The descriptive statistics are reported as mean, median and/or range when applicable. The Mann-Whitney *U* test was used for the comparison of  $SUV_{max}$  values of pulmonary opacities and lung metastases.  $SUV_{max}$  values in 2D and 3D ROI were compared using the Wilcoxon signed-rank test. To determine the relationship between  $SUV_{max}$  and size of metastases, a Spearman's rank correlation was used. The significance level was set to  $\alpha < 0.05$ . Statistical analyses were conducted with SPSS 23 for Mac (IBM Corp, Armonk, NY).

## Results

#### Characteristics of the study patients

In total, 91 lung metastases were detected in 20 of 739 (2.7%) patients and 14 pulmonary opacities were detected in 14 of 739 (1.9%) patients. Patients' characteristics are summarized in Table 1. Mean patients' age was

**Table 1** Characteristics of the study collective of PC patients with lung metastases. Summary of the patients' characteristics, including age, PSA, GS and previous therapy. GS Gleason score, PSA prostate-specific antigen.

	Mean $\pm$ SD	Median (Range)	N (%)
Age (years)	70.6 $\pm$ 8.1	71.7 (50.6 – 82.5)	
PSA (ng/ml)	123.6 $\pm$ 300.2	10 (0.01 – 1423)	
Gleason score		9 (6 – 10)	
Therapy			
RP			17 (65.4)
RT			10 (38.5)
ADT			17 (65.4)
ADT ongoing			14 (53.8)
CTX			5 (19.2)

RP Radical prostatectomy, RT Radiotherapy, ADT Androgen deprivation therapy, CTX Chemotherapy

70.6 $\pm$ 8.1 years. Median GS was 9 (range 6 – 10). Mean PSA level was 123.6 $\pm$ 300.2 ng/ml.

#### Lesion-based analysis of pulmonary metastases and opacities

The lesions' characteristics such as location and morphology are summarized in Table 2, all detailed results in Table 3. The mean size of metastases was 11.0 $\pm$ 6.3cm<sup>2</sup> (range 0.2 – 29.5cm<sup>2</sup>). The mean  $SUV_{max}$  of all lung metastases was 3.5 $\pm$ 2.8 in 2D and 3.7 $\pm$ 3.0 in 3D ROI. In total, 66 PSMA-positive (72.5%) and 25 PSMA-negative (27.5%) metastases were identified. No significant difference regarding the size of metastases was measured between both groups. Examples of pulmonary opacities are illustrated in Fig. 1, examples of PSMA-positive and PSMA-negative metastases in Figs. 2 and 3. The mean  $SUV_{max}$  of PSMA-positive metastases was 4.5 $\pm$ 2.7 in 2D and 4.7 $\pm$ 2.9 in 3D ROI. The mean  $SUV_{max}$  of PSMA-negative metastases was 1.0 $\pm$ 0.5 in 2D and 1.0 $\pm$ 0.4 in 3D ROI. In pulmonary opacities, the mean  $SUV_{max}$  was 2.2 $\pm$ 0.7 in 2D ROI and 2.4 $\pm$ 0.8 in 3D ROI. Overall, PSMA-positive lung metastases demonstrated the highest tracer uptake, significantly higher than pulmonary opacities ( $p < 0.001$ ). PSMA-negative metastases demonstrated the lowest tracer uptake, significantly lower than pulmonary opacities ( $p < 0.001$ ). All pulmonary metastases taken together, there was no difference in mean  $SUV_{max}$  between

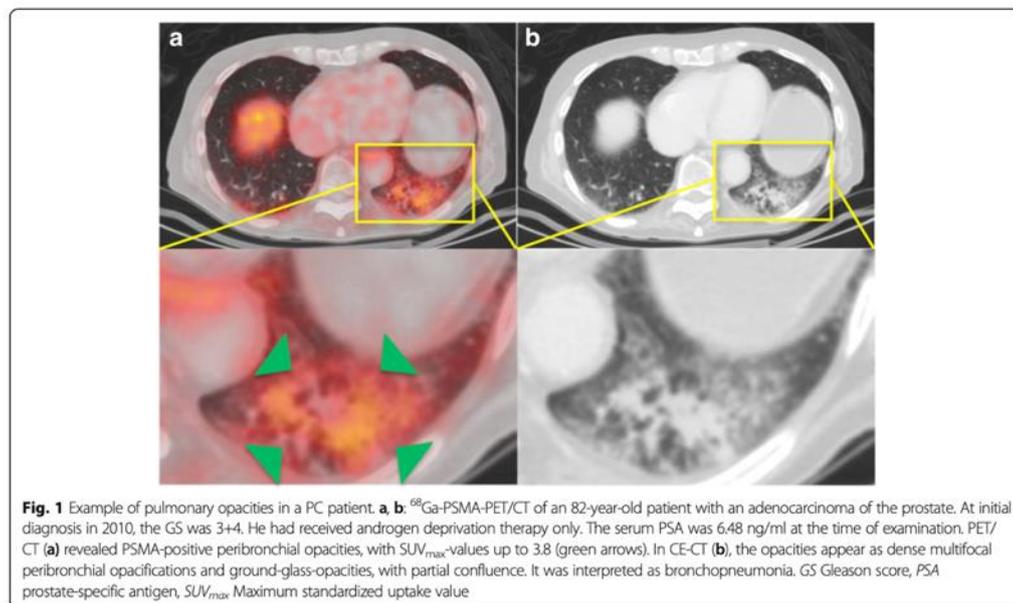
**Table 2** Characteristics of the pulmonary metastases and opacities. Overview of the lesions' localizations according to lung segments and visual CT morphologies

