

# **Analyse der PSMA Expression in Tumorendothelien des kolorektalen Karzinoms**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

**Jennifer Herrmann**

aus Remagen

2021

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Glen Ole Kristiansen
2. Gutachter: Prof. Dr. Peter Brossart

Tag der Mündlichen Prüfung: 05.11.2021

Aus dem Institut für Pathologie  
Direktor: Prof. Dr. Glen Ole Kristiansen

## Inhaltsverzeichnis

	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	5
1.	<b>Einleitung</b>	8
1.1	Epidemiologie und Klassifikation	8
1.1.1	Epidemiologie	8
1.1.2	Klassifikation	8
1.2	Ätiologie und Pathogenese	9
1.2.1	Adenom/Dysplasie-Karzinom-Sequenz und serratierter Karzinogeneseweg	10
1.3	Hereditäre Formen des Kolonkarzinoms	10
1.4	Prävention	11
1.4.1	Vorsorge bei asymptomatischer Bevölkerung	13
1.5	Diagnostik und Screening	16
1.6	Anatomische Gegebenheiten	18
1.7	TNM-Klassifikation beim Kolonkarzinom	18
1.8	PSMA allgemein	20
1.9	PSMA in der nuklearmedizinischen Diagnostik	21
1.10	PSMA in Tumorendothelien	24
1.11	Fragestellung	26
2.	<b>Material und Methoden</b>	27
2.1	Patientenauswahl	27
2.2	Histologische Methoden	27
2.2.1	Probengewinnung	27
2.2.2	Herstellung des TMA	27
2.2.3	Immunhistochemie	29
2.2.3.1	ABC-Methode	32
2.2.3.2	CD34	33
2.2.4	Bestimmung der PSMA-Positivität	33
2.2.5	Bestimmung der CD34-Positivität	34

2.2.6	Geräte	35
2.2.7	Software	35
2.3	Statistische Analyse	35
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>36</b>
3.1	Überlebenszeit	36
3.2	Alter	37
3.3	Geschlecht	38
3.4	Topographie	39
3.5	Grading	41
3.6	Lymphangiosis carcinomatosa	42
3.7	Hämangiosis carcinomatosa	43
3.8	UICC-Stadium	45
3.9	T-Stadium	46
3.10	N-Stadium	48
3.11	M-Stadium	49
3.12	PSMA an repräsentativen Dickdarmvollwandschnitten	50
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>52</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>65</b>
<b>6.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>66</b>
<b>7.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>67</b>
<b>8.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>68</b>
<b>9.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>98</b>

## Abkürzungsverzeichnis

5-ASA	5-Aminosalicylsäure
ABC-Methode	Avidin-Biotin-Peroxidase-Complex-Methode
ADR	Adenom-Detektionsrate
APC	Adenomatous-polyposis-coli
ASS	Acetylsalicylsäure
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BMI	Body-Mass-Index
BiTE <sup>®</sup> -Antikörper	Bispecific T-cell engager-Antikörper
BRAF	v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
COX	Cyclooxygenase
CT-Kolonographie	Computertomographie-Kolonographie
DAB	Diaminobenzidin
DCC	deleted in colorectal carcinoma
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.
DOTA	1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid
EPCAM	epithelial cell adhesion molecule
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
FOBT	Fecal Occult Blood Test
HNPCCS	hereditäres nicht-polypöses Kolonkarzinom-Syndrom

EIN	Intraepitheliale Neoplasie
iFOBT	Immunologischer Fecal Occult Blood Test
K-RA	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
KRK	kolorektales Karzinom
LAMN	niedriggradige muzinöse Neoplasie der Appendix ( <i>low-grade appendiceal mucinous neoplasm</i> )
LK	Lymphknotenmetastase
LNCaP	lymph node carcinoma of the prostate ( <i>Lymphknotenkarzinom der Prostata</i> )
M2-PK	Pyruvatkinase-M2
MLH1	mutL homolog 1
MPNST	malignant peripheral nerve sheath tumors ( <i>maligne Tumoren peripherer Nerven</i> )
MR-Kolonographie	Magnetresonanz-Kolonographie
MSH2	mutS homolog 2
MSH6	mutS homolog 6
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MUTYH	mutY homolog ( <i>E.coli</i> )
NAALADase	N-Acetyl- $\alpha$ -verknüpfte saure Dipeptidase I
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
NST-Typ	nicht-spezifischer Typ
PET	Positronen-Emissions-Tomographie

PI3K-Mutation	Phosphoinositid-3-Kinasen
PMS2	PMS1 homolog 2
PSMA	Prostata-spezifisches Membran Antigen
RCC	Nierenzellkarzinom
RKI	Robert-Koch-Institut
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TMA	Tissue Microarray
UICC	Union for International Cancer Control
UKB	Universitätsklinikum Bonn

## 1. Einleitung

### 1.1 Epidemiologie und Klassifikation des Kolonkarzinoms

#### 1.1.1 Epidemiologie

Mit einer Inzidenz von ca. 60.000 Neuerkrankungen pro Jahr gehört das kolorektale Karzinom (KRK) zu den häufigsten Tumoren in Deutschland. Im Jahr 2013 erkrankten in Deutschland 62.410 Menschen, davon 28.360 Frauen und 34.050 Männer. Es ist das dritthäufigste Karzinom des Mannes, nach dem Lungen- und Prostatakarzinom, und das zweithäufigste der Frau nach dem Mammakarzinom. Die Inzidenz ist insgesamt rückläufig, so war das kolorektale Karzinom bis vor einigen Jahren das zweithäufigste Karzinom des Mannes vor dem Lungenkarzinom. Das Robert-Koch-Institut (RKI) rechnet für das Jahr 2020 mit einer Inzidenz von 58.100, davon 25.700 Frauen und 32.400 Männer. 25.693 Patienten starben 2013 an ihrer Erkrankung, 12.085 Frauen und 13.608 Männer. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate betrug bei beiden Geschlechtern 63%, die relative 10-Jahres-Überlebensrate war bei Männern mit 57% geringer als bei Frauen mit 60% (Barnes 2016). 90% der kolorektalen Karzinome werden nach dem 50. Lebensjahr diagnostiziert (Herold 2015). Das mittlere Erkrankungsalter ist bei Frauen das 73. und bei Männern das 71. Lebensjahr (Barnes 2016).

#### 1.1.2 Klassifikation

Bei kolorektalen Karzinomen handelt es sich fast ausschließlich um Adenokarzinome (Messmann und Anthuber 2015). Seltener kommen Sonderformen wie das muzinöse Adenokarzinom, das Siegelringkarzinom, das kleinzellige Karzinom oder Raritäten wie das adenosquamöse Karzinom vor (Hiddemann et al. 2004). Histologisch können tubuläre von tubulovillösen und villösen Adenomen unterschieden werden. Häufigstes ist das tubuläre Adenom, gefolgt vom tubulovillösen und dem villösen (Riemann und Adam 2008). Das Entartungsrisiko ist abhängig von Typ, Anzahl, Größe, Stiellänge und zellulärer Atypie der Adenome, wobei das villöse Adenom mit dem höchsten Entartungsrisiko assoziiert ist. (Izbicki et al. 1990). In der histologischen Einstufung (Grading) werden vier Malignitätsgrade erfasst. Gut differenzierte (G1) und mäßig

differenzierte low-grade-Karzinome (G2) und schlecht differenzierte muzinöse und nichtmuzinöse Adenokarzinome (G3) sowie Siegelringzellkarzinome, kleinzellige und undifferenzierte Karzinome (G4). Die Klassifikation erfolgt anhand des Tumorstadiums, des Lymphknotenstatus und der Metastasierung (TNM-Klassifikation) und der Stadiengruppierung der International Union Against Cancer (UICC) (Herold 2015).

## 1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie kolorektaler Karzinome ist multifaktoriell. In etwa 10% der Fälle spielen genetische Ursachen eine Rolle. Die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) macht etwa 1% dieser Fälle aus und ist eine obligate Präkanzerose mit sehr hohem Entartungsrisiko. Hier liegt eine Mutation des Adenomatous-polyposis-coli-Tumorsuppressorgens (APC-Tumorsuppressorgens) auf Chromosom 5q21 vor, die autosomal-dominant vererbt wird (Herold 2015). Das Lynch-Syndrom (Hereditäres, nichtpolypöses Kolonkarzinom-Syndrom, HNPCCS), das ebenfalls autosomal-dominant vererbt wird, ist in etwa 3% der Fälle ursächlich für ein kolorektales Karzinom. Nachgewiesen wurden hier Mutationen in DNA-Reparatur-Genen mutL homolog 1 (MLH1), mutS homolog 2 (MSH2), mutS homolog 6 (MSH6), PMS1 homolog 2 (PMS2) und epithelialcelladhesion-molecule (EPCAM)-Deletionen mit Mikrosatelliteninstabilität (MSI) (Morán et al. 2010)(Herold 2015). Bei Mikrosatelliten handelt es sich um kurze, sich wiederholende, nicht-codierende DNA-Abschnitte mit einer Länge von etwa 2-6 Basenpaaren (Yamamoto und Imai 2015). Weitere Risikofaktoren sind Adipositas (Martinez-Useros und Garcia-Foncillas 2016), hoher Alkoholkonsum, ballaststoffarme, fettreiche und fleischreiche Ernährung und langjähriger Nikotinabusus. Erkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko für ein kolorektales Karzinom einhergehen sind kolorektale Adenome, chronisch entzündliche Darmerkrankungen, wobei Patienten mit Colitis ulcerosa besonders gefährdet sind, Zustand nach Ureterosigmoidostomie, Schistosomiasis sowie Karzinome von Mamma, Ovar und Corpus uteri. Protektiv wirken sich fett- und fleischarme Kost, Getreideballaststoffe, schnelle Stuhlpassage, Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS), Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR), 5-Amino-salicylsäure (5-ASA), Nikotinabstinenz und körperliche Aktivität aus (Herold 2015).

### 1.2.1 Adenom/Dysplasie-Karzinom-Sequenz und serratierter Karzinogeneseweg

Einem kolorektalen Karzinom liegt zu 70-80 % eine intraepitheliale Neoplasie (IEN) zugrunde, die in Form von Adenomen auftritt. Häufig kommt es initial zur Mutation oder zum Verlust des APC-Tumorsuppressorgens. Im Verlauf von Jahren kommt es zur Tumorprogression durch Akkumulation molekularbiologischer Veränderungen (Tumorprogressions-Modell nach Vogelstein und Fearon) (Fearon und Vogelstein 1990). Durch Aktivierung von Onkogenen und Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen wird eine kritische Zahl genetischer Veränderungen überschritten, die zur malignen Transformation führt, die durch unkontrolliertes malignes Wachstumsverhalten gekennzeichnet ist (Herold 2015). Häufig finden sich zusätzlich zur Mutation des APC-Tumorsuppressor-Gens Mutation des Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog-(K-RAS)-Onkogens, des deleted in colorectal carcinoma (DCC)-Tumorsuppressor-Gens und des p53-Suppressor-Gens.

Weitere 20 – 30 % kolorektaler Karzinome entstehen auf dem Boden eines serratierten Adenoms (serratierter Karzinogeneseweg). Aus einem Adenom mit geringer intraepithelialer Neoplasie (low grade IEN) entsteht über ein Adenom mit hoher intraepithelialer Neoplasie (high grade IEN) ein Adenom mit invasivem Karzinom. Hier finden sich andere genetische Veränderungen als in der Adenom-Karzinom-Sequenz. Initial kommt es zur Mutation der Protoonkogene v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B (BRAF) und K-RAS. Weitere genetische Befunde betreffen die Mikrosatelliteninstabilität. Sessile serratierte Adenome mit hoher Mikrosatelliteninstabilität besitzen ein niedriges Dysplasierisiko, das traditionell serratierte Adenom mit niedriger Mikrosatelliteninstabilität hingegen ein hohes (Herold 2015).

### 1.3 Hereditäre Formen des Kolonkarzinoms

Die Familiäre adenomatöse Polyposis und das Lynch-Syndrom machen zusammen etwa 4% aller kolorektalen Karzinome aus. Bei der FAP liegt eine Mutation des APC-Tumorsuppressorgens vor, die mit einer Häufigkeit von 1:10.000 Einwohnern auftritt und autosomal-dominant vererbt wird. Bei etwa 25% der Fälle handelt es sich um eine Neumutation. Die Mutation kann in bis zu ca. 90% der Fälle nachgewiesen werden. Die FAP

ist eine obligate Präkanzerose mit hohem Entartungsrisiko, sodass Vorsorgeuntersuchungen ab dem 12. Lebensjahr empfohlen werden. Weitere Formen der FAP sind die attenuierte FAP, die mit einem späteren Manifestationszeitpunkt und geringerer Anzahl von Adenomen einhergeht. Die relativ seltene MUTYH-assoziierte Polyposis wird hingegen autosomal-rezessiv vererbt. Hier liegt eine Keimbahnmutation im mutY homolog (E. coli) (MUTYH)-Gen vor. Das Cronkhite-Canada-Syndrom, das Birt-Hogg-Dubé-Syndrom und hamartomatöse Polyposis-Syndrome wie das Peutz-Jeghers-Syndrom, die familiäre juvenile Polyposis, das Cowden-Syndrom und das Hyperplastische Polyposis-Syndrom sind selten.

Beim Lynch-Syndrom liegt eine Mutation in verschiedenen DNA-Reparatur-Genen (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* und *EPCAM-Deletionen*) vor (Lindor et al. 2006). In Familienuntersuchungen konnten diese Genmutationen mit einer Häufigkeit von 1:500 nachgewiesen werden. Defekte DNA-Reparatur-Gene können zu einer hohen Mikrosatelliteninstabilität im Tumor führen. In nahezu allen kolorektalen Karzinomen auf dem Boden eines Lynch-Syndroms konnten erhöhte Werte für eine Mikrosatelliteninstabilität nachgewiesen werden. Allerdings fand man auch in 15% der nicht durch das Lynch-Syndrom verursachten kolorektalen Karzinome eine erhöhte Mikrosatelliteninstabilität. Bei diesen Tumoren fand man hingegen Mutationen im BRAF-Gen, welche beim Lynch-Syndrom nur selten oder gar nicht auftreten (Lindor et al. 2006). Zur Diagnose des HNPCC werden die Amsterdam-II-Kriterien sowie die überarbeiteten Bethesda-Kriterien herangezogen (Adar et al. 2018).

#### 1.4 Prävention

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) hat ihre S3-Leitlinien zum kolorektalen Karzinom 2017 aktualisiert (S3-Leitlinie kolorektales Karzinom 2017). Vor allem Prävention, Erkennen von Risikogruppen und Früherkennung bei asymptomatischen Patienten spielen eine wichtige Rolle.

Patienten mit höherer körperlicher Aktivität wiesen weniger Adenome und ein 30 % geringeres Kolonkarzinomrisiko auf (Wei et al. 2004). Es ergab sich eine Korrelation zwischen Auftreten von Kolonpolypen und Kolonkarzinomen und einem Body-Mass-

Index (BMI) > 25 kg/m<sup>2</sup> mit einer Risikoerhöhung für ein Kolonkarzinom um das 2-fache (Giacosa et al. 1999; Giovannucci 2003). Eine Empfehlung für eine spezielle Diät zur Senkung des Risikos für ein kolorektales Karzinom existiert derzeit nicht, es wird auf die Einhaltung der aktuellen Ernährungsempfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) verwiesen (S3-Leitlinie kolorektales Karzinom 2017). Es liegen sowohl Studien vor, die eine Assoziation zwischen dem Auftreten eines kolorektalen Karzinoms und Ernährungsgewohnheiten als auch Studien, die keine Korrelation zeigten (Sansbury et al. 2009; Wakai et al. 2006; Beresford et al. 2006; Lanza et al. 2007). Ausreichende Evidenz liegt dagegen für eine Empfehlung für eine ballaststoffreiche Ernährung vor. Diese sollte mindestens 30 g/Tag betragen. Bei höheren Mengen konnte eine Reduktion des Kolonkarzinomrisikos um 30 % beobachtet werden (Dahm et al. 2010). Ein weiterer positiver Zusammenhang konnte zwischen hohem Alkoholkonsum und dem Karzinomrisiko nachgewiesen werden. Das Risiko für ein kolorektales Karzinom war bei Nichttrinkern und Probanden mit geringem Alkoholkonsum signifikant geringer. Ein signifikant erhöhtes Risiko zeigte sich ab einem Konsum von > 15 g pro Tag (Mizoue et al. 2008). Beeinflusst wurde dieser Zusammenhang jedoch auch vom Rauchverhalten der Probanden (Austin et al. 2008). Eine weitere Empfehlung bezieht sich auf den Verzehr von rotem und verarbeitetem Fleisch. Es zeigte sich ein erhöhtes Risiko für ein KRK (Chao et al. 2005). Ein Zusammenhang zwischen Acrylamid-aufnahme und dem Risiko für ein KRK konnte nicht bewiesen werden (Larsson et al. 2009). Für Mikronährstoffe wie Vitamine (A, C, D, E),  $\beta$ -Carotin und Kalzium liegt ebenfalls keine Empfehlung vor, da die Datenlage nicht ausreichend ist (Weingarten et al. 2008). In einer Metaanalyse konnte für die Supplementierung der Vitamine A und E sowie für  $\beta$ -Carotin sogar eine erhöhte Mortalität nachgewiesen werden (Bjelakovic et al. 2007).

Für die Senkung des Risikos für ein KRK durch Einnahme von Cyclooxygenase -(COX) Inhibitoren liegen positive Ergebnisse vor. Die Einnahme von 400 mg Celecoxib am Tag konnte das Risiko für kolorektale Adenome signifikant senken (Arber et al. 2006). Eine Empfehlung wurde dennoch nicht ausgesprochen, da sich eine deutlich erhöhte Morbidität zeigte (S3-Leitlinie kolorektales Karzinom 2017).

Die Einnahme von Statinen führt zu einem signifikanten Effekt, der allerdings nur

schwach ist. Zudem zeigte sich, dass die Statineinnahme einen Effekt auf die Invasivität bei der Metastasierung des KRK haben könnte (Bardou et al. 2010).

Die Einnahme von Aspirin (ASS) 75 - 300 mg oder mehr über 5 Jahre zeigte mit einer Latenz von 10 Jahren eine Reduktion des KRK-Risikos (Flossmann und Rothwell 2007; Rothwell et al. 2011). Folgende Studie konnte lediglich für Kolonkarzinome mit Phosphoinositid-3-Kinasen-Mutation (PI3K-Mutation) einen Überlebensvorteil zeigen (Liao et al. 2012). Auch für die Einnahme von NSAR konnte eine Reduktion des KRK-Risikos beobachtet werden. Eine Empfehlung liegt derzeit dennoch nicht vor, da bisher keine randomisierten Studien und keine Kosten-Risikorelation vorliegen, die das Risiko einer erhöhten gastrointestinalen Blutung durch Einnahme von ASS und NSAR einbeziehen (Chan et al. 2005).

Auch der Einsatz einer Hormontherapie bei postmenopausalen Frauen wird aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils, insbesondere mit Erhöhung des Risikos für venösen Thrombembolien, Herzinfarkte, Schlaganfälle, Brustkrebs und Gallenblasenerkrankungen, nicht empfohlen (Farquhar et al. 2009).

#### 1.4.1 Vorsorge bei asymptomatischer Bevölkerung

Mit Ausnahme der Teile der Bevölkerung, die ein erhöhtes KRK-Risiko aufweisen, sollte die Darmkrebsvorsorge mit dem 50. Lebensjahr beginnen, da die meisten Karzinome nach diesem Zeitpunkt diagnostiziert werden (Herold 2015; Birkner 2003). Eine fixe Altersobergrenze existiert nicht. Die United States Preventive Task Force empfiehlt keine Vorsorgeuntersuchungen nach dem 85. Lebensjahr durchzuführen und zwischen dem 76. und 85. Lebensjahr eine individuelle Entscheidung mit Rücksicht auf biologisches Alter, Begleiterkrankungen und der Zunahme des Risikos für Komplikationen mit Zunahme des Alters zu treffen (Whitlock et al. 2008; Pox et al. 2012).

Zur Vorsorgeuntersuchung stehen Koloskopie, Sigmoidoskopie, Fecal Occult Blood Test (FOBT), genetische Stuhltests, CT-Kolonographie und Kapselendosonographie zur Verfügung. Die Koloskopie stellt den Goldstandard dar, da sie die höchste Sensitivität und Spezifität der genannten Verfahren aufweist (Haan et al. 2011). Für einen unauffäl-

ligen koloskopischen Untersuchungsbefund ist ein Untersuchungsintervall von 10 Jahren festgelegt, da sich in diesem Intervall ein niedriges Risiko für ein KRK nachweisen ließ (S3-Leitlinie kolorektales Karzinom 2017; Selby et al. 1992; Singh et al. 2010). Eine digitale rektale Untersuchung ist obligat. Wird die Untersuchung vollständig durchgeführt, kann auf eine FOBT-Untersuchung verzichtet werden (S3-Leitlinie kolorektales Karzinom 2017). Obwohl für die Koloskopie im Gegensatz zur Sigmoidoskopie und FOBT keine randomisierten Studien vorliegen, gibt es indirekte Beweise für die Evidenz. So zeigte sich, dass Patienten, bei denen in Vorsorgekoloskopien ein KRK entdeckt wurde, eine bessere Prognose aufwiesen als Patienten, die aufgrund von karzinombedingten Beschwerden auffielen (Hüppe et al. 2008). Eine weitere Kohortenstudie wies eine signifikant erniedrigte KRK-Inzidenz und –Mortalität nach Vorsorgekoloskopie nach (Kahi et al. 2009). Mittels Koloskopie konnten eine signifikante Anzahl an Adenomen und frühen Stadien eines KRK nachgewiesen werden (Pox et al. 2012; Pox et al. 2013). Zur Sigmoidoskopie liegen bereits Fall-Kontroll- sowie randomisierte Studien vor, die eine Senkung der Inzidenz und Mortalität zeigen konnten (Atkin et al. 2002; Newcomb et al. 1992; Selby et al. 1992). In Deutschland ist zudem die Komplikationsrate endoskopischer Verfahren sehr gering, was sowohl an der großen Erfahrung wie auch an der hohen Anzahl durchgeführter Untersuchungen liegen könnte (Sieg et al. 2001; Pox et al. 2012). Wird die Koloskopie durch den Patienten abgelehnt, wird eine Sigmoidoskopie empfohlen. Da proximale Darmabschnitte bei dieser Methode nicht erfasst werden, sollte die Sigmoidoskopie durch eine FOBT-Untersuchung ergänzt werden. Für die Sigmoidoskopie als einzige Screeningmethode konnte in einem Beobachtungszeitraum von 11,2 Jahren eine Reduzierung der Mortalität um 43% und der Inzidenz um 33% belegt werden (Atkin et al. 2010). Als Kontrollintervall bei unauffälligem Befund werden 5 Jahren empfohlen (Burke et al. 2006). Ein zusätzlicher positiver Effekt durch die FOBT-Untersuchung konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Zwar zeigte sich eine leichte, jedoch nicht signifikante Reduzierung der Mortalität (Winawer et al. 1993). Die Datenlage zur Kapselendosonographie ist derzeit nicht ausreichend, sodass keine Empfehlung ausgesprochen wird. Die Sensitivität lag bei Polypen  $\geq 6$  mm bei 84 - 89 %, die Spezifität bei 64 – 95 % (Eliakim et al. 2009; Spada et al. 2011). Die Grundlage des iFOBT ist der Nachweis von Hämoglobin aus dem Tumor stammenden Blut. Da Karzinome häufig intermittierend bluten, sollten zur

Steigerung der Sensitivität Proben aus mehreren Stuhlgängen untersucht werden (Doran und Hardcastle 1982; Macrae und St John 1982). Randomisierte Studien belegten eine relative Risikoreduktion für die KRK-Mortalität bei einmaliger FOBT-Untersuchung (Mandel et al. 1993; Kronborg et al. 1996; Hewitson et al. 2007). Zudem ist die jährliche Untersuchung der zweijährlichen überlegen (Mandel et al. 1993). Obwohl eine Empfehlung zur vollständigen endoskopischen Koloskopie nach einmaligem positivem FOBT vorliegt, wurden nur zwischen 64 und 90 % mit positivem Testergebnis koloskopiert (van Rossum et al. 2008; Webendörfer et al. 2004). Während in einigen Studien, die den Hämoccult<sup>®</sup>-Test mit dem immunologischen FOBT (iFOBT) verglichen, kein signifikanter Unterschied der Detektionsraten nachgewiesen werden konnte, wurde in anderen Studien aus den Niederlanden ein signifikanter Unterschied gezeigt (Zhu et al. 2010; van Rossum et al. 2011). Ein genereller Einsatz des iFOBT zur Krebsfrüherkennung wird derzeit nicht empfohlen, da die Sensitivität und Spezifität der in Deutschland erhältlichen Tests zu stark variieren (Hundt et al. 2009; Ahlquist et al. 2000).

