

Diagnostische Methoden in der Nuklearmedizin

Jenseits von FDG: PET/CT-Indikationen in der Onkologie

Die Positronen-Emissions-Tomografie (PET)-Bildgebung mit PET/CT hat sich zu einem der wichtigsten diagnostischen Instrumente in der Onkologie zum Staging und Restaging von Tumorpatienten entwickelt. Daneben wird sie auch immer häufiger zur Radiotherapieplanung genutzt. Während 18F-Fluorodexoyglucose (18F-FDG) weiterhin das meist verwendete Radiopharmakon (Radiotracer) darstellt, gelangen bei bestimmten Indikationen auch andere Radiotracer gehäuft zum Einsatz, die teils erst in den letzten Jahren entwickelt wurden. Der Fokus dieses Artikels liegt auf diesen Nicht-FDG-Radiotracern.

MARTIN HÜLLNER

SZO 2018; 4: 18–21.



Martin Hüllner

Technik – Grundlagen

Wie der Name impliziert, wird PET-Bildgebung mit Radiotracern durchgeführt, die Positronen emittieren. Die am häufigsten klinisch genutzten Positronenemitter sind 18F, 68Ga, 13N und 11C. Diese sind in der Regel an Trägermoleküle gekoppelt (z.B. 18F an Glucose), können aber auch an andere Atome gekoppelt oder ungekoppelt genutzt werden (z.B. Na^{18F} (Natriumfluorid) für Knochenbildgebung). PET-Radiotracer werden intravenös als flüssige Lösung verabreicht. Pro Patient und pro Injektion werden nur 2-5 ng appliziert. Diese Menge ist zu gering um durch blosses Wiegen gemessen zu werden und zu gering, um allergische Reaktionen oder akute Niereninsuffizienz auszulösen. Die «Menge» der zu applizierenden Substanz wird als Aktivität in Mega-Becquerel (MBq) bestimmt, 1 Bq entspricht 1 Zerfall pro Sekunde. Moderne PET-Scanner detektieren zirka 50 Zerfälle pro Sekunde pro kBq. Das pro Zerfall emittierte Positron trifft auf ein Elektron und eine Anihilation findet statt. Die zwei dabei entstehenden und sich diametral entfernenden Gamma-Quanten

werden innerhalb eines gewissen Zeitfensters (wenige ns) im PET-Detektorring um den Patienten auf zwei diametral gegenüberliegenden Detektorelementen als Koinzidenz registriert. Damit kann eine Linie berechnet werden, entlang derer der Zerfall des Radiotracer stattgefunden haben muss. Mehrere dieser Linien erlauben die bis auf wenige mm exakte Berechnung des Zerfallspunktes (d.h. die Lokalisation der Radiotracer-Anreicherung im Patienten). Die Genauigkeit der Detektion und die Qualität des letztlich generierten Bildes wird mittels verschiedener Vorgänge optimiert (z.B. Time-of-flight-Akquisition, iterative Rekonstruktionsalgorithmen, Bewegungskorrektur).

18F-FDG

18F-FDG ist der am häufigsten klinisch genutzte Radiotracer in der Onkologie. Die Substanz wird bei verschiedenen Malignomen zum initialen Staging, zur Therapieplanung und zur Beurteilung des Therapieansprechens eingesetzt (Tabelle 1). Da der Stellenwert von 18F-FDG in der Onkologie hinlänglich bekannt sein dürfte, wird hier nicht weiter darauf eingegangen. Stattdessen sollen kurz die «onkologischen Randgebiete» thematisiert werden, bei denen eine Bildgebung mit 18F-FDG auch hilfreich sein kann. Der Radiotracer eignet sich beispielsweise zur Abklärung paraneoplastischer Syndrome wie limbische Enzephalitis, Polymyositis/Dermatomyositis und Vaskulitis grosser und mittlerer Gefässe (Abbildung 1) (1–3). 18F-FDG eignet sich auch zur Abklärung von Therapiekomplicationen (wie hepatolienale Candidiasis oder Histoplasmose bei immunsupprimierten Patienten, zum Beispiel mit akuter Leukämie oder in Aplasie i.R. Stammzelltransplantation; Abbildung 2) (4–6) oder von autoimmunen Entzündungen verschiedener Organe, die im Rahmen der in den letzten Jahren