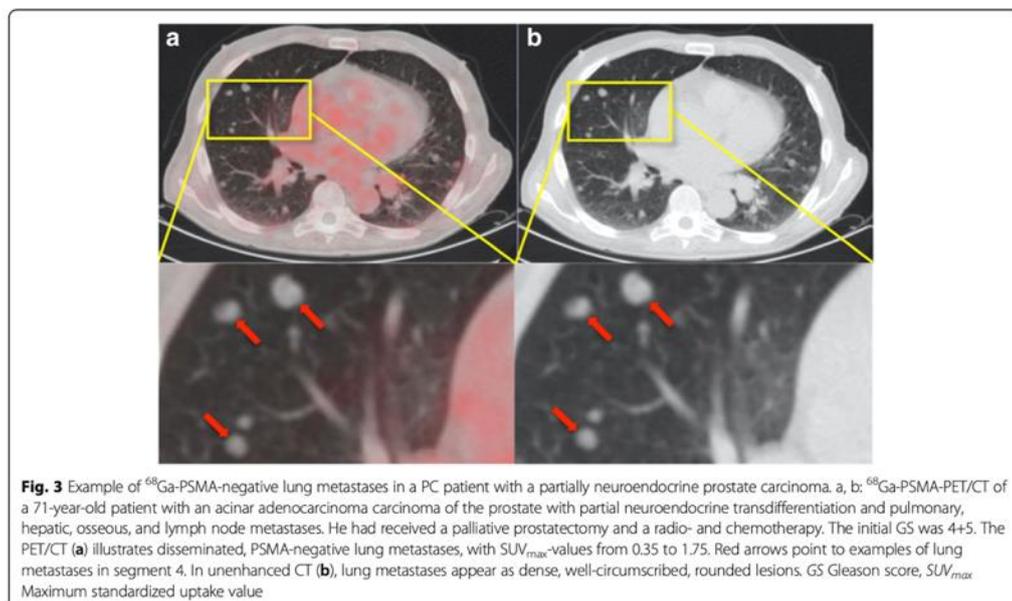
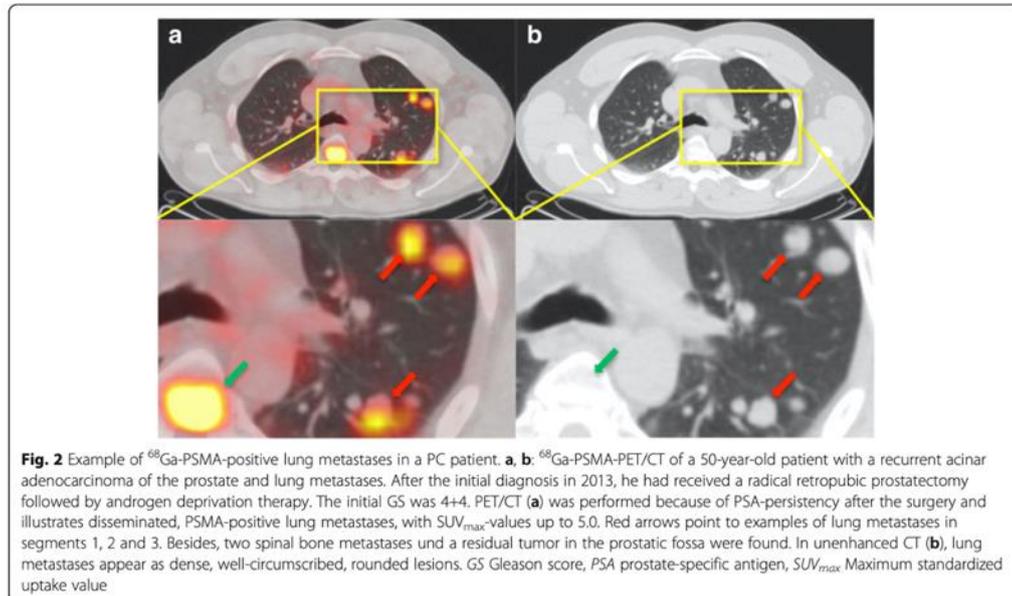
	Metastasis	Opacity
Number	91	14
Right/Left/Both	54/37/-	4/8/2
Configuration		
Smooth	52	-
Lobulated	7	-
Irregular	32	5
Confluent	-	9
Lung segment		
1	3	1
2	14	1
3	12	0
4	8	1
5	13	2
6	16	1
7	2	0
8	6	0
9	2	1
10	15	5
Multiple	-	2