Der Nachweis genetischer Veränderungen in der Frühphase der Entstehung eines KRK ist möglich, aber sehr kostenintensiv (Traverso et al. 2002; Ahlquist et al. 2000; Tagore et al. 2003). Vorteil dieser Testmethode ist, dass auch nicht-blutende Läsionen erfasst werden können. In einer Studie wurden Guajak-basierter FOBT (gFOBT) und die genetische Testung mit 23 verschiedenen genetischen Veränderungen verglichen. Hier zeigte sich eine höhere Sensitivität des genetischen Tests im Vergleich zum gFOBT, allerdings betrug sie nur 52 % bei Karzinomen und 13 % für fortgeschrittene Adenome (Imperiale et al. 2004). Zur Zeit war die Datenlage nicht ausreichend, um eine Empfehlung auszusprechen (S3-Leitlinie kolorektales Karzinom 2017).

Der Nachweis des Tumormarkers Pyruvatkinase-M2 (M2-PK) im Stuhl soll derzeit nicht zur Früherkennung eingesetzt werden, da die Datenlage nicht ausreicht. Bei dem Vergleich des M2-PK-Test mit der Koloskopie bei asymptomatischen Patienten betrug die Sensitivität 21,7 % und die Spezifität 82 % (Haug et al. 2008). Der Vergleich zwischen M2-PK-Test und verschiedenen FOBT zeigte für fortgeschrittene Neoplasien eine Sensitivität von 27,3 % im Vergleich zu verschiedenen FOBT mit 7,3 – 20 % und eine Spezifität von 86,2 % im Vergleich zu FOBT mit 92,9 – 94 % (Möslein et al. 2010; Haug et al.

2008). Bei einem positiven prädiktiven Wert von 11,5 % war dieser niedriger als bei allen getesteten FOBT (S3-Leitlinie kolorektales Karzinom 2017).

Magnetresonanz- (MR-) und Computertomographie- (CT-) Kolonographie werden in Deutschland nicht zur Vorsorge-/Früherkennungsuntersuchung empfohlen (S3-Leitlinie kolorektales Karzinom 2017). Zur MR-Kolonographie liegen zu wenige Daten vor, die CT-Kolonographie ist mit einer hohen Strahlenbelastung verbunden und ist daher, in Anbetracht der vielen alternativen Untersuchungsmethoden, nicht zu empfehlen. In Studien zeigte sich für die CT-Kolonographie eine Sensitivität von 100 % für Karzinome und 87,9 % für Adenome  $\geq 10$  mm (Haan et al. 2011; El-Maraghi und Kielar 2009). Für Patienten, bei denen eine komplette Koloskopie nicht möglich ist oder die eine Koloskopie ablehnen, kann die CT-Koloskopie angeboten werden (S3-Leitlinie kolorektales Karzinom 2017).

### 1.5 Diagnostik und Screening

Die Koloskopie stellt den Goldstandard in der Diagnostik dar, da sie die höchste Sensitivität und Spezifität besitzt (Haan et al. 2011). Ein Qualitätsmerkmal hierfür ist die Adenom-Detektionsrate (ADR). Diese assoziierte die Adenom-Detektionsrate mit dem Risiko Diagnose eines KRK für den Zeitraum zwischen 6 Monaten und 10 Jahren nach Koloskopie sowie mit der KRK-bedingten Mortalität (Corley et al. 2014; Kaminski et al. 2010). Sie ist abhängig vom Untersucher und schwankt zwischen 7,4 und 52,2 % (Corley et al. 2014). Die ADR ist ein Outcome-Parameter der Vorsorge-Koloskopie und zeigt eine nahezu lineare negative Korrelation mit Intervallkarzinomen (S3-Leitlinie kolorektales Karzinom 2017; Aranda-Hernández et al. 2016). Intervallkarzinome entstehen meist aus bei der Koloskopie übersehenen Läsionen, bei unvollständiger Polypektomie oder aus schnell wachsenden de-novo-Karzinomen (Robertson et al. 2005). In diesen fanden sich zudem auch häufiger Defekte in DNA-Reparatur-Genen (30,4 vs. 10,3 %) (Sawhney et al. 2006). Die Zahl der übersehenen Karzinome wird auf 1 – 6 % beziffert (Pabby et al. 2005; Hosokawa et al. 2003; Bressler et al. 2004; Leaper et al. 2004). In anderen großen Studien lag die Intervallkarzinomrate deutlich niedriger bei 0,09 – 0,22 % (Kaminski et al. 2010; Corley et al. 2014). Die Rückzugszeit

ist ein weiterer Parameter. Der Grenzwert dafür lag bei 6 Minuten ab Erreichen des Zökums. Bei Werten oberhalb stieg die Adenomrate nicht weiter an. Die Rückzugszeit konnte zudem nicht mit der ADR korreliert werden (Adler et al. 2013; Gellad et al. 2010; Moritz et al. 2012).

Die CT-Kolonographie wird aufgrund der hohen Strahlenbelastung nicht grundsätzlich empfohlen. Stenosierende Tumoren oder eine inkomplette Koloskopie stellen eine Ausnahme dar (Spada et al. 2014). Eine Alternative ist die Kolon-Kapselendosonographie. In einer vergleichenden Studie fand man mit der Kolonkapsel doppelt so viele Adenome  $\geq 6$  mm wie in der CT-Kolonographie (Spada et al. 2015). Sie zeigte für Adenome  $\geq 6$  mm eine Sensitivität von 81 % und eine Spezifität von 93 % (Rex et al. 2015). In Bezug auf Probenentnahme und Polypektomie ist die Koloskopie der Kolon-Kapsel dennoch überlegen, sodass keine Empfehlung ausgesprochen wird (S3-Leitlinie kolorektales Karzinom 2017).

Die alleinige Sigmoidoskopie ist bei positivem FOBT oder Tumorverdacht nicht ausreichend (S3-Leitlinie kolorektales Karzinom 2017). Da sich 25 - 55 % der Neoplasien in proximalen Darmabschnitten finden, würden diese der Untersuchung entgehen (Lieberman und Weiss 2001; Lin et al. 2005; Dodou und Winter 2012; S3-Leitlinie kolorektales Karzinom 2017). Bei 30 - 46 % der Patienten mit proximalen fortgeschrittenen Neoplasien im rechten Hemikolon konnten im Rektosigmoid keine Adenome nachgewiesen werden (Imperiale et al. 2000; Boroff et al. 2017). Da die Koloskopie in den meisten Fällen nach entsprechender Vorbereitung durchführbar, meist erfolgreich und zudem auch bei älteren Patienten mit geringen Nebenwirkungen assoziiert ist und einen hohen diagnostischem Nutzen hat, sollte sie in möglichst jedem Fall durchgeführt werden (Arora und Singh 2004; Karajeh et al. 2006; Jafri et al. 2010; Travis et al. 2012; Khan et al. 2011). Bezüglich Darmvorbereitung und Sedierung sollte eine Risikoabwägung erfolgen (Lim und Hong 2014; Lin 2014). Die alleinige Sigmoidoskopie ist als Vorsorgeuntersuchung nicht geeignet (Schreuders et al. 2015).

Die Chromoendoskopie mit Methylenblau oder Indigokarmin ist ein Verfahren zur besseren Kontrastierung verdächtiger, vor allem flacher und eingesunkener Läsionen (Kiesslich et al. 2001; Eisen et al. 2002; Tsuda et al. 2002, 2002; Eisen et al. 2002). Es liegen Hinweise für eine Erhöhung der Detektionsrate neoplastischer Läsionen bei

Colitis ulcerosa- und HNPCC-Patienten vor, allerdings konnte kein Effekt auf das Gesamt-Outcome nachgewiesen werden (Kiesslich et al. 2003; Rahmi et al. 2015; Iannone et al. 2017, 2017; Rahmi et al. 2015).

### 1.6 Anatomische Gegebenheiten

Das Kolon ist etwa 90 cm lang. Im rechten Abdomen liegt der Zökopol, der terminales Ileum mit dem Zökum verbindet. Darauf folgt das Colon ascendens, das bis zur rechten Kolonflexur reicht. Das Colon transversum reicht von der rechten bis zur linken Kolonflexur und ist etwa 20 – 40 cm lang. Dem Colon transversum schließen sich analwärts das Colon descendens und das Colon sigmoideum an. Der untere Abschnitt des Colon sigmoideum sowie das sich anschließende Rektum liegen retroperitoneal, während die übrigen Abschnitte des Kolons intraperitoneal liegen (Prinz 2012).

Die Häufigkeit des KRK nimmt nach distal zu. Etwa 50 % befinden sich im Rektum, 25 % im Colon sigmoideum, 12,5 % im Zökum und 12,5 % in übrigen Lokalisationen. (Remmele et al. 2013).

### 1.7. TNM-Klassifikation beim Kolonkarzinom

Die Einteilung kolorektaler Karzinome erfolgt anhand der TNM-Klassifikation (Tab. 1). Die UICC-Einteilung fasst die Kriterien in Stadien zusammen (Tab. 2) (Wittekind 2020).

**Tab. 1:** TNM-Klassifikation (UICC, 2010)(Wittekind 2020)

T - Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: Infiltration der Lamina propria
T1	Submukosa
T2	Muscularis propria
T3	Subserosa, nicht peritonealisiertes perikolisches/perirektales Gewebe
T4a	Viszerales Peritoneum
T4b	Andere Organe oder Strukturen
N – Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre LK können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionäre Lymphknotenmetastasen (LK)*)
N1a	Metastase in 1 regionärem LK
N1b	Metastase in 2 -3 regionären LK
N1c	Tumorknötchen [=Satellit(en)] im Fettgewebe der Subserosa oder perikolischen/-rektalen Fettgewebe ohne regionäre LK
N2	Metastasen in 4 oder mehr regionären LK
N2a	Metastasen in 4 – 6 regionären LK
N2b	Metastasen in $\geq 7$ regionären LK
M - Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen (M)
M1a	Fernmetastasen in 1 Organ (Leber, Lunge, Ovar, nichtregionäre LK), ohne Peritonealmetastasen
M1b	Fernmetastasen in mehr als 1 Organ oder Peritoneum

\*) Es sollten mindestens 12 Lymphknoten untersucht werden, um den Lymphknotenstatus sicher zu bestimmen.

**Tab. 2:** UICC-Stadien (Wittekind 2020)

Stadium	Primärtumor	Lymphknotenstatus	Fernmetastasen	
0	Tis	N0	M0	
0	Tis (LAMN*)	N0	M0	
I	T1, T2	N0	M0	
IIA	T3	N0	M0	
IIB	T4a	N0	M0	
IIC	T4b	N0	M0	
IIIA	T1, T2	N1	M0	
IIIB	T3, T4	N1	M0	
IIIC	Jedes T	N2	M0	
IVA	Jedes T	N0	M1a	G0
	Jedes T	N0	M1b	G1
IVB	Jedes T	Jedes N	M1b	G2, G3, GX
IVC	Jedes T	Jedes N	M1c	Jeder G

\*niedrigmaligne muzinöse Neoplasie der Appendix (LAMN)

Prognose und Therapie richten sich nach Tumordifferenzierung, lokaler Invasion und Lymphknotenmetastasierung. Die Klassifikationen werden zur Einsortierung herangezogen (Schumpelick et al. 2010).

### 1.8 PSMA allgemein

Das prostate specific membrane antigen (PSMA), auch bekannt als Glutamatcarboxypeptidase II, N-Acetyl- $\alpha$ -verknüpfte saure Dipeptidase I (NAALADase) oder Folat-Hydrolyase, ist ein 100kDa großes Typ II Transmembran-Glykoprotein, das sowohl intra- als auch extrazelluläre Proteindomänen trägt. Es ist eines der am besten etablierten Zielantigene in Prostatakarzinomen, da es in allen Tumorstadien auf der Oberfläche der

Tumorzellen exprimiert wird (Heitkötter et al. 2017; Troyer et al. 1995; Afshar-Oromieh et al. 2016). Das PSMA-Gen wurde ursprünglich aus der LNCaP-Zelllinie (lymph node carcinoma of the prostate), einer humanen Prostatazelllinie, kloniert. PSMA wird aber auch in normalem Prostatagewebe und anderen Geweben wie in Kolonkarzinomgewebe exprimiert (Silver et al. 1997; Heston 1996). In normalen Prostatazellen befindet es sich im Zytosol, beim Prostatakarzinom wird es als membrangebundenes Protein exprimiert (Afshar-Oromieh et al. 2016). PSMA-Expression wurde zudem im Endothel tumorassoziierter Neovaskularisation solider Tumoren nachgewiesen (Chang et al. 1999a; Chang et al. 1999b; Wang et al. 2015). Das prostate-specific membrane antigen hat sowohl die Eigenschaften einer Folat-Hydrolase als auch die einer Neuro-Carboxypeptidase, sodass ein Einfluss auf die neuroendokrine Regulation des Prostatawachstums und der Zelldifferenzierung angenommen wird (Heston 1996).

### 1.9 PSMA in der nuklearmedizinischen Diagnostik

Der erste monoklonale Antikörper, 7E11-C5.3, aus der LNCaP-Zelllinie, wurde später mit Diethyltriaminpentaessigsäure konjugiert und radioaktiv mit  $^{111}\text{In}$  markiert. Dieser Antikörper fand Verwendung in der planaren und Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT)-Bildgebung ( $^{111}\text{In}$ -capromab pentetide; ProstaScint; Aytu BioScience, Inc.). Capromab pentetide bindet an ein intrazelluläres PSMA-Epitop, so dass der Antikörper nur an fixierten oder nekrotischen, jedoch nicht an intakten, vitalen Zellen binden kann (Troyer et al. 1997). Bei Patienten mit hohem Metastasierungsrisiko betrug die Sensitivität 77% und die Spezifität 86%. Weitere Studien erbrachten schlechtere Ergebnisse. So lag die Sensitivität bei Lokalbefunden bei 67%, für die Erkennung extraprostatischer Erkrankung nur bei 10% (Schuster et al. 2013). Der Misserfolg wurde der Problematik des Erreichens eines intrazellulären Epitops und der schlechten Pharmakokinetik zugeschrieben (Wilkinson und Chodak 2004).

Der monoklonale Antikörper J591 konnte an eine extrazelluläre PSMA-Domäne binden und war somit in der Lage, an vitale Tumorzellen zu binden. Zunächst wurde das Chelat 1,4,7,10-Tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid (DOTA) mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper J591 konjugiert (huJ591) sowie mit  $^{111}\text{In}$  markiert und

in Bildgebungsstudien verwendet. Anschließend wurden für die radioaktive Markierung  $^{90}\text{Y}$  und  $^{177}\text{Lu}$  verwendet und in der PSMA-targeted Radiotherapie bei metastasiertem Prostatakarzinom untersucht. Planare und SPECT-Bildgebungsstudien mit  $^{111}\text{In}$ - und  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-huJ591 zeigten eine exakte Detektion von Prostatakarzinom-Metastasen in Knochen und Weichgeweben sowie in Tumorneovaskularisation solider Tumoren (Vallabhajosula et al. 2005; Bander et al. 2005).

Eine radioaktive Markierung von huJ591 mit  $^{89}\text{Zr}$  für Positron-Emissions-Tomographie (PET)-Bildgebungsstudien erbrachte eine sehr gute Tumorlokalisation sowie eine Korrelation zum Krankheitsstadium. Ein Nachteil der  $^{89}\text{Zr}$ -Deferoxamin-J591-PET-Bildgebung ist die 5-7 -tägige Wartezeit zwischen Injektion und Bildgebung. Diese entsteht durch die lange Weichgewebs-Clearance des Antikörpers. Außerdem konnte  $^{89}\text{Zr}$ -Deferoxamin-J591 ebenfalls in entzündlichem Gewebe sowie bei benigner Prostatahypertrophie nachgewiesen werden (Osborne et al. 2014). Einschränkungen dieser Methode sind lange Plasma-Halbwertszeiten der radioaktiv markierten Antikörper, die zu einer erst mit Verzögerung stattfindenden Bildgebung führt, schlechte Tumorpenetrierbarkeit und unspezifische Reaktionen, die mit intakten Antikörpern assoziiert sind. Zudem sind Radionuklide mit langen Halbwertszeiten erforderlich, daher ist  $^{89}\text{Zr}$  mit einer Halbwertszeit von 78,41 Stunden und im Vergleich zu anderen Radionukliden mit kürzerer Halbwertszeit, hohen Strahlungsdosis für wiederholte Untersuchungen nicht geeignet (Afshar-Oromieh et al. 2016).

Bereits frühe Arbeiten identifizierten niedermolekulare Inhibitoren des Enzyms N-Acetyl-aspartylglutamatpeptidase oder NAALADase (Jackson et al. 1996). Dank der Identifizierung homologer Strukturen und Funktionen zwischen NAALADase und PSMA konnten diese kleinen Moleküle zur Bildgebung und Behandlung von Prostatakarzinomen mittels PSMA-targeting genutzt werden (Tiffany et al. 1999). Schon länger wird an PSMA-Liganden auf Basis niedermolekularer Inhibitoren – ursprünglich zur Inhibierung neuronaler NAALADase - gearbeitet und kontinuierlich für die Anwendung in der Bildgebung und die Therapie von Prostatakarzinomen weiterentwickelt (Jackson et al. 1996; Kozikowski et al. 2001; Pomper et al. 2002; Kozikowski et al. 2004; Maresca et al. 2009; Foss et al. 2005; Banerjee et al. 2010; Hillier et al. 2011). Die ersten niedermolekularen PSMA-Inhibitoren wurden 2008 in die Klinik eingeführt. Durch die Kopplung des

spezifisch bindenden Motives Glutamat-Harnstoff-Lysin mit den Liganden  $^{123}\text{I}$ -MIP-1072 und  $^{123}\text{I}$ -MIP-1095 entstanden neue Radioliganden. Bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom konnten in SPECT und CT mittels dieser Liganden Läsionen des Prostatakarzinoms in Weichgewebe, Knochen und im Prostatabett bereits nach einer Stunde nachgewiesen werden. Spätere Aufnahmen zeigten jedoch einen höheren Kontrast der Läsionen (Barrett et al. 2013). Die MIP-Aufnahme im Tumor war direkt proportional zur Tumormasse (Hillier et al. 2011). PET-Studien mit  $^{124}\text{I}$ -MIP-1095 zeigten eine hohe Akkumulation in Tumorkläsionen, einen sehr guten Kontrast und eine günstige Dosimetrie. Bei den meisten Patienten zeigte diese erste Anwendung von niedermolekularen PSMA-Inhibitoren eine langanhaltende Tracerakkumulation in Tumorkläsionen und ein therapeutisches Ansprechen auf den PSA-Spiegel sowie eine Reduktion der Schmerzsymptome (Afshar-Oromieh et al. 2016). Aufgrund der verbreiteten Verwendung von  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  wurden die  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -basiertes PSMA-Liganden MIP-1404 und MIP-1405 entwickelt (Hillier et al. 2013; Lu et al. 2013). Bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom korrelierten die Lokalisationen mit Läsionen in Knochen und Weichgeweben konventioneller Röntgenaufnahmen (Vallabhajosula et al. 2014). Bei Patienten, die sich einer Prostatektomie unterzogen und steigende PSA-Spiegel hatten, konnten Metastasen in der PSMA-Bildgebung mit  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIP-1404 häufiger und früher detektiert werden. Somit konnte die Krankheitsprogression früher diagnostiziert werden als bei konventionellen Aufnahmen. Zusätzlich konnte bei einigen Patienten eine signifikante Aufnahme in Lymphknoten beobachtet werden, die kleiner als 10 mm waren und in CT und MRT als unsuspekt beurteilt wurden. 2015 starteten klinische SPECT-Tracer- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIP-1404-Studien mit dem PSMA Ligand. PET/CT mit  $^{86}\text{Ga}$ -PSMA-11 wird routinemäßig eine Stunde nach Injektion durchgeführt. Auch hier zeigen spätere Aufnahmen einen höheren Kontrast und einen stärkere Aufnahme. Diese Eigenschaft ist hilfreich zur Abklärung unklarer Läsionen. Vor allem bei Patienten mit niedrigen PSA-Werten und hohem Gleason-Score war  $^{86}\text{Ga}$ -PSMA-11 gegenüber Cholin-PET-CT signifikant überlegen (Afshar-Oromieh et al. 2016). Auch für die Endoradiotherapie ist der PSMA-Rezeptor geeignet. Bei einer Studie mit  $^{131}\text{I}$ -MIP-1095 sanken bei 60,7% der Patienten die PSA-Spiegel um mindestens 50% (Afshar-Oromieh et al. 2016). Seit 2013 wird  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 zunehmend zur Radioligand-Therapie bei metastasiertem Prostatakarzinom eingesetzt. Eine Ansprechrate von 70-80% wurde bei Patienten, die 3 Zyklen

<sup>177</sup>Lu-PSMA-617 erhielten, beobachtet (Delker et al. 2016; Kratochwil et al. 2015; Kratochwil et al. 2016; Soydal et al. 2016; Schlenkhoff et al. 2016; Ahmadzadehfar et al. 2016).