Merkmale

- **18F-FDG** eignet sich nicht nur zum Staging / Restaging von onkologischen Patienten mit diversen Tumoren, sondern auch zur Abklärung paraneoplastischer Syndrome und zur Diagnostik von Therapiekomplicationen.
- **Faustregel bei NET:** Ki-67 < 5%: 68Ga-DOTATATE, Ki-67 > 5%: 18F-FDG
- **Faustregel bei biochemischem Prostatakarzinomrezidiv:** PSA 0,2–10 ng/ml: 68Ga-PSMA empfohlen, PSA > 10 ng/ml: 18F-Cholin zumeist ausreichend.
- **18F-DOPA:** Radiotracer der Wahl bei Phäochromozytom und extraadrenalem Paragangliom, jedoch ungeeignet für die Subgruppe von SDHB-genmutierten Paragangliomen.
- **18F-FET:** TBR ist wichtiger als SUV. Ein TBR von 2.5 und eine Wash-in-Dynamik unterscheidet höhergradige Hirntumoren (Gliom, Lymphom, Metastase) von niedriggradigen Hirntumoren und nicht-neoplastischen Läsionen mit hoher Sicherheit.

Im Fokus: Neue Wege in der Krebsdiagnostik und personalisierten Medizin

etablierten Immuntherapien auftreten können (z.B. Pneumonitis, Pankreatitis, Kolitis, Hypophysitis, Adrenalitis; *Abbildung 3*) (7–9).

Nicht-FDG-Radiotracer

68Ga-DOTATATE

Die an 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure (DOTA) kovalent gebundenen Aminosäure-Peptide wie Tyr3-Octreotate (TATE) sind an den Positronenemitter 68Ga gekoppelt. Dessen Positronen haben eine etwa dreifach höhere Energie als jene von 18F, was einer der Gründe für die etwas inferiore Bildqualität von 68Ga-Radiotracer-PET ist (neben niedrigerer Positronenausbeute von 68Ga und für 18F optimiertes Postprocessing im Scanner). 68Ga-DOTATATE bindet spezifisch an Somatostatin-Rezeptoren (SSTR) Typ 2, und zwar etwa 100-mal spezifischer als das ehemals verwendete 111In-Pentetreotid (OctreoScan®) (10).

68Ga-DOTATATE wird eingesetzt bei Patienten mit gut differenzierten neuroendokrinen Tumoren (NET), speziell pankreatischen und gastrointestinalen NET (*Abbildung 4*), sowohl zum Staging/Restaging als auch zur Selektion von Patienten für eine Peptidrezeptor-Radionuklid-Therapie (z.B. mittels 177Lu-DOTATATE) (11, 12). Um falsch negative Ergebnisse zu vermeiden, sollte die Untersuchung mit 68Ga-DOTATATE in der Woche vor der Gabe langwirksamen Octreotids (Sandostatin®) erfolgen.

Bei wenig differenzierten NET oder bei neuroendokrinen Karzinomen kommt statt 68Ga-DOTATATE 18F-FDG zum Einsatz. Als Schwellenwert kann ein Ki-67-Index von 5% angesehen werden (< 5%: 68Ga-DOTATATE, > 5%: 18F-FDG) (13, 14). Dieser Schwellenwert liegt innerhalb des Spektrums von G2-differenzierten Tumoren (ki-67: 3–20%). Bei G3-Tumoren wird 68Ga-DOTATATE nur eingesetzt, um den negativen Rezeptorstatus dieser Tumoren zu bestätigen. Umgekehrt kann 18F-FDG auch bei G1-Tumoren zum Einsatz kommen, falls der 68Ga-DOTATATE-Scan negativ ist und klinisch Hinweise für Metastasen oder einen Progress vorliegen (13).

Weniger bekannt ist, dass sich 68Ga-DOTATATE auch komplementär zum MR zur Diagnostik von Meningeomen und Neuroblastomen eignet (*Abbildung 5*). Diese beiden Tumoren exprimieren ebenso SSTR2. 68Ga-DOTATATE wird gezielt eingesetzt zur Diagnostik intrasinusaler und intraossärer Meningeome, zur Differenzierung von kontrastmittelaufnehmendem postoperativen Narbengewebe und Meningeomresten, und zur Radiotherapieplanung.

68Ga-PSMA-11

Das Prostata-spezifische Membran-Antigen (PSMA) ist ein Transmembran-Protein und wird in den allermeisten Adenokarzinomen der Prostata und deren Metastasen exprimiert (15). Der Radiotracer 68Ga-

Tabelle:

Einsatzbereiche für die gängigsten klinischen PET-Radiotracer in der Onkologie. Zur Vergütung als Leistung der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (Krankenpflege-Leistungsverordnung [KLV]) in der Schweiz vgl. bitte die offizielle Verordnung des Eidgenössischen Departements des Inneren (55).