**Table 3** Comparison of size, <sup>68</sup>Ga-PSMA-HBED-CC uptake (SUV<sub>max</sub>) and radiodensity (HU<sub>mean</sub>) between pulmonary metastases (all, PSMA-positive and PSMA-negative) and opacities. PSMA-positive lung metastases demonstrated the highest tracer uptake, significantly higher than pulmonary opacities, whereas PSMA-negative metastases demonstrated the lowest tracer uptake, significantly lower than pulmonary opacities (both *p*<0.001). All pulmonary metastases taken together, the mean SUV<sub>max</sub> of pulmonary metastases and opacities did not significantly differ (*p*>0.05). SUV<sub>max</sub> Maximum standardized uptake value, HU<sub>mean</sub> Mean Hounsfield units.

	All pulmonary metastases	PSMA-positive pulmonary metastases	PSMA-negative pulmonary metastases	Pulmonary opacities	<i>p</i> -value <sup>a</sup>	Aorta	<i>p</i> -value <sup>b</sup>
Diameter in mm	10.96±6.29 (5.2 – 35.8)	11.82±6.98 (5.2 – 35.8)	8.71±3.05 (6.0 – 21.7)		>0.05		
SUV <sub>max</sub> 2D ROI	3.52±2.78 (0.35 – 13.85)	4.48±2.68 (1.54 – 13.85)	0.99±0.46 (0.35 – 2.13)	2.24±0.73 (1.27 – 3.71)	>0.05	1.54±0.34 (0.91 – 2.32)	= 0.001
SUV <sub>max</sub> 3D ROI	3.71±2.96 (0.35 – 15.08)	4.74±2.86 (1.75 – 15.08)	1.01±0.44 (0.35 – 1.96)	2.41±0.81 (1.35 – 4.10)	>0.05	1.57±0.34 (0.88 – 2.20)	< 0.001
HU <sub>mean</sub> non-CE CT	-211.92±164.02 (-710.96 – 50.44)	-199.30±175.84 (-710.96 – 50.44)	-237.16±138.89 (-632.3 – -67.5)		< 0.001		
HU <sub>mean</sub> CE CT	-129.78±133.70 (-664.77 – 25.38)	-130.37±145.70 (-664.77 – 25.38)	-127.44±74.62 (-220.57 – -2.44)				

Data is given as mean ± standard deviation and range in parentheses. <sup>a</sup>Metastasis vs. opacity. <sup>b</sup>Aorta vs. opacity





pulmonary metastases and opacities ( $p>0.05$ ). The mean  $SUV_{max}$  of PSMA-positive, PSMA-negative and all metastases compared to pulmonary opacities and the aorta is illustrated in Figs. 4 and 5.

The mean  $SUV_{max}$  obtained by 3D ROI was significantly higher than that obtained by 2D ROI in pulmonary opacities ( $p<0.05$ ) as well as in PSMA-positive lung metastases ( $p<0.001$ ). There was no difference in  $SUV_{max}$  of PSMA-negative metastases between 2D and 3D ROI ( $p>0.05$ ).

In all pulmonary metastases taken together,  $HU_{mean}$  was  $-129.8\pm 133.7$  in CE-CT and  $-211.9\pm 164.0$  in unenhanced CT. In PSMA-negative metastases,  $HU_{mean}$  was  $-127.4\pm 74.6$  in CE-CT and  $-237.2\pm 138.9$  in unenhanced CT; in PSMA-positive metastases,  $HU_{mean}$  was  $-130.4\pm 145.7$  in CE-CT and  $-199.3\pm 175.8$  in unenhanced CT.

#### Correlation between of size and 3D $SUV_{max}$ of pulmonary metastases

We calculated a weak, significant positive linear relationship between size and 3D  $SUV_{max}$  of metastases (Fig. 6,  $\rho_{Spearman}=0.207$ , 95% CI [0.002; 0.396],  $p<0.05$ ).