### 1.10 PSMA in Tumorendothelien

Die Expression des PSMA-Moleküls wurde auch in anderen Geweben nachgewiesen, dazu gehören Dünndarm, Gehirn, Duodenalschleimhaut, Zellen proximaler Nierentubuli, Speichel- und Tränendrüsen sowie neuroendokrine Zellen in Kolonkrypten. In allen anderen Geweben, inklusive Großhirnrinde und Kleinhirn, konnte PSMA nicht nachgewiesen werden. 33 von 35 primären Adenokarzinomen der Prostata, 7 von 8 Lymphknotenmetastasen und 8 von 18 in Knochen metastasierte Prostatakarzinome zeigten eine PSMA-Expression. Bei allen anderen untersuchten nichtprostatistischen Primärtumoren war keine PSMA-Expression nachweisbar. Es zeigte sich jedoch ein Nachweis in Kapillarendothelzellen in peritumoralen und endotumoralen Bereichen von Nierenzellkarzinomen und Kolonkarzinomen sowie in weiteren soliden Tumoren. Es wird angenommen, dass die beobachtete Abnahme der PSMA-Reaktion bei fortgeschrittenen Prostatakarzinomen mit dem Grad der Tumordifferenzierung und die Neoexpression von PSMA in Kapillarendothelzellen mit der Tumorangio-genese zusammenhängt (Silver et al. 1997). Im Prostatakarzinom wurden von allen Tumoren vergleichsweise hohe PSMA-Konzentrationen nachgewiesen. Untersuchungen ergaben eine 100- bis 1000-fache Erhöhung der PSMA-Expression in Adenokarzinomen der Prostata im Vergleich zu benignem Prostatagewebe (Silver et al. 1997; Minner et al. 2011; Jones et al. 2020). Aktuellere Studien zeigen, dass die PSMA-Expression in Patienten mit dedifferenzierten, metastasierten oder hormonrefraktären Tumoren erhöht war, somit hat das PSMA-Expressionsniveau einen prognostischen Wert für den Krankheitsverlauf (García, JR et al. 2018; Jones et al. 2020). Es zeigte sich zudem, dass die PSMA-Expression mit einem signifikanten Anstieg des PSA-Rezidivs bei Prostatakarzinomen korreliert ist (Perner et al. 2007). Huber et al. untersuchten systematisch 28 multivariate prognostische Marker für das primäre Prostatakarzinom, die auf Basis einer PubMed-Recherche ausgewählt wurden, hierunter PSMA. Diese wurden an einer Kohorte von 238 Patienten nach radikaler Prostatektomie und vorhandenen Follow-up-Daten validiert. PSMA stellte sich als

einer der nur vier Marker heraus, die als unabhängig prognostisch für ein PSA-Progress nach radikaler Prostatektomie verifiziert werden konnten (Huber et al. 2015).

Bei Patientinnen mit Brustkrebs zeigten in einer Studie der Pathologie des Universitätsklinikums Bonn (UKB) 60% eine PSMA-Positivität in Tumorgefäßen. Es konnte eine hohe vaskuläre PSMA-Expression bei höherem Tumorgrad, nicht-spezifischem Subtyp (NST-Typ), Hormonrezeptor-negativen, Her2-positiven und Tripel-negativen Tumoren beobachtet werden. Eine negative Korrelation konnte zwischen vaskulärer PSMA-Expression und Hormonrezeptor-Expression des Tumors gezeigt werden. Beim ersten Versuch mit [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA im Sinne eines individuellen Heilversuchs bei einer Patientin mit metastasiertem Mammakarzinom kam es jedoch unter Therapie zu einem Krankheitsprogress (Tolkach et al. 2018).

In weiteren Studien konnte eine PSMA-Expression in primären Adenokarzinomen des Magens und des kolorektalen Karzinoms nachgewiesen werden. PSMA-Expression in tumorassoziierter Neovaskularisation konnte bei 66% der Magen- und 85% der kolorektalen Karzinome gezeigt werden, darüber hinaus in 84% der Neovaskularisation von Leber- und 89% von Lymphknotenmetastasen des kolorektalen Karzinoms. Es zeigte sich zudem für höhergradige KRK ein Trend zu höherer PSMA-Expression. Ein Zusammenhang zwischen Gesamtüberleben oder krankheitsfreiem Überleben konnte nicht hergestellt werden (Haffner et al. 2009). Des Weiteren wurde die Rolle von PSMA in der Angiogenese bei nicht-kleinzelligen Lungenkarzinomen (NSCLC) beschrieben. In 49% der Fälle wurde eine starke neovaskuläre PSMA-Expression gefunden, vor allem in Frühstadien des NSCLC; im Tumor selbst lag die Expression bei nur 6% (Wang et al. 2015). Ebenso findet man neovaskuläre PSMA-Expression in Schilddrüsenkarzinomen. Hier zeigte sich eine hohe PSMA-Expression vor allem in schlecht differenzierten und anaplastischen Schilddrüsenkarzinomen, eine geringe Expression fand sich allerdings auch in benignen Formen wie dem follikulären Adenom (Heitkötter et al. 2018). Weitere Arbeiten aus der Pathologie des UKB belegten eine tumorvaskuläre PSMA-Positivität in Nierenzellkarzinomen und Hepatozellulären Karzinomen (Spatz et al. 2018). Bei der Untersuchung von Weichgewebstumoren zeigte sich eine starke neovaskuläre PSMA-Expression in pleomorphen Liposarkomen, Rhabdomyosarkomen, Leiomyosarkomen, Angiosarkomen, malignen Tumoren der peripheren Nerven (MPNST), synovialen Sar-

komen und undifferenzierten Sarkomen. In einem Fall eines Rhabdomyosarkoms konnte darüber hinaus eine zytoplasmatische PSMA-Expression nachgewiesen werden (Heitkötter et al. 2017).

### 1.11 Fragestellung

Die Expression von PSMA wurde bereits in Endothelien zahlreicher Tumoren nachgewiesen und könnte daher ein geeignetes Zielmolekül für eine Therapie mit radioaktiven Tracern sein. Die Datenlage zum Kolorektalen Karzinom war bislang noch dünn. Ziel dieser Arbeit war daher eine detaillierte Analyse der PSMA-Expression in Tumorepithelien und Tumorgefäßendothelien an einer kliniko-pathologisch charakterisierten Kohorte kolorektaler Karzinome (N=243) und die Klärung der Prävalenz positiver Fälle, der Assoziation mit dem Tumorstadium, dem Tumorgrad sowie der prognostischen Bedeutung von PSMA im KRK.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Patientenauswahl

Untersucht wurde formalin-fixiertes, in Paraffin eingebettetes Resektionsmaterial von Patienten, bei denen im Zeitraum zwischen 1993 und 2011 ein KRK diagnostiziert wurde. Die Liestal-Kohorte besteht aus 471 Patienten und stammt aus dem Institut für Pathologie des Kantonspitals Liestal in der Schweiz. Sie beinhaltet Material von 11 Patienten mit synchronen KRK, bei denen zum gleichen Zeitpunkt an verschiedenen Lokalisationen des Colons Adenokarzinome diagnostiziert wurden (Riener et al. 2014; Mertz et al. 2016). Die pathologische Diagnose erfolgte gemäß den Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO). Patienten mit initialer multimodaler Therapie wurden ausgeschlossen.

### 2.2 Histologische Methoden

#### 2.2.1 Probengewinnung

Das Gewebe wurde für die histologische Untersuchung im Institut für Pathologie des Kantonspitals Liestal (CH) fixiert und konserviert. Anschließend wurden die Gewebeproben in Paraffin gegossen und zur Herstellung des TMA verwendet.

#### 2.2.2 Herstellung des TMA

Alle Tumoren wurden von mindestens zwei Fachärzten für Pathologie (K.D.M., T.T., G.C., A.W.) anhand der WHO-Kriterien reevaluiert.

Geeignete Bereiche für die Probengewinnung wurden vor der Entnahme anhand eines Hämatoxylin-Eosin-Präparates (HE) dieses Blockes bestimmt und markiert. Anschließend wurde dieser aus dem Paraffinblock ausgestanzt und in den Empfängerblock eingefügt. Zum Ausstanzen wurde ein Gewebe-Arrayer von Beecher Instruments (Woodland, USA) mit einem Stanzdurchmesser von 0,6 mm verwendet. Die so erhaltenen Gewebezylinder werden in einem gemeinsamen Mikroarray zusammengefügt. Bei

Anfertigung einzelner Schnittpräparate wird in regelmäßigen Abständen eine Übersichtsfärbung mit Hämatoxylin und Eosin (Schema Tab. 3) angefertigt, um sicherzustellen, dass das Gewebe Tumorzellen enthält (Kristiansen et al. 2003). Ein Stanzcore entspricht einem Kolonkarzinomfall.

**Tab. 3:** Übersichtsfärbung mit Hämatoxylin und Eosin (HE-Färbung)

Reagenzien	Produkt	Inkubationszeit	Ziel
Xylol	AppliChem, Barcelona, Spanien	10 Minuten	Paraffinentfernung
Ethanol 96%	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland	2 Minuten	Wässerung der Schnitte
Ethanol 96 %		2 Minuten	
Ethanol 80 %		2 Minuten	
Ethanol 70 %		2 Minuten	
Aqua dest.	AppliChem, Barcelona, Spanien	2 Minuten	
Weigert's Haematoxylin	Morphisto GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland	10 Minuten	Kernfärbung (saure Bestandteile)
Leitungswasser		5 Minuten	Bläuen der Kerne durch pH-Wechsel
Eosin	Eosin Yellow, Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland	2 Minuten	Färbung der zytoplasmatischen Gewebeanteile
Leitungswasser		mehrmaliges Spülen	Entfernung Farbreste
Ethanol 96 %	Merck KGaA, Frankfurt am Main, Deutschland	2 Minuten	Entwässerung der Schnitte
Ethanol 96 %		2 Minuten	
Xylol	AppliChem, Barcelona, Spanien	10 Minuten	Fixierung

Reagenzien	Produkt	Inkubationszeit	Ziel
Eindeckmedium Pertex	Leica LEIC811, Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Deutschland		Eindecken der Schnitte

### 2.2.3 Immunhistochemie

Die TMAs wurden sowohl mit einem Antikörper gegen das Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA) als auch gegen CD34 gefärbt. Die immunhistochemischen Färbungen wurden an 2-3 µm dicken, formolfixierten, paraffineingebetteten Schnitten auf Super Frost Plus-Objektträgern mittels Avidin-Biotin-Peroxidase-Complex-Methode (ABC-Methode) im Autostainer der Firma Medac nach folgendem Färbeprotokoll (Tab. 4.) durchgeführt.

**Tab. 4:** Färbeprotokoll Immunhistochemie

Reagenzien	Produkt	Inkubationszeit	Ziel
		1 Stunde	Trocknen der Schnitte im Brutschrank bei 65°C
Modulpuffer pH 6	Medac PMB-1-250, Medac GmbH, Wedel, Deutschland	20 Minuten	Vorbehandlung, Hitzedemaskierung im PT-Modul, 99 °C
Waschpuffer	Medac B1- 30A, Medac GmbH, Wedel, Deutschland		Spülen

Reagenzien	Produkt	Inkubationszeit	Ziel
Aqua dest.	AppliChem, Barcelona, Spanien		Spülen
Peroxidase Blocking	Medac 925B-05, Medac GmbH, Wedel, Deutschland	10 Minuten	Blockierung endogener Peroxidase zur Vermeidung unspezifischer Hintergrundfärbung
Peroxidase Blocking	Medac 925B-05, Medac GmbH, Wedel, Deutschland	10 Minuten	Blockierung endogener Peroxidase zur Vermeidung unspezifischer Hintergrundfärbung
Waschpuffer	Medac B1- 30A, Medac GmbH, Wedel, Deutschland		Spülen
Primär-Ak: CD34  PSMA	Agilent M7165 Verdünnung 1:200 Agilent 3620 Verdünnung 1:500	30 Minuten	Spezifische Bindung an das Antigen
Waschpuffer	Medac B1- 30A, Medac GmbH, Wedel, Deutschland		Spülen
Detektionssystem  Enhancer	Medac C-DPVB 500 HRP, Medac GmbH, Wedel, Deutschland	10 Minuten	Signalverstärkung

Reagenzien	Produkt	Inkubationszeit	Ziel
Waschpuffer	Medac B1-30A, Medac GmbH, Wedel, Deutschland		Spülen
Detektionssystem HRP-Polymer	Medac C-DPVB 500 HRP, Medac GmbH, Wedel, Deutschland	20 Minuten	Bindung an Primär-Ak
Waschpuffer	Medac B1-30A, Medac GmbH, Wedel, Deutschland		Spülen
Chromogen DAB	Medac 495192 F, Medac GmbH, Wedel, Deutschland	8 Minuten	Sichtbarmachung des Ag-Ak-Komplexes
Aqua dest.	AppliChem, Barcelona, Spanien		Spülen
Weigert's Haematoxylin	Morphisto GmbH, Frankfurt am Main, Deutschland	3 Minuten	Kernfärbung
Leitungswasser			Bläuen
Alkohol 96 %	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland	2 Minuten	Entwässerung der Schnitte
Alkohol 96 %		2 Minuten	
Xylol	AppliChem, Barcelona, Spanien	10 Minuten	Fixierung

Reagenzien	Produkt	Inkubationszeit	Ziel
Eindeckmedium Pertex	LEIC811, Leica Micro-systems GmbH, Wetzlar, Deutschland		Eindecken der Schnitte
Reagenzien	Produkt	Inkubationszeit	Ziel
Alkohol 96 %	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland	2 Minuten	Entwässerung der Schnitte
Alkohol 96 %		2 Minuten	
Xylol	AppliChem, Barcelona, Spanien	10 Minuten	Fixierung
Eindeckmedium Pertex	Leica LEIC811, Leica Microsystems GmbH, Wetzlar, Deutschland		Eindecken der Schnitte

Bei dieser Methode entfällt das Entparaffinieren.

### 2.2.3.1 ABC-Methode

Die ABC-Methode ist eine einfache und sensitive Methode, um Antigene (Ag) in formalinfixiertem Gewebe zu lokalisieren. Der Primär-Ak bindet spezifisch an das Ag und lokalisiert es. Der zweite Ak ist an Biotin gekoppelt und bindet an den ersten. Das Detektionssystem ist ein Komplex von Avidin und Biotin-gekoppelter Meerrettichperoxidase (HRP). An unbesetzte Stellen des Avidin-Moleküls binden Biotin-Moleküle des Sekundär-Ak. Durch das Chromogen Diaminobenzidin (DAB) werden Peroxidase und Antigen sichtbar gemacht (Hsu et al. 1981a; Hsu et al. 1981b; Bratthauer 2010).

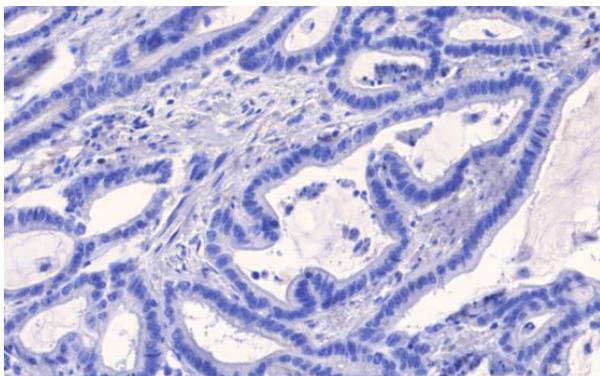
### 2.2.3.2 CD34

CD34 ist ein 116kDa großes einkettiges Transmembran-Protein, das in Kapillarendothelzellen, aber auch in unreifen hämatopoetischen Stamm- und Progenitorzellen, embryonalen Fibroblasten und in Gliazellen exprimiert wird.

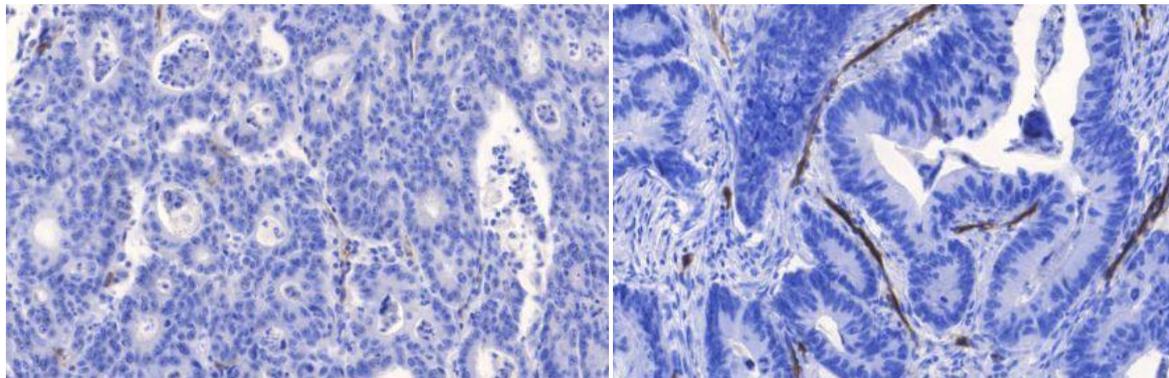
Monoklonale Antikörper gegen CD34 werden in drei Klassen eingeteilt, die sich in der Empfindlichkeit der entsprechenden CD34-Epitope auf den Abbau durch spezifische Enzyme unterscheiden. Der eingesetzte CD34-Antikörper ist ein monoklonaler muriner Anti-Human CD34 Klasse II-Antikörper, der durch das Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Bonn validiert wurde. Der Klon QBEnd-10 erkennt ein CD34-Epitop, das resistent gegen Neuraminidase ist und empfindlich auf Glykoprotease und Chymopapain reagiert (Simmons et al. 1992; Furness und McNagny 2006).

### 2.2.4 Bestimmung der PSMA-Positivität

Die Endothelien der Gefäße in kolorektalen Karzinomen wurden nach der Färbung mikroskopisch untersucht und die PSMA-Expression anhand einer Skala von 0 – 2+ beurteilt (Tab. 5). Außerdem wurde die Anzahl der Gefäßanschnitte mit PSMA-positiven Endothelien gezählt - Fotos zur Dokumentation wurden mithilfe des 3DHistech Panoramic MIDI-Scanners angefertigt. Die Abb. 1 bis 3 zeigen beispielhaft Immunhistochemien des TMA der Liestal-Kohorte für PSMA-Negativität, PSMA-Positivität 1+ und PSMA-Positivität 2+.



**Abb. 1:** Immunhistochemie für PSMA-Negativität (Vergrößerung 100fach)



**Abb. 2:** Immunhistochemie für PSMA-Positivität 1+ (Vergrößerung 50fach)

**Abb. 3:** Immunhistochemie für PSMA-Positivität 2+ (Vergrößerung 100fach)

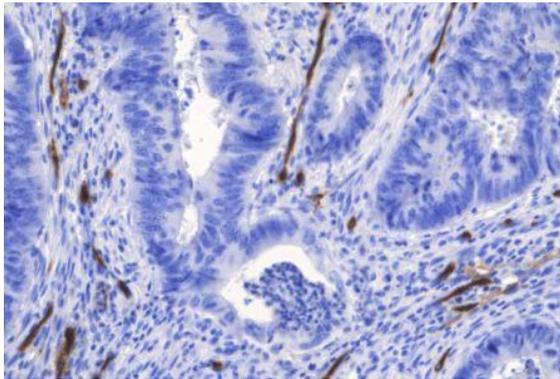
Zur Beurteilung wurde folgendes Schema verwendet:

**Tab. 5:** Beurteilungsskala Immunhistochemie

Score	Färbeergebnis
0	negativ
1+	schwach positiv
2+	mäßiggradig positiv

### 2.2.5 Bestimmung der CD34-Positivität

Zur Beurteilung der Anzahl der Gefäße wurden die TMAs zusätzlich mit einem Antikörper gegen Endothelien (CD34) gefärbt (Abb. 4). Diese wurden ebenfalls mikroskopisch untersucht und die Anzahl der vorhandenen Gefäßanschnitte ausgezählt. Auch hier erfolgte eine Fotodokumentation.



**Abb. 4:** Immunhistochemie für CD34-Positivität (Vergrößerung 100fach)

### 2.2.6 Geräte

Zur Herstellung der Schnittpräparate wurden die in Tab. 6 genannten Geräte verwendet.

**Tab. 6:** Geräte

Autostainer 480S	Medac
Mikrotom 1400	Leica
Brutschrank UM400	Memmert
PT-Modul	Medac
Panoramic MIDI-Scanner	3D-Histech

### 2.2.7 Software

SPSS Statistics, Version 25

## 2.3 Statistische Analyse

Statistische Analysen zur Beurteilung diagnostischer und prognostischer Assoziationen beinhalten die Anwendung des Chi<sup>2</sup>-Tests sowie der Kaplan-Meier Überlebensanalyse.

### 3. Ergebnisse

In die Statistik eingeschlossen wurden alle Patienten mit Überlebensdaten, welche eine Mindestüberlebenszeit von vier Wochen nach der Operation aufwiesen. Das TNM-Stadium musste vorhanden und der H-Score auswertbar sein. Das Durchschnittsalter der diese Kriterien erfüllenden 243 Patienten betrug 71 Jahre (Minimum 15 Jahre; Maximum 93 Jahre). Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 35 Monate (Minimum 1 Monat; Maximum 151 Monate).

