

**Universität Ulm**  
**Abteilung Nuklearmedizin**  
**Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. S. N. Reske**

**Stellenwert**  
**der  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET/CT Untersuchung**  
**in der Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms**

**Dissertation**  
**zur Erlangung des Doktorgrades**  
**der Medizin**  
**der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm**  
**von**  
**Frank Arne Wollenweber**

**aus Wiesbaden**  
**2005**

**Amtierender Dekan: Prof. Dr. K. Debatin**

**1.Berichterstatter: Prof. Dr. SN Reske**

**2.Berichterstatter:PD. Dr. H-W Gottfried**

**Tag der Promotion: 12.05.06**

## Inhaltsverzeichnis:

Inhaltsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	5
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>6</b>
1.1 Das Prostatakarzinom.....	6
1.1.1 Epidemiologie.....	6
1.1.2 Ätiologie und Pathogenese.....	7
1.1.3 Histologie.....	9
1.1.4 Klassifikationen.....	10
1.1.5 Metastasierungsverhalten.....	10
1.1.6 Primärdiagnostik.....	12
1.2 Tumorprogression nach definitiver Therapie.....	14
1.2.1 Der PSA-Wert in der Rezidivdiagnostik.....	15
1.2.2 Postoperative Diagnostik und Nachsorge.....	15
1.2.3 Wertigkeit konventioneller Bildgebung nach Primärtherapie.....	17
1.3 Therapie und Prognose.....	19
1.4 Fragestellung der Studie.....	22
<b>2 Material und Methodik.....</b>	<b>23</b>
2.1 Studiendesign.....	23
2.2 Patientenkollektiv.....	25
2.3 Erfasste Variablen.....	26
2.4 Untersuchungsablauf.....	28
2.5 Definition der Schnittbildebene.....	30
2.6 Auswertung.....	32
2.7 Statistische Analyse.....	32
2.8 Strahlenexposition.....	32
2.9 Radiochemische Synthese $^{11}\text{C}$ -Cholin.....	33
2.10 Aufbau und Funktion des PET/CT-Scanners.....	34
2.10.1 Die PET-Komponente.....	35
2.10.2 Die CT-Komponente.....	36

<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>37</b>
3.1 Charakteristik des Patientenkollektivs.....	37
3.2 Histologische Befunde.....	44
3.3 Serum PSA-Wert Verlauf.....	47
3.4 Befunde der <sup>11</sup> C-Cholin PET/CT Untersuchungen.....	50
3.5 Bildbeispiele.....	51
3.6 Vergleich der PET/CT Befunde mit dem PSA-Wert Verlauf.....	56
3.7 Vergleich der Ergebnisse der PET/CT Untersuchung mit SUV-Messungen.....	60
3.8 Vergleich der PET/CT Befunde mit Befunden konventioneller bildgebender Verfahren.....	64
3.9 Anatomische Verteilung detektierter Lymphknoten.....	66
3.10 Histologisch verifizierte Befunde.....	69
3.11 Einfluss antihormoneller Therapie auf die Sensitivität der PET/CT-Befunde.....	70
<b>4 Diskussion</b> .....	<b>72</b>
<b>5 Zusammenfassung</b> .....	<b>84</b>
<b>6 Literaturverzeichnis</b> .....	<b>86</b>
<b>7 Anhang</b> .....	<b>93</b>
<b>8 Danksagung</b> .....	<b>100</b>

### **Abkürzungsverzeichnis:**

ATP	Adenosintriphosphat
CT	Computer Tomographie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DMAE	Dimethylaminoethanol
DRE	Digital Rectal Examination
FDG	Fluoro-2-Desoxyglukose
HGPIN	high-grade prostatic intraepithelial neoplasia
IGF	Insulin-like Growth Factor
LAE	Lymphadenektomie
LHRH	Luteinotrope Hormone Releasing Hormone
LK	Lymphknoten
LOKALREZ.	Lokalrezidiv
MR	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl
PCA	Prostata-Karzinom
PET	Positronen Emissions Tomographie
PSA	Prostate specific antigen
ROI	Region Of Interest
RPX	Radikale Prostatovesikulektomie
SLN	Sentinel Lymph Node
SUV	Standardized Uptake Value
SZINTI	Szintigraphie
TRUS	Transrektaler Ultraschall
UICC	International Union Against Cancer
US	Ultraschall
Z.n.	Zustand nach

# 1. Einleitung

## 1.1. Das Prostatakarzinom

### 1.1.1 Epidemiologie

In der Häufigkeit neu diagnostizierter Malignome liegt das Prostatakarzinom (PCA) auf Platz sechs. In der männlichen Bevölkerung stellt es die dritthäufigste maligne Neoplasie dar. Bei Männern in Europa, Nordamerika und einigen Teilen von Afrika, ist es die häufigste maligne Tumorentität. Im Jahr 2000 lag die Zahl der Neuerkrankungen bei 513.000.

Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 72-74 Jahren, Erkrankungen vor dem 50. Lebensjahr kommen in weniger als 0,1 % der Fälle vor und stellen somit eine Rarität dar [24].

In Deutschland werden 31.500 Prostatakarzinome pro Jahr diagnostiziert. Das Prostatakarzinom liegt auf Platz drei der Krebstodesstatistik in Deutschland und ist mit 18,7 % der malignen Neoplasien das häufigste Malignom des Mannes; Im Jahr 2001 waren 400 der 11 500 Prostatakrebstoten jünger als 60 Jahre [33].

Die Inzidenz des Prostatakarzinoms steigt in Deutschland seit dem Ende der 80er Jahre kontinuierlich steil an, die Sterberate zeigt jedoch nur einen geringen Anstieg. Dies ist unter anderem auf die längere Lebenserwartung und die sensitiveren Möglichkeiten in der konventionellen, urologischen und labortechnischen Diagnostik zurückzuführen [52, 53, 68].

Autopsie Studien weisen eine große Anzahl an nur histologisch nachweisbaren, latenten Prostatakarzinomen auf, welche mit dem Alter signifikant steigen: In einer Studie an 600 Männern in Detroit (Michigan, USA), lag die Rate latenter Prostatakarzinome bei Männern im Alter von 30-40 Jahren bei 30 %, bei Männern in der 5. Lebensdekade bei 50 % und bei Patienten über 85 Jahren bei 75% [zit. bei 24].

In einer anderen Studie an 162 Männern in der kaukasischen europäischen Bevölkerung war die Prävalenz eines latenten PCA geringer mit in der 6ten, 7ten und 8ten, Dekade des Lebens 23,8 %, 31,7 % und 33,3 %; die Prävalenz der hochgradigen intraepidermalen Neoplasie ( high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN)) lag in der 8ten Dekade bei 48 % [57].

Weltweit existieren große Schwankungen in der Prostatakarzinomhäufigkeit, abhängig von Rasse und geographischer Verteilung: Während die Inzidenzen in den Bevölkerungen von

Nordamerika und Skandinavien hoch sind (am höchsten bei Afro-Amerikanern mit 137/100.000/Jahr), ist die Anzahl der Neuerkrankungen, bezogen auf die Gesamtbevölkerung, in Asien mit 1.9/100.000/Jahr deutlich niedriger. Das höchste Risiko an einem Prostatakarzinom zu sterben, besteht in der Bevölkerung der USA und bei Männern in Nordwesteuropa (Mortalitätsrate 10-35/100.000). Farbige Amerikaner weisen eine höhere Inzidenzrate als weiße Amerikaner auf. Dagegen sind die für den asiatischen Raum in der Literatur angegebenen Mortalitätsraten niedriger (1-5/100.000) [21].

### **1.1.2 Ätiologie und Pathogenese**

Ätiologie und kausale Pathogenese sind weiterhin Gegenstand der Forschung. Es ist anzunehmen, daß ein Zusammenspiel zwischen endogenen und exogenen Faktoren zur Entstehung des PCA führt.

#### Exogene Faktoren:

Die epidemiologischen Daten (Abschnitt I.1.1.) der geographischen Inzidenzunterschiede sprechen für ein Mitwirken von exogenen Faktoren in der Pathogenese.

1. Ernährungsgewohnheiten nehmen einen Einfluß auf die Inzidenz des Prostatakarzinoms. Ein Hinweis dafür liefert die deskriptive Epidemiologie, da sich die Inzidenzraten von Immigranten, welche aus Niedrigrisikogebieten in Hochrisikogebiete einwandern, nach einer Latenzzeit von 25 Jahren denen der Bewohner von Hochrisikogebieten annähern [22]. In einer Übersichtsarbeit von Willis et al. wurde 2003 aufgezeigt, dass unterschiedliche Inhaltstoffe der Nahrung einen Effekt auf die Karzinomzellproliferation und Differenzierung haben: So wird ein vor der PCA- Entstehung schützender Effekt, antioxidativen Stoffen wie z.B. Carotinoiden und Retinoiden (Vitamin A) zugesprochen. Ein hoher Nahrungsgehalt an gesättigten Fettsäuren dagegen, erhöht das Risiko an einem PCA zu erkranken [69].
2. Weitere mögliche Risikofaktoren sind erhöhte Konzentrationen von Zink, Selen und Cadmium, jedoch liegen diesbezüglich noch keine eindeutigen Studienergebnisse vor [31].

## Endogene Faktoren

Die epidemiologischen Daten (s.Absch.I.1.1) der unterschiedlichen Inzidenzen in verschiedenen Rassen sprechen für endogene und genetische Faktoren:

1. Der größte endogene Risikofaktor in der Entwicklung eines PCA ist das Alter(s.Absch.I.1.1) [3,31].
2. Familienuntersuchungen in den USA und Kanada haben gezeigt, daß etwa 10-15 % der an Prostatakarzinom erkrankten Personen mindestens einen erstgradigen Verwandten mit der gleichen Erkrankung haben. Erstgradige Verwandte einer am PCA erkrankten Person haben ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko selbst ein PCA zu entwickeln. Das individuelle Risiko, ein PCA zu entwickeln, steigt mit der Anzahl der am PCA erkrankten Verwandten, und mit sinkendem Alter der Verwandten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung [68]. Paiss et al. zeigten in Deutschland eine genetische Heterogenität auf und belegten, daß in Deutschland weniger als 10 % hereditäre Formen des PCA vorkommen. Laut Paiss liegt der Anteil von Familien mit 5 erkrankten Verwandten bei nur 2 % [45].
3. Sowohl physiologische Kenntnisse über die Hormonabhängigkeit des Prostatakarzinoms als auch tierexperimentelle Studien weisen auf eine enge Korrelation zwischen der Entwicklung eines Prostatakarzinoms und der Höhe des Androgenspiegels hin. Epidemiologische Studien ergeben diesbezüglich jedoch widersprüchliche Ergebnisse[41].
4. Eine Rolle bei der Entstehung des PCA scheint außerdem die Serumkonzentration des Wachstumshormons „Insulin like Growth Factor“ (IGF) zu spielen: Der Serumspiegel des IGF weist große individuelle Schwankungen auf und läßt sich mit der Häufigkeit der Entstehung eines PCA korrelieren. Stattin et al. konnten in einer prospektiven Studie zeigen, daß das relative Risiko, ein PCA zu entwickeln, bei Personen mit hohem Serumspiegel von IGF gegenüber Personen mit niedrigen Serumwerten von IGF 4,3 beträgt [63].
5. In der Literatur werden als weitere mögliche Risikofaktoren in der Entstehung des Prostatakarzinoms Nikotinabusus, Alkoholabusus, Vasektomie und der Mangel an

physiologischer Aktivität diskutiert. Für diese Faktoren fehlen jedoch signifikante Studienergebnisse[31].

### 1.1.3 Histologie

Prostatamalignome sind in 98 % der Fälle epithelialen Ursprungs, jedoch kommen auch ungewöhnliche Tumore, wie das Rhabdomyosarkom und das neuroendokrine Karzinom vor [21]. Erwähnenswert sind weiterhin sekundäre Tumore, welche ihren Ursprung in der Blasenschleimhaut haben und in die Prostata infiltrieren.

Die häufigste Tumorform unter den epithelialen Karzinomen ist das gewöhnliche Adenokarzinom, welches sich weiter in uniform (glandulär, kribriform, trabekulär) oder pluriform differenzieren läßt. Während normale Drüsen durch eine zweischichtige säulenartige Epithelschicht ausgekleidet sind, haben maligne Drüsen ein einschichtiges kubisches Epithel und die Basalmembran läßt sich, anders als bei HGPIN-Herden und der BPH, nicht mehr nachweisen.

Etwa 60 % der Prostatakarzinome sind in den dorsolateralen, peripheren Anteilen des Organs lokalisiert, bis zu 40 % in der Transitorialzone und nur ca. 20 % in der zentralen Zone. Die differentialdiagnostisch wichtige benigne prostatistische Hyperplasie (BPH) tritt dagegen fast ausschließlich im zentralen Anteil der Prostata auf (Abbildung 1) [2, 3, 29].

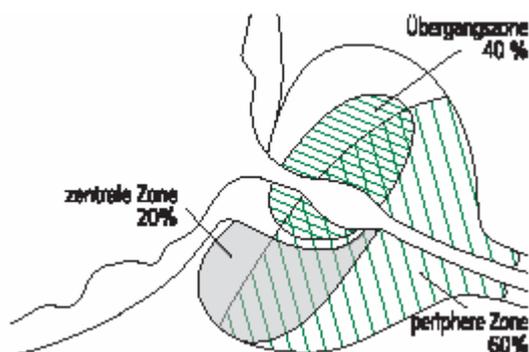


Abb. 1: Lokalisation des Prostatakarzinomes [29; S.298]

### **1.1.4 Klassifikationen**

Eine wichtige Rolle für die Prognose, sowohl zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als auch nach definitiver Therapie, spielen Infiltrations- und Differenzierungsgrad.

Adenokarzinome zeigen große Unterschiede in Struktur und Zytologie und dementsprechend auch unterschiedliches biologisches Verhalten. Zur Erfassung dieser Unterschiede wurden wenigstens 30 unterschiedliche Gradingssysteme publiziert.

Entsprechend der organspezifischen Tumordokumentation der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren, kann wahlweise das Gradingssystem der WHO, das des „Pathologisch-urologischen Arbeitskreises PCA“ oder das der „Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology“ empfohlene Gleason-System verwendet werden.

Das chirurgische Resektionsausmaß wird durch den „R-Status“ angegeben.

Im Kapitel VI.1 (Anhang) sind die TNM-Klassifikation (UICC 2002), Grading-System, Gleason-Score und R-Status aufgelistet.

### **1.1.5 Metastasierungsverhalten**

Die Art und Häufigkeit der Metastasierung ist abhängig vom histologischen Differenzierungsgrad und Stadium des PCA. Autopsie-Studien zeigen beim metastasierten PCA eine Beteiligung von Knochen und Lymphknoten (LK) in 70 %, von Lungengewebe in 46 % und von Weichteilgewebe in 40 % [21].

Die Metastasierung erfolgt per continuitatem in die vesiculae seminales, in die Blase oder seltener, aufgrund der Denonvillschen Faszie als anatomische Barriere, in das Rectum [28].

Lymphogen werden vor allem die Lymphknotenstationen entlang der iliakalen Gefäße, die obturatorischen und die präsakralen Lymphknoten befallen. Jedoch können auch pathologische LK in entfernteren Lokalisationen, wie beispielsweise entlang der Aorta oder in der Klavikularegion auftreten.

Für die Befallswahrscheinlichkeiten der pelvinen und paraaortalen Lymphknoten in Abhängigkeit des Primärtumorbefalls, von Grading und Gleason-Score gelten bisher die Partin-Tabellen: Das nicht-regionäre pathologische Lymphknotenbefallsmuster nimmt mit dem Fortschreiten der Erkrankung zu [8, 47].

Regionär metastasiert das PCA entlang der physiologischen Lymphabflussbahnen, welche im Folgenden beschrieben werden:

Die initialen Lymphgefäße der Prostata bilden ein perilobuläres Geflecht. Größere Gefäße überqueren die Prostata in alle Richtungen, anastomosieren miteinander und bilden ein breitmaschiges Geflecht, welches sich aus perilobulären Gefäßen der Prostata, aus Lymphgefäßen der Pars prostatica urethrae und aus denen des Ductus ejaculatorii zusammensetzt (Plexus periprostaticus). Aus diesem Geflecht nimmt der eigentliche Lymphabstrom seinen Ursprung:

Die efferenten Lymphgefäße des Lobus posterior verlassen die Prostata an ihrer Hinterfläche und bilden drei Abflusswege:

1. Der laterale Weg vereinigt sich mit den efferenten Abflusswegen des Endstückes des Ductus deferens und der Samenblase. Er steigt am medialen Samenblasenrand auf, unterkreuzt den Ureter und verläuft entlang der A. vesicalis superior zu den mittleren und oberen Lymphabflussbahnen der Lnn. iliaci externi intermedii.
2. Der laterodorsale Weg folgt der A. prostatica und mündet in die Lnn. iliaci interni.
3. Der dorsale Weg erreicht entlang dem Lig. sacroprostaticum die Lnn. sacrales laterales und promotorii.

Die efferenten Lymphgefäße des Lobus anterior verlaufen in zwei Richtungen:

1. Die Mehrzahl der Lymphgefäße verlässt das Organ an der Vorderfläche, steigt im Spatium prävesicale auf und mündet in die Lnn iliaci externi intermedii und mediales.
2. Einige an der Hinterfläche der Prostata heraustretende Vorderlappengefäße begleiten die A. pudenda interna und münden in die Lnn. gluteae inferiores.

Die Lymphgefäße der Prostata anastomosieren mit denjenigen der Nachbarorgane Harnblase, Rektum und Samenblase. Besonders wichtig sind die Verbindungen mit den rektalen Lymphgefäßen, da auf diesem Weg eine Drainage zu den pararektalen Knoten erfolgen kann.

Die folgende Abbildung 2 stellt die wichtigsten Lymphabflusswege der Prostata graphisch dar.

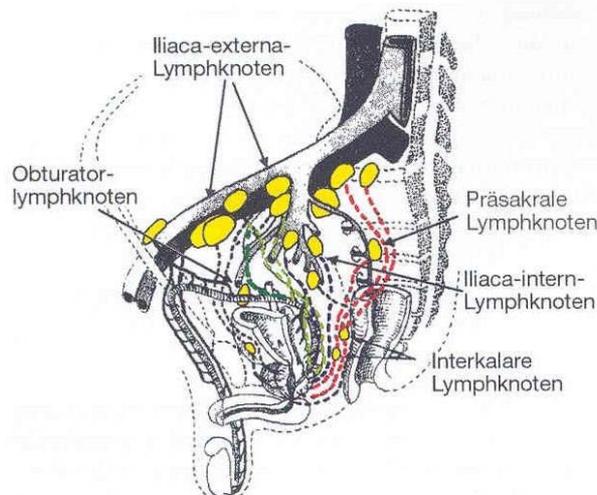


Abb. 2: Lymphabflusswege der Prostata [21; S.13]

Die bevorzugten hämatogenen Metastasenlokalisationen sind die Knochen, wobei typischerweise osteoblastische Metastasen gebildet werden. Prädilektionsstelle für Knochenmetastasen sind das Beckenskelett und die Wirbelsäule, welche in 34 % beim metastasierten PCA betroffen ist. Fast jede zweite Wirbelsäulenmetastase ist lumbal lokalisiert, weitere Knochenmetastasen finden sich zu je 11 % im Becken und Rippen und zu 5 % im Femur [21].

Im Falle einer hämatogenen Weichteilmetastasierung befällt das PCA in jedem zweiten Fall die Lunge in jedem dritten die Leber [22].

### 1.1.6 Primärdiagnostik

Die Diagnostik des PCA ergibt sich häufig bei Allgemeinuntersuchungen, im Rahmen der Krebsvorsorgeuntersuchungen durch die digitale rektale Untersuchung (DRE), oder bei der Abklärung von unspezifischen Symptomen. Hinweise auf ein fortgeschrittenes Malignom sind Knochenschmerzen, Gewichtsverlust, Fieber, Anämie oder pathologische Laborbefunde.

Spezifische Symptome für ein PCA existieren nicht. Urologische Symptome wie blutiger Urin treten erst in fortgeschrittenen Stadien des PCA auf und geben lediglich Hinweise zur weiteren Abklärung.

Nach der Erstbeschreibung des Prostata spezifischen Antigens (PSA) 1979 besteht seit 1986 die Möglichkeit in der klinischen Routine den Serum PSA-Wert zu bestimmen [5]. Seitdem spielt der PSA-Wert eine zentrale Rolle in der Diagnosestellung und Verlaufskontrolle des PCA. Das PSA ist eine Serin-Protease, welche ausschließlich von den Epithelzellen der Prostata gebildet wird. Da das PSA von gesundem und erkranktem Prostatagewebe gebildet wird, existiert ein diagnostischer Graubereich. Das Serum PSA steigt mit zunehmendem Alter des Mannes, verursacht durch die gleichzeitig zu beobachtende Größenzunahme der Prostata.

Ein prognostisch wichtiger Faktor ist die PSA-Verdopplungszeit (PSAVZ) [54]. Sie berechnet sich wie folgt:

$$PSAVZ = \frac{t \cdot \lg 2}{(\lg(ePSA) - \lg(aPSA))}$$

Dabei ist t die Zeit in Monaten zwischen den beiden PSA-Messungen, ePSA der letzte gemessene PSA-Wert und aPSA der anfängliche PSA-Wert.

Um die Aussagekraft des PSA-Wertes weiter zu erhöhen, können die PSA-Dichte, die PSA-Velocity, das Verhältnis von freiem zu gesamten PSA, sowie alterskorrigierte PSA-Werte berücksichtigt werden. Diese haben sich jedoch klinisch nicht durchsetzen können [71].

Derzeit empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Urologie einen jährlichen PSA-Test bei Männern zwischen 50 und 75 Jahren [16]. Der Nutzen dieses PSA-Screenings wird in der Literatur jedoch unterschiedlich bewertet. Das deutsche Netzwerk für Evidenzbasierte Medizin bewertet die Evidenz für den Nutzen eines PSA-Screenings skeptisch, da die einzige randomisierte Studie unter Einschluß von 46 000 Männern ein negatives Ergebnis lieferte: In screening-intensiven Regionen stieg zwar sowohl die Anzahl der entdeckten PCA-Fälle als auch die Anzahl der radikalen Prostatektomien an, eine Senkung der Mortalitätsraten konnte jedoch nicht eindeutig nachgewiesen werden [70].

Ob Nutzen oder Schaden des PSA-Screenings überwiegen, kann erst endgültig geklärt werden, wenn die Ergebnisse weiterer Studien präsentiert werden.

Thompson et. al. kommen in ihrer Studie zu dem Schluss, dass ein PSA-Wert  $\geq 2,5$  ng/ml mit dem gleichen relativen Risiko wie eine PSA-Wert von 4 ng/ml einhergeht.

Bei Werten zwischen 4 und 10 ng/ml im Serum liegt die Wahrscheinlichkeit an einem PCA erkrankt zu sein bei 2-27 % [22, 66].

Entsprechend den Leitlinien der deutschen Gesellschaft der Urologen (DGU)[16] folgen der Bestimmung des Serum PSA-Wertes üblicherweise die digitale rektale Untersuchung (DRE), der transrektale Ultraschall (TRUS) und einer Übersichts- Sonographie des Abdomens und der ableitenden Harnwege. Bei suspektem Befund kann eine Probeexzision mittels Stanz- oder Aspirationszytologie gewonnen werden.

Wird durch die Probeexzision ein Karzinom nachgewiesen, folgen in Abhängigkeit des PSA-Wertes ein Staging mittels Ganzkörperszintigraphie sowie fakultativ eine Computertomographie (CT) und/oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Abdomens und Beckens, sowie eventuell eine Röntgenaufnahme des Thorax.

Eine neuartige Möglichkeit stellt die Positronenemissionstomographie (PET) mit <sup>11</sup>C-Cholin oder <sup>11</sup>C-Acetat dar, welche im Kapitel IV (Diskussion) ausführlich behandelt werden.

## **1.2 Tumorprogression nach definitiver Therapie**

In den letzten Jahrzehnten hat sich die Technik der urologisch operativen Intervention erheblich verbessert, so dass beim organbegrenzten PCA tumorspezifische 10-Jahres-Überlebensraten von bis zu 90 % in ausgewählten Studien erreicht wurden [10]. Die prospektiven Studien von Zincke et al. (1994) und Catalona et al. (1994) mit großer Fallzahl und nicht selektionierten Patientengut, geben jedoch eine Wahrscheinlichkeit der 10-Jahres-Rezidivrate eines Tumorprogresses von 22-53 % an [6, 72].

In Deutschland werden häufig auch Patienten mit klinischem T3-PCA, radikal prostatektomiert. Bei diesen Stadien liegt die Wahrscheinlichkeit eines postoperativen organüberschreitenden Tumorwachstums wegen der erheblichen präoperativen Staging-Unsicherheiten bei 70-80 % [16]. Mit dem routinemäßig im Einsatz des PSA in der onkologischen Nachsorge setzt sich zunehmend die Erkenntnis durch, dass im pathologischen Stadium pT3a-b (Kapselpenetration, Infiltration des periprostatichen Fettgewebes oder der Samenblasen) oder pT4 mit und auch ohne postoperativen Schnittrand binnen 3-5 Jahren 50-60 % der Fälle je nach primärer Tumorlokalisation ein Anstieg des PSA aus dem Nullbereich zu erwarten ist [47].

### **1.2.1 Der PSA-Wert in der Rezidivdiagnostik**

Durch die radikale Prostatektomie wird sämtliches Prostatagewebe aus dem Körper des Patienten entfernt. Da das PSA jedoch nur von den epithelialen Prostatazellen gebildet wird, müsste der PSA-Serumwert postoperativ unter die Nachweisgrenze abfallen. Der Prostatagewebsspezifische PSA-Wert wird in diesem Spezialfall zum echten Tumormarker. Außer beim PSA-negativen PCA- Rezidiv, über welches in der Literatur nur selten berichtet wird [8], ist bei allen Patienten mit einem Rezidiv bzw. Progress des PCA ein PSA-Anstieg nachweisbar. Ein unvollständiger PSA-Abfall nach radikaler Prostatektomie kann daher Hinweis auf eine nicht komplette Entfernung der Prostata oder Metastasierung des Prostatakarzinoms sein [23,65].

Ein PSA-Anstieg von mehr als 5ng/ml pro Monat oder PSA-Werte  $\geq 30$  ng/ml sprechen für das Vorliegen von Knochenmetastasen oder disseminierten LK-Befall [59]. Bei einem geringen oder mäßigen PSA-Anstieg jedoch ist eine Differenzierung zwischen einem Lokalrezidiv oder einer lymphogenen Metastasierung als Ursache bisher nicht sicher möglich [50].

Bei gesichertem isoliertem Lokalrezidiv oder singulärer Lymphknotenmetastase lässt sich ein kurativer Therapieansatz ableiten, bei disseminierter Fernmetastasierung bleibt nur ein palliatives Therapieregime [5].

Als Grenzwert für das Vorliegen eines biochemischen Rezidives wird in den urologischen Leitlinien ein PSA-Wert von  $\geq 0,6$  ng/ml angegeben [59].

### **1.2.2 Postoperative Diagnostik und Nachsorge**

#### Postoperative Diagnostik

Um ein morphologisches Korrelat für das biochemische Rezidiv zu finden, kommen in der konventionellen Bildgebung zur Diagnostik des Lokalrezidives DRE, TRUS, Biopsie, CT und MRT zur Anwendung. Die Detektion von Lymphknotenmetastasen erfolgt aufgrund von Größenmessungen in MRT und CT.

Die Identifikation von Lymphknoten-(Mikro)metastasen hat nicht nur wesentliche Bedeutung für die Prognose, sondern spielt auch eine entscheidende Bedeutung für das weitere Therapieregime: Während eine operative Ausräumung sämtlicher Lymphknoten mit einer erheblichen Morbidität verbunden wäre, führt der Verbleib eines

tumorbefallenen Lymphknotens im Körper zu einer erheblichen Verschlechterung der Prognose [27].

Das Konzept des Wächterlymphknotens hat in letzter Zeit zunehmend an Bedeutung gewonnen. Es besagt, dass ein primär lymphogen metastasierender Tumor, zunächst zum ersten, sogenannten Wächter-Lymphknoten (Sentinel Lymph Node (SLN)) im Abflussgebiet drainiert. Nach intraprostatischer Applikation des Radiopharmakons, dienen die szintigraphische Darstellung der Lymphbahnen und die intraoperative Suche mittels Gammasonde der Identifikation des gesuchten Wächterlymphknotens.

Heidenreich et al. führten 2001 bei 95 Patienten mit gesichertem PCA die präoperative Lymphabstromszintigraphie und die intraoperative Suche nach dem SLN mittels Gammasonde durch. Anschließend erfolgte eine Standardresektion des übrigen Lymphgewebes. Heidenreich et al. stellten fest, dass 36 % aller Lymphknotenmetastasen bei der üblichen pelvinen Lymphadenektomie nicht mit entfernt worden wären [27].

Gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie [16] (DGU) werden bei der pelvinen Staging-Lymphadenektomie die Lymphknoten aus dem Gebiet der A. iliaca externa, der Fossa obturatoria und die LK dorsal des Nervus obturatorius entnommen. Nicht berücksichtigt werden somit die LK aus den Gebieten der A. iliaca interna, der A. iliaca communis sowie die präsakralen und pararektalen LK.

Die Detektion einer ossären Metastasierung erfolgt durch die Knochenszintigraphie. Bei PSA-Werten unter 10 ng/ml liegt die Wahrscheinlichkeit für einen positiven Befund jedoch unter einem Prozent [65].

#### Onkologische Nachsorgerichtlinien

Gemäß den Nachsorgerichtlinien der deutschen Gesellschaft für Urologie [16], sollte nach radikaler Prostatektomie nach 3, 6 und 12 Monaten eine Kontrolle des PSA Wertes kombiniert mit einer DRE durchgeführt werden. Bis drei Jahre nach der Operation sollten Kontrollen halbjährlich erfolgen. Zeigen sich bis dahin keine Auffälligkeiten, sollten danach die Kontrollen auf einen jährlichen Rhythmus umgestellt werden.