Radiotracer	Indikationen
18F-FDG	Diverse Malignome (Karzinome, Sarkome, Lymphom, multiples Myelom, Melanom, Seminom...)
68Ga-DOTATATE	Neuroendokrine Tumoren, Meningeom, Neuroblastom, medulläres Schilddrüsenkarzinom, extraadrenale Paragangliome
68Ga-PSMA	Prostatakarzinom, seltene sonstige PSMA-exprimierende Tumoren
18F-Cholin	Prostatakarzinom, Nebenschilddrüsenadenom
18F-FET	Gliome, zentrales Lymphom, Hirnmetastasen
18F-DOPA	Phäochromozytom/Paragangliom, medulläres Schilddrüsenkarzinom



Bild 1: Paraneoplastisch bedingte Grossgefäss-Vaskulitis (Riesenzell-Arteriitis). Erhöhte 18F-FDG-Anreicherung in den Wänden der Aorta und der grossen aortalen Abgänge (Pfeile). Das vorher angefertigte CT war unauffällig.



Bild 2: Hepatolienale Candidiasis bei einem Patienten mit akuter myeloischer Leukämie. Multifokale 18F-FDG-Anreicherung (Pfeile) in Leber und Milz. Das vorher angefertigte CT war unauffällig.

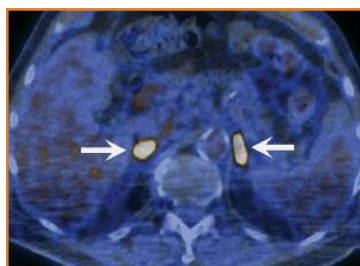


Bild 3: Bilaterale Adrenalitis bei einem mit Ipilimumab behandelten Patienten. Beide Nebennieren sind vergrößert und deutlich FDG-avide (Pfeile).

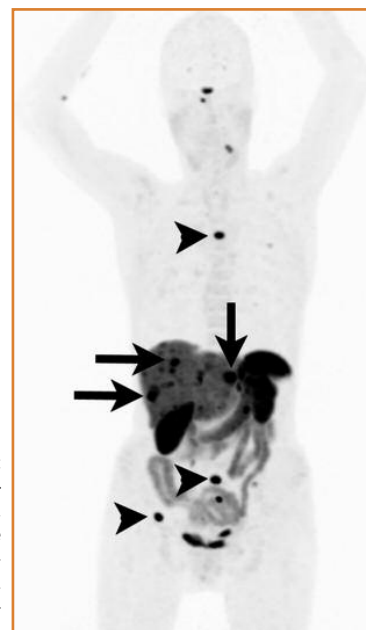


Bild 4: Patient mit neuroendokrinen Dünndarmtumor und initial unklaren Leberläsionen. Die multifokale 68Ga-DOTATATE-Aufnahme (Pfeile) in der Leber bestätigt Lebermetastasen eines neuroendokrinen Tumors. Daneben sind noch mehrere Knochenmetastasen zu sehen (Pfeilspitzen).

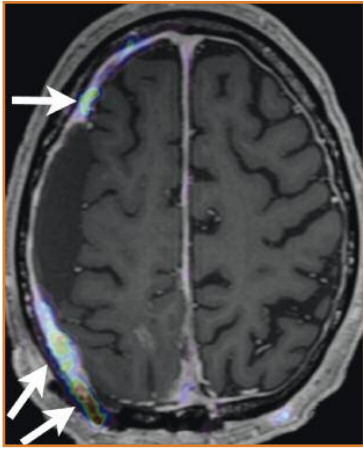


Bild 5: Multiple SSTR2-positive Meningeom-Reste (Pfeile) im 68Ga-DOTATATE-PET/MR.



Bild 6: Disseminierte Knochenmetastasen und Lymphknotenmetastasen im 68Ga-PSMA-PET.

Bis zum Untersuchungszeitpunkt war nur jene Metastase im linken Os ilium (Pfeil) bekannt, welche radiotherapiert wurde.