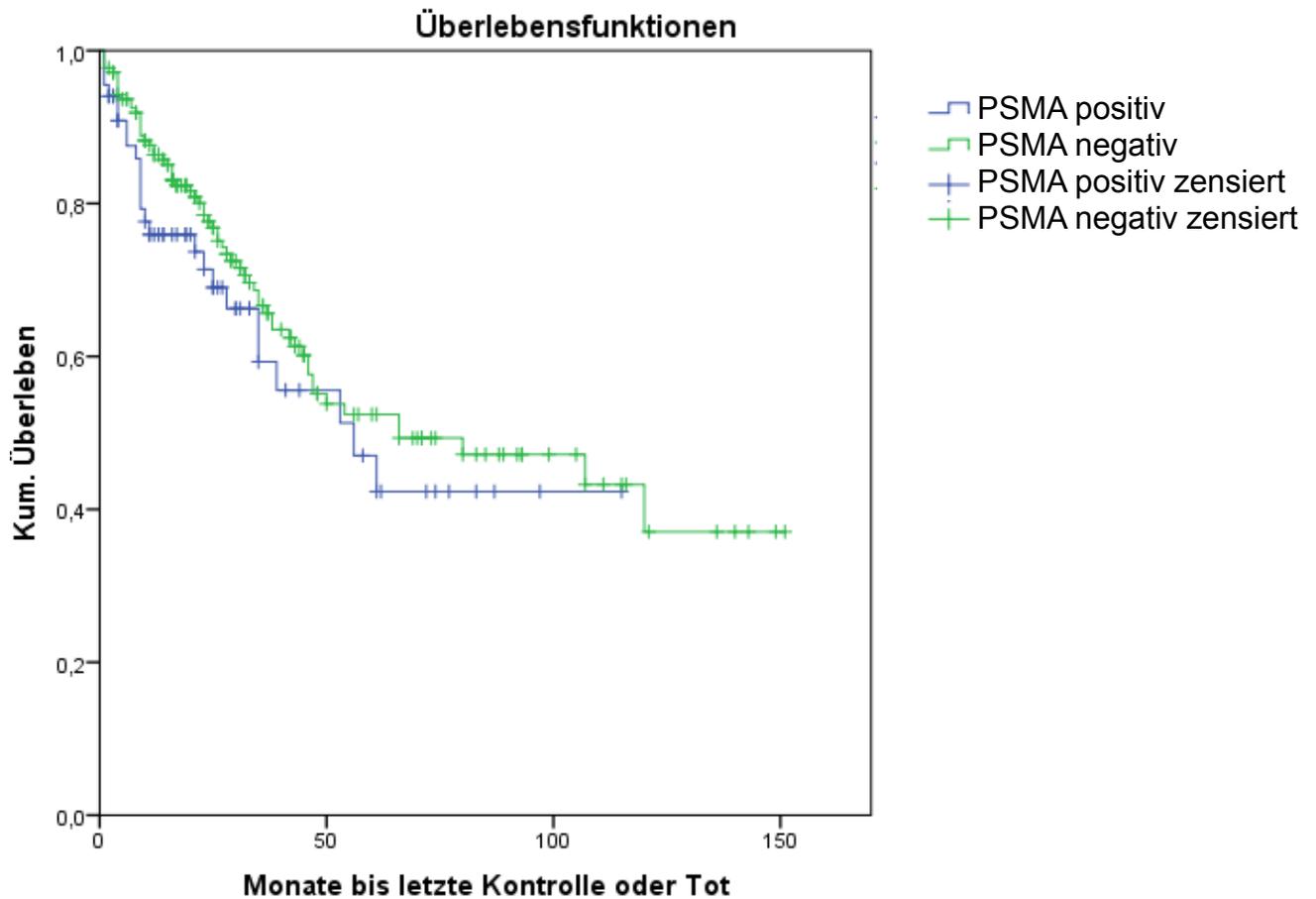
Bei 67 KRK (28%) fand sich kein Nachweis von PSMA-positiven Tumorendothelien. 147 KRK (60%) wiesen eine schwache Expression der Tumorendothelien auf, wobei im Durchschnitt 22% der Gefäße angefärbt wurden. Eine mäßiggradige Expression fand sich in 29 KRK (12%), bei denen im Durchschnitt 39% der Gefäße angefärbt waren. Eine starke PSMA-Expression der Tumorendothelien konnte nicht nachgewiesen werden.

#### 3.1 Überlebenszeit

In der Kaplan Meier Analyse (Abb. 5) wiesen Patienten mit PSMA-negativen Tumoren eine mittlere Überlebenszeit von 64 Monaten (95% Konfidenzintervall 49-78 Monate) auf. Patienten mit PSMA-positiven KRK überlebten im Mittel 84 Monate (95% Konfidenzintervall 72-96 Monate), wie Tab. 7 zu entnehmen ist. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant (Log Rank test,  $p=0,285$ ).

**Tab. 7:** Überlebenszeit von PSMA-positiven und PSMA-negativen KRK

Ergebnis	Schätzer	Mittelwert 95% Konfidenzintervall	
		untere Grenze	obere Grenze
PSMA negativ	63,938	49,439	78,437
PSMA positiv	83,617	71,680	95,555
Gesamt	81,408	70,852	91,964



**Abb. 5:** Kaplan-Meier-Kurve PSMA-positiv vs. PSMA-negativ

### 3.2 Alter

Patienten, deren KRK PSMA-positive Tumorendothelien aufweisen, hatten ein Durchschnittsalter von 71 Jahren. Das Durchschnittsalter der Patienten der Gruppe mit PSMA-negativen Tumorendothelien betrug 70 Jahre (Tab. 8). Zwischen den beiden Gruppen fand sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,629$ ).

**Tab. 8:** Alter der PSMA-positiven und PSMA-negativen KRK

	PSMA negativ	PSMA positiv	fehlt
	Mittelwert	Mittelwert	Mittelwert
OP Alter	70	71	.

### 3.3 Geschlecht

Männer machten 60% (40 Fälle) und Frauen 40% (27 Fälle) des Patientenkollektivs mit KRK und PSMA-negativen Tumorendothelien aus. Bei KRK mit PSMA-positiven Tumorendothelien betrug das Verhältnis zwischen Männern und Frauen 54% (95 Fälle) zu 46% (81 Fälle) (Tab. 9). Zwischen beiden Gruppen fand sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,422$ ).

**Tab. 9:** Geschlechterverteilung

		PSMA negativ	PSMA positiv	Gesamt
Geschlecht	Männlich	40	95	135
	Weiblich	27	81	108
Gesamt		67	176	243

#### Chi-Quadrat-Test

		Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2- seitig)	Exakte Signifikanz (1- seitig)
Chi-Quadrat	nach	,644 <sup>a</sup>	1	,422		
Pearson						
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>		,433	1	,511		
Likelihood-Quotient		,647	1	,421		
Exakter Test	nach				,471	,256
Fisher						
Zusammenhang	linear- mit-linear	,641	1	,423		
Anzahl gültiger Fälle		243				

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 29,78.

### 3.4 Topographie

Die Zahl der im Coecum lokalisierten KRK mit PSMA-positiven Tumorendothelien lag bei 31 Fällen (79,5%), die der PSMA-negativen bei 8 Fällen (20,5%). Im Colon ascendens betrug das Verhältnis von KRK mit PSMA-positiven zu PSMA-negativen Tumorendothelien 45 Fälle (78,9%) zu 12 Fällen (21,1%), im Colons transversum bei 12 Fällen (66,7%) zu 6 Fällen (33,3%), für das Colon descendens lag das Verhältnis bei 18 Fällen (66,7%) zu 9 Fällen (33,3%). Das Verhältnis zwischen KRK mit PSMA-positiven zu PSMA-negativen Tumorendothelien betrug im Colon sigmoideum 51 Fälle (66,2%) zu 26 Fällen (33,8%) und im Rektum 15 Fälle (71,4%) zu 6 Fällen (28,6%), wie Tab. 10 zeigt. Insgesamt zeigte sich im Bezug auf die Lokalisation der KRK kein signifikanter Unterschied in der Verteilung von PSMA-positiven und –negativen Tumorendothelien ( $p=0,500$ ).

**Tab. 10:** Topographie

		PSMA negativ	PSMA positiv	Gesamt
Coecum	Anzahl	8	31	39
	erwartete Anzahl	10,9	28,1	39,0
	% innerhalb von TopoPräs_zusammengelegt	20,5%	79,5%	100%
Colon ascendens	Anzahl	12	45	57
	erwartete Anzahl	16,0	41,0	57,0
	% innerhalb von TopoPräs_zusammengelegt	21,1%	78,9%	100%
Colon transversum	Anzahl	6	12	18
	erwartete Anzahl	5,0	13,0	18,0
	% innerhalb von TopoPräs_zusammengelegt	33,3%	66,7%	100,0%
Colon descendens	Anzahl	9	18	27
	erwartete Anzahl	7,6	19,4	27,0
	% innerhalb von TopoPräs_zusammengelegt	33,3%	66,7%	100,0%
Colon sigmoideum	Anzahl	26	51	77
	erwartete Anzahl	21,6	55,4	77,0
	% innerhalb von TopoPräs_zusammengelegt	33,8%	66,2%	100,0%
Rektum	Anzahl	6	15	21
	erwartete Anzahl	5,9	15,1	21,0
	% innerhalb von TopoPräs_zusammengelegt	28,6%	71,4%	100,0%

**Tab. 10 Topographie****Chi-Quadrat-Tests**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	4,354 <sup>a</sup>	5	,500
Likelihood-Quotient	4,440	5	,488
Zusammenhang linear-mit-linear	3,002	1	,083
Anzahl der gültigen Fälle	239		

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 5,05.

**3.5 Grading**

Wie Tab. 11 zu entnehmen ist, waren 74,6% (135 Fälle) der KRK mit PSMA-positiven Tumorendothelien G1- und G2-Tumoren, die Zahl der PSMA-negativen lag bei 25,4% (46 Fälle). G3-Tumoren zeigten zu 66,7% (38 Fälle) PSMA-positiv und zu 33,3% (19 Fälle) PSMA-negative Tumorendothelien. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ( $p=0,242$ ).

**Tab. 11:** Grading der KRK mit PSMA-positiven im Vergleich zu PSMA-negativen Tumorendothelien

				PSMA negativ	PSMA positiv	Gesamt
Grading zwei Gruppen 1&2 vs. 3	G1 und G2	Anzahl		46	135	181
		erwartete Anzahl		49,4	131,6	181,0
		% innerhalb von Grading zwei Gruppen 1&2 vs. 3		25,4%	74,6%	100,0%
	G3	Anzahl		19	38	57
		erwartete Anzahl		15,6	41,4	57,0
		% innerhalb von Grading zwei Gruppen 1&2 vs. 3		33,3%	66,7%	100,0%

**Tab. 11:** Grading der KRK mit PSMA-positiven im Vergleich zu PSMA-negativen Tumorendothelien

**Chi-Quadrat-Tests**

	Wert	Df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,369a	1	,242		
Kontinuitätskorrekturb	,999	1	,317		
Likelihood-Quotient	1,332	1	,248		
Exakter Test nach Fisher				,306	,159
Zusammenhang linear-mit-linear	1,364	1	,243		
Anzahl der gültigen Fälle	238				

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 15,75.

### 3.6 Lymphangiosis carcinomatosa

KRK der Patienten bei denen eine Lymphgefäßinvasion nachgewiesen werden konnte, zeigten zu 62,5% (15 Fälle) PSMA-positiv und zu 37,5% PSMA-negativ Tumorendothelien. Im Patientenkollektiv ohne Nachweis von Lymphgefäßinvasion lag das Verhältnis von KRK mit PSMA-positiven zu PSMA-negativen Tumorendothelien bei 73,3% (159 Fälle) zu 26,7% (58 Fälle) (Tab. 12). Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen PSMA-positiven und –negativen KRK ( $p=0,264$ ).

**Tab. 12:** Lymphangiosis carcinomatosa

			PSMA negativ	PSMA positiv	Gesamt
L	Keine Lymphgefäßinvasion	Anzahl	58	159	217
		Erwartete Anzahl	60,3	156,7	217,0
		% innerhalb von L	26,7%	73,3%	100,0%
	Lymphgefäßinvasion	Anzahl	9	15	24
		Erwartete Anzahl	6,7	17,3	24,0
		% innerhalb von L	37,5%	62,5%	100,0%
Gesamt	Anzahl	67	174	241	
	Erwartete Anzahl	67,0	174,0	241,0	
	% innerhalb von L	27,8%	72,2%	100,0%	

**Chi-Quadrat-Tests**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,249 <sup>a</sup>	1	,264		
Kontinuitätskorrektur	,770	1	,380		
Likelihood-Quotient	1,185	1	,276		
Exakter Test nach Fisher				,336	,188
Zusammenhang linear-mit-linear	1,244	1	,265		
Anzahl der gültigen Fälle	241				

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 6,67.

**3.7 Haemangiosis carcinomatosa**

Tab. 13 zeigt, dass KRK der Patienten, die keine Veneninvasion aufwiesen, zu 75,9% (154 Fälle) PSMA-positive und zu 24,1% (49 Fälle) PSMA-negative Tumorendothelien

aufwiesen. Konnte eine Veneninvasion nachgewiesen werden, lag das Verhältnis zwischen KRK mit PSMA-positiven zu PSMA-negativen Tumorendothelien bei 52,6% (20 Fälle) zu 47,4% (18 Fälle). Es fand sich eine reziproke und statistisch signifikante Assoziation zwischen PSMA-Expression und V-Kategorie ( $p=0,003$ ).

**Tab. 13:** Haemangiosis carcinomatosa

**Veneninvasion V0 vs. V1/2 \* positiv\_negativ Kreuztabelle**

			PSMA negativ	PSMA positiv	Gesamt
Veneninvasion V0 vs. V1/2	V0	Anzahl	49	154	203
		Erwartete Anzahl	56,4	146,6	203,0
		% innerhalb von Veneninvasion V0 vs. V1/2	24,1%	75,9%	100,0%
		Standardisiertes Residuum	-1,0	,6	
V1 oder V2	V1 oder V2	Anzahl	18	20	38
		Erwartete Anzahl	10,6	27,4	38,0
		% innerhalb von Veneninvasion V0 vs. V1/2	47,4%	52,6%	100,0%
		Standardisiertes Residuum	2,3	-1,4	
Gesamt		Anzahl	67	174	241
		Erwartete Anzahl	67,0	174,0	241,0
		% innerhalb von Veneninvasion V0 vs. V1/2	27,8%	72,2%	100,0%

**Chi-Quadrat-Tests**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	8,606 <sup>a</sup>	1	,003		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	7,487	1	,006		
Likelihood-Quotient	7,936	1	,005		
Exakter Test nach Fisher				,005	,004

Zusammenhang linear-mit-linear	8,570	1	,003		
Anzahl der gültigen Fälle	243				

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 10,56.

### 3.8 UICC-Stadium

Die KRK der Patienten, die ein UICC-Stadium I aufwiesen, zeigten zu 86,7% (26 Fälle) PSMA-positive und zu 13,3% (4 Fälle) PSMA-negative Tumorendolien. Im UICC-Stadium II lag das Verhältnis von PSMA-positiven zu –negativen bei 74,2% (72 Fälle) zu 25,8% (25 Fälle). Für das UICC-Stadium III lag es bei 63,5% (47 Fälle) zu 36,5% (27 Fälle) und für Stadium IV bei 72,4% (31 Fälle) zu 27,6% (11 Fälle) (Tab. 14). PSMA-positive Kolonkarzinome sind etwas häufiger als erwartet in UICC-Stadium I anzutreffen als PSMA-negative Kolonkarzinome. Die UICC-Stadien I und II scheinen tendenziell häufiger PSMA-positiv zu sein. Es findet sich jedoch kein signifikanter Unterschied ( $p=0,103$ ).

**Tab. 14:** UICC-Stadium

		PSMA negativ	PSMA positiv	Gesamt	
UICC	I	Anzahl	4	26	30
		Erwartete Anzahl	8,3	21,7	30,0
		% innerhalb von UICC	13,3%	86,7%	100,0%
	II	Anzahl	25	72	97
		Erwartete Anzahl	26,7	70,3	97,0
		% innerhalb von UICC	25,8%	74,2%	100,0%
	III	Anzahl	27	47	74
		Erwartete Anzahl	20,4	53,6	74,0
		% innerhalb von UICC	36,5%	63,5%	100,0%
IV	Anzahl	11	31	42	
	Erwartete Anzahl	11,6	30,4	42,0	
	% innerhalb von UICC	26,2%	73,8%	100,0%	
Gesamt	Anzahl	67	176	243	
	Erwartete Anzahl	67,0	176,0	243,0	
	% innerhalb von UICC	27,6%	72,4%	100,0%	

**Tab. 14:** UICC-Stadium

	Chi-Quadrat-Tests		
	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	6,188 <sup>a</sup>	3	,103
Likelihood-Quotient	6,502	3	,090
Zusammenhang linear-mit-linear	2,297	1	,130
Anzahl der gültigen Fälle	243		

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 8,27.

### 3.9 T-Stadium

Die Zahl der KRK im Stadium T1 zeigte ein Verhältnis zwischen PSMA-positiven zu PSMA-negativen Tumorendothelien von 71,4% (5 Fälle) zu 28,6% (2 Fälle). Im Stadium T2 waren es 90% (27 Fälle) PSMA-positiv zu 10% (3 Fälle) PSMA-negativ. Für das Stadium T3 lag es bei 73% (108 Fälle) zu 27% (22 Fälle) und für Stadium T4 bei 62,1% (36 Fälle) zu 37,9% (22 Fälle) (Tab. 15). Es findet sich ein Trend zwischen PSMA-positiven und -negativen Kolonkarzinomen und dem T-Stadium. Es zeigt sich, dass PSMA-negative Kolonkarzinome seltener als erwartet im Stadium T2 vorkommen. PSMA-negative Kolonkarzinome finden sich außerdem häufiger als erwartet im Stadium T4. Innerhalb der T-Stadien der KRK zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen KRK mit PSMA-positiven und PSMA-negativen Tumorendothelien ( $p=0,51$ ).

**Tab. 15: T-Stadium**

			PSMA negativ	PSMA positiv	Gesamt
T	1	Anzahl	2	5	7
		Erwartete Anzahl	1,9	5,1	7,0
		% innerhalb von T	28,6%	71,4%	100,0%
		Standardisiertes Residuum	,1	,0	
	2	Anzahl	3	27	30
		Erwartete Anzahl	8,3	21,7	30,0
		% innerhalb von T	10,0%	90,0%	100,0%
		Standardisiertes Residuum	-1,8	1,1	
	3	Anzahl	40	108	148
		Erwartete Anzahl	40,8	170,2	148,0
		% innerhalb von T	27,0%	73,0%	100,0%
		Standardisiertes Residuum	-,1	,1	
	4	Anzahl	22	36	58
		Erwartete Anzahl	16,0	42,0	58,0
		% innerhalb von T	37,9%	62,7%	100,0%
		Standardisiertes Residuum	1,5	-,9	
Gesamt	Anzahl	67	176	243	
	Erwartete Anzahl	67,0	176,0	243,0	
	% innerhalb von T	27,6%	72,4%	100,0%	

**Chi-Quadrat-Tests**

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	7,781 <sup>a</sup>	3	,051
Likelihood-Quotient	8,592	3	,035
Zusammenhang linear-mit-linear	5,372	1	,020
Anzahl der gültigen Fälle	243		

a. 1 Zelle (12,5%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,93.

### 3.10 N-Stadium

Wie Tab. 16 zu entnehmen ist, wiesen KRK im Stadium N0 zu 76,6% (105 Fälle) PSMA-positive und zu 23,4% (32 Fälle) PSMA-negative Tumorendothelien auf. Im Stadium N1 zeigte sich ein Verhältnis von 72,1% (44 Fälle) zu 27,9% (17 Fälle). Für KRK mit einem N2-Stadium lag das Verhältnis bei 60% (27 Fälle) PSMA-positiv zu 40% (18 Fälle) PSMA-negativ. Es findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen PSMA-positiven und –negativen Kolonkarzinomen ( $p=0,095$ ).

**Tab. 16:** N-Stadium

			PSMA negativ	PSMA positiv	Gesamt
N	0	Anzahl	32	105	137
		Erwartete Anzahl	37,8	99,2	137,0
		% innerhalb von N	23,4%	76,6%	100,0%
	1	Anzahl	17	44	61
		Erwartete Anzahl	16,8	44,2	61,0
		% innerhalb von N	27,9	72,1%	100,0%
	2	Anzahl	18	27	45
		Erwartete Anzahl	12,4	32,6	45,0
		% innerhalb von N	40,0%	60,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	67	176	243	
	Erwartete Anzahl	67,0	176,0	243,0	
	% innerhalb von N	27,6%	72,4%	100,0%	

#### Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	4,702 <sup>a</sup>	2	,095
Likelihood-Quotient	4,493	2	,106
Zusammenhang linear-mit-linear	4,378	1	,036
Anzahl der gültigen Fälle	243		

a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 12,41.

### 3.11 M-Stadium

Ein M0-Stadium mit positiven PSMA-Tumorendothelien lag bei 145 Fällen (72,1%) und PSMA-negative bei 56 Fällen (27,9%) vor. 31 Fälle (73,8%) im Stadium M1 wiesen PSMA-positive Tumorendothelien auf, PSMA-negative Tumorendothelien 11 Fälle (26,2%) (Tab. 17). Es findet sich kein signifikanter Unterschied zwischen PSMA - positiven und –negativen Kolonkarzinomen ( $p=0,826$ ).

**Tab. 17:** M-Stadium

			PSMA negativ	PSMA positiv	Gesamt
M	M0	Anzahl	56	145	201
		Erwartete Anzahl	55,4	145,6	201,0
		% innerhalb von M	27,9%	72,1%	100,0%
	M1	Anzahl	11	31	42
		Erwartete Anzahl	11,6	30,4	42,0
		% innerhalb von M	26,2%	73,8%	100,0%
Gesamt	Anzahl	67	176	243	
	Erwartete Anzahl	67,0	176,0	243,0	
	% innerhalb von M	27,6%	72,4%	100,0%	

#### Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,049 <sup>a</sup>	1	,826		
Kontinuitätskorrektur <sup>b</sup>	,001	1	,976		
Likelihood-Quotient	,049	1	,825		
Exakter Test nach Fisher				1,000	,495
Zusammenhang linear-mit-linear	,048	1	,826		
Anzahl der gültigen Fälle	243				

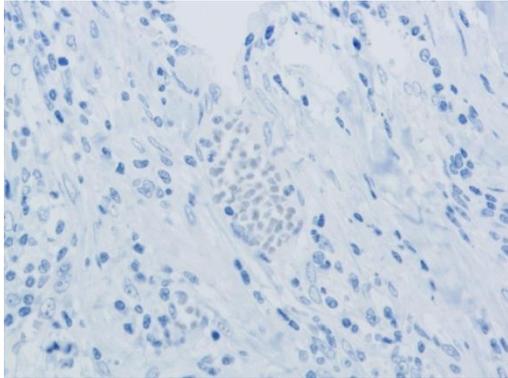
a. 0 Zellen (0,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 11,58.