Tritt eine Erhöhung des PSA-Wertes auf, sollte zur Planung und Überwachung des weiteren Therapieregimes eine PSA Kontrolle alle 3 bis 6 Monate erfolgen. In Abhängigkeit vom PSA-Serumwert, erfolgt zum Ausschluss oder Beweis eines Tumorprogresses eine Restaging-Untersuchung mit den im Abschnitt 1.1.6 erwähnten Methoden.

### 1.2.3 Wertigkeit konventioneller Bildgebung nach Primärtherapie

Die digitale rektale Untersuchung mit einer Sensitivität von 50 % und einer Spezifität von 81 % ist nur im Falle der rektumnahen Lokalrezidive aussagekräftig; die meisten Rezidivsituationen sind jedoch im Bereich der Anostomososenregion und im Samenblasenbereich, die sich der digitalen rektalen Untersuchung entziehen [52].

Für die Beurteilung des Lokalrezidivs geht eine die transrektale Ultraschalluntersuchung unter 3D-Kriterien mit einer Sensitivität von 80 % und einer Spezifität von 37 % einher und eignet sich somit nicht für die sichere Detektion eines Lokalrezidivs [56, 4].

Die CT Untersuchung, insbesondere die Spiral-CT Untersuchung, hat in der Detektion eines Lokalrezidivs nach Primärtherapie wenig Aussagekraft, da weder Kontrastmittelaufnahme, noch Gewebsveränderungen die Spezifität auf das Vorliegen eines Lokalrezidivs erhöhen [37].

Bei Verwendung der Kernspintomographie mit Endorektalspulen allerdings wurde bei einer geringen Fallzahl von Silverman (1997) eine Sensitivität und Spezifität von 100 % erreicht [62]. Jedoch ist die Beurteilung des Lokalrezidives, insbesondere nach Strahlentherapie und unter antiandrogener Therapie problematisch, da die Beurteilung von Tumorgewebe in Abgrenzung zu regressiv fibrotisch verändertem Drüsengewebe Probleme bereitet. Erste Ergebnisse der endorektalen MRT in Kombination mit der Ganzkörperspule sind ermutigend, jedoch bei geringen Fallzahlen noch nicht etabliert [17, 52, 60].

Für ein Lymphknoten-Staging ist die CT Untersuchung, auch mit den neueren 4-16 Zeilen-Systemen nicht indiziert. Der Grund hierfür ist, dass die Computertomographie nur die rein visuelle Beschreibung von Lymphknotenvergrößerungen (> 1cm -1,5 cm) oder atypisch gruppierter kleiner Lymphknoten als möglich pathologisches Hinweiszeichen erlaubt, jedoch die spezifische Bewertung malignomverdächtiger Lymphknoten nicht ermöglicht [40]. Auch die MRT erlaubt derzeit keine Unterscheidung zwischen normalen und pathologischen Lymphknoten anhand der Messung der T1 und T2 Zeiten. Die intratumorale Gabe von supraparamagnetischen Eisenoxiden in Kombination mit der MRT zeigten in ersten experimentellen Ergebnissen viel versprechende Resultate, jedoch handelt es sich hierbei um invasive diagnostische Möglichkeiten, deren Methode sich in der klinischen Erprobungsphase befindet [40].

Insgesamt sind Sensitivität und Spezifität der konventionellen Rezidivdiagnostik des PCA als unbefriedigend zu beurteilen, da dem klinisch fassbaren Rezidiv das biochemische Rezidiv oft Monate bis Jahre vorausgeht [19]. Weiterhin ist eine Differenzierung zwischen einem Lokalrezidiv oder einer lymphogenen Metastasierung als Ursache für einen mäßigen PSA-Anstieg bisher nicht möglich [50]. Es besteht also in der Rezidivdiagnostik des PCA die dringende klinische Notwendigkeit einer präziseren Diagnostik.

Die PET-Bildgebung, welche in der Lage ist Stoffwechselaktivitäten aufzuzeigen ist ein viel versprechender Ansatz, eine sensitivere diagnostische Maßnahme zu entwickeln. Als Radiotracer kommen hier FDG, Cholin und Acetat zum Einsatz. Während sich FDG als wenig aussagekräftig erwies [26], zeigen Acetat und Cholin viel versprechende Mehranreicherungen im Tumorgewebe [12, 13, 14].

Der Mechanismus der Cholin Anreicherung im Prostatakarzinomgewebe ist noch nicht endgültig geklärt.

Roivainen et al. führen die erhöhte Cholinaufnahme der Malignomzellen auf eine gesteigerte Membransynthese bei gesteigerter Proliferationsrate zurück: Nach Roivainen et al. wird Cholin als eine quaternäre Ammoniumbase als Substrat für die Membransynthese in allen menschlichen Zellen benötigt: Cholin wird durch die Cholin-Kinase zu Phosphorylcholin phosphoryliert und weiter zu Phosphatidylcholin (=Lecithin) umgebaut. Phosphatidylcholin ist nun als Phospholipid ein essentieller Bestandteil von Zellmembranen. Da malignes Gewebe eine hohe Proliferationsrate und somit einen erhöhten Bedarf an Zellmembranen aufweist, reichert sich Cholin vor allem dort an [55].

Für sehr langsam wachsende Prostatakarzinome scheint jedoch ein anderer Mechanismus eine Rolle zu spielen. Nach unveröffentlichten Daten der Abteilung Nuklearmedizin der Universität Ulm [51] könnte ein anderer Stoffwechselweg von Bedeutung sein: Cholin wird nach Phosphorylierung zu Phosphatidylcholin über die Phospholipase A<sub>2</sub> zu Lyso-Phosphatidylcholin umgewandelt. Daraufhin wird Lyso-Phosphatidylcholin über die Lysophospholipase zu Glyceroltriphosphocholin umgebaut und über die Phosphodiesterase zu Glyceroltriphosphat und Cholin gespalten. Auf diesem Wege würde Cholin in der Signaltransduktion eine Rolle spielen und Substratanreicherungen wären unabhängig von der Proliferationsrate.

Eine verstärkte Anreicherung von Cholin findet sich auch in Leber, Niere, Darm, Blase, Schilddrüse, sowie entzündlich veränderten Gebieten [34].

Da die PET-Bildgebung jedoch auflösungsbedingte Mängel in der anatomischen Beurteilbarkeit aufweist, besteht weiterhin der Bedarf einer sensitiveren Methode. Durch die Kombinationsuntersuchung  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET/CT könnte dieser Nachteil ausgeglichen werden, da sie die funktionelle Bildgebung des PET mit der anatomisch präzisen Bildgebung der Computertomographie verbindet. Es wurden bisher noch keine Daten über die Sensitivität und Spezifität der  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET/CT Untersuchung in der Rezidivdiagnostik veröffentlicht.

### **1.3 Therapie und Prognose**

#### Kurativer Therapieansatz

Die kurative Behandlung des PCA erfolgt entweder durch die radikale Prostatektomie (RPX) mit pelviner Lymphadenektomie oder eine strahlentherapeutische Behandlung. Die strahlentherapeutische Option kann als interstitielle permanente Brachytherapie, (I125/PD103 Seeds bzw. eine HDR-192 Ir-Brachytherapie) oder als perkutane 3D-konformale Strahlentherapie durchgeführt werden.

Die Langzeitergebnisse der chirurgischen und strahlentherapeutischen Interventionen als definitive Therapie liefern für das organbegrenzte PCA vergleichbare Langzeitergebnisse [9, 49].

In Abhängigkeit von Lebenserwartung und Komorbidität stellt das organbegrenzte Prostatakarzinom (T1b-T2c) die klassische Indikation zur definitiven Therapie dar. Die Lebenserwartung sollte mehr als 10 Jahre betragen, um mit der Operation einen Nutzen für den Patienten zu erzielen. Für T1a G1 Tumore, ist bei fehlender Komorbidität von einer 15-jährigen Lebenserwartung auszugehen, so dass bei jüngeren Patienten die Indikation zur radikalen Prostatektomie individuell zu stellen ist. T1c-Tumore stellen eine heterogene Gruppe dar und haben in 90 % der Fälle ein klinisch relevantes Tumolvolumen, so dass die Indikation zur radikalen Prostatektomie meistens gegeben ist. Im klinischen Alltag kommt es häufig vor, dass Patienten klinisch niedriger eingestuft werden als sich bei der

endgültigen pathohistologischen Begutachtung herausstellt. So werden 30-50 % der klinisch als T2 eingestuften Tumoren pathohistologisch als pT3 eingestuft [16].

Bei der operativen Entfernung der Prostata wird am häufigsten der retropubische, seltener der perineale Zugang gewählt. Üblicherweise werden die Samenblasen mitentfernt (Prostatovesikulektomie). Gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie [16] erfolgt die Prostatektomie mit pelviner Lymphadenektomie (LAE). Die Lymphadenektomie erfolgt normalerweise als Staging-LAE. Hierbei werden die operativ entnommenen Lymphknotenketten im histologischen Schnellschnitt untersucht, und erst bei negativem Ergebnis die Entscheidung für die RPX gefällt. Im Falle eines positiven Lymphknotens, muß die Indikation zur RPX neu überdacht werden und evtl. stattdessen eine palliative Therapie eingeschlagen werden.

#### Palliativer Therapieansatz

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom in den Stadien cT3 und cT4, sowie bei sicherem Nachweis eines positiven Lymphknotenstatus (N+) und bei Fernmetastasierung (M+), wird häufig ein palliatives Therapieregime in Form einer systemischen antihormonellen (antiandrogenen) Behandlung gewählt. Ein palliativer Ansatz kann jedoch auch aus individuellen persönlichen Gründen (Alter, Komorbidität, Patientenwunsch) indiziert sein.

Bei Nachweis von Metastasen in mehreren Lymphknoten, oder einer Fernmetastasierung ist der Patient durch lokale Therapiemaßnahmen allein nicht zu heilen, so dass die antihormonelle Behandlung die Therapie der Wahl darstellt. Die initiale Behandlungsform ist die Androgendeprivation durch Orchiektomie, Luteinotrope Hormone Releasing Hormone (LHRH)-Analoga oder Antiandrogene. Bis heute ist umstritten, ob durch die Androgendeprivation eine Lebensverlängerung erzielt werden kann. Eine Indikation zur kompletten Androgendeprivation besteht nicht. Im Mittel nach 2 Jahren entwickelt sich eine zunehmende Hormonresistenz des Tumors und das Prostatakarzinom spricht auf die Androgendeprivation nicht mehr an [16].

Der Nutzen der sofortigen antihormonellen Behandlung bei Patienten mit biochemischem Rezidiv gegenüber einer verzögerten antihormonellen Therapie bezüglich Verzögerung von Progression und Verlängerung der Lebenserwartung ist nicht belegt, so dass das weitere Vorgehen individuell besprochen werden muss. Entschließt man sich zur

sofortigen Behandlung, so bietet sich die kombinierte Hormon- und Strahlentherapie als Alternative zur alleinigen Hormonbehandlung an. Vermutlich lassen sich damit längere Remissionen und eine geringere Häufigkeit von Lokalrezidiven erreichen, als mit der Hormontherapie allein [11].

Problematisch ist die Behandlung des hormonrefraktären Prostatakarzinoms, welches unter Androgendeprivation eine Progression zeigt.

Hier findet die Chemotherapie Anwendung. Polychemotherapie ist der Monochemotherapie nicht überlegen. Chemotherapeutika der ersten Wahl existieren nicht; sie müssen gut verträglich sein und der individuellen Organreserve angepasst werden. Bisher ist nicht geprüft, ob eine Monochemotherapie einer supportiven Therapie mit Schmerzmitteln und Glukokortikoiden bezüglich Verbesserung der Lebensqualität überlegen ist [8].

### Prognose

Die Prognose nach einer durchgeführten RPX wird maßgeblich von präoperativen Prognosefaktoren wie der Höhe des Serum PSA-Wertes der Tumorausdehnung und Differenzierung bestimmt.

D'Amico et al. [9] bestimmten im Jahr 2002 retrospektiv in Studien bei Patienten mit RPX die biochemische Rezidivfreiheit nach 8 Jahren. Die Patienten wurden in drei Risikogruppen eingestuft: Eine Niedrigrisikogruppe mit  $PSA \leq 10$  ng/ml, T 1c bis T 2a, Gleason Score  $\leq 6$ ; eine intermediäre Risikogruppe mit  $PSA 10-20$  ng/ml oder einer Gleason Score von 7 oder einem T 2b; und eine Hochrisikogruppe mit  $PSA \geq 20$  ng/ml Gleason Score  $\geq 8$ .

Das biochemische rezidivfreie Überleben nach 8 Jahren betrug in der Niedrigrisiko-Gruppe 88 %, in der intermediären Risikogruppe 79 % und in der Hochrisikogruppe 62 %. Es wurde gezeigt, dass die RPX bei niedrigen und intermediären Risikogruppen etwas bessere Ergebnisse liefert, als die externe Strahlentherapie und bei Hochrisikopatienten vergleichbare Langzeitergebnisse vorliegen.

## 1.4 Fragestellung der Studie

Ziel dieser Studie ist es, die Wertigkeit der  $^{11}\text{C}$ -Cholin-PET/CT Untersuchung in der Rezidivdiagnostik des PCA aufzuzeigen und mit den bisherigen Restagingmaßnahmen zu vergleichen.

Insbesondere soll folgenden Fragestellungen nachgegangen werden:

- 1) Kann die  $^{11}\text{C}$ -Cholin-PET/CT-Untersuchung ein biochemisches Rezidiv detektieren?
- 2) Ab welchem postoperativen absoluten PSA-Wert und bei welcher PSA-Anstiegsgeschwindigkeit kann die  $^{11}\text{C}$ -Cholin-PET/CT-Untersuchung eine Tumorprogression nachweisen?
- 3) Welchen Einfluss hat die antihormonelle Systemtherapie auf die Aussagekraft der  $^{11}\text{C}$ -Cholin-PET/CT-Untersuchung?
- 4) Kann ein Zusammenhang zwischen der Höhe des „Standardized Uptake Value“ (SUV) und postoperativen PSA-Werten aufgezeigt werden?
- 5) Gibt es einen Zusammenhang zwischen SUV-Wert und der Größe der „region of interest“ (ROI)?

## 2 Material und Methodik

### 2.1 Studiendesign

In der vorliegenden Arbeit wurde bei prostatektomierten Patienten mit postoperativ steigendem PSA-Wert ein Re-Staging mit der  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET/CT Untersuchung durchgeführt.

Die  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET/CT-Untersuchung wurde als zusätzliches Verfahren zu den konventionellen Untersuchungsmethoden eingesetzt und diente zugleich als Entscheidungshilfe für das weitere therapeutische Management.

Diese Arbeit wurde innerhalb des Zeitraumes 01.07.02 bis 08.06.03 als prospektive klinische Querschnittsstudie in der Universitätsklinik Ulm von den Abteilungen Nuklearmedizin, Urologie und Strahlentherapie durchgeführt.

Der Ethikantrag Nr. 82/99 vom 07.06.1999 wurde bereits im Rahmen der präklinischen Studien von der Ethikkommission der Universität Ulm genehmigt und im Rahmen eines Erweiterungsantrages 47/2003 endgültig am 14.03.2003 befürwortet.

Jeder Patient wurde vor der  $^{11}\text{C}$ -Cholin-PET/CT-Untersuchung eingehend mit den Untersuchungsmodalitäten vertraut gemacht, so dass nach einem ausführlichen Gespräch in der Abteilung für Nuklearmedizin über Indikation, Nebenwirkungen, Risiken und Komplikationen eine Einwilligungserklärung vom Patienten und dem untersuchenden Arzt unterschrieben wurde (Anhang 7.2, 7.4).

Die Aufklärung erfolgte mit zeitlichem Abstand zur geplanten Untersuchung, so dass den Patienten ausreichend Bedenkzeit blieb. Alle Patienten wurden informiert, dass sie sich jederzeit mit Fragen an die Mitarbeiter der Nuklearmedizin wenden können.

Jeder Patient wurde darauf hingewiesen, dass die Substanz  $^{11}\text{C}$ -Cholin, welche intravenös verabreicht wird, für jeden Patienten individuell im radiopharmazeutischen Labor der Abteilung Nuklearmedizin hergestellt wird, also kein Fertigpräparat ist. Die Herstellung von  $^{11}\text{C}$ -Cholin wird in Übereinstimmung mit dem Arzneimittelgesetz täglich mit dem neuesten technischen Standard vom untersuchenden Arzt und den Mitarbeitern auf ihre Qualität vor der intravenösen Gabe überprüft (Anhang 7.3).

Alle  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET/CT-Untersuchungen wurden nach einem festgelegten Untersuchungsprotokoll durchgeführt und nach festgelegten Kriterien ausgewertet und dokumentiert.

Nach Durchführung der konventionellen Restagingmaßnahmen und der  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET/CT Untersuchung wurde die für den Patienten bestmögliche Therapie erarbeitet und dieser Therapievorschlag mit dem Patienten besprochen. Nach Abwägung der medizinischen und individuellen Belange oblag die endgültige Entscheidung des therapeutischen Vorgehens dem Patienten.

Um systematische Fehler bei der Erfassung und Auswertung von demographischen und tumorspezifischen Patientendaten zu umgehen, wurde ein für alle Patienten einheitliches Auswerteprotokoll erstellt und die ermittelten Daten elektronisch verarbeitet. Nach Erfassung des Datenmaterials und Evaluierung der Patienten wurden die EDV-gespeicherten Daten auf Ihre Richtigkeit überprüft und ausgewertet.

Es wurden aus anamnestischen Angaben und Vorbefunden der Verlauf des PSA-Wertes, die Histologie des radikalen Prostatektomiepräparates sowie die Einnahme systemische wirksamer Präparate ermittelt.

Die PET/CT Aufnahmen wurden durch einen Facharzt für Radiologie und Nuklearmedizin visuell analysiert und Cholin Mehrspeicherungen durch standardized uptake Value (SUV)-Werte ausgemessen.

Der SUV ist ein dimensionsloser Parameter, der die relative Verteilung des Radiopharmazeutikums beschreibt. Dieser relative Parameter bezieht die in einem Gewebevolumen durch „regions of interest“ (ROI) erhaltenen mittleren Aktivitätswerte auf die injizierte Aktivitätsmenge und auf das Körpergewicht des Patienten.

Weiterhin wurde die Größe der CT-morphologisch nicht verfetteten LK am gemessen.

In 5 Fällen konnte eine histologische Untersuchung von Biopsaten, gewonnen durch Probeexzision aus der ehemaligen Prostataloge, LK oder Knochen, die PET/CT Befunde verifizieren.

Alle erhobenen Befunde wurden mit den Ergebnissen anderer postoperativer diagnostischer Maßnahmen (TRUS, US, SZINTI, STANZE, CT, MR,) verglichen und auf Kongruenz und Zugewinn der Information analysiert.

Weiterhin wurde der Einfluß von systemischer antihormoneller Therapie auf den PSA-Wert und die Sensitivität der Untersuchung analysiert.

## **2.2 Patientenkollektiv**

Alle Patienten wurden nach den in Kapitel 2.1 genannten Bedingungen evaluiert. Es galten nachfolgende Bedingungen als Ein- und Ausschlusskriterien:

### Einschlusskriterien:

1. Histologisch verifiziertes Adenokarzinom der Prostata
2. Zustand nach operativer Intervention (RPX) als Primärtherapie
3. Postoperativer Nachweis eines PSA Wertes  $> 0$  ng/ml
4. Mindestens 12-stündige Nahrungskarenz vor Untersuchungsbeginn unter Vermeidung cholinreicher Kost 24-Std. vor Untersuchungsbeginn

### Ausschlusskriterien

1. Osteosynthetische Versorgung im Beckenbereich (Hüft-Totalendoprothese)
2. Klinisch fassbarer oder laborchemisch nachweisbarer akuter Infekt.
3. Bekannte Kontrastmittelallergie auf ionisches oder nicht-ionisches Kontrastmittel
4. Fehlende Einverständniserklärung des Patienten
5. Bekanntes Zweit-Malignom
6. Operativer Eingriff oder Probenentnahme (Biopsie/LK-Extirpation), welche weniger als 4 Monaten vor Untersuchungsdurchführung erfolgte
7. Nachweis einer Klaustrophobie
8. Einnahme von Präparaten, die Cholin enthalten oder nachweisbare Wechselwirkungen mit Cholin aufweisen
9. Schwerer Leberparenchymschaden
10. Therapiebedürftige Niereninsuffizienz
11. Manifeste Hyperthyreose
12. Fehlendes Vermögen des Patienten über 25 min ruhig auf dem Rücken zu liegen

## 2.3 Erfasste Variablen

### Patientendaten

- Name
- Vorname
- Geburtsdatum
- Alter zum Zeitpunkt der <sup>11</sup>C-Cholin PET/CT-Untersuchung

### Tumorspezifische Daten

- Zeitpunkt der Erstdiagnose des PCA
- PSA-Wert bei Erstdiagnose des PCA
- Tumorformel nach TNM-Klassifikation (Daten der angewendeten Fassung), Gleason Score und/oder Grading, R-Status, Perineuralinvasion, Wachstumsform (kribriiformes/glanduläres/pluriformes), Samenblasenbefall
- Postoperativer Verlauf des PSA-Wertes bis zur <sup>11</sup>C-Cholin PET/CT Untersuchung

### Postoperative Therapie

- Einnahme von systemisch wirksamen Präparaten: antihormonelle Präparate (zentral oder peripher wirksame Blockade, Zeitraum der Einnahme) Einnahme von Chemotherapeutika (Präparat, Zeitraum)
- Postoperative Strahlentherapie ( Lokalisation, Dosis, Datum)

### Operationsspezifische Daten

- Datum der RPX
- Art der RPX: Ausdehnung der LAE, Zugangsweg (perineale; retropubische; laparoskopisch)

## Postoperative Untersuchungsergebnisse

Zeitpunkt und Ergebnis postoperativ durchgeführter konventioneller Diagnostik:

- Digital rektale Untersuchung
- Übersichtssonographie des Abdomens
- Transrektaler Ultraschall
- Computer Tomographie
- Magnetresonanz Tomographie
- Röntgenaufnahme des Thorax in 2 Ebenen
- Szintigraphie
- Probebiopsieentnahme aus der ehemaligen Prostatatage

## 2.4 Untersuchungsablauf

Die Untersuchung erfolgte nach 12-stündiger Nahrungskarenz. Die Patienten waren zudem angehalten einige Tage vor der Untersuchung cholinreiche Kost, wie Sojaprodukte, Kalbsleber, Eier und Erdnüsse zu meiden

Der Untersuchungsablauf begann nach dem Legen eines peripher-venösen Zuganges und für den Patienten bequemer Positionierung unter der Gantry (Patiententisch) mit der CT-Untersuchung 5-10 Minuten post injectionem des Radiopharmakons. Zwischen der Applikation des Radiopharmakons und dem Untersuchungsbeginn, wurde der Patient angehalten die Blase zu entleeren. Nach Festlegung des zu scannenden

Untersuchungsbereiches erfolgte die Gabe des nicht-ionischen Kontrastmittels (Ultravist 300, Firma Schering) maschinell (EnVision CT<sup>TM</sup> Injektionssysteme, Firma Medrad) in Bolus-Technik. Der zweizeitige Bolus erfolgte zunächst durch kontinuierliche KM-Gabe von 80 ml bei einer Durchflussgeschwindigkeit von 2.5 ml/s; nach einem 60-Sekundigen Intervall (Pause) wurde die zweite venöse KM-Gabe (60 ml) bei einer

Durchflussgeschwindigkeit von 2.0 ml/s dem Patienten gegeben. Der gesamte CT-Scan dauerte 45 Sekunden. Die Aufnahme wurde von cranial nach caudal, in 4,25 mm dicken axialen Schnittebenen vom proximalen Drittel des Femur, bis zur Halswirbelsäule angefertigt. Um eine sichere i.v. Applikation zu gewährleisten wurde die endgültige maschinelle KM-Gabe erst nach Identifikation des ersten KM-Anflutens im Aortenbogen gestartet (Smart-prep-technik).

Um Atmungsartefakte und Koregistrierungsfehler zu vermeiden, wurde die Thorax-Sequenz in Atemmittellage durchgeführt. Nach Durchführung des Spiral-CT Scans erfolgte die PET-Aufnahme in nahezu identischen Schnittebenen mit vergleichbaren

Schichtdicken. Anschließend erfolgte der PET-Scan in 6-7 Bettpositionen bei einer jeweiligen Akquisitionszeit von 3.3 Minuten/Bettposition. Der komplette PET-Scan dauerte ca. 23 Minuten. Während der gesamten Untersuchungszeit wurde der Patient durch technisches Personal überwacht; es bestand während des gesamten

Untersuchungsvorganges die Möglichkeit des Sprechkontaktes zwischen dem Patienten und dem für die Untersuchung zuständigen Personal. Während der Kontrastmittelgabe war ein ärztlicher Mitarbeiter der Abteilung anwesend.

## Bildanalyse

Auf dem Monitor können nach der Untersuchung nebeneinander das alleinige CT-Bild, das alleinige PET-Bild und die Überlagerung axial, coronar und sagittal betrachtet werden.

Abbildung 3 zeigt beispielhaft eine Übersicht aller zu betrachtenden Ebenen.

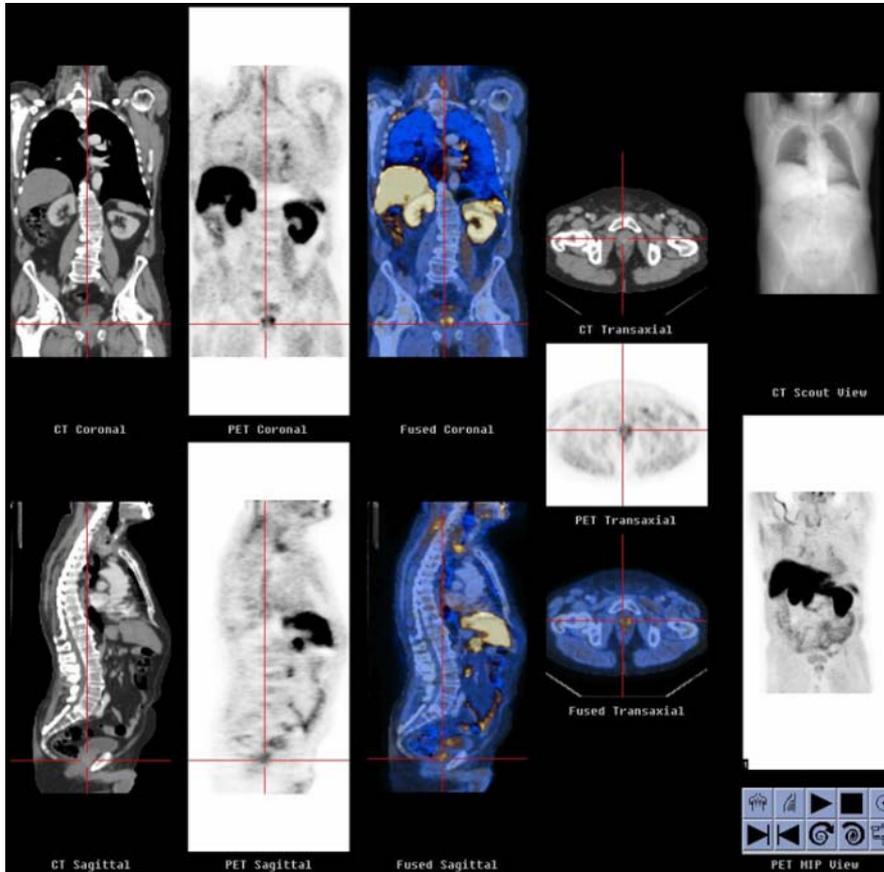


Abb. 3: Beispiel für die Übersichtsansicht am Monitor des Positronenemissionstomographie/Computertomographie Scanners

In der Bildanalyse des CT-Bildes wurden im oben genannten Untersuchungsbereich jeweils in den 3-Aufnahmeebenen transaxial, coronar und sagittal die aufgenommenen Daten im Algorithmus des Weichteil-, des Knochen- und des Lungenfensters rekonstruiert. Die entsprechenden Selektionsparameter hierfür waren im jeweiligen Fenster 300/40 (Weichteilfenster), 2000/350 (Knochenfenster) und 1500/-500 (Lungenfenster). Nach CT basierter Schwächungskorrektur und nach iterativer Rekonstruktion (OSEM) wurden die Datensätze im PET ausgewertet. Dabei wurden im Falle einer Cholin Mehranreicherung, die sich auf die ehemalige Prostataloge oder einen Lymphknoten projizierte, sowohl qualitativ, als auch semiquantitativ Messungen des SUV (standardized uptake value) durchgeführt. Die fusionierten PET/CT-Bilder dienten als topographische Lokalisationsverifikation und zur Aufklärung unspezifischer Befunde wie beispielsweise einer angeschnittenen Dünndarmschlinge.

## 2.5 Definition der Schnittbildebene

Um die Lokalisation der Lymphknoten einheitlich zu bewerten, wurden entsprechend der operativen Zugangswege und der Lymphknotenstationen axiale Schnittbildebene nach Möller und Reif definiert [39].