PSMA-11 (im weiteren Verlauf 68Ga-PSMA genannt) hat eine hohe Affinität zu humanem PSMA und wird in Prostatakarzinomzellen internalisiert (15). Anders als der Name vermuten lässt, wird das Antigen jedoch auch in malignen Tumoren anderer Organe exprimiert (s.u.). Die PSMA-Expression bei Prostatakarzinom erhöht sich mit zunehmender Dedifferenzierung, Metastasierung und mit hormonrefraktärer Erkrankung (15, 16) (Abbildung 6). 68Ga-PSMA ist dem bisher verwendeten 18F-Cholin bei der am besten untersuchten Indikation biochemisches Rezidiv (BCR) eines Prostatakarzinoms klar überlegen (17). Ab einem PSA-Wert von 1 ng/ml besteht eine zirka 75%ige Wahrscheinlichkeit auf einen positiven 68Ga-PSMA-Scan, ab 2 ng/ml liegt die Wahrscheinlichkeit bei über 95% (17). Generell wird eine Bildgebung mit 68Ga-PSMA-PET bei einem BCR und PSA-Werten zwischen 0,2–10 ng/ml empfohlen (15). Zusätzlich erhöht sich die Wahrscheinlichkeit auf einen positiven Scan je kürzer die PSA-Verdopplungszeit (< 180 Tage) und je höher der initiale Gleason-Score (17, 18). Die zweithäufigste Indikation für 68Ga-PSMA-PET ist die Primärabklärung von Hochrisikopatienten (PSA > 20 ng/ml, Gleason-Score > 7, cT2c-3a), wobei 68Ga-PSMA ein multiparametrisches MR für das T-Staging nicht ersetzen kann (15). Beim N- und M-Staging ist 68Ga-PSMA-PET allen anderen bildgebenden Modalitäten überlegen (19–22).

Vorsicht geboten ist bei Patienten mit fortgeschrittenem kastrationsresistenten Prostatakarzinom. Hier können Metastasen ihre PSMA-Expression verlieren,

speziell Lebermetastasen, was zu falsch-negativen 68Ga-PSMA-PET-Scans führen kann (15, 23–25).

Der Einfluss der Androgen-Deprivationstherapie (ADT) auf 68Ga-PSMA-PET-Resultate ist noch nicht völlig geklärt. Einerseits führt die ADT zu einer Erhöhung der PSMA-Expression und somit zu einem «Pseudoprogress» (26, 27). Andererseits kann der durch die ADT ausgeübte «Selektionsdruck» zu einem echten Progress der aggressiveren hormonrefraktären Tumormanifestationen führen (27, 28).

Neben dem Prostatakarzinom gibt es noch andere Tumoren, die PSMA exprimieren, und bei denen ein 68Ga-PSMA-PET sinnvoll sein könnte (z.B. hepatozelluläre Karzinome oder Gliome) (29, 30). Bislang liegt hierfür jedoch keine hinreichende Evidenz vor.

18F-Cholin

Cholin ist ein Zellmembranbestandteil, und als solcher wird 18F-Cholin unspezifisch in die Zellmembranen verschiedenster proliferierender Gewebe aufgenommen. Mit zunehmender Verfügbarkeit von 68Ga-PSMA nimmt die Bedeutung von 18F-Cholin-PET/CT bei Patienten mit BCR eines Prostatakarzinoms ab (31). 18F-Cholin hat nach wie vor einen Stellenwert im Staging/Restaging von Patienten mit Hochrisiko-Prostatakarzinom respektive bei Patienten mit hohem PSA-Wert (> 10 ng/ml) (32). Bei diesem Kollektiv ist noch nicht endgültig geklärt, ob 68Ga-PSMA-PET dem 18F-Cholin bezüglich der diagnostischen Genauigkeit für das Staging überlegen ist (32). Ein weiterer Einsatzbereich von 18F-Cholin bleibt trotz allgemein zunehmender Verschiebung der PET-Diagnostik hin zu 68Ga-PSMA die Untersuchung des Ansprechens auf ADT (27, 28).

Abgesehen von Prostatakarzinom-Patienten wird 18F-Cholin-PET auch bei Patienten mit Hyperparathyroidismus zur Detektion eines Nebenschilddrüsenadenoms verwendet (33, 34). Selbst bei Patienten mit vorgängiger ausgedehnter erfolgloser Abklärung mittels Ultraschall und Sestamibi-Szintigraphie respektive SPECT/CT hat 18F-Cholin eine > 90%ige Sensitivität/Spezifität zur korrekten Detektion und Lokalisation des ursächlichen Nebenschilddrüsenadenoms (35–37).

18F-DOPA

18F-Dihydroxyphenylalanin (DOPA) ist ein Aminosäure-Analogon und reichert sich in Gewebe mit erhöhtem intrazellulären Transport und/oder Decarboxylierung von DOPA an. Die meisten gut differenzierten neuroendokrinen Tumore können theoretisch mit 18F-DOPA-PET untersucht werden (11). Praktisch beschränkt sich der Einsatz von 18F-DOPA aufgrund limitierter Verfügbarkeit des Radiotracers jedoch auf Tumoren mit neuroektodermalen Charakteristika (Phäochromozytom/Paragangliom, Neuroblastom) und medulläre Schilddrüsenkarzinome, wohingegen