### 3.12 PSMA an repräsentativen Dickdarmvollwandschnitten

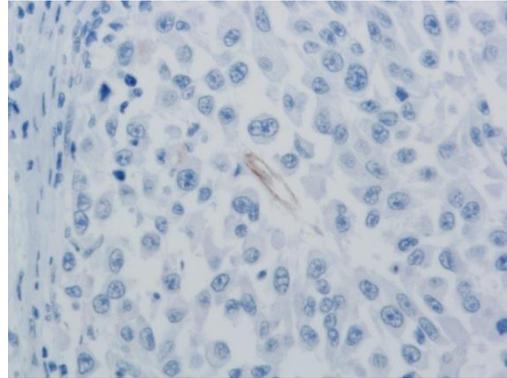
Ein Vorteil der Gewebechip (englisch tissue micro array, TMA)-Technologie liegt in der großen Zahl der Fälle, die auf einem Objektträger untersucht werden können. Diese ressourcenschonende Methode hat sich daher als Standard in der Expressionsanalyse solider Tumoren etabliert. Nachteilig ist jedoch, dass nur ein kleiner Ausschnitt jedes einzelnen Tumors untersucht wird, da in unserem TMA nur eine einzelne Stanzbiopsie pro Kolonkarzinom entnommen wurde. Dies kann zu sogenannten Biopsiefehlern (englisch sampling error) führen. Zur Beurteilung und Darstellung der Tumorheterogenität und um abschätzen zu können, ob die am TMA gewonnenen Ergebnisse verallgemeinert werden können, wurden ergänzend von vierzehn Kolonkarzinomen aus dem Einsendegut des Institutes für Pathologie PSMA und CD34 an repräsentativen Schnitten der gesamten Dickdarmwand gefärbt. Die Abb. 6 bis 9 zeigen beispielhaft die immunhistochemischen Färbungen aus der Liestal-Kohorte für PSMA-Negativität, PSMA-Positivität 1+, PSMA-Positivität 2+ sowie PSMA-Positivität 3+, Abb. 10 zeigt eine immunhistochemische Färbung für CD34-Positivität.

In den Kolonkarzinomen fanden sich unregelmäßig verteilte PSMA-positive Gefäße. Die Verteilung der Intensität war heterogen; in fünf von 14 Kolonkarzinomen (36%) fanden sich schwach, mäßig und stark angefärbte Endothelien. In sieben Kolonkarzinomen (50%) zeigten sich nur in bis zu 2% der Gefäße PSMA-positive Endothelien. Aufgrund der unregelmäßigen Verteilung und der zum Teil geringen Anzahl PSMA-positiver Gefäße besteht die Möglichkeit falsch negativer Ergebnisse im TMA. In sieben Kolonkarzinomen (50%) fanden sich - unterschiedlich stark ausgeprägt - im Bereich der Invasionsfront mehr PSMA-positive Endothelien als im übrigen Tumorgewebe. Diese regionalen Unterschiede lassen sich durch eine TMA-basierte Untersuchung nicht mehr erfassen, da die intratumorale Lokalisation des Tumorbiopsats (zentral, peripher) nicht dokumentiert wurde. Im Umfeld nekrotischer Tumoranteile zeigten sich keine Unterschiede im Färbeverhalten, weshalb wahrscheinlich nicht von einem hypoxieabhängigen Färbeverhalten auszugehen ist. Umschriebene Areale mit einem Tumorklon, welcher einen hohen Anteil Gefäße mit PSMA-positiven Endothelien aufweist, fanden sich nicht.

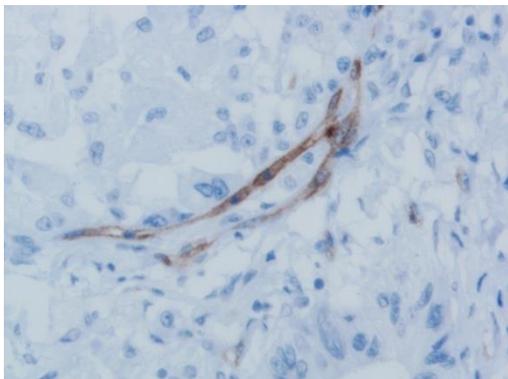
Peritumoral konnten zum Teil einzelne Gefäße mit PSMA-positiven Endothelien nachgewiesen werden. Im exakten Test nach Fisher konnte ein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,024$ ) zwischen der Häufigkeit der PSMA-Expression in TMA-Stanzbiopsien und Vollwandschnitten, mit einem kleinen Effekt im Phi-Koeffizienten (Wert: 0,143), gefunden werden.



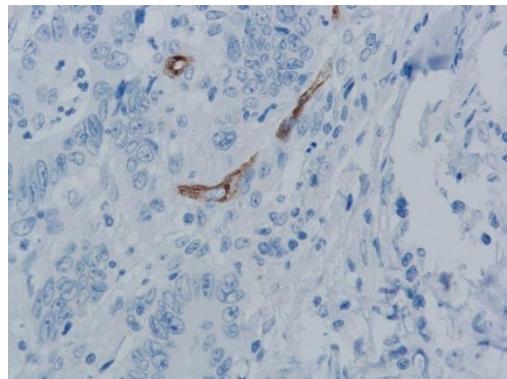
**Abb. 6:** Immunhistochemie für PSMA-Negativität (Vergrößerung 400-fach)



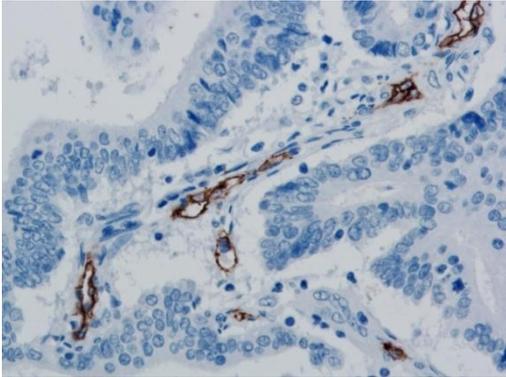
**Abb. 7:** Immunhistochemie für PSMA-Positivität 1+ (Vergrößerung 400-fach)



**Abb. 8:** Immunhistochemie für PSMA-Positivität 2+ (Vergrößerung 400-fach)



**Abb. 9:** Immunhistochemie für PSMA-Positivität 3+ (Vergrößerung 400-fach)



**Abb. 10:** Immunhistochemie für CD34-  
Positivität (Vergrößerung 400-fach)

#### 4. Diskussion

Das kolorektale Karzinom zählt mit einer Inzidenz von ca. 60.000 Neuerkrankungen pro Jahr zu den häufigsten Tumorerkrankungen; es ist das dritthäufigste Karzinom des Mannes und das zweithäufigste der Frau. Es stehen derzeit zahlreiche Vorsorgeuntersuchungen zur Verfügung – neben dem Goldstandard, der Koloskopie noch Fecal Occult Blood Tests (FOBT), genetische Stuhltests, CT-Kolonographie, Kapselendosonographie sowie Nachweis genetischer Veränderungen. Diese sind zum Teil aufwändig oder kostenintensiv. Prognose und Therapie richten sich nach Tumordifferenzierung, lokaler Invasion und Lymphknotenmetastasierung. Zielgerichtete Therapien („targeted therapies“) ergänzen die klassischen Formen der Tumortherapiebausteine Chemotherapie, Strahlentherapie und Chirurgie. Das Interesse an einem Marker, der sowohl der Prognoseabschätzung, der Auswahl einer geeigneten Therapie und als Angriffspunkt für targeted therapies dient, ist dementsprechend groß.

Im Fokus der Forschung steht seit Längerem das Prostata-spezifische Membranantigen PSMA. PSMA ist ein 100kDa großes Typ II-Transmembran-Glykoprotein. Funktionell entspricht es einer Folat-Hydrolase und einer Neuro-Carboxypeptidase (Heston 1996; Heitkötter et al. 2017). Es ist eines der am besten etablierten Zielantigene in Prostatakarzinomen. Es wurde zunächst in Prostatagewebe sowie Prostatakarzinomgewebe nachgewiesen. Dabei zeigte sich, dass die PSMA-Expression in Prostatakarzinomgewebe im Vergleich zu normalem Prostatagewebe stark erhöht sein kann. PSMA-Expression wurde auch in anderen Geweben und tumorassoziierter Neovaskularisation zahlreicher solider Tumoren nachgewiesen. Hierzu zählen unter anderem Dünndarm, Duodenalschleimhaut und neuroendokrine Zellen in Kolonkrypten, aber auch in Karzinomgewebe wie im Kolonkarzinom (Silver et al. 1997; Chang et al. 1999a; Chang et al. 1999b; Wang et al. 2015).

Die Vaskularisation eines Tumors spielt eine entscheidende Rolle für das Tumorstadium sowie für die Metastasierung. Selektive Inhibitoren tumorassoziierter Neovaskularisation scheinen daher eine vielversprechende Therapieoption zu sein. Ziel ist es, eine Struktur auf Oberflächen von Tumorgewebe oder tumorassoziierter Neovaskularisation zu identifizieren, die als Angriffspunkt für gezielte Tumortherapie genutzt werden kann.

„Targetedtherapie“ – die zielgerichtete Therapie – ist ein Therapiemodell, das sich spezifische Eigenschaften von Tumorgewebe zunutze macht und diese Strukturen gezielt angreift. In der Untersuchung weiterer Tumorentitäten auf ihre PSMA-Eigenschaften könnten sich weitere Therapiemöglichkeiten ergeben. Bisher ist dies jedoch für PSMA nur beim Prostatakarzinom gelungen.

PSMA wird bereits in der Nuklearmedizin als diagnostischer Marker bei Prostatakarzinomen verwendet. Bei der [86Ga]PSMA-PET-CT-Diagnostik handelt es sich um eine non-invasive, hochsensitive Methode zur Tumor- und Metastasenlokalisation (García, JR et al. 2018). Ein weiteres Einsatzgebiet der Radionuklidtherapie existiert für die Diagnostik neuroendokriner Tumoren mittels DOTATOC-PET-CT.

Die PSMA-Expression in KRK wurde bisher nur in einer kleinen Kohorte untersucht. Haffner et al. untersuchten 130 Fälle eines primären kolorektalen Adenokarzinoms sowie 24 Metastasen eines kolorektalen Adenokarzinoms. PSMA-positive Endothelien konnten in 85% der KRK nachgewiesen werden. Es zeigte sich ein Trend zur vermehrten PSMA-Expression bei high-grade Tumoren, außerdem tendierten Männer zur stärkeren PSMA-Expression als Frauen. Wir analysierten die Gewebeproben von 243 Patienten mit kolorektalem Karzinom. Übereinstimmend mit dieser Arbeit konnte in beiden Analysen keine Korrelation zwischen weiteren klinisch-pathologischen Parametern festgestellt werden, auch ein Zusammenhang zwischen PSMA-Expression und krankheitsfreiem Intervall beziehungsweise Gesamtüberleben konnte nicht nachgewiesen werden (Haffner et al. 2009).

In diese Untersuchung eingeschlossen wurde Resektionsmaterial von 471 Patienten der Liestal-Kohorte mit diagnostiziertem KRK. Innerhalb der Kohorte konnten 11 Patienten mit synchronem KRK identifiziert werden. Die Probengewinnung fand in einem Entnahmezeitraum von 2003 bis 2011 statt. Patienten mit initialer multimodaler Therapie wurde von der Untersuchung ausgeschlossen. Bei den eingeschlossenen Patienten erfolgte die Diagnosestellung nach Richtlinien der WHO. Es konnte gezeigt werden, dass PSMA-negative KRK signifikant häufiger als erwartet eine Veneninvasion aufweisen ( $p=0,003$ ). KRK der Patienten, die eine Veneninvasion aufwiesen, zeigten zu 52,6% (20 Fälle) PSMA-positive und zu 47,4% (18 Fälle) PSMA-negative Tumorendothelien. Die Untersuchung des T-Stadiums zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied be-

züglich der PSMA-Positivität bzw. –Negativität ( $p= 0,51$ ). Es fand sich jedoch ein Trend, so fanden sich PSMA-negative KRK seltener als erwartet im Stadium T2 und häufiger als erwartet im Stadium T4. Bei keinem der weiteren untersuchten Parameter wie Alter, Geschlecht, Topographie, Grading, Lymphangiosis, UICC-Stadium, M- oder N-Stadium konnte ein signifikanter Unterschied zwischen PSMA-positiven und –negativen KRK festgestellt werden.

Die Hypothese, dass auch Tumorendothelien kolorektaler Karzinome eine PSMA-Expression aufweisen, konnte in dieser Studie bestätigt werden. Eine prognostische Bedeutung wie bei anderen Tumorentitäten bestätigte sich hingegen nicht.

Kinoshita et al. fanden PSMA-positive Endothelien sowohl in benignem Gewebe von Prostata, Niere, Blase, Hoden, Ovar, Eileiter, Leber, Ösophagus, Nebenniere, Dünndarm, Dickdarm, Magen und Gehirn als auch in hyperplastischem Prostatagewebe, Barrett-Ösophagus und Tumoren von Prostata, Niere, Blase, Hoden, Ösophagus, Magen, Dünndarm, Dickdarm, Nebenniere und Lunge. Verglichen wurde jeweils benignes Gewebe mit Tumorgewebe. Für die Prostata zeigte sich im Vergleich zu normalem Gewebe bei Tumorgewebe eine stärkere Expression PSMA-positiver Endothelien in low-grade Tumoren, in high-grade Tumoren eine geringere. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich im Tumorgewebe der Blase. Im Colon konnte eine schwache bis mittelgradige PSMA-Expression sowohl in normalen Enterozyten sowie in Adenokarzinomen nachgewiesen werden allerdings wurden lediglich fünf KRK und vier Proben von tumorfreiem Kolongewebe untersucht. (Kinoshita et al. 2006).

Abdel-Hadi et. al untersuchten Resektionsmaterial von 100 Patienten mit KRK auf ihre immunhistochemischen Eigenschaften in Bezug auf PSMA. In 75% der Fälle konnten PSMA-positive Endothelien in der Neovaskularisation nachgewiesen werden. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen PSMA-positiven Endothelien und Fernmetastasierung ( $p=0,0001$ ) und Veneninvasion ( $p=0,0001$ ). Für alle weiteren klinischen Parameter wie Alter, Geschlecht, Größe und Lokalisation des Tumors, Morphologie, histologischer Typ und Grad, lokale Ausdehnung des Tumors und Lymphknotenbefall zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Abdel-Hadi et al. 2014). Übereinstimmend mit dieser Arbeit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den übrigen klinikopathologischen Parametern – ausgenommen Fernmetastasierung und Veneninvasion –

festgestellt werden.

Tab. 18 zeigt einen Überblick der bisher publizierten Daten zur immunhistochemisch gesicherten PSMA-Expression bei KRK und anderen Tumorentitäten. Bisher handelt es sich zum größten Teil um kleine Fallzahlen, eine nähere Untersuchung ist Bestandteil aktueller Forschung. Silver et al. untersuchten erstmals viele verschiedene, auch normale Gewebe, auf ihre PSMA-Aktivität. Auch in normalen Geweben, wenn auch in wenigen, konnte eine PSMA-Expression nachgewiesen werden, hierzu gehören neben Prostatagewebe auch die duodenale Mucosa sowie Kolonkrypten. In dieser Arbeit wurde keine PSMA-Expression in KRK festgestellt. Kinoshita et al. publizierten eine weitere Übersichtsarbeit mit der Zielsetzung, normale und maligne Gewebe auf ihre PSMA-Aktivität zu untersuchen. Sie kommt zu dem Schluss, dass PSMA ein weit verbreitetes Protein ist. Ramanathan et al. beschäftigte sich mit der PSMA-Expression in primären und sekundären Hirntumoren. Voraus gingen Arbeiten von Nomura et al. und Saffar et al., die anhand von kleinen Fallzahlen die PSMA-Aktivität in Gliomen und Hirnmetastasen untersuchten. Saffar et al. konnten eine signifikant höhere PSMA-Expression in low grade Gliomen nachweisen. Die Arbeit von Ramanathan et al. Umfasste 371 Fälle von Glioblastomen sowie 52 Fälle von Hirnmetastasen, deren Primarius in der Lunge lag. In Gliomen war die vaskuläre PSMA-Expression assoziiert mit einem negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben, in den Fällen von Hirnmetastasen aus primären Lungenkarzinomen war die PSMA-Expression assoziiert mit einer signifikant schnelleren Metastasierung ins ZNS sowie der Tendenz zu negativem Einfluss auf das Gesamtüberleben. Wernicke et. al untersuchten die PSMA-Expression bei Mammakarzinomen und zerebralen Metastasen eines Mammakarzinoms und konnten hier einen Zusammenhang zwischen PSMA-Positivität und Überlebenszeit bzw. Tumorgroße herstellen (Wernicke et al. 2014). Wang et. al untersuchten kleinzellige und nicht-kleinzellige Lungenkarzinome auf ihre PSMA-Expression und konnten eine Korrelation zwischen PSMA-Positivität und klinischem Stadium ableiten, für weitere klinische Parameter ergab sich – wie auch in dieser Arbeit – keine Korrelation (Wang et al. 2015). Weitere Studien befassten sich mit der Untersuchung der PSMA-Expression in tumor-assoziiertes Neovaskularisation renaler Tumoren. Silver et al. hatten bereits 1997 publiziert, dass eine PSMA-Expression in Nierentubuli nachzuweisen war. Baccala et al., AlAhmadie et al. und Spatz et al. konnten dies auch für renale Tumoren nachweisen.

Für Lungenkarzinome konnten Wang et al. eine Korrelation zwischen klinischem Stadium und PSMA-Positivität zeigen. Insgesamt zeigte sich - ähnlich wie in dieser Arbeit - keine Korrelation zwischen weiteren klinischen Parametern und der PSMA-Expression.

**Tab. 18:** PSMA-Immunhistochemie in KRK und anderen Tumorentitäten anderer Autoren

Autor/Jahr	Gewebe	Fallzahl	positive GefäÙe	Prognosewert
(Abdel-Hadi et al. 2014)	KRK	100	75%	Fernmetastasierung GefäÙinvasion geringer Prognosewert aufgrund geringer Fallzahl
(Kinoshita et al. 2006)	Prostata			Übersichtsarbeit, geringer Prognosewert aufgrund geringer Fallzahl
	Normal	23	100%	
	Karzinom	19	100%	
	Niere			
	Normal	22	100%	
	Nierenzellkarzinom (RCC)			
	Klarzelliges RCC	9	56%	
	Papilläres RCC	2	100%	
	Chromophobes RCC	2	0%	
	Onkozytom	2	0%	
	Nephroblastom	3	0%	
	Blase			
	Normal	18	100%	
	Karzinom	21	86%	
	Testis			
	Normal	3	100%	
	Keimzelltumor	7	57%	

Autor/Jahr	Gewebe	Fallzahl	positive Gefäße	Prognosewert
(Kinoshita et al. 2006)	Nebenniere			
	Normal	3	100%	
	Phäochromozytom	3	0%	
	Nebennierenrindenadenom	3	100%	
	Ovar			
	Normal	5	100%	
	Karzinom	1	0%	
	Tuba uterina			
	Normal	1	100%	
	Mamma			
	Normal	6	100%	
	Duktales Karzinom	5	20%	
	Adenokarzinom	1	0%	
	Leber			
	Normal	2	100%	
	Ösophagus			
	Normal	5	100%	
	Barrett-Ösophagus	15	67%	
	Karzinom	9	45%	
	Magen			
	Normal	4	100%	
	Karzinom	2	100%	
	Dünndarm			
	Normal	5	100%	
	Adenokarzinom	1	100%	
	Colon			
	Normal	4	100%	
Karzinom	5	100%		
Lunge				
Normal	3	0%		
Karzinom	2	100%		
Gehirn				
normal	4	100%		

Autor/Jahr	Gewebe	Fallzahl	positive Gefäße	Prognosewert
(Tanjore Ramanathan et al. 2020)	Gliome astrozytären Ursprungs	371	Nicht explizit aufgeschlüsselt	Korrelation zwischen vaskulärer PSMA-Expression und reduzierter Überlebenszeit. Korrelation zwischen PSMA-Expression und erhöhtem Risiko zur Metastasierung ins zentrale Nervensystem und Tendenz zu reduzierter Überlebenszeit
	Grad I: pilozystische Astrozytome	41		
	Grad II: diffuse Astrozytome	46		
	Grad III: anaplastische Astrozytome	25		
	Grad IV: Glioblastome	259		
	Primäres Lungenkarzinom mit zerebralen Metastasen	52		
(Silver et al. 1997)	Normale Gewebe	unbekannt		nein
	Nieren			
	Glomeruli		negativ	
	Tubuli		positiv	
	Blase			
	Übergangsepithel		negativ	
	Glatte Muskulatur		negativ	
	Prostata			
	Epithel		positiv negativ	
	Stroma		negativ	
	Mamma		negativ	
	Parotis	negativ		
	Magen	negativ		
	Duodenum	positiv		
(Silver et al. 1997)	Ileum		negativ	
	Colon		positiv	
	Leber		negativ	



Autor/Jahr	Gewebe	Fallzahl	positive Gefäße	Prognosewert
(Wang et al. 2015)	Kleinzelliges Lungenkarzinom	30	70%	Korrelation zwischen klinischem Stadium und PSMA-Positivität Insgesamt keine Korrelation zu klinischen Parametern, geringe Fallzahl
(Baccala et al. 2007)	Klarzelliges RCC Chromophobes RCC Onkozytom Übergangsepithelkarzinom Papilläres RCC Angiomyolipom der Niere	21 16 19 14 20 19	76% 31% 53% 21% 0% 0%	
(Al-Ahmadie et al. 2008)	Klarzelliges RCC Papilläres RCC Chromophobes RCC Onkozytom	30 15 15 15	97% 73% 87% 93%	
(Spatz et al. 2018)	Klarzelliges RCC Papilläres RCC Chromophobes RCC Onkozytom	228 22 7 11	100% 100% 100% 18%	
(Nomura et al. 2014)	Glioblastom Zerebrale Metastasen eines Mammakarzinoms	19 4	100% 100%	
(Saffar et al. 2018)	Gliome Grad I Grad II Grad III Grad IV	10 26 9 27	20% 0,4% 11% 41%	

Autor/Jahr	Gewebe	Fallzahl	positive Gefäße	Prognosewert
(Matsuda et al. 2018)	Gliome Grad II Grad III Grad IV	7 15 41	14% 67% 98%	
(Kasoha et al. 2017)	Mammakarzinom	68	46%	kein prognostischer Wert
(Schmidt et al. 2017)	NSCLC	275	49%	kein prognostischer Wert
(Wernicke et al. 2011)	Glioblastome	32	100%	Geringe Fallzahl

Zur Beurteilung der PSMA-Expression wurden die Endothelien der Gefäße in KRK nach der ABC-Methode gefärbt und anschließend mikroskopisch untersucht. Die PSMA-Expression wurde anhand einer Skala von 0 – 2+ beurteilt. 1+ entsprach einer geringen, 2+ einer mäßiggradigen und 0 keiner Anfärbung. Eine differenzierte Abgrenzung zwischen leicht, mäßiggradig erschien uns technisch schwierig und schwer reproduzierbar, weshalb wird auf ein vereinfachtes Beurteilungsschema zurückgegriffen haben.