### Beckenetagen

Tab.:1 Übersicht über die anatomisch definierten Beckenetagen

Nr.	Leitstruktur	Gefäße	erfaßte LK
I.	Symphysenunterkante	A/V pudenda interna; A/V femoralis	inguinale + regionale LK
II.	Symphysenoberkante	A/V obturatoria; A/V femoralis	obturatorische, inguinale, pararektale LK
III	Acetabulum, Samenblasenregion	A/V glutea int/dors; A/V iliaca ext; A.obturatoria	Iliacale, obturatorische, perirektale LK
IV	Os ileum (Corpus)	A/V iliaca externa	Iliacale, pararektale LK
V	Untere Iliosakralgelekkfuge	A/V iliaca int/ext. A.rectalis sup.	Iliacale, pararektale LK
VI	Os sacrum	A/V iliaca communis (caudaler Verlauf) ; A.rectalis sup.	Pelvine LK
VII	Lendenwirbelkörper 5	A/V iliaca communis (kranialer Verlauf)	pelvine LK
VIII	Lendenwirbelkörper 4	Konfluens A/V iliaca communis ;	pelvine LK

Legende :

A/V Arterie + Vene

LK Lymphknoten

Ext. Externa

Int Interna

Sup. Superior

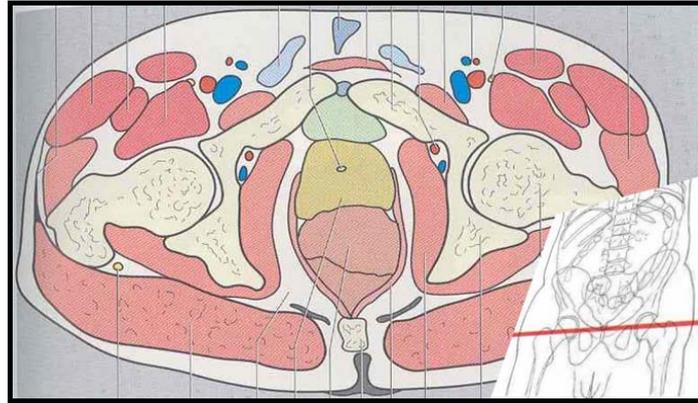


Abb.4: Schnittbildebene III exemplarisch dargestellt mit Übersicht rechts im Bild [39; S.95]

### Paraaortalregion

Tab. 2 : Übersicht über die anatomisch definierten Paraaortalregionen

1	Abschnitt Infrarenale Aorta	paraaortale LK
2	Abschnitt A. Renales – A. Mesenterica Inferior	paraaortale LK
3	Abschnitt A. Mesenterica Inferior- A. Mesenterica Superior	paraaortale LK
4	Abschnitt A. Mesenterica superior –Truncus Coeliacus	paraaortale LK
5	Abschnitt Truncus Coeliacus- Hiatus Ösophagei	paraaortale LK

Legende :     LK     Lymphknoten  
                   A.     Arterie

### Mediastinale Lymphknoten

Die Beurteilung der mediastinalen Lymphknoten erfolgte nach:

1. Höhe des LK
2. Lage des LK (präaortal, paraaortal, prä./retrocaval, retrocrural, interaortocaval)

### Cervikale Lymphknoten

Die Beurteilung der cervicalen Lymphknoten erfolgte nach:

1. Höhe des LK
2. Lage des LK (submental,tiefe kraniojuguläre,tiefe mediojuguläre, tiefe kaudojuguläre, posteriores Halsdreieck, prätracheales Kompartiment)

## **2.6 Auswertung**

Die Auswertung erfolgte anhand eines standardisierten Auswerteprotokolles. Die elektronische Dateneingabe erfolgte mit dem Microsoft Programm Excel. Die Dateneingabe wurde von einer zweiten Person auf ihre Richtigkeit überprüft. Als Grundlage für die tumorspezifische Datenanalyse wurde die aktuelle Version der TNM-Klassifikation (UICC 2002) herangezogen. Da viele pathohistologische Befunde vor dem Jahr 2002 anhand älterer Klassifikation erhoben wurden, wurden diese Befunde neu klassifiziert. Somit wurde gewährleistet, dass die Analyse der Operationsdaten unverfälscht und einheitlich durchgeführt werden konnten.

## **2.7 Statistische Analyse**

In dieser Studie ergaben sich beim Vergleich von SUV Messungen und beim Vergleich von PSA-Serumwerten verschiedener Gruppen signifikante Abhängigkeiten. Um eine statistische Signifikanz zwischen den Gruppen zu bestimmen wurde der Mann Whitney U Test angewendet. Unterschiede wurden als statistisch signifikant angesehen bei einem zweiseitigen P-Wert von  $<0,05$ . Als Computerprogramm zur Errechnung der Signifikanzen wurde die GraphPad Prism software, version 3.00 der Firma GraphPad Software, San Diego, California USA verwendet.

Die numerische und korrelierende Statistik wurde anhand des Computerprogramms Microsoft Excel, Version 2002 erstellt (Microsoft Corporation 1985-2001). Alle Daten sind als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben.

## **2.8 Strahlenexposition**

Die PET/CT-Untersuchung geht mit einer Strahlenexposition von 23.5 mSv einher. Dieser Wert ermittelt sich zum einen aus der ansonsten in der Routine-Diagnostik durchgeführten CT-Ganzkörper Untersuchung, bei welcher sich der Untersuchungsabschnitt vom Hals bis einschließlich in die Leistenregion erstreckt.

Die effektive Strahlenexposition ist für  $^{11}\text{C}$ -Cholin maßgeblich durch die Halbwertszeit des Positronenstrahlers  $^{11}\text{C}$  bedingt und mit der Aminosäure  $^{11}\text{C}$ -Methionin vergleichbar, für welche Daten zur Strahlenexposition vorliegen [15]. Sie beträgt demnach 0,005 mSv/MBq. Da den Patienten durchschnittlich 1050 MBq injiziert wurden, betrug die durchschnittliche Belastung pro PET-Scan 5,25 m Sv.

Sie entspricht damit einer typischen Szintigraphie wie z.B. der Skelettszintigraphie (740 MBq, 6 mSv).

## 2.9 Radiochemische Synthese $^{11}\text{C}$ -Cholin

Die Synthese von  $^{11}\text{C}$ -Cholin erfolgt durch Methylierung von Dimethylaminoethanol (DMAE) mit  $^{11}\text{C}$ -Methyliodid.  $^{11}\text{C}$ -Methyliodid wird in einem Zweistufenprozeß hergestellt: Das am Zyklotron durch Protonenbeschuß gewonnene  $^{11}\text{C}$ - $\text{CO}^2$  wird im Methyliodidmodul über einen Gasphasenprozeß zu  $^{11}\text{C}$ -Methyliodid umgesetzt.

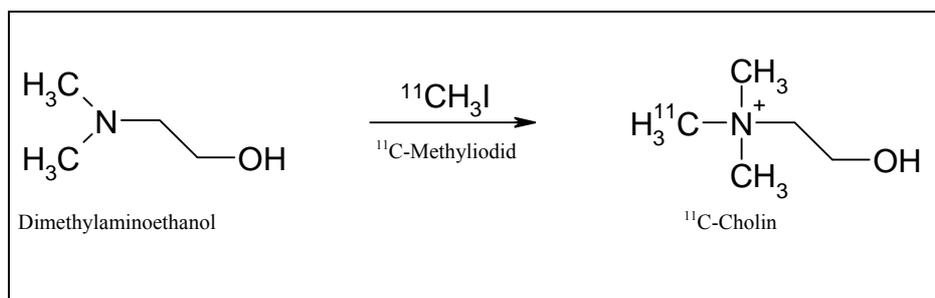


Abb. 5: Reaktionsschema der  $^{11}\text{C}$ -Cholin Synthese [44, S. 1]

Das im Target gebildete  $^{11}\text{C}$ ] $\text{CO}^2$  wird nach der Bestrahlung in das MeI-Modul geleitet, dort auf einem Molekularsieb getrappt und so vom Trägergas abgetrennt. Durch Ausheizen wird das  $^{11}\text{C}$ ] $\text{CO}_2$  wieder entfernt und reagiert mit Wasserstoff an einem Nickel-Katalysator zu  $^{11}\text{C}$ ] $\text{CH}_4$ . Dieses wird über eine Iodsäule geleitet, dabei zu  $^{11}\text{C}$ ] $\text{CH}_3\text{I}$  umgesetzt und dann auf Porapak N getrappt, um nicht umgesetztes  $^{11}\text{C}$ ] $\text{CH}_4$  abzutrennen. Durch Ausheizen des Porapak N im Helium-Strom wird das  $^{11}\text{C}$ ] $\text{CH}_3\text{I}$  schließlich in das Synthesemodul geleitet.  $^{11}\text{C}$ ] $\text{CH}_3\text{I}$  wird im Reaktor 2, der 400  $\mu\text{l}$  DMAE enthält, bei  $-10^\circ\text{C}$  aufgefangen. Die vollautomatische Synthese von  $^{11}\text{C}$ -Cholin wird in Gang gesetzt. Dann wird das Reaktionsgemisch 5 min auf  $135^\circ\text{C}$  erhitzt.

Anschließend wird die Reaktionsmischung zuerst im Teilvakuum, dann im Vollvakuum zur Trockne eingedampft, um nicht umgesetztes DMAE zu entfernen.

Der Reaktor wird auf  $60^\circ\text{C}$  abgekühlt und das  $^{11}\text{C}$ -Cholin mit 5 ml Aqua ad injectabilia über die Kationenaustauscherkartusche geleitet. Die Kartusche wird mit 10 ml Aqua ad injectabilia gespült, um Reste von DMAE zu entfernen.

$^{11}\text{C}$ -Cholin wird mit 10 ml isotonischer Kochsalzlösung eluiert, im Produktvial aufgefangen und dann mittels He-Druck über einen Sterilfilter in ein Durchstechfläschchen in der Abfüllbox geleitet. Die Abfüllbox stellt eine von der C11-Methylierungsapparatur unabhängige Bleizelle dar.

$^{11}\text{C}$ -Cholin hat eine Halbwertszeit  $t_{1/2}$  von 20,3 Minuten. Aufgrund dieser relativ kurzen Halbwertszeit muß die Untersuchung in der Nähe eines Zyklotrons erfolgen. An der Universität Ulm ist diese Voraussetzung durch ein eigenes Gerät gegeben.

## 2.10 Aufbau und Funktionen des PET/CT-Scanners

Alle Untersuchungen dieser Studie wurden mit dem PET/CT „Discovery LS“ der Firma General Electronics durchgeführt.

Es handelt sich um ein diagnostisches Kombinationsgerät für die funktionale PET-Bildgebung und die anatomische CT-Bildgebung. Die PET- und die CT-Komponente sind in einem Gantry mit einer universellen Untersuchungsliege zusammengefasst. Beide Untersuchungsarten werden von einer einzigen integrierten Workstation aus gesteuert und verarbeitet. Auf dem Monitor erscheinen also die CT-Schnittbilder, die PET-Schnittbilder und eine Überlagerung der beiden. Abbildung 6 zeigt den in der vorliegenden Studie verwendeten PET/CT Scanner.



Abb.6: Positronenemissionstomographie/Computertomographie-Scanner der Nuklearmedizinischen Abteilung der Universität Ulm

### 2.10.1 Die PET-Komponente

Die PET-Komponente ist ein Advance NXI fullring PET-Scanner.

#### Physikalische Grundlagen:

Bei künstlich hergestellten Isotopen kommt es zu einem Zerfall, der mit der Aussendung von Positronen einhergeht. Protonenreiche Atomkerne zerfallen unter Emission eines Positrons und eines Neutrinos zu einem stabilen Nuklid. Positronen besitzen eine vom Nuklid abhängige, charakteristische kinetische Energie. Das emittierte Positron wird in der Umgebung durch Ionisations- und Anregungsprozesse abgebremst. Wenn es seine kinetische Energie abgegeben hat, löst es sich beim Zusammenstoß mit einem Elektron auf. Hierbei wird die Masse von Positron und Elektron gemäß der Einsteinschen Äquivalenz ( $E=mc^2$ ) in zwei Gamma Quanten entgegengesetzter Richtung überführt, mit Energien von je 511 keV. Da die Vernichtung nicht in allen Fällen in Ruhe erfolgt, ergibt sich bei der Emission der Quanten im Winkel von  $180^\circ$  eine Unschärfe von ca.  $5^\circ$ . Der Nachweis eines Zerfallsereignisses erfolgt durch die koinzidente Registrierung der beiden Gammaquanten. Da somit also der Ort der Entstehung und nicht der Vernichtung registriert wird, entsteht eine Ungenauigkeit die allerdings nur maximal einige Millimeter beträgt.

Der in dieser Studie eingesetzte Protonenstrahler ist  $^{11}\text{C}$  markiertes Cholin

#### Detektoren

Die Vernichtungsquanten werden mit Koinzidenzdetektoren registriert.

Koinzidenzdetektoren bestehen aus zwei gegenüberliegenden Szintillationskristallen. In diesem Tomographen sind 18 Ringe mit je 672 Bismutgermanat-Kristallen angeordnet. Es werden nur Vernichtungsquanten registriert, welche im empfindlichen Volumen zwischen den Detektoren in der entsprechenden Richtung emittiert und innerhalb einer Koinzidenzzeit von 12,5 nsec nachgewiesen werden. Es werden mehrere Koinzidenzen in jeweils mehreren gegenüberliegenden Kristallen zugelassen, um die Aktivitätsverteilung im Objekt bestimmen zu können. Je 18 Kristalle werden mit einem Photomultiplier ausgelesen.

## Rekonstruktion

Die erhobenen Daten stellen allerdings zunächst eine summarische Zählung der Koinzidenzereignisse dar und müssen, um eine quantitative Analyse zu erlauben in Radioaktivität pro Volumeneinheit (=Aktivitätskonzentration) umgewandelt werden. Um die Radioaktivitätskonzentration zu messen, müssen die Totzeitkorrektur, die zufälligen bzw. gestreuten Koinzidenzen der einzeln einfallenden Positronen, sowie die Schwächung der Strahlen berücksichtigt werden. Die Rekonstruktion erfolgte als iterative Rekonstruktion nach OSEM. Die Korrektur der Schwächung erfolgte CT basiert.

### **2.10.2 Die CT-Komponente**

Die CT-Komponente ist ein Performix<sup>TM</sup> ADV mit einem Lightspeed Plus Detektor. Es handelt sich um ein 4 Zeilen-Spiral-CT zu 4 x 2,5 mm bei einer Scangeschwindigkeit von 0.5 s/Umdrehung und einem Tischvorschub von 15mm/s  
Alle Untersuchungen wurden bei einer Leistung der Röntgenröhre von 140 kV bei konstantem der Röhrenstrom von 160 mA durchgeführt  
Es wurden bei der Untersuchung identische Schnittebenen wie im PET angefertigt.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Charakteristik des Patientenkollektivs

In der durchgeführten Studie, wurden im Zeitraum vom 01.07.2002 – 08.05.2003 73 Patienten mit der  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET/CT untersucht. Von den 73 aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählten Patienten, konnten 60 (82.2 %) Untersuchte ausgewertet werden.

Bei 4 Patienten konnte aufgrund akut aufgetretener Detektorenausfälle der PET oder CT-Komponente die für die Auswertung benötigte Bildqualität nicht erreicht werden.

Bei 3 Patienten überschritt die Wartezeit zwischen Präparatfertigstellung und Untersuchung drei Halbwertszeiten von  $^{11}\text{C}$ -Cholin, so dass die Restaktivität für eine aussagekräftige Auswertung nicht sicher ausreichte

Bei 4 Patienten konnten trotz erhobener Patientenstammdaten nicht alle für die Studie notwendigen Daten ermittelt werden. Aufgrund der Tatsache, dass die  $^{11}\text{C}$ -Cholin-PET/CT-Untersuchung zum Zeitpunkt dieser Studie in Deutschland nur an wenigen Zentren durchgeführt werden konnte, war der Einzugsbereich für die zu in Frage kommenden Patienten groß, und bei den Patienten mit unvollständigem Datensatz, war die Datenerhebung entsprechend schwierig. Bei einem Patienten wurde durch die Untersuchung der Verdacht auf eine maligne Zweiterkrankung gestellt (Hypernephrom), welche später histologisch verifiziert wurde. Bei einem weiteren Patienten wurde eine Sarkoidose diagnostiziert.

Tabelle 3 zeigt eine Übersicht über die erhobenen Patientenstammdaten der 60 evaluierten Patienten. Die anonymisierten Patientendaten sind nach histologisch bewertetem T-Status des resezierten Primärtumors aufsteigend geordnet. Folgende erfasste Variablen sind nachfolgend aufgezählt:

Patientenalter zum Zeitpunkt der Untersuchung; Zeitpunkt der Erstdiagnose des PCA; PSA-Wert bei Erstdiagnose des PCA; Zeitpunkt der RPX; am Prostatektomiepräparat ermittelte pathohistologische Tumorformel nach TN-Klassifikation (UICC 2002); Gleason Score; Grading; R-Status;

Postoperative PSA-Werte (nach RPX und vor der  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET/CT-Untersuchung); Einnahme von systemisch wirksamen Präparaten zum Zeitpunkt der Studie (zentral oder peripher wirksame antihormonelle Blockade, Einnahme von Chemotherapeutika)

Tab. 3: Übersicht über die erhobenen Patientenstammdaten

Nr.	Alter	ED	PSA – präop.	OP	T	N	M	Gl	G	R	PSA-postop.	PSA vor PET/CT	HT aktuell	Art der Systemth.
1	74	04/89	x	03/90	1a	0	0	4	1-2	x	0,00	4,7	n	x
2	72	06/99	x	06/99	1	0	0	2	1	0	0,06	0,28	n	x
3	45	02/02	3,9	03/02	2a	0	0	5	2	0	0,30	0,6	j	x
4	71	08/01	15,4	10/01	2a	0	0	3	1	0	1,10	0,5	j	z
5	66	01/00	18,3	01/00	2a	0	0	6	2	1	1,75	3,75	n	x
6	77	08/96	48,3	12/96	2	0	0	5	2	0	0,00	1,9	n	x
7	73	06/99	9	10/99	2	0	0	7	2	0	0,07	2,6	n	x
8	64	06/02	6	12/02	2	0	0	9	3	1	0,10	0,1	n	x
9	64	01/01	14,6	02/01	2	0	0	7	2	0	0,20	0,6	n	x
10	60	08/02	12	09/02	2	0	0	8	3	x	6,00	6	n	x
11	60	03/01	18,55	03/01	2b	0	0	5	2	0	0,00	1,45	n	x
12	69	10/94	x	10/94	2b	0	0	2	1	0	0,00	6,5	n	x
13	63	05/99	7,5	05/99	2b	0	0	7	2	0	0,00	2	j	p
14	71	01/00	0,29	02/00	2b	0	0	6	2	0	0,00	0,7	n	x
15	58	05/99	8,25	05/99	2b	0	0	5	2	0	0,17	17	j	z
16	67	04/98	10,2	04/98	2b	0	0	8	2-3	1	0,00	1,1	n	x
17	64	08/99	5,4	12/99	2b	0	0	7	2-3	0	0,10	0,04	j	p
18	67	09/90	x	09/90	2b	0	0	5	2	x	0,00	170	j	z+p
19	61	11/93	2,5	01/93	3	0	0	5	2	0	0,00	1,5	n	x
20	69	09/96	x	09/96	3	2	0	5	2	x	0,00	3,6	n	x
21	69	09/99	38	09/99	3	1	0	7	3	1	0,30	7	n	x
22	73	12/95	4,7	07/95	3a	0	0	5	2	0	0,00	1,6	j	x
23	69	01/00	x	01/00	3a	0	0	8	3	1	0,00	6,4	j	p
24	59	08/00	14,9	10/00	3a	0	0	7	2-3	1	0,00	5,2	n	x
25	75	08/98	15,9	09/98	3a	1	0	8	3	x	0,60	16,7	j	p
26	65	06/02	18	06/02	3a	0	0	x	x	0	0,20	9,2	n	x
27	70	08/99	4,55	02/99	3a	0	0	8	2-3	1	0,45	4,2	j	z+p
28	62	03/02	8,5	07/02	3a	0	0	4	1-2	1	0,05	0	n	x
29	67	02/00	13,8	03/00	3a	0	0	5	2	1	0,00	0,1	j	p
30	52	01/01	6,25	06/01	3a	0	0	7	2	1	0,11	0,3	n	x
31	72	11/91	14,6	11/93	3b	2	0	9	3	1	0,00	70	j	p
32	55	12/94	3,9	08/97	3b	0	0	7	2-3	0	0,00	0,94	n	p
33	69	02/00	13,1	02/00	3b	0	0	9	3	0	0,00	6,7	n	x
34	71	01/02	61	01/02	3b	0	0	7	2-3	1	0,03	0,2	j	p
35	76	02/99	x	02/99	3b	0	0	9	3	1	0,00	2,8	n	x
36	66	12/94	7,5	12/94	3b	1	0	9	2-3	1	0,00	65,9	j	z+p
37	62	04/99	16,2	05/99	3b	1	0	5	1-2	1	0,00	1,7	j	z+p +ch
38	62	05/99	19,4	05/99	3b	0	0	8	3	1	0,00	0,34	n	x
39	68	??/96	4,3	08/96	3b	2	0	7	2-3	1	0,00	0,9	n	x
40	60	10/99	x	10/99	3b	1	0	9	3	1	0,00	0,24	j	z
41	63	07/99	17	07/99	3b	0	0	7	2-3	1	0,00	0,5	n	x
42	74	06/95	25,5	08/95	3b	0	0	9	3	0	0,00	0,5	j	z+p
43	67	10/96	33,9	12/96	3b	0	0	9	3	1	0,05	5,58	j	z+p
44	62	07/99	1,8	08/99	3b	0	0	5	2	0	0,01	0,8	j	z
45	68	01/98	6,25	02/98	3b	0	0	9	3	0	0,00	1,9	j	z
46	65	10/00	17	10/01	3b	0	0	9	3	0	0,00	6,06	n	x

Nr.	Alter	ED	PSA-präop.	OP	T	N	M	Gl	G	R	PSA-postop.	PSA vor PET/CT	HT aktuell	Art der HT
47	63	02/95	2,1	02/95	3b	0	0	5	2	0	0,10	8,24	j	z+p
48	65	08/99	5,3	04/00	3b	0	0	9	3	0	0,00	1,15	n	x
49	63	01/01	25,3	01/01	3b	0	0	9	3	1	0,60	3,2	n	x
50	60	02/98	7,6	03/98	3b	0	0	9	3	1	0,80	3,6	n	x
51	64	12/96	6,8	12/96	3b	2	0	9	3	1	0,20	1,79	j	p
52	75	02/90	x	04/90	3b	1	0	7	2-3	0	0,00	34	j	ch
53	60	02/96	230	04/96	4a	1	0	5	3	1	0,10	64,4	j	z+p+ch
54	70	02/95	10	02/95	4a	0	0	5	2	x	1,90	504	j	p+ch
55	74	07/95	19,3	06/97	4	0	0	8	3	0	0,70	6,04	j	z+p
56	61	02/98	15,5	03/98	4	0	0	6	2	0	0,00	58,4	j	P
57	64	02/02	0,9	09/02	4	1	0	8	3	1	0,01	0,01	j	z+p
58	71	03/96	65	03/96	x	x	0	x	x	x	0,00	0,00	j	ch
59	63	01/00	4,9	02/00	x	x	0	7	2	x	0,00	0,69	n	x
60	72	07/99	22,4	07/99	x	x	0	x	x	x	x	3,6	n	x

Legende:

Alter	Alter des Patienten in Jahren
Art der Systemth.	War die antihormonelle Blockade zentral (z), peripher (p) oder stand der Patient unter Chemotherapie (ch) oder (x) unbekannt
ED	Erstdiagnose des PCA
Gl	Gleason Score, Differenzierungsgrad nach Anhang 7.2
G	Grading Differenzierungsgrad nach Anhang 7.2
HT	Stand der Patient zum Zeitpunkt der Untersuchung unter systemischer Therapie? J = Ja n = Nein
Nr.	Anonymisierte Nummer der Patienten
OP	Datum (Monat/Jahr) der Prostatektomie
PET/CT	Positronenemissionstomographie/Computertomographie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen Wert in ng/ml, präop: Letzter vor Prostatektomie gemessener Wert postop: Erster nach Prostatektomie gemessener vor PET/CT: Letzter gemessener Wert vor <sup>11</sup> C-Cholin PET/CT
R	Resektionsgrad nach Anhang 7.3
T	Primärtumorausdehnung nach Anhang 7.1
N	Tumoröser Lymphknotenbefall nach Anhang 7.1
M	Grad der Fernmetastasierung nach Anhang 7.1
x	unbekannt

## Alter

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung zwischen 45 und 77 Jahren alt bei einem Mittelwert von 66,02 Jahren (Standardabweichung 6,06 Jahre). 80 % (48/60) der Patienten waren zwischen 60 und 75 Jahren, 50 der 60 Patienten waren über 60 Jahre alt (s.Abb.7).

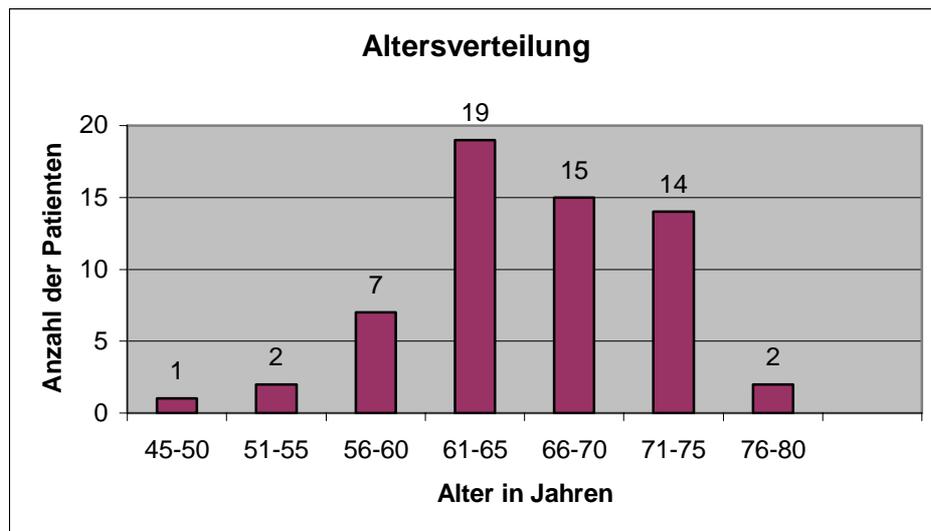


Abb.7: Altersverteilung des Patientenkollektivs

## Untersuchungszeitpunkt im Therapieverlauf

Zwischen Erstdiagnose des PCA und radikaler Prostatektomie, lagen im Durchschnitt 3 Monate (Bereich 0 bis 36 Monate, Standardabweichung 6).

Der Zeitraum zwischen Operation und  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET/CT Untersuchung lag bei durchschnittlich 54 Monaten, (Bereich: 3 -155 Monate; Standardabweichung 37), bzw. 4,5 Jahren (Bereich: 0,25-12,9 Jahren).

Die Abbildung 8 stellt die zeitliche Latenz zwischen Erstdiagnose, Operation und Zeitpunkt der Untersuchung graphisch dar. Während die Durchführung der radikalen Prostatektomie meist recht zügig nach Diagnosestellung erfolgte, wurde die Indikation zur PET/CT Untersuchung individuell je nach Verhalten des PSA-Wertes und Vorliegen spezifischer Risikofaktoren gestellt. Daher schwankt die zeitliche Latenz zwischen Operation und  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET/CT Untersuchung zwischen 3 und 54 Monaten erheblich.

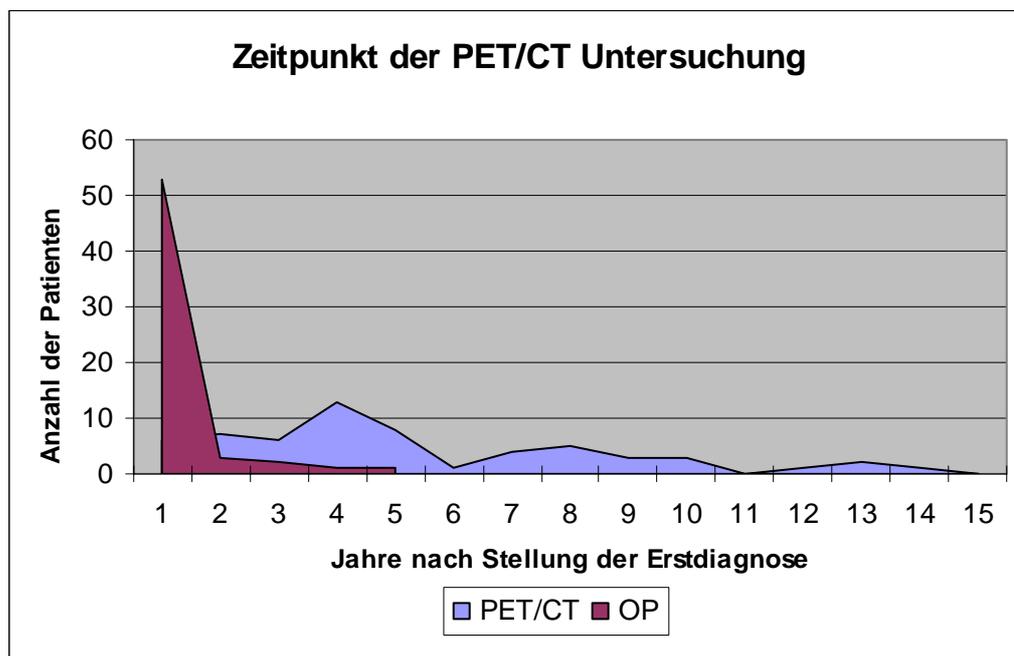


Abb. 8: Zeitpunkt der Positronenemissionstomographie/Computertomographie

Legende:

PET/CT Zeitraum in Jahren zwischen Stellung der Erstdiagnose der Prostatakarzinomes bis zu  $^{11}\text{C}$ -Cholin Positronen Emissions Tomographie/Computertomographie Untersuchung

OP Zeitraum in Jahren zwischen Stellung der Erstdiagnose Prostatakarzinom bis zur radikalen Prostatektomie

## Operative Behandlung

Bei allen 60 Patienten wurde eine radikale Prostatovesikulektomie (RPX) als Primärtherapie durchgeführt. Bei 59 von 60 Patienten wurde, entsprechend den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie die RPX mit einer pelvinen Lymphadenektomie (LAE) kombiniert. Die pelvine Lymphadenektomie erfolgte bei 85 % (50/59) der Patienten als minimale Lymphadenektomie im Bereich der Fossa obturatoria und entlang der Vena iliaca externa. In 7 Fällen wurde eine erweiterte LAE durchgeführt, welche zusätzlich das Gebiet der A.iliaca interna einbezieht. In 2 Fällen wurde die Dissektion bis zur kranialen Grenze der Aortenbifurkation erweitert.