andere gut differenzierte NET mit ^{68}Ga -DOTA-Peptiden (z.B. ^{68}Ga -DOTATATE) untersucht werden (s.o.). Bei Phäochromozytom und extraadrenalem Paragangliom können zwar auch ^{18}F -FDG und ^{68}Ga -DOTATATE gute Ergebnisse liefern, jedoch bleibt ^{18}F -DOPA der Radiotracer der Wahl. Dies liegt zum einen an der limitierten Genauigkeit von ^{68}Ga -DOTATATE für Nebennierentumoren (die Nebennieren nehmen diesen Radiotracer physiologisch auf), zum anderen an der limitierten Aussagekraft von ^{18}F -FDG in der Schädelbasis («spill-over» von physiologischer cerebraler ^{18}F -FDG-Aufnahme) (38). Eine wichtige Ausnahme bilden extraadrenale Paragangliome mit SDHB-Genmutation, bei denen ^{18}F -FDG dem ^{18}F -DOPA klar überlegen ist (Sensitivität 80% vs. 20%) (38, 39). ^{18}F -DOPA ist ^{18}F -FDG und ^{68}Ga -DOTATATE beim medullären Schilddrüsenkarzinom klar überlegen, gerade bei niedrigem Calcitonin (< 1000 ng/l), niedrigem CEA (< 5 ng/ml) und bei wenig aggressiven Tumoren (40–42). Bei höherem Calcitonin und CEA und/oder aggressiven Tumoren kann auch ^{18}F -FDG verwendet werden. Andererseits steigt auch die diagnostische Genauigkeit von ^{18}F -DOPA mit steigendem Calcitonin (41, 42).

18F-FET

^{18}F -Fluoroethyltyrosin (FET) ist ein Aminosäureanalogon, das vor allem über das Aminosäuretransportsystem L intrazellulär aufgenommen, jedoch nicht in Proteine eingebaut wird. Der Radiotracer wird (komplementär zur MR-Bildgebung) bei Patienten mit Hirntumoren eingesetzt. Während bei allen anderen Radiotracer die «standardized uptake value» (SUV) eine zentrale Bedeutung hat, spielt dieser bei ^{18}F -FET keine grosse Rolle. Stattdessen wird hier die Target/Background-Ratio (TBR) und die Dynamik der ^{18}F -FET-Anreicherung angegeben. Ein TBR von über 2,5 und eine Wash-in-Dynamik unterscheidet höhergradige Hirntumoren (Gliom, Lymphom, Metastase) von niedriggradigen Hirntumoren und nicht-neoplastischen Läsionen mit hoher Sicherheit (43). Eine Ausnahme bilden die Oligodendrogliome, wo auch WHO-Grad-II-Tumoren deutlich ^{18}F -FET aufnehmen können (Abbildung 7) (44). Zudem zeigen auch Gliome mit 1p/19q-Codeletion eine höhere ^{18}F -FET-Aufnahme (44).

^{18}F -FET wird nicht nur zur Primärabklärung von Gliomen (z.B. Differenzierung hochgradig vs. niedriggradig/nicht-neoplastisch, Lokalisation des ^{18}F -FET-avidesten Tumoranteiles zur Biopsie), sondern auch im Verlauf bei Verdacht auf Tumorrezidiv, Radionekrose oder Pseudoprogression unter Radiochemotherapie eingesetzt (45–47). Daneben gibt es auch Hinweise auf eine Eignung von ^{18}F -FET-PET zur Diagnose von Pseudoprogression unter Immunotherapie.

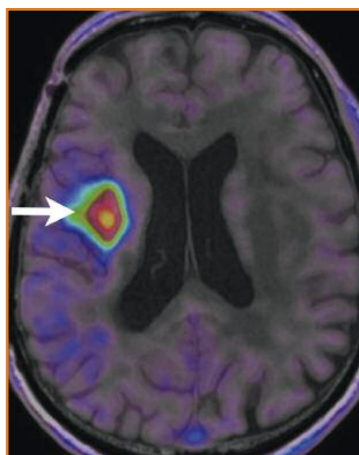


Bild 7: Oligodendrogliom WHO-Grad II mit deutlicher ^{18}F -FET-Aufnahme (Pfeil).

Technik – neue Entwicklungen

In den letzten Jahren gab es zahlreiche technische Weiterentwicklungen in der PET/CT, die auch bereits grösstenteils klinisch verfügbar sind. Dazu zählt die Implementierung digitaler PET-Detektorsysteme, mit denen sich zirka 40% an Dosis (bei ^{18}F -FDG) sparen lässt (48–50). Daneben wurden neue iterative Rekonstruktionsalgorithmen basierend auf der «Bayesian penalized likelihood» (BPL) entwickelt, die eine Detektion kleinerer Läsionen ermöglichen und eine bessere Bildqualität speziell bei adipösen Patienten bieten (51–53). Seit kurzem ist auch eine vollautomatische datenbasierte Korrektur der Atembewegung im PET möglich, die externe Sensoren (Gurte, Kameras etc.) überflüssig macht (54) (Abbildung 8).

