

**Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Nuklearmedizin
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. S. N. Reske**

**Wertigkeit der ^{11}C -Cholin-PET/CT
in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms**

**Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm**

**von
Frank Max Josef Finsterbusch
Schorndorf
2007**

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1.Berichterstatter: Prof. Dr. Sven Norbert Reske

2.Berichterstatter: PD Dr. Hans-Werner Gottfried

Tag der Promotion: Freitag, den 24.10.2008

meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1. Das Prostatakarzinom	1
1.1.1. Anatomie der Prostata	1
1.1.2. Histologie	3
1.1.3. Epidemiologie.....	4
1.1.4. Risikofaktoren	5
1.1.5. Primärdiagnostik.....	6
1.1.6. Staging und Grading.....	7
1.1.7. Therapie und Prognose	8
1.2. Die Rolle von Cholin in der Physiologie und Pathophysiologie der Prostata..	10
1.2.1. Cholin in normalen Zellen und in Tumorzellen	10
1.2.2. Cholin in Prostatazellen.....	12
1.2.3. Aufnahmemechanismen von Cholin und Cholinanaloga.....	13
1.2.4. ¹¹ C-Cholin-PET/CT-Diagnostik	14
1.3. Problemstellung und Literaturüberblick.....	14
2. MATERIAL UND METHODE	17
2.1. Studiendesign	17
2.2. Allgemeines	19
2.3. Biochemisches Prinzip der ¹¹ C-Cholin Untersuchung	19
2.4. Aufbau und Funktion des PET/CT-Scanners	19
2.5. Methodik der SUV-Messung.....	23
2.6. Pathohistologische Aufarbeitung und Auswertung	23
2.7. Methodik der Datenauswertung.....	25
2.8. Statistische Analyse.....	28
3. ERGEBNISSE	30
3.1. Ergebnisse der Primärdiagnostik	30
3.2. Ergebnisse der ¹¹ C-Cholin-PET/CT-Untersuchung.....	33
3.3. Postoperative Ergebnisse.....	34
3.4. Gegenüberstellung von Stanz-Biopsie, ¹¹ C-Cholin-PET/CT und Histologie...	37

3.5. Ergebnisse der SUV-Analyse	40
3.6. Ergebnisse der Kontrollgruppe (n=2).....	45
3.7. Vergleich der Ergebnisse mit den Partin-Tabellen.....	47
3.8. Untersuchung des Androgenrezeptorstatus	49
4. ILLUSTRIERTE FALLBEISPIELE.....	51
5. DISKUSSION	56
6. ZUSAMMENFASSUNG	61
7. LITERATURVERZEICHNIS.....	63
8. ANHANG	73
9. DANKSAGUNG.....	88
10. LEBENSLAUF	89

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AAH	Atypische adenomatöse Hyperplasie
AUC	Area under the Curve
BH	Blasenhals
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
Brachy	Brachytherapie
CDP	Cytidindiphosphat
CPC	Cholin-PET-CT-Untersuchung
CT	Computer Tomographie
CZ	Zentrale Zone (der Prostata)
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DMAE	Dimethylaminoethanol
DRE	Digital Rectal Examination
DRU	Digital rektale Untersuchung
EBRT	External Beam Radiation Therapy
FMB	Fibromuskuläre Zone
GKS	Ganzkörperszintigrafie
HGPIN	High-grade prostatic intraepithelial neoplasia
HT	Hormontherapie
LAE	Lymphadenektomie
LGPIN	Low-grade prostatic intraepithelial neoplasia
LK	Lymphknoten
MR	Magnetresonanztomographie
NORM	Normales Prostatagewebe
NVB	Neurovaskuläres Bündel
OSEM	Ordered Set Expectation Maximization
PCA	Prostata-Karzinom
PET	Positronen Emissions Tomographie
PIN	Prostatische intraepitheliale Neoplasie
PSA	Prostate specific antigen
PZ	Periphere Zone (der Prostata)
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Region Of Interest

RPX	Radikale Prostatovesikulektomie
SLN	Sentinel Lymph Node
Strsch	Strahlenschutzverordnung
SUV	Standardized Uptake Value
SZINTI	Szintigraphie
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TZ	Transitional-Zone (der Prostata)
UICC	International Union Against Cancer
US	Ultraschall
IGF	Insulin-like Growth Factor
IT IS	Prostatitis

1. EINLEITUNG

1.1. Das Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom (PCA) ist inzwischen der häufigste bösartige Tumor des Mannes. In Europa werden jährlich etwa 2,6 Millionen neue Fälle diagnostiziert, und das Prostatakarzinom ist für etwa 10% aller krebserkrankten Todesfälle verantwortlich [11, 67]. Das Prostatakarzinom führt mit etwa 48.650 Fällen im Jahr 2002 die Spitze der Krebsneuerkrankungen in Deutschland an und ist damit ein bedeutender sozioökonomischer Faktor, der durch die demografischen Veränderungen in Zukunft noch an Bedeutung zunehmen wird. Im frühen Stadium treten in der Regel keine klinischen Symptome auf, erst bei fortgeschrittener Erkrankung kann es zu obstruktiven und irritativen Miktionsproblemen kommen.

Etwa 45% aller 50-jährigen weißen Männer haben bereits ein latentes Prostatakarzinom entwickelt [10, 87], die Wahrscheinlichkeit, dass sich daraus ein klinisch relevantes Karzinom entwickelt beträgt allerdings nur ca. 10%.

Durch die fehlenden klinischen Symptome können Frühstadien, in denen eine Heilung noch möglich ist, nur durch Vorsorgeuntersuchungen erkannt werden. Dazu dienen die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA), die digital-rektale Untersuchung (DRE) und die transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS). Bei suspekten Befunden dient die Mehrfachstanzbiopsie der Prostata der histologischen Sicherung der Diagnose.

Die hohe Prävalenz und die meist fehlenden Frühsymptome unterstreichen die Notwendigkeit die bisherige Diagnostik in ihrer Aussagekraft bezüglich der Spezifität und Sensitivität für die Erkennung und Differenzierung von benignen und malignen Prozessen der Prostata zu verbessern, um auf dieser Basis den Patienten der optimalen Therapie zuführen zu können.

1.1.1. Anatomie der Prostata

Die esskastaniengroße Prostata wiegt ca. 20 - 25 g. Sie besteht aus 30-50 verzweigten, tubuloalveolären Einzeldrüsen, die mit 15-25 Ausführungsgängen in die Harnröhre münden. Ihre Basis umgreift den Abgang der Harnröhre unterhalb der Harnblase mit der sie verwachsen ist, während die Apex kegelförmig dem Diaphragma urogenitale zugewandt ist. Die Kapsel wird von einer dünnen Bindegewebsschicht gebildet. Das Drüsengewebe kann aus klinischen Gesichtspunkten in drei Zonen gegliedert werden, die schalenartig um die Urethra angeordnet sind.

Die periphere Zone (PZ) ist inferior, lateral und posterior der Ductus ejaculatorii (DE) lokalisiert und nimmt in einer normalen Prostata ca. 70 % des Volumens ein. Die zentrale Zone (CZ) liegt posterior, superior und medial der DE, nimmt ca. 25% der Drüse ein und besteht aus größeren Azini als die periphere Zone. Die Transitionalzone (TZ) besteht aus zwei kleinen Lappen, welche anterior und lateral der Harnröhre liegen. In ihr befinden sich Drüsen, die nahe am Sphinkter externus in die Harnröhre münden. Sie nehmen in der gesunden Prostata ca. 5-10 % des Volumens ein. In diesem Teil entsteht hauptsächlich die benigne Hyperplasie der Prostata (BPH).

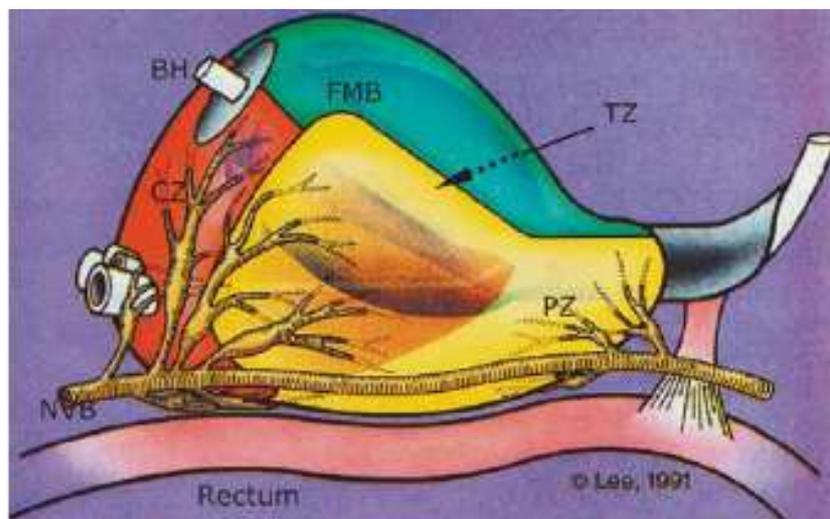


Abb. 1: McNeals anatomische Prostatazonen in einer stilisierten räumlichen Darstellung von Lee [55]. Die periphere Zone (PZ, gelb) mit etwa 70-30% am glandulären Aufbau beteiligt, abhängig von Atrophie der PZ und/oder Hyperplasie der Transitionalzone 10-70% (TZ, blau: zentral). Zentrale Zone (CZ, rot) 20%, anteriore fibromuskuläre Zone (FMB, grün), ohne Drüsenkompartiment und spezielles Stroma interglandulär, sowie proximale periurethrale Drüsen am Übergang zum Blasenhals (BH). Die Potenz entscheidenden neuralen Bahnen (NVB) werden im Verlauf und am Eintritt in die Prostata dargestellt.

Die Drüsenanatomie ändert sich bei der BPH nicht unerheblich, dabei kann es durch die echte Zellzunahme von glandulären und stromalen Anteilen zur potentiellen Ausbildung eines Mittellappens kommen. Allen Raumforderungen des periurethralen Gewebes gemein ist aber die Verdrängung der peripheren Zone gegen die Prostatakapsel, was im fortgeschrittenen Stadium die Bildung einer „chirurgischen Kapsel“ zur Folge hat.

Auch durch entzündliche Prozesse verändert sich die Anatomie der Prostata. Es kann postinflammatorisch zur Atrophie, zur Fibrosklerose und zur knotigen Umstrukturierung

bei granulomatöser Prostatitis kommen, alles morphologische Korrelate die z.T. für suspekta Tastbefunde verantwortlich sind und einer differentialdiagnostischen Abklärung bedürfen.

1.1.2. Histologie

Als primäre sekretorische Drüsenzzone, ist die periphere Zone (PZ) morphologisch durch altersabhängige Atrophieformen, chronische Sekretstauung, Entzündungen und als Hauptlokalisationsort des Prostatakarzinoms charakterisiert. Hier finden sich primär im dorsolateralen Bereich angesiedelt 70-90% aller Prostatakarzinome. In der Transitionalzone (TZ) sind dagegen etwa 15-40% und in der zentralen Zone nur etwa 5% der Prostatakarzinome lokalisiert. Die differentialdiagnostisch wichtige benigne prostatistische Hyperplasie (BPH) kommt als obstruktive Hyperplasie in diffuser und meist kleinknotiger Form fast ausschließlich in der transitionellen und der zentralen Zone vor [9, 64, 85, 91, 95].

Die charakteristischen Veränderungen bei der BPH in der TZ und der periurethralen Zone bestehen zum einen in einer Vermehrung der Zellpopulationen, zum anderen in Architekturveränderungen der Ductus und Azini. Da die BPH in den meisten Fällen histologisch mit der knotigen Hyperplasie der TZ korreliert, wurden im Folgenden die unterschiedlichen Hyperplasie Formen unter dem Begriff BPH zusammengefasst.

Prostatamalignome sind in 98% der Fälle epithelialen Ursprungs, die häufigste Tumorform unter den epithelialen Karzinomen, ist das gewöhnliche Adenokarzinom, welches sich weiter in uniform (glandulär, kribriform, trabekulär) oder pluriform differenzieren lässt. Allgemein gilt, dass in der TZ meist kleine und gut differenzierte, dagegen in der PZ überwiegend mäßig oder schlecht differenzierte Karzinome mit großer Variabilität im Tumolvolumen anzutreffen sind. Außerdem ist die Mehrzahl der Karzinominfiltrate bilateral, multifokal, polyklonal und häufig kombiniert in der PZ und TZ entwickelt [33]. 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.

Zu den histologischen Veränderungen die durch inflammatorische Prozesse bei akuter oder chronischer Prostatitis verursacht werden zählen die Drüsenatrophie, die z.T. eine pseudokribriforme Erscheinung annehmen kann, mäßige Kernvergrößerungen mit prominenteren Nukleolen. Häufig finden sich mäßiggradige Basal- und Transitional-Zell

Hyperplasien. Klare Zeichen für eine Prostatitis sind Lymphfollikel, nekrotische Bereiche und Infiltrate von Entzündungszellen, wie Lymphozyten, Granulozyten, Histiocyten, Riesenzellen und Fibroblasten, die häufig in einem ödematös aufgelockerten Stroma zu finden sind.

Die prostatiche intraepitheliale Neoplasie (PIN) und die atypische adenomatöse Hyperplasie (AAH) werden mit der Entstehung des Prostatakarzinoms in Verbindung gebracht. Während die Low-Grade-PIN (LGPIN) eine unbedeutende Veränderung darstellt, die zudem histomorphologisch nur selten reproduzierbar ist, stellt die High-Grade-PIN (HGPIN) eine Präkanzerose dar [62]. Viele Untersucher setzen die HGPIN mit mikroinvasiven Karzinomen gleich [65], zudem ist die Unterscheidung zu verschiedenen PCAs oft schwierig [25, 102], hier dient die immunhistochemische Darstellung der Basalzellige der Drüsen, die bei den Karzinomen fehlt. Dafür werden Antikörper gegen Zytokeratin 14 oder sm-Aktin verwendet [42].

1.1.3. Epidemiologie

Die Prostata ist das einzige Organ des Menschen, das physiologischerweise mit steigendem Alter an Größe zunimmt. Die Benigne Prostatahyperplasie (BPH) ist dabei der bei weitem häufigste pathologische Prozeß in der Prostata und in kaum einem anderen Organ entstehen so viele Karzinome.

Weltweit betrachtet variiert die Inzidenz der BPH, wie auch des Prostatakarzinoms teilweise erheblich, abhängig von Rasse und geographischer Verteilung. So liegt die alterskorrigierte Inzidenz des PCA bei Afroamerikanern bei 90/100.000 pro Jahr, bei weißen Amerikanern und Nordeuropäern bei 40-60/100.000 und bei Amerikanern asiatischer Abstammung bei 2-10/100.000 pro Jahr. Gleiches gilt für die PCA-bedingte Mortalität, die für die Bevölkerung der USA und Nordwesteuropa bei 10-35/100.000/Jahr liegt, während in asiatischen Ländern die Mortalitätsraten mit 1-5/100.000/Jahr angegeben werden [34].

Grundsätzlich ist die Inzidenz in den westlichen Industrieländern höher als in den Entwicklungsländern, was aber auch mit der unterschiedlich hohen Lebenserwartung zusammenhängt. Am häufigsten erkranken Männer der schwarzen Bevölkerung in den USA. Die Inzidenz liegt in dieser Population 30-mal höher, als in medizinisch vergleichbar entwickelten Zentren Asiens. Zudem konnte man aber auch einen Anstieg der Neuerkrankungen bei Asiaten feststellen, die in die USA auswandern.

Dies lässt vermuten, dass sowohl genetische, als auch Umwelt- und diätetische Faktoren einen Einfluss auf die Karzinogenese des Prostatakarzinoms haben [97].

Nach einem dramatischen Anstieg der Inzidenzraten in den Jahren 1988–1992, der auf einen verstärkten Einsatz des neuentwickelten Serum-PSA-Tests im Screeningprogramm zurückzuführen war, zeichnet sich in den letzten Jahren ein Rückgang der Neuerkrankungen ab [100].

Nicht nur die Inzidenz, sondern auch die Verteilung der verschiedenen Tumorstadien bei Diagnosestellung hat sich in den letzten 30 Jahren dramatisch verändert. Seit der Einführung des PSA-Screenings hat die Inzidenz von auf die Prostata beschränkten Tumoren zugenommen, während die Anzahl der Fälle mit Lymphknotenbefall oder gar Fernmetastasen abgenommen hat. In einer großen amerikanischen Studie mit fast 900 Patienten zeigte sich in den Jahren 1988 bis 1996 ein Anstieg der auf das Organ begrenzten Tumoren (Stadium T1 oder T2) von 40% auf 75%, wohingegen die Inzidenz von positiven Resektionsrändern von 30% auf 14% und die der Samenblaseninfiltration von 18% auf 5% abnahm [89]. Dies wird auch durch den Rückgang der Prostatakarzinom-bedingten Todesfälle in den letzten Jahren belegt. Dabei geht man heute in Anlehnung an die Ergebnisse mehrerer großer Studien davon aus, dass konsequentes Screening und aggressive Therapie für diese Verschiebung verantwortlich sind [68].

Die benigne Prostatahyperplasie ist auch im Hinblick auf die Diagnostik des Prostatakarzinoms von großer Bedeutung, da sie die häufigste Erkrankung ist, die den Patienten zum ersten Mal zum Urologen führt. Die Prävalenz der BPH steigt mit zunehmenden Alter von etwa 8% in der 4. Lebensdekade auf etwa 60% in der 7. Lebensdekade an, [6] etwa 40% davon leiden an den Symptomen einer Blasenentleerungsstörung. Jenseits dieser Altersgruppe wird diese Erkrankung nahezu universal und gilt deshalb als die häufigste Erkrankung des alten Mannes.

1.1.4. Risikofaktoren

Die epidemiologischen Daten sprechen für ein multifaktorielles Geschehen. Bezüglich der genetischen Faktoren wurden Veränderungen an den Chromosomen 1,7,10 und 16 beschrieben [74]. Diese Vererbung betrifft jedoch nur ca. 3% der Karzinome. Brüder von Karzinompatienten haben ein etwa vierfach höheres Risiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken, als Männer mit leerer Familienanamnese.

Sowohl für das Prostatakarzinom, als auch für die benigne Prostatahyperplasie scheinen hormonelle Einflüsse gleichermaßen eine fördernde Wirkung auf deren Entwicklung zu

haben. Bei einem Vergleich von Amerikanern gegenüber Japanern fand sich in einer Studie von Ross et. al [84] eine signifikant erhöhte Aktivität der 5-alpha Reduktase, welche in der Prostata das Testosteron in seinen aktiven Metaboliten, das Dihydrotestosteron (DHT) verwandelt. Desweiteren haben junge Afro-Amerikaner einen ca. 15% höheren Testosteronlevel als ihre weißen Altersgenossen [83]. Auf der anderen Seite fällt auf, dass Männer mit einem niedrigem Hormonlevel (z.B. Eunuchen) fast nie an einem Prostatakarzinom oder der BPH erkranken.

Einen Einfluss der Ernährungsgewohnheiten auf die Inzidenz des Prostatakarzinoms konnte mehrfach nachgewiesen werden. Erhöhte Nahrungsfette führen zu einem Anstieg der Prolaktinsekretion, die einen direkten Einfluss auf die Epithelzellproliferation hat. Ebenso haben die Nahrungsfette einen Einfluss auf die Produktion von Androgenen. Protektiv dagegen scheinen pflanzliche Lignane und Isoflavonide zu wirken, die von der Darmflora in schwach wirksame Östrogene abgebaut werden, die eine Erklärung für ihre Wirkung geben könnten. Auch Vitamin E, Selen und Vitamin D3 scheinen durch antioxidative Effekte die Entwicklung der BPH und des Prostatakarzinoms inhibieren zu können [98].

1.1.5. Primärdiagnostik

Entsprechend den Leitlinien der europäischen und deutschen Gesellschaft der Urologen (DGU) [4] sollte die Vorsorgeuntersuchung für Männer ab 50 Jahren, bzw. ab 45 Jahren bei positiver Familienanamnese die Bestimmung des Serum PSA-Wertes, die digital rektale Untersuchung (DRU), den transrektalen Ultraschall (TRUS) und einer Übersichts-Sonographie des Abdomens und der ableitenden Harnwege umfassen.

Eine zentrale Rolle in der Diagnosestellung und der Verlaufskontrolle spielt die Erfassung des Serummarkers für das Prostatakarzinom, das prostataspezifische Antigen PSA. Diese Glykoprotein-Serin-Protease wird ausschließlich in den Epithelzellen der Prostata gebildet. Seine Expression steht unter der Kontrolle von Androgenen und eine Erhöhung der Serumkonzentration findet sich außer beim Prostatakarzinom auch im Zusammenhang mit der physiologischen Größenzunahme im Alter bei der BPH. Hier steigt der PSA Wert etwa um 3,7 % pro Jahr [22]. Temporär können die Serumwerte bei einer Prostatitis und jeder Manipulation der Drüse (rektale Untersuchung, Katheterismus, sexuelle Aktivität) erhöht sein, oder aber durch Medikamente (z.B. Finasterid) falsch-niedrig erscheinen. Deswegen, und um auch PSA-negative Tumore zu erfassen, ist die Kombination mit der DRU ein entscheidender Faktor bei der Diagnose, was die Tabelle 1 widerspiegelt.

Tabelle 1: Häufigkeit der Karzinomdiagnose in Abhängigkeit von PSA-Wert (Prostata-spezifisches Antigen) und dem Ergebnis der digital rektalen Untersuchung (DRU) [13]. TRUS = Transrektaler Ultraschall.