Unseres Wissens, stellt diese Arbeit die bislang größte Serie von KRK, die auf ihre PSMA-Expression hin untersucht wurden, dar, welche zudem durch die Wahl eines TMA als Untersuchungsmethode grundsätzlich einheitlichere Untersuchungsbedingungen hatte.

Eine zu diskutierende Schwäche unserer Methodik war die Art und Weise der TMA-Konstruktion, in welcher jeder Tumor nur durch ein einzelnes Tumorbiopsat repräsentiert war und daher nicht erlaubt, eine Aussage zur intratumoralen Heterogenität einer Gewebeexpression zu machen. Durch den Einsatz des TMA kann zwar ein grundsätzlicher Eindruck der PSMA-Positivität gewonnen werden, um die Ergebnisse besser verallgemeinern zu können, wurden daher von 14 Kolonkarzinomen aus dem Einsendegut des Institutes für Pathologie des UKB PSMA und CD34 an repräsentativen Schnitten der gesamten Dickdarmwand gefärbt. Hier fanden sich unregelmäßig verteilte PSMA-

positive Gefäße, die Intensität war heterogen. In 36% der Kolonkarzinome fanden sich schwach, mäßig oder stark angefärbte Endothelien. In 50% zeigten sich nur bis zu 2% der Gefäße PSMA positiv. Aufgrund der unregelmäßigen Verteilung ist ein falsch-negatives Ergebnis im TMA möglich. Aufgrund des Aufbaus des TMA mit nur einer Stanzbiopsie pro Kolonkarzinom liefert die Untersuchung zwar einen Eindruck über PSMA-Positivität in Endothelien von Kolonkarzinomen, für eine präzisere Analyse des Färbeverhaltens wäre eine Untersuchung an Vollwandschnitten jedoch eher geeignet. Bei der Hälfte der untersuchten Vollwandschnitte der Kolonkarzinome fanden sich zudem - in unterschiedlicher Ausprägung - im Bereich der Invasionsfront mehr PSMA-positive Endothelien als im übrigen Tumorgewebe. Diese regionalen Unterschiede lassen sich im TMA nicht verallgemeinern. Peritumoral konnten zum Teil einzelne Gefäße mit PSMA-positiven Endothelien nachgewiesen werden. Von einem hypoxieabhängigen Färbeverhalten kann auch nicht ausgegangen werden. Sonderformen von Kolonkarzinomen sind in den TMA-Daten nicht vorhanden. Insgesamt gewinnt man in den Schnittpräparaten den Eindruck, dass gegenüber dem TMA ein geringerer Anteil von Gefäßen mit PSMA-positiven Endothelien vorlag, was aber eher Folge unterschiedlicher Fixation und Prozessierung der Gewebe in unterschiedlichen Instituten ist und mutmaßlich nicht im Zusammenhang mit der Probengröße steht. Im exakten Test nach Fisher konnte ein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,024$ ) zwischen der Häufigkeit der PSMA-Expression in TMA-Stanzbiopsien und Vollwandschnitten nachgewiesen werden. Wir gehen dabei davon aus, dass weniger als erwartet PSMA-negative Kolonkarzinome in der Untersuchungsgruppe mit Vollwandschnitten gefunden wurden. Gründe für diesen Zusammenhang wären, dass sich in der Hälfte der mit Vollwandschnitten untersuchten Fälle nur in bis zu 2% der Gefäße PSMA-positive Endothelien fanden.

Der Zusammenhang zwischen PSMA-Expression in Tumorneovaskularisation und klinisch-pathologischen Parametern wurde bisher nur in kleinen Kohorten von verschiedenen soliden Tumoren untersucht, für das KRK gibt es nur wenige Untersuchungen. Der prognostische Wert dieses Markers für KRK konnte bisher noch nicht ausreichend herausgestellt werden. Auch in dieser Untersuchung konnte trotz großer Fallzahl und einheitlicher Untersuchungsmethoden durch die Verwendung der TMA-Technik kein entscheidender prognostischer Wert herausgearbeitet werden.

Auch eine Untersuchung molekularer Subtypen des KRK erscheint rückblickend sinnvoll, wurde aber in dieser Untersuchung nicht durchgeführt, da die kleine Fallzahl keine Stratifizierung erlaubt.

PSMA ist bereits in der Radioligandentherapie beim Prostatakarzinom als Marker etabliert. Allerdings findet sich hier eine PSMA Expression im Tumorepithel (Jones et al. 2020). Im Epithel des KRK fand sich in dieser Studie keine PSMA-Expression, wohl aber in 72% der Fälle im Tumorendothel.

PSMA-Expression in tumorassoziierter Neovaskularisation wurde mittlerweile in einer Vielzahl anderer Tumorentitäten nachgewiesen (Pozzessere et al. 2019; Morgenroth et al. 2019; Wernicke et al. 2017; Backhaus et al. 2018). Eine präklinische Studie konnte die Beteiligung von PSMA in der Angiogenese nachweisen. Von Laminin abgeleitete Peptide wurden mittels enzymatischer Analysen als Substrate von PSMA identifiziert. Diese Peptide wurden in verschiedenen Modellen auf ihre Wirkung in der Angiogenese untersucht. Das Laminin-Dipeptid (LQ), ein Produkt der PSMA-Spaltung, aktivierte in vitro Endothelzellen und steigerte in vivo die Angiogenese. Die Aktivierung der Endothelzellen wurde induziert durch Integrin-1-beta-vermittelte Aktivierung der Adhäsionskinase. Diese Ergebnisse könnten eine Erklärung für die Hochregulierung von PSMA in Tumorzellen und tumorassoziierter Neovaskularisation sein und deuten darauf hin, dass die Inhibition von PSMA für eine antiangiogenetische Therapie geeignet sein könnte (Conway et al. 2016).

Eine erste multizentrische Studie bei Patienten mit Prostatakarzinom mit einem bispezifischen PSMAxCD3-Antikörper (CC-1), der sowohl an PSMA von Tumorzellen als auch an Endothel der Tumorneovaskularisation bindet und somit einen dualen Effekt in der Tumorthherapie ermöglicht, befindet sich derzeit in Phase I (Heitmann et al. 2020).

Bispecific T-cell engager (BiTE<sup>®</sup>) Antikörper sind eine weitere neuartige Immuntherapie, die durch eine zielzellabhängige T-Zell-Aktivierung die Apoptose der gebundenen Zielzelle einleitet. Bei soliden Tumoren wurde anti-PSMA BiTE BAY2010112/AMG 212 (Pasotuxizumab) bereits in Phase I-Studien untersucht (Klinger et al. 2016). Hier zeigten sich jedoch hohe Raten an Common Toxicity Criteria Nebenwirkungen (Hummel et al. 2021).

Bisherige Studien konnten noch kein eindeutiges Ergebnis liefern, insbesondere eine Korrelation mit klinischen Parametern und PSMA-Expression war nicht möglich. Die genaue Funktion und Rolle von PSMA bei der Tumorgenese und tumorassoziierter Neovaskularisation ist nicht bekannt und wird Bestandteil weiterer Forschung sein (Yao et al. 2010).

## 5. Zusammenfassung

Das kolorektale Karzinom zählt zu den häufigsten Tumorerkrankungen. Prognose und Therapiemanagement basieren vor allem auf klinischen Kriterien wie Tumordifferenzierung, lokaler Invasion und Lymphknotenmetastasierung, einen wichtigen Anteil nehmen präventive Maßnahmen ein, die jedoch größtenteils aufwändig, kostenintensiv und zu wenig sensitiv sind. Das Interesse an einem molekularen prognostischen Marker und einem Angriffspunkt für zielgerichtete Tumorthherapie ist groß, da hierdurch eine individualisierte Patientenbehandlung erleichtert werden könnte. Das Prostata-spezifische Membran Antigen ist eines der am besten etablierten Zielantigene in Prostatakarzinomen. Zudem wurde PSMA nicht nur im Tumorepithel sondern auch im Endothel tumorassoziierter Neovaskularisation solider Tumoren nachgewiesen. In der nuklearmedizinischen Diagnostik wird es zur Tumor- und Metastasenlokalisation bereits angewendet.

Wir analysierten die PSMA-Expression von Tumorendothelien kolorektaler Karzinome in einer 471 Patienten umfassenden KRK-Kohorte. Formalin-fixiertes, paraffineingebettetes, zu einem Microarray zusammengefügt Resektionsmaterial wurde immunhistochemisch mit einem PSMA- und einem CD34-Antikörper gefärbt.

In 72% der untersuchten Fälle kolorektaler Karzinome wurden PSMA-positive Tumorendothelien nachgewiesen. Es konnte eine reziproke und statistisch signifikante Assoziation zwischen PSMA-Expression und V-Kategorie nachgewiesen werden ( $p=0,003$ ). Zudem zeigte sich ein Trend bezüglich des TNM-Stadiums, es fanden sich seltener als erwartet PSMA-negative KRK im TNM-Stadium T2 und häufiger als erwartet im Stadium T4. Für keinen der weiteren untersuchten klinisch-pathologischen Parameter konnte eine Korrelation nachgewiesen werden. In der Betrachtung von Vollwandschnittpräparaten von Kolonkarzinomen, welche der Validierung der TMA-Methodik dienen, konnte ein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,024$ ) zwischen der Häufigkeit der PSMA-Expression in TMA-Stanzbiopsien und Vollwandanschnitten belegt werden. Dessen ungeachtet, würde eine Untersuchung einer noch größeren Kohorte kolorektaler Karzinome eine detailliertere Untersuchung der intratumoralen Heterogenität ermöglichen.

## 6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Immunhistochemie für PSMA-Negativität	33
Abb. 2: Immunhistochemie für PSMA-Positivität 1+	34
Abb. 3: Immunhistochemie für PSMA-Positivität 2+	34
Abb. 4: Immunhistochemie für CD34-Positivität	35
Abb. 5: Kaplan-Meier-Kurve PSMA-positiv vs. PSMA-negativ	37
Abb. 6: Immunhistochemie für PSMA-Negativität (Vergrößerung 400-fach)	51
Abb. 7: Immunhistochemie für PSMA-Positivität 1+ (Vergrößerung 400-fach)	51
Abb. 8: Immunhistochemie für PSMA-Positivität 2+ (Vergrößerung 400-fach)	51
Abb. 9: Immunhistochemie für PSMA-Positivität 3+ (Vergrößerung 400-fach)	51
Abb. 10: Immunhistochemie für CD34-Positivität (Vergrößerung 400-fach)	51

## 7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: TNM-Klassifikation (UICC, 2010)	19
Tab. 2: UICC-Stadien	20
Tab. 3: Übersichtsfärbung mit Hämatoxylin und Eosin (HE-Färbung)	28
Tab. 4: Färbeprotokoll Immunhistochemie	29
Tab. 5: Beurteilungsskala Immunhistochemie	34
Tab. 6: Geräte	35
Tab. 7: Überlebenszeit von PSMA-positiven und PSMA-negativen KRK	36
Tab. 8: Alter der PSMA-positiven und PSMA-negativen KRK	37
Tab. 9: Geschlechterverteilung	38
Tab. 10: Topographie	40
Tab. 11: Vergleich Grading 1 und 2 mit 3	41
Tab. 12: Lymphangiosis	43
Tab. 13: Hämangiosis	44
Tab. 14: UICC-Stadium	45
Tab. 15: T-Stadium	47
Tab. 16: N-Stadium	48
Tab. 17: M-Stadium	49
Tab. 18: PSMA-Immunhistochemie in KRK und anderen Tumorentitäten anderer Autoren	56

## 8. Literaturverzeichnis

Abdel-Hadi, M.; Ismail, Y.; Younis, L. (2014): Prostate-specific Membrane Antigen (PSMA) Immunoexpression in the Neovasculature of Colorectal Carcinoma in Egyptian Patients. In: *Pathology, research and practice* 210 (11). DOI: 10.1016/j.prp.2014.05.015

Adar, Tomer; Rodgers, Linda H.; Shannon, Kristen M.; Yoshida, Makoto; Ma, Tianle; Mattia, Anthony et al. (2018): Universal screening of both endometrial and colon cancers increases the detection of Lynch syndrome. In: *Cancer*. DOI: 10.1002/cncr.31534

Adler, Andreas; Wegscheider, Karl; Lieberman, David; Ainalai, Alireza; Aschenbeck, Jens; Drossel, Rolf et al. (2013): Factors determining the quality of screening colonoscopy: a prospective study on adenoma detection rates, from 12,134 examinations (Berlin colonoscopy project 3, BECOP-3). In: *Gut* 62 (2), S. 236–241. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300167

Afshar-Oromieh, Ali; Babich, John W.; Kratochwil, Clemens; Giesel, Frederik L.; Eisenhut, Michael; Kopka, Klaus; Haberkorn, Uwe (2016): The Rise of PSMA Ligands for Diagnosis and Therapy of Prostate Cancer. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 57 (Suppl 3), 79S-89S. DOI: 10.2967/jnumed.115.170720

Ahlquist, D. A.; Skoletsky, J. E.; Boynton, K. A.; Harrington, J. J.; Mahoney, D. W.; Pierceall, W. E. et al. (2000): Colorectal cancer screening by detection of altered human DNA in stool: feasibility of a multitarget assay panel. In: *Gastroenterology* 119 (5), S. 1219–1227

Ahmadzadehfar, Hojjat; Eppard, Elisabeth; Kürpig, Stefan; Fimmers, Rolf; Yordanova, Anna; Schlenkhoff, Carl Diedrich et al. (2016): Therapeutic response and side effects of

repeated radioligand therapy with <sup>177</sup>Lu-PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. In: *Oncotarget* 7 (11), S. 12477–12488. DOI: 10.18632/oncotarget.7245

Al-Ahmadie, H. A.; Olgac, S.; Gregor, P. D.; Tickoo, S. K.; Fine, S. W.; Kondagunta, G. V. et al. (2008): Expression of prostate-specific membrane antigen in renal cortical tumors. In: *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 21 (6). DOI: 10.1038/modpathol.2008.42

Aranda-Hernández, Javier; Hwang, Jason; Kandel, Gabor (2016): Seeing better-- Evidence based recommendations on optimizing colonoscopy adenoma detection rate. In: *World journal of gastroenterology* 22 (5), S. 1767–1778. DOI: 10.3748/wjg.v22.i5.1767

Arber, Nadir; Eagle, Craig J.; Spicak, Julius; Rácz, István; Dite, Petr; Hajer, Jan et al. (2006): Celecoxib for the prevention of colorectal adenomatous polyps. In: *The New England journal of medicine* 355 (9), S. 885–895. DOI: 10.1056/NEJMoa061652

Arora, Amit; Singh, Pradip (2004): Colonoscopy in patients 80 years of age and older is safe, with high success rate and diagnostic yield. In: *Gastrointestinal endoscopy* 60 (3), S. 408–413

Atkin, W. S.; Cook, C. F.; Cuzick, J.; Edwards, R.; Northover, J. M. A.; Wardle, J. (2002): Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. In: *Lancet (London, England)* 359 (9314), S. 1291–1300. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08268-5

Atkin, Wendy S.; Edwards, Rob; Kralj-Hans, Ines; Wooldrage, Kate; Hart, Andrew R.; Northover, John M. A. et al. (2010): Once-only flexible sigmoidoscopy screening in

prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. In: *The Lancet* 375 (9726), S. 1624–1633. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60551-X

Austin, Gregory L.; Galanko, Joseph A.; Martin, Christopher F.; Sandler, Robert S. (2008): Moderate alcohol consumption protects against colorectal adenomas in smokers. In: *Digestive diseases and sciences* 53 (1), S. 116–122. DOI: 10.1007/s10620-007-9831-3

Baccala, A.; Sercia, L.; Li, J.; Heston, W.; Zhou, M. (2007): Expression of prostate-specific membrane antigen in tumor-associated neovasculature of renal neoplasms. In: *Urology* 70 (2). DOI: 10.1016/j.urology.2007.03.025

Backhaus, Philipp; Noto, Benjamin; Avramovic, Nemanja; Grubert, Lena Sophie; Huss, Sebastian; Bögemann, Martin et al. (2018): Targeting PSMA by radioligands in non-prostate disease-current status and future perspectives. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 45 (5), S. 860–877. DOI: 10.1007/s00259-017-3922-y

Bander, Neil H.; Milowsky, Matthew I.; Nanus, David M.; Kostakoglu, Lale; Vallabhajosula, Shankar; Goldsmith, Stanley J. (2005): Phase I trial of <sup>177</sup>lutetium-labeled J591, a monoclonal antibody to prostate-specific membrane antigen, in patients with androgen-independent prostate cancer. In: *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 23 (21), S. 4591–4601. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.160

Banerjee, Sangeeta Ray; Pullambhatla, Mrudula; Byun, Youngjoo; Nimmagadda, Sridhar; Green, Gilbert; Fox, James J. et al. (2010): <sup>68</sup>Ga-labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer. In: *Journal of medicinal chemistry* 53 (14), S. 5333–5341. DOI: 10.1021/jm100623e

Bardou, Marc; Barkun, Alan; Martel, Myriam (2010): Effect of statin therapy on colorectal cancer. In: *Gut* 59 (11), S. 1572–1585. DOI: 10.1136/gut.2009.190900

Barnes, Benjamin (Hg.) (2016): Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Robert-Koch-Institut. Berlin: Robert Koch-Institut

Barrett, John A.; Coleman, R. Edward; Goldsmith, Stanley J.; Vallabhajosula, Shankar; Petry, Neil A.; Cho, Steve et al. (2013): First-in-man evaluation of 2 high-affinity PSMA-avid small molecules for imaging prostate cancer. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 54 (3), S. 380–387. DOI: 10.2967/jnumed.112.111203

Beresford, Shirley A. A.; Johnson, Karen C.; Ritenbaugh, Cheryl; Lasser, Norman L.; Snetselaar, Linda G.; Black, Henry R. et al. (2006): Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. In: *JAMA* 295 (6), S. 643–654. DOI: 10.1001/jama.295.6.643

Birkner, B. R. (2003): Evidenz-basierte Prävention des kolorektalen Karzinoms. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 128 (49), S. 2598–2603. DOI: 10.1055/s-2003-45207

Bjelakovic, Goran; Nikolova, Dimitrinka; Gluud, Lise Lotte; Simonetti, Rosa G.; Gluud, Christian (2007): Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. In: *JAMA* 297 (8), S. 842–857. DOI: 10.1001/jama.297.8.842

Boroff, Erika S.; Disbrow, Molly; Crowell, Michael D.; Ramirez, Francisco C. (2017): Adenoma and Polyp Detection Rates in Colonoscopy according to Indication. In: *Gastroenterology research and practice* 2017, S. 7207595. DOI: 10.1155/2017/7207595

Bratthauer, Gary L. (2010): The avidin-biotin complex (ABC) method and other avidin-biotin binding methods. In: *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* 588, S. 257–270. DOI: 10.1007/978-1-59745-324-0\_26

Bressler, Brian; Paszat, Lawrence F.; Vinden, Christopher; Li, Cindy; He, Jingsong; Rabeneck, Linda (2004): Colonoscopic miss rates for right-sided colon cancer: a population-based analysis. In: *Gastroenterology* 127 (2), S. 452–456

Burke, Carol A.; Elder, Kareem; Lopez, Rocio (2006): Screening for colorectal cancer with flexible sigmoidoscopy: is a 5-yr interval appropriate? A comparison of the detection of neoplasia 3 yr versus 5 yr after a normal examination. In: *The American journal of gastroenterology* 101 (6), S. 1329–1332. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00639.x

Chan, Andrew T.; Giovannucci, Edward L.; Meyerhardt, Jeffrey A.; Schernhammer, Eva S.; Curhan, Gary C.; Fuchs, Charles S. (2005): Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer. In: *JAMA* 294 (8), S. 914–923. DOI: 10.1001/jama.294.8.914

Chang, S. S.; O'Keefe, D. S.; Bacich, D. J.; Reuter, V. E.; Heston, W. D.; Gaudin, P. B. (1999a): Prostate-specific membrane antigen is produced in tumor-associated neovasculature. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 5 (10), S. 2674–2681

Chang, S. S.; Reuter, V. E.; Heston, W. D.; Bander, N. H.; Grauer, L. S.; Gaudin, P. B. (1999b): Five different anti-prostate-specific membrane antigen (PSMA) antibodies confirm PSMA expression in tumor-associated neovasculature. In: *Cancer research* 59 (13), S. 3192–3198

Chao, Ann; Thun, Michael J.; Connell, Cari J.; McCullough, Marjorie L.; Jacobs, Eric J.;

Flanders, W. Dana et al. (2005): Meat consumption and risk of colorectal cancer. In: *JAMA* 293 (2), S. 172–182. DOI: 10.1001/jama.293.2.172

Conway, Rebecca E.; Rojas, Camilo; Alt, Jesse; Nováková, Zora; Richardson, Spencer M.; Rodrick, Tori C. et al. (2016): Prostate-specific membrane antigen (PSMA)-mediated laminin proteolysis generates a pro-angiogenic peptide. In: *Angiogenesis* 19 (4), S. 487–500. DOI: 10.1007/s10456-016-9521-x

Corley, Douglas A.; Jensen, Christopher D.; Marks, Amy R.; Zhao, Wei K.; Lee, Jeffrey K.; Doubeni, Chyke A. et al. (2014): Adenoma detection rate and risk of colorectal cancer and death. In: *The New England journal of medicine* 370 (14), S. 1298–1306. DOI: 10.1056/NEJMoa1309086

Dahm, Christina C.; Keogh, Ruth H.; Spencer, Elizabeth A.; Greenwood, Darren C.; Key, Tim J.; Fentiman, Ian S. et al. (2010): Dietary fiber and colorectal cancer risk: a nested case-control study using food diaries. In: *Journal of the National Cancer Institute* 102 (9), S. 614–626. DOI: 10.1093/jnci/djq092

Delker, Andreas; Fendler, Wolfgang Peter; Kratochwil, Clemens; Brunegrab, Anika; Gosewisch, Astrid; Gildehaus, Franz Josef et al. (2016): Dosimetry for (177)Lu-DKFZ-PSMA-617: a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 43 (1), S. 42–51. DOI: 10.1007/s00259-015-3174-7