Vergütung

Während ^{18}F -FDG für eine Vielzahl von Indikationen in der Onkologie vergütet wird, werden die Nicht-FDG-Radiotracer oft nur unter bestimmten Voraussetzungen und bei einer limitierten Anzahl von Indikationen vergütet. Die Verordnung über Leistungen der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV)) in der Schweiz ist publiziert auf <https://www.admin.ch/opc/de/official-compilation/2018/2361.pdf> (Seiten 2366–7; aktuellste Version vom 07. Juni 2018) (55). ■

PD Dr. med. Martin Hüllner
Klinik für Nuklearmedizin
Universitätsspital Zürich
E-Mail: martin.huellner@usz.ch

Danksagung: Bild 7 (Dr. Cécilia Mader, Klinik für Nuklearmedizin, USZ), Bild 8 (Dr. Michael Messerli, Klinik für Nuklearmedizin, USZ).

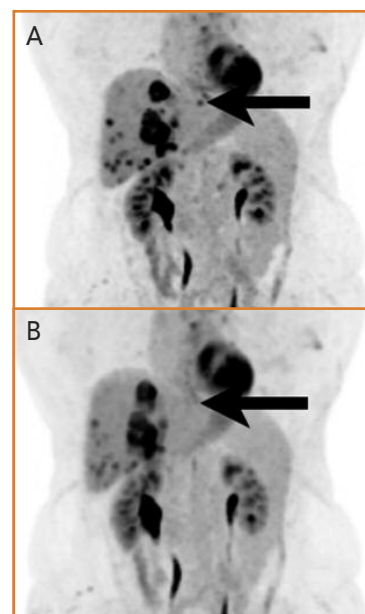


Bild 8: Datenbasierte Bewegungskorrektur bei einem Patient mit Lebermetastasen im ^{18}F -FDG-PET.

Mit Bewegungskorrektur (A) resultiert eine bessere Bildqualität und es werden mehr Läsionen detektiert (Pfeile) als ohne Bewegungskorrektur (B).

Quellen:

- Masangkay N, Basu S, Moghbel M, Kwee T, Alavi A (2014) Brain 18F-FDG-PET characteristics in patients with paraneoplastic neurological syndrome and its correlation with clinical and MRI findings. *Nucl Med Commun* 35: 1038–1046.
- Selva-O'Callaghan A, Grau JM, Gamez-Cenzano C, et al.: (2010) Conventional cancer screening versus PET/CT in dermatomyositis/polymyositis. *Am J Med* 123: 558–562.
- Kampe KK, Rotermund R, Tienken M, et al.: (2017) Diagnostic Value of Positron Emission Tomography Combined with Computed Tomography for Evaluating Critically Ill Neurological Patients. *Front Neurol* 8: 33.
- Sharma P, Mukherjee A, Karunanithi S, Bal C, Kumar R (2014) Potential role of 18F-FDG PET/CT in patients with fungal infections. *AJR Am J Roentgenol* 203: 180–189.
- Liu Y (2011) Demonstrations of AIDS-associated malignancies and infections at FDG PET-CT. *Ann Nucl Med* 25: 536–546.
- Avet J, Jr, Granjon D, Prevot-Bitot N, et al.: (2009) Monitoring of systemic candidiasis by 18F-FDG PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36: 1900.
- Tan AC, Emmett L, Lo S, et al.: (2018) FDG-PET response and outcome from anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. *Ann Oncol*.
- Wachsmann JW, Ganti R, Peng F (2017) Immune-mediated Disease in Ipilimumab Immunotherapy of Melanoma with FDG PET-CT. *Acad Radiol* 24: 111–115.
- Bacanovic S, Burger IA, Stolzmann P, Hafner J, Huellner MW (2015) Ipilimumab-Induced Adrenitis: A Possible Pitfall in 18F-FDG-PET/CT. *Clin Nucl Med* 40: e518–519.
- Antunes P, Ginj M, Zhang H, et al.: (2007) Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34: 982–993.
- Bozkurt MF, Virgolini I, Balogova S, et al.: (2017) Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with (68)Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and (18)F-DOPA. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 44: 1588–1601.
- Sanli Y, Garg J, Kandathil A, et al.: (2018) Neuroendocrine Tumor Diagnosis and Management: (68)Ga-DOTATATE PET/CT. *AJR Am J Roentgenol* 211: 267–277.
- Hofman MS, Lau WF, Hicks RJ (2015) Somatostatin receptor imaging with 68Ga DOTATATE PET/CT: clinical utility, normal patterns, pearls, and pitfalls in interpretation. *Radiographics* 35: 500–516.
- Panagiotidis E, Alshammari A, Michopoulou S, et al.: (2017) Comparison of the Impact of 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG PET/CT on Clinical Management in Patients with Neuroendocrine Tumors. *J Nucl Med* 58: 91–96.
- Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, et al.: (2017) (68)Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 44: 1014–1024.
- Ghosh A, Heston WD (2004) Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem* 91: 528–539.
- Perera M, Papa N, Christidis D, et al.: (2016) Sensitivity, Specificity, and Predictors of Positive (68)Ga-Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 70: 926–937.
- Verburg FA, Pfister D, Heidenreich A, et al.: (2016) Extent of disease in recurrent prostate cancer determined by [(68)Ga]PSMA-HBED-CC PET/CT in relation to PSA levels, PSA doubling time and Gleason score. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 43: 397–403.
- Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, et al.: (2016) Diagnostic Efficacy of (68)Ga-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* 195: 1436–1443.
- Herlemann A, Wenter V, Kretschmer A, et al.: (2016) (68)Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer. *Eur Urol* 70: 553–557.
- Janssen JC, Meissner S, Woythal N, et al.: (2018) Comparison of hybrid (68)Ga-PSMA-PET/CT and (99m)Tc-DPD-SPECT/CT for the detection of bone metastases in prostate cancer patients: Additional value of morphologic information from low dose CT. *Eur Radiol* 28: 610–619.
- Gupta M, Choudhury PS, Hazarika D, Rawal S (2017) A Comparative Study of (68)Gallium-Prostate Specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography-Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Lymph Node Staging in High Risk Prostate Cancer Patients: An Initial Experience. *World J Nucl Med* 16: 186–191.
- Yuan TC, Veeramani S, Lin MF (2007) Neuroendocrine-like prostate cancer cells: neuroendocrine transdifferentiation of prostate adenocarcinoma cells. *Endocr Relat Cancer* 14: 531–547.
- Parimi V, Goyal R, Poropatich K, Yang XJ (2014) Neuroendocrine differentiation of prostate cancer: a review. *Am J Clin Exp Urol* 2: 273–285.
- Laidler P, Dulinska J, Lekka M, Lekki J (2005) Expression of prostate specific membrane antigen in androgen-independent prostate cancer cell line PC-3. *Arch Biochem Biophys* 435: 1–14.
- Wright GL, Jr, Grob BM, Haley C, et al.: (1996) Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen-deprivation therapy. *Urology* 48: 326–334.
- Zschaecck S, Lohaus F, Beck M, et al.: (2018) PSMA-PET based radiotherapy: a review of initial experiences, survey on current practice and future perspectives. *Radiat Oncol* 13: 90.
- Craft N, Chhor C, Tran C, et al.: (1999) Evidence for clonal outgrowth of androgen-independent prostate cancer cells from androgen-dependent tumors through a two-step process. *Cancer Res* 59: 5030–5036.
- Kesler M, Levine C, Hershkovitz D, et al.: (2018) (68)Ga-PSMA is a novel PET-CT tracer for imaging of hepatocellular carcinoma: A prospective pilot study. *J Nucl Med*.