#### Patient-based analysis of pulmonary metastases

Of 20 patients with lung metastases, three patients (15%) had ten or more metastases, twelve patients (60%)

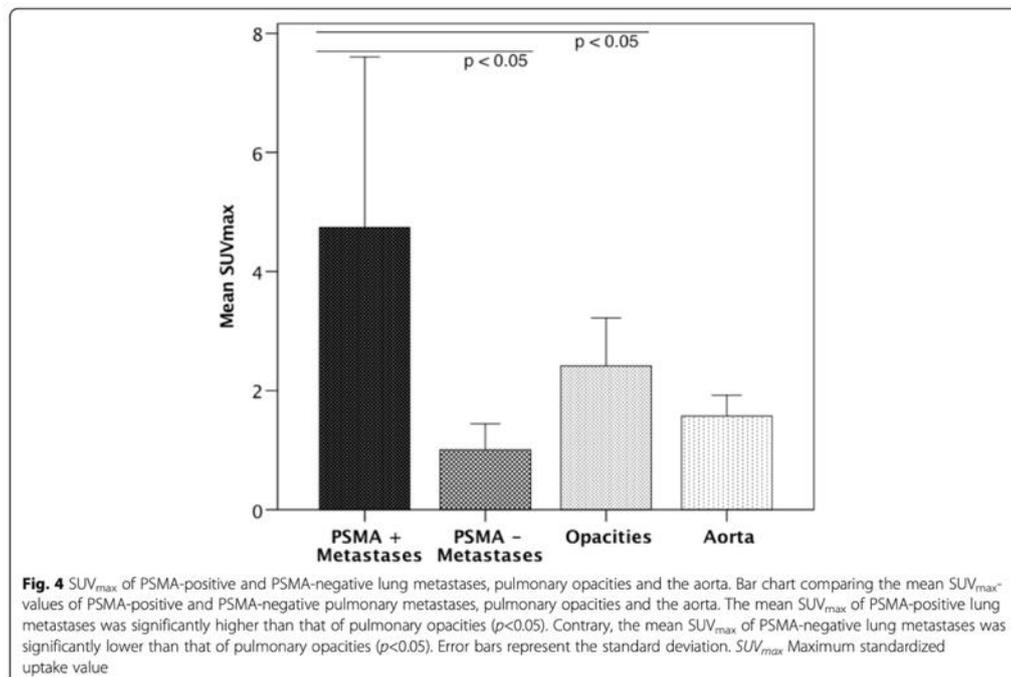
had two to ten metastases, and five patients (25%) had a single metastasis. Regarding the tracer uptake, twelve patients (60%) had PSMA-positive lung metastases only, seven patients (35%) had mixed metastases, and one patient (5%) had PSMA-negative metastases only.