Bei 8 von 60 (13.3 %) Patienten wurde im Rahmen des ersten operativen Eingriffs, oder in einem engen zeitlichen Rahmen eine zusätzliche Orchiektomie durchgeführt.

## Postoperative therapeutische Intervention

Im Falle eines erneuten PSA-Wert Anstiegs nach durchgeführter radikaler Prostatektomie wird, nach Durchführung eines Restagings, abhängig von Befund und Patientenwunsch, entschieden, ob eine „wait and see Strategie“ gewählt wird oder eine therapeutische Intervention (Operation, Bestrahlung, systemische antihormonelle/chemotherapeutischen Therapie) durchgeführt werden soll.

In diesem Patientenkollektiv fand die  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET/CT-Untersuchung bei 37 % (22/60) der Patienten während einer „wait and see“ Phase statt, ohne dass bis dahin weitere therapeutische Optionen genutzt waren.

58 % (35/60) der Patienten nahmen im Zeitraum zwischen RPX und  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET/CT Untersuchung antihormonell wirksame Präparate ein.

15 % der Patienten (9/60) erhielten zusätzlich zur antihormonellen Therapie eine Bestrahlung der ehemaligen Prostataloge. 5 % (3/60) der Patienten erhielten eine Bestrahlung der Prostataloge als einzige Therapie (Abbildung 9).

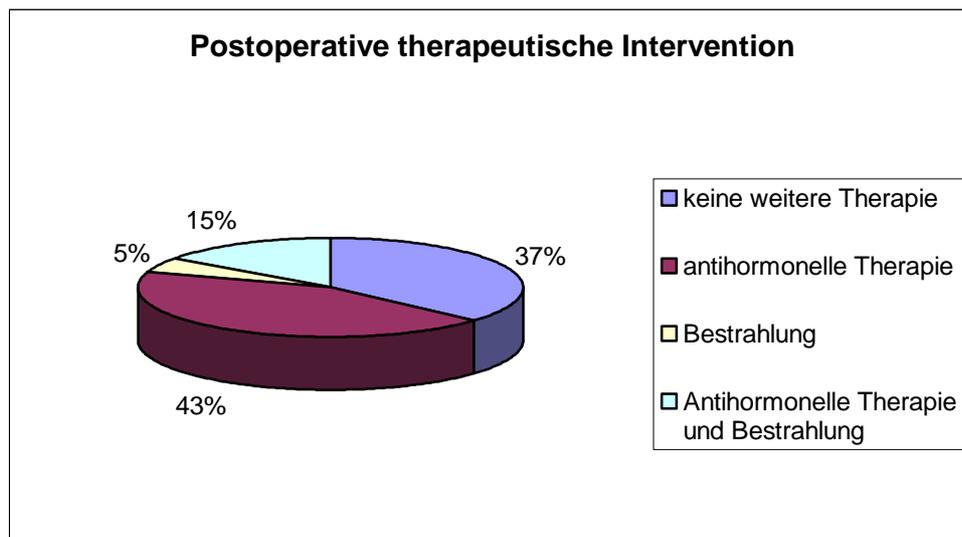


Abb. 9: Übersicht der postoperativen therapeutischen Interventionen

### 3.2 Histologische Befunde

Bei allen Patienten wurde ein Adenokarzinom der Prostata histologisch gesichert.

#### Wachstumsform

Die Wachstumsform teilte sich wie folgt auf: 49/60 (82 %) pluriform, 4 glandulär, 3 kribriform und 1 solide. In 3 Fällen konnte der histologische Befund nicht ermittelt werden. Bei 7 der 60 Fälle ergab die pathohistologische Aufarbeitung eine Perineuralinvasion.

#### TN-Klassifikation:

Bei 65 % (39/60) der Patienten zeigte die pathohistologische Aufbereitung ein organüberschreitendes Wachstum (T3a/b/T4); 30 % (18/60) der Patienten hatten ein lokal begrenztes Prostatakarzinom, in 5 % (3/60) konnte der pT nicht ermittelt werden.

Bei 20 % (12/60) der Patienten wurde ein tumorbefallener Lymphknoten histologisch nachgewiesen (N1/N2), 75 % (45/60) wurden pathologisch N0 eingestuft. In 3 von 60 Fällen (5 %) konnte der N-Status nicht eruiert werden.

Entsprechend den aktuellen Leitlinien der Urologie war kein Patient im M1-Status operiert worden.

Das Patientenkollektiv hatte folgenden, am Prostatektomiepräparat histologisch ermittelten TNM-Status: (s.Tab.4):

Tab.4: TN- Status des Patientenkollektivs (n=60)

<b>pT-Status</b>	<b>N (60)</b>	<b>pN-Status</b>	<b>N (60)</b>
Tx	3	Nx	3
T1	2	No	45
T2x	5	N1	8
T2a	3	N2	4
T2b	8		
T3x	3		
T3a	9		
T3b	22		
T4	5		

Legende:

- pT-Status      Pathohistologisch ermittelte Primärtumorausdehnung nach Anhang 7.3
- N                Anzahl der Patienten
- pN-Status      Pathohistologisch ermittelte Tumorausdehnung der Lymphknoten nach Anhang 7.3
- X                Genauere Zuordnung zwischen „a/b nicht möglich

## Differenzierungsgrad

Die Abbildungen 10 und 11 zeigen die Verteilung des Grading und der Gleason Scores im Patientenkollektiv.

Auffällig ist, dass über die Hälfte (52 %; 31/60) der Patienten ein Grading von 3 aufwiesen, welches einen undifferenzierten Primärtumor charakterisiert. Analog dazu haben 58 % (35/60) ein Gleason Score von  $\geq 7$ .

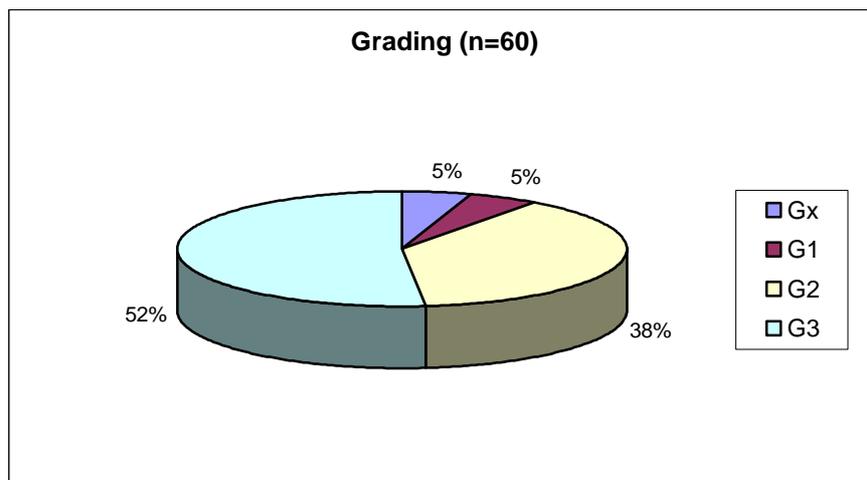


Abb.10: Grading Verteilung des Patientenkollektives

Legende: Gx,1, 2, 3 Differenzierungsgrad nach Anhang 7.2  
N Anzahl Patienten

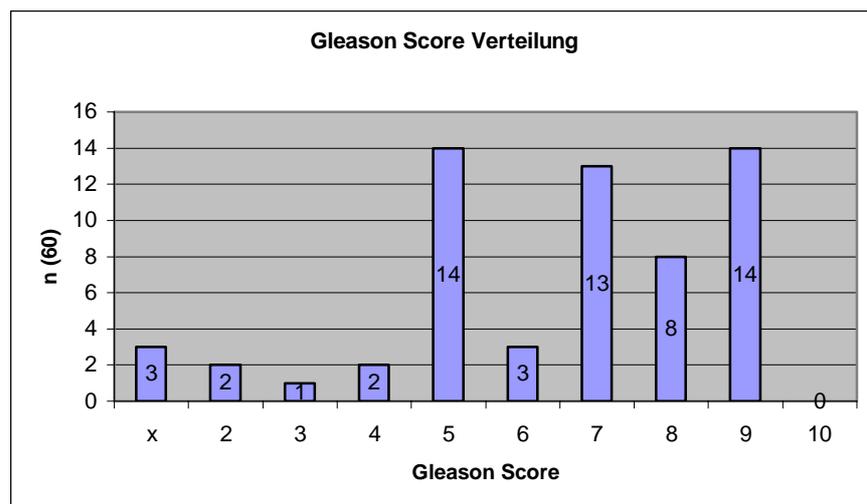


Abb.11: Gleason Score Verteilung des Patientenkollektives

Legende: Gleason Score Differenzierungsgrad nach Anhang 7.2  
N Anzahl Patienten

## Resektionsausmaß

Das Resektionsausmaß wurde gemäß den aktuellen Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Urologie klassifiziert (siehe Anhang VI.3)

In 43,3 % (26/60) der Fälle zeigte die histopathologische Aufbereitung eine R0-Resektion an, bei 41,7 % (25/60) lag ein R1-Status vor, und ein Patient befand sich im R2 Status. Bei 8 von 60 Patienten (13 %) konnte das Resektionsausmaß nicht ermittelt werden

## Stadieneinteilung (nach TNM)

Die Verteilung der Stadien nach TNM (Abbildung 12) war wie folgt:

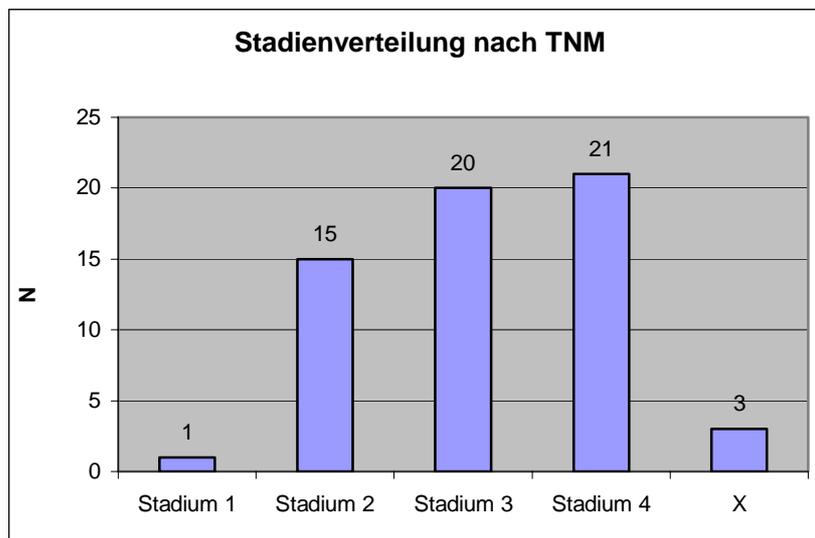


Abb.12: Stadienverteilung des Patientenkollektivs

Legende:	Stadium 1,2,3,x	Tumorausdehnung nach Anhang 7.1
	N	Anzahl Patienten
	TNM	Tumorausdehnung nach Anhang 7.1

### 3.3 Serum PSA-Wert Verlauf

#### Prätherapeutischer PSA-Wert

Die prätherapeutischen PSA-Werte des Patientenkollektives waren wie folgt verteilt (Tab.5):

Tab..5: Prätherapeutische PSA-Werte des Patientenkollektivs

<b>Prätherapeutischer PSA-Wert (ng/ml)</b>	<b>Anzahl Patienten (n=60)</b>
<b>x</b>	<b>9</b>
<b>0-10</b>	<b>23</b>
<b>10-20</b>	<b>19</b>
<b>20-30</b>	<b>3</b>
<b>&gt;30</b>	<b>6</b>

Legende:     PSA    Prostata-spezifisches Antigen in ng/ml  
              N     Anzahl Patienten

#### Postoperativer PSA-Wert-Verlauf

Der postoperative PSA-Wert-Verlauf gestaltete sich, beeinflusst durch die jeweilige Tumorlast und das postoperative Therapieregime, bei jedem Patienten individuell. Die Abbildungen 13 und 14 zeigen die PSA-Wert Verläufe der einzelnen Patienten in der Übersicht. Die Abbildungen 15 und 16 zeigen die PSA-Wert Verläufe zwischen 0 und 10 ng/ml im Detail. Jede dargestellte Linie entspricht dem PSA-Serumwert Verlauf eines Patienten.

Der PSA-Wert vor der PET/CT Untersuchung war durchschnittlich 18,8 ng/ml mit einem Minimum von 0,5 ng/ml und einem Maximum von 504 ng/ml.

In 4 Fällen (7 %) war der PSA-Wert durch eine antihormonelle Therapie zum Zeitpunkt der <sup>11</sup>C-Cholin PET/CT Untersuchung fallend.

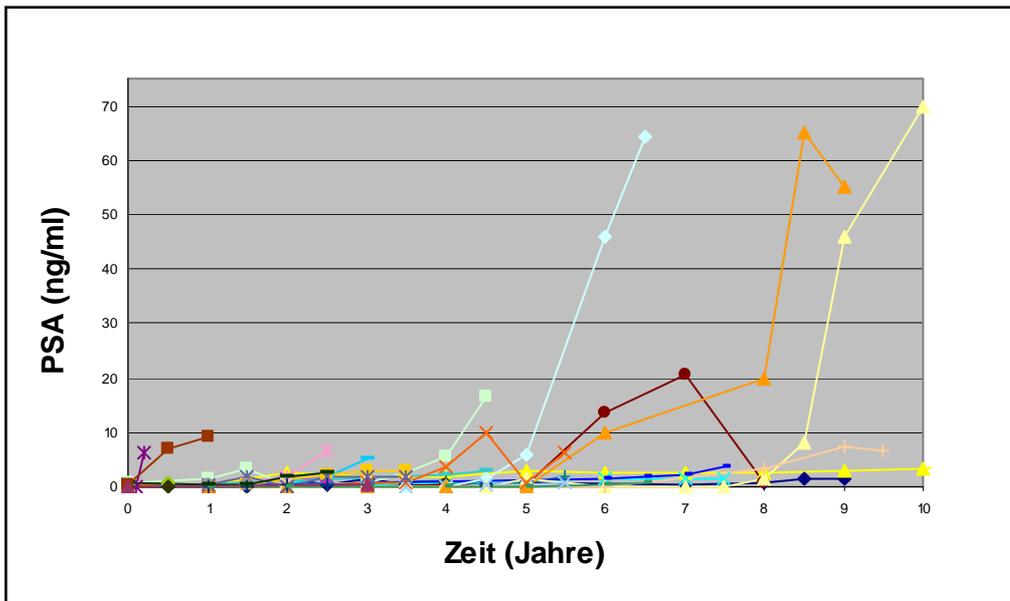


Abb.13: Übersicht über die Serum PSA-Verläufe in ng/ml der Patienten 1-30

Legende:      PSA                      Prostataspezifisches Antigen in ng/ml  
 Linien:         Jede Linie entspricht dem Verlauf eines Patienten  
 Punkt            Jeder Punkt Entspricht einem Messwert

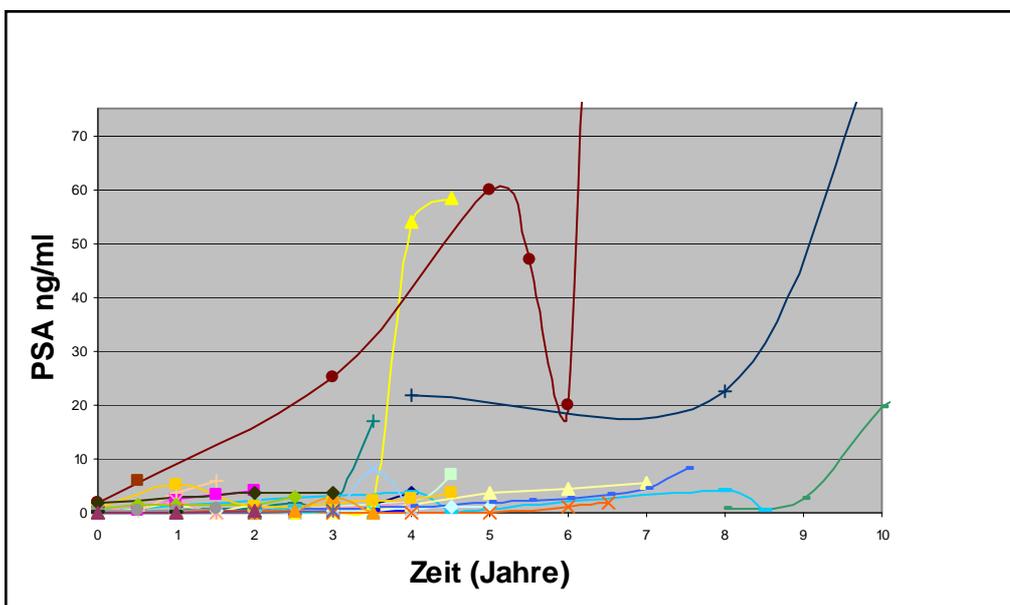


Abb.14: Übersicht über die Serum PSA-Verläufe in ng/ml der Patienten 31-60

Legende:      PSA                      Prostataspezifisches Antigen in ng/ml  
 Linien:         Jede Linie entspricht dem Verlauf eines Patienten  
 Punkt            Jeder Punkt Entspricht einem Messwert

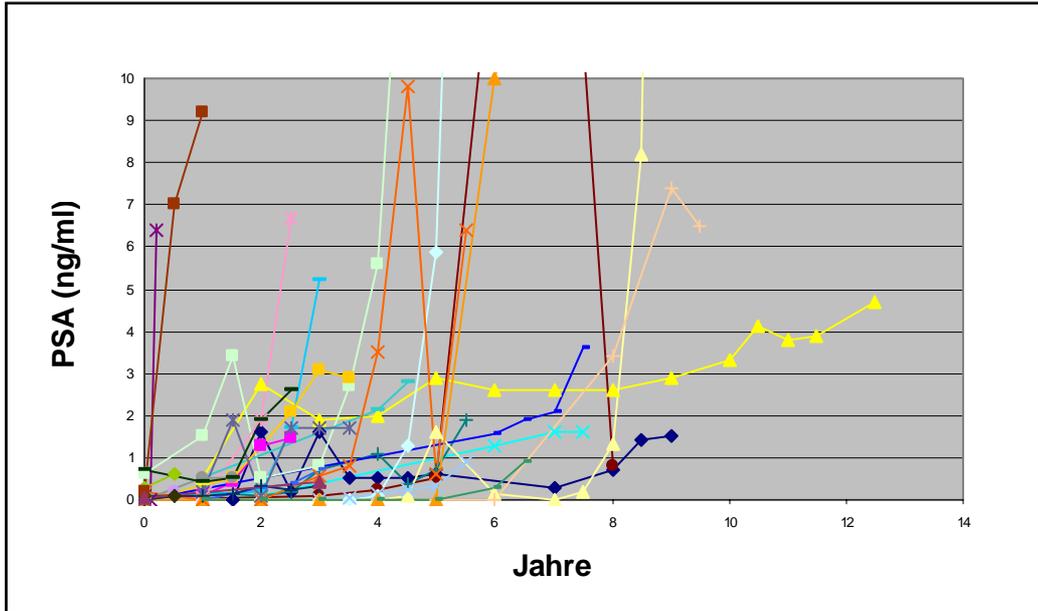


Abb.15: Detailansicht der Serum PSA-Verläufe bis 10 ng/ml der Patienten Nr. .1-30

Legende:      PSA                      Prostataspezifisches Antigen in ng/ml  
 Linien            Jede Linie entspricht dem Verlauf eines Patienten  
 Punkte            Jeder Punkt entspricht einem Messwert

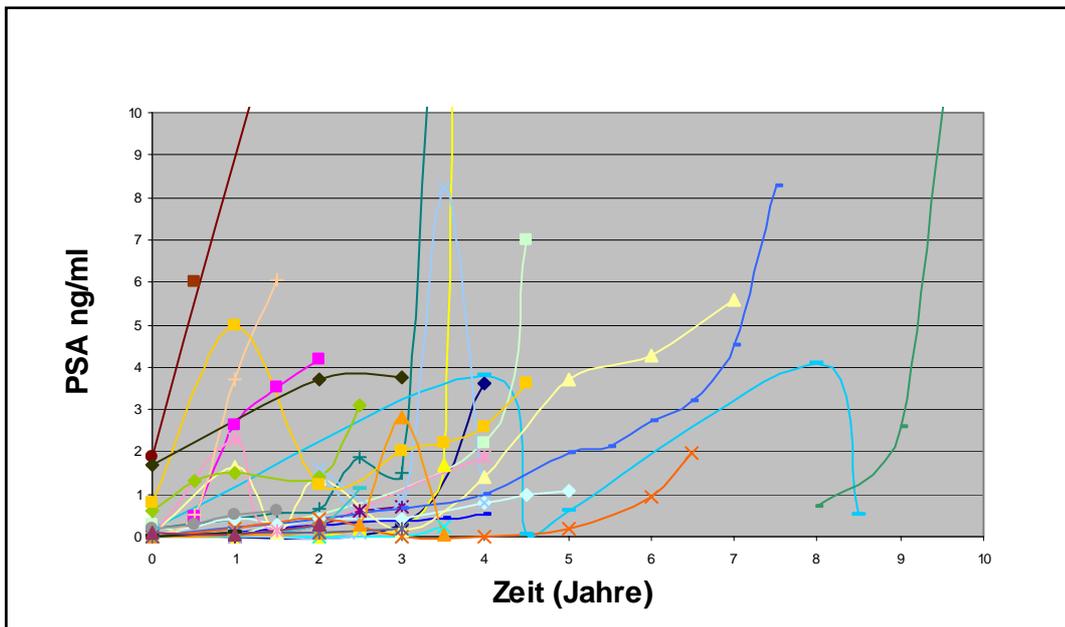


Abb.16: Detailansicht der Serum PSA-Verläufe bis 10 ng/ml der Patienten Nr..31-60

Legende:      PSA                      Prostataspezifisches Antigen in ng/ml  
 Linien            Jede Linie entspricht dem Verlauf eines Patienten  
 Punkte            Jeder Punkt entspricht einem Messwert

### 3.4 Befunde der <sup>11</sup>C-Cholin PET/CT Untersuchungen

Bei den 60 mittels <sup>11</sup>C-Cholin PET/CT untersuchten Patienten wurde in 40 Fällen (66.6 %) ein pathologischer Befund erhoben. In 20 Fällen stellte sich keine auffällige <sup>11</sup>C-Cholin Mehrspeicherung dar.

Diagnostiziert wurden 5 isolierte Lokalrezidive, 3 Lokalrezidive bei gleichzeitigem Befall von Lymphknoten, sowie ein Lokalrezidiv bei gleichzeitig bestehender ossärer Metastase.

Bei 15 Patienten wurden isoliert stehende, <sup>11</sup>C-Cholin speichernde Lymphknoten diagnostiziert, bei 7 Patienten zeigten sich die Mehrspeicherungen in Lymphknoten-Konglomeraten.

Bei 6 Patienten zeigten sich Skelettmetastasen. Bei 3 Patienten zeigte sich eine ossäre Mehrspeicherung in Verbindung mit <sup>11</sup>C-Cholin speichernden LK.

Bei den 29 Patienten mit Lymphknotenbeteiligung wurden insgesamt 115 Lokalisationen detektiert. Bei den 10 Patienten mit <sup>11</sup>C-Cholin speichernden Knochenstrukturen wurden 29 Lokalisationen detektiert. 27 der in der PET/CT Untersuchung diagnostizierten ossären Metastasen waren nach CT-Befund osteoblastisch, 2 osteolytisch.

Tabelle 6 gibt eine Übersicht über die mittels <sup>11</sup>C-CholinPET/CT erhobenen Befunde.

Tab.6 : Übersicht über die Befunde der PET/CT Untersuchungen

PET/CT Befund:	N (60)
ohne Befund	20
isoliertes Lokalrezidiv	5
Lokalrezidiv + LK	3
Lokalrezidiv + Ossäre Metastase + pathologischer LK	1
singulärer pathologischer LK	15
pathologisches LK-Konglomerat	7
Ossäre Metastase	6
Ossäre Metastase + pathologische LK	3

Legende: LK Lymphknoten  
 N Anzahl Patienten  
 PET/CT Positronenemissionstomographie/Computertomographie

### 3.5 Bildbeispiele

#### Fall 1

Es stellte sich ein 71 jähriger Patient mit Zustand nach (Z.n.) RPX eines PCA der Tumorformel T3b, N0, cM0, R1, Gleason Score 7, nach postoperativ zunächst unter der Nachweisgrenze liegenden, dann jedoch um monatlich durchschnittlich 0,18 ng/ml steigendem PSA-Werten bis auf aktuell 3,2 ng/ml in der Universitätsklinik Ulm vor. Zwischen RPX und  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET/CT Untersuchung lagen 17 Monate. Der Befund ist auszugsweise in Abbildung 17 dargestellt

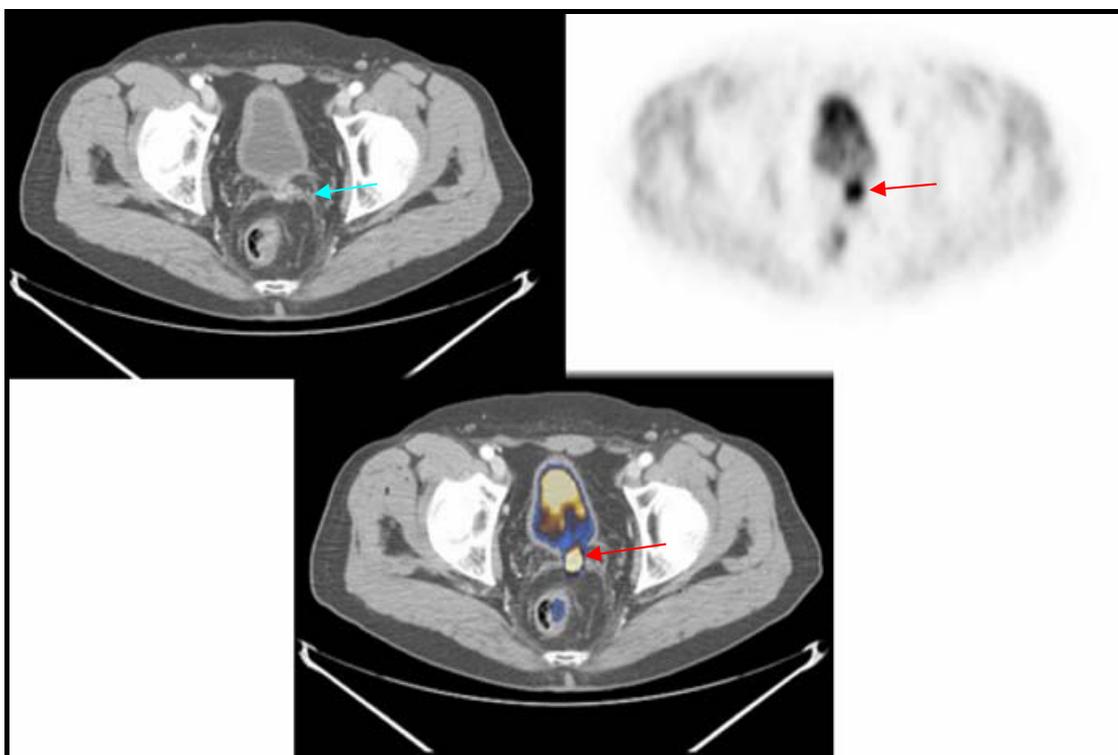


Abb.: 17 Axiale Positronenemissionstomographie/Computertomographie eines Lokalrezidives (Pfeil) in der ehemaligen Samenblasenregion

In Abbildung 17 ist die Ebene III nach Kapitel II.8 (Samenblasenregion) als axiales PET/CT abgebildet. In der oberen Zeile befindet sich links die CT Abbildung, rechts das PET, darunter die Fusion der oberen Bilder als PET/CT. Die fokale  $^{11}\text{C}$ -Cholin-Mehranreicherung (Pfeile rot) in der ehemaligen Samenblasenregion spricht für das Vorliegen eines Lokalrezidives. Im CT lässt sich die Region nicht eindeutig abgrenzen (Pfeil türkis).