Dodou, Dimitra; Winter, Joost C. F. de (2012): The relationship between distal and proximal colonic neoplasia: a meta-analysis. In: *Journal of general internal medicine* 27 (3), S. 361–370. DOI: 10.1007/s11606-011-1919-y

Doran, J.; Hardcastle, J. D. (1982): Bleeding patterns in colorectal cancer: the effect of

aspirin and the implications for faecal occult blood testing. In: *The British journal of surgery* 69 (12), S. 711–713

Eisen, Glenn M.; Kim, Christopher Y.; Fleischer, David E.; Kozarek, Richard A.; Carr-Locke, David L.; Li, Theodore C. M. et al. (2002): High-resolution chromoendoscopy for classifying colonic polyps: a multicenter study. In: *Gastrointestinal endoscopy* 55 (6), S. 687–694

Eliakim, R.; Yassin, K.; Niv, Y.; Metzger, Y.; Lachter, J.; Gal, E. et al. (2009): Prospective multicenter performance evaluation of the second-generation colon capsule compared with colonoscopy. In: *Endoscopy* 41 (12), S. 1026–1031. DOI: 10.1055/s-0029-1215360

El-Maraghi, Robert H.; Kielar, Ania Z. (2009): CT colonography versus optical colonoscopy for screening asymptomatic patients for colorectal cancer a patient, intervention, comparison, outcome (PICO) analysis. In: *Academic radiology* 16 (5), S. 564–571. DOI: 10.1016/j.acra.2009.01.008

Farquhar, Cindy; Marjoribanks, Jane; Lethaby, Anne; Suckling, Jane A.; Lamberts, Quirine (2009): Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (2), CD004143. DOI: 10.1002/14651858.CD004143.pub3

Fearon, E. R.; Vogelstein, B. (1990): A genetic model for colorectal tumorigenesis. In: *Cell* 61 (5), S. 759–767

Flossmann, Enrico; Rothwell, Peter M. (2007): Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. In: *The Lancet* 369 (9573), S. 1603–1613. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60747-8

Foss, Catherine A.; Mease, Ronnie C.; Fan, Hong; Wang, Yuchuan; Ravert, Hayden T.; Dannals, Robert F. et al. (2005): Radiolabeled small-molecule ligands for prostate-specific membrane antigen: in vivo imaging in experimental models of prostate cancer. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 11 (11), S. 4022–4028. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-2690

Furness, Sebastian George Barton; McNagny, Kelly (2006): Beyond Mere Markers: Functions for CD34 Family of Sialomucins in Hematopoiesis. In: *IR* 34 (1), S. 13–32. DOI: 10.1385/IR:34:1:13

García, Garzón, JR; de, Arcocha Torres M.; Delgado-Bolton, R.; Ceci, F.; Alvarez, Ruiz S.; Orcajo, Rincón J. et al. (2018): 68 Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer. In: *Revista española de medicina nuclear e imagen molecular* 37 (2). DOI: 10.1016/j.remn.2017.07.004

Gellad, Ziad F.; Weiss, David G.; Ahnen, Dennis J.; Lieberman, David A.; Jackson, George L.; Provenzale, Dawn (2010): Colonoscopy withdrawal time and risk of neoplasia at 5 years: results from VA Cooperative Studies Program 380. In: *The American journal of gastroenterology* 105 (8), S. 1746–1752. DOI: 10.1038/ajg.2010.107

Giacosa, A.; Franceschi, S.; La Vecchia, C.; Favero, A.; Andreatta, R. (1999): Energy intake, overweight, physical exercise and colorectal cancer risk. In: *European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* 8 Suppl 1, S53-60

Giovannucci, Edward (2003): Diet, body weight, and colorectal cancer: a summary of the epidemiologic evidence. In: *Journal of women's health (2002)* 12 (2), S. 173–182. DOI: 10.1089/154099903321576574

Haan, Margriet C. de; van Gelder, Rogier E.; Graser, Anno; Bipat, Shandra; Stoker, Jaap (2011): Diagnostic value of CT-colonography as compared to colonoscopy in an asymptomatic screening population: a meta-analysis. In: *European radiology* 21 (8), S. 1747–1763. DOI: 10.1007/s00330-011-2104-8

Haffner, Michael C.; Kronberger, Irmgard E.; Ross, Jeffrey S.; Sheehan, Christine E.; Zitt, Matthias; Mühlmann, Gilbert et al. (2009): Prostate-specific membrane antigen expression in the neovasculature of gastric and colorectal cancers. In: *Human pathology* 40 (12), S. 1754–1761. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.06.003

Haug, U.; Hundt, S.; Brenner, H. (2008): Sensitivity and specificity of faecal tumour M2 pyruvate kinase for detection of colorectal adenomas in a large screening study. In: *British journal of cancer* 99 (1), S. 133–135. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604427

Heitkötter, Birthe; Steinestel, Konrad; Trautmann, Marcel; Grünewald, Inga; Barth, Peter; Gevensleben, Heidrun et al. (2018): Neovascular PSMA expression is a common feature in malignant neoplasms of the thyroid. In: *Oncotarget* 9 (11), S. 9867–9874. DOI: 10.18632/oncotarget.23984

Heitkötter, Birthe; Trautmann, Marcel; Grünewald, Inga; Bögemann, Martin; Rahbar, Kambiz; Gevensleben, Heidrun et al. (2017): Expression of PSMA in tumor neovasculature of high grade sarcomas including synovial sarcoma, rhabdomyosarcoma, undifferentiated sarcoma and MPNST. In: *Oncotarget* 8 (3), S. 4268–4276. DOI: 10.18632/oncotarget.13994

Heitmann, Jonas S.; Walz, Juliane S.; Pflügler, Martin; Kauer, Joseph; Schlenk, Richard F.; Jung, Gundram; Salih, Helmut R. (2020): Protocol of a prospective, multicentre phase I study to evaluate the safety, tolerability and preliminary efficacy of the bispecific PSMAxCD3 antibody CC-1 in patients with castration-resistant prostate carcinoma. In:

*BMJ open* 10 (10), e039639. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-039639

Herold, Gerd (Hg.) (2015): Innere Medizin 2015. Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Herold

Heston, W. D. W. (1996): Bedeutung des prostataspezifischen Membranantigens (PSMA)Eine Neurocarboxypeptidase und Membran-Folat-Hydrolase\*. In: *Urologe A* 35 (5), S. 400–407. DOI: 10.1007/s001200050041

Hewitson, P.; Glasziou, P.; Irwig, L.; Towler, B.; Watson, E. (2007): Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (1), CD001216. DOI: 10.1002/14651858.CD001216.pub2

Hiddemann, Wolfgang; Huber, Heinz; Bartram, Claus R. (2004): Die Onkologie. Teil 1: Allgemeiner Teil - Epidemiologie - Pathogenese - Grundprinzipien der Therapie. Teil 2: Spezieller Teil - Solide Tumoren - Lymphome - Leukämien. Berlin, Heidelberg, s.l.: Springer Berlin Heidelberg. Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-06670-6>

Hillier, Shawn M.; Kern, Ashley M.; Maresca, Kevin P.; Marquis, John C.; Eckelman, William C.; Joyal, John L.; Babich, John W. (2011): 123I-MIP-1072, a small-molecule inhibitor of prostate-specific membrane antigen, is effective at monitoring tumor response to taxane therapy. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 52 (7), S. 1087–1093. DOI: 10.2967/jnumed.110.086751

Hillier, Shawn M.; Maresca, Kevin P.; Lu, Genliang; Merkin, Ross D.; Marquis, John C.; Zimmerman, Craig N. et al. (2013): 99mTc-labeled small-molecule inhibitors of prostate-

specific membrane antigen for molecular imaging of prostate cancer. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 54 (8), S. 1369–1376. DOI: 10.2967/jnumed.112.116624

Hosokawa, O.; Shirasaki, S.; Kaizaki, Y.; Hayashi, H.; Douden, K.; Hattori, M. (2003): Invasive colorectal cancer detected up to 3 years after a colonoscopy negative for cancer. In: *Endoscopy* 35 (6), S. 506–510. DOI: 10.1055/s-2003-39665

Hsu, S. M.; Raine, L.; Fanger, H. (1981a): Use of avidin-biotin-peroxidase complex (ABC) in immunoperoxidase techniques: a comparison between ABC and unlabeled antibody (PAP) procedures. In: *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society* 29 (4), S. 577–580. DOI: 10.1177/29.4.6166661

Hsu, Su-ming; Raine, Laurence; Fanger, Herbert (1981b): A Comparative Study of the Peroxidase-antiperoxidase Method and an Avidin-Biotin Complex Method for Studying Polypeptide Hormones with Radioimmunoassay Antibodies. In: *Am J Clin Pathol* 75 (5), S. 734–738. DOI: 10.1093/ajcp/75.5.734

Huber, F.; Montani, M.; Sulser, T.; Jaggi, R.; Wild, P.; Moch, H. et al. (2015): Comprehensive validation of published immunohistochemical prognostic biomarkers of prostate cancer -what has gone wrong? A blueprint for the way forward in biomarker studies. In: *British journal of cancer* 112 (1), S. 140–148. DOI: 10.1038/bjc.2014.588

Hummel, Horst-Dieter; Kufer, Peter; Grüllich, Carsten; Seggewiss-Bernhardt, Ruth; Deschler-Baier, Barbara; Chatterjee, Manik et al. (2021): Pasotuzumab, a BiTE<sup>®</sup> immune therapy for castration-resistant prostate cancer: Phase I, dose-escalation study findings. In: *Immunotherapy* 13 (2), S. 125–141. DOI: 10.2217/imt-2020-0256

Hundt, Sabrina; Haug, Ulrike; Brenner, Hermann (2009): Comparative evaluation of

immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. In: *Annals of internal medicine* 150 (3), S. 162–169

Hüppe, D.; Hartmann, H.; Felten, G.; Kemen, M.; Tannapfel, A.; Gillessen, A.; Katalinic, A. (2008): Die Vorsorgekoloskopie rettet Leben--Ergebnisse der Herner Vorsorgedatei. In: *Zeitschrift für Gastroenterologie* 46 (2), S. 193–200. DOI: 10.1055/s-2007-963539

Iannone, Andrea; Ruospo, Marinella; Wong, Germaine; Principi, Mariabeatrice; Barone, Michele; Strippoli, Giovanni F. M.; Di Leo, Alfredo (2017): Chromoendoscopy for Surveillance in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Systematic Review of Randomized Trials. In: *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 15 (11), 1684-1697.e11. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.11.021

Imperiale, T. F.; Wagner, D. R.; Lin, C. Y.; Larkin, G. N.; Rogge, J. D.; Ransohoff, D. F. (2000): Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. In: *The New England journal of medicine* 343 (3), S. 169–174. DOI: 10.1056/NEJM200007203430302

Imperiale, Thomas F.; Ransohoff, David F.; Itzkowitz, Steven H.; Turnbull, Barry A.; Ross, Michael E. (2004): Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. In: *The New England journal of medicine* 351 (26), S. 2704–2714. DOI: 10.1056/NEJMoa033403

Izbicki, Jakob R.; Wilker, Dietmar K.; Aronne, L. J. (Hg.) (1990): Das kolorektale Karzinom und seine Präkanzerosen. Grundlagen, Diagnostik, interdisziplinäre Therapie und Operationstechnik. Berlin: De Gruyter

Jackson, P. F.; Cole, D. C.; Slusher, B. S.; Stetz, S. L.; Ross, L. E.; Donzanti, B. A.;

Trainor, D. A. (1996): Design, synthesis, and biological activity of a potent inhibitor of the neuropeptidase N-acetylated alpha-linked acidic dipeptidase. In: *Journal of medicinal chemistry* 39 (2), S. 619–622. DOI: 10.1021/jm950801q

Jafri, Syed-Mohammed; Monkemuller, Klaus; Lukens, Frank J. (2010): Endoscopy in the elderly: a review of the efficacy and safety of colonoscopy, esophagogastroduodenoscopy, and endoscopic retrograde cholangiopancreatography. In: *Journal of clinical gastroenterology* 44 (3), S. 161–166. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181c64d64

Jones, Wallace; Griffiths, Kelly; Barata, Pedro C.; Paller, Channing J. (2020): PSMA Theranostics: Review of the Current Status of PSMA-Targeted Imaging and Radioligand Therapy. In: *Cancers* 12 (6). DOI: 10.3390/cancers12061367

Kahi, Charles J.; Imperiale, Thomas F.; Juliar, Beth E.; Rex, Douglas K. (2009): Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. In: *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 7 (7), 770-5; quiz 711. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.12.030

Kaminski, Michal F.; Regula, Jaroslaw; Kraszewska, Ewa; Polkowski, Marcin; Wojciechowska, Urszula; Didkowska, Joanna et al. (2010): Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. In: *The New England journal of medicine* 362 (19), S. 1795–1803. DOI: 10.1056/NEJMoa0907667

Karajeh, M. A.; Sanders, D. S.; Hurlstone, D. P. (2006): Colonoscopy in elderly people is a safe procedure with a high diagnostic yield: a prospective comparative study of 2000 patients. In: *Endoscopy* 38 (3), S. 226–230. DOI: 10.1055/s-2005-921209

Kasoha, M.; Unger, C.; Solomayer, E. F.; Bohle, R. M.; Zaharia, C.; Khreich, F. et al.

(2017): Prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in breast cancer and its metastases. In: *Clinical & experimental metastasis* 34 (8). DOI: 10.1007/s10585-018-9878-x

Khan, Shakeeb; Ahmed, Jamil; Lim, Michael; Owais, Anwar; McNaught, Clare; Mainprize, Karl et al. (2011): Colonoscopy in the octogenarian population: diagnostic and survival outcomes from a large series of patients. In: *The surgeon : journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland* 9 (4), S. 195–199. DOI: 10.1016/j.surge.2010.09.003

Kiesslich, R.; Bergh, M. von; Hahn, M.; Hermann, G.; Jung, M. (2001): Chromoendoscopy with indigocarmine improves the detection of adenomatous and nonadenomatous lesions in the colon. In: *Endoscopy* 33 (12), S. 1001–1006. DOI: 10.1055/s-2001-18932

Kiesslich, Ralf; Fritsch, Johannes; Holtmann, Martin; Koehler, Heinz H.; Stolte, Manfred; Kanzler, Stephan et al. (2003): Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. In: *Gastroenterology* 124 (4), S. 880–888. DOI: 10.1053/gast.2003.50146

Kinoshita, Y.; Kuratsukuri, K.; Landas, S.; Imaida, K.; Rovito, P. M.; Wang, C. Y.; Haas, G. P. (2006): Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen in Normal and Malignant Human Tissues. In: *World journal of surgery* 30 (4). DOI: 10.1007/s00268-005-0544-5

Klinger, Matthias; Benjamin, Jonathan; Kischel, Roman; Stienen, Sabine; Zugmaier, Gerhard (2016): Harnessing T cells to fight cancer with BiTE<sup>®</sup> antibody constructs--past developments and future directions. In: *Immunological reviews* 270 (1), S. 193–208. DOI: 10.1111/imr.12393

Kozikowski, A. P.; Nan, F.; Conti, P.; Zhang, J.; Ramadan, E.; Bzdega, T. et al. (2001): Design of remarkably simple, yet potent urea-based inhibitors of glutamate carboxypeptidase II (NAALADase). In: *Journal of medicinal chemistry* 44 (3), S. 298–301

Kozikowski, Alan P.; Zhang, Jiazhong; Nan, Fajun; Petukhov, Pavel A.; Grajkowska, Ewa; Wroblewski, Jarda T. et al. (2004): Synthesis of urea-based inhibitors as active site probes of glutamate carboxypeptidase II: efficacy as analgesic agents. In: *Journal of medicinal chemistry* 47 (7), S. 1729–1738. DOI: 10.1021/jm0306226

Kratochwil, Clemens; Giesel, Frederik L.; Eder, Matthias; Afshar-Oromieh, Ali; Benešová, Martina; Mier, Walter et al. (2015): <sup>177</sup>LuLutetium-labelled PSMA ligand-induced remission in a patient with metastatic prostate cancer. In: *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 42 (6), S. 987–988. DOI: 10.1007/s00259-014-2978-1

Kratochwil, Clemens; Giesel, Frederik L.; Stefanova, Melsa; Benešová, Martina; Bronzel, Marcus; Afshar-Oromieh, Ali et al. (2016): PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with <sup>177</sup>Lu-Labeled PSMA-617. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 57 (8), S. 1170–1176. DOI: 10.2967/jnumed.115.171397

Kristiansen, G.; Schlüns, K.; Yongwei, Y.; Denkert, C.; Dietel, M.; Petersen, I. (2003): CD24 is an independent prognostic marker of survival in nonsmall cell lung cancer patients. In: *British journal of cancer* 88 (2), S. 231–236. DOI: 10.1038/sj.bjc.6600702

Kronborg, Ole; Fenger, Claus; Olsen, Jørn; Jørgensen, Ole Dan; Søndergaard, Ole (1996): Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. In: *The Lancet* 348 (9040), S. 1467–1471. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)03430-7

Lanza, Elaine; Yu, Binbing; Murphy, Gwen; Albert, Paul S.; Caan, Bette; Marshall, James R. et al. (2007): The polyp prevention trial continued follow-up study: no effect of a low-fat, high-fiber, high-fruit, and -vegetable diet on adenoma recurrence eight years after randomization. In: *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 16 (9), S. 1745–1752. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-07-0127

Larsson, Susanna C.; Akesson, Agneta; Bergkvist, Leif; Wolk, Alicja (2009): Dietary acrylamide intake and risk of colorectal cancer in a prospective cohort of men. In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 45 (4), S. 513–516. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.12.001

Leaper, M.; Johnston, M. J.; Barclay, M.; Dobbs, B. R.; Frizelle, F. A. (2004): Reasons for failure to diagnose colorectal carcinoma at colonoscopy. In: *Endoscopy* 36 (6), S. 499–503. DOI: 10.1055/s-2004-814399

Liao, Xiaoyun; Lochhead, Paul; Nishihara, Reiko; Morikawa, Teppei; Kuchiba, Aya; Yamauchi, Mai et al. (2012): Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. In: *The New England journal of medicine* 367 (17), S. 1596–1606. DOI: 10.1056/NEJMoa1207756

Lieberman, D. A.; Weiss, D. G. (2001): One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. In: *The New England journal of medicine* 345 (8), S. 555–560. DOI: 10.1056/NEJMoa010328

Lim, Yun Jeong; Hong, Su Jin (2014): What is the best strategy for successful bowel preparation under special conditions? In: *World journal of gastroenterology* 20 (11), S. 2741–2745. DOI: 10.3748/wjg.v20.i11.2741

Lin, Otto S. (2014): Performing colonoscopy in elderly and very elderly patients: Risks, costs and benefits. In: *World journal of gastrointestinal endoscopy* 6 (6), S. 220–226. DOI: 10.4253/wjge.v6.i6.220

Lin, Otto S.; Gerson, Lauren B.; Soon, Maw-Soan; Schembre, Drew B.; Kozarek, Richard A. (2005): Risk of proximal colon neoplasia with distal hyperplastic polyps: a meta-analysis. In: *Archives of internal medicine* 165 (4), S. 382–390. DOI: 10.1001/archinte.165.4.382

Lindor, Noralane M.; Petersen, Gloria M.; Hadley, Donald W.; Kinney, Anita Y.; Miesfeldt, Susan; Lu, Karen H. et al. (2006): Recommendations for the care of individuals with an inherited predisposition to Lynch syndrome: a systematic review. In: *JAMA* 296 (12), S. 1507–1517. DOI: 10.1001/jama.296.12.1507

Lu, Genliang; Maresca, Kevin P.; Hillier, Shawn M.; Zimmerman, Craig N.; Eckelman, William C.; Joyal, John L.; Babich, John W. (2013): Synthesis and SAR of <sup>99m</sup>Tc/Re-labeled small molecule prostate specific membrane antigen inhibitors with novel polar chelates. In: *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 23 (5), S. 1557–1563. DOI: 10.1016/j.bmcl.2012.09.014

Macrae, F. A.; St John, D. J. (1982): Relationship between patterns of bleeding and Hemoccult sensitivity in patients with colorectal cancers or adenomas. In: *Gastroenterology* 82 (5 Pt 1), S. 891–898

Mandel, J. S.; Bond, J. H.; Church, T. R.; Snover, D. C.; Bradley, G. M.; Schuman, L. M.; Ederer, F. (1993): Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. In: *The New England journal of medicine* 328 (19), S. 1365–1371. DOI: 10.1056/NEJM199305133281901

Maresca, K. P.; Hillier, S. M.; Femia, F. J.; Keith, D.; Barone, C.; Joyal, J. L. et al. (2009): A series of halogenated heterodimeric inhibitors of prostate specific membrane antigen (PSMA) as radiolabeled probes for targeting prostate cancer. In: *Journal of medicinal chemistry* 52 (2), S. 347–357. DOI: 10.1021/jm800994j

Martinez-Useros, Javier; Garcia-Foncillas, Jesus (2016): Obesity and colorectal cancer: molecular features of adipose tissue. In: *Journal of translational medicine* 14, S. 21. DOI: 10.1186/s12967-016-0772-5

Matsuda, M.; Ishikawa, E.; Yamamoto, T.; Hatano, K.; Joraku, A.; Iizumi, Y. et al. (2018): Potential use of prostate specific membrane antigen (PSMA) for detecting the tumor neovasculature of brain tumors by PET imaging with <sup>89</sup>Zr-Df-IAB2M anti-PSMA minibody. In: *Journal of neuro-oncology* 138 (3). DOI: 10.1007/s11060-018-2825-5

Mertz, Kirsten D.; Mager, Lukas F.; Wasmer, Marie-Hélène; Thiesler, Thore; Koelzer, Viktor H.; Ruzzante, Giulia et al. (2016): The IL-33/ST2 pathway contributes to intestinal tumorigenesis in humans and mice. In: *Oncoimmunology* 5 (1), e1062966. DOI: 10.1080/2162402X.2015.1062966

Messmann, Helmut; Anthuber, Matthias (Hg.) (2015): *Lehratlas der Koloskopie. Das Referenzwerk zur Untersuchungstechnik und Befundinterpretation ; [+ online-Extras]. 2., aktualisierte Aufl.* Stuttgart: Thieme

Minner, Sarah; Wittmer, Corinna; Graefen, Markus; Salomon, Georg; Steuber, Thomas; Haese, Alexander et al. (2011): High level PSMA expression is associated with early PSA recurrence in surgically treated prostate cancer. In: *The Prostate* 71 (3), S. 281–288. DOI: 10.1002/pros.21241