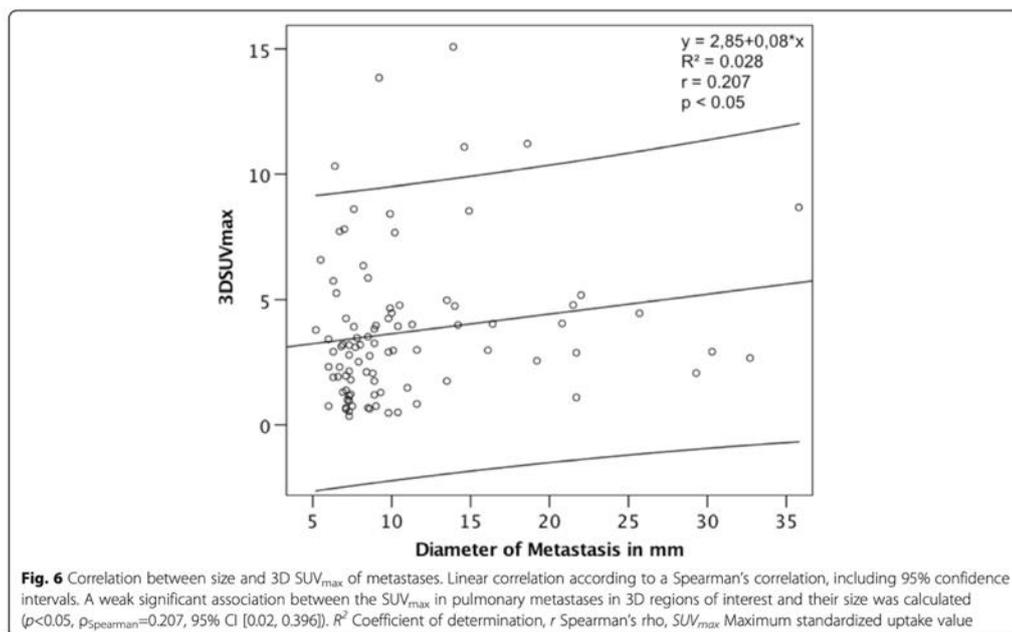
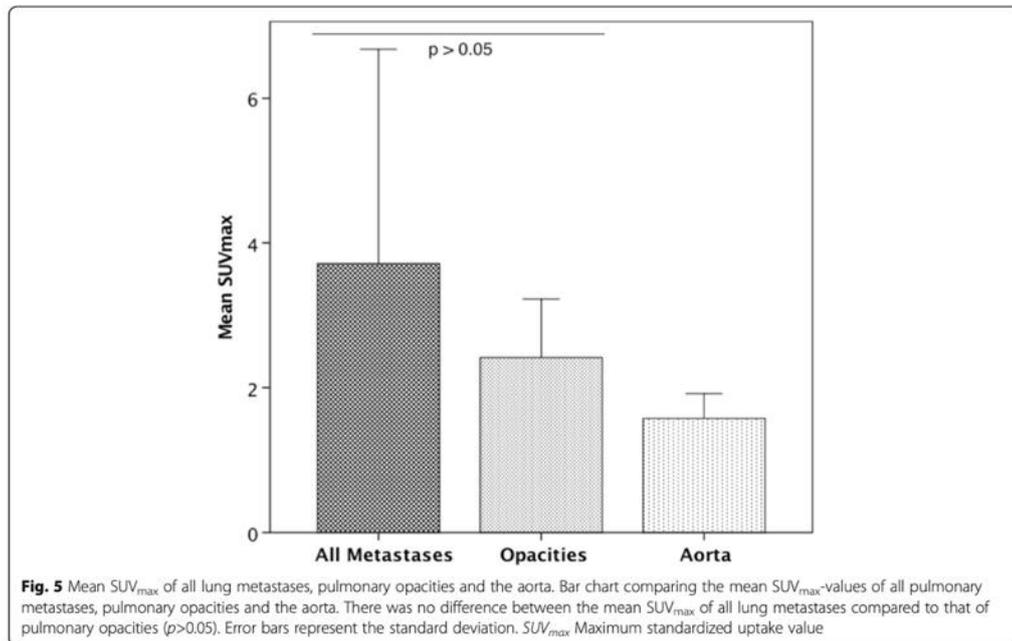
#### Discussion

This study investigated the imaging characteristics of pulmonary metastases and opacities in  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET. Based on the  $SUV_{max}$  in  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET alone, it was not possible to differentiate between pulmonary metastases and pulmonary opacities. The majority of lung metastases highly overexpressed PSMA, while a relevant number of metastases were PSMA-negative. Pulmonary opacities demonstrated a moderate tracer uptake, significantly lower than PSMA-positive lung metastases, yet significantly higher than PSMA-negative metastases.

#### $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET/CT for the assessment of lung metastases

Our study demonstrates that, although a majority of PC lung metastases were PSMA-positive, a considerable share of metastases was PSMA-negative and could therefore not be detected directly by  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET. Up to now, the largest study investigating the  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET imaging of PC pulmonary metastases and primary lung cancer was conducted by Pyka et al., with 45 patients and 89 lesions





[20]. Pyka et al. demonstrated that, due to the high tracer uptake in lung cancer, differentiation between primary lung cancer and lung metastases by SUV analysis was not possible [20]. Within their cohort, mean  $SUV_{max}$  of lung metastases was  $4.4 \pm 3.9$ , which is consistent with the  $SUV_{max}$  calculated in our cohort. Although Pyka et al. did not explicitly differentiate between PSMA-positive and PSMA-negative metastases, they observed a great heterogeneity of tracer uptake in pulmonary metastases; many metastases showed only a faint tracer uptake [20]. This finding is also consistent with our study, in which 27.5% of metastases were PSMA-negative. A possible explanation for the difference of  $^{68}Ga$ -PSMA-HBED-CC uptake in lung metastases is the diversity of phenotypes in metastases; especially neuroendocrine trans-differentiation has been identified as a main factor for the loss of PSMA-expression in visceral metastases [26]. This can be explained by the fact that a large part of neuroendocrine prostate cancer cells does not express generic PC biomarkers such as P501S, PSMA, and PSA [27]. Neuroendocrine trans-differentiation was proven histologically in the single patient of our study who had only PSMA-negative pulmonary metastases. A case report by Shetty et al. of a non-PSMA-avid PC lung metastasis suggests that an uncommon variant of the primary PC, in this case ductal adenocarcinoma, can be another cause for missing PSMA-expression [28]. However, the detection rate of the more common lymph node and bone metastases in PSMA-PET appear to be much higher. Schwenck et al. reported detection rates of 94% for lymph node and 98% for bone metastases [29]. Regarding the overall incidence of PSMA-negativity in prostate cancer, Mannweiler et al. found 5% of primary prostate cancer and 15% of prostate cancer metastases to be PSMA-negative in immunohistochemistry [30].