DRU positiv	PSA >10 ng/ml	76% Karzinom
DRU positiv	PSA 4,1–10 ng/ml	42,6% Karzinom
DRU positiv	PSA <4 ng/ml	11,7% Karzinom
DRU negativ	PSA <4 ng/ml +TRUS positiv	2,1% Karzinom

Die wesentliche Bedeutung des TRUS liegt wegen der geringen Sensitivität und Spezifität weniger in der Früherkennung, als vielmehr in der Biopsiesteuerung und der Größenbestimmung der Prostata.

Zusätzlich sollte bei der BPH eine Evaluation der Miktionsstörung durch den Internationalen Prostata Symptomen Score (IPSS) erfolgen und eine Uroflowmetrie veranlasst werden.

Die zusätzliche Diagnostik bei der Prostatitis sollte eine Untersuchung des Prostataexpressates, des Urins und evtl. des Blutes auf Entzündungsparameter (Leukozyten) und Erreger (Staphylokokken, Mykoplasmen, Pilze) umfassen.

Bei der Prostatabiopsie ist heutzutage die TRUS-gesteuerte randomisierte Mehrfachstanze Standard, da sie insgesamt ein komplikationsarmes Verfahren darstellt. Bei stanzbiopsisch gesichertem Prostatakarzinom folgt ein Staging mittels Ganzkörperszintigraphie, eventuell einer Computertomographie (CT) und/oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) des Abdomens und Beckens, sowie eventuell eine Röntgenaufnahme des Thorax.

1.1.6. Staging und Grading

Die im Vordergrund stehenden Adenokarzinome zeigen große Unterschiede in Struktur und Zytologie und dementsprechend auch unterschiedliches biologisches Verhalten. 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 VII.1-3 (Anhang) sind die TNM-Klassifikation (UICC 2002), Grading-System, Gleason-Score und R-Status aufgelistet. Die von Mostofi 1975 getroffene WHO-Grading-Einteilung

unterscheidet drei Tumorgrade basierend auf ihrem Differenzierungsgrad. Die Gleason-Grading Einteilung basiert rein auf der Bestimmung der Wachstumsmuster (Pattern) unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Architektur der Prostatakarzinome. Zytologische Malignitätskriterien werden hier nicht berücksichtigt. Der Gleason-Score setzt sich aus zwei Punktwerten einer Skala von 1-5 zusammen. Dabei wird das vorherrschende (prädominante) Wachstumsmuster zuerst bewertet und an zweiter Stelle ein weiterer vorkommender Strukturtyp mit abweichendem Wachstumsmuster, bzw. struktureller Differenzierung.

1.1.7. Therapie und Prognose

Heute gilt bei auf das Organ beschränkten Tumoren ($\leq T2c$) die potentiell kurative, nervenschonende radikale Prostatektomie (RPX) als Methode der Wahl. Da jedoch bei den derzeitigen präoperativen Stagingmaßnahmen keine sichere Aussage zur Tumorklassifikation getroffen werden kann, treten auch gehäuft postoperativ im Grading korrigierte pT3-Tumore auf [16, 43, 57, 71, 99]. Um einen Befall der Samenblasen eindeutig auszuschließen, kommt meist die radikale Prostatovesikulektomie (PVX) zur Anwendung. Als Behandlungsalternative stehen die perkutane Radiatio oder bei geeigneter Tumorlokalisierung und –größe die interstitielle Brachytherapie sowie die Kryotherapie zur Verfügung. Bei nachgewiesenen prostataüberschreitenden Tumoren ($>T2c$) kommen die perkutane Strahlentherapie und/oder eine hormonablative Therapie bzw. Chemotherapie zum Einsatz. Für die Prognose sind unter anderem die Art der Therapie, sowie auch der Differenzierungsgrad des Karzinoms wichtig.

Tabelle 2.:Vergleich verschiedener Therapieoptionen beim lokalisierten Prostatakarzinom [35].

	Radikale Prostatektomie	Perkutane Strahlentherapie	Brachytherapie
5-Jahres-Überleben	68,9–95,0%	51,4–93,0%	7,0–93,0%
Progressionsfrei	81,9–92,0%	32,0–93,0%	38,0–90,0%
10-Jahres-Überleben	44,4–88,0%	41,4–70,0%	k. A.
Progressionsfrei	82,0%	40,0–64,0%	50,0–90,0%

Operative Therapie

Heutiger Standard ist die potentiell nervenschonende radikale Prostatektomie unter retro- und suprapubischem Zugang. Dabei wird die Prostata einschließlich ihrer Kapsel und der Samenblasen bis zum Sphinkter vesicae externus entfernt und die Blase wieder mit dem Sphinkter anastomosiert. Die bedeutendsten Komplikationen sind hierbei die der Harninkontinenz und der erektilen Dysfunktion. Die Inzidenz der postoperativen Harninkontinenz ist dabei in urologischen Zentren geringer, als die der Impotenz. Ein Vorteil der operativen Methode gegenüber anderen Therapieoptionen ist dabei der Informationsgewinn über den N-Status durch die Lymphadenektomie.

Radiotherapie

Die Strahlentherapie stellt eine wichtige nichtoperative Option beim lokalisierten und lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom dar. Hier konnte sich die Brachytherapie mit Afterloading-Technik durchsetzen. Die kurzzeitig sehr hohen Ortsdosen stellen bei dieser Methode einen Fortschritt in der Strahlentherapie dar. Dadurch konnte eine signifikante Steigerung der tumorfreien Fünf-Jahres-Überlebensrate erreicht werden [49], auch ist generell der Kontinenz- und Potenserhalt bei der primären Radiotherapie höher als bei der Operation.

Hormontherapie

Die Hormontherapie des Prostatakarzinoms ist vor allem beim lokal fortgeschrittenen und beim metastasierten Prostatakarzinom die Therapie der Wahl. Dabei liegen die Vorteile der antiandrogenen Therapie weniger in der Verlängerung der Überlebenszeit, als vielmehr in der Reduktion der tumorbedingten Komplikationen.

Medikamentös gibt es zum einen die Möglichkeit die Androgenproduktion durch eine Suppression der LH-Produktion im Hypophysenvorderlappen zu erreichen. Diese zentral wirkende Therapie wird heute vorzugsweise durch die Gabe von LH-RH-Agonisten erreicht (Zoladex, Trenantone). Dabei schwankt die mediane progressionsfreie Überlebensrate zwischen 13,9 und 17 Monaten [32, 36, 79]. Eine andere Möglichkeit stellen die nichtsteroidalen Antiandrogene dar (Flutamid, Casodex), die als Antagonisten im Bereich des Androgenrezeptors wirken. Dabei zeigten sich keine Unterschiede in der progressionsfreien Überlebenszeit zu den LH-RH-Agonisten. Vorteile dieser Behandlung

sind der längere Erhalt der Libido und der Potenz, zudem treten im Gegensatz zu den LH-RH-Agonisten keine kardiovaskulären Nebenwirkungen auf.

Andere Therapieformen, wie die Östrogengabe, oder die bilaterale Orchiektomie wurden wegen zu großer Nebenwirkungsraten und Komplikationen weitgehend verlassen [58].

Allerdings ist unter Antiandrogener Therapie eine Progression des Prostatakarzinoms nicht zu verhindern. Ursachen dafür können zum einen der multifokale Ursprung des Tumors, klonale Selektion, genetische Instabilität und eine mögliche Adaption der Tumorzellen durch Selektionsdruck sein [36, 44, 79].

Therapie der benignen Prostatahyperplasie

Absolute Indikationen zur operativen Behandlung der BPH sind wiederholter, akuter Harnverhalt der auf eine medikamentöse Therapie nicht anspricht und die obstruktive Uropathie mit Detrusor-Dekompensation. Als relative Indikationen gelten wiederholte Harnwegsinfekte, Hämaturie und Blasensteinbildung infolge einer BPH und schwere BPH-bedingte Symptome. Dabei gilt die transurethrale Prostatektomie (TURP) derzeit als der Goldstandard. Die Therapieergebnisse sprechen für die TURP, da hier zu 88% eine symptomatische- und eine Uroflow-Verbesserung von 8-18 ml/s erzielt wird, bei einer Wahrscheinlichkeit für eine Re-OP von 3,4%. Alternativen zur operativen Therapie sind die Ballondilatation, die Hyperthermie und die Stentimplantation, sowie in neuerer Zeit die HIFU (High Intensity Focused Ultrasound). Medikamentöse Therapieoptionen sind der Einsatz von α -Rezeptorblockern und Antiandrogenen, wie die 5- α -Reduktase- und Aromatase-Hemmer.

1.2. Die Rolle von Cholin in der Physiologie und Pathophysiologie der Prostata

1.2.1. Cholin in normalen Zellen und in Tumorzellen

Cholin ist das Salz einer quartären Ammoniumbase, das durch Methylierung aus 2-Aminoethanol entsteht. Es gehört zu den lipotropen Substanzen (Stoffe, bei deren tierexperimenteller Anwendung eine Prävention bzw. Besserung einer Leberverfettung nachgewiesen wurde) und hat im Körper die Funktion eines Emulgators und Methylgruppendonators. Es ist wichtig für die normale Funktion des Organismus. Als polare Lipide besitzen sie sowohl die Funktion des Membranskeletts als Strukturlipide in der Zellmembran, z.B. Phosphatidylcholin, als auch die der Lipoproteine für Transportvorgänge innerhalb des Organismus. Des weiteren regulieren sie Signalprozesse

innerhalb der Zelle (Transmittermoleküle) und steuern somit die Zellproliferation- und differenzierung. Ein anderer Aspekt stellt die embryonale Hirnentwicklung dar, die ohne externe Cholinzufuhr, wie zBsp. durch Nahrungsaufnahme, Defizite in Form von Gedächtnisstörungen aufweist. Dies deutet auf einen Zusammenhang zwischen Cholinstoffwechsel und (biochemischer) Hippocampusfunktion hin. Nach Auffassung des Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine der USA besitzt Cholin Vitaminstatus, es lege die adäquate Einnahmedosis auf 550 mg für Männer und 425 mg für Frauen fest.

Die Zellen benötigen Cholin als Vorstufe für die Biosynthese der Phospholipide, z.B. Phosphatidycholin (Lecithin), welche essentielle Komponenten jeder Zellmembran darstellen. Die Zellmembran bildet die wichtige Grenze der Zelle gegenüber ihrer äußeren Umgebung, die intrazellulären Membranen begrenzen die verschiedenen Reaktionsräume in der Zelle und sorgen so für eine Einteilung der Zelle in funktionell unterschiedliche Abteilungen. An den Zellmembranen sind Enzyme tätig, die den Abbau der Phospholipide durchführen, die Phospholipasen. Durch sie erzeugte Spaltprodukte der Lipide können sowohl im Zytosol, als auch außerhalb der Zelle als Signalmoleküle wirken.

Die Phosphorylierung ist der erste Schritt in der Synthese der Phosphatidylcholins. ATP dient der Cholin kinase als Phosphatdonor, anschließend wird Phosphorylcholin durch die Phosphorylcholin Cytidyltransferase zu Cytidindiphosphat transformiert (CDP-Cholin), was unter Katalyse von Cytidintriphosphat (CTP) geschieht (siehe Abb2.).

Freies Cholin kann auch zwei andere Wege einschlagen, zum einen die Oxidation, hauptsächlich in Leber und Nieren, zu Betain-Aldehyd und anschließend zu Betain durch das Enzymsystem der Cholin oxidase. Betain ist u.a. ein organisches Osmolyt in der Zelle, z.B. dient es der Aufrechterhaltung der Zellhomöostase. Es kann auch eine der Methylgruppen an Homocystein abgeben, das dadurch zu Methionin wird.

Zum anderen die Acetylierung einer nur sehr kleinen Menge von Cholin. Das dadurch entstehende Acetylcholin ist der Neurotransmitter der motorischen Endplatte. Die Reaktion von Acetyl-Co-A mit Cholin wird durch die Cholinacetyltransferase katalysiert, welches sich in hoher Konzentration in den cholinergen Nervenendigungen befindet.

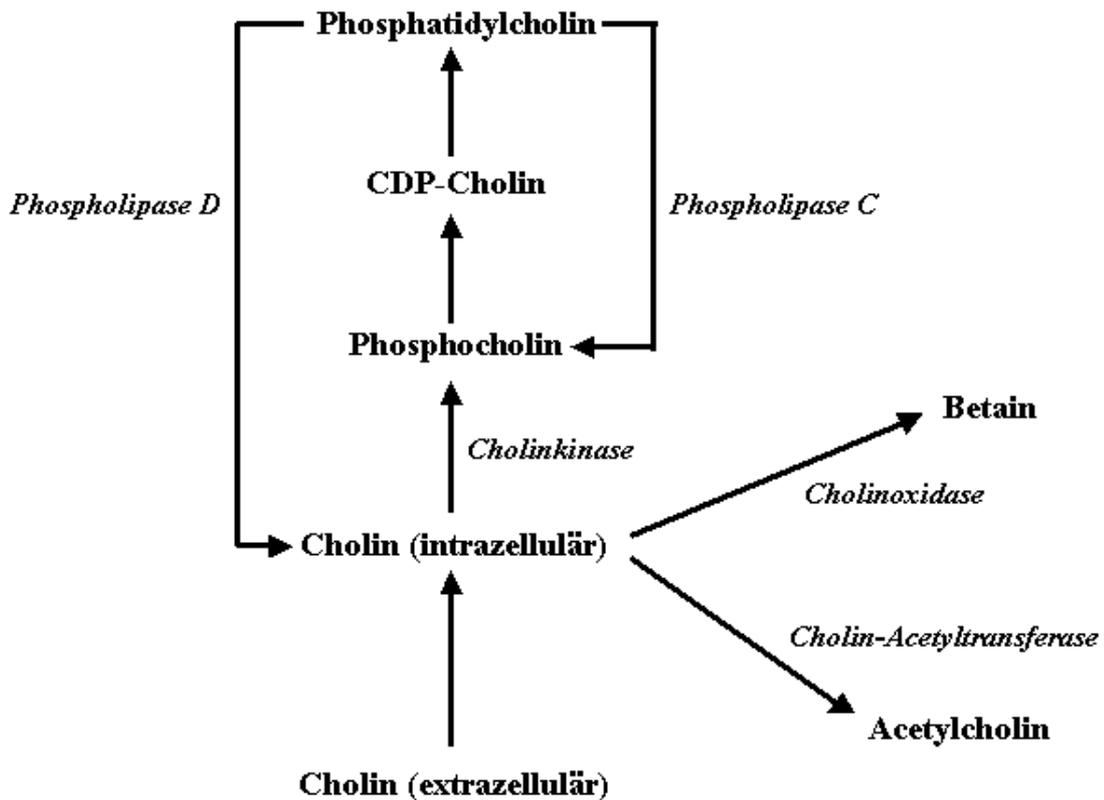


Abb.2: Reaktionswege von Cholin. CDP= Citidindipospat

In normalem, gesundem menschlichen Gewebe ist die Phosphatidylcholin-Konzentration minimal und dadurch schwer nachweisbar, dagegen befinden sich in Tumorgewebe sehr hohe Konzentrationen an Phosphatidylcholin. Karzinogenese ist geprägt durch hohe Zellproliferation. Man untersucht, ob die maligne Transformation von Zellen mit der Induktion der Cholinkinasenaktivität einhergeht, was sich durch eine erhöhte Phosphorylcholkonzentration bemerkbar macht. Schnell proliferierende Tumoren besitzen hohe Mengen von Phospholipiden, besonders Phosphatidylcholin, was durch die erhöhte und meistens schnelle Proliferationsrate und den raschen Zellumsatz der Tumorzellen zu erklären ist. Zahlreiche *in vitro* und *in vivo* Magnet Resonanz Spektroskopie-Studien (MRS) haben die hohe Anreicherung der Phosphorylcholine in Tumorzellen gezeigt [81].

1.2.2. Cholin in Prostatazellen

Aus kernspintomographischen Untersuchungen ist bekannt, dass Konzentrationen von Cholin, eine im Körper natürlich vorkommende Substanz (Konzentration im Blut zwischen 20-100 mg), im Prostatakarzinom vermehrt aufgenommen und verzögert eliminiert wird

[51]. Auch sehr kleine Tumorerläsionen weisen einen stark gesteigerten Substratstoffwechsel (Glukose- oder Cholinstoffwechsel) auf, so dass selbst kleine, morphologisch unauffällige Läsionen anhand des ^{11}C -Cholin-PET/CTs erkennbar sind. Die Cholinase gehört zu den Enzymen, deren Gene zu den Tumorassoziierten Genen gehören. Auch beim Prostatakarzinom kann eine gesteigerte Expression der Cholinase festgestellt werden [40, 78].

1.2.3. Aufnahmemechanismen von Cholin und Cholinanaloga

Das Gerüst der Zellmembranen besteht aus Phospholipidbilayern, deren größter Bestandteil Phosphatidylcholin ist. Die Zellmembranen werden in der gleichen Rate wie die Zellen selbst verdoppelt, auch ist bekannt, dass die Cholin- und Phosphatidylcholinlevels in Tumorgewebe höher sind, als in gesundem Gewebe. Die de novo Synthese von Cholin in Tumorzellen ist dabei aber unwesentlich. Phosphorylcholin, ein Produkt der Cholinase-reaktion, ist das erste Zwischenprodukt im Einbau von Cholin in Phospholipide (über den Kennedy-Weg). Katz-Brull R. et al. [47] untersuchten den Cholintransport in Brustkrebszellen und fanden dabei heraus, dass Cholin in die Tumorzellen durch aktiven, Carrier-vermittelten Transport, durch spezifische Rezeptoren aufgenommen und anschließend innerhalb einer Stunde in Phosphorylcholin umgewandelt wird. Zum Schluß wurde es in Phosphatidylcholin eingebaut [37]. Bei Gabe von Hemicholinium-3, einem spezifischen Inhibitor des Cholintransporters, wird die Aufnahme verhindert [17].

Krupka et al. [53] untersuchten die Bindungsaffinität des Cholintransporters für synthetische Cholinanaloga an roten Blutkörperchen und fand heraus, dass drei Methylgruppen vorlagen, von denen zwei essentiell waren und eine durch ein längere Alkylgruppe ersetzt werden konnte. Auch Finney et al. und Clary et al. [12 / 27] stellten in einer Studie über die Substratspezifität der Cholinase für Cholinanaloga fest, dass zwei Methylgruppen und die Hydroxyethylseitenkette essentiell, dagegen die dritte Methylgruppe ersetzbar waren, so dass aufgrund der veränderten dritten Methylgruppe bei ^{11}C - Cholin und ^{18}F -FE-Cholin die Aufnahme der Tracer in die Zelle problemlos stattfinden kann.

Anthony J. Breeuwsma [3] konnte 2005 belegen, dass der ^{11}C -Cholin-uptake nicht mit der Proliferationsrate in Prostatakarzinomzellen korreliert. Obwohl der Cholinumsatz in Tumorzellen stark erhöht ist, was sich durch die höhere Proliferationsrate erklärt, konnte der genaue Aufnahmemechanismus von ^{11}C -Cholin bisher noch nicht geklärt werden.

1.2.4. ^{11}C -Cholin-PET/CT-Diagnostik

Die PET-CT-Untersuchung, ein nichtinvasives diagnostisches Verfahren zur Detektion von Tumorgewebe. Mit Hilfe des PET-Scanners, einem ringförmigen Detektor, werden, ähnlich wie bei der Computertomographie (CT), Schnittbilder des Körpers angefertigt, die mit einem Computer berechnet werden. Im Unterschied zum CT kommt die Strahlung aus dem Innern des Körpers. Es können Herde bis unter 5 mm Durchmesser erkannt werden. Die Auflösung ist damit vergleichbar mit der CT und der Magnetresonanztomographie (MRT). Die Lage der Schnitte bei der Aufnahme ist beliebig. Dabei werden Serienschnitte angefertigt, aus denen auch 3- dimensionale Bilder berechnet werden können, an der Universität Ulm mit einer Schichtdicke von 4,25 mm. Überlagert man die PET- Bilder mit den CT- Bildern (PET/ CT), können die Stellen, an denen eine Traceranreicherung stattgefunden hat, besser lokalisiert werden.

Nach intravenöser Injektion wird ^{11}C -Cholin innerhalb weniger Minuten aus dem Blut eliminiert und im Gewebe angereichert [41]. Die wesentlichen Organe mit einer hohen Cholinaufnahme sind die Leber, die Nieren, das Pankreas und in sehr variabler Weise das Intestinum. Ebenso ist die Ausscheidung in die Blase sehr variabel, in ca. einem Drittel der Patienten ist die renale Exkretion und dementsprechend die Aktivitätsspeicherung in der Blase vernachlässigbar gering, während bei den meisten Patienten eine teilweise sehr intensive Blasendarstellung beobachtet wird [39, 92]. Im blutbildenden Knochenmark findet sich regelhaft eine geringe ^{11}C -Cholin-Speicherung. Diese ist jedoch deutlich geringer als die ^{11}C -Cholin-Aufnahme in Skelettmetastasen.

Cholin zeigte eine hohe Sensitivität und Spezifität in der Diagnose des PCAs in mehreren Studien. In der Studie von Kotzerke et al. [51] ist allerdings die Anzahl der Patienten zu gering, um eine genügend gesicherte statistische Kalkulation abzugeben.

1.3. Problemstellung und Literaturüberblick

Durch die fehlenden klinischen Symptome können Frühstadien des Prostatakarzinoms, in denen eine kurative Therapie noch möglich ist, am einfachsten und kosteneffektivsten durch die Kombination der Bestimmung des prostataspezifischen Antigens im Serum (PSA), der digital-rektalen Untersuchung (DRU) und der transrektalen Ultraschall (TRUS) gesteuerten Biopsie diagnostiziert werden [75].