## Fall 2

Es stellte sich ein 68 jähriger Patient, mit Z.n. RPX eines PCA der Tumorformel T3b, N1, cM0, R0, Gleason Score 7, nach postoperativ zunächst unter der Nachweisgrenze liegenden, dann jedoch um monatlich durchschnittlich 0,3 ng/ml steigendem PSA-Werten auf aktuell 1,8 ng/ml in der Universitätsklinik Ulm vor. Zwischen RPX und  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET/CT Untersuchung lagen 8 Monate. Der Befund ist auszugsweise in Abbildung 18 dargestellt

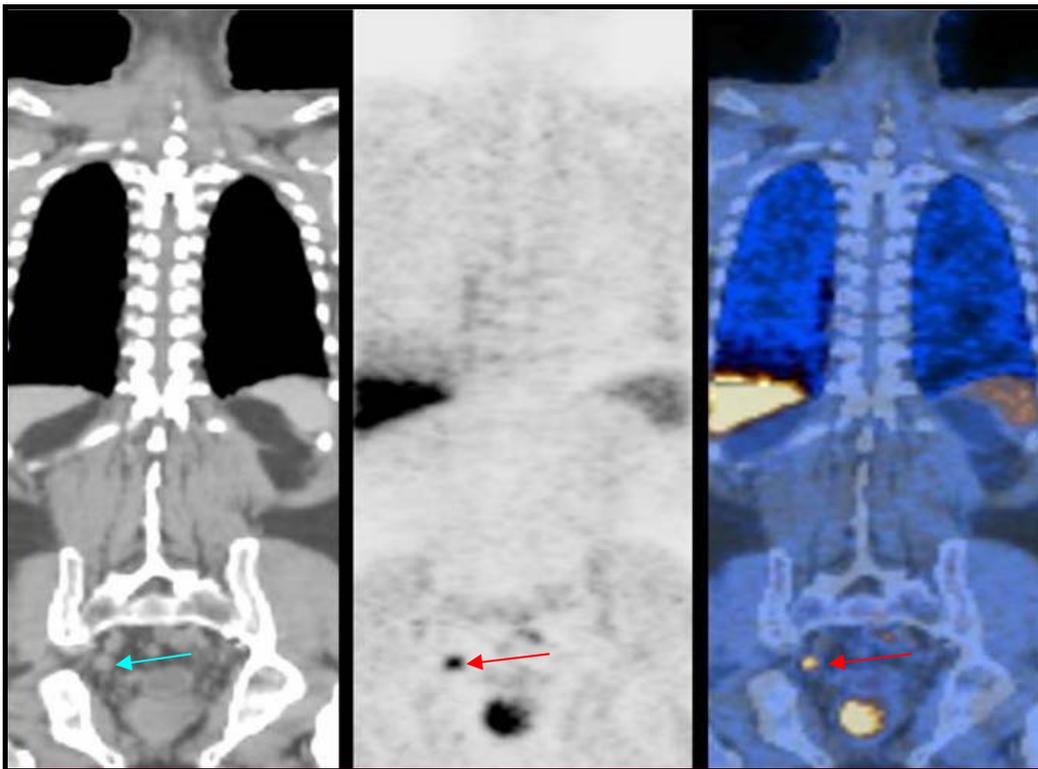


Abb.18: Koronare Positronenemissionstomographie/Computertomographie mit singulärer LK-Metastase (Pfeil)

In Abbildung 18 ist ein PET/CT in koronarer Ebene zu sehen. Links im Bild das CT in der Mitte das PET und rechts die integrierte Fusion beider Bilder. Physiologische Cholin-Mehrspeicherungen sind in Leber-, Milz- und Blasenregionen zu erkennen, Eine fokale Cholin Mehranreicherung (rote Pfeile) projiziert sich auf einen im CT erkennbaren LK (Pfeil Türkis).

Dieser PET/CT - Befund ergibt den Verdacht auf eine singuläre LK-Metastase, so dass im weiteren Therapiemanagement von einem potentiell kurativem Ansatz ausgegangen wurde.

### Fall 3

Es stellte sich ein 60 jähriger Patient, mit Z.n. RPX eines PCA der Tumorformel T3b, N0, cM0, R1, Gleason Score 9, in der Universitätsklinik Ulm vor. Der PSA-Serum Wert fiel von präoperativ 35 ng/ml postoperativ zunächst auf 0,12 ng/ml. Daraufhin stieg der PSA-Wert um monatlich durchschnittlich 2,0 ng/ml auf 64,3 ng/ml zum Zeitpunkt der Untersuchung an. Zwischen RPX und <sup>11</sup>C-Cholin PET/CT Untersuchung lagen 32 Monate. Der Befund ist auszugsweise in Abbildung 19 dargestellt.

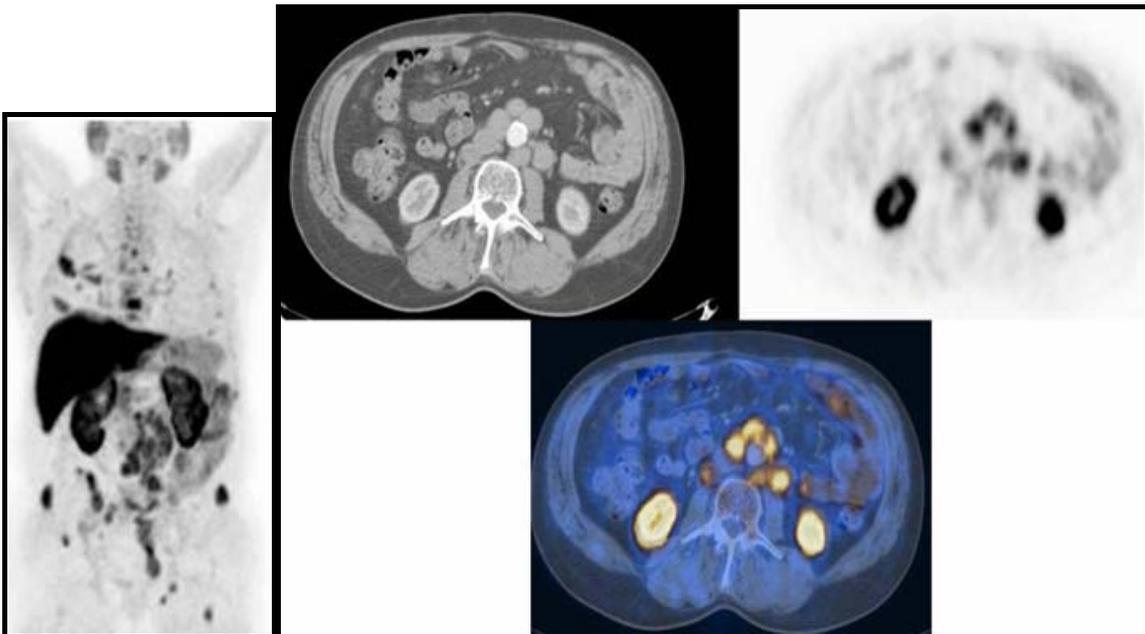


Abb. 19 Axiale Positronenemissionstomographie/Computertomographie einer disseminierten Cholin Mehrspeicherungen über Lymphknoten

Abbildung 19 zeigt links eine koronare PET Übersichtsaufnahme und rechts eine axiale PET/CT Schichtaufnahme der Beckenetape 1 nach Kapitel II (infrarenale Aorta). In der PET Übersichtsaufnahme links sind disseminierte Cholin Mehrspeicherungen in Knochen und Weichteilgewebe erkennbar.

In der axialen fusionierten PET/CT Schichtaufnahme rechts unten im Bild, projizieren sich die im PET Schnitt erkennbaren Cholin-Mehrspeicherungen auf im CT erkennbare paraaortale Lymphknoten.

Aufgrund dieses ausgedehnten Befundes wurde im weiteren Therapieregime ein palliativer Ansatz gewählt.

#### Fall 4

Es stellte sich ein 69 jähriger Patient, mit Z.n. RPX eines PCA der Tumorformel T3b, N0, cM0, R0, Gleason Score 9, nach postoperativ zunächst unter der Nachweisgrenze liegenden, dann jedoch um monatlich durchschnittlich 0,35 ng/ml steigendem PSA-Werten auf aktuell 6,65 ng/ml in der Universitätsklinik Ulm vor. Zwischen RPX und  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET/CT Untersuchung lagen 58 Monate. Der Befund ist auszugsweise in Abbildung 20 dargestellt.

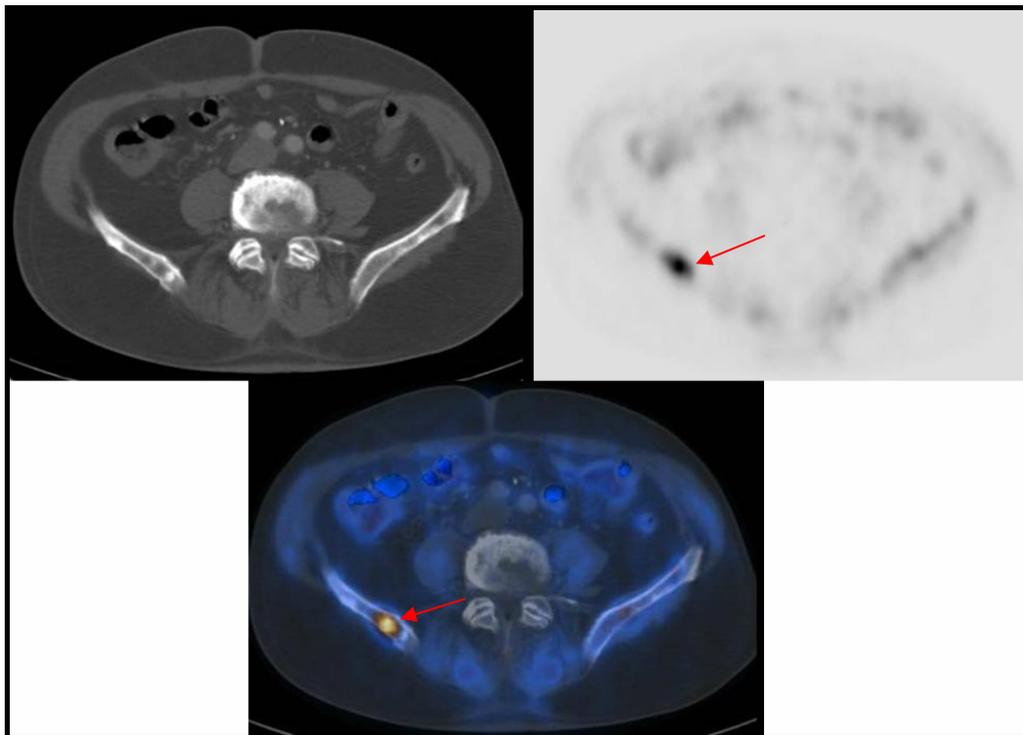


Abb.20: Axiale Positronenemissionstomographie/Computertomographie einer ossären Metastasierung (Pfeil)

Abbildung 20 zeigt ein axiales PET/CT in der Ebene VII nach Kapitel II.8 (LWK 5). Man erkennt eine fokale Cholin Mehrspeicherung (rote Pfeile), welche sich in der Fusion aus PET und CT auf das rechte Os Ileum projiziert. Es handelt sich um eine singuläre osteoblastische Metastase. Aufgrund dieses Befundes wurde eine bestehende antihormonelle Therapie abgesetzt und eine Chemotherapie mit Estrazyt<sup>R</sup> begonnen. Zusätzlich wurden Biphosphonate angesetzt.

### Fall 5

Es stellte sich ein 79 jähriger Patient, mit Z.n. RPX eines PCA der Tumorformel T2b, N0, cM0, R0, Gleason Score 7, nach postoperativ zunächst unter der Nachweisgrenze liegenden, dann jedoch um monatlich durchschnittlich 9,4 ng/ml steigendem PSA-Werten auf aktuell 92 ng/ml in der Universitätsklinik Ulm vor. Zwischen RPX und <sup>11</sup>C-Cholin PET/CT Untersuchung lagen 158 Monate. Der Befund ist auszugsweise in Abbildung 21 dargestellt.



Abb. 21: Koronare Positronenemissionstomographie Übersichtsaufnahme einer multifokalen Knochenmetastasierung

Abbildung 21 zeigt eine koronare PET Übersichtsaufnahme. Es sind multifokale Cholin Mehrspeichernden im Skelett erkennbar, welche sich in den korrespondierenden CT Schichten als osteoblastische Metastasen in Wirbelsäule, Becken und Rippen zeigten. Als palliative Maßnahme entschied sich dieser Patient für eine strahlentherapeutische Sumarin<sup>R</sup> Therapie.

### 3.6 Vergleich der PET/CT Befunde mit dem PSA-Wert Verlauf

In Tabelle 7 sind die Ergebnisse des Vergleichs zwischen <sup>11</sup>C-Cholin PET/CT Befunden und dem PSA-Verlauf zusammengefasst.

Tab.7: Vergleich der PET/CT Befunde mit dem PSA-Serumwert Verlauf

PET/CT Befund:	N	ΔPSA Nadir-PET/CT (ng/ml)	Standard Abw.	PSA-Anstieg/Monat (ng/ml)	Standard Abw.
Ohne Befund	20	0,91	2,12	0,03	0,04
Isoliertes Lokalrezidiv	5	3,5	2,13	0,14	0,10
Lokalrezidiv + LK	3	7,84	6,83	0,2	0,14
Lokalrezidiv + Ossäre Metastase	1	65,89	-	1,83	-
Singulärer LK	15	2,08	2,10	0,12	0,15
LK-Konglomerat	7	103,41	158,76	7,3	12,57
Ossäre Metastase	6	4,93	2,87	0,34	0,33
Ossäre Metastase + LK	3	33,42	29,73	1,27	1,15

Legende:

LK Lymphknoten

N Anzahl der Patienten

PET/CT Positronenemissionstomographie/Computertomographie

ΔPSA Nadir-PET/CT Serum PSA-Wert-Anstieg in ng/ml welcher im Zeitraum zwischen dem niedrigsten postoperativen PSA-Wert und der <sup>11</sup>C-Cholin PET/CT Untersuchung,

PSA-Anstieg/Monat monatlicher PSA-Wert Anstieg gemessen in ng/ml, Mittelwert der jeweiligen Anzahl der Patienten der Zeile

Standard Abw. Standardabweichung

Bei der Gruppe von 20 Patienten, bei denen das PET/CT keinen pathologischen Befund ergab, war ein posttherapeutischer PSA-Anstieg (vom posttherapeutischem PSA Nadir zum PSA-Wert vor der Untersuchung) von durchschnittlich 0,91ng/ml zu verzeichnen. Der monatliche PSA-Anstieg betrug durchschnittlich 0,03 ng/ml.

Wurde ein isoliertes Lokalrezidiv diagnostiziert betrug der posttherapeutische PSA-Anstieg durchschnittlich 3,5 ng/ml. Der monatliche PSA-Anstieg betrug durchschnittlich 0,14 ng/ml.

Im Falle eines diagnostizierten Lokalrezidives mit zusätzlichem Befall eines Lymphknotenkonglomerates war der posttherapeutische PSA Anstieg 7,84 ng/ml, der PSA-Anstieg pro Monat 0,2 ng/ml.

Im Falle des Lokalrezidives mit gleichzeitiger ossärer Metastase war der durchschnittliche posttherapeutische PSA-Anstieg 65,89 ng/ml mit einem Anstieg von 1,83 ng/ml pro Monat.

Wurde ein singulärer Lymphknotenbefall diagnostiziert, betrug der posttherapeutische PSA Anstieg durchschnittlich 2,08 ng/ml. Der monatliche PSA-Anstieg betrug durchschnittlich 0,12 ng/ml.

Wurde ein von Tumor befallenes Lymphknoten Konglomerat diagnostiziert, war der posttherapeutische PSA Anstieg 103,41 ng/ml und der PSA-Anstieg pro Monat 7,30 ng/ml.

Im Falle von diagnostizierten ossären Metastasen betrug der posttherapeutische PSA Anstieg durchschnittlich 4,93 ng/ml. Der monatliche PSA-Anstieg betrug durchschnittlich 0,34 ng/ml.

Wurden ossären Metastasen mit gleichzeitigem Befall von Lymphknotenkonglomeraten diagnostiziert, war der posttherapeutische PSA Anstieg 33,42 ng/ml der PSA-Anstieg pro Monat 1,27ng/ml.

Der Vergleich der PSA-Werte mit den Ergebnissen der PET/CT Untersuchungen zeigt, dass bei stark ansteigenden PSA-Werten, in den Befunden der PET/CT Untersuchung eine ausgedehnte Metastasierung zu finden ist (siehe Abbildung 24).

Der monatliche PSA-Wert Anstieg betrug bei Patienten ohne pathologischen Befund durchschnittlich 0,03 ng/ml und lag damit signifikant ( $p=0,0004$ ) unter dem durchschnittlichen monatlichen PSA-Wert Anstieg von 1,02 ng/ml der auffälligen Befunde.

Eine signifikanter Unterschied des monatlichen PSA-Wert Anstiegs der Patienten mit unauffälligem PET/CT Befund ( $p=0,0047$ ) ergab sich auch gegenüber den diskreten Befunden singulärer LK und Lokalrezidiv, welche einen durchschnittlichen monatlichen PSA-Wert Anstieg von 0,12 ng/ml zeigten.

Die isolierten LK-Metastasen und isolierten Lokalrezidive, zeigten mit 0,12 und 0,1 ng/ml ähnliche monatliche PSA-Wert Anstiege und lassen sich aufgrund des PSA-Wertes nicht voneinander abgrenzen.

Im PET/CT diagnostizierte große Rezidive, also befallene LK-Konglomerate und/oder ossäre Metastasen, gehen mit stark ansteigenden PSA-Verläufen von durchschnittlich 2,92 ng/ml pro Monat einher (siehe Abbildung 22).

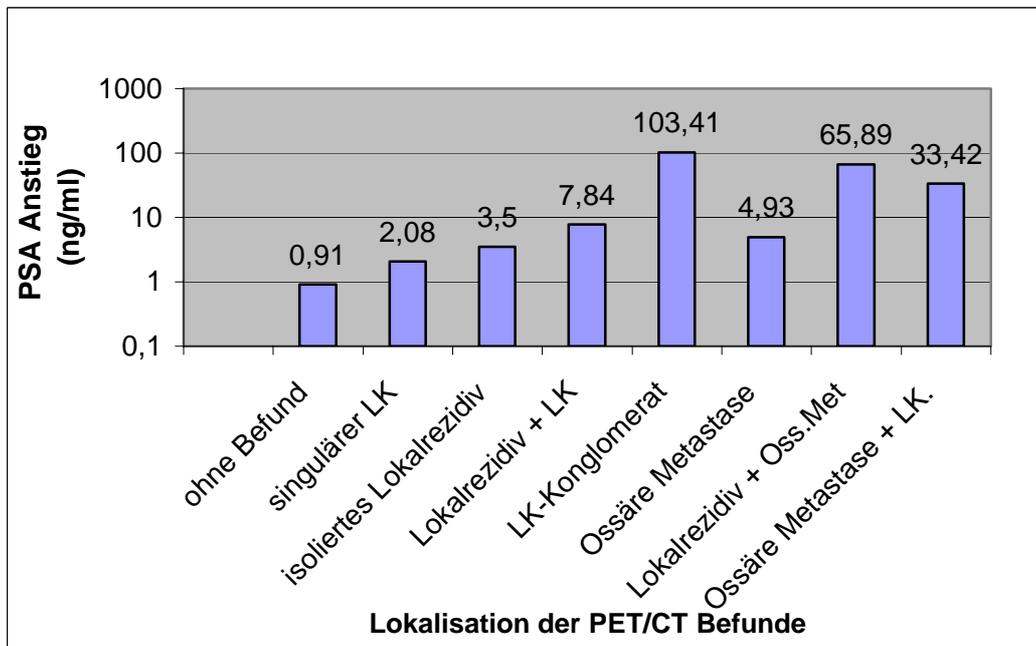


Abb. 22: Vergleich der PSA-Werte mit der Lokalisation der PET/CT Befunde

Legende: LK Lymphknoten  
 Oss.Met Ossäre Metastase  
 PET/CT Positronenemissionstomographie/Computertomographie

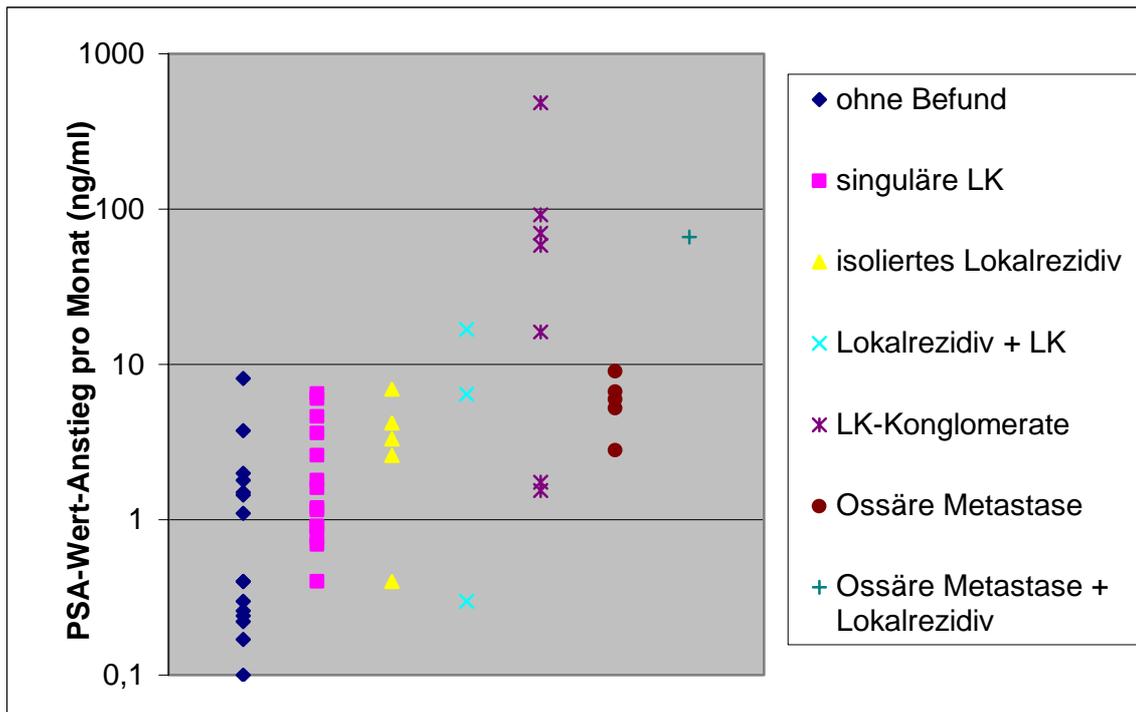


Abb. 23: PSA-Serum Wert Anstiege pro Monat der jeweiligen 11C-Cholin PET/CT Befunde

Legende: LK Lymphknoten  
 PET/CT Positronenemissionstomographie/Computertomographie  
 PSA Prostataspezifisches Antigen

### PSA-Verdopplungszeit

Die PSA-Verdopplungszeit definiert den Zeitraum, in dem sich der PSA-Wert verdoppelt. Errechnet wurde sie nach der in Kapitel 1.6 angegebenen Formel. Eine kürzere PSA-Verdopplungszeit weist auf ein aggressiveres Tumorwachstum hin.

In dem Patientenkollektiv dieser Studie, betrug die durchschnittliche PSA-Verdopplungszeit 34,6 Monate (Standardabweichung 22,9) bzw. 2,9 Jahre.

Es fand sich keine Abhängigkeit zwischen der PSA-Verdopplungszeit und der Ausdehnung der Befunde der <sup>11</sup>C-Cholin PET/CT Untersuchung. Abbildung 24 zeigt die durchschnittlichen PSA-Verdopplungszeiten in Abhängigkeit vom Befund der <sup>11</sup>C-Cholin PET/CT Untersuchung.

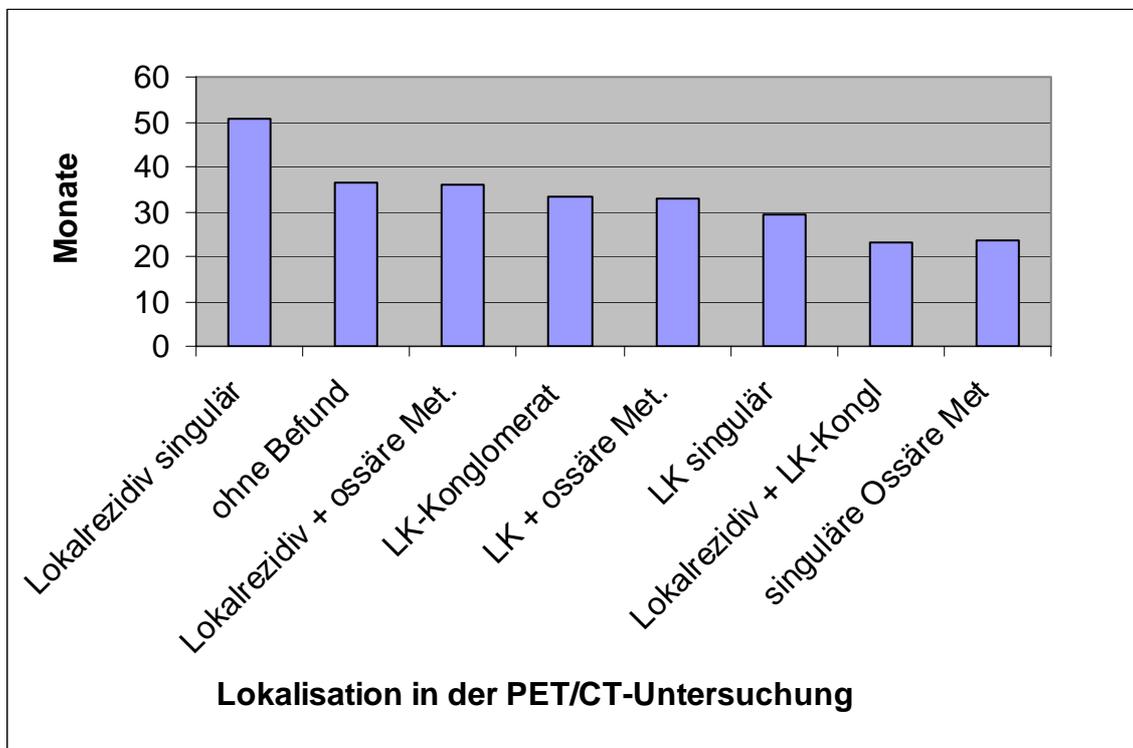


Abb.24: PSA-Verdopplungszeit in Abhängigkeit vom Untersuchungsergebnis

Legende:	LK	Lymphknoten
	LK-Kongl.	Lymphknoten-Konglomerat
	Ossäre Met.	Ossäre Metastase
	PET/CT	Positronenemissionstomographie/Computertomographie
	PSA	Prostata-spezifisches Antigen

### 3.7 Vergleich der Ergebnisse der PET/CT Untersuchungen mit SUV-Messungen

Es wurde bei 40 der 60 untersuchten Patienten ein pathologischer Befunde erhoben.

Die <sup>11</sup>C-Cholin speichernden Areale der PET-Befunde konnten bei 30 von 40 Patienten in Form von SUV-Messungen (Standardized Uptake Value-Messungen) quantifiziert werden.

Tabelle 8 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse der Messungen.

Tab.:8: Ergebnisse der SUV-Messungen

Lokalisation in der PET/CT Untersuchung	Anzahl Patienten (n=30)	Anzahl Messungen (n=281)	SUV	Standard Abw.
<b>Lokalrezidive</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>2,06</b>	<b>0,65</b>
<b>singuläre LK Becken</b>	<b>16</b>	<b>34</b>	<b>1,87</b>	<b>0,84</b>
<b>LK-Konglomerat Becken</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>3,09</b>	<b>1,34</b>
<b>Singulärer LK Aortal</b>	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>2,72</b>	<b>1,28</b>
<b>LK-Konglomerat Aortal</b>	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>3,03</b>	<b>1,54</b>
<b>Singuläre LK supradiaphragmal</b>	<b>11</b>	<b>28</b>	<b>2,19</b>	<b>0,89</b>
<b>LK-Konglomerate supradiaphragmal</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>3,52</b>	<b>1,73</b>
<b>Alle LK-Konglomerate</b>	<b>11</b>	<b>24</b>	<b>3,29</b>	<b>1,57</b>
<b>Alle singulären LK</b>	<b>22</b>	<b>70</b>	<b>2,26</b>	<b>0,95</b>
<b>LK-supradiaphragmal</b>	<b>12</b>	<b>32</b>	<b>2,83</b>	<b>0,60</b>
<b>LK-infradiaphragmal</b>	<b>22</b>	<b>58</b>	<b>2,14</b>	<b>0,30</b>

Legende:

LK Lymphknoten

N Anzahl der Messungen bzw Patienten

PET/CT Positronenemissionstomographie/Computertomographie

SUV Standardized Uptake Value (Dimensionslose Mittelwerte)

Standard Abw. Standardabweichung

Es wurden an 99 Lokalisationen SUV-Messungen durchgeführt. Ausgemessen wurden 10 Lokalrezidive, 68 singuläre Lymphknoten und 21 LK-Konglomerate. Die Messungen erfolgten nach den in Kapitel II.8 definierten Schnittebenen.

Die SUV-Werte der Beckenweichteilgewebe und des Skeletts betragen aufgrund der Kalibrierung durchschnittlich 1.

Lokalrezidive zeigten mit durchschnittlich 2,06 eine Intensität etwas höher als singuläre LK und niedriger als LK- Konglomerate.

Bei einem Patienten zeigten sich ein Lokalrezidiv am vesikalen und ein zweites am urethralen Absetzungsrand. Hier wurden zwei Messungen durchgeführt

Singuläre tumorbefallene LK leuchteten durchschnittlich mit einem SUV von 2,26, hierbei zeigten LK im Beckenbereich einen SUV von 1,87, paraaortale 2,72 und supradiaphragmale einen SUV von 2,19.

Befallene LK-Konglomerate zeigten mit durchschnittlich 3,29 Einheiten eine signifikant stärkere Intensität als singuläre LK ( $p=0,0001$ ) und Lokalrezidive ( $p=0,0001$ ).

Konglomerate im Beckenbereich zeigten ein Intensität von 3,09, paraaortale 3,03 und supradiaphragmale 3,52 (Abbildung 25).