Compared to most other tissues, background tracer uptake of the lungs in  $^{68}Ga$ -PSMA-PET is low [31, 32]. Therefore, PSMA-positive lung metastases are clearly visible and detectable as a result of a high lesion-to-background contrast. The low PSMA-expression in the normal lung parenchyma has been confirmed immunohisto-chemically, since bronchioles and terminal bronchioles of normal lung did not stain [33].

Regarding the prevalence in our cohort, lung metastases were present in 2.7% of patients who underwent  $^{68}Ga$ -PSMA-PET. This is consistent with the prevalence in imaging of 3.6% reported by Fabozzi et al. [18].

Pulmonary opacities in our study demonstrated a moderate PSMA-expression, not significantly different from pulmonary metastases. There have been some case reports of elevated radiotracer uptake in pulmonary opacities in  $^{68}Ga$ -PSMA-PET [22, 31].

It is thought that tracer uptake in pulmonary opacities might not be associated with an increased avidity of the lesion, but due to increased capillary penetration caused by

inflammation, which results in a higher tracer activity in the interstitial space [22]. However, another explanation could be the PSMA-expression in the neovasculature of physiologic regenerative and reparative conditions as shown by Gordon et al. [34]. This question could be a subject of investigation for future studies.

A significant positive linear correlation between size and 3D  $SUV_{max}$  of PSMA-positive lung metastases was observed. This is likely due to the fact that PSMA-positive metastases tended to be larger than PSMA-negative metastases.

#### Limitations

This retrospective study is limited by the fact that diagnoses of pulmonary lesions were not confirmed histopathologically since no biopsies of most of the lesions were performed. Although, to our best knowledge, no patients with secondary malignancy were included, we cannot rule out in each case that solitary lesions considered as metastases were in fact primary pulmonary neoplasms. The study included only lesions > 5 mm in diameter. PSMA-avidity in smaller lesions close to the spatial resolution of the scanner (4.7 mm) could be underestimated due to partial volume effect. However, there was no significant difference between the mean size of PSMA-negative and PSMA-positive lung metastases. Therefore, the variant PSMA-avidity cannot be explained by partial volume effect only.

#### Conclusions

Based on the  $SUV_{max}$  in  $^{68}Ga$ -PSMA-PET alone, it was not possible to differentiate between pulmonary metastases and pulmonary opacities. The majority of lung metastases highly overexpressed PSMA, while a relevant number of metastases were PSMA-negative. Pulmonary opacities demonstrated a moderate tracer uptake, significantly lower than PSMA-positive lung metastases, yet significantly higher than PSMA-negative metastases. Nevertheless, given the combined information of CT scans as well as follow-up scans and the patient's history, experienced readers should be able to diagnose pulmonary metastases in  $^{68}Ga$ -PSMA-PET accurately in most cases.

#### Abbreviations

PET/CT: Positron emission tomography / computed tomography; PC: Prostate cancer; Ga: Gallium; PSMA: Prostate specific membrane antigen; SUV: Standardized uptake value; ROI: Region of interest; PSA: Prostate-specific antigen; GS: Gleason score; CE-CT: Contrast-enhanced CT; HU: Hounsfield unit; ADT: Androgen deprivation therapy; RP: Radical prostatectomy; RT: Radiotherapy; CTX: Chemotherapy

#### Ethical approval and consent to participate

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the principles of the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments or comparable ethical standards. The present study was retrospective; for this type of study the local ethics committee waived formal consent.

**Funding**

The author MRM is grateful for the financial support from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, 5943/31/41/91).

**Availability of data and materials**

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

**Authors' contributions**

JD and MRM contributed equally in writing, conceptualizing, editing and analyzing the results. JJ and HA wrote part of the manuscript and also edited it. TW, CF and GD helped in analyzing the PET/CT scans as well as writing and editing. All authors read and approved the final manuscript.

**Competing interests**

The authors declare that they have no conflict of interest.

**Publisher's Note**

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

**Author details**

<sup>1</sup>Department of Radiology, Charité, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany. <sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine, Charité, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Germany. <sup>3</sup>King's College London, Division of Imaging Sciences, London, UK.