Im Gegensatz zu den klaren diagnostischen Leitlinien, stehen für die Wahl des stadienangepassten Therapieverfahrens mehrere Optionen zur Verfügung. Das Spektrum

reicht von Zuwarten („watchful waiting“) über Bestrahlung oder Brachytherapie, Kryotherapie und antiandrogene Hormonentzugstherapie bis zur radikalen Prostatovesikulektomie (PVX), wobei auch Kombinationen der einzelnen Therapiemodalitäten zum Einsatz kommen [45, 79, 90, 93, 99]. Eine herausragende Rolle bei der Therapieentscheidung spielt das zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorliegende Karzinomstadium, da davon abhängt, ob ein kurativer Therapieansatz möglich ist oder nur palliative Maßnahmen angewandt werden können. Daher ist die Kenntnis über das exakte Ausmaß des Prostatakarzinoms (Kapseldurchbruch, Samenblaseninfiltration Lymphknotenmetastasen) von therapeutischer Konsequenz. Wie mehrere Langzeitbeobachtungen zeigen konnten [5, 28, 73, 93], haben Patienten mit organüberschreitenden Karzinomen signifikant höhere Rezidivraten, und das karzinomfreie Zeitintervall hängt wesentlich vom Status der chirurgischen Resektionsränder (im Gesunden oder nicht) ab [72, 93]. Zudem beeinflussen Karzinomlokalisierung und Ausmaß der Kapselpenetration die operative Technik im Hinblick auf die Schonung der neurovaskulären Bündel und die Erhaltung der postoperativen Potenz, die in Ihrer Tragweite für den Patienten nicht unterschätzt werden dürfen.

Speziell auch der lokoregionale Lymphknotenbefall ist von entscheidender Bedeutung für die stadiengerechte Therapieentscheidung. Unter Einsatz konventioneller bildgebender Verfahren, wie der TRUS, der CT und der MRT sind Aussagen zum Lymphknotenstatus aufgrund geringer Sensitivität und Spezifität nur begrenzt möglich. Durch Zuhilfenahme von Normogrammen (z.B. Partin-Tabellen) die verschiedene klinische Parameter (PSA, Gleason-Score, klinisches Stadium) berücksichtigen, kann eine allgemeine Abschätzung des Risikoprofils erfolgen. Eine tatsächliche individuelle Statuserhebung ist dadurch allerdings nicht möglich.

Diese klinische Situation verdeutlicht den Bedarf an einer neuen diagnostischen Technik mit verbesserter Sensitivität und Spezifität für die frühe Detektion von Primärtumoren, Lokalrezidiven, lokalem und distalem Lymphknotenbefall.

Da ein rein klinisches Erfassen des Karzinomstadiums ungenau ist und bei 30–72% der Patienten zu einem Understaging führt [15, 50, 94], ist der Einsatz bildgebender Verfahren für ein korrektes prätherapeutisches Erfassen des Tumorstadiums unerlässlich.

Hierbei führt der Einsatz des TRUS zum Understaging, die endorektale MRT tendenziell zum Overstaging [76]. Die Werte der Treffsicherheit bei der Stadieneinteilung reicht in verschiedenen Studien von 51% bis 97% [1, 7, 73]. Diese relativ großen Schwankungen beim Staging hängen hauptsächlich von den Unterschieden in der Bildqualität, der Technik

der Bildaquisition und der Erfahrung des befundenden Arztes ab [29]. In Studien, die den TRUS der MRT gegenüberstellten zeigte sich eine höhere Spezifität der TRUS (71-87%) gegenüber der MRT (49-73%) [76]. Bezüglich der Rektuminfiltration konnten Leibovici et al. 2005 [56] eine Überlegenheit der TRUS gegenüber der MRT nachweisen, hier lag die Sensitivität bei 92,2% vs. 54,6%, die Spezifität bei 87% vs. 100%.

Hara et al. stellten 1997 erstmals die erhöhte Cholin-Aufnahme von Tumoren im allgemeinen, bewirkt durch den erhöhten Phosphatidylverbrauch der gesteigerten Membransynthese, mittels PET dar. Sie zeigten in einer Studie an 10 Patienten die erhöhte Cholin-Aufnahme des Prostatakarzinoms und seiner Metastasen [41].

Für den Einsatz des ^{11}C -Cholin-PET konnten de Jong et al. [19] eine Treffsicherheit beim Staging von 93% eine Sensitivität von 80% und eine Spezifität von 96% erreichen. Lymphknotenmetastasen konnten mit einer Spezifität von 96%, Sensitivität von 80% und einer Genauigkeit von 93% detektiert werden.

Patienten mit Tumorstadium T1 oder T2 haben nach durchgeführter Prostatektomie keine verringerte Lebenserwartung gegenüber der Normalbevölkerung, sofern die Resektionsränder allseits im Gesunden liegen [72, 93]. Des weiteren ist zu beachten, dass das PCA nicht immer kontinuierlich wächst, sondern bereits im niedrigen lokalen Stadium metastasieren kann [96]. Daher können vor allem diejenigen Patienten von einer ^{11}C -Cholin-PET/CT-Untersuchung profitieren, bei denen eine extrakapsuläre Tumorausbreitung (T3,T4), sowie eine Lymphknoten- oder Fernmetastasierung durch die üblichen Stagingmodalitäten (DRU, PSA-Wert, TRUS, Biopsie, CT, Szintigraphie) nicht ausreichend beurteilt werden kann [19]. Bisherige Studien zur Untersuchung der Wertigkeit der ^{11}C -Cholin-PET/CT-Untersuchung in der Diagnostik des Prostatakarzinoms erzielten eine Sensitivität von 83% bis 86,5%. [26, 88] Die Studien untersuchen Patientenkollektive von 33 bis 43 Patienten, dabei entsprach die maximale Ortsauflösung dem Sextantenmodell, bzw. der 12er-Stanzbiopsie [26, 61].

Die vorliegende Studie untersucht anhand von Großflächenschnitten und Routine Schnitten mittels eines Rasters die genaue Zuordnung von ^{11}C -Cholin-Speicherung und histologischem Korrelat. Desweiteren wird untersucht inwieweit eine Unterscheidung von benignen und malignen Entitäten möglich ist und inwiefern eine neoadjuvante Hormontherapie Einfluss auf die Aussagekraft der ^{11}C -Cholin-PET/CT-Untersuchung hat.

2. MATERIAL UND METHODE

2.1. Studiendesign

In der vorliegenden Arbeit wurden 41 Patienten mit stanzbiologisch gesichertem Prostatakarzinom untersucht, bei denen vor geplanter radikaler Prostatektomie ein Staging mit Hilfe des ^{11}C -Cholin-PET/CT durchgeführt wurde. Alle Patienten wurden präoperativ TRUS-geführt im 2- oder 3-D-Ultraschall biopsiert und pathohistologisch mit 3D-Raster ausgewertet, die ^{11}C -Cholin-PET/CT Untersuchung mit 3D-Auswertung wurde zusätzlich zu den herkömmlichen Untersuchungsmethoden als diagnostische Modalität herangezogen, um Lokalisation und eventuelle Lymphknotenmetastasierungen zu verifizieren. Gleichzeitig dienten die erzielten diagnostischen Ergebnisse als Entscheidungshilfe für das weitere therapeutische Prozedere.

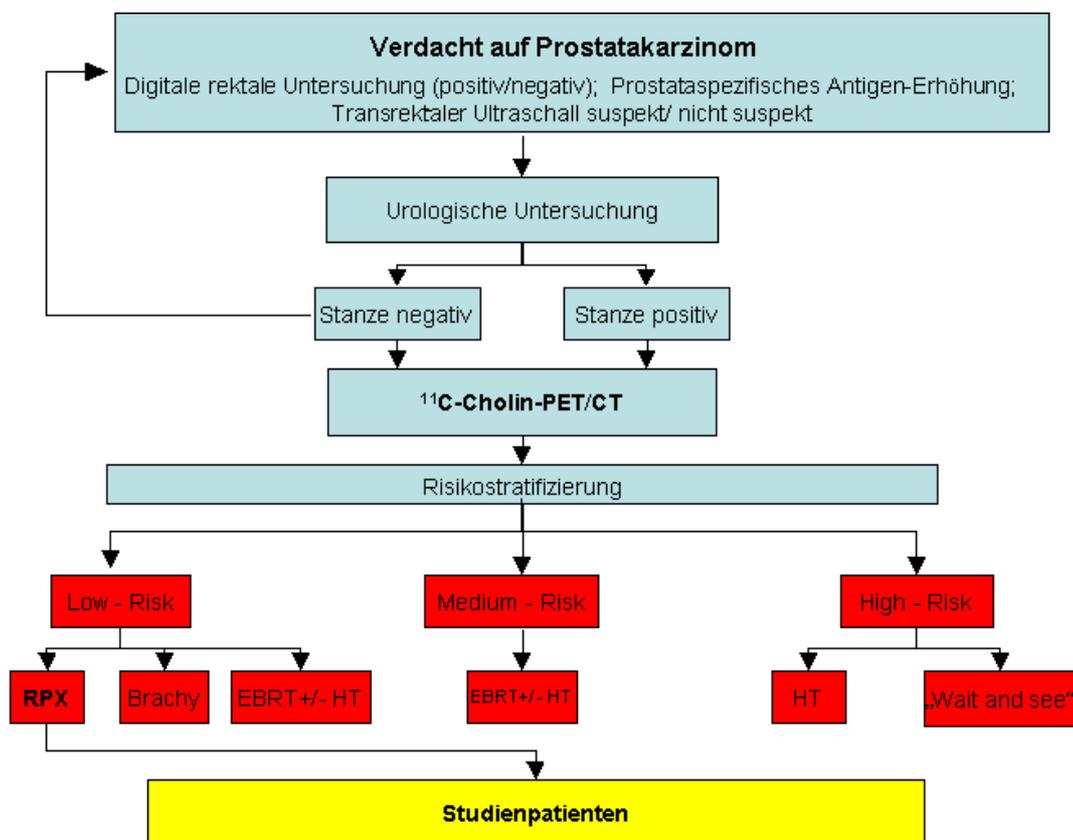


Abb. 3: Klinische Prozedere zur Selektion der Studienpatienten. RPX = Radikale Prostatektomie; Brachy = Brachytherapie; EBRT = External Beam Radiation Therapy; HT = Hormontherapie, PET/CT = Positronenemissionstomografie/Computertomografie.

Die PET/CT-Befunde wurden dann mit den vorliegenden pathohistologischen Schnittpräparaten verglichen und im Hinblick auf die Fragestellung untersucht. Dies wurde zunächst retrospektiv anhand von vorliegenden Daten und den im Rahmen der klinischen Routine durchgeführten pathohistologischen Schnitten analysiert (Machbarkeitsstudie). Nach Sicherstellung der Durchführbarkeit und Erfassung der Fehlermöglichkeiten wurde für ein eingeschränktes Patientengut ein prospektives Studienprotokoll erarbeitet, bei denen nach Durchführung der präoperativen ^{11}C -Cholin-PET/CT Diagnostik die gesamte Prostata postoperativ in Großflächenschnitten aufgearbeitet wurde.

Das nach den Ein- und Ausschlusskriterien (Anhang VII.11) zusammengestellte Patientenkollektiv von insgesamt 43 Patienten umfasste mehrere Subpopulationen, die jeweils gesondert ausgewertet wurden.

Die erste Patientengruppe von 26 Patienten umfasst diejenigen Patienten, die ohne hormonelle Therapie postoperativ eine Routineaufarbeitung der RPX-Präparate bekam. Die zweite Patientengruppe von n=9 Patienten erhielt neben der Routineaufarbeitung präoperativ eine Hormontherapie. Die Ergebnisse werden daher gesondert aufgeführt. Die dritte Subpopulation besteht aus 6 Patienten, die keine Hormontherapie erhalten haben, deren RPX-Präparate jedoch als Großflächenschnitte aufgearbeitet wurden, bei denen also ein genauere Schnittbildvergleich von PET/CT und Histologie möglich war. Die vierte Subpopulation von 2 Patienten, die aufgrund eines Harnblasenkarzinoms eine PVX bekamen, wurden als Vergleichsgruppe herangezogen.

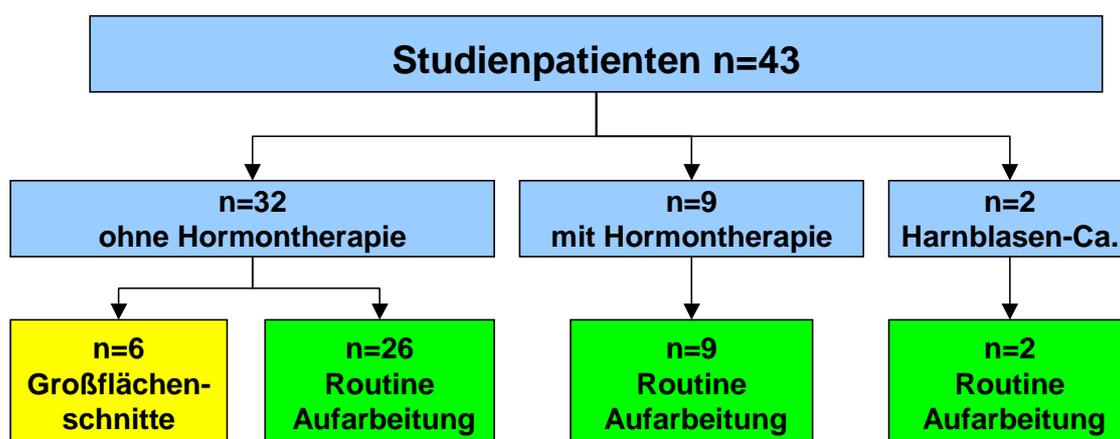


Abb. 4: Verteilung der Subpopulationen des Studienkollektivs. n= Patientenzahl

2.2. Allgemeines

Diese Arbeit wurde als prospektive, nicht randomisierte Querschnittsstudie in der laufenden klinischen Routine des Universitätsklinikums Ulm von den Abteilungen der Nuklearmedizin, der Urologie, der Pathologie und der Strahlentherapie konzipiert.

Jeder Patient wurde vor der ^{11}C -Cholin-PET/CT-Untersuchung eingehend mit den Untersuchungsmodalitäten vertraut gemacht. So das nach einem ausführlichen Gespräch in der Abteilung für Nuklearmedizin über Indikation, Nebenwirkungen, Risiken und Komplikationen eine Einwilligungserklärung vom Patienten unterschrieben wurde (Anhang VII.4, 5 und 6). Auch die ethischen Voraussetzungen, waren zur Durchführung dieser Studie gegeben (Anhang VII.7).

Mögliche Risiken und Nebenwirkungen der ^{11}C -Cholin-PET/CT-Untersuchung betreffen vor allem Unverträglichkeitsreaktionen mit dem applizierten Kontrastmittel, bzw. Radiotracer, die entstehende Strahlenbelastung und den Untersuchungsablauf. Diese sind ausführlich im Anhang Kapitel VII. 8, 9 und 10 aufgeführt.

2.3. Biochemisches Prinzip der ^{11}C -Cholin Untersuchung

Da malignes Gewebe eine starke Proliferation und somit einen erhöhten Bedarf an Zellmembranen aufweist, reichert sich Cholin bzw. ^{11}C –Cholin, als Bestandteil der Membranen vor allem dort an. Eine verstärkte Anreicherung findet sich jedoch auch in Leber, Niere, Darm, Blase, Schilddrüse, sowie entzündlich veränderten Gebieten.

Um diese metabolische Speicherung von Cholin zu visualisieren ist es notwendig Cholin zuerst radioaktiv zu markieren um dadurch die Anreicherung im Gewebe detektieren zu können. Der Herstellungsprozeß des radioaktiv markierten ^{11}C -Cholins wird in Anhang VII.12 erläutert.

2.4. Aufbau und Funktion 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 Stativ 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.

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° eine Unschärfe von ca. 5° . 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}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 Sekunden 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 Quantifizierung der biochemischen Prozesse zu rekonstruieren müssen die Totzeitkorrektur, die zufälligen bzw. gestreuten Koinzidenzen sowie die Schwächung der Strahlen berücksichtigt werden. Die Rekonstruktion erfolgte als iterative Rekonstruktion nach OSEM. Die Korrektur der Schwächung erfolgte CT basiert.

Die CT-Komponente

Die CT-Komponente ist ein PerformixTM 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 Röhrenstrom von 160 mA durchgeführt. Es wurden bei der Untersuchung identische Schnittebenen wie im PET angefertigt.

Fusionierte Bildgebung (PET/CT)

In den neuen mit einem CT kombinierten Positronen-Emissions-Tomographen wird neben einer deutlich verbesserten CT-basierten Schwächungskorrektur eine hochauflösende anatomische-morphologische- mit einer hochsensitiven und biochemisch spezifischen, funktionellen Bildgebung in optimaler Weise kombiniert.

Es kann erwartet werden, dass diese anatomisch funktionelle Funktionsbildung wegen ihrer Präzision, Schnelligkeit und Vielseitigkeit zahlreiche alternative Bildgebungstechniken in der klinischen Onkologie ersetzen wird.

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 7 zeigt beispielhaft eine Übersicht aller zu betrachtenden Ebenen.

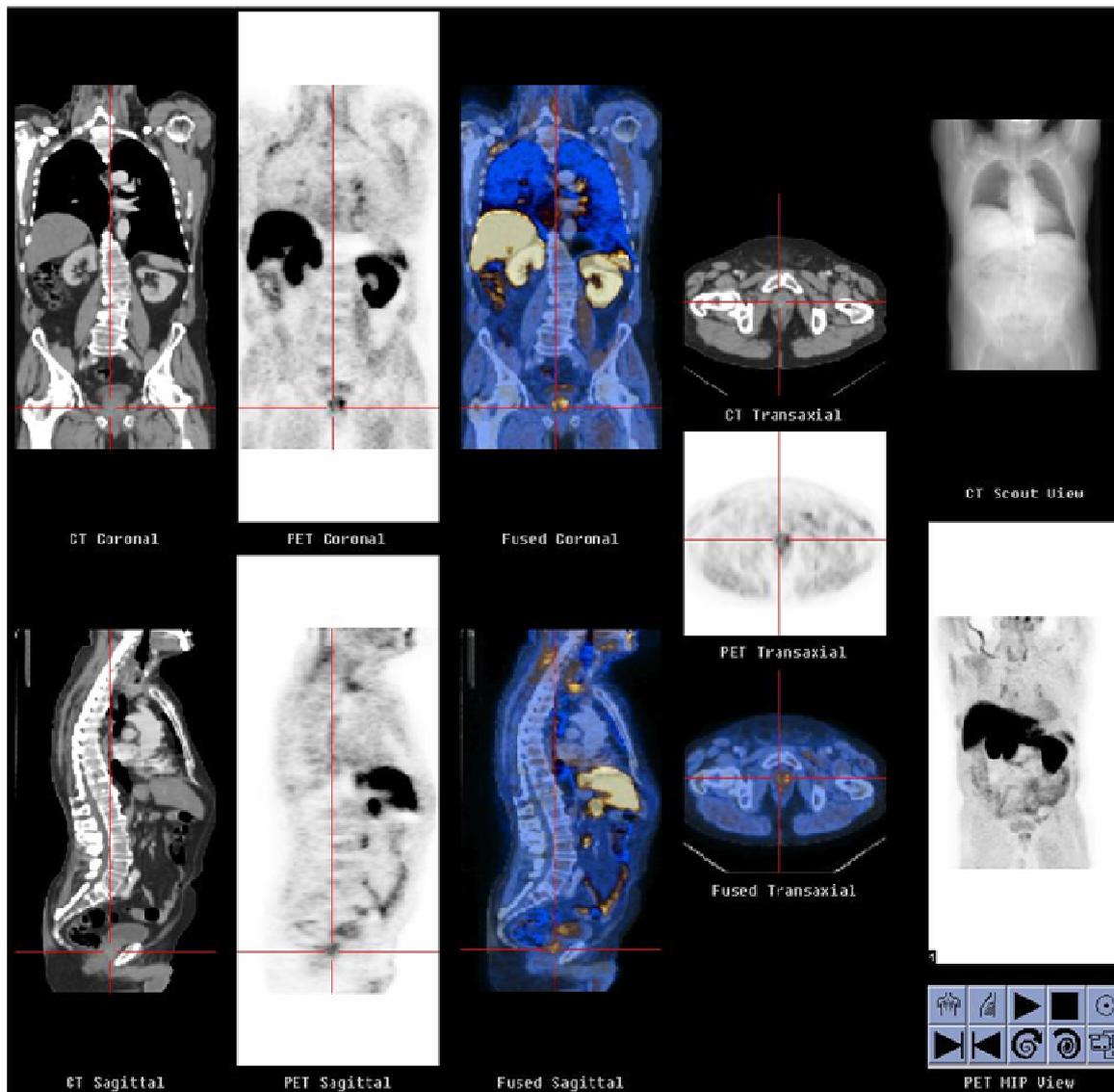


Abb.5 Beispiel für die Positronenemissionstomographie/Computertomographie-Bildgebung

In der Bildanalyse des CT-Bildes wurde 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 sowohl die schwächungskorrigierten, als auch die nicht-schwächungskorrigierten 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 durch Messung der SUV-Werte (standardized uptake

value) ausgemessen. Die fusionierten PET/CT-Bilder dienten als topographische Lokalisationsverifikation.