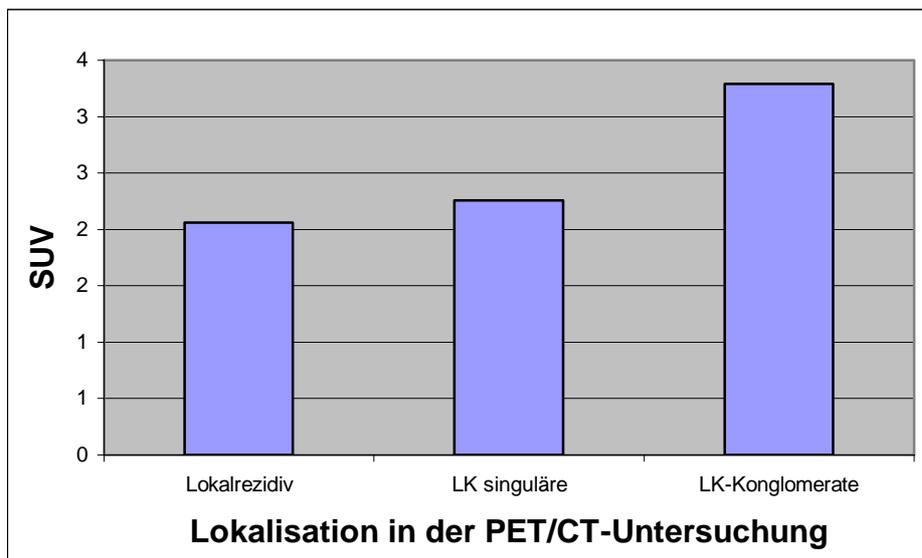


Abb. 25: Vergleich der Höhe der SUV-Werte mit der Lokalisation der PET/CT –Befunde

Legende: LK Lymphknoten  
SUV Standardized Uptake Value (Dimensionslos)  
PET/CT Positronenemissionstomographie/Computertomographie

## Vergleich der SUV-Werte mit der Größe der „region of interest“

Die erhobenen SUV-Werte der LK und Lokalrezidive wurden mit der gemessenen Größe der Cholin-Mehrspeicherung („region of interest“) in  $\text{cm}^2$  korreliert (Abbildung 26).

Es wurden die Bereiche, in denen sich  $^{11}\text{C}$ -Cholin Mehrspeicherungen auf Lymphknoten oder Lokalrezidive projizierten, über alle betroffenen Schichtebenen am Monitor markiert und das Messareal in  $\text{cm}^2$  ausgerechnet.

Es ergab sich keine signifikante Abhängigkeit zwischen der Größe der gemessenen Areale und den SUV-Werten.

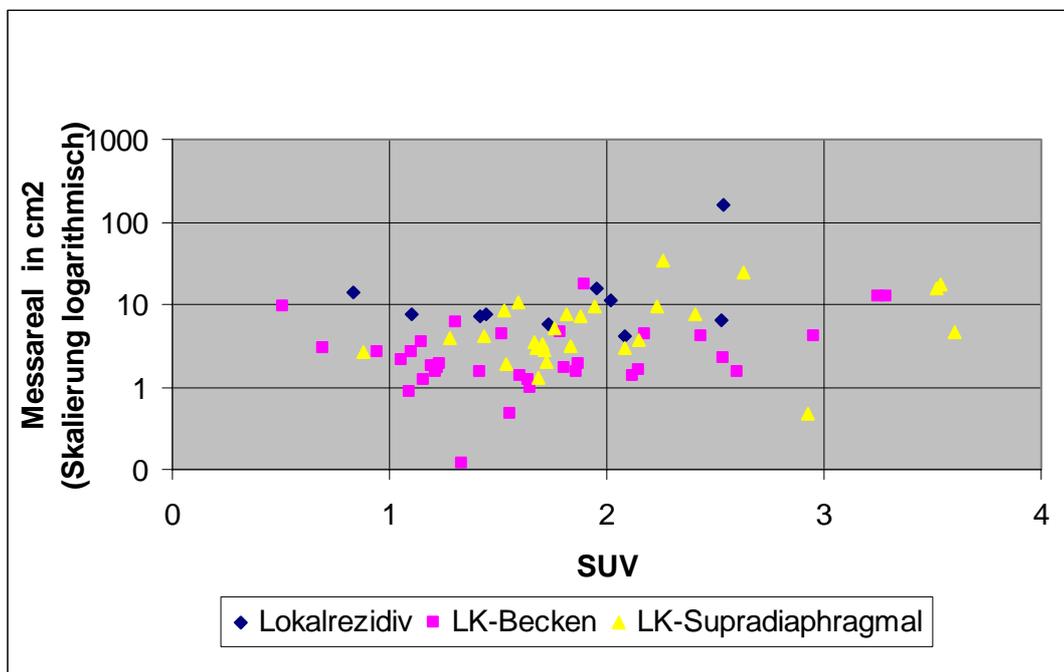


Abb.:26: Korrelation der SUV-Werte mit dem Messareal

Legende:                    LK    Lymphknoten  
                                 SUV   Standardized Uptake Value (Dimensionslos)

## Vergleich der SUV-Messungen mit dem PSA-Verlauf

Die erhobenen SUV-Werte der einzelnen Patienten wurden mit der Höhe des zugehörigen Serum PSA Anstiegs in ng/ml zwischen PSA-Nadir und PET/CT Untersuchung verglichen (Abbildung 27).

Es ergab sich keine signifikante Abhängigkeit zwischen  $^{11}\text{C}$ -Cholin Mehrspeicherung und dem PSA-Anstieg.

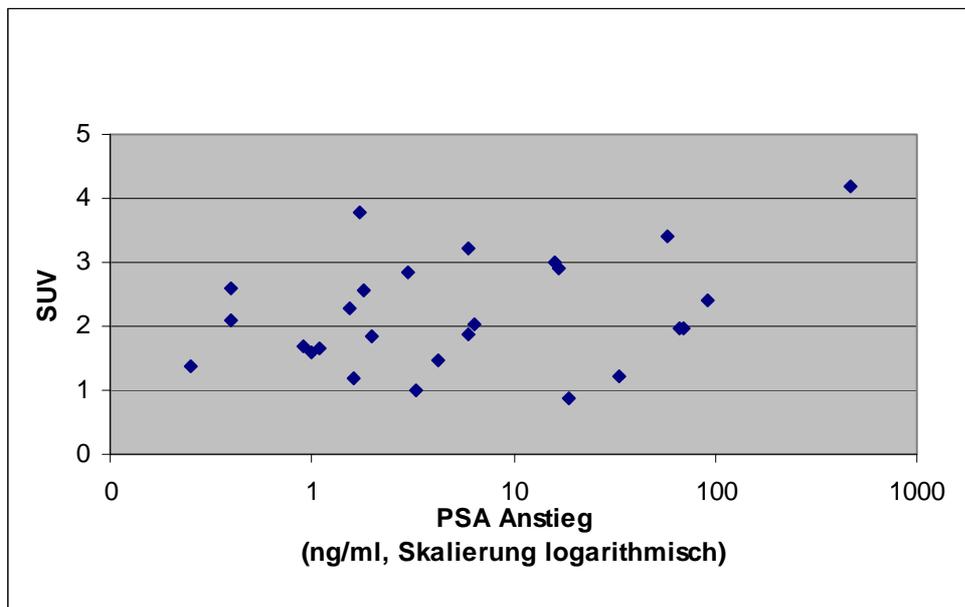


Abb.27: Vergleich der SUV-Werte der einzelner Patienten mit der Höhe des zugehörigen PSA Anstiegs im Serum zwischen PSA-Nadir und PET/CT Untersuchung

Legende: SUV Standardized Uptake Value (Dimensionslose Mittelwerte)  
PSA-Anstieg Anstieg der PSA-Serumwerte in ng/ml zwischen PSA-Nadir und PET/CT Untersuchung  
PET/CT Positronenemissionstomographie/Computertomographie

### **3.8 Vergleich von PET/CT Befunde mit Befunden konventioneller bildgebender Verfahren**

Die Ergebnisse der <sup>11</sup>C-Cholin PET/CT Untersuchung wurden mit den Befunden anderer postoperativer diagnostischer Untersuchungen verglichen und auf Übereinstimmung und Zugewinn der Information analysiert (Tab.9). Die in der PET/CT Untersuchung detektierten Lokalrezidive wurden mit Ergebnissen des transrektalen und abdominellen Ultraschalls sowie mit MRT Aufnahmen des Beckens verglichen. Die in der PET/CT Untersuchung detektierten auffälligen Lymphknoten wurden mit den Ergebnissen von MRT und CT Abdomen korreliert, die detektierten Knochenmetastasen mit Ergebnissen der Szintigraphie.

Folgende Anzahl konventioneller Untersuchungen wurde beachtet:

- Ultraschall Abdomen: n= 55
- transrektaler Ultraschall: n=49
- MRT Abdomen und Becken: n= 13
- CT Abdomen und Becken: n=23
- Szintigraphie: n=36

In 17 der 60 Fälle konnte durch das PET/CT eine zusätzliche Information gewonnen werden:

In 15 Fällen wurde ein bis dahin unerkannter Lymphknotenbefall detektiert, in zwei Fällen wurden ossäre Metastasen entdeckt.

In 26 Fällen bestätigte das PET/CT ermittelte unauffällige oder pathologische Vorbefunde.

In 5 Fällen lieferte das PET/CT andere Informationen als konventionell durchgeführte bildgebende Verfahren:

In zwei Fällen hatte der TRUS den Verdacht auf ein Lokalrezidiv ergeben, welches sich im PET/CT nicht darstellte.

In einem Fall wurde durch die MRT-Untersuchung der Verdacht auf ein Lokalrezidiv geäußert, im PET/CT stellte sich jedoch ein singulärer, <sup>11</sup>C-Cholin-positiver Lymphknoten dar.

In einem Fall stellte sich in CT und TRUS ein Lokalrezidiv dar, im PET/CT imponierten dagegen mehrere auffällige LK.

In einem Fall zeigte sich in der Szintigraphie kein Befund, das PET/CT detektierte dagegen ossäre Metastasen.

In 12 Fällen wurden keine konventionellen Untersuchungsverfahren angewandt oder konnten nicht ermittelt werden.

Tab. 9: Vergleich der PET/CT Befunde mit konventionellen Bildgebenden Verfahren

	Anzahl Pat.	Zusätzliche Information	Gleiche Information	Andere Information	Nicht vergleichbar
<b>Ohne Befund</b>	<b>20</b>	<b>0</b>	<b>14</b>	<b>2</b>	<b>4</b>
<b>isoliertes Lokalrezidiv</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Lokalrezidiv + LK</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
<b>Lokalrezidiv + ossäre Metastase</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>LK singularär</b>	<b>15</b>	<b>11</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
<b>LK Konglomerat</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>1</b>
<b>ossäre Metastase</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>ossäre Metastase + LK</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>2</b>
<b>Gesamtanzahl Patienten</b>	<b>60</b>	<b>17</b>	<b>26</b>	<b>5</b>	<b>12</b>

Legende:

LK Lymphknoten

Zusätzliche Information: Die PET/CT Untersuchung zeigte einen Befund der in der konventionellen Bildgebung nicht detektiert wurde

Gleiche Information Die PET/CT Untersuchung zeigte den gleichen Befund wie die konventionelle Bildgebung

Andere Information Die PET/CT Untersuchung zeigte eine andere Ursache für den postoperativen PSA-Wert Anstieg als die konventionelle Bildgebung

Nicht vergleichbar Es wurden keine Untersuchungsverfahren der konventionellen Bildgebung angewandt bzw konnten nicht ermittelt werden.

PET/CT Positronenemissionstomographie/Computertomographie

### **3.9 Anatomische Verteilung detektierter Lymphknoten**

Alle im PET/CT detektierten, CT-morphologisch nicht verfetteten Lymphknoten wurden ausgemessen und den anatomischen Schichten gemäß Kapitel II.8 zugeordnet (s.Tab.10). Hierbei wurden bewusst auch solche Lymphknoten ausgemessen, welche kleiner als 1-1,5 cm im größten Durchmesser waren und somit nach aktuellen radiologischen Kriterien als nicht pathologisch eingestuft werden.

Ausgemessen wurden 212 LK, von denen 118 PET-negativ und 94 PET-positiv waren.

44,3 % (94/118) der detektierten LK wurden somit als pathologisch eingestuft.

Alle PET-positiven LK waren durch die Überlagerung von PET und CT Bildern auch im CT zu lokalisieren.

#### PET-negative LK

14 % (16/118) der nur im CT detektierten LK waren größer als 1,5 cm und somit nach radiologischen Kriterien pathologisch, nach PET-Befund jedoch unauffällig.

35 % (41/118) waren zwischen 1 und 1,5 cm, also nach radiologischen Kriterien suspekt, nach PET-Befund jedoch unauffällig.

52% (61/118) waren kleiner als 1 cm und damit sowohl nach radiologischen Kriterien, als auch nach PET Befund unauffällig.

#### PET-positive LK

30 % (29/94) der PET-positiven LK waren über 1,5 cm groß und somit nach radiologischen und PET-Kriterien pathologisch.

14 % (13/94) waren zwischen 1 und 1,5 cm groß und somit nach radiologischen Kriterien suspekt, im PET jedoch auffällig.

55 % (52/94) waren kleiner als 1 cm, somit nach radiologischen Kriterien unverdächtig, zeigten aber fokale Cholin-Mehrspeicherungen.

#### Konglomerate

Es wurden 21 LK-Konglomerate detektiert und ausgemessen.

Alle LK-Konglomerate waren in CT und PET auffällig.

Da sie über mehrere Schichten nach Kapitel II.8 reichen, wurden sie eingeteilt in Becken, paraaortale und supradiaphragmale LK.

Die Konglomerate im Beckenbereich waren durchschnittlich 65 cm<sup>2</sup>, die im paraaortalen Bereich 84cm<sup>2</sup> und im supradiaphragmalen Bereich 118 cm<sup>2</sup> groß.

## Lokalisationen

Insgesamt wurden 45 PET positive pelvine LK in den einzelnen Beckenetagen detektiert. Die häufigste Lokalisation stellte mit 17 befallenen LK die Ebene III auf Höhe der Samenblase dar, in welcher perirektale LK, obturatorische LK und LK entlang der Arteria iliaca externa erfasst werden.

Häufig war mit 8 LK auch die Ebene IV bei auf Höhe des Corpus Osis Ilii mit pararektalen LK und LK entlang der Arteria iliaca externa.

Die übrigen 20 pelvinen PET positiven LK verteilten sich wie in Tabelle 11 ersichtlich auf die Ebenen I, II, V, VI, VII, VIII auf.

Auffällig war das 14 LK entlang der Aorta (12 LK infrarenal, 2 LK zwischen A renalis und mesenterica inf.) detektiert wurden.

Weiterhin wurden 35 Cholin speichernde LK im mediastinalen Bereich detektiert.

Tabelle 10: CT und PET detektierte LK

<b>In CT und PET detektierbare LK</b>						
<b>Ebene nach Kapitel II.5</b>	<b>Anzahl LK</b>	<b>Größe in mm</b>				
		<b>0-5</b>	<b>5-10</b>	<b>10-15</b>	<b>15-20</b>	<b>20-25</b>
<b>I</b>	<b>1</b>					<b>1</b>
<b>II</b>	<b>4</b>	<b>2</b>		<b>2</b>		
<b>III</b>	<b>17</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>1</b>
<b>IV</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>3</b>		<b>1</b>	<b>1</b>
<b>V</b>	<b>4</b>		<b>1</b>		<b>1</b>	<b>2</b>
<b>VI</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>1</b>			<b>2</b>
<b>VII</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>1</b>			<b>1</b>
<b>VIII</b>	<b>2</b>	<b>1</b>				<b>1</b>
<b>1</b>	<b>12</b>	<b>4</b>		<b>4</b>	<b>1</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>				
<b>3</b>	<b>0</b>					
<b>4</b>	<b>0</b>					
<b>5</b>	<b>0</b>					
<b>6</b>	<b>0</b>					
<b>Mediastinal</b>	<b>35</b>	<b>9</b>	<b>11</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
<b>Axillär</b>	<b>0</b>					
<b>Cervical</b>	<b>0</b>					
<b>Gesamt</b>	<b>94</b>	<b>28</b>	<b>24</b>	<b>13</b>	<b>11</b>	<b>18</b>

Legende: LK Lymphknoten  
 CT Computertomographie  
 PET Positronenemissionstomographie

Die 118 PET negativen LK waren mit 17 LK ebenso wie die PET positiven am häufigsten in der Ebene III also auf Höhe der Samenblasen zu finden.

Auf Ebene I (Symphysenunterkante) wurden 13 PET negative LK detektiert, jedoch nur ein PET positiver LK. PET negative LK fanden sich auch axillär und cervical.

Für die weitere Verteilung siehe Tab.11.

Tab.: 11 Anatomische LK-Verteilung CT detektierter LK

<b>Nur im CT detektierbare LK</b>						
<b>Ebene nach Kapitel II.5</b>	<b>Anzahl LK</b>	<b>Größe in mm</b>				
		<b>0-5 mm</b>	<b>5-10 mm</b>	<b>10-15 mm</b>	<b>15-20mm</b>	<b>20-25mm</b>
<b>I</b>	13	1	4	6	2	
<b>II</b>	7		3	3	1	
<b>III</b>	17	5	5	6		1
<b>IV</b>	6			3	3	
<b>V</b>	1		1			
<b>VI</b>	4	1	2		1	
<b>VII</b>	3	3				
<b>VIII</b>	1			1		
<b>1</b>	14		2	9	3	
<b>2</b>	3			3		
<b>3</b>	0					
<b>4</b>	2	1		1		
<b>5</b>	0					
<b>6</b>	0					
<b>mediastinal</b>	35	7	15	8	1	4
<b>axillär</b>	7	2	5			
<b>cervical</b>	5		4	1		
<b>gesamt</b>	<b>118</b>	<b>20</b>	<b>41</b>	<b>41</b>	<b>11</b>	<b>5</b>

Legende: LK Lymphknoten  
CT Computertomographie

### 3.10 Histologisch verifizierte Befunde

In 15 Fällen wurde eine Stanzbiopsie im Bereich der ehemaligen Prostataloge durchgeführt. Außerdem wurden ein Beckenlymphknoten und eine Knochenmetastase biopsiert.

Durch die Biopsien konnten 3 der im PET/CT detektierten Lokalrezidive, histologisch bestätigt werden.

In einem Fall stellte sich, bei bekannter operativer R 2 Situation, eine fokale Mehrspeicherung im Bereich der ehemaligen Prostataloge dar.

In zwei Fällen zeigte das PET/CT trotz positiver Stanzbiopsie kein Lokalrezidiv an. Der PSA-Wert war in diesen beiden Fällen um 0,06 bzw. um 0,02 ng/dl pro Monat, insgesamt um 2 bzw. 1,5 ng/ml angestiegen.

In diesen beiden Fällen standen die Patienten nicht unter antihormoneller Therapie

In 10 Fällen lag ein negatives Ergebnis einer Stanzbiopsie vor. Hier zeigte das PET/CT in neun Fällen ebenfalls kein Lokalrezidiv an.

In einem Fall wurde trotz negativer 4er Stanzbiopsie der Befund eines Lokalrezidives erhoben. In diesem Fall war der PSA-Wert um 0,26 ng/ml pro Monat, insgesamt auf 7 ng/ml angestiegen. DRU und TRUS ergaben in diesem Fall, analog zum PET/CT den Hinweis auf ein Lokalrezidiv.

Tab.12: Vergleich der PET/CT Befunde mit Histologien

PET/CT Befund	Histologie +	Histologie -
positiv	5	1
negativ	2	9

Legende      Histologie +      = Pathohistologischer Tumornachweis  
                   Histologie -      = Kein pathohistologischer Tumornachweis  
                   PET/CT            Positronenemissionstomographie/Computertomographie

Eine im PET/CT detektierte Knochenmetastase, welche in der Szintigraphie nicht dargestellt wurde, wurde mittels Punktion histologisch nachgewiesen.

Ein im PET/CT auffälliger pelviner LK wurde punktiert und ein karzinomatöser Befall histologisch nachgewiesen.

Eine Berechnung von Sensitivität und Spezifität ist aufgrund der nicht sicheren Trefferquote von Biopsien und den niedrigen Fallzahlen nicht sinnvoll.

### 3.11 Einfluss antihormoneller Therapie auf die Sensitivität der PET/CT-Befunde

Zum Zeitpunkt der Untersuchung standen 29 der 60 Patienten unter antihormoneller Therapie (s.Tab.13).11 Patienten erhielten ein peripher wirksames Präparat (Antiandrogen), 4 ein zentral wirksames Präparat (GnRH-Analogen)und 14 Patienten erhielten eine komplette Androgenblockade durch die Kombination beider Präparate. 6 Patienten nahmen zusätzlich Chemotherapeutika ein.

Bei 20 der 29 Patienten unter antihormoneller Therapie konnte ein pathologischer Befund erhoben werden. Bei 18 der 20 Patienten mit pathologischem Befund stieg der PSA-Wert trotz der systemischen Therapie weiter an, bei zweien stagnierte er.

Bei neun Patienten unter antihormoneller Therapie wurde kein pathologischer Befund erhoben. Hier stagnierte der PSA in 5 Fällen.

In den 20 Fällen, bei denen unter antihormoneller Therapie und steigendem PSA-Werten ein pathologischer Befund festgestellt wurde, war ein starker PSA Anstieg um durchschnittlich 51,7 ng/ml zu verzeichnen.

In den 4 Fällen, bei denen unter antihormoneller Therapie und steigenden PSA-Werten kein Befund erhoben wurde, stieg der PSA signifikant geringer ( $p=0,0337$ ), um durchschnittlich 2,8 ng/ml an.

Tab. 13: Einfluss antihormoneller Therapie auf die PET/CT Befunde

Fälle unter antihormonelle Therapie				
	PSA steigend		PSA stagnierend	Anzahl Gesamt
	N	PSA-Anstieg (ng/ml)	N	N
pathologischer PET/CT Befund	18	$x_m=51,7$	2	20
kein Befund	4	$x_m= 2,8$	5	9
Anzahl Gesamt	22		7	29

Legende	PET/CT	Positronenemissionstomographie/Computertomographie
	PSA steigend	Patienten mit steigendem PSA-Wert in ng/ml zum Untersuchungszeitpunkt
	PSA stagnierend	Patienten mit stagnierendem PSA-Wert in ng/ml zum Untersuchungszeitpunkt
	$X_m$	Mittelwert der PSA-Wert Anstiege in ng/ml
	N	Anzahl Patienten

## Vergleich hormonnaiver Patienten mit Patienten unter antihormoneller Therapie

Der PSA Wert-Anstieg der 11 hormonnaiven Patienten, bei denen ein unauffälliger PET/CT-Befund gestellt wurde, war mit durchschnittlich 0,7 ng/ml deutlich geringer, als bei der analogen Patientengruppe unter antihormoneller Therapie mit 2,7 ng/ml.

Die Fälle ohne pathologischen PET/CT Befund unter antihormoneller Therapie, weisen in dieser Studie einen höheren PSA-Wert Anstieg auf, als die Fälle ohne pathologischen Befund und ohne antihormonelle Therapie.

In der hormonnaiven Patientengruppe mit pathologischem PET/CT Befund, stieg der PSA-Wert mit durchschnittlich 3,1 ng/ml relativ gering an, verglichen mit der analogen Patientengruppe unter antihormoneller Therapie, bei denen der PSA-Wert um durchschnittlich 51,7 ng/ml anstieg.

Tabelle 14 vergleicht die PSA-Wert Anstiege hormonnaiver Patienten mit denen unter antihormoneller Therapie.

Tab. 14: Übersicht über die PSA-Serumwert Anstiege hormonnaiver und antihormonell behandelter Patienten.

<b>Antihormonelle Therapie</b>	<b>PSA-Anstieg bei auffälligem PET/CT Befund (ng/ml)</b>	<b>PSA-Anstieg bei unauffälligem PET/CT Befund (ng/ml)</b>
<b>ja (n=29)</b>	<b>51,69 (n=20)</b>	<b>2,76 (n=9)</b>
<b>nein (n=31)</b>	<b>3,10 (n=20)</b>	<b>0,73 (n=11)</b>

Legende	N	Anzahl Patienten
	Ja	Patient stand zum Untersuchungszeitpunkt unter antihormoneller Behandlung
	Nein	Patient stand zum Untersuchungszeitpunkt unter keiner antihormonellen Behandlung

## 4 Diskussion

Zentrale Fragestellung der vorliegenden Studie war es zu erfahren ob die <sup>11</sup>C-Cholin PET/CT Untersuchung ein biochemisches Rezidiv nach Prostatektomie detektieren und lokalisieren kann.

Die Rezidivdiagnostik lässt sich gliedern in die Detektion von isolierten Lokalrezidiven, die von einzelnen tumorbefallenen LK und in die Detektion von Fernmetastasen in Knochen oder Weichteilgewebe.

Bei 40 von 60 (66%) Patienten zeigte sich ein bildmorphologisches Korrelat des PSA-Anstiegs

Die Schwierigkeit jeder Studie in der PCA Rezidivdiagnostik ist die Verifizierung der erhobenen Befunde [12, 13, 14, 48].

Da eine zuverlässige Verifizierung nur durch einen histologischen Befund erfolgen kann, ist die Sicherung der <sup>11</sup>C-Cholin PET/CT Befunde nur durch Biopsie oder operative Probeexzision eines Patienten möglich. Als Surrogatparameter kann der Verlauf der PSA-Serumwerte herangezogen werden.

In dieser Studie konnte in 17 von 60 Fällen (28 %) ein histologischer Befund gewonnen werden. In 15 Fällen wurde eine Stanzbiopsie im Bereich der ehemaligen Prostataloge durchgeführt. Durch die Biopsien konnten 3 der PET/CT-positiven Befunde im Bereich der Prostataloge histologisch bestätigt werden.

In zwei Fällen ergab die PET/CT Untersuchung trotz positiver Stanzbiopsie keinen Verdacht auf ein Lokalrezidiv an.

Der PSA-Wert war in diesen beiden Fällen nur um 0,06 bzw. um 0,02 ng/dl pro Monat, insgesamt um 2 ng/ml bzw. 1,5 ng/ml angestiegen.

In 10 Fällen lag ein negatives Ergebnis einer Stanzbiopsie vor. Hier zeigte die PET/CT Untersuchung in neun Fällen ebenfalls keinen Verdacht auf Lokalrezidiv an.

In einem Fall zeigte sich bei negativer 4er Stanzbiopsie analog mit den Befunden der DRU und TRUS ein auffälliger Befund in der PET/CT Untersuchung. In diesem Fall war der PSA-Wert um 0,26 ng/ml pro Monat, insgesamt auf 7 ng/ml angestiegen

Eine bei der PET/CT-Untersuchung detektierte Knochenmetastase, die sich bei der Knochenszintigraphie nicht darstellte, wurde mittels Punktion histologisch bestätigt.

Ein bei der PET/CT Untersuchung auffälliger pelviner LK wurde punktiert und ein karzinomatöser Befall histologisch nachgewiesen.

Das Problem der histologischen Verifizierung bei Verdacht auf singuläre LK-Metastasen ist, dass viele suspekta LK operativ nur schwierig zu erreichen sind und jede Operation besonders bei dem hohen Altersdurchschnitt dieses Patientenkollektivs mit Risiken verbunden ist. Obwohl die Risiken des Eingriffes durch einen laparoskopischen Zugang gesenkt werden können, ist die Indikation zur LAE für diese Patienten nicht gesichert, da zum einen keine sicheren Werte zu Spezifität des <sup>11</sup>C-Cholin-PET/CT Befundes vorliegen und zum anderen weitere Mikrometastasen nicht durch nichtinvasive bildgebende Maßnahmen ausgeschlossen werden können.

Der PSA-Wert im Serum nach erfolgter RPX ist zwar der sensitivste Marker für das Vorliegen eines PCA Rezidives, gibt jedoch keine Auskunft über dessen Lokalisation. Der erneute PSA-Anstieg im Serum geht einem bildmorphologischen Korrelat oft um Monate bis Jahre voraus, so dass eine spezifische Therapie zum Zeitpunkt des erneuten Anstieges meist nicht möglich ist [47].

Je nach Art des PSA-Anstiegs können Rückschlüsse auf die Art der Tumormetastasierung gezogen werden. Ein langsamer PSA-Anstieg spricht eher für das Vorliegen eines Lokalrezidives, ein schneller Anstieg für das Vorliegen einer Fernmetastasierung [46].

In dieser Studie zeigte sich bei diagnostizierten ossären Metastasen oder bei einer disseminierten LK-Metastasierung mit 0,3 ng/ml bzw. 7,3 ng/ml pro Monat ein schnellerer PSA Anstieg als beim Vorliegen eines isolierten Lokalrezidives mit 0,14 ng/ml pro Monat. Zwischen dem Vorliegen eines Lokalrezidives und dem Vorliegen eines singulären tumorbehafteten LK konnte jedoch bei PSA-Wert Anstiegen von 0,14 ng/ml respektive 0,12 ng/ml pro Monat allein nicht unterschieden werden.

Nach Huland et al. steigt pro Gramm PCA der PSA-Wert im Serum um 3,5 ng/ml an [28]. Nach erfolgter RPX ist der PSA-Wert also ein direkter Parameter für das Ausmaß des Tumorrezidives im Körper.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass mit steigenden PSA-Werten auch die Ausdehnung der Befunde der <sup>11</sup>C-Cholin PET/CT Untersuchung zunahm.

In den 20 Fällen, in denen kein pathologischer PET/CT Befund erhoben wurde, stieg der PSA-Wert um durchschnittlich 0,9 ng/ml an. In diesem Bereich scheinen die Grenzen der Sensitivität des <sup>11</sup>C-Cholin PET/CT zu liegen.

In 31 der 40 pathologischen Befunde (77 %) konnte ein Vergleich mit der konventionellen Diagnostik durchgeführt werden: Es ergab sich in 26 von 31 (84%) Fällen eine Konkordanz, in 5 von 31 (16 %) Fällen eine Diskordanz. In 9 Fällen wurde keine konventionelle Diagnostik durchgeführt oder Teilaspekte der Rezidivdiagnostik wurden bei der konventionellen Diagnostik nicht berücksichtigt. Da Sensitivität und Spezifität der konventionellen Diagnostik jedoch keine 100 % erreichen liefert dieser Vergleich keine sicheren Daten.

In 5 Fällen wurde an Patienten ein histologischer Befund der Prostataloge gewonnen und ein Vorliegen einer eventuellen Fernmetastasierung mit den Befunden konventioneller Diagnostik verglichen.

29 Patienten standen zum Zeitpunkt der Untersuchung unter antihormoneller Therapie, 2 erhielten eine präoperative adjuvante antihormonelle Therapie.