Received: 2 February 2018 Accepted: 8 May 2018

Published online: 16 May 2018

**References**

- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:87–108.
- Eder M, Neels O, Muller M, Bauder-Wust U, Remde Y, Schafer M, Hennrich U, Eisenhut M, Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Kopka K. Novel Preclinical and Radiopharmaceutical Aspects of [68Ga]Ga-PSMA-HBED-CC: A New PET Tracer for Imaging of Prostate Cancer. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2014;7:779–96.
- Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, Roche P, Murphy GP. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. *Cancer*. 1998;82:2256–61.
- Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Holland-Letz T, Hadaschik BA, Giesel FL, Debus J, Haberkorn U. Comparison of PET imaging with a [68Ga]-labelled PSMA ligand and (18F)-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:11–20.
- Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, Souvatzoglou M, Haller B, Weirich G, Wester HJ, Heck M, Kubler H, Beer AJ, et al. Diagnostic Efficacy of (68)Gallium-PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *J Urol*. 2016;195:1436–43.
- Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, Beer AJ, Ruffani A, Haller B, Graner FP, Kubler H, Haberkorn U, Eisenhut M, et al. Evaluation of Hybrid (6)(8)Ga-PSMA Ligand PET/CT in 248 Patients with Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Nucl Med*. 2015;56:668–74.
- Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M, Eisenhut M, Boxler S, Hadaschik BA, Kratochwil C, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the [68Ga]-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:197–209.
- Maurer T, Eiber M, Schwaiger M, Gschwend JE. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol*. 2016;13:226–35.
- Shetty D, Loh H, Bui C, Mansberg R, Stevanovic A. Elevated 68Ga Prostate-Specific Membrane Antigen Activity in Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Clin Nucl Med*. 2016;41:414–6.
- Lutje S, Gomez B, Cohen J, Umutlu L, Gotthardt M, Poeppel TD, Bockisch A, Rosenbaum-Krumme S. Imaging of Prostate-Specific Membrane Antigen Expression in Metastatic Differentiated Thyroid Cancer Using 68Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2017;42:20–5.
- Haffner MC, Kronberger IE, Ross JS, Sheehan CE, Zitt M, Muhlmann G, Ofner D, Zelger B, Ensinger C, Yang XJ, et al. Prostate-specific membrane antigen expression in the neovasculature of gastric and colorectal cancers. *Hum Pathol*. 2009;40:1754–61.
- Rhee H, Blazak J, Tham CM, Ng KL, Shepherd B, Lawson M, Preston J, Vela I, Thomas P, Wood S. Pilot study: use of gallium-68 PSMA PET for detection of metastatic lesions in patients with renal tumour. *EJNMMI Res*. 2016;6:76.
- Ardies PJ, Gykiere P, Goethals L, De Mey J, De Geeter F, Everaert H. PSMA Uptake in Mediastinal Sarcoidosis. *Clin Nucl Med*. 2017;42:303–5.
- Rowe SP, Deville C, Paller C, Cho SY, Fishman EK, Pomper MG, Ross AE, Gorin MA. Uptake of 18F-DCFPyL in Paget's Disease of Bone, an Important Potential Pitfall in Clinical Interpretation of PSMA PET Studies. *Tomography*. 2015;1:81–4.
- Law WP, Fiumara F, Fong W, Miles KA. Gallium-68 PSMA uptake in adrenal adenoma. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2016;60:514–7.
- Calabria F, Gangemi V, Gulla D, Schillaci O, Cascini GL. 64Cu-PSMA uptake in meningioma: A potential pitfall of a promising radiotracer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2016;
- Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, Gasser TC, Mihatsch MJ. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol*. 2000;31:578–83.
- Fabozzi SJ, Schellhammer PF, el-Mahdi AM. Pulmonary metastases from prostate cancer. *Cancer*. 1995;75:2706–9.
- Nakamachi H, Suzuki H, Akakura K, Imamoto T, Ueda T, Ishihara M, Furuya Y, Ichikawa T, Igarashi T, Ito H. Clinical significance of pulmonary metastases in stage D2 prostate cancer patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2002;5:159–63.
- Pyka T, Weirich G, Einspieler J, Maurer T, Theisen J, Hatzichristodoulou G, Schwamborn K, Schwaiger M, Eiber M. 68Ga-PSMA-HBED-CC PET for Differential Diagnosis of Suggestive Lung Lesions in Patients with Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2016;57:367–71.
- Wang HL, Wang SS, Song WH, Pan Y, Yu HP, Si TG, Liu Y, Cui XN, Guo Z. Expression of prostate-specific membrane antigen in lung cancer cells and tumor neovasculature endothelial cells and its clinical significance. *PLoS One*. 2015;10:e0125924.
- Bouchelouche K, Vendelbo MH. Pulmonary Opacities and Bronchiectasis Avid on 68Ga-PSMA PET. *Clin Nucl Med*. 2017;42:e216–7.
- Dietlein M, Kobe C, Kuhnert G, Stockter S, Fischer T, Schomacker K, Schmidt M, Dietlein F, Zlatopolskiy BD, Kröpf P, et al. Comparison of [(18)F]DCFPyL and [(68)Ga]Ga-PSMA-HBED-CC for PSMA-PET Imaging in Patients with Relapsed Prostate Cancer. *Mol Imaging Biol*. 2015;17:757–84.
- Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, Hadaschik BA, Holland-Letz T, Giesel FL, Kratochwil C, Haufe S, et al. PET imaging with a [68Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:486–95.
- Surti S, Kuhn A, Werner ME, Perkins AE, Kothhammer J, Karp JS. Performance of Philips Gemini TF PET/CT scanner with special consideration for its time-of-flight imaging capabilities. *J Nucl Med*. 2007;48:471–80.
- Pouessel D, Gallet B, Bibeau F, Avances C, Iborra F, Senesse P, Culine S. Liver metastases in prostate carcinoma: clinical characteristics and outcome. *BJU Int*. 2007;99:807–11.
- Wang W, Epstein JI. Small cell carcinoma of the prostate: A morphologic and immunohistochemical study of 95 cases. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:65–71.
- Shetty D, Loh H, Bui C, Mansberg R, Hadjashrafi A, Do V. Non-Prostate-Specific Membrane Antigen-Avid Metastatic Lung Nodule From Primary Prostatic Adenocarcinoma. *Clin Nucl Med*. 2016;41:776–8.
- Schwenck J, Rempff H, Reischl G, Kruck S, Stenzl A, Nikolou K, Pfannenberger C, la Fougere C. Comparison of 68Ga-labelled PSMA-11 and 11C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:92–101.
- Mannweiler S, Amersdorfer P, Trajanoski S, Terrett JA, King D, Mehes G. Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate carcinoma with distant metastasis. *Pathol Oncol Res*. 2009;15:167–72.
- Demirci E, Sahin OE, Ocak M, Akovali B, Nematyazar J, Kabasakal L. Normal distribution pattern and physiological variants of 68Ga-PSMA-11 PET/CT imaging. *Nucl Med Commun*. 2016;37:1169–79.
- Prasad V, Steffen IG, Diederichs G, Makowski MR, Wust P, Brenner W. Biodistribution of [(68)Ga]PSMA-HBED-CC in Patients with Prostate Cancer: Characterization of Uptake in Normal Organs and Tumour Lesions. *Mol Imaging Biol*. 2016;18:428–36.
- Kinoshita Y, Kuratsukuri K, Landas S, Imaida K, Rovito PM Jr, Wang CY, Haas GP. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal and malignant human tissues. *World J Surg*. 2006;30:628–36.
- Gordon IO, Tretjakova MS, Noffsinger AE, Hart J, Reuter VE, Al-Ahmadie HA. Prostate-specific membrane antigen expression in regeneration and repair. *Mod Pathol*. 2008;21:1421–7.