2.5. Methodik der SUV-Messung

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

Die in der PET gemessenen SUV-Werte konnten durch den direkten CT-Abgleich im Rahmen der integrierten PET/CT-Koregistrierung im Fusionsbild anatomisch der entsprechenden Lokalisation zugeordnet werden. Durch die o.g. Methodik erhielt man die Menge der Cholinmehranreicherung durch den Tracer ^{11}C -Cholin und ^{18}F -Fluorethylcholin in den jeweiligen Schnitten, entsprechend der Rasteranordnung, die für diese Studie zur Auswertung festgelegt wurde. Der SUV-Wert wurde unter Verwendung eines „region of interest“ (ROI) von 1cm Durchmesser im jeweiligen Areal gemessen. Die Messwerte wurden vom Untersucher ohne Kenntnis des histopathologischen Befundes erhoben und als SUV_{mean} und SUV_{max} -Werte in eine Excel-Tabelle übertragen.

2.6. Pathohistologische Aufarbeitung und Auswertung

Die Entscheidung zur partiellen oder kompletten Aufarbeitung des Operationspräparates ergibt sich in der Routinediagnostik aus der Größe des Präparates und dem makroskopischen Befund, sowie der speziellen Fragestellung. Die Aufarbeitung geschieht nach einem Zuschneideprotokoll am frischen oder am formalinfixierten Präparat (5% gepuffertes Formalin nach 48 stündiger Fixierung). Das Konsensusmeeting 1996 [86] dient hier als Grundlage für die Anforderungen an die Aufarbeitung des Prostatektomiepräparates.

Abtrennung beider Samenblasen ca. 3mm oberhalb der Prostatabasis, Ausmessung und Halbierung nach Tuschemarkierung. Bei makroskopisch unauffälligem Befund genügt die Einbettung des jeweils proximalen Anteils. Ausmessen der Prostata, Gewichts- und Volumenbestimmung. Tuschemarkierung, Eintauchen in Bouin'sche Lösung und Trocknung. Der Blasenabsetzungsrand wird im rechten Winkel zur Urethra als eine 3mm breite Scheibe abgetrennt. Parallel zur Abtragungsebene der Samenblasen wird eine ca. 1cm hohe Scheibe von der Basis abgetrennt und wie ein Konisationspräparat in 3mm Parasagittalschnitten aufgearbeitet. Mit der Apexregion wird wie mit der Basis verfahren.

Das Restpräparat wird in 3-5mm breiten Transversalschnitten von apikal nach basal vollständig lamelliert. Jede Scheibe wird je nach Prostatagröße in 4 oder 8 Quadranten geteilt und eingebettet. Alle eingesandten Lymphknoten werden präpariert.

Die einzelnen Schnitte werden in Alkohol dehydriert, in Xylen gereinigt, in Paraffin eingelegt und histologisch als 5- μ m-dicke Haematoxylin-Eosin-gefärbte Schnitte untersucht. Die Untersuchung durch den erfahrenen Pathologen richtet sich nach den klinischen Patientendaten, der Makroskopie des Präparates, sowie der Mikroskopie der Schnitte und speziell der histologischen Klassifikation der Morphologie in den jeweiligen Schnitten. Die Befundung erfolgt ebenfalls nach festgesetzten Kriterien (Anhang VII.1-3). Die spezielle Reevaluierung und Datenerfassung der histopathologischen Routine-Schnittbilder erfolgte nach der eigens für diese Studie getroffenen Einteilung für PCA, BPH und Entzündung (Abb.11 und Tab.6) und den international gültigen Grading und Staging- Systemen (Anhang VII.1-3).

2.7. Methodik der Datenauswertung

Entsprechend der individuellen Ausmaße der Prostata lag die Anzahl der vorliegenden PET/CT-Schnittbilder zwischen 9 und 21. Die vorliegenden histologischen Schnitte variierten bei den Großflächenschnitten zwischen 4 und 6, bei den Routineschnitten standen jeweils 3 Schnittebenen zur Auswertung zur Verfügung.

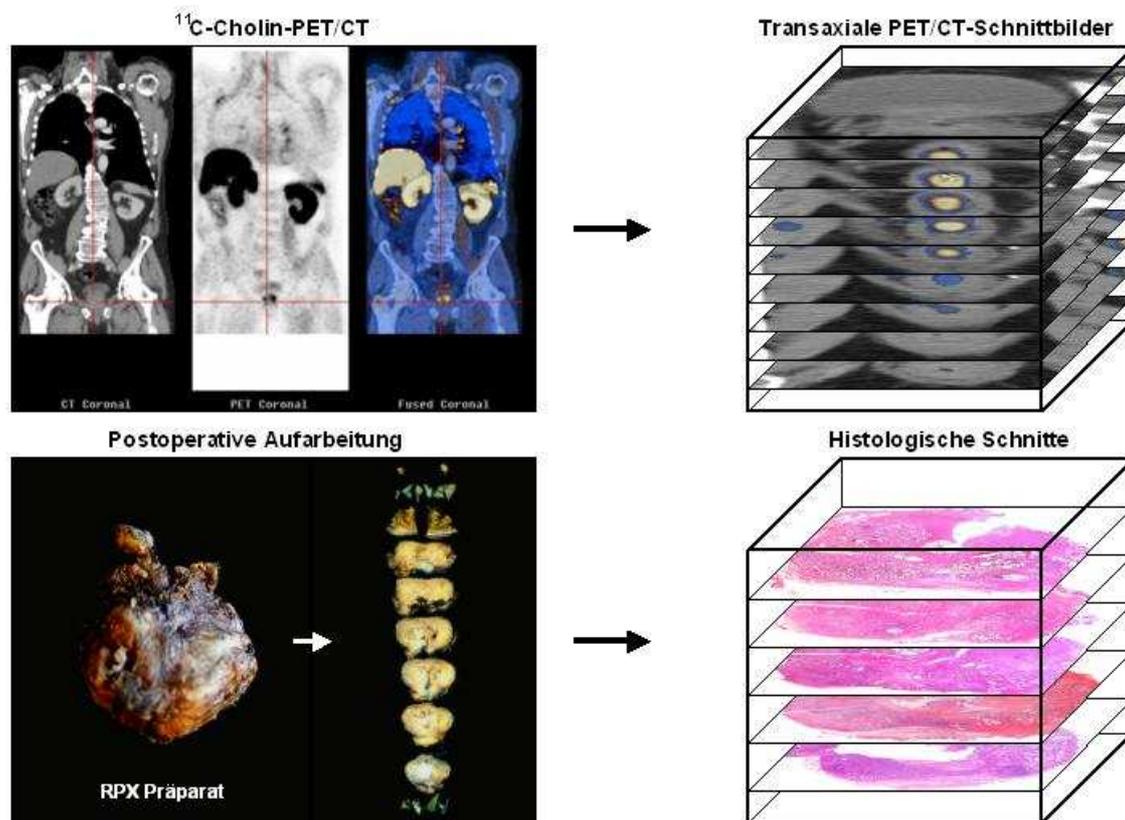


Abb.6: Erstellung der Schnittbilder in der Bildgebung und der Pathohistologie.

Um einer einheitlichen Systematik bei der Auswertung gerecht zu werden, wurden sowohl die vorliegenden histologischen Schnitte, als auch die PET/CT-Schnittbilder dem entsprechenden apikalen, intermediären und basalen Bereich der untersuchten Prostata zugeordnet (Abb.9 und Abb.10). Um die PET/CT-Bilder nun mit den histologischen Schnitten vergleichen zu können wurden die jeweils am besten korrelierenden Ebenen aus dem jeweiligen Bereich (apikal/intermediär/basal) miteinander verglichen. Es wurden also die gleiche Anzahl an PET/CT-Schnittbildern mit ebensoviel histologischen Schnitten verglichen.

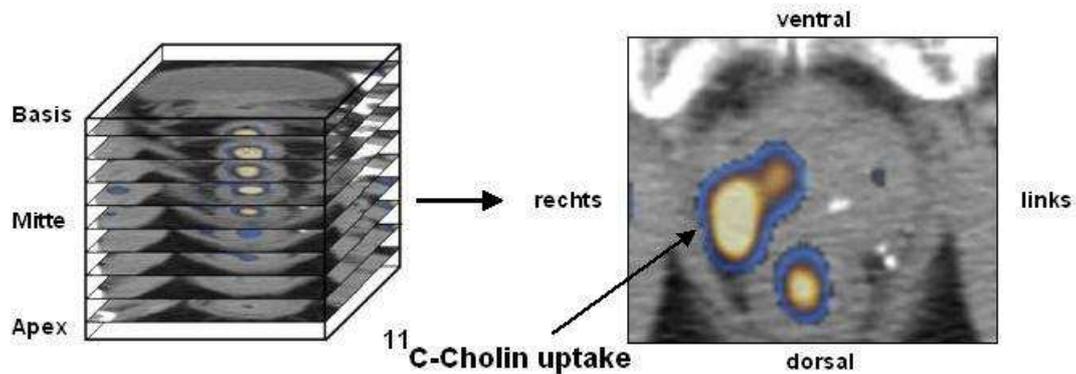


Abb. 7: Anatomische Zuordnung der Positronenemissions-/Computertomographie (PET/CT) - Schnittbilder. Schwarzer Pfeil = Visualisierter Cholin-uptake im PET/CT-Fusionsbild.

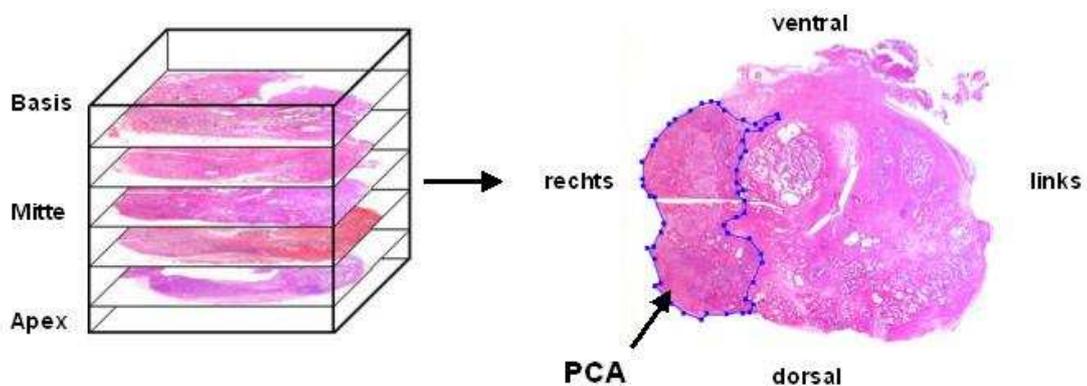


Abb.8: Anatomische Zuordnung der pathohistologischen Schnittbilder. Blaue Umrandung = Begrenzung der Karzinomausdehnung; Schwarzer Pfeil = Prostatakarzinom-Areal.

Der jeweilige Schnitt wurden mit Hilfe eines einheitlichen Rasters ausgewertet. Dieses Raster umfasste 12 Areale, die eine genaue Lokalisation und damit einen direkten Vergleich von dem im ^{11}C -Cholin-PET/CT gemessenem SUV-Wert und der gefundenen Histologie erlaubte.

Das Raster teilt sich in einen rechten und linken Lappen, jeder Lappen teilt sich in eine periphere und zentrale Zone und jede Zone wiederum in einen ventralen, lateralen und dorsalen Teil. Dies entspricht der anatomischen Zuordnung, ausgehend vom pathohistologischen Transversalschnitt der Prostata.

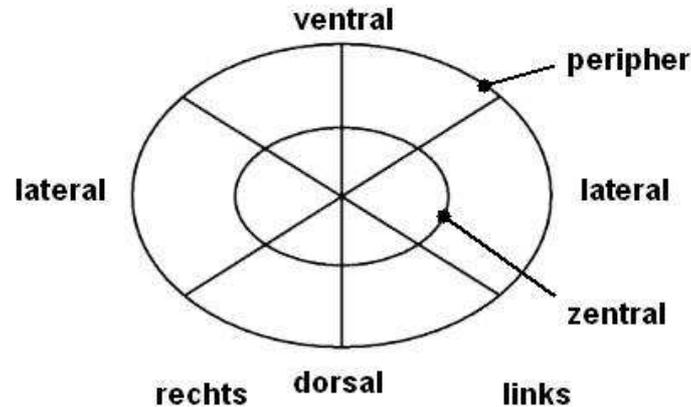


Abb. 9: Schema des verwendeten Auswertungsrasters

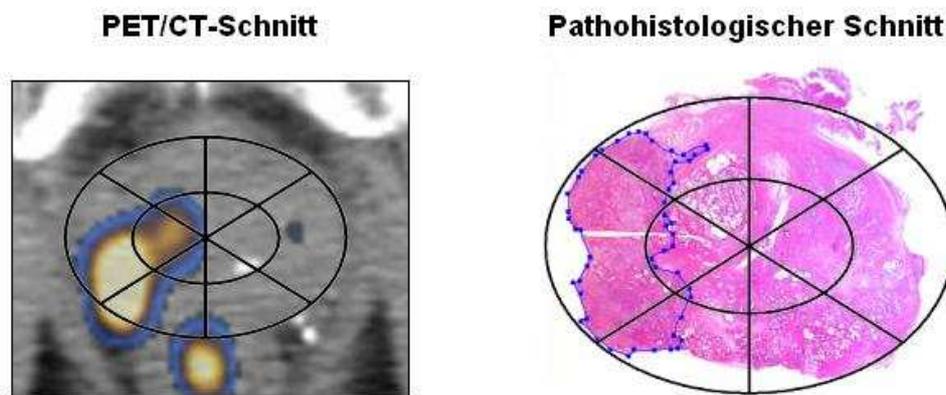


Abb. 10: Gegenüberstellung korrelierender Schnitte und Projektion des Auswertungsrasters. PET/CT = Positronenemissions-/Computertomografie.

Die SUV-Werte wurden für jedes Areal als gemittelter (mean) und maximaler (max) Wert erfasst. Dabei entsprach ein Areal einem ROI (Region of interest), wodurch die Mehranreicherung des Radiotracers ^{11}C -Cholin und ^{18}F - Fluorethylcholin in diesem Areal gemessen wurde. Als Kriterium für die Differenzierung von Karzinom (PCA), benigner Prostatahyperplasie (BPH), fokaler Entzündung (ITIS) und normalem Prostatagewebe (NORM) durch das ^{11}C -Cholin-PET/CT-Verfahren diente der ^{11}C -Cholin-uptake im jeweiligen CT-Schnittbild.

Die gemessene Höhe des SUV-Wertes in den verschiedenen Arealen war Kriterium für die Entscheidung zwischen maligner oder benigner Entität. Als Schwelle wurde ein SUVmax von 2,645 festgelegt. Für die Ermittlung der Sensitivität der Methode wurden alle Areale mit einem $\text{SUV} < 2,645$ als nicht für ein Karzinom sprechend bewertet und alle Areale mit

einem $SUV_{max} > 2,645$ als Karzinom bewertet und anschließend der Pathohistologie gegenübergestellt.

Für die histologische Einteilung jedes Areals wurde jeweils das Vorhandensein und die Ausprägung der vorliegenden Morphologie bestimmt. Somit konnten in einem Areal entsprechend mehrere histologische Korrelate in unterschiedlicher Ausprägung vorliegen. Wurde in einem Areal keine der zu bewertenden Morphologien gefunden (PCA/BPH/Itis), also jeweils mit Grad 0 befundet, so lag normales, physiologisches Prostatagewebe vor.

Tabelle 3: Einteilung der histologischen Entitäten. PCA = Prostatakarzinom, BPH = Benigne Prostatahyperplasie, Itis = fokale Prostatitis.

	Grad 0	Grad 1	Grad 2	Grad 3
PCA	kein PCA	fokaler Herd <0,5mm Durchmesser	multifokaler Herd <0,5mm	disseminierter Herd oder Herd > 0,5mm
BPH	keine BPH	fokal	multifokal	disseminiert
Itis	keine Prostatitis	fokal	multifokal	disseminiert

2.8. Statistische Analyse

Die Standardized uptake Value -Werte (SUV-Werte) wurden je Areal zur Auswertung in einer Excel-Tabelle der Pathohistologie gegenübergestellt. Die statistische Analyse wurde unter Verwendung der GraphPad Prism Software, Version 3.00 (GraphPad Software, San Diego, California USA) und der Statistikformeln innerhalb des Excel-Programms (Microsoft Excel 2003) durchgeführt.

Für alle Berechnungen der Vierfeldertafel wurde der Schwellenwert für das Vorhandensein, bzw. die Abwesenheit eines Karzinoms der SUV_{max} -Wert von 2,645 zu Grunde gelegt. Die Genauigkeit wurde definiert, als der prozentuale Anteil aller Areale, in denen die Anwesenheit oder Abwesenheit eines Prostatakarzinoms korrekt durch den SUV_{max} -Wert vorhergesagt wurde. Die Berechnung fand folgendermaßen statt: (richtig positive Areale + richtig negative Areale) ÷ (Anzahl aller Areale). Die Sensitivität wurde

als Anteil der richtig positiv erkannten Areale an allen Karzinom enthaltenden Areale (richtig positive Areale) \div (richtig positive + falsch negative Areale) und die Spezifität als der Anteil der richtig als tumorfrei erkannten an allen tumorfreien Arealen (richtig negative Areale) \div (richtig negativ + falsch positive Areale) berechnet. Des Weiteren konnten anhand der Vierfeldertafel der negative und positive prädiktive Wert berechnet werden. Dieselbe Methode wurde auch zur Berechnung für das Erkennen eines organbegrenzten Wachstums (T2), eines kapselüberschreitenden Wachstums (T3a), eines Samenblasenbefalls (T3b) und eines Lymphknotenbefalls (N1) verwendet.

Unter Verwendung der SUV-Analyse konnte die ROC (Receiver operating characteristic) Kurve berechnet werden [69]. Die diagnostische Genauigkeit wurde bestimmt über die Berechnung der Fläche unterhalb der ROC-Kurve. Die Fläche unter der Kurve („Area under the curve“, AUC) repräsentiert die Wahrscheinlichkeit, mit der ein zufällig ausgewähltes Studienobjekt, in diesem Fall ein Areal, korrekt als maligne erkannt oder mit größerer Wahrscheinlichkeit für maligne gehalten wird, als ein zufällig ausgewähltes benignes Objekt. Als Objekte wurden in der vorliegenden Studie die einzelnen Areale mit ihrer Zuordnung von SUV-Wert und Histopathologie betrachtet.

Aufgrund der geringen Patientenzahlen wurde besonderes Augenmerk auf die deskriptive Auswertung gelegt. Die zwei Patientenkollektive mit Routineaufarbeitung der Prostata wurden retrospektiv ausgewertet und waren als Machbarkeitsstudie geplant. Zusätzlich wurden bei einem Kollektiv prospektiv Großflächenschnitte angefertigt, um die gewonnenen Daten der Machbarkeitsstudie zu validieren.

3. ERGEBNISSE

3.1. Ergebnisse der Primärdiagnostik

Altersverteilung

Die 43 evaluierten Patienten waren zum Abschluß der Datenerhebung (01.11.2004) zwischen 49 und 78 Jahren alt, bei einem mittleren Alter von etwa 63 Jahren (Standardabweichung 6,70). 10 von 43 (77%) der Patienten waren zum Untersuchungszeitpunkt 60 Jahre alt, oder älter.

Ergebnisse der digitalen rektalen Untersuchung (DRU)

Bei den 41 Patienten ergab sich bei 63% (26/41) ein suspekter Tastbefund, 27% (11/41) waren nicht karzinomverdächtig und bei 10% der Patienten (4/41) wurde ein fraglich suspekter Tastbefund gestellt. Auch bei den Patienten der Kontrollgruppe mit Harnblasenkarzinom wurde in der DRU kein suspekter Befund erhoben.

Ergebnisse der transrektalen Ultraschalluntersuchung (TRUS)

Die Größenbestimmung durch die TRUS ermittelte ein mittleres Prostatavolumen von 41ml (im Bereich von 13–102 ml). Dabei lag bei 38 Patienten (93%) das Prostatavolumen über 20 ml. Bei 28 Patienten (68%) fand sich ein malignitätsverdächtiger, bei 13 Patienten (32%) ein unauffälliger Befund.

Ergebnisse der Uroflow-Messung

Bei 14 von 41 Patienten (34%) wurde ein maximaler Uroflow von unter 10ml/s gemessen und damit eine Obstruktion festgestellt. Bei den restlichen 27 Patienten wurden höhere Werte gemessen. Die Uroflow-Werte reichten dabei von minimal 3,1 ml/s bis maximal 33,7 ml/s.

Ergebnisse der PSA-Bestimmung im Serum

Der bei den 41 Patienten bestimmte PSA-Wert bei Erstdiagnose lag im Mittel bei 10,68 ng/ml und reichte von minimal 2,70 bis 62,50 ng/ml. Davon hatten 7 Patienten (17%) einen PSA-Wert der unter 4,00 ng/ml lag und damit keine suspekte PSA-Erhöhung im Serum bei Erstdiagnose.

Eine nochmalige PSA-Messung vor der ^{11}C -Cholin-PET/CT-Untersuchung fand einen mittleren PSA-Wert von 13,60 ng/ml (Bereich von 2,80 bis 64,30 ng/ml) beim Patientenkollektiv ohne Hormontherapie (n=32). Beim Patientenkollektiv mit Hormontherapie (n=9) fand sich ein mittlerer PSA-Wert von 9,06 ng/ml (Bereich von 0,04 bis 39,70 ng/ml).

Ergebnisse zusätzlicher Bildgebender Verfahren

Bei 20 der 41 Patienten fand vor der ^{11}C -Cholin-PET/CT Untersuchung noch zusätzlich eine CT-Untersuchung mit Kontrastmittelgabe statt, dabei wurden bei 7 Patienten suspekt vergrößerte Prostata oder Verkalkungen in der Prostata gefunden. Bei einem Patient fand sich eine Kontrastmittelanreicherung innerhalb der Prostata und bei einem weiteren Patienten 2 Kontrastmittel speichernde iliakale Lymphknoten. Bei den restlichen 11 Patienten ergab das CT keinen pathologischen Befund.