Ein negativer Effekt der antihormonellen Therapie auf die Sensitivität der <sup>11</sup>C-Cholin PET/CT Untersuchung könnte bei akut wirksamer Hormontherapie vermutet werden, da die Fälle ohne pathologischen PET/CT Befund unter antihormoneller Therapie einen höheren durchschnittlichen PSA-Wert aufwiesen, als die Fälle ohne pathologischen Befund ohne antihormonelle Therapie.

Trotzdem wurde bei 23 von 29 (79 %) Patienten unter antihormoneller Therapie ein positiver PET Befund erhoben. Bei den Patienten ohne antihormonelle Therapie wurde dagegen nur in 11 von 22 (50 %) Fällen ein PET-positiver Befund diagnostiziert.

Dies lässt sich durch die Tatsache erklären, dass die meisten Patienten erst bei wirkungslos gewordener antihormoneller Therapie, gekennzeichnet durch ansteigende PSA-Werte, zur <sup>11</sup>C-Cholin PET/CT Untersuchung kamen.

Die Population von Prostatakarzinomzellen, welche sich als resistent gegenüber einer antihormonellen Therapie herausstellt, ist meist durch aggressiveres Wachstum gekennzeichnet [58]. Somit haben die Patienten, die erst bei Versagen der antihormonellen Therapie zur Untersuchung erschienen sind, meist einen aggressiveren Tumor, wodurch sich das häufigere Detektieren von pathologischen Befunden im PET/CT erklärt.

In dieser Studie wurden 30 von 40 <sup>11</sup>C-Cholin PET/CT positiven Befunden per SUV Messung quantifiziert. Es wurde gezeigt, dass sich alle Befunde deutlich vom Hintergrundrauschen abheben. Außerdem konnte gezeigt werden, dass tumorbefallene

LK-Konglomerate mit einem SUV von durchschnittlich 3,29 deutlich höhere Werte aufwiesen, als einzelne tumorbefallene LK mit einem SUV von 2,26.

Dies lässt vermuten, dass aggressiv wachsende Tumore mit höheren SUV Werten einhergehen.

Es zeigte sich jedoch weder eine Korrelation zwischen der LK-Größe und SUV, noch eine Korrelation zwischen PSA-Wert und SUV. Diesen Befund bestätigt die Studie von Picchio et al. welche ebenfalls keine Korrelation zwischen PSA-Wert und SUV finden konnten [48].

Aufgrund der engen Ein- und Ausschlusskriterien dieser Studie wurden die 60 Patienten über einem Zeitraum von 1,5 Jahren untersucht. Trotz dieser Kriterien gestaltete sich das Patientenkollektiv nicht homogen:

Der PSA-Wert vor der  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET/CT Untersuchung schwankte zwischen 0,5 und 504 ng/ml. In 6 Fällen war der PSA-Wert  $> 30$  ng/ml, so dass hier nicht von einer kurativen Situation ausgegangen werden konnte.

Bei 4 Patienten war vor der Untersuchung bereits eine Knochenmetastasierung bekannt. Bei diesen Patienten wurde die Untersuchung durchgeführt, um das Ausmaß der ossären Metastasierung festzustellen und um weitere Tumorlokalisationen aufzuspüren, damit im Falle einer Tumorprogression eine Änderung des Therapieregimes eingeleitet werden kann.

Die kurze Halbwertszeit des  $^{11}\text{C}$ -Cholin Tracers von  $t_{1/2} = 20,1$  min setzt kurze Wege und einen schnellen Transport vom Zyklotron zum Patienten voraus. Aus technischen Gründen wurden nicht alle Patienten exakt zum gleichen Zeitpunkt nach Fertigstellung des  $^{11}\text{C}$ -Cholin zu untersucht, jedoch starteten alle Untersuchungen innerhalb der ersten Halbwertszeit. Durch die integrierte Zerfallskorrektur des PET/CT Scanners wird der Aktivitätsabfall bis zum Ende der Untersuchung berücksichtigt.

Eine mögliche Einschränkung der Aussagekraft der PET/CT Untersuchung, kann durch Bewegungsartefakte bei der Aquisition eintreten. Da CT-Scan und PET-Scan nacheinander ablaufen, können bei sich bewegendem Patienten die Schnittebenen nicht exakt übereinandergelagert werden. Kontrastmittelartefakte können durch die anatomische Zuordnung in der CT erkannt werden. Bei bewegungsfreien Bildern können Artefakte durch Organbewegungen (Darmkontraktionen, Zwerchfellbewegung) entstehen.

Die möglichen Artefakte müssen bei der Auswertung der  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET/CT Befunde berücksichtigt werden, um die Qualität der Befunde sicherzustellen.

1997 wurden durch die Magnetresonanztomographie höhere Konzentrationen von Cholin in Prostatakarzinomzellen, inkorporiert in membranständige Phospholipide, als in normalem Prostatagewebe nachgewiesen [38].

T. Hara et al. stellten 1997 erstmals die erhöhte Cholin-Aufnahme von Tumoren im Allgemeinen mittels PET dar [25]. Sie zeigten in einer Studie an 10 Patienten die erhöhte Cholin-Aufnahme des Prostatakarzinoms und seiner Metastasen [25].

De Jong et al. beschrieben, dass die BPH mit durchschnittlich 2,3 einen deutlich niedrigeren SUV aufweist, als das primäre PCA mit durchschnittlich 5,0 [14].

De Jong et al. [13] errechneten Werte für Sensitivität und Spezifität der  $^{11}\text{C}$ -Cholin-PET Untersuchung im präoperativen LK-Staging. Hierbei wurden 67 Patienten mit neu diagnostiziertem histologisch gesichertem PCA mittels  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET untersucht. In 47 Fällen wurde danach eine LAE durchgeführt, bei 14 Patienten mit T1-Status und PSA < 15 ng/ml wurde ein N0 Status angenommen und in 10 Fällen wurde der LK-Status mittels CT und MRT bestimmt. Die PET Ergebnisse wurden wie folgt mit den erhobenen Befunden verglichen: 15 Patienten hatten histologisch gesicherte tumorbefallene LK, die  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET war richtig positiv in 12 der 15 Fälle und falsch negativ in 3 von 15 Fällen. Bei 52 Patienten wurden histologisch keine LK Metastasen nachgewiesen, die  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET war also in 50 Fällen richtig negativ, in 2 Fällen falsch positiv. Daraus ließ sich eine Sensitivität von 80 % und Spezifität von 96 % errechnen.

Durch die LAE wurden bei 15 Patienten 27 tumorbefallene LK nachgewiesen, das PET detektierte 19 von 27 (70%) der befallenen LK.

Der SUV der 19 detektierten LK betrug durchschnittlich 3,9, der durchschnittliche PSA-Wert der Patienten betrug 34 ng/ml [13].

Das präoperative LK-Staging der Studie von De Jong et al. [13] lässt sich jedoch nur begrenzt mit dem postoperativen LK-Staging dieser Studie vergleichen da es sich um ein anderes Patientenkollektiv mit anders differenzierten Tumorentitäten handelt.

Ein valider Vergleich von SUV-Werten unterschiedlicher Scanner ist nur bei einheitlicher Kalibrierung möglich.

Picchio et al. untersuchten 100 Patienten nach radikaler Behandlung eines PCA mit der  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET und verglichen die Ergebnisse mit konventioneller Bildgebung sowie mit den PSA-Werten zum Untersuchungszeitpunkt und ein Jahr später. 49 von 100 Patienten

hatten einen positiven Befund in der konventionellen Bildgebung, 47 von 100 Patienten hatten einen  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET positiven Befund. 86 Befunde waren konkordant, 14 waren diskordant. Von den 14 diskordanten Fällen, waren 8 PET-positiv und hatten negative Befunde der konventionellen Diagnostik, 6 waren PET negativ und hatten positive Befunde der konventionellen Diagnostik. Der PSA-Wert nach einem Jahr blieb in 32 von 42 Fällen mit PET und konventionell-negativem Befunden stabil [48].

Picchio et al. konnten ebenso wie diese Studie keine Korrelation zwischen PSA-Wert und SUV finden [48].

Kürzlich publizierten de Jong et al. [12] Restaging Untersuchungen beim PCA mit  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET an 20 Patienten nach RPX und 16 Patienten nach externer Bestrahlung: 14 von 36 Patienten hatten kein biochemisches (PSA) Rezidiv. Die  $^{11}\text{C}$ -Choline PET Untersuchung war hier in 14 von 14 Fällen richtig negativ. In 22 Fällen hatten die Patienten ein biochemisches Rezidiv, hierbei war das  $^{11}\text{C}$ -Choline PET bei den Patienten mit Z.n. RPX in 5 von 13 (38 %), und bei den Patienten im Zustand nach externer Bestrahlung in 7 von 9 (78%) Fällen richtig positiv. Die Befunde wurden in 11 Fällen durch eine histologische Untersuchung oder Szintigraphie verifiziert. In den 10 Fällen mit biochemischem Rezidiv ohne positiven  $^{11}\text{C}$ -Choline PET Befund konnte klinisch ebenfalls kein PCA-Rezidiv nachgewiesen werden.

In keinem positiven  $^{11}\text{C}$ -Choline PET Befund war der PSA-Wert unter 5 ng/ml[12].

In der Studie von De Jong et al. [12] wurde bei 5 von 13 (38 %) Patienten nach RPX ein bildmorphologisches Korrelat für den PSA Anstieg gefunden. Es zeigten sich 3 Lokalrezidive, 4 LK Metastasen und eine ossäre Metastasierung. Alle Lokalrezidive und LK-Metastasen konnten histologisch verifiziert werden. Alle 5 Patienten hatten jedoch PSA-Werte deutlich über 5 ng/ml. Es scheint also eine hohe Spezifität bei niedriger Sensitivität vorzuliegen.

In dieser Studie zeigten sich also mit 66 % mehr pathologische Befunde als bei De Jong et al. mit 38 %. Es traten dieser Studie 16 % diskordante Befunde auf, bei De Jong et al. [12] werden dagegen keine diskordanten Befunde geschildert.

Es ergibt sich somit der Eindruck einer höheren Sensitivität bei niedrigerer Spezifität in dieser Studie, verglichen mit den Ergebnissen von De Jong et al.[12]. Jedoch ist zu

beachten, dass durch die geringen Fallzahlen und die unterschiedlichen Patientenkollektive die Vergleichbarkeit nur begrenzt möglich ist.

In dieser Studie werden erstmals positive  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET-Befunde bei PSA-Werten  $< 5$  ng/ml beschrieben:

Die 4 Fälle mit dem PET/CT-Befund eines isolierten Lokalrezidives hatten einen durchschnittlichen PSA von 3,5 ng/ml.

2 der 4 PET/CT Befunde wurden histologisch verifiziert, in einem Fall wurde bei TRUS und DRE ebenfalls der Verdacht auf ein Lokalrezidiv gestellt und in einem Fall konnte keine weitere Diagnostik ermittelt werden.

Somit konnten erstmals 2 histologisch gesicherte richtig positive  $^{11}\text{C}$ -Cholin Befunde nachgewiesen werden, die bei PSA-Werten von 0,5 ng/ml respektive 3,6 ng/ml gestellt wurden.

In den 15 Fällen eines durch die  $^{11}\text{C}$ -Cholin-PET/CT Untersuchung diagnostizierten singulären LK-Rezidivs war der durchschnittliche PSA-Wert 2,08 ng/ml, also ebenfalls deutlich unter 5 ng/ml. Hier wurde ein Befund histologisch verifiziert.

De Jong et al berichten in ihrer Studie [13] von entzündlichen Veränderungen eines falsch positiven LK. Wie häufig sich suspekter LK aufgrund von entzündlichen Veränderungen im  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET als falsch positiv herausstellen, muß in weiteren Studien geprüft werden.

Ein weiteres Problem der  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET/CT Diagnostik ist die Cholin-Mehrspeicherung in Organen mit hohen Proliferationsraten. Wie auch in anderen Studien beschrieben, wurden Mehrspeicherungen vor allem in Leber, Milz, Nieren aber auch in Darm, Pankreas und Schilddrüse beobachtet [34, 35, 36]. Kotzerke et al. haben außerdem vereinzelt auftretende Aktivitäten der Harnblase beschrieben [34]. Es ist anzunehmen, dass alle Gewebe mit hoher Stoffwechselaktivität erhöhte Cholin Mehrspeicherungen aufweisen können.

Diese fokalen Mehrspeicherungen sicher von einer Tumormetastase abzugrenzen, wird auch in Zukunft bei noch besseren Auflösungen ein Problem bleiben.

In der PET Diagnostik des PCA wurde als erster Tracer Mitte der neunziger Jahre  $^{18}\text{F}$ -FDG (Fluoro-2-Desoxyglukose) als Glykolyse-Marker eingesetzt und auf Sensitivität und Spezifität untersucht:

In schnell wachsenden, dedifferenzierten Tumorzellen werden unter aeroben Bedingungen bis zu 50 % des produzierten Adenosintriphosphats (ATP) durch die Glykolyse zur Verfügung gestellt. In normalen Zellen dagegen entstehen ca. 90 % des benötigten ATP aus der oxidativen Phosphorylierung [61].

In schnell wachsenden, dedifferenzierten Tumoren wird also der Stoffwechselweg der Glykolyse induziert, um dem erhöhten Bedarf an ATP gerecht zu werden. Die erhöhte Glykolyserate kann nun durch die  $^{18}\text{F}$ FDG-PET registriert werden.

In vitro konnte gezeigt werden, dass schnell proliferierende Prostatakarzinomzellen stark Glukoseabhängig sind, während langsam wachsende PCA-Zellen weniger Glukoseabhängigkeit aufweisen [61].

Es zeigte sich eine hohe FDG Aufnahme bei ausgedehnter Metastasierung, schneller Progression und hoher PSA-Serumwert Anstiegsgeschwindigkeit [61]. Es stellte sich jedoch heraus das  $^{18}\text{F}$ -FDG sowohl in der Primär- als auch in der Rezidivdiagnostik konventionellen bildgebenden Maßnahmen, bei langsam wachsenden, differenzierten PCA, unterlegen ist [26].

Das Kohlenhydrat  $^{11}\text{C}$ -Acetat wurde in einige Studien als weiterer PET-Tracer evaluiert.  $^{11}\text{C}$ -Acetat wird über Acetyl-Coenzym A in die Beta Oxidation freier Fettsäuren eingeschleust und in neutrale Lipide und Phospholipide eingebaut.

Oyama et al. berichteten von 100 % Sensitivität des  $^{11}\text{C}$ -Acetat-PET für den Lokalbefall bei 22 Patienten mit stanzbiobtisch gesichertem PCA vor Ersttherapie [44]. Kotzerke et al. [36] untersuchten die Sensitivität der  $^{11}\text{C}$ -Acetat-PET-Untersuchung bezüglich der Detektion von Lokalrezidiven: Von 30 untersuchten Patienten mit PSA-Anstieg nach RPX wurden 18 Lokalrezidive stanzbiobtisch gesichert. Das  $^{11}\text{C}$ -Acetat-PET zeigte 15 der 18 gesicherten Lokalrezidive korrekt an, 3 Lokalrezidive wurden nicht diagnostiziert. In 13 Fällen ergaben weder Stanzbiopsie noch  $^{11}\text{C}$ -Acetat einen Hinweis für ein PCA Rezidiv [36].

Oyama et al.[43] untersuchten mit der  $^{11}\text{C}$ -Acetat-PET 46 Patienten mit PSA-Rezidiv nach RPX (30 Patienten) oder nach kurativer Bestrahlung der Prostataloge (16 Patienten). Die Ergebnisse wurden mit dem PSA-Verlauf und konventioneller Bildgebung korreliert: 27

von 46 (59 %) der Fälle waren PET positiv. 14 der 27 (51%) PET-positiven Fälle konnten durch die konventionelle Bildgebung bestätigt werden.

24 der 46 Patienten hatten PSA-Werte  $\leq 3$  ng/ml, die übrigen 22 Patienten PSA Werte  $> 3$  ng/ml. Nur einer (4 %) der 24 Patienten mit PSA  $\leq 3$  ng/ml zeigte einen bestätigten PET positiven Befund. Dagegen zeigten 13 (59 %) der 22 Patienten mit PSA Werten  $> 3$  ng/ml bestätigte PET-positive Befunde. Damit wird deutlich, dass die diagnostische Aussagekraft des  $^{11}\text{C}$ -Acetat PET ebenso wie die des  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET bei niedrigen PSA-Werten eingeschränkt ist.

Kotzerke et al. [35] verglichen in ihrer Studie  $^{11}\text{C}$ -Cholin und  $^{11}\text{C}$ -Acetat, indem sie 12 Patienten mit beiden Radiotracern untersuchten. Bei den Patienten waren die Diagnosen Primärtumor (n = 2), Lymphknotenbefall (n = 4), Knochenmetastasen (n = 2), Lokalrezidiv (n = 2) und kein Anhalt für Tumorgewebe (n = 2) bekannt. Die Aufnahme der Radiotracer in das PCA und seine Metastasen stellte sich als nahezu identisch heraus. Beide versagten bei der Detektion eines kleinen Lokalrezidives sowie bei der Detektion einer histologisch verifizierten Lymphknotenmetastase, die übrigen Befunde wurden bei beiden Radiotracern richtig diagnostiziert [35].

Ein Vorteil des  $^{11}\text{C}$ -Cholin könnte sein, dass der zelluläre Aufnahmemechanismus besser bekannt ist, ein Vorteil des  $^{11}\text{C}$ -Acetats könnte sein, dass bei  $^{11}\text{C}$ -Cholin vereinzelt hohe Aktivitäten der gesunden Harnblase beschrieben wurden. Insgesamt zeigt die Studie von Kotzerke et al. jedoch, dass weder  $^{11}\text{C}$ -Cholin noch  $^{11}\text{C}$ -Acetat einen signifikanten Vorteil gegenüber dem anderen Tracer zu haben scheint.

Über die Aussagekraft der konventionellen Diagnostik des PCA liegen bereits eine Reihe von Untersuchungen vor [17, 30, 37, 52, 59], Ergebnisse der Kombinationsuntersuchung mittels PET/CT beim PCA wurden in der Literatur bisher noch nicht beschrieben.

Der Vorteil der Kombination von PET und CT liegt darin, dass fokale Tracer-Mehrspeicherungen durch die Überlagerung der PET Schnittebene mit einer anatomisch identischen CT Schnittebene direkt den Organen zugeordnet werden können.

Durch die Kombination von PET und CT können also in einer Untersuchung Größe, Struktur und Stoffwechselaktivität beurteilt werden.

Die konventionelle Diagnostik bei der Detektion von Lokalrezidiven umfasst DRE, TRUS, Biopsie, CT und MRT.

Die am häufigsten angewandten Methoden der Lokalrezidivdiagnostik sind die DRE und transrektaler Ultraschall gefolgt von einer Biopsie.

Roscigno et al. [56] untersuchten in einer Studie 65 Patienten mit PSA Erhöhung nach RPX per DRE und Biopsie. Es wurde für die DRE eine Sensitivität von 50 % und eine Spezifität von 81 % errechnet. Der transrektale Ultraschall hatte mit 80 % eine höhere Sensitivität, jedoch mit 37 % eine geringere Spezifität.

Im Falle eines tastbaren Tumors oder eines auffälligen TRUS Befundes konnte in 80 % ein Tumor per Biopsie nachgewiesen werden. Ohne positiven Befund der DRE oder des TRUS war die Rate positiver Biopsien 58 %.

Beim Primärstaging wird die Sensitivität der Biopsie in Abhängigkeit von Technik und der Anzahl der Stanzzyylinder zwischen 50 und 83 % angegeben [7,18].

Zur Sensitivität der Biopsie in der Lokalrezidivdiagnostik gibt es aufgrund der Schwierigkeiten der Verifizierung keine sichere Datenlage.

Das CT ist mit 36 % Sensitivität in der Lokalrezidivdiagnostik anderen diagnostischen Maßnahmen unterlegen [37, 59].

Die Sensitivität der Lokalrezidivdiagnostik des konventionellen MRT liegt bei 30-60 % [60]. Viel versprechende Ergebnisse zeigt jedoch eine Studie über die Lokalrezidivdiagnostik mittels endorektaler MR Spule. Silverman et al zeigten an 41 Patienten eine Sensitivität und Spezifität von 100 % auf [62].

Welche Position PET Untersuchung in der Lokalrezidivdiagnostik einnimmt, ist aufgrund von niedrigen Fallzahlen noch nicht endgültig geklärt. In dieser Studie wurden 6 von 9 diagnostizierten Lokalrezidiven mit konventioneller Diagnostik bestätigt, jedoch zwei histologisch gesicherte Lokalrezidive nicht erkannt.

Lymphknotenmetastasen treten abhängig vom Tumorstatus und Differenzierungsgrad in bis zu 25 % der Patienten mit PCA auf [21].

Die Detektion von LK Metastasen erfolgt aufgrund von Größenmessungen bei MRT und CT Untersuchungen. Da der Tumorbefall eines LK nicht zwingend mit einer Vergrößerung des LK einhergeht [30], ist die Sensitivität anatomisch orientierter bildgebender Untersuchungen ohne spezifische Kontrastmittel begrenzt.

Sensitivität und Spezifität der Detektion von LK Metastasen mittels MRT und CT werden in der Literatur mit Werten zwischen 20 und 80 % sehr unterschiedlich beurteilt [17, 30, 37, 52, 59].

Für die Auswertung der im  $^{11}\text{C}$ -Cholin-PET/CT detektierten LK wurden bewusst Schnittebenen gewählt, welche reproduzierbar sind [39] und mehr LK erfassen können, als dies bei der operativen LAE üblich ist. Während chirurgisch entlang der Gefäßstränge operiert wird, kann in der axialen Schnittebene der gesamte Körperquerschnitt beurteilt werden. Obwohl die Leitlinien der DGU vorschreiben dass im Rahmen der pelvinen LAE alle LK bis Teilungsstelle von A. iliaca int. und A. iliaca ext. aufgesucht werden sollen, bleibt die Radikalität des Eingriffs dem Operateur vorbehalten. In diesem Patientenkollektiv diente bei der operativen LAE bei 85 % der Patienten kranial der Konfluens von A. iliaca int. und A. iliaca ext. als Begrenzung.

Die in dieser Studie gewählten Schnittebenen nach Möller schließen zusätzlich die LK entlang der Aorta mit ein [39]. So konnte gezeigt werden, dass 25 der 59 (42 %) infradiaphragmalen  $^{11}\text{C}$ -Cholin speichernden LK außerhalb des Gebietes der operativen LAE lagen:

Es wurden 11 LK auf Höhe der A. iliaca communis, 13 LK entlang der infrarenalen Aorta und 2 LK zwischen A. mesenterica inferior und A. renalis detektiert.

De Jong et al. [13] errechneten eine Sensitivität von 80 % und Spezifität von 96 % im präoperativen LK-Staging durch das  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET.

Die Lokalisation befallener LK war in 14 von 59 (24%) Fällen paraaortal, also ebenfalls außerhalb des Bereichs der klassischen operativen LAE [13].

In der Detektion der ossären Metastasierung hat sich die Szintigraphie bewährt. Bei hoher Sensitivität ist die Spezifität allerdings nur circa 50 %, weshalb suspekt Befunde radiologisch kontrolliert werden müssen [32].

In der Beurteilung ossärer Metastasierung hat das  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET erste gute Ergebnisse gezeigt [12, 48].

In dieser Studie wurden durch die  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET/CT Untersuchung 9 ossäre Metastasen diagnostiziert. 5 von 9 Fällen waren richtig positiv, 4 konnten nicht verifiziert werden. Ein im PET/CT-positiver und in der Szintigraphie negativer Befund konnte per Stanzbiopsie histologisch als eine ossäre Metastase verifiziert werden.

Ein methodischer Nachteil der  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET/CT Diagnostik ossärer Metastasen ist die Beschränkung des Untersuchungsfeldes auf den Rumpf des Patienten.

Insgesamt ist die  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET/CT Untersuchung eine neue Methode der Bildgebung, welche in der Rezidivdiagnostik des PCA erste viel versprechende Ergebnisse zeigt. In dieser Studie konnten die detektierten LK nur mit dem PSA-Verlauf korreliert werden, also keine Sensitivität und Spezifität errechnet werden. Da jedoch die CT, also die konventionelle Bildgebung, in der PET/CT Untersuchung integriert ist und durch das  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET zusätzliche Informationen gesammelt werden, könnte sich die Kombinationsuntersuchung mittels PET/CT auf dem Gebiet des Lymphknotenstaging als Methode der Wahl etablieren.

Bei niedrigen postoperativen PSA-Werten Anstiegen im Bereich um 1 ng/ml, oder langsamen PSA-Wert-Anstiegen um 0,03 ng/ml pro Monat sind auflösungsbedingt die methodischen Grenzen der diagnostischen Aussagekraft des  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET/CT zu vermuten.

Diese Pilotstudie konnte zeigen dass die  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET/CT Untersuchung ein biochemisches Rezidiv detektieren kann. Aufgrund der Schwierigkeiten der histologischen Verifizierung liegen jedoch nicht genügend Daten für eine Errechnung von Sensitivität und Spezifität vor. Eine abschließende Beurteilung des Stellenwertes der  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET/CT Untersuchung in der Rezidivdiagnostik ist somit noch nicht möglich.

## 5 Zusammenfassung

Zentrale Frage der vorliegenden Studie war es, ob die  $^{11}\text{C}$ -Cholin Positronen Emissions Tomographie/Computertomographie (PET/CT) Untersuchung das biochemische Rezidiv des Prostatakarzinomes detektieren und lokalisieren kann.

Bei allen Patienten dieser Studie wurde nach radikaler Prostatektomie ein „Prostate Specific Antigen“ (PSA) Wert  $> 0$  ng/ml festgestellt.

Bei 40 von 60 (66%) Patienten zeigte sich ein bildmorphologisches Korrelat des PSA-Anstiegs.

In 15 Fällen wurde eine Stanzbiopsie im Bereich der ehemaligen Prostataloge durchgeführt. Durch die Biopsien konnten 3 der PET/CT-positiven Befunde im Bereich der Prostataloge histologisch bestätigt werden.

In zwei Fällen ergab die PET/CT Untersuchung trotz positiver Stanzbiopsie keinen Verdacht auf ein Lokalrezidiv. Der PSA-Wert war in diesen beiden Fällen nur um 0,06 bzw. um 0,02 ng/dl pro Monat angestiegen.

In 9 Fällen lag ein negatives Ergebnis einer Stanzbiopsie bei unauffälligem  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET/CT Befund vor. In einem Fall zeigte sich bei negativer 4er Stanzbiopsie analog zu den Befunden der Digitalen rektalen Untersuchung und des transrektalen Ultraschalls ein auffälliger Befund in der PET/CT Untersuchung.

Eine bei der PET/CT-Untersuchung detektierte Knochenmetastase, die sich bei der Knochenszintigraphie nicht darstellte, wurde mittels Punktion histologisch bestätigt.

Ein bei der PET/CT Untersuchung auffälliger pelviner Lymphknoten (LK) wurde punktiert und ein karzinomatöser Befall histologisch nachgewiesen.

Die Ausdehnung der Befunde der  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET/CT Untersuchung korrelierte mit der Höhe der PSA-Serumwerte zum Zeitpunkt der Untersuchung.

In den 20 Fällen, in denen kein pathologischer PET/CT Befund erhoben wurde, stieg der PSA-Wert nur um durchschnittlich 0,9 ng/ml an. In dem Bereich der postoperativen PSA-Wert Erhöhung um 1 ng/ml scheint die Grenze der diagnostischen Aussagekraft des  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET/CT zu liegen.

In 31 der 40 pathologischen Befunde (77 %) konnte ein Vergleich mit der konventionellen Diagnostik durchgeführt werden: Es ergab sich in 26 von 31 (84%) Fällen eine Konkordanz, in 5 von 31 (16 %) Fällen eine Diskordanz. In 9 Fällen wurde keine konventionelle Diagnostik durchgeführt oder Teilaspekte der Rezidivdiagnostik wurden in der konventionellen Diagnostik nicht berücksichtigt.

Es zeigte sich weder eine Korrelation zwischen der LK-Größe und „Standardized uptake Value“ (SUV) noch eine Korrelation zwischen PSA-Wert und SUV.