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Komplette Publikationsliste

1. **Damjanovic J**, Janssen JC, Prasad V, Diederichs G, Walter T, Brenner W, Makowski MR. **(68)Ga-PSMA-PET/CT for the evaluation of liver metastases in patients with prostate cancer**. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*. 2019;19(1):37

*JCR Impact Factor 2017: 3,016 (Q2; 34/128 Radiology, Nuclear Medicine and Medical Imaging)*

2. **Damjanovic J**, Janssen J-C, Furth C, Diederichs G, Walter T, Amthauer H, Makowski MR. **68 Ga-PSMA-PET/CT for the evaluation of pulmonary metastases and opacities in patients with prostate cancer**. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*. 2018;18(1)

*JCR Impact Factor 2016: 2,404 (Q2; 47/126 Radiology, Nuclear Medicine and Medical Imaging)*

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich all denjenigen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation und während dieser Zeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Christian Furth für die freundliche Übernahme der Erstbetreuung meines Promotionsvorhabens und seine exzellente, äußerst fachkompetente Unterstützung.

Des Weiteren danke ich Herrn Professor Dr. med. Marcus R. Makowski für die Überlassung des interessanten und aktuellen Themas dieser Dissertation.

Außerdem danke ich den Koautorinnen und Koautoren der wissenschaftlichen Veröffentlichungen für ihr hilfreiches Feedback und die gute Zusammenarbeit.

Besonders möchte ich mich auch bei meiner Familie und meinen Freundinnen und Freunden bedanken, die mich in liebevoller Art stets auf meinem Weg begleitet haben. Mein großer Dank gilt vor allem meinen Eltern Vera Damjanovic und Werner Traemallow, ohne deren Unterstützung die Anfertigung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.