Eine Ganzkörperskelettszintigraphie wurde bei 37 der 41 Patienten durchgeführt, dabei ergab sich in einem Fall ein diskret suspekter Befund an der unteren Brustwirbelsäule. Die übrigen 36 Fälle waren ohne pathologischen Befund.

Eine MRT-Untersuchung der Beckenregion bekamen nur 5 von 41 Patienten, dabei fanden sich in einem Fall 2 suspekter Lymphknoten periprostatisch, bei den restlichen 4 Patienten ergab sich kein pathologischer Befund.

Ergebnisse der Stanzbiopsie

Alle 41 Patienten erhielten aufgrund eines erhöhten PSA-Serumwertes und/oder suspekter Befunde bei der DRU oder TRUS eine TRUS-gestützte Prostatabiopsie zur prätherapeutischen Diagnosesicherung.

Bei 4 Patienten (9,7%) wurden weniger als 6 Stanzproben entnommen, bei 16 Patienten (39,0%) wurde eine routinemäßige Sextantenbiopsie durchgeführt, die restlichen 21 Patienten (51,2%) erhielten multiple Stanzbiopsien.

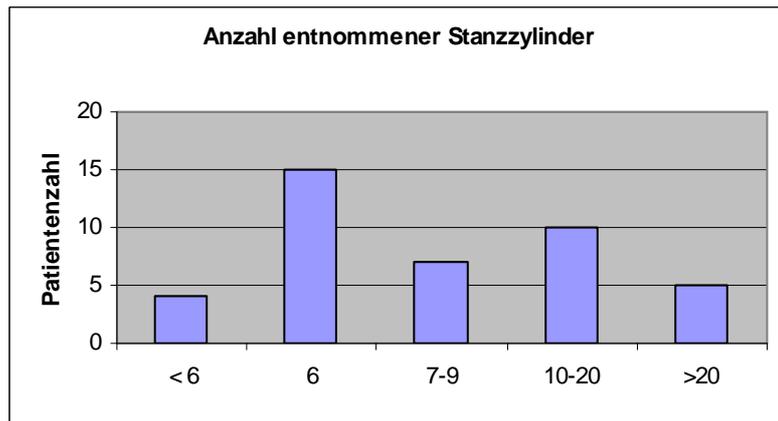


Abb. 11: Anzahl entnommener Stanzzyylinder beim Studienkollektiv (n=41)

In 38 Fällen (93%) fand sich ein organbegrenztetes Prostatakarzinom (T1-T2) und in 3 Patienten ein kapselüberschreitendes (T3a), beziehungsweise samenblaseninfiltrierendes (T3b) Wachstum eines Prostatakarzinoms.

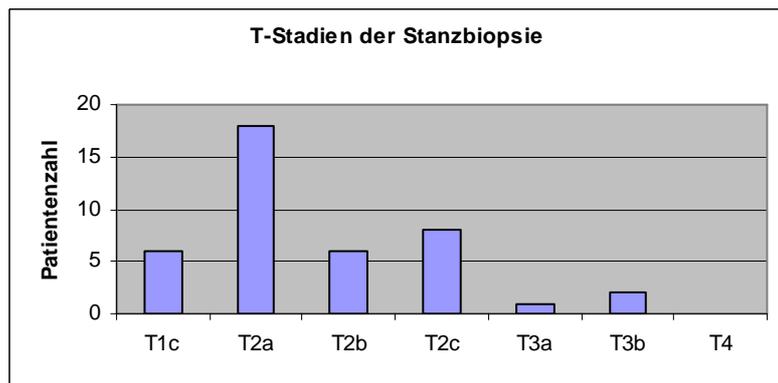


Abb. 12: Verteilung der T-Stadien bei der Stanzbiopsie (n=41)

Die histologisch beurteilten Tumordifferenzierungen verteilen sich in Gleason Scores von 4 bis 8. Ein Gleason von 4 wurde bei (4) Patienten gefunden, Gleason 5 bei (8), Gleason 6 bei (15), Gleason 7 bei (9), Gleason 8 bei (5).

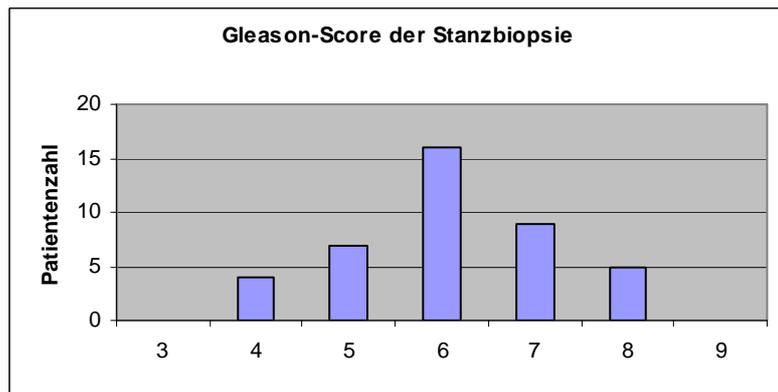


Abb. 13: Verteilung der befundeten Gleason-Scores bei der Stanzbiopsie (n=41)

Untersuchungen im zeitlichen Verlauf

Zwischen Erstdiagnose des PCA und radikaler Prostatektomie, lagen beim untersuchten Patientenkollektiv (n=32 (ohne Hormontherapie)) im Durchschnitt 3,06 Monate (Bereich 1 bis 14 Monate). Bei den Patienten mit Hormontherapie (n=9) 6,89 Monate (im Bereich von 1 bis 13 Monaten). Der Zeitraum zwischen ^{11}C -Cholin PET/CT Untersuchung und Operation lag bei dem Patientenkollektiv (n=32) durchschnittlich bei 10,25 Tagen, (Bereich von 1 - 50 Tage). Beim zweiten Kollektiv (n=9) bei 12,67 Tagen (Bereich 1 – 45 Tage).

Hormontherapie

Das Patientenkollektiv mit neoadjuvanter Hormontherapie umfasste 9 Patienten. 4 davon erhielten ein Antiandrogen-Präparat (2x Casodex, 2x Flutamid), 4 erhielten einen LH-RH-Agonist (2x Zoladex, 1x Profact, 1x Enantone) und ein Patient erhielt eine Kombination beider Präparate von Casodex und Trenantone. Alle Patienten erhielten die Hormontherapie nach Diagnosestellung durch die Stanz-Biopsie und waren somit zum Zeitpunkt der ^{11}C -Cholin-PET/CT-Untersuchung bereits in medikamentöser Behandlung.

3.2. Ergebnisse der ^{11}C -Cholin-PET/CT-Untersuchung

Die bei der ^{11}C -Cholin-PET/CT Untersuchung applizierte Menge des Radiotracers ^{11}C -Cholin entsprach im Mittel 1040 MBq (\pm 211 MBq). Die befundeten TN-Stadien bei den 32 Patienten ohne vorangegangene Hormontherapie verteilen sich wie folgt:

Ein T2a-Stadium wurde bei 2 Patienten gefunden, ein T2b-Stadium bei 2 Patienten, T2c bei 19 Patienten, T3a bei 4 Patienten und ein T3b bei 5 Patienten. Ein N1 Stadium wurde bei 4 Patienten diagnostiziert.

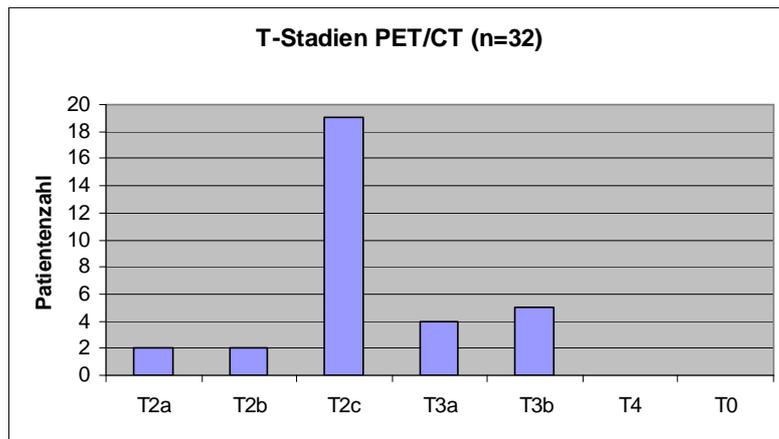


Abb. 14: Verteilung der T-Stadien der Positronenemissions-/Computertomographie-Untersuchung bei n=32

Bei den 9 Patienten mit adjuvanter Hormontherapie wurde im ^{11}C -Cholin-PET/CT ein T0 Stadium bei 4 Patienten, ein T2a bei 1 Patienten, T2b bei 0 Patienten und T2c bei 4 Patienten befundet. Es fanden sich bei 3 Patienten eine ^{11}C -Cholin Mehrspeicherung in Lymphknoten, die mit einem N1-Stadium befundet wurden.

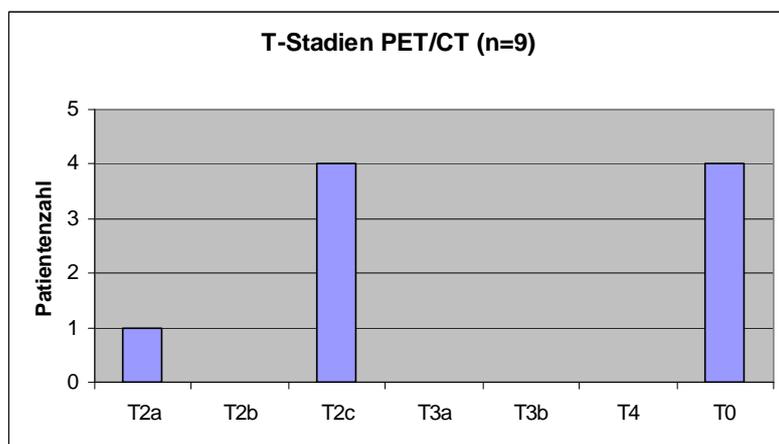


Abb. 15: Verteilung der T-Stadien der Positronenemissions-/Computertomographie-Untersuchung bei n=9

3.3. Postoperative Ergebnisse

Alle 41 Patienten wurden durch eine radikale retropubische Prostatektomie (RPX) mit lokaler Lymphadenektomie therapiert. Die anschließende histopathologische Untersuchung der RPX-Präparate erbrachte folgende TNM-Stadien:

Postoperativ ergaben sich bei den 32 Patienten ohne Hormontherapie in 66% (21/32) der Fälle primär lokalisierte Prostatakarzinome eines T2-Stadiums, 16% (5/32) kapselüberschreitende Karzinome, in 13% (4/32) der Fälle eine Infiltration der Samenblasen und in 6% (2/32) eine Infiltration angrenzender Strukturen.

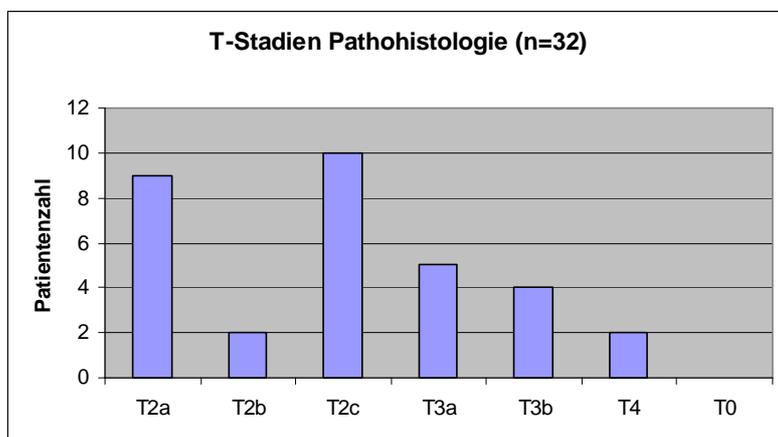


Abb. 16: Verteilung der postoperativen T-Stadien bei n=32

Bei 4 Patienten wurden regionäre Lymphknotenmetastasen histologisch gesichert. Von den insgesamt 513 operativ entfernten Lymphknoten waren 17 positiv und wurden als N1 befundet.

Tabelle 4: Anzahl entnommener Lymphknoten (n=41)

Anzahl entnommener Lymphknoten	0-5	6-10	11-15	16-20	21-25	>25
Patientenzahl	1	11	9	9	6	5

Eine Fernmetastasierung konnte bei keinem der Patienten gefunden oder beurteilt werden, alle 32 Patienten hatten ein M0-Stadium. Bei einem Patienten wurde ein R1-Stadium festgestellt, bei dem der Resektionsrand des RPX-Präparates nicht tumorfrei war.

Ein Gleason-Score von 4 wurde bei 3 Patienten, ein Gleason-Score von 5 bei 2 Patienten, Gleason 6 bei 10 Patienten, Gleason 7 bei 10 Patienten, Gleason 8 bei 4 Patienten und ein Gleason-Score von 9 bei 3 Patienten diagnostiziert.

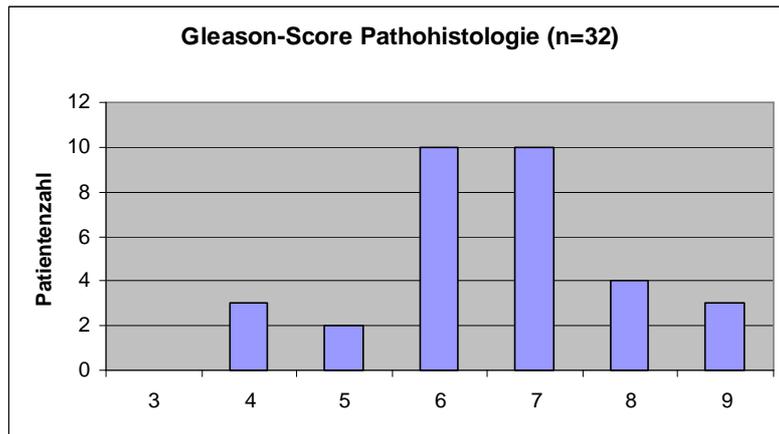


Abb. 17: Verteilung des Gleason-Scores postoperativ bei n=32

Bei dem Patientenkollektiv mit vorangegangener Hormontherapie (n=9) wurde histopathologisch bei einem Patienten kein Primärtumor gefunden, ein organbegrenzt Karzinom wurde in 78% (7/9) der Fälle und eine Infiltration benachbarter Strukturen bei einem Patienten gefunden.

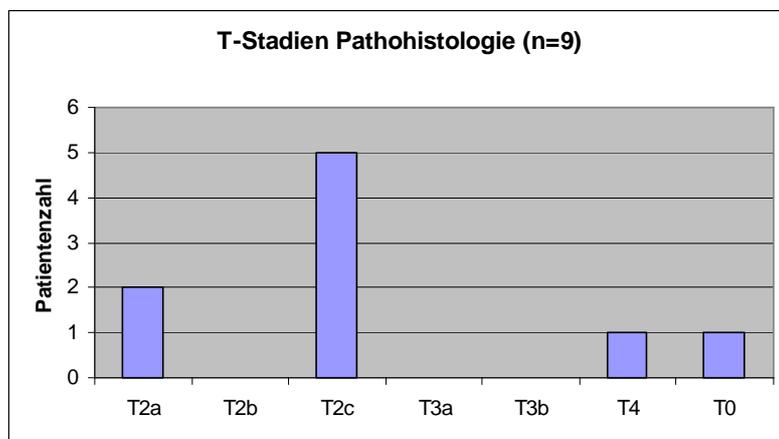


Abb. 18: Verteilung der postoperativen T-Stadien bei n=9

Insgesamt wurden 180 Lymphknoten operativ entfernt und untersucht, dabei fand sich bei einem Patienten eine Lymphknotenmetastasierung (N1) in einem positiven Lymphknoten. Eine Fernmetastasierung konnte in keinem Fall nachgewiesen werden.

Ein Gleason-Score von 3 wurde bei einem Patienten diagnostiziert, ein Gleason von 5 bei einem Patienten, ein Gleason von 6 bei 2 Patienten und ein Gleason-Score von 7 bei 4 Patienten.

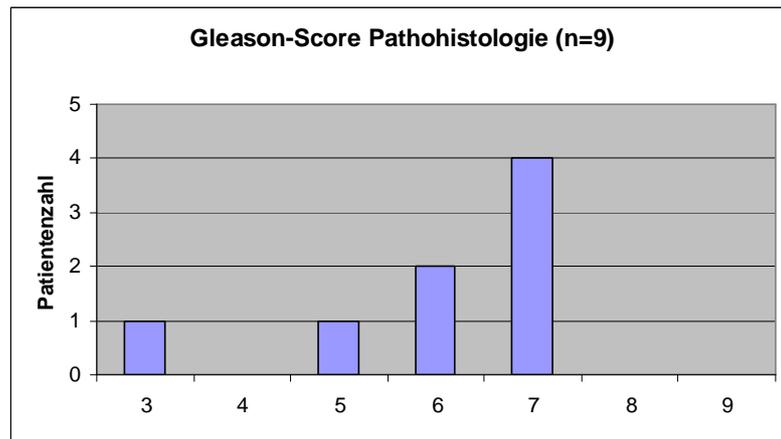


Abb. 19: Verteilung der Gleason-Scores postoperativ bei n=9

3.4. Gegenüberstellung von Stanz-Biopsie, ^{11}C -Cholin-PET/CT und Histologie

Die Stanzbiopsie wurde bei den 41 Patienten im Mittel 61 Tage vor der ^{11}C -Cholin-PET/CT Untersuchung durchgeführt (Bereich: 12 – 343 Tage).

Tabelle 5 (links) und 6 (rechts): Gegenüberstellung der befundeten T-Stadien von Stanz-Biopsie und Positronenemissions-/Computertomographie, links der Patienten ohne (n=32), rechts der Patienten mit adjuvanter Hormontherapie(n=9).

		T-Stadien der Biopsie						
		T1c	T2a	T2b	T2c	T3a	T3b	T4
T-Stadien PET/CT	T2a		1		1			
	T2b		2	0				
	T2c	5	8	4	1		1	
	T3a		1		2	1		
	T3b	1		2	1		1	
	T4							0

		T-Stadien der Biopsie						
		T0	T2a	T2b	T2c	T3a	T3b	T4
T-Stadien PET/CT	T0	0	2	1	1			
	T2a		1					
	T2b			0				
	T2c		2		2			
	T3a							
	T3b						0	
	T4							0

Das linke Diagramm zeigt eine übereinstimmende Beurteilung von Histologie- und PET/CT-Befund bei 4 Patienten (12,5%) des Kollektivs ohne Hormontherapie (n=32). Im ^{11}C -Cholin-PET/CT wurde gegenüber der Biopsie bei 81,3% (26/32) ein höheres T-Stadium befundet, ein niedrigeres dagegen in 6,3% (2/32) der Fälle. Ein organbegrenzt

Wachstum wurde in 69% (22/32) übereinstimmend befundet, ein Organüberschreitendes Wachstum in 6% (2/32) der Fälle.

Im rechten Diagramm wurden 3 Patienten (33,3% bei n=9) übereinstimmend beurteilt, im PET/CT wurde bei 22,2% (2/9) ein höheres, in 44,4% (4/9) ein niedrigeres T-Stadium befundet, als in der Histologie. Ein organbegrenzttes Wachstum wurde in 56% (5/9) übereinstimmend befundet. Bei 4 hormontherapierten Patienten fand sich in der ¹¹C-Cholin-PET/CT-Untersuchung keine suspekthe Cholin-Mehrspeicherung und somit kein Verdacht auf ein Karzinom.

Tabelle 7 (links) und 8 (rechts): Gegenüberstellung der T-Stadien aus Biopsiefunden und aus den postoperativen Ergebnissen. Linke Tabelle beinhaltet die Ergebnisse des Patientenkollektivs ohne (n=32), rechte Tabelle mit adjuvanter Hormontherapie (n=9).

		T-Stadien der Biopsie						
		T1c	T2a	T2b	T2c	T3a	T3b	T4
T-Stadien post-operativ	T2a	3	4	1	1			
	T2b		2	0				
	T2c	2	4	4	0			
	T3a	1	2		2	0		
	T3b			1	1	1	1	
	T4				1		1	0
	T0							

		T-Stadien der Biopsie						
		T0	T2a	T2b	T2c	T3a	T3b	T4
T-Stadien post-operativ	T0	0	1					
	T2a		1	1				
	T2b			0				
	T2c		3		2			
	T3a					0		
	T3b						0	
	T4				1			0

Die Diagramme zeigen eine übereinstimmende Beurteilung in 15,6% (5/32), bzw. von 33,3% (3/9). Bei 78,1% (25/32) der Patienten ohne Hormontherapie zeigte sich in der postoperativen Untersuchung ein höheres T-Stadium, als bei der vorangegangenen Biopsie, in 6,3% (2/32) der Fälle dagegen eine niedrigere Stadieneinteilung. Bei dem Patientenkollektiv mit adjuvanter Hormontherapie zeigte sich in 44,4% (4/9) ein höheres post-operatives Staging, in 22,2% (2/9) der Fälle ein niedrigeres. In einem Fall war postoperativ kein Karzinom nachweisbar.

Tabelle 9 (links) und 10 (rechts): Gegenüberstellung der befundenen Gleasonmuster von Biopsie und Prostata-Präparat bei beiden Patientenkollektiven (links n=32, rechts n=9).