Insgesamt ist die  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET/CT Untersuchung eine neue Methode der Bildgebung, welche in der Rezidivdiagnostik des PCA erste viel versprechende Ergebnisse zeigt. Diese Pilotstudie konnte zeigen dass die  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET/CT Untersuchung ein biochemisches Rezidiv detektieren kann. Aufgrund der Schwierigkeiten der histologischen Verifizierung liegen jedoch nicht genügend Daten für eine Errechnung von Sensitivität und Spezifität vor. Eine abschließende Beurteilung des Stellenwertes der  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET/CT Untersuchung in der Rezidivdiagnostik ist somit noch nicht möglich.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Boccon-Gibod L; Djavan WB; Hammerer P; Hoeltl W; Kattan MW; Prayer-Galetti T; Teillac P; Tunn UW: Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus: *Int J Clin Pract* 58: 382-390 (2004)
2. Bostwick DG; Cooner WH; Denis L; Jones GW; Scardino PT; Murphy GP: The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate: *Cancer* 70: 291-301 (1992)
3. Breul J; Zimmermann F; Dettmar P; Paul R: Prostatakarzinom: Manual Urogenitale Tumore des Tumorzentrum München: Zuckerschwedt Verlag 1-42 (2003)
4. Cam K; Yucel S; Turkeri L; Akdas A: Accuracy of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: histopathological correlation to matched prostatectomy specimens: *Int J Urol* 9: 257-260 (2002)
5. Carrol P: Rising PSA after radical treatment: *Eur Urol* 40: 9-16 (2001)
6. Catalona WJ; Smith DS: 5 year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: *J Urol* 152: 1837-1842 (1994)
7. Chon CH; Lai FC; McNeal JE; Presti JC Jr: Use of extended systematic sampling in patients with a prior negative prostate needle biopsy: *J Urol* 167: 2456-2460 (2002)
8. Crawford ED: Prostate Cancer Introduction: *Urology* 62: 1-2 (2003)
9. D'Amico AV; Whittington R; Malkowicz SB; Cote K; Loffredo M; Schultz D; Chen MH; Thomaszewski JE; Renshaw AA; Wein A; Richie JP: Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era: *Cancer* 15: 211-214 (2002)
10. Damber JE: Decreasing mortality rates for prostate cancer: possible role of hormonal therapy?: *Brit J Urol Int* 93: 695-701 (2002)
11. David G; Leod MC: Hormonal therapy: Historical perspective to future directions: *Urology* 61: 3-7 (2003)
12. De Jong IJ; Pruim J; Elsinga PH; Vaalburg W; Mensink HJ: 11C-choline positron emission tomography for the evaluation after treatment of localized prostate cancer: *Eur Urol* 44: 32-38 (2003)

13. De Jong IJ; Pruim J; Elsinga PH; Vaalburg W; Mensink HJ: Preoperative staging of pelvic lymph nodes in Prostate Cancer by 11C-Cholin PET: J Nucl Med 44: 331-335 (2003)
14. De Jong IJ; Pruim J; Elsinga PH; Vaalburg W; Mensink HJ: Visualisation of prostate cancer with 11C-choline positron emission tomography: Eur Urol 42: 18-23 (2002)
15. Deloar HM; Fujiwara T; Nakamura T: Estimation of internal absorbed dose of L-[methyl-11C]methionine using whole-body positron emission tomography: Eur J Nucl Med 25: 629-633 (1998)
16. Deutsche Gesellschaft für Urologie: Leitlinien der Deutschen Urologen: Online: [www\\_urologenportal\\_de](http://www_urologenportal_de) - Die Informationsplattform der deutschen Urologen-Dateien\043-021.htm (2004)
17. Engelhard K; Hollenbach HP; Riedl C; Ott G; Hausmann J; Risse W: Magnetresonanztomographie bei Prostataerkrankungen – Vergleich einer Endorektal – mit einer kombinierten Endorektal-Body-Phased-Array Spule: 37-42 online: [http://healthcare.siemens.com/medroot/en/news/electro/issues/pdf/heft\\_1\\_01\\_d/o8\\_Engelhard\\_dt.pdf](http://healthcare.siemens.com/medroot/en/news/electro/issues/pdf/heft_1_01_d/o8_Engelhard_dt.pdf) (2002)
18. Fink KG; Hutarew G; Pytel A; Esterbauer B; Jungwirth A; Dietze C; Schmeller NT: One 10-core biopsie is superior to sets of sextants prostate biopsies: Brit J Urol 92: 385-388 (2003)
19. Frazier HA; Robertson JE; Humphrey PA; Paulson DF: Is prostate specific antigen of clinical importance in evaluating outcome after radical prostatectomy: J Urol 149: 516-518 (1993)
20. Golz R; Störkel S: Pathologische Anatomie maligner Tumoren der Prostata: In Hinkelbein W; Miller K; Wiegel T(Hrsg.): Prostatakarzinom Urologische und strahlentherapeutische Aspekte: Springer Verlag Berlin Heidelberg S.6 (1999)
21. Golz R; Störkel S: Pathologische Anatomie maligner Tumoren der Prostata: In Hinkelbein W; Miller K; Wiegel T (Hrsg.): Prostatakarzinom, Urologische und strahlentherapeutische Aspekte: Springer Verlag Berlin Heidelberg S.13 (1999)
22. Golz R; Störkel S: Pathologische Anatomie maligner Tumoren der Prostata: In Hinkelbein W; Miller K; Wiegel T(Hrsg.): Prostatakarzinom, Urologische und strahlentherapeutische Aspekte: Springer Verlag Berlin Heidelberg S.14 (1999)

23. Greene KL; Meng MV; Elkin EP; Cooperberg MR; Pasta DJ; Kattan MW; Wallace K; Carroll PR: Validation of the Kattan preoperative nomogram for prostate cancer recurrence using a community based cohort: results from cancer of the prostate strategic urological research endeavor (capsure): J urol 171: 2255-2259 (2004)
24. Grönberg H: Prostate cancer epidemiology: Lancet 631: 859-864 (2003)
25. Hara T; Kosaka N; Kondo T; Kishi H; Kobori O: Imaging of brain tumor, lung cancer; esophagus cancer, colon cancer, prostate cancer and bladder cancer with [<sup>11</sup>C]choline: [Abstract] J Nucl Med 38: 250 (1997)
26. Hautzel H; Müller-Mattheis V; Herzog H; Roden W; Coenen HH; Ackermann R; Müller-Gärtner H; Krause BJ: Neue Perspektiven in der metabolischen Bildgebung beim Prostatakarzinom: Die <sup>11</sup>C-Azetat Positronen Emissions-Tomographie: Urologe 41: 569-576 (2002)
27. Heidenreich P; Vogt H; Bachter D; Büchels H; Steinfeld D; Wawroschek F; Wengenmair H; Wagner T: Das Konzept des Wächterlymphknotens –Stand und klinische Bedeutung: Deutsches Ärzteblatt 98: 534-540 (2001)
28. Huland H: Tumore: In Hautmann RE; Huland H (Hrsg.): Urologie; Springer Verlag Berlin Heidelberg 2te Auflage S 246 (2001)
29. Ilkinger U: Leitfaden Urologie: Deutscher Ärzteverlag online: <http://www.aerzteverlag.de/buecher/buch.asp?id=1599>; 294-309 (2001)
30. Jager GJ; Barentsz JO; Oosterhof GO; Witjes JA; Ruijs SJH: Pelvic adenopathia in prostatic and bladder cancer: MR imaging with a three dimensional T1 weighted magnetization-prepared-rapid gradient-echo sequence: Am J Rad 176: 1503-1507 (1996)
31. June MC: Epidemiology: Distribution and Determinants in prostate cancer: American Cancer Society; Atlas of Clinical Oncology Series: S. 1-15 (2002)
32. Kane CJ; Amling CL; Johnstone PA; Pak N; Lance RS; Trasher JB; Foley JP; Riffenburgh RH; Moul JW: Limited value of bone szintigraphy and computed tomography in assesing biochemical failure after radical prostatectomy: Urology 3: 607-611 (2003)
33. Koch K: PSA-Test und Karzinom – Ein Beispiel für das Dilemma der Früherkennung: Deutsches Ärzteblatt 100: 2486-2488 (2003)
34. Kotzerke J; Prang J; Neumaier B; Volkmer B; Guhlmann A; Kleinschmidt K; Hautmann R; Reske SN: Experience with carbon-11 choline positron emission tomography in prostate carcinoma: Eur J Nucl Med 27: 1415-1419 (2000)

35. Kotzerke J; Volkmer BG; Glatting G; van den Hoff J; Gschwend JE; Messer P; Reske SN; Neumaier B: Intraindividual comparison of [ $^{11}\text{C}$ ] acetate and [ $^{11}\text{C}$ ]choline PET for detection of metastases of prostate cancer: *Nuklearmedizin* 42: 25-30 (2003)
36. Kotzerke J; Volkmer BG; Neumaier B; Gschwend JE; Kleinschmidt K; Hautmann RE; Reske SN: Carbon-11 acetate positron emission tomography can detect local recurrence of prostate cancer: *Eur J Nucl med Mol Imaging* 29: 1380-1384 (2002)
37. Kramer S; Gorich J; Gottfried HW; Riska P; Aschoff AJ; Rillinger N; Brambs HJ; Sokiranski R: Sensitivity of computed tomography in detecting of local recurrence of prostatic carcinoma following radical prostatectomy: *Br J Radiol* 70: 995-999 (2002)
38. Kurhanewicz J; Vigneron DB; Hricak H; Parivar F; Nelson SJ; Shinohara K; Carroll PR: Prostate cancer: Metabolic response to cryosurgery as detected with 3D H-1 MR spectroscopic imaging: *Radiology* 200: 489-496 (1996)
39. Möller TB; Reif E: *Taschenatlas der Schnittbildanatomie, Computertomographie und Kernspintomographie; Band II Thorax Abdomen Becken*: Thieme Verlag Stuttgart S. 89-110 (2000)
40. Mukesh G; Harisinghani MD; Jelle Barentsz MD; Hahn PF; Deserno WM; Tabatabaei MD; Hulsbergen van de Kaa C; Rosette J; Weissleder R: Noninvasive detection of clinically occult lymph node metastases in prostate cancer: *N Engl J Med* 6: 2491-2499 (2003)
41. National Cancer Institute: U.S. National Institutes of Health: General Prostate Cancer Information: online: <http://nci.nih.gov/cancertopics/pdq/treatment/prostate>: (2004)
42. Neumaier B: Synthese von  $^{11}\text{C}$ -Cholin: online: <http://file:///J:/Radiopharmazie/InternetAuftritt/Web/RadpharmUlm/Cholin.htm> (2002)
43. Oyama N; Akino H; Kanamaru H; Suzuki J; Muramoto S; Yonekura Y; Sadato N; Yamamoto K; Okada K:  $^{11}\text{C}$ -acetate PET imaging of prostate cancer: *J Nucl Med* 43: 181-186 (2002)
44. Oyama N; Miller TR; Dehdashti F; Siegel BA; Fischer KC; Michalski JM; Kibel AS; Andriole GL; Picus J; Welch MJ:  $^{11}\text{C}$ -acetate PET imaging of prostate cancer: detection of recurrent disease at PSA relapse: *J Nucl med* 44: 549-555 (2003)

45. Paiss T; Herkommer K; Chab A; Haussler J; Vogel W; Gschwend JE; Hautmann RE: Familial prostate carcinoma in Germany: *Urologe* 41: 38-43 (2002)
46. Partin A; Person JD; Landis PK; Carter HB; Pound CR; Clemens JQ; Epstein JI; Walsh PC: Evaluation of serum prostate specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases: *Urology* 43: 649-659 (1994)
47. Partin AW; Mangold LA; Lamm DM; Walsh PC; Epstein JL; Pearson JD: Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium: *Urology* 58: 853-856 (2001)
48. Picchio M; Messa C; Landoni C; Gianolli L; Sironi S; Brioschi M; Matarrese M; Matei DV; De Corbelli F; Del Maschio A; Rocco F; Rigatti P; Fazio F: Value of [11C]choline positron emission tomography for restaging prostate cancer: a comparison with [18F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography: *J Urol* 169: 1337-1340 (2003)
49. Potters L; Klein EA; Kattan MW; Reddy CA; Ciezki JP; Reuther AM; Kupelian PA: Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or permanent seed implantation: *Radiother Oncol* 71: 29-33 (2004)
50. Pound CR; Partin AW: What does prostate specific antigen recurrence mean? : *Curr Urol Rep* 1: 28-35 (2000)
51. Reske SN: (2005 persönliche Mitteilung)
52. Rifkin MD: Prostate Cancer: The diagnostic dilemma and the place of imaging in detection and staging: *World J Urol* 16: 76-80 (1998)
53. Robert Koch Institut Berlin: Krebs in Deutschland: online:  
[http://www.rki.de/cln\\_011/nn\\_227180/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Broschuere/broschuere\\_node.html\\_nnn=true](http://www.rki.de/cln_011/nn_227180/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Broschuere/broschuere_node.html_nnn=true) (2003)
54. Roberts SG; Blute ML; Bergstrahl EJ; Slezak JM; Zincke H: PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer: *Mayo Clin Proc* 76: 576-581 (2001)
55. Roivainen A; Forsback S; Grönroos T; Lehtikainen P; Kähkönen M; Sutinen E; Minn H: Blood metabolism of [methyl-11C]choline; implications for in vivo imaging with positron emission tomography: *Eur J Nucl Med* 27: 25-32 (2000)
56. Roscigno M; Scattoni V; Raber M; Consonni P; Montorsi F; Pasta A; Bertini R; Colombo R; Da Pozzo L; Freschi M; Rigatti P: Role of prostate fossa

- ultrasonography in the diagnosis of local recurrence after radical prostatectomy in case of PSA failure: *Arch Ital Urol Androl* 74: 304-308 (2002)
57. Sanchez-Chapado M; Olmedilla G; Cabeza M; Donat E; Ruiz A: Prevalence of prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia in Caucasian Mediterranean males: An autopsy study: *Prostate* 15: 238-247 (2003)
  58. Scher HI; Buchanan F; Gerald W; Butler LM; Tilley WD: Targeting the androgen receptor: improving outcomes for castration resistant prostate cancer: *Endocr Relat Cancer* 11: 459-476 (2004)
  59. Scherr D; Swindle PW; Scardino PT: National comprehensive cancer network guidelines for the management of prostate cancer: *Urology* 61: 14-24 (2003)
  60. Schiebler ML; Schnall M; Pollack HM; Lenkinski RE; Tomaszewski JE; Wein AJ: Current role of MR imaging in the staging of adenocarcinoma of the prostate: *Radiology* 189: 339-352 (1993)
  61. Schöder H; Larson SM: Positron emission tomography for prostate bladder and renal cancer: *Seminars in Nuclear Medicine*: online: <http://www2.elsevierhealth.com/scripts/om.dll/serve?action=searchDB&searchDBfor=art&artType=abs&id=asnuc0320035&nav=abs> (2004)
  62. Silverman JM; Krebs TL: MR imaging evaluation with a tranrectal surface coil of local recurrence of prostatic cancer in man who have undergone radical prostatectomy: *Am J Roentgenol* 168: 379-385 (1997)
  63. Stattin P; Bylund A; Rinaldi S: Plasma insulin-like growth factor-I; insulin-like growth-factor binding proteins and prostate cancer risk: a prospective study: *J Natl Cancer Inst* 92: 1910-1917 (2000)
  64. Steiner U; Miller K: Radikale Prostatektomie – Indikationen und Ergebnisse: In Hinkelbein W; Miller K; Wiegel T(Hrsg.): *Prostatakarzinom, Urologische und strahlentherapeutische Aspekte*: Springer Verlag Berlin Heidelberg S.72 (1999)
  65. Swindle PW; Katan MW; Scardino PT: Carcinoma of the prostate - Markers and meaning of primary treatment failure: *Urol Clin North Am* 30: 377-401 (2003)
  66. Thompson IM; Pauler DK; Goodman PJ; Tangen CM; Lucia MS; Parnes HL; Minasian LM; Ford LG; Lippmann SM; Crawford ED; Crowley JJ; Coltman CA Jr: Prevalence of prostate cancer among man with a prostate specific antigen level  $\leq$  4 ng per milliliter: *N Engl J Med* 350: 2239-2246 (2004)
  67. Tumorregister München: Epidemiologische Daten des Tumorregisters: online: [www.krebsinfo.de/ki/daten/prostata/tt2.html](http://www.krebsinfo.de/ki/daten/prostata/tt2.html) (2004)

68. Vadaparamil ST; Jacobsen PB; Kash K; Watson IS; Saloup R; Pow-Sang J: Factors predicting prostate specific antigen testing among first-degree relatives of prostate cancer patients: *Cancer Epidemiol Biomarkers* 13: 753-758 (2004)
69. Willis MS; Wians FH: The role of nutrition in preventing prostate cancer: a review of the proposed mechanism of action of various dietary substances: *Clin Chim Acta* 330: 57-83 (2003)
70. Windeler J: PSA-Screening - Die Zeit ist nicht reif; Stellungnahme des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin e.V. zur Prostatakarzinom-Früherkennung: *Deutsches Ärzteblatt* 100: 2488-2490 (2003)
71. Wirth S; Froschermaier S; Manseck A: Die Rolle des PSA in der Diagnostik des Prostatakarzinoms: In Hinkelbein W; Miller K; Wiegel T(Hrsg.): *Prostatakarzinom, Urologische und strahlentherapeutische Aspekte*: Springer Verlag Berlin Heidelberg S.106 (1999)
72. Zincke H; Oesterling JE; Blute ML; Bergstrahl EJ; Myers RP; Barrett DM: Long term (15 years) results after radical prostatectomy for localized (stage 2c or lower) prostate cancer: *J Urol* 152: 1850-1857 (1994)

## 7 Anhang

### 7.1 TNM Klassifikation des Adenokarzinoms der Prostata nach Leitlinien der Urologie [16]

Tabelle 15: Stadiengruppierung nach TNM (2002)

Stadium 1	T1	N0	M0
Stadium 2	T2	N0	M0
Stadium 3	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0,N1	M0
Stadium 4	T4	N0, N1	M0
	Jedes T	N2	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

- T** Primärtumor
- TX** Primärtumor kann nicht beurteilt werden
- T0** Kein Anhalt für Primärtumor
- T1** Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist
- T1a** zufälliger histologischer Befund in weniger als 5% des resezierten Gewebes
- T1b** zufälliger histologischer Befund in mehr als 5% des resezierten Gewebes
- T1c** Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. wegen PSA- Erhöhung)
- T2** Tumor ist auf Prostata begrenzt
- T2a** Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger
- T2b** Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens
- T2c** Tumor in beiden Lappen
- T3** Tumor durchbricht die Kapsel
- T3a** Extrakapsuläre Ausbreitung
- T3b** Samenblase(n) infiltriert
- T4** Tumor ist fixiert oder infiltriert andere Strukturen

- N** Regionäre Lymphknoten
- NX** Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0** Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1** Regionären Lymphknotenmetastasen
- 
- M** Fernmetastasen
- MX** Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
- M0** Keine Metastasen
- M1** Fernmetastasen
- M1a** nichtregionäre Lymphknoten
- M1b** Knochen
- M1c** andere Lokalisation

## 7.2 Differenzierungsgrad

Tab.16 : Übersicht über die Histologischen Klassifizierungen nach Gleason Score und Grading nach Leitlinien der Urologie [16]

Differenzierungsgrad	Gleason Score	Grading
hoch differenziert	2-4	I
mäßig differenziert	5-6	II
mäßig bis niederdifferenziert	7	II-III
Niederdifferenziert	8-10	III

## 7.3 R-Status

Tab.17: Übersicht über den R-Status nach Leitlinien der Urologie [16]

RX	Residualtumor kann nicht beurteilt werden
RO	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2a	Makroskopischer Residualtumor, mikroskopisch nicht bestätigt
R2b	Makroskopischer Residualtumor, mikroskopisch bestätigt

## 7.5 Patienteninformation

### ***Untersuchung zur Bedeutung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET/CT) mit $^{11}\text{C}$ -Cholin bei Patienten mit Prostata-Karzinom***

Sehr geehrter, lieber Patient!

Wie Sie wissen, sollen Sie wegen einer bösartigen Erkrankung der Prostata operiert oder bestrahlt werden bzw. Sie haben eine solche Operation bereits hinter sich. Für die Planung der Behandlung ist es wichtig, die Ausbreitung des Tumors möglichst genau zu erfassen. Wenn die regionalen Lymphknoten bereits betroffen sind oder sogar Fernmetastasen vorliegen, ändert sich das therapeutische Vorgehen. Daher werden oder wurden einige Untersuchungen wie Röntgen, Ultraschall, Knochenszintigraphie und Bestimmung des Tumormarkers (PSA) durchgeführt. In Tumorzellen des Prostata-Karzinoms findet sich vermehrt ein Stoff wieder, der für die Erstellung von Zellmembranen vom Körper verwendet wird: Cholin. Injiziert man Cholin in eine Vene, wird sie in den Organen vermehrt aufgenommen, in denen der Stoffwechsel für Cholin erhöht ist. Cholin lässt sich einfach radioaktiv markieren und kann dann von außerhalb des Körpers mit geeigneten Messgeräten nachgewiesen werden. Aufgrund der meist sehr hohen Cholin-Anreicherung im Prostata-Karzinom selber, bei einem Wiederauftreten des Tumors im ehemaligen Operationbereich oder in Prostata-Metastasen (Tochtergeschwülste) in den Lymphknoten oder im Knochen kann der ganze Körper mit hoher Empfindlichkeit nach Tumorabsiedlungen abgesucht werden.

#### **Durchführung:**

Die PET/CT-Untersuchung ist eine Schnittbilduntersuchung, die die regionale Cholin-aufnahme im Körper bildlich darstellt. Die schwach radioaktive Substanz  $^{11}\text{C}$ -Cholin wird für Sie individuell im radiopharmazeutischen Labor der Abteilung für Nuklearmedizin hergestellt. Da eine allgemeine Arzneimittelzulassung nicht vorliegt, wird  $^{11}\text{C}$ -Cholin in Übereinstimmung mit dem Arzneimittelgesetz täglich vom untersuchenden Arzt und seinen Mitarbeitern auf seine Qualität vor der intravenösen Gabe überprüft.

Nach der intravenösen Injektion von 3 ml Flüssigkeit, in der einige Bruchteile eines tausendstel Gramms  $^{11}\text{C}$ -Cholins enthalten sind, was mehrere Größenordnungen unter dem im Körper normalerweise befindlichen Cholinmengen entspricht, wird die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) /Computertomographie (CT)- Untersuchung angeschlossen. Die Messung beginnt 5 min nach der Injektion und dauert ca. 30 min. Während der Dauer der Untersuchung sollten Sie sich nicht bewegen. Vom eigentlichen Messvorgang spüren Sie nichts.

### **Nebenwirkungen:**

<sup>11</sup>C-markiertes Cholin ist wurde bereits seit dem Jahr 2000 ohne Nebenwirkungen oder Komplikationen zur Untersuchung der verschiedensten Tumorerkrankungen eingesetzt. Der gesundheitliche Zustand wird sich nach der Injektion nicht verändern. Nach der Untersuchung bestehen keine Einschränkungen oder Beeinträchtigungen für den üblichen Tagesablauf (z.B. Autofahren, Bedienen von Maschinen usw.)

Die Strahlenexposition beträgt für die <sup>11</sup>C-Cholin-PET-Untersuchung, vergleichbar mit der der Aminosäure C-11-Methionin 5.2 mSv pro Applikation und entspricht damit einer typischen routinemäßig durchgeführten nuklearmedizinischen Untersuchung, wie z.B. einer Skelettszintigraphie. Für die CT-Untersuchung liegt die Strahlenexposition bei 23.5 mSv und

ist somit mit einer Ganzkörper-CT Untersuchung, wie Sie in der normalen radiologischen Diagnostik eingesetzt wird, annähernd vergleichbar. Die jährliche natürliche Strahlenexposition beträgt etwa 2.4 mSv.

Im Rahmen der PET/CT-Untersuchung wird, wie auch bei einer normalen CT-Untersuchung nicht-ionisches Kontrastmittel in der dem Körpergewicht angepassten, üblichen Menge intravenös verabreicht. Extrem selten können, wie auch bei den routinemäßig durchgeführten diagnostischen Röntgenuntersuchungen Kontrastmittelunverträglichkeiten auf das Röntgenkontrastmittel auftreten. Dennoch können Sie in Einzelfällen während oder auch kurz nach der Untersuchung zu Komplikationen führen: Zu nennen sind Übelkeit und Erbrechen. Extrem selten sind Haut-, Weichteil- und Nervenschäden (z.B. Spritzenabszess, Absterben von Gewebe, Nerven- und Venenreizung) infolge von Einspritzungen, die medikamentös oder operativ behandelt werden müssen und unter Umständen langdauernde oder dauerhafte Beschwerden zur Folge haben können; selten leichte allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen) auf das Kontrastmittel, die sich beispielsweise als Brechreiz, Juckreiz oder Hautausschlag äußern; sie klingen in den meisten Fällen von selbst wieder ab und bedürfen in der Regel keiner Behandlung. Sehr selten schwere allergische Reaktionen mit Schleimhautschwellung im Kehlkopf, Herz- und Kreislaufversagen, Atemstörungen und Krämpfen, die eine sofortige intensivmedizinische Behandlung erfordern. Sie können unter Umständen lebensbedrohlich sein oder infolge mangelnder Organdurchblutung zu bleibenden Schäden (z.B. Nierenversagen, Hirnschädigung, Krampfanfällen) führen. Extrem selten kann es im Falle einer Kontrastmittelgabe bei schon vorab bestehenden Störungen der Niere bzw. Schilddrüse zur Verschlechterung der Nierentätigkeit bzw. Überfunktion der Schilddrüse kommen. Infusion bzw. eine medikamentöse Behandlung können dann notwendig werden.

### **Nutzen:**

Da sich das Verfahren der C-11-Cholin-PET /CT wissenschaftlich erprobt wird, wird die Behandlung durch das Untersuchungsergebnis zunächst nicht verändert. Es besteht jedoch die Möglichkeit, daß Tumorherde entdeckt werden, die den bisher durchgeführten Untersuchungen entgangen sind. Sollte dieser Verdacht bestehen, werden solche Herde mit Standardverfahren weiter nachuntersucht, so daß im Falle der Bestätigung die Behandlung angepaßt werden kann. Wenn sich die Herde nicht bestätigen, wäre eine größere Sicherheit gewonnen.

### **Freiwilligkeit:**

Die Teilnahme an diesem Forschungsprojekt ist freiwillig. Das Einverständnis kann jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen werden. Dieser eventuelle Widerruf hat keine Auswirkungen auf die weitere Behandlung.

**Erreichbarkeit des Prüfarztes:**

Sollten während des Verlaufes des Forschungsprojekts Fragen auftauchen, so können Sie jederzeit einen Ansprechpartner unter folgender Telefonnummer erreichen: 0731-500-24511 (Leitstelle Nuklearmedizin), Prof. Dr. S.N. Reske oder Herrn Dr. N.M. Blumstein werden dann mit Ihnen verbunden.

**Versicherung:**

Mir ist bekannt, daß für Schäden, die aus diesem Forschungsvorhaben resultieren können, zu meinen Gunsten eine Versicherung des Universitätsklinikums Ulm besteht. Eine anderweitige ärztliche Behandlung, welche die Behandlung im Rahmen dieses klinischen Forschungsvorhabens beeinflussen könnte, darf (ausgenommen im Notfall) nur in Absprache mit dem Prüfarzt unternommen werden. Einen Schaden, der meiner Meinung nach auf die PET/CT-Untersuchung zurückzuführen ist, melde ich unverzüglich dem Prüfarzt.

**Vertraulichkeit/Datenschutz:**

Alle Personen, die im Rahmen dieses Forschungsprojekts beteiligt sind, unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht und sind auf das Datengeheimnis verpflichtet.

Die studienbezogenen Untersuchungsergebnisse werden in der Krankenakte festgehalten.

Sie sollen in anonymisierter Form in wissenschaftlichen Veröffentlichungen verwendet werden. Zusätzlich besteht die Verpflichtung, die Daten der Untersuchung und die erhobenen Befunde an die für den Strahlenschutz zuständige Behörde weiterzuleiten. Alle während der Studie erstellten Aufzeichnungen und Daten werden gemäß der Datenschutzrichtlinien vertraulich behandelt.

Datum: .....

Aufklärender Arzt/Ärztin:

.....  
(Name)

.....  
(Unterschrift)

## 7.6 Aufklärungsbogen

Sehr geehrte(r), liebe Patient(in)!

Wir möchten Sie darauf hinweisen, dass die Substanz .....,die wir Ihnen intravenös geben werden, für Sie individuell in unserem eigenen radiopharmazeutischen Labor hergestellt wird. Es handelt sich hierbei nicht um ein Fertigarzneimittel, sondern um ein individuell für Sie hergestelltes radioaktives Arzneimittel. Die Herstellung von ..... wird in Übereinstimmung mit dem Arzneimittelgesetz täglich mit dem neuesten technischen Standard vom untersuchenden Arzt und den Mitarbeitern auf ihre Qualität vor der intravenösen Gabe überprüft.

Wegen der kurzen Lebenszeit des radioaktiven Arzneimittels (bei C-11 20 min, bei F-18 110 min) ist die im Körper befindliche Radioaktivitätsmenge bei Untersuchungsende minimal, so daß aus Strahlenschutzgründen für Sie nach Untersuchungsende keine Einschränkungen im Umgang mit dritten Personen bestehen.

Innerhalb der nächsten zwei Wochen soll aus Strahlenschutzgründen jedoch keine Schwangerschaft auftreten.

Für weitere Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Datum:.....      Unterschrift des aufklärenden Arztes:.....

Unterschrift des(r) Patienten(in): .....

Patienten ID: .....

## 7.7 Einwilligungserklärung

### **Untersuchung zur Bedeutung der Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT) mit <sup>11</sup>C-Cholin bei Patienten mit Prostata-Karzinom**

Inhalt, Vorgehensweise, Risiken und Ziel des obengenannten Forschungsprojektes hat mir Herr/Frau Dr. \_\_\_\_\_ ausreichend erklärt. Ich hatte Gelegenheit, Fragen zu stellen und habe hierauf Antwort erhalten. Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen die Teilnahme am Projekt zu entscheiden.

Die Studie wird in den universitären Einrichtungen der Abteilung Nuklearmedizin Ulm in Zusammenarbeit mit der urologischen Klinik des Universitätsklinikums Ulm durchgeführt. Industrielle Sponsoren sind in der Studie nicht involviert. Die Studie ist deshalb durch das Land Baden-Württemberg versicherungsrechtlich abgedeckt.

Die zuständige Behörde kann Einsicht in persönliche Daten nehmen, soweit es die Teilnahme an der Studie und die dabei aufgetretene Strahlenexposition betrifft.

Medizinische Daten sind davon nicht betroffen (§87 Abs.2, Nr.1 und 2 StrlSchV)

Von der Patienteninformation habe ich eine Kopie erhalten.

Ich willige in die Teilnahme am Forschungsprojekt ein.

\_\_\_\_\_  
(Name des Patienten)

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
(Ort, Datum)

(Unterschrift des Patienten)

Mit der elektronischen Verarbeitung der bei mir im Rahmen des obengenannten Forschungsprojektes erhobenen Daten bin ich einverstanden.

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
(Ort, Datum)

(Unterschrift des Patienten)

## **8 Danksagung**

Herrn Prof. Dr. Reske danke für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas und die Möglichkeit des selbstständigen Arbeitens.

Herrn Dr. Blumstein danke ich für die engagierte fachliche Beratung und die ausgezeichnete freundschaftliche Beziehung.

Herrn Dr. Messer danke ich für die freundliche Unterstützung und die Bereitstellung wichtiger Daten.

Herrn Dr. Glatting danke ich für die freundliche Unterstützung.