Mizoue, Tetsuya; Inoue, Manami; Wakai, Kenji; Nagata, Chisato; Shimazu, Taichi; Tsuji, Ichiro et al. (2008): Alcohol drinking and colorectal cancer in Japanese: a pooled

analysis of results from five cohort studies. In: *American journal of epidemiology* 167 (12), S. 1397–1406. DOI: 10.1093/aje/kwn073

Morán, Alberto; Ortega, Paloma; Juan, Carmen de; Fernández-Marcelo, Tamara; Frías, Cristina; Sánchez-Pernaute, Andrés et al. (2010): Differential colorectal carcinogenesis: Molecular basis and clinical relevance. In: *World journal of gastrointestinal oncology* 2 (3), S. 151–158. DOI: 10.4251/wjgo.v2.i3.151

Morgenroth, Agnieszka; Tinkir, Ebru; Vogg, Andreas T. J.; Sankaranarayanan, Ramya Ambur; Baazaoui, Fatima; Mottaghy, Felix M. (2019): Targeting of prostate-specific membrane antigen for radio-ligand therapy of triple-negative breast cancer. In: *Breast Cancer Research : BCR* 21 (1), S. 116. DOI: 10.1186/s13058-019-1205-1

Moritz, V.; Bretthauer, M.; Ruud, H. K.; Glomsaker, T.; Lange, T. de; Sandvei, P. et al. (2012): Withdrawal time as a quality indicator for colonoscopy - a nationwide analysis. In: *Endoscopy* 44 (5), S. 476–481. DOI: 10.1055/s-0032-1306898

Möslein, G.; Schneider, C.; Theilmeier, A.; Erckenbrecht, H.; Normann, S.; Hoffmann, B. et al. (2010): Evaluierung der statistischen Kennwerte verschiedener kommerziell erhältlicher Stuhltests - Ein Quervergleich aus derselben Stuhlprobe in Korrelation zur Koloskopie. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 135 (12), S. 557–562. DOI: 10.1055/s-0030-1247866

Newcomb, P. A.; Norfleet, R. G.; Storer, B. E.; Surawicz, T. S.; Marcus, P. M. (1992): Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. In: *Journal of the National Cancer Institute* 84 (20), S. 1572–1575

Nomura, Natsuko; Pastorino, Sandra; Jiang, Pengfei; Lambert, Gage; Crawford, John R.; Gymnopoulos, Marco et al. (2014): Prostate specific membrane antigen (PSMA)

expression in primary gliomas and breast cancer brain metastases. In: *Cancer Cell International* 14, S. 26. DOI: 10.1186/1475-2867-14-26

Osborne, Joseph R.; Green, David A.; Spratt, Daniel E.; Lyashchenko, Serge; Fareedy, Shoab B.; Robinson, Brian D. et al. (2014): A prospective pilot study of (89)Zr-J591/prostate specific membrane antigen positron emission tomography in men with localized prostate cancer undergoing radical prostatectomy. In: *The Journal of urology* 191 (5), S. 1439–1445. DOI: 10.1016/j.juro.2013.10.041

Pabby, Ajay; Schoen, Robert E.; Weissfeld, Joel L.; Burt, Randall; Kikendall, James W.; Lance, Peter et al. (2005): Analysis of colorectal cancer occurrence during surveillance colonoscopy in the dietary Polyp Prevention Trial. In: *Gastrointestinal endoscopy* 61 (3), S. 385–391

Perner, Sven; Hofer, Matthias D.; Kim, Robert; Shah, Rajal B.; Li, Haojie; Möller, Peter et al. (2007): Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression. In: *Human pathology* 38 (5), S. 696–701. DOI: 10.1016/j.humpath.2006.11.012

Pomper, Martin G.; Musachio, John L.; Zhang, Jiazhong; Scheffel, Ursula; Zhou, Yun; Hilton, John et al. (2002): 11C-MCG: synthesis, uptake selectivity, and primate PET of a probe for glutamate carboxypeptidase II (NAALADase). In: *Molecular imaging* 1 (2), S. 96–101

Pox, Christian P.; Altenhofen, Lutz; Brenner, Hermann; Theilmeier, Arno; Stillfried, Dominik von; Schmiegel, Wolff (2012): Efficacy of a nationwide screening colonoscopy program for colorectal cancer. In: *Gastroenterology* 142 (7), 1460-7.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.03.022

Pox, Christian P.; Aretz, S.; Bischoff, S.; Graeven, Ullrich; Hass, M.; Heußner, P. et al. (2013): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom Version 1.0 – Juni 2013 AWMF-Registernummer: 021/007OL. S3-Guideline Colorectal Cancer Version 1.0. In: *Zeitschrift für Gastroenterologie : offizielles Organ: Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten mit Sektion Gastroenterologische Endoskopie : Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie : Ungarische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie* 51 (8), S. 753–854. DOI: 10.1055/s-0033-1350264

Pozzessere, Chiara; Bassanelli, Maria; Ceribelli, Anna; Rasul, Sazan; Li, Shuren; Prior, John O.; Cicone, Francesco (2019): Renal Cell Carcinoma: the Oncologist Asks, Can PSMA PET/CT Answer? In: *Current urology reports* 20 (11), S. 68. DOI: 10.1007/s11934-019-0938-9

Prinz, Christian (2012): Basiswissen Innere Medizin. Berlin: Springer (Springer-Lehrbuch). Online verfügbar unter <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-12377-1>

Rahmi, Gabriel; Lecomte, Thierry; Malka, David; Maniere, Thibault; Le Rhun, Marc; Guimbaud, Rosine et al. (2015): Impact of chromoscopy on adenoma detection in patients with Lynch syndrome: a prospective, multicenter, blinded, tandem colonoscopy study. In: *The American journal of gastroenterology* 110 (2), S. 288–298. DOI: 10.1038/ajg.2014.423

Remmele, Wolfgang; Stolte, Manfred; Rüschoff, Josef (Hg.) (2013): Verdauungstrakt und Peritoneum. 3., neubearb. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer (Pathologie, H. H. Kreipe : W. Remmele. Begr. von W. Remmele ; 0)

Rex, Douglas K.; Adler, Samuel N.; Aisenberg, James; Burch, Wilmot C.; Carretero, Cristina; Chowers, Yehuda et al. (2015): Accuracy of capsule colonoscopy in detecting colorectal polyps in a screening population. In: *Gastroenterology* 148 (5), 948-957.e2.

DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.025

Riemann, Jürgen F.; Adam, Birgit (Hg.) (2008): Gastroenterologie. Das Referenzwerk für Klinik und Praxis. Stuttgart: Thieme

Riener, Marc-Oliver; Thiesler, Thore; Hellerbrand, Claus; Amann, Thomas; Cathomas, Gieri; Fritzsche, Florian Rudolph et al. (2014): Loss of anterior gradient-2 expression is an independent prognostic factor in colorectal carcinomas. In: *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 50 (10), S. 1722–1730. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.04.012

Robertson, Douglas J.; Greenberg, E. Robert; Beach, Michael; Sandler, Robert S.; Ahnen, Dennis; Haile, Robert W. et al. (2005): Colorectal cancer in patients under close colonoscopic surveillance. In: *Gastroenterology* 129 (1), S. 34–41

Rothwell, Peter M.; Fowkes, F. Gerald R.; Belch, Jill F. F.; Ogawa, Hisao; Warlow, Charles P.; Meade, Tom W. (2011): Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. In: *The Lancet* 377 (9759), S. 31–41. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)62110-1

S3-Leitlinie kolorektales Karzinom. Langversion 2.0 - November 2017 - AWMF-Registernummer: 021/007OL (2017). Stuttgart: Thieme (Zeitschrift für Gastroenterologie, 55. Jahrgang, 12 (Dezember 2017))

Saffar, Hiva; Noohi, Maryam; Tavangar, Seyed Mohammad; Saffar, Hana; Azimi, Sima (2018): Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) in Brain Glioma and its Correlation with Tumor Grade. In: *Iranian Journal of Pathology* 13 (1), S. 45–53

Sansbury, Leah B.; Wanke, Kay; Albert, Paul S.; Kahle, Lisa; Schatzkin, Arthur; Lanza, Elaine (2009): The effect of strict adherence to a high-fiber, high-fruit and -vegetable, and low-fat eating pattern on adenoma recurrence. In: *American journal of epidemiology* 170 (5), S. 576–584. DOI: 10.1093/aje/kwp169

Sawhney, Mandeep S.; Farrar, William D.; Gudiseva, Srivani; Nelson, Douglas B.; Lederle, Frank A.; Rector, Thomas S.; Bond, John H. (2006): Microsatellite instability in interval colon cancers. In: *Gastroenterology* 131 (6), S. 1700–1705. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.10.022

Schlenkhoff, Carl Diedrich; Gaertner, Florian; Essler, Markus; Schmidt, Matthias; Ahmadzadehfar, Hojjat (2016): Positive Influence of 177Lu PSMA-617 Therapy on Bone Marrow Depression Caused by Metastatic Prostate Cancer. In: *Clinical nuclear medicine* 41 (6), S. 478–480. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001195

Schmidt, Lars Henning; Heitkötter, Birthe; Schulze, Arik B.; Schliemann, Christoph; Steinestel, Konrad; Trautmann, Marcel et al. (2017): Prostate specific membrane antigen (PSMA) expression in non-small cell lung cancer. In: *PloS one* 12 (10). DOI: 10.1371/journal.pone.0186280

Schreuders, Eline H.; Ruco, Arlinda; Rabeneck, Linda; Schoen, Robert E.; Sung, Joseph J. Y.; Young, Graeme P.; Kuipers, Ernst J. (2015): Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. In: *Gut* 64 (10), S. 1637–1649. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-309086

Schumpelick, Volker; Bleese, Niels; Mommsen, Ulrich (2010): *Kurzlehrbuch Chirurgie*. 8., vollst. überarb. und erw. Aufl. Stuttgart: Thieme

Schuster, David M.; Taleghani, Pooneh A.; Nieh, Peter T.; Master, Viraj A.; Amzat, Rianot; Savir-Baruch, Bitai et al. (2013): Characterization of primary prostate carcinoma

by anti-1-amino-2-18F -fluorocyclobutane-1-carboxylic acid (anti-3-18F FACBC) uptake. In: *American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 3 (1), S. 85–96

Selby, J. V.; Friedman, G. D.; Quesenberry, C. P.; Weiss, N. S. (1992): A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. In: *The New England journal of medicine* 326 (10), S. 653–657. DOI: 10.1056/NEJM199203053261001

Sieg, A.; Hachmoeller-Eisenbach, U.; Eisenbach, T. (2001): Prospective evaluation of complications in outpatient GI endoscopy: a survey among German gastroenterologists. In: *Gastrointestinal endoscopy* 53 (6), S. 620–627

Silver, D. A.; Pellicer, I.; Fair, W. R.; Heston, W. D.; Cordon-Cardo, C. (1997): Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. In: *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 3 (1), S. 81–85

Simmons, D. L.; Satterthwaite, A. B.; Tenen, D. G.; Seed, B. (1992): Molecular cloning of a cDNA encoding CD34, a sialomucin of human hematopoietic stem cells. In: *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 148 (1), S. 267–271

Singh, Harminder; Nugent, Zoann; Mahmud, Salaheddin M.; Demers, Alain A.; Bernstein, Charles N. (2010): Predictors of colorectal cancer after negative colonoscopy: a population-based study. In: *The American journal of gastroenterology* 105 (3), 663-73; quiz 674. DOI: 10.1038/ajg.2009.650

Soydal, Cigdem; Ozkan, Elgin; Akyurek, Serap; Kucuk, Nuriye Ozlem (2016): Marked Response to 177Lu Prostate-Specific Membrane Antigen Treatment in Patient With Metastatic Prostate Cancer. In: *Clinical nuclear medicine* 41 (2), S. 159–160. DOI:

10.1097/RLU.0000000000001058

Spada, Cristiano; Hassan, Cesare; Barbaro, Brunella; Iafrate, Franco; Cesaro, Paola; Petruzzello, Lucio et al. (2015): Colon capsule versus CT colonography in patients with incomplete colonoscopy: a prospective, comparative trial. In: *Gut* 64 (2), S. 272–281. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306550

Spada, Cristiano; Hassan, Cesare; Munoz-Navas, Miguel; Neuhaus, Horst; Deviere, Jacques; Fockens, Paul et al. (2011): Second-generation colon capsule endoscopy compared with colonoscopy. In: *Gastrointestinal endoscopy* 74 (3), 581-589.e1. DOI: 10.1016/j.gie.2011.03.1125

Spada, Cristiano; Stoker, Jaap; Alarcon, Onofre; Barbaro, Federico; Bellini, Davide; Bretthauer, Michael et al. (2014): Clinical indications for computed tomographic colonography: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Guideline. In: *Endoscopy* 46 (10), S. 897–915. DOI: 10.1055/s-0034-1378092

Spatz, Sophia; Tolkach, Yuri; Jung, Klaus; Stephan, Carsten; Busch, Jonas; Ralla, Bernhard et al. (2018): Comprehensive Evaluation of Prostate Specific Membrane Antigen Expression in the Vasculature of Renal Tumors: Implications for Imaging Studies and Prognostic Role. In: *The Journal of urology* 199 (2), S. 370–377. DOI: 10.1016/j.juro.2017.08.079

Tagore, Kuldeep S.; Lawson, Michael J.; Yucaitis, Joy A.; Gage, Rhonda; Orr, Tashia; Shuber, Anthony P.; Ross, Michael E. (2003): Sensitivity and specificity of a stool DNA multitarget assay panel for the detection of advanced colorectal neoplasia. In: *Clinical colorectal cancer* 3 (1), S. 47–53. DOI: 10.3816/CCC.2003.n.011

Tanjore Ramanathan, Jayendrakishore; Lehtipuro, Suvi; Sihto, Harri; Tóvári, József; Reiniger, Lilla; Téglási, Vanda et al. (2020): Prostate-specific membrane antigen expression in the vasculature of primary lung carcinomas associates with faster metastatic dissemination to the brain. In: *Journal of cellular and molecular medicine* 24 (12), S. 6916–6927. DOI: 10.1111/jcmm.15350

Tiffany, C. W.; Lapidus, R. G.; Merion, A.; Calvin, D. C.; Slusher, B. S. (1999): Characterization of the enzymatic activity of PSM: comparison with brain NAALADase. In: *The Prostate* 39 (1), S. 28–35

Tolkach, Yuri; Gevensleben, Heidrun; Bundschuh, Ralph; Koyun, Aydan; Huber, Daniela; Kehrer, Christina et al. (2018): Prostate-specific membrane antigen in breast cancer: a comprehensive evaluation of expression and a case report of radionuclide therapy. In: *Breast cancer research and treatment* 169 (3), S. 447–455. DOI: 10.1007/s10549-018-4717-y

Traverso, Giovanni; Shuber, Anthony; Levin, Bernard; Johnson, Constance; Olsson, Louise; Schoetz, David J. et al. (2002): Detection of APC mutations in fecal DNA from patients with colorectal tumors. In: *The New England journal of medicine* 346 (5), S. 311–320. DOI: 10.1056/NEJMoa012294

Travis, Anne C.; Pievsky, Daniel; Saltzman, John R. (2012): Endoscopy in the elderly. In: *The American journal of gastroenterology* 107 (10), 1495-501; quiz 1494, 1502. DOI: 10.1038/ajg.2012.246

Troyer, J. K.; Beckett, M. L.; Wright, G. L. (1995): Detection and characterization of the prostate-specific membrane antigen (PSMA) in tissue extracts and body fluids. In: *International journal of cancer* 62 (5), S. 552–558

Troyer, J. K.; Beckett, M. L.; Wright, G. L. (1997): Location of prostate-specific membrane antigen in the LNCaP prostate carcinoma cell line. In: *The Prostate* 30 (4), S. 232–242

Tsuda, S.; Veress, B.; Tóth, E.; Fork, F-T (2002): Flat and depressed colorectal tumours in a southern Swedish population: a prospective chromoendoscopic and histopathological study. In: *Gut* 51 (4), S. 550–555

Vallabhajosula, Shankar; Kuji, Ichei; Hamacher, Klaus A.; Konishi, Shota; Kostakoglu, Lale; Kothari, Paresh A. et al. (2005): Pharmacokinetics and biodistribution of <sup>111</sup>In- and <sup>177</sup>Lu-labeled J591 antibody specific for prostate-specific membrane antigen: prediction of <sup>90</sup>Y-J591 radiation dosimetry based on <sup>111</sup>In or <sup>177</sup>Lu? In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 46 (4), S. 634–641

Vallabhajosula, Shankar; Nikolopoulou, Anastasia; Babich, John W.; Osborne, Joseph R.; Tagawa, Scott T.; Lipai, Irina et al. (2014): <sup>99m</sup>Tc-labeled small-molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen: pharmacokinetics and biodistribution studies in healthy subjects and patients with metastatic prostate cancer. In: *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine* 55 (11), S. 1791–1798. DOI: 10.2967/jnumed.114.140426

van Rossum, Leo G.; van Rijn, Anne F.; Laheij, Robert J.; van Oijen, Martijn G.; Fockens, Paul; van Krieken, Han H. et al. (2008): Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. In: *Gastroenterology* 135 (1), S. 82–90. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.03.040

van Rossum, Leo G. M.; van Rijn, Anne F.; Verbeek, Andre L. M.; van Oijen, Martijn G. H.; Laheij, Robert J. F.; Fockens, Paul et al. (2011): Colorectal cancer screening comparing no screening, immunochemical and guaiac fecal occult blood tests: a cost-effectiveness analysis. In: *International journal of cancer* 128 (8), S. 1908–1917. DOI:

10.1002/ijc.25530

Wakai, Kenji; Hirose, Kaoru; Matsuo, Keitaro; Ito, Hidemi; Kuriki, Kiyonori; Suzuki, Takeshi et al. (2006): Dietary risk factors for colon and rectal cancers: a comparative case-control study. In: *Journal of epidemiology* 16 (3), S. 125–135

Wang, Hai-long; Wang, Shao-shan; Song, Wen-hui; Pan, Yi; Yu, Hai-peng; Si, Tong-guo et al. (2015): Expression of prostate-specific membrane antigen in lung cancer cells and tumor neovasculature endothelial cells and its clinical significance. In: *PloS one* 10 (5), e0125924. DOI: 10.1371/journal.pone.0125924

Webendörfer, S.; Messerer, P.; Eberle, F.; Zober, A. (2004): Darmkrebs-Vorsorge im Betrieb. Eine Initiative sekundärer Prävention in der BASF Aktiengesellschaft. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 129 (6), S. 239–243. DOI: 10.1055/s-2004-817998

Wei, Esther K.; Giovannucci, Edward; Wu, Kana; Rosner, Bernard; Fuchs, Charles S.; Willett, Walter C.; Colditz, Graham A. (2004): COMPARISON OF RISK FACTORS FOR COLON AND RECTAL CANCER. In: *International journal of cancer. Journal international du cancer* 108 (3), S. 433–442. DOI: 10.1002/ijc.11540

Weingarten, M. A.; Zalmanovici, A.; Yaphe, J. (2008): Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps. In: *The Cochrane database of systematic reviews* (1), CD003548. DOI: 10.1002/14651858.CD003548.pub4

Wernicke, A. G.; Varma, S.; Greenwood, E. A.; Christos, P. J.; Chao, K. S.; Liu, H. et al. (2014): Prostate-specific membrane antigen expression in tumor-associated vasculature of breast cancers. In: *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica* 122 (6). DOI: 10.1111/apm.12195

Wernicke, A. Gabriella; Edgar, Mark A.; Lavi, Ehud; Liu, He; Salerno, Pamela; Bander, Neil H.; Gutin, Philip H. (2011): Prostate-specific membrane antigen as a potential novel vascular target for treatment of glioblastoma multiforme. In: *Archives of pathology & laboratory medicine* 135 (11), S. 1486–1489. DOI: 10.5858/arpa.2010-0740-OA

Wernicke, Alla G.; Kim, Sae; Liu, He; Bander, Neil H.; Pirog, Edyta C. (2017): Prostate-specific Membrane Antigen (PSMA) Expression in the Neovasculature of Gynecologic Malignancies: Implications for PSMA-targeted Therapy. In: *Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM* 25 (4), S. 271–276. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000297

Whitlock, Evelyn P.; Lin, Jennifer S.; Liles, Elizabeth; Beil, Tracy L.; Fu, Rongwei (2008): Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. In: *Annals of internal medicine* 149 (9), S. 638–658

Wilkinson, Simon; Chodak, Gerald (2004): The role of 111indium-capromab pendetide imaging for assessing biochemical failure after radical prostatectomy. In: *The Journal of urology* 172 (1), S. 133–136. DOI: 10.1097/01.ju.0000132138.02846.08

Winawer, S. J.; Flehinger, B. J.; Schottenfeld, D.; Miller, D. G. (1993): Screening for colorectal cancer with fecal occult blood testing and sigmoidoscopy. In: *Journal of the National Cancer Institute* 85 (16), S. 1311–1318

Wittekind, Christian (2020): TNM Atlas. Ein illustrierter Leitfaden zur TNM/pTNM-Klassifikation maligner Tumoren. 7. Auflage

Yamamoto, Hiroyuki; Imai, Kohzoh (2015): Microsatellite instability: an update. In: *Archives of toxicology* 89 (6), S. 899–921. DOI: 10.1007/s00204-015-1474-0

Yao, Veronica; Berkman, Clifford E.; Choi, Joseph K.; O'Keefe, Denise S.; Bacich, Dean J. (2010): 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. In: *The Prostate* 70 (3), S. 305–316. DOI: 10.1002/pros.21065

Zhu, Ming Ming; Xu, Xi Tao; Nie, Fang; Tong, Jin Lu; Xiao, Shu Dong; Ran, Zhi Hua (2010): Comparison of immunochemical and guaiac-based fecal occult blood test in screening and surveillance for advanced colorectal neoplasms: a meta-analysis. In: *Journal of digestive diseases* 11 (3), S. 148–160. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2010.00430.x

## **9. Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Glen Kristiansen für die Möglichkeit am Institut für Pathologie der Uniklinik Bonn meine Doktorarbeit zu absolvieren. Einen großen Dank richte ich auch an die Arbeitsgruppe am Institut für Pathologie des Kantonspitals Liestal in der Schweiz, die uns ihre Präparate zur Verfügung gestellt haben.

Zudem möchte ich Herrn Thore Thiesler für seine große Unterstützung danken. Bedanken möchte ich mich außerdem bei den technischen Assistenten des Instituts, die die Schnittpräparate angefertigt und gefärbt haben.

Zum Schluss bedanke ich mich bei meiner Familie für die Unterstützung und Geduld.