		Gleason-Scores der Biopsie								
		2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gleason-Scores post-operativ	2	0								
	3		0							
	4			1		2				
	5				2					
	6			1	3	5	1			
	7			1		4	4	1		
	8					1	1	2		
	9						3		0	
	10									0

		Gleason-Scores der Biopsie								
		2	3	4	5	6	7	8	9	10
Gleason-Scores post-operativ	2	0								
	3		0				1			
	4			0						
	5				1					
	6				2	0				
	7			1		1	0	2		
	8							0		
	9								0	
	10									0

Eine Übereinstimmende Beurteilung der Tumordifferenzierung von Biopsie- und RPX-Präparat fand beim Patientenkollektiv ohne Hormontherapie in 43,8% (14/32) der Fälle statt, eine geringere Tumordifferenzierung post-operativ wurde in 43,8% (14/32), eine höhere in 12,5% (4/32) der Fälle befundet.

Bei dem hormontherapierten Patientenkollektiv wurde in nur einem Fall (11,1%) der gleiche Differenzierungsgrad gefunden. In 44,4% (4/9) fand sich post-operativ ein niedrigerer, in 33,3% (3/9) ein höherer Differenzierungsgrad. In einem Fall konnte post-operativ kein Karzinom diagnostiziert werden (pT0), in der zugehörigen Stanzbiopsie fand sich ein Gleason-Score von 6.

Tabelle 11: Gegenüberstellung der T-Stadien beim Patientenkollektiv ohne vorangegangene Hormontherapie (n=32). PET/CT = Positronenemissions-/Computertomographie.

		T-Status ¹¹ C-Cholin PET/CT					
		T2a	T2b	T2c	T3a	T3b	T4
T-Status post-OP	T2a	2		7			
	T2b		1	1			
	T2c		1	7		2	
	T3a			2	3		
	T3b			1	1	2	
	T4			1		1	0

In 47% (15/32) der Fälle wurde das T-Stadium übereinstimmend bewertet, in 31% (10/32) fand ein Overstaging der T-Stadien durch das PET/CT statt und in den restlichen 22% (7/32) ein Understaging. Bezüglich der Erkennung eines Organbegrenzten Wachstums ergab sich eine Sensitivität von 90%, eine Spezifität von 64%, bei einer Genauigkeit von 81%, bei der Erkennung eines Kapselüberschreitenden Wachstums (T3a) ergab sich eine Sensitivität von 60%, eine Spezifität von 96% und eine Genauigkeit von 91%. Ein Samenblasenbefall wurde mit einer Sensitivität von 50%, einer Spezifität von 89% und einer Genauigkeit von 84 % erkannt. Lymphknotenmetastasen wurden mit einer Genauigkeit von 84,4% detektiert, bei einer Sensitivität von 25,0% und einer Spezifität von 92,9%.

Tabelle 12: Gegenüberstellung der T-Stadien bei hormontherapierten Patienten (n=9).
PET/CT = Positronenemissions-/Computertomographie.

		T-Status ¹¹ C-Cholin PET/CT						
		T0	T2a	T2b	T2c	T3a	T3b	T4
T-Status post-Op	T0	1						
	T2a	1	0		1			
	T2b			0				
	T2c	2	1		2			
	T3a					0		
	T3b						0	
	T4				1			0

In 33% der Fälle (3/9) gab es eine übereinstimmende Beurteilung der T-Stadien, in einem Fall (11%) fand sich ein Overstaging, in 56% (5/9) dagegen ein Understaging durch das PET/CT. Ein Organbegrenztes Wachstum (T2) wurde mit einer Sensitivität von 57%, einer Spezifität von 50% und einer Genauigkeit von 56% erkannt. Bezüglich der Erkennung eines Kapselüberschreitenden Wachstums oder einer Samenblaseninfiltration kann bei diesem Kollektiv keine Aussage getroffen werden, da weder ein T3a-, noch ein T3b-Stadium vorkamen. Lymphknotenmetastasen wurden mit einer Genauigkeit von 77,8% detektiert, bei einer Sensitivität von 100,0% und einer Spezifität von 75,0%.

3.5. Ergebnisse der SUV-Analyse

Durch die unterschiedlich angewandte Methodik und die getrennt zu betrachtenden Patientenkollektive sind die 41 Patienten in 3 getrennt ausgewerteten Kollektiven

aufgeführt. Die erste Gruppe entspricht mit n=26 den Patienten ohne vorangegangene Hormontherapie und routinemäßiger pathohistologischer Aufarbeitung, Patientenkollektiv 2 mit n=6 entspricht den ebenfalls ohne Hormontherapie behandelten Patienten, deren RPX-Präparate als Großflächenschnitte aufgearbeitet wurden. Als drittes Kollektiv mit n=9 werden die präoperativ hormontherapierten Patienten zusammengefasst.

Tabelle 13: Anzahl der gefundenen histologischen Entitäten pro Areal beim jeweiligen Patientenkollektiv. Einteilung siehe Tabelle 3 Abschnitt II.7. PCA = Prostatakarzinom, BPH = Benigne Prostatahyperplasie, ITIS = fokale Prostatitis, NORM = Normales Prostatagewebe.

	Areale	absolut	PCA1	PCA2	PCA3	BPH1	BPH2	BPH3	ITIS1	ITIS2	ITIS3	NORM
n=26	936	1752	201	84	165	183	183	363	81	384	42	66
n=6	384	552	7	18	46	26	179	72	25	105	0	74
n=9	324	450	45	54	72	39	21	15	36	54	36	78

Diese Tabelle zeigt für jedes Kollektiv die ausgewerteten Areale, sowie die absolute Zahl an ausgewerteten Arealen, die dadurch zustande kommt, dass bei einem Mischareal ein SUV-Wert entsprechend mehreren histologischen Entitäten zugeordnet wurde. Zusätzlich zeigt die Tabelle die Aufteilung der bewerteten Areale entsprechend der gefundenen Histologie. Da beim zweiten Patientenkollektiv (n=6) insgesamt 32 Großflächenschnitte angefertigt wurden konnten mehr als die 36 Areale pro Patient ausgewertet werden, die sich auf jeweils 3 Schnittebenen, entsprechend der Routineaufarbeitung verteilen.

Die Gegenüberstellung der gemessenen SUV-Werte und der korrespondierenden Pathohistologie zeigte folgende Unterschiede zwischen den Patientenkollektiven.

Tabelle 14: SUV-Analyse der jeweiligen Patientenkollektive. PCA = Prostatakarzinom; BPH = Benigne Prostatahyperplasie; ITIS = fokale Prostatitis; NORM = normales Prostatagewebe; BPH/ITIS = Mischareal mit BPH und ITIS.

	SUVmax +/- Standardabweichung									
	PCA	[+/-]	BPH	[+/-]	ITIS	[+/-]	NORM	[+/-]	BPH/ITIS	[+/-]
n=26	3,5	1,3	2,0	0,6	2,1	0,6	1,7	0,5	2,1	0,7
n=6	2,8	1,1	1,5	0,8	1,3	0,2	1,3	0,5	1,4	0,9
n=9	1,4	0,9	1,3	0,6	1,8	1,3	1,2	0,3	1,6	0,8

Bei den Patientenkollektiven ohne Hormontherapie (n=26 und n=6) zeigte sich eine deutliche Mehranreicherung von ^{11}C -Cholin in Karzinomarealen, die signifikant ($p < 0,001$) höher als in Arealen mit normalem Prostatagewebe (NORM) und Arealen mit BPH und/oder fokaler Entzündung (ITIS) war. Areale mit BPH, fokaler Prostatitis und gemischter benigner Histologie (BPH/ITIS) konnten durch die Höhe des SUV-Wertes nicht voneinander unterschieden werden, jedoch war jeweils eine Unterscheidung zu normalem Prostatagewebe möglich.

Beim Patientenkollektiv mit Hormontherapie war aufgrund der insgesamt niedrigen SUV-Werte keine Unterscheidung von malignen und benignen Arealen möglich. Eine Abgrenzung zu normalem Prostatagewebe war auch nur im Einzelfall möglich. Somit stellte dieses Kollektiv eine sehr inhomogene Gruppe da, deren Fallzahl zudem keine endgültigen Aussagen zulassen.

Durch die Verwendung eines SUV_{max} von 2,645 als Schwellenwert für die Bestimmung ob ein Karzinom im entsprechenden Areal vorliegt oder nicht erzielte das erste Patientenkollektiv (n=26) eine Genauigkeit von 84%, bei einer Sensitivität von 81% und einer Spezifität von 88%, der negative Vorhersagewert lag bei 86%, der negative Vorhersagewert bei 83%. Die Reliabilität dieser Methode zur Erkennung eines Prostatakarzinoms wurde unter Verwendung der ROC-Analyse geprüft, dabei war der Bereich unter der ROC-Kurve für die Errechnung der diagnostischen Genauigkeit $0,89 \pm 0,01$.

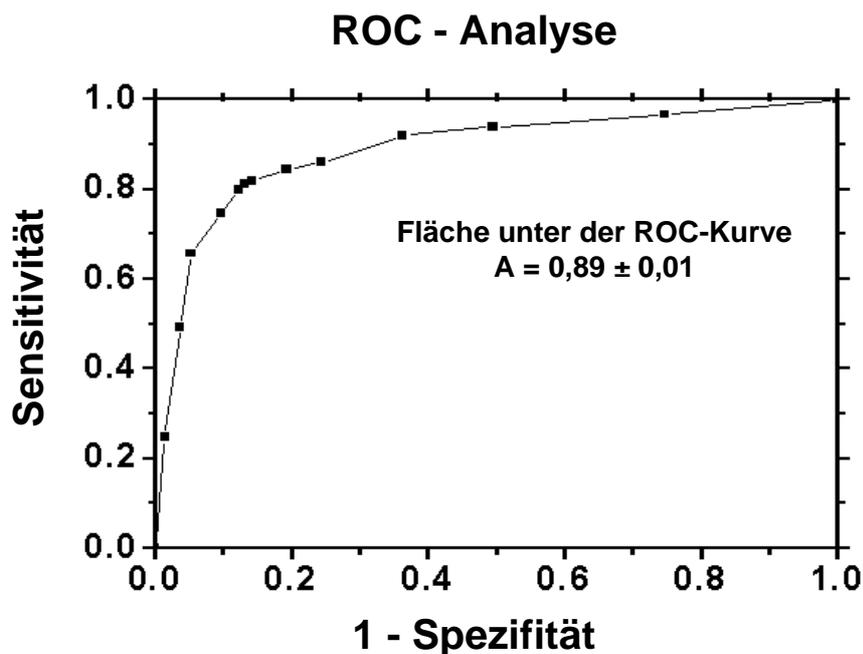


Abb.20: ROC-Kurve (Readers operating characteristics) für das Patientenkollektiv mit n=26.

Beim zweiten Patientenkollektiv (n=6) wurde eine Genauigkeit von 83% erzielt, bei einer Sensitivität von 41% und einer Spezifität von 93%. Der positive Vorhersagewert lag bei 56%, der negative Vorhersagewert bei 87%. Beim Patientenkollektiv mit neoadjuvanter Hormontherapie (n=9) konnte nur eine Genauigkeit von 48% erreicht werden, die Sensitivität lag bei 8%, die Spezifität bei 92%. Der positive- und negative Vorhersagewert lag bei 47% bzw. 52%.

Die Tabellen 15 und 16 zeigen die Ergebnisse für die einzelnen Histologien, die nach Ihrer vorgefundenen Ausdehnung geordnet sind. Tabelle 15 zeigt die Ergebnisse der Auswertung aller Areale, in Tabelle 17 wurden nur diejenigen Areale berücksichtigt, in denen sich nur eine Histologie fand (PCA, BPH, ITIS, NORM), Mischareale wurden nicht mit einbezogen.

Tabelle 15: SUV-Analyse (Standardized Uptake Value) aller Areale beim jeweiligen Patientenkollektiv

SUVmax [+/-] Standardabweichung (alle Areale)												
	PCA1 [+/-]		PCA2 [+/-]		PCA3 [+/-]		BPH1 [+/-]		BPH2 [+/-]		BPH3 [+/-]	
n=26	3,0	1,7	2,7	1,4	3,5	2,2	2,7	2,1	2,6	1,7	2,4	1,5
n=6	1,5	1,1	2,6	1,3	2,8	1,3	1,4	0,6	1,6	1,0	1,7	1,1
n=9	1,3	0,6	1,0	0,3	1,6	1,0	1,4	0,7	1,8	0,8	1,3	0,5
	ITIS1 [+/-]		ITIS2 [+/-]		ITIS3 [+/-]		NORM [+/-]					
n=26	2,3	1,3	2,3	1,4	2,2	1,3	1,4	0,6				
n=6	1,3	0,6	1,6	1,0	x	x	1,3	0,6				
n=9	1,3	0,6	0,9	0,2	2,2	1,2	1,2	0,3				

Tabelle 16: SUV-Analyse (Standardized Uptake Value) der Areale mit nur einer Morphologie beim jeweiligen Patientenkollektiv

SUVmax [+/-] Standardabweichung (Areale mit eindeutiger Histologie)												
	PCA1 [+/-]		PCA2 [+/-]		PCA3 [+/-]		BPH1 [+/-]		BPH2 [+/-]		BPH3 [+/-]	
n=26	1,8	0,8	3,8	0,0	2,3	1,5	1,5	0,6	1,7	1,0	1,7	1,3
n=6	3,8	x	3,5	1,2	2,6	1,1	1,3	0,2	1,4	0,6	1,8	1,0
n=9	1,3	0,5	1,1	0,3	1,6	1,1	1,9	0,9	x	x	1,1	0,2
	ITIS1 [+/-]		ITIS2 [+/-]		ITIS3 [+/-]		NORM [+/-]					
n=26	1,4	0,5	1,6	0,5	x	x	1,4	0,6				
n=6	x	x	1,3	0,2	x	x	1,3	0,6				
n=9	0,9	0,0	1,0	0,1	2,7	1,3	1,2	0,3				

Tabelle 15 zeigt deutlicher die Unterschiede zwischen den Kollektiven. Die angenommene Korrelation von ^{11}C -Cholin-Mehranreicherung und Karzinom- und BPH-Größe hat sich nicht bestätigt. Ein mit steigendem Grad der Histologie höherer SUV-Wert ist zwar im Einzelfall nachweisbar, dies kann allerdings nur als Tendenz gewertet werden, da dieser Effekt durch die Auswertung aller Daten mit unterschiedlicher Streuung verschwindet.

Eine Erklärung hierfür kann in der Methodik der Datenerfassung gefunden werden. Karzinomfoci wurden nur innerhalb des vorgegebenen Rasters bewertet, dadurch konnte sich eine große Tumorfläche in mehreren Arealen befinden, die aber unabhängig voneinander ausgewertet wurden. Zudem fanden sich in der Mehrzahl Mischareale, denen ein und derselbe SUV-Wert zugeordnet wurde und damit Unterschiede in der ^{11}C -Cholin-Speicherung verwischte. Dies erklärt auch zum Teil das insgesamt niedrige Niveau der SUV-Werte beim zweiten Kollektiv (n=6). Der Vergleich mit Tabelle 16 zeigt dabei mit dem ersten Kollektiv (n=26) vergleichbare Werte, da hier Karzinomareale nicht durch Mischareale maskiert werden.

Das Patientenkollektiv mit neoadjuvanter Hormontherapie zeigt dagegen in beiden Auswertungen gleich niedrige Werte, was die Vermutung nahe legt, dass das niedrige Niveau der ^{11}C -Cholin-Mehranreicherung durch die Hormontherapie verursacht wird. Und dadurch das Erkennen von Prostatakarzinomen bei diesen Patienten durch das ^{11}C -Cholin-PET/CT erheblich eingeschränkt und damit nicht praktikabel ist.

Bei dem hormonnaiven Kollektiven n=26 und n=6 wurde in 318 bzw. 235 Arealen nur eine Histologie gefunden, beim dritten Kollektiv n=9 waren es 219 Areale. Dennoch konnten nicht in jedem Kollektiv alle Ausprägungen (Grad 1-3) gefunden werden (Kennzeichnung durch ein x, wegen fehlender Werte) oder waren in nur einem Areal, oder in sehr geringer Zahl zu finden. Dadurch brachte diese Auswertung keine neuen Erkenntnisse und ist in Ihrer Aussagekraft nur eingeschränkt verwertbar, zeigt aber vergleichbare Werte wie Tabelle 14.

Ein Zusammenhang zwischen der ^{11}C -Cholin-Speicherung (SUV_{max}) in Arealen, in denen ein Karzinom nachgewiesen werden konnte und der Höhe des Serum-PSA-Wertes, oder dem Differenzierungsgrad des Tumors (Gleason-Score) konnte nicht gezeigt werden.

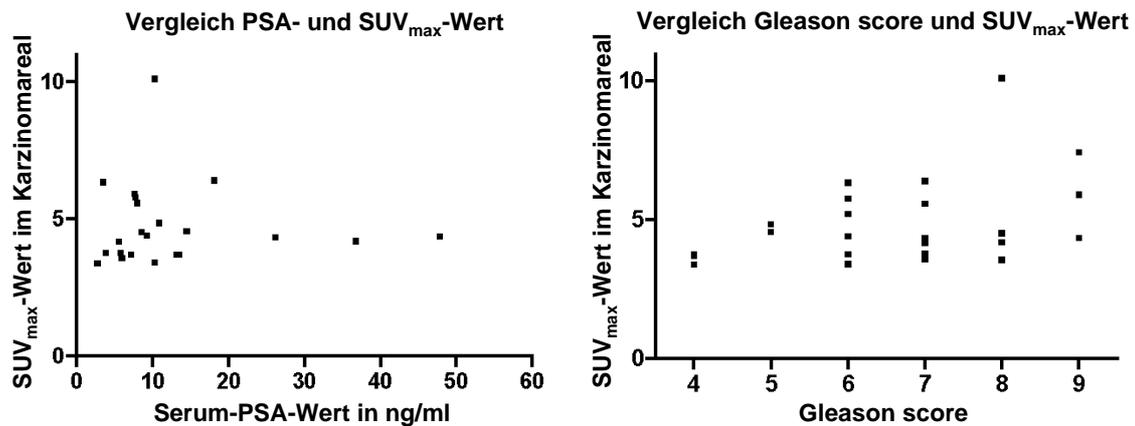


Abb. 21 (links) und 22 (rechst): Zusammenhang zwischen SUV_{max}-Wert (Standardized Uptake Value) und PSA-Wert (Prostata-spezifisches Antigen), bzw. Gleason-Score bei n=26).

Einen geringen, aber signifikanten Zusammenhang zwischen SUV_{max} und dem Tumorstadium (pT-Stadium) konnte beim Kollektiv mit n=26 gezeigt werden.

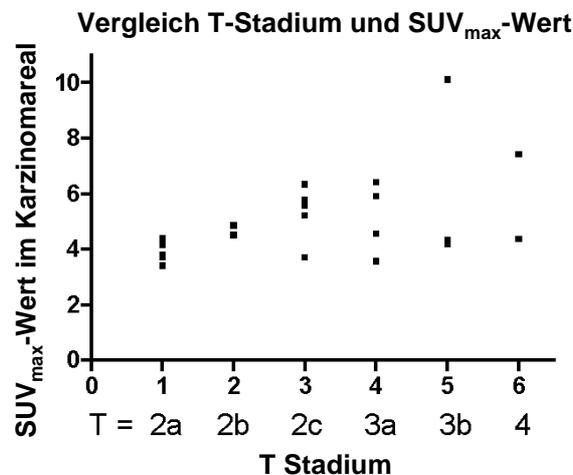


Abb. 23: Zusammenhang zwischen SUV_{max}-Wert (Standardized Uptake Value) und T-Stadium.

3.6. Ergebnisse der Kontrollgruppe (n=2)

Klinische Daten der Patientengruppe

Zwei Patienten im Alter von 78 bzw. 55 Jahren, mit einem histologisch nachgewiesenen Harnblasenkarzinom erhielten prätherapeutisch eine ¹¹C-Cholin-PET/CT-Untersuchung (777,5 MBq ± 345,8; Mittelwert ± Standardabweichung der injizierten ¹¹C-Cholin-Dosis) und wurden als Kontrollgruppe herangezogen. Beide Patienten hatten prätherapeutisch

keinen Anstieg des Serum-PSA-Wertes ($0,55\text{ng/ml} \pm 0,07$; Mittelwert \pm Standardabweichung) und keine suspekta urologische Vorsorgeuntersuchung (DRE, TRUS). Ein Patient hatte aufgrund einer benignen Prostatahyperplasie eine TURP bekommen mit einem Prostatarestvolumen von 12 ml. Zusätzliche bildgebende Verfahren (CT, Szintigraphie) ergaben keinen weiteren pathologischen Befund. Die ^{11}C -Cholin-PET/CT-Untersuchung ergab bei beiden Patienten eine diffuse Mehrspeicherung von ^{11}C -Cholin in der Prostata, die aber nicht Karzinom-suspekt war. Eine Mehrspeicherung in Lymphknoten wurde nicht festgestellt.

Die pathohistologische Untersuchung nach durchgeführter Prostavesikulektomie (PVK) mit lokaler Lymphadenektomie ergab ein Harnblasenkarzinom Stadium T2a, bzw. T3b. Alle der insgesamt 58 entfernten Lymphknoten waren tumorfrei.

Ergebnisse der SUV-Messungen und der Histopathologie

Von den insgesamt ($n=2$) 72 untersuchten Arealen, fand sich in 36 eine BPH, in 6 eine Prostatitis und in 30 Arealen eine Mischung von BPH und Prostatitis, normales Prostatagewebe fand sich in keinem der untersuchten Areale. Damit machten Areale mit BPH 65% und Areale mit Prostatitis 35% der gefundenen Histologien aus.

Der SUV von ^{11}C -Cholin in Arealen mit BPH wiesen einen SUV_{max} von $2,5 \pm 0,9$ auf (Mittelwert \pm Standardabweichung), Areale mit fokaler Prostatitis einen SUV_{max} von $1,4 \pm 0,1$. Mischareale von BPH und fokaler Prostatitis (ITIS) zeigten einen SUV_{max} von $2,1 \pm 0,6$. Damit lagen vergleichbare Ergebnisse, wie in den Studienkollektiven vor und bestätigen damit die Werte für benigne Entitäten. BPH und fokale Entzündungsherde zeigen also auch in Abwesenheit eines Karzinoms eine gewisse ^{11}C -Cholin-Speicherung.

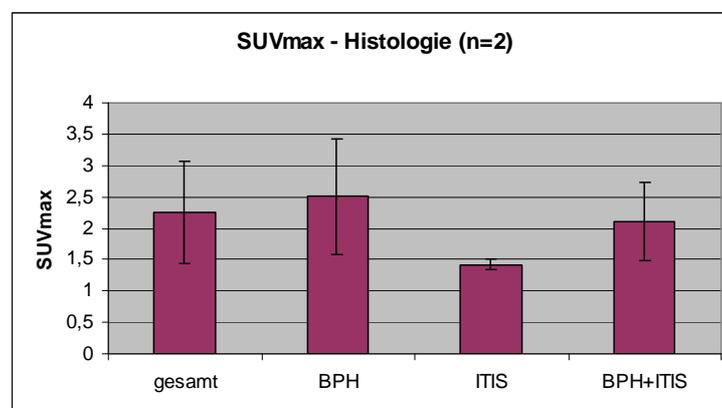


Abb. 24: SUV-Analyse (Standardized Uptake Value) beim Kontrollkollektiv $n=2$

3.7. Vergleich der Ergebnisse mit den Partin-Tabellen

Die Partin-Tabellen, die zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit eines organbegrenzten Wachstums, eines Kapseldurchbruchs, eines Samenblasenbefalls oder von Lymphknotenmetastasen den Serum-PSA-Wert und die histologischen Ergebnisse der Stanzbiopsie verwendet wurde mit den Ergebnissen der ^{11}C -Cholin-PET/CT-Untersuchung verglichen und den operativen Ergebnissen gegenübergestellt.

Die Organbegrenzung errechnete sich nach Partin (>20%) auf 71,9%, die Kapselüberschreitung auf 90,6%, die Wahrscheinlichkeit des Samenblasenbefalls auf 21,9% der N1-Status auf 18,8%.

Tabelle 17 (links) und 18 (rechts): Vergleich der Partin-Tabelle mit den Ergebnissen der ^{11}C -Cholin-Positronenemissions-/Computertomographie-Untersuchung (links) und den postoperativen Ergebnissen (rechts) beim Patientenkollektiv ohne Hormontherapie (n=32). Wahrscheinlichkeit (>20%) für O=Organbegrenzung / Ox= keine Organbegrenzung des Prostatakarzinoms, K=Kapseldurchbruch / Kx= kein Kapseldurchbruch, SB=Samenblasenbefall / SBx= kein Samenblasenbefall, LK= N1-Stadium / LKx= N0-Stadium.

		Partintabelle (n=32)										Partintabelle (n=32)							
		O	xO	K	xK	SB	xSB	LK	xLK			O	xO	K	xK	SB	xSB	LK	xLK
^{11}C -Cholin PET/CT	O	20	3							O	19	2							
	xO	3	6							xO	4	7							
	K			9	0					K			10	1					
	xK			20	3					xK			19	2					
	SB					3	2			SB					5	0			
	xSB					4	23			xSB					2	25			
	LK							1	2	LK							4	0	
	xLK							5	24	xLK							2	26	

Beim Vergleich der Partin-Tabelle mit den PET/CT-Ergebnissen zeigte sich in 69,5% (89/128) eine Übereinstimmung der Einschätzung des Tumorwachstums. Beim Vergleich mit den operativen Ergebnissen fand sich in 76,6% (98/128) eine Übereinstimmung.

Tabelle 19: Gegenüberstellung der Positronenemissions-/Computertomographie und der postoperativen Ergebnisse, entsprechend der Einteilung der Partin-Tabelle (n=32).

		¹¹ C-Cholin PET/CT							
		O	xO	K	xK	SB	xSB	LK	xLK
Pathohistologie	O	19	2						
	xO	4	7						
	K			7	4				
	xK			2	19				
	SB					3	2		
	xSB					2	25		
	LK							1	3
	xLK							2	26

Beim Vergleich der PET/CT-Ergebnisse mit den postoperativen Ergebnissen ergibt sich eine Übereinstimmung von 83,6% (107/128).

Tabelle 20 (links) und 21 (rechts): Vergleich der Partin-Tabelle mit den Ergebnissen der ¹¹C-Cholin-Positronenemissions-/Computertomographie-Untersuchung (links) und den postoperativen Ergebnissen (rechts) beim Patientenkollektiv mit neoadjuvanter Hormontherapie (n=9).

		Partintabelle (n=9)							
		O	xO	K	xK	SB	xSB	LK	xLK
¹¹ C-Cholin PET/CT	O	7	2						
	xO	0	0						
	K			0	0				
	xK			9	0				
	SB					0	0		
	xSB					1	8		
	LK							0	3
	xLK							0	6

		Partintabelle (n=9)							
		O	xO	K	xK	SB	xSB	LK	xLK
Pathohistologie	O	7	1						
	xO	0	1						
	K			1	0				
	xK			8	0				
	SB					0	7		
	xSB					1	1		
	LK							0	1
	xLK							0	8

Beim Vergleich der Partin-Tabelle mit den PET/CT-Ergebnissen des Patientenkollektivs mit Hormontherapie zeigte sich in 58,3% (21/36) eine Übereinstimmung der Einschätzung des Tumorwachstums. Beim Vergleich mit den operativen Ergebnissen fand sich in 50,0% (18/36) eine Übereinstimmung.

Tabelle 22: Gegenüberstellung der Positronenemissions-/Computertomographie-Befunde und der postoperativen Ergebnisse gemäß der Partin-Tabelle beim Patientenkollektiv mit neoadjuvanter Hormontherapie (n=9).

		¹¹ C-Cholin PET/CT							
		O	xO	K	xK	SB	xSB	LK	xLK
Pathohistologie	O	8	0						
	xO	1	0						
	K			0	1				
	xK			0	8				
	SB					0	1		
	xSB					0	8		
	LK							1	0
	xLK							2	6

Beim Vergleich der PET/CT- mit den postoperativen Ergebnissen zeigt sich eine Übereinstimmung des Tumorwachstums in 86,1% (31/36).

3.8. Untersuchung des Androgenrezeptorstatus

Um eine mögliche Erklärung für das unterschiedliche Verhalten des ¹¹C-Cholin Uptakes bei Patienten nach neoadjuvanter Hormontherapie zu bekommen, wurden immunhistochemische Färbungen einzelner pathohistologischer Schnitte angefertigt. Dabei wurden Schnitte von hormontherapierten (Flutamid, ein Antiandrogen) Patienten ausgesucht, die keinen, oder nur einen geringen ¹¹C-Cholin-uptake zeigten, bei denen aber histologisch ein ausgedehnter Karzinombefall festgestellt wurde. Diesen wurden Schnitte von hormonnaiven Patienten gegenübergestellt, die histologisch einen ausgedehnten Karzinombefall, bei gleichzeitig ausgeprägtem ¹¹C-Cholin-uptake hatten. Bei beiden Gruppen wurden Schnitte ausgesucht, bei denen keine Entzündungszeichen und minimale bis keine Hyperplasiaeareale vorlagen um Überlagerungsartefakte zu minimieren.

Das Ziel der Androgenrezeptorfärbung war eine mögliche Up- oder Down-Regulation der Rezeptoren durch Hormontherapie herauszufinden und das Ergebnis mit der Rezeptordichte bei hormonnaiven Patienten zu vergleichen. Dieser Unterschied könnte auf eine Korrelation zwischen Cholin-uptake und Androgenrezeptordichte schliessen lassen. Bisher ist noch immer ungeklärt wo sich Cholin anreichert und welche Faktoren dabei mitwirken.

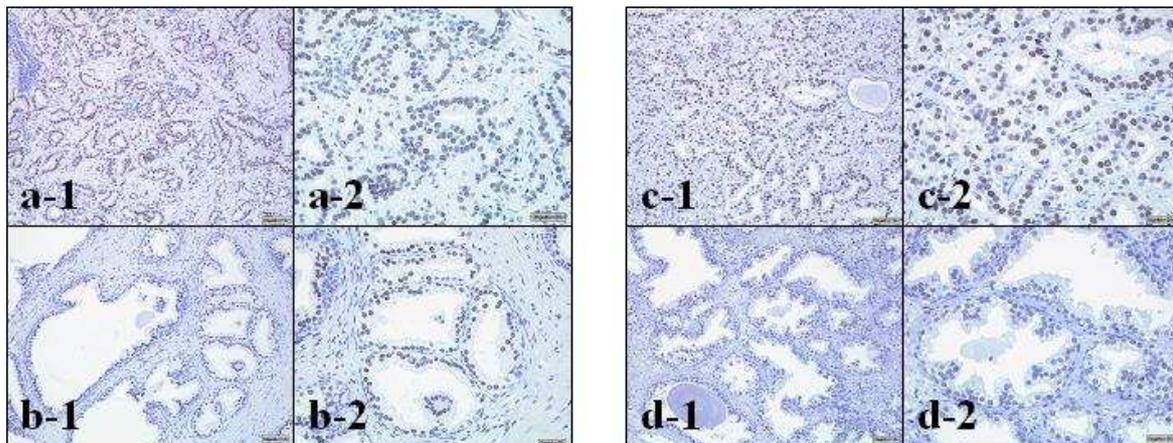


Abb. 25: Immunhistochemische Färbung der Androgenrezeptoren: Patient mit primärer Hormontherapie mit Flutamid, **(a-1/a-2)** Karzinomareale (pT2c, Gleason-score 6) mit einem mean-Standardized Uptake Value (SUV) von 1,9; **(b-1/b-2)** normales Drüsengewebe beim gleichen Schnitt. Patient ohne Hormontherapie **(c-1/c-2)** Karzinomareal (pT3a, Gleason-score 7) mit mean-SUV von ^{11}C -Cholin von 5,2 und normales Drüsengewebe **(d-1/d-2)**.

Dabei fand sich kein signifikanter Unterschied in der Dichte und der Verteilung der Androgenrezeptoren. Der verwendete Antikörper detektierte sowohl in den Karzinomzellen, als auch in den Stroma- und Drüsenzellen eine vergleichbare Rezeptordichte. Dies sowohl bei hormonnaiven, als auch bei hormonablativ behandelten Patienten.

4. ILLUSTRIERTE FALLBEISPIELE

In diesem Kapitel soll an exemplarischen Fällen gezeigt werden, wie die Korrelation der ^{11}C -Cholin-PET/CT-Bilder mit den histopathologischen Schnitten durchgeführt wurde.

Fall 1

Die folgenden Bilder und Messwerte stammen von einem 60 jährigen Patienten mit einem PSA-Wert von 19,3 ng/ml bei Erstdiagnose und 33,1 ng/ml zum Zeitpunkt der PET/CT. Bei stanzbioptisch gesichertem Prostatakarzinom zeigte die PET/CT-Untersuchung ein T3bN0-Stadium, die Histopathologie zeigte allerdings ein T2cN1 Stadium. Die Tumorausdehnung innerhalb beider Lappen wurde auch im PET/CT korrekt detektiert, dabei wurden von insgesamt 72 bewerteten Arealen 19 von 23 Karzinomarealen durch eine ^{11}C -Cholin Mehranreicherung ($\text{SUV} \Rightarrow > 2,645$) detektiert. 2 Areale wurden falsch negativ und 4 Areale falsch positiv bewertet.

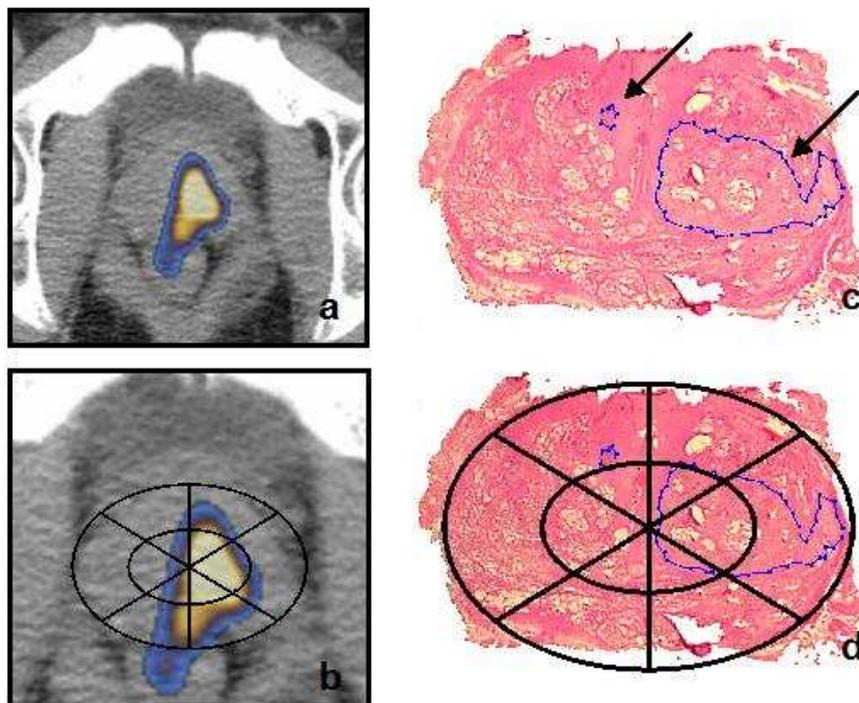


Abb.26: Gegenüberstellung korrelierender Positronenemissions-/Emissionstomographie (PET/CT)- und Histologischer-Schnittbilder. **a** und **b** = PET/CT-Fusionsbilder im Transaxialschnitt ohne und mit Raster. **c** und **d** =zugehöriger Histologischer Schnitt ohne und mit Raster. Blaue Umrandung = Ausdehnung der Karzinomareale (schwarze Pfeile).

Tabelle 23: Gegenüberstellung der Messwerte entsprechend der Rasteranordnung Abb.26. P = Prostatakarzinom; B = Benigne Prostatahyperplasie; I = fokale Entzündung, entsprechend der Einteilung Tabelle 3 Abschnitt II.7. SUV = Standardized Uptake Value.

SUV _{max} -Werte				Histologie			
		rechter Lappen		linker Lappen			
zentral	ventral	3,8	3,7	zentral	ventral	P1/B0/I0	P3/B0/I0
	lateral	1,6	3,6		lateral	P0/B3/I0	P3/B2/I0
	dorsal	1,6	3,8		dorsal	P0/B3/I0	P3/B2/I2
peripher	ventral	1,6	2,1	peripher	ventral	P0/B0/I0	P0/B0/I0
	lateral	1,6	2,1		lateral	P0/B0/I0	P2/B0/I0
	dorsal	2,7	3,6		dorsal	P0/B2/I0	P0/B0/I0

Die Bilder a und c zeigen den transaxialen PET/CT und korrespondierenden histologischen Schnitt der basalen Prostata. Die schwarzen Pfeile deuten auf zwei Tumorfoci, deren Umrisse blau markiert sind. In b und d sind beide Schnitte mit dem Auswerteraster zu sehen, deren Daten in Tabelle XX gegenübergestellt sind. Ausreichend große Tumorfoci werden durch einen erhöhten SUV-Wert treffsicher detektiert, gleichzeitig ist durch eine Überlagerung des Fusionsbildes eine klare Abgrenzung des Tumors schwierig. Dies kann wie im vorliegenden Fall zu einem Overstaging durch das PET/CT führen.

Fall 2

Das nächste Beispiel zeigt eine Gegenüberstellung der ausgewerteten Bildmaterialien. Bei diesem 71 Jahre alten Patienten fand sich in der PET/CT-Untersuchung ein Tumorstadium T3b, welches sich in der Histologie bestätigte. Wie die Bilder zeigen wurde die Tumor-Lokalisation und -Ausdehnung (Kapselinfiltration) durch das PET/CT genau erfasst. Die niedrige ¹¹C-Cholin-Anreicherung führte allerdings dazu, dass die SUV_{max}-Werte nicht den in dieser Studie festgelegten Cut-off-Wert von 2,645 erreichten und somit falsch negative Befunde ergaben.

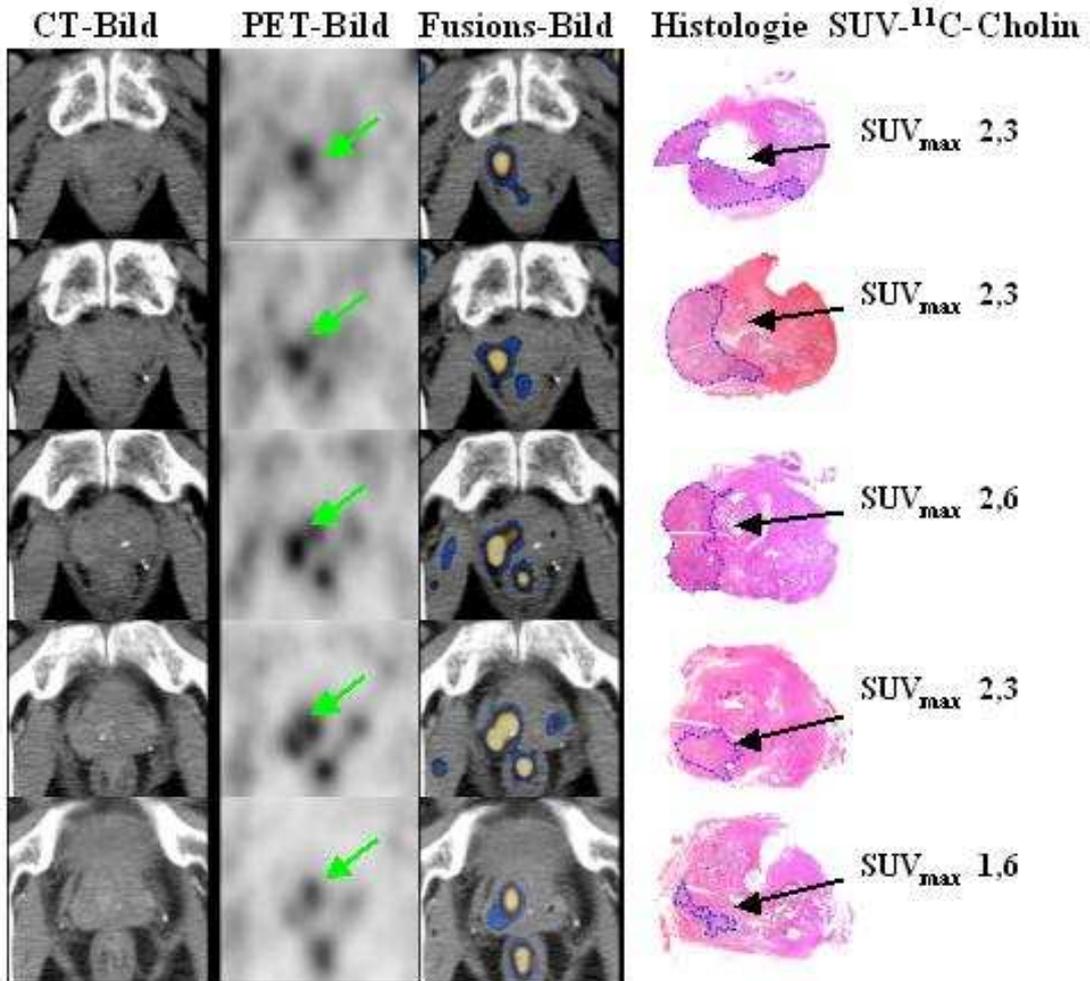


Abb.27: Gegenüberstellung korrelierender Positronenemissions-/Computertomographie (PET/CT) und histologischer - Schnittbilder und der jeweils gemessenen maximalen SUV_{max}-Werte (Standardized Uptake Value). Grüner Pfeil = Cholin-Speicherung im PET-Bild. Schwarzer Pfeil = Karzinomareal im histologischen Schnitt.

Dies zeigt, dass die Befundung nicht nur über die Höhe des SUV-Wertes getroffen werden sollte, sondern erfahrene Untersucher individuell mehrere Einflussfaktoren berücksichtigen müssen. So demaskierten sich in diesem Fall die Karzinomareale durch einen SUV-Anstieg bei niedrigen Hintergrundrauschen. So lag der mittlere SUV_{max} für normales Prostatagewebe bei diesem Patienten um etwa 0,2 unter dem Durchschnitt. Die SUV-Werte waren bei diesem Patienten also auf einem insgesamt niedrigeren Niveau und führten deswegen in unserer Studie zu falsch negativen Ergebnissen, in der klinischen Routine jedoch zu einem korrektem Befund.

Fall 3

Die folgenden Bilder zeigen multiple ^{11}C -Cholin-Mehrspeicherungen, die mit den Tumorfoci im pathohistologischen Schnitt korrelieren. DRU und TRUS-Untersuchung waren unauffällig, einzig der PSA-Wert war bei diesem 52 Jahre alten Patienten initial auf 4,7 ng/ml erhöht. Die Stanzbiopsie konnte nur in einem Lappen ein Karzinom nachweisen (T2b). Das PET/CT konnte übereinstimmend mit der Histologie ein T2c N0 M0- Stadium nachweisen.

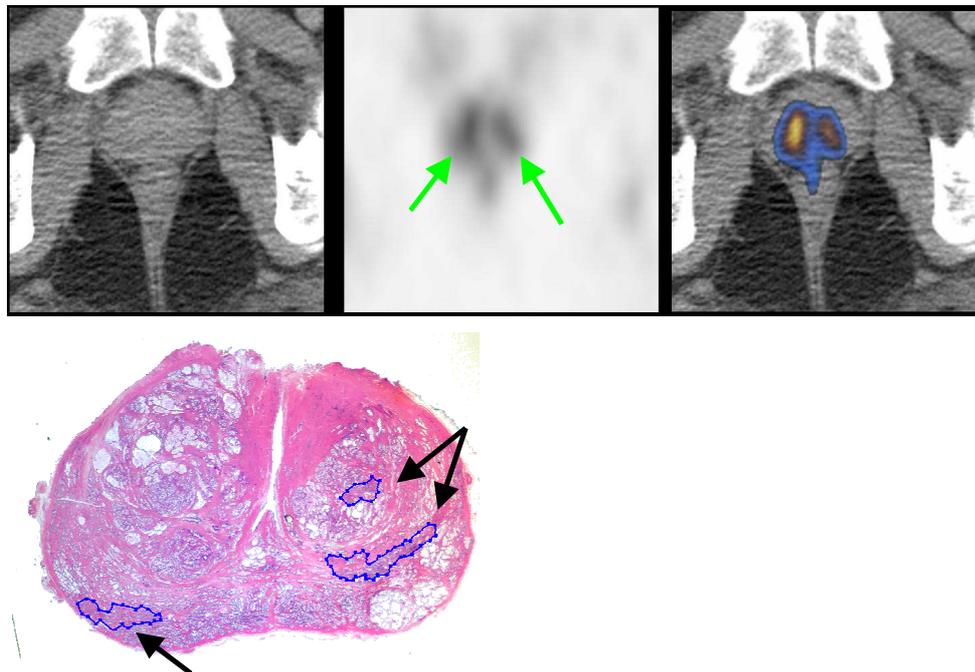


Abb.28: Grüne Pfeile zeigen die ^{11}C -Cholin-Mehranreicherung im Positronenemissionstomographie-Bild an, schwarze Pfeile zeigen die blau umrandeten Karzinomareale in beiden Lappen im histologischen Schnitt.

Die Karzinomareale konnten sicher mit einem SUV_{max} von 5,5-6,0 nachgewiesen werden. An diesem Beispiel wird aber auch deutlich, dass durch die Überstrahlung der Cholin-Mehranreicherung auch vermehrt falsch positive Areale ermittelt wurden, die normalem Gewebe oder einer benignen Hyperplasie entsprachen. Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass zwischen benignem und malignem Gewebe unterschieden werden kann, jedoch im Einzelfall die exakte Ausbreitung schwer zu beurteilen ist. Und diese Methode generell zu einem Overstaging führt.

Fall 4

Bei folgenden Patienten wurden in der Primärdiagnostik sowohl bei Erstdiagnose, sowie vor der CPC-Untersuchung PSA-Werte unter 4 ng/ml gemessen. Die Biopsie ergab beim ersten Patienten (linkes Seite) ein T2b-, beim zweiten Patienten (rechte Seite) ein T2a-Stadium. Das PET/CT zeigte ein T3b und ein T2c-Stadium, in der Pathohistologie wurde bei beiden ein T2c-Stadium gefunden. Die SUV-Analyse zeigt, dass sich in den ausgewerteten Arealen, in denen ein PCA histologisch nachgewiesen wurde höhere SUV_{max} -Werte fanden, als in benignen Arealen. Ein Überschneidungsbereich fand sich individuell unterschiedlich ausgeprägt bei jedem Patienten, dennoch zeigen unsere Ergebnisse (siehe III.5.), dass eine Unterscheidung von malignen- und benignen- Arealen anhand des SUV-Wertes möglich ist.

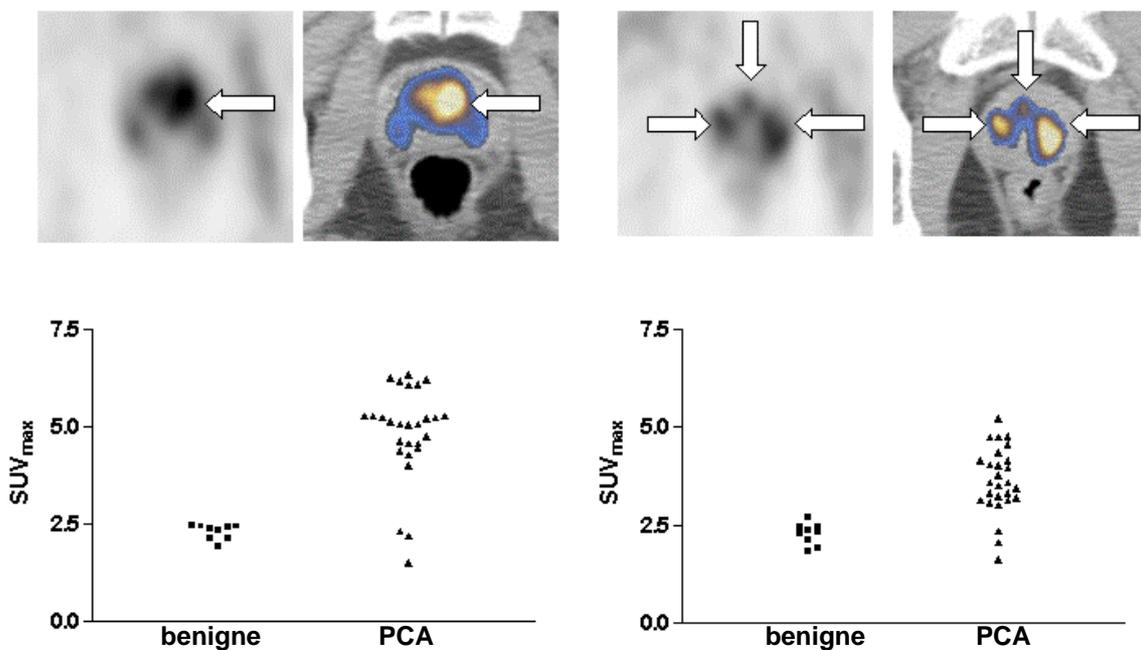


Abb. 29: Gegenüberstellung der SUV_{max} -Werte (Standardized Uptake Value) benigner und maligner Areale von 2 Patienten aus dem Kollektiv n=26 und repräsentative Positronenemissions- und Positronenemissions-/Computertomographie Schnittbilder mit der Cholin-Mehrspeicherung (weiße Pfeile) für den jeweiligen Patienten.

5. DISKUSSION

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die ^{11}C -Cholin-PET/CT-Untersuchung Tumoreareale innerhalb der Prostata detektieren kann. Für die Detektion von PCA-Arealen bei einem $\text{SUV}_{\text{max}} > 2,645$ von ^{11}C -Cholin wurde eine Genauigkeit von 84% bzw. 83% bei den hormonnaiven Patientenkollektiven ($n=26$ bzw. $n=6$) und eine Genauigkeit von 48% beim Kollektiv mit neoadjuvanter Hormontherapie ($n=9$) erzielt.

Ein erhöhter ^{11}C -Cholin- oder ^{18}F -Methylcholin-Uptake konnte auch in entzündlich veränderten bzw. Prostatitis-Arealen gefunden werden. Auch kam es in einigen Arealen mit benignen Veränderungen der Prostata (BPH) zu einem erhöhten ^{11}C -Cholinuptake, die eine Unterscheidung zu Karzinomarealen erschwerte. Ein höherer SUV-Wert korrelierte mit der Größenzunahme von malignen und benignen Prozessen, zeigte aber individuell große Abweichungen und eine Überlappung von kleineren Karzinomarealen mit größeren Arealen, in denen sich BPH und/oder entzündliche Veränderungen fanden. Es ist daher anzunehmen, dass die Mehrzahl kleiner Tumoreareale, die nur eine geringe ^{11}C -Cholin-Speicherung zeigten und solche Karzinomfoci, die innerhalb von hyperplastisch und/oder entzündlich veränderten Arealen liegen durch die PET/CT-Diagnostik nicht erfasst werden können. Solange aber größere Tumoreareale, wie in der vorliegenden Studie mit hoher Sensitivität erfasst werden spielen kleine Tumoreareale für das therapeutische Procedere eine untergeordnete Rolle.

Zytokin vermittelte Stimulation von Prostatagewebe und BPH können für einen erhöhten Cholinmetabolismus verantwortlich sein und die Unterscheidung von malignen und benignen Bereichen erschweren. Die Ergebnisse zeigen jedoch einen signifikant niedrigeren ^{11}C -Cholinuptake in Arealen mit benignem oder normalem Prostatagewebe, als in Karzinomarealen. Festzuhalten ist, dass sich in unserer Studie unabhängig vom Patientenkollektiv insgesamt niedrigere SUV-Werte fanden, als bisher in der Literatur beschrieben [20]. So fand DeJong et al. 2002 Werte für das PCA von 5,0 (range 1,3 bis 3,2). Der mittlere SUV-Wert für PCA bei den hormonnaiven Patienten lag in unserer Studie bei 3,5 (Standardabweichung $\pm 2,05$, range 0,6 bis 11,0). Gleichzeitig fanden sich aber auch leicht höhere Werte für normales Prostatagewebe mit einem Mittleren SUV von 1,63 (Standardabweichung $\pm 0,97$, range 0,0 bis 3,6), was die Trennschärfe für eine eindeutige Zuordnung einschränkte.

Die großen Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit und ohne neoadjuvanter Hormontherapie lassen vermuten, dass eine Hormontherapie vor ^{11}C -Cholin-PET/CT-Untersuchung die Aussagekraft erheblich beeinflusst und durch die hohe Zahl an falsch negativen Befunden eine verlässliche Diagnostik nicht möglich ist. Ein Versuch durch die Bestimmung des Androgenrezeptorstatus eine mögliche Erklärung für den veränderten Cholinmetabolismus in Karzinomarealen zu finden brachte keine Ergebnisse. Die immunhistologische Färbung des Androgenrezeptorstatus fand keine Unterschiede in der Dichte und Verteilung des Rezeptors. Sowohl bei Karzinomzellen, als auch bei Stroma- und Drüsenzellen waren die Ergebnisse bei hormonnaiven und hormontherapierten Patienten vergleichbar. Es ist anzunehmen, dass eine Hormontherapie den Cholinmetabolismus derart verändert, dass die Speicherung von ^{11}C -Cholin supprimiert wird und dadurch eine Detektion durch das PET/CT erschwert. So fand in unserer Studie bei den Patienten ohne Hormontherapie tendenziell ein Overstaging (31%) des T-Stadiums durch die CPC-Untersuchung statt, während bei den hormontherapierten Patienten, dies nur zu 11%, dagegen ein Understaging zu 57% stattfand. Bei den hormonnaiven Patienten wurden nur 22% einem niedrigeren T-Stadium zugeordnet.

In Übereinstimmung mit anderen Autoren fanden wir keine Beziehung zwischen ^{11}C -Cholinuptake und dem Serum PSA-Wert, der auch maßgeblich durch das Prostatavolumen bestimmt wird. Wir fanden allerdings eine Tendenz zu höheren SUV-Werten bei höherem Gleason score, die in größeren Patientenkollektiven untersucht werden sollte, in der Literatur aber auch schon erwähnt wurde. Dies bestätigt auch die geringe Korrelation von T-Stadium und SUV-Wert und legt nahe, dass eine Verbindung zwischen biologischer Tumoraktivität und hochreguliertem Cholinmetabolismus besteht.

Die routinemäßig durchgeführte Sextantenbiopsie hat aufgrund der multilokolären Wachstumscharakteristik des Prostatakarzinoms nur eine Sensitivität von 23-72%, bei einer Spezifität von 63-95%, so dass meist mehrere Biopsiesitzungen durchgeführt werden müssen, um einen Karzinomnachweis zu erbringen [8, 23, 60]. Auch in der vorliegenden Studie wurden 51% der Patienten mehrfach stanzbiopsiert. In der exakten Tumorzuordnung (T-Stadium) erzielte die Biopsie eine Genauigkeit von 16% bzw. 33% (Patienten ohne (n=32) und mit (n=9) Hormontherapie), die PET/CT-Untersuchung dagegen 47% bzw. 33% (n=32 bzw. n=9). Damit war sie nur geringfügig besser, konnte aber bei den Patientengruppen (n=32 und n=9) zu 81% bzw. 56% ein organbegrenzttes Wachstum richtig detektieren.

Eine Kapselpenetration wurde mit einer Genauigkeit von 91% bzw. 100% (n=32 bzw. n=9) festgestellt. Bei der Sensitivität und Spezifität wurden 64% bzw. 0,0% und 96% bzw. 100% erreicht. In der Beurteilung der Samenblaseninfiltration konnte eine Genauigkeit von 84% bzw. 100% (n=32; n=9), und eine Sensitivität und Spezifität von 50% bzw. 0,0% und 89% bzw. 100% erreicht werden. Für die Wahl der Therapie ist dies bedeutsam, da nach den amerikanischen Leitlinien für Brachytherapie [11,14] diese bei einem Samenblasenbefall nicht durchgeführt wird. Eine Information von therapeutischer Relevanz, die durch die Sextantenbiopsie nicht erbracht wird. Bezüglich der Sensitivität wurden Werte von 50% bzw. 0,0% erreicht (n=32; n=9). Ursächlich für diese Werte sind zum einen die geringen Patientenzahlen mit einem Samenblasenbefall, speziell im Kollektiv mit Hormontherapie, das keinen Patienten mit einem Samenblasenbefall aufwies. Daher sind die Werte für dieses Kollektiv nur unter Vorbehalt zu bewerten. Zudem handelt es sich um ein vorselektioniertes Patientenkollektiv. Im Vergleich mit anderen bildgebenden Verfahren zeigen sich durch die MRT-Untersuchung unter Verwendung der Endorektal-Spule vergleichbare Werte in der Genauigkeit und Sensitivität für die Beurteilung einer Kapsel- oder Samenblaseninfiltration, bezüglich der Spezifität war die TRUS der MRT überlegen [63, 66, 80], erzielte aber mit 78-96% vergleichbar hohe Werte wie in unserer Studie.

Die Detektion von Lymphknotenmetastasen, waren mit einer Genauigkeit von 89% bzw. 78% beim Patientenkollektiv mit (n=32) und ohne (n=9) Hormontherapie vergleichbar mit den Werten (93%), die durch de Jong et al. 2003 [19] gefunden wurden. Dies zeigt das die PET/CT-Untersuchung im präoperativen Staging nach bisheriger Datenlage klare Vorteile oder wertvolle Zusatzinformationen gegenüber anderen bildgebenden Verfahren, wie der CT oder der MRT liefern kann. Die konventionellen bildgebenden Verfahren erzielen nur eine geringe Sensitivität von 25-75%, da ein Lymphknotenbefall nicht immer mit einer Lymphknotenvergrößerung einhergeht [38, 46, 54, 77]. Immer noch ist für ein genaues Lymphknotenstaging eine invasive pelvine Lymphadenektomie notwendig, die sowohl als laparoskopische oder offene chirurgische Maßnahme eine Morbidität von 5-7% [48, 52] aufweist. Das ¹¹C-Cholin-PET/CT könnte eine aussichtsreiche Alternative zu den invasiven Methoden darstellen.

Der Vergleich mit Normogrammen (Partin-Tabellen) zeigte eine Überlegenheit der ¹¹C-Cholin-PET/CT Diagnostik bei der Beurteilung eines kapselüberschreitenden Wachstums und vergleichbare Genauigkeit bei der Beurteilung, ob ein organbegrenzt Wachstum vorliegt. Bei der Bestimmung des Samenblasen- und des Lymphknotenbefalls zeigten sich,

in Abhängigkeit einer vorangegangenen hormonellen Therapie, ebenfalls eine deutliche Überlegenheit bzw. vergleichbar hohe Genauigkeit der ^{11}C -Cholin-PET/CT Diagnostik gegenüber der Beurteilung durch Normogramme (Partin-Tabellen).

Studiendesign

Alle Daten wurden mittels eines standardisierten Auswertprotokolls gemäß den Studienbedingungen elektronisch erfasst, überprüft und nach definierten Vorgaben ausgewertet. Aufgrund der geringen Fallzahl wurde ein besonderes Augenmerk auf die deskriptive Statistik gelegt. Das Patientenkollektiv wurde für die Auswertung in einzelne Gruppen unterteilt. Es wurden möglichst große Fallzahlen angestrebt, dadurch finden sich in der einheitlichen präoperativen-Statistik zwei Hauptgruppen von Patienten mit und ohne vorangegangene Hormontherapie. In der postoperativen-Statistik wurden die Patienten ohne vorangegangene Hormontherapie aufgeteilt in eine Gruppe mit Routineaufarbeitung der Prostata und eine Gruppe mit Großfeldschnitten der Prostatektomie-Präparate. Zwei Patienten ohne Prostatakarzinom dienten als Vergleichsgruppe. Korrelierende Statistik ergab sich aufgrund der Fragestellung.

Bei allen 41 Patienten wurde vor der PET/CT-Untersuchung eine Stanzbiopsie durchgeführt und ein PCA stanzbiopsisch gesichert. Um falsch positive Ergebnisse zu vermeiden wäre es wünschenswert einen Mindestabstand zwischen Stanzbiopsie und bilddiagnostischem Verfahren von 4 Wochen einzuhalten. Aufgrund von Entzündungen in der Stanzregion können die Ergebnisse bis zu 6 Wochen nach Stanzbiopsie noch beeinflusst werden [82]. 7 von 41 Patienten wurden im Abstand von weniger als 4 Wochen vor der PET/CT-Untersuchung gestanzt, kein Patient wurde am Tag der PET/CT-Untersuchung gestanzt. Bei diesen 7 Patienten traten im Verlauf keine postinterventionellen, klinisch manifesten Entzündungen auf. Inwieweit unsere Ergebnisse bei diesen Patienten falsch positiv beeinflusst wurden, kann nicht abgeschätzt werden. Alle Patienten wurden innerhalb der folgenden 2 Monate nach PET/CT-Untersuchung operiert, dadurch lag ein, für die Auswertung relevantes, geringes Zeitintervall zwischen der PET/CT-Bildgebung und der histologischen Auswertung vor.

Die kurze Halbwertszeit des ^{11}C -Cholin Tracers von $t_{1/2} = 20,1$ min setzt kurze Wege und einen schnellen Transport vom Zyklotron zum Patienten voraus. Obwohl es aus technischen Gründen nicht möglich war, alle Patienten exakt zum gleichen Zeitpunkt nach Fertigstellung des Cholin zu untersuchen, wurde bei allen Patienten dieser Studie die

Untersuchung innerhalb der ersten Halbwertszeit der Präparation des ^{11}C -Cholin begonnen. Somit musste nicht mit einer die Bildgebung beeinträchtigenden Abschwächung der Radioaktivität gerechnet werden.

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. Diese Bewegungsartefakte können durch die Koregistrierung bestimmt werden. Kontrastmittelartefakte können durch die anatomische Zuordnung in der CT erkannt werden. Bei bewegungsfreien Bildern können Artefakte durch Organbewegungen (Darmkontraktionen, Zwerchfellbewegung) entstehen.

Mögliche Fehlerquellen bei der Datenerfassung ergaben sich aus technischen Gründen, zum einen unterscheiden sich die Schnittwinkel bei der pathohistologischen Aufarbeitung (senkrecht zur Prostataachse) vom Winkel der Schnittbildfassung bei der PET/CT-Untersuchung (senkrecht zur Körperachse), zum anderen kommt es postoperativ und durch die Präparatfixation zu Gewebeschrumpfung und -veränderungen.

Die als Mikroinvasives Karzinom geltende PIN (Prostatische intraepitheliale Neoplasie) wurde in dieser Studie nicht berücksichtigt. Diese pathohistologische Entität stellt noch eine Grauzone in der prätherapeutischen Diagnostik dar, daher wurden nur rein benigne (BPH, fokale Entzündung, normales Prostatagewebe) und maligne (PCA) Gewebe berücksichtigt.

Eine Studie aus dem Jahr 2005 [31] konnte zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit ein Karzinom zu finden, wenn in vorangegangenen Biopsien eine HGPIN-Läsion entdeckt wurde mit 30,6% nur gering über der Kontrollgruppe ohne PIN-Läsionen mit 26,2% lag. Sie fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen Karzinomnachweis und Alter, sowie PSA-Anstieg, keinen Zusammenhang jedoch mit dem Auftreten von PIN-Läsionen. Das Vorhandensein von PIN-Läsionen in Stanzpräparaten hat keine direkten therapeutischen Konsequenzen zur Folge, sondern stellt lediglich eine Indikation für Kontrollbiopsien dar. Gleiches gilt auch für die AAH (atypische adenomatöse Hyperplasie), deren Vorhandensein ebenfalls keine therapeutische Konsequenz nach sich zieht.

6. ZUSAMMENFASSUNG

In den vergangenen Jahren gab es mehrere Fortschritte in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms. Das für diese Studie herangezogene Raster in Verbindung mit der ROC –Analyse erlaubte eine genaue Korrelation von SUV-Wert und histopathologischem Befund. Dabei wurde sowohl die Größe berücksichtigt, als auch die Tatsache, dass in einem befundeten Areal eine einzige oder verschiedene histologische Korrelate (benigne/maligne) zu finden sind.

Die Ergebnisse zeigen eine Genauigkeit der PET/CT bei der Beurteilung organbegrenzten Wachstums von 81%, Kapselüberschreitung von 91%, Samenblasen- und Lymphknotenbefall von jeweils 84% bei 32 hormonnaiven Patienten. Beim Kollektiv