- Sasikumar A, Kashyap R, Joy A, et al.: (2018) Utility of 68Ga-PSMA-11 PET/CT in Imaging of Glioma-A Pilot Study. *Clin Nucl Med* 43: e304–e309.
- Budaus L, Leyh-Bannurah SR, Salomon G, et al.: (2016) Initial Experience of (68)Ga-PSMA PET/CT Imaging in High-risk Prostate Cancer Patients Prior to Radical Prostatectomy. *Eur Urol* 69: 393–396.
- Evangelista L, Briganti A, Fanti S, et al.: (2016) New Clinical Indications for (18)F/(11)C-choline, New Tracers for Positron Emission Tomography and a Promising Hybrid Device for Prostate Cancer Staging: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol* 70: 161–175.
- Lezaic L, Rep S, Sever MJ, Kocjan T, Hocevar M, Fetic J (2014) (18)F-Fluorocholine PET/CT for localization of hyperfunctioning parathyroid tissue in primary hyperparathyroidism: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41: 2083–2089.
- Kluijfhout WP, Vorselaars WM, van den Berk SA, et al.: (2016) Fluorine-18 fluorocholine PET-CT localizes hyperparathyroidism in patients with inconclusive conventional imaging: a multicenter study from the Netherlands. *Nucl Med Commun* 37: 1246–1252.
- Alharbi AA, Alshehri FM, Albatly AA, et al.: (2018) [(18)F]Fluorocholine Uptake of Parathyroid Adenoma Is Correlated with Parathyroid Hormone Level. *Mol Imaging Biol* 20: 857–867.
- Huber GF, Hullner M, Schmid C, et al.: (2018) Benefit of (18)F-fluorocholine PET imaging in parathyroid surgery. *Eur Radiol* 28: 2700–2707.
- Kluijfhout WP, Pasternak JD, Beninato T, et al.: (2017) Diagnostic performance of computed tomography for parathyroid adenoma localization; a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 88: 117–128.
- Treglia G, Cocciolillo F, de Waure C, et al.: (2012) Diagnostic performance of 18F-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in patients with paraganglioma: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 39: 1144–1153.
- Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, et al.: (2009) Comparison of 18F-fluoro-L-DOPA, 18F-fluoro-deoxyglucose, and 18F-fluorodopamine PET and 123I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 4757–4767.
- Conry BG, Papanthanasou ND, Prakash V, et al.: (2010) Comparison of (68)Ga-DOTATATE and (18)F-fluorodeoxyglucose PET/CT in the detection of recurrent medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37: 49–57.
- Treglia G, Rufini V, Salvatori M, Giordano A, Giovannella L (2012) PET Imaging in Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma. *Int J Mol Imaging* 2012: 324686.
- Treglia G, Villani MF, Giordano A, Rufini V (2012) Detection rate of recurrent medullary thyroid carcinoma using fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a meta-analysis. *Endocrine* 42: 535–545.
- Rapp M, Heinzl A, Galldiks N, et al.: (2013) Diagnostic performance of 18F-FET PET in newly diagnosed cerebral lesions suggestive of glioma. *J Nucl Med* 54: 229–235.
- Jansen NL, Schwartz C, Graute V, et al.: (2012) Prediction of oligodendroglial histology and LOH 1p/19q using dynamic [(18)F]FET-PET imaging in intracranial WHO grade II and III gliomas. *Neuro Oncol* 14: 1473–1480.
- Galldiks N, Kocher M, Langen KJ (2017) Pseudoprogression after glioma therapy: an update. *Expert Rev Neurother* 17: 1109–1115.
- Lohmann P, Stoffels G, Cecon G, et al.: (2017) Radiation injury vs. recurrent brain metastasis: combining textural feature radiomics analysis and standard parameters may increase (18)F-FET PET accuracy without dynamic scans. *Eur Radiol* 27: 2916–2927.
- Galldiks N, Stoffels G, Filss C, et al.: (2015) The use of dynamic O-(2-18F-fluoroethyl)-l-tyrosine PET in the diagnosis of patients with progressive and recurrent glioma. *Neuro Oncol* 17: 1293–1300.
- Sah BR, Ghafoor S, Burger IA, et al.: (2018) Feasibility of (18)F-FDG Dose Reductions in Breast Cancer PET/MRI. *J Nucl Med*.
- Sekine T, Delso G, Zimpeckis KG, et al.: (2018) Reduction of (18)F-FDG Dose in Clinical PET/MR Imaging by Using Silicon Photomultiplier Detectors. *Radiology* 286: 249–259.
- Baratto L, Park SY, Hatami N, et al.: (2017) 18F-FDG silicon photomultiplier PET/CT: A pilot study comparing semi-quantitative measurements with standard PET/CT. *PLoS One* 12: e0178936.
- Howard BA, Morgan R, Thorpe MP, et al.: (2017) Comparison of Bayesian penalized likelihood reconstruction versus OS-EM for characterization of small pulmonary nodules in oncologic PET/CT. *Ann Nucl Med* 31: 623–628.
- Chilcott AK, Bradley KM, McGowan DR (2018) Effect of a Bayesian Penalized Likelihood PET Reconstruction Compared With Ordered Subset Expectation Maximization on Clinical Image Quality Over a Wide Range of Patient Weights. *AJR Am J Roentgenol* 210: 153–157.
- Teoh EJ, McGowan DR, Macpherson RE, Bradley KM, Gleeson FV (2015) Phantom and Clinical Evaluation of the Bayesian Penalized Likelihood Reconstruction Algorithm Q.Clear on an LYSO PET/CT System. *J Nucl Med* 56: 1447–1452.
- Bertolli O, Arridge S, Wollenweber SD, Stearns CW, Hutton BF, Thielemans K (2017) Sign determination methods for the respiratory signal in data-driven PET gating. *Phys Med Biol* 62: 3204–3220.
- EDI (2018) Verordnung des EDI über Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (Krankenpflege-Leistungsverordnung, KLV). pp 2366–2367. <https://www.admin.ch/opc/de/officialcompilation/2018/2361.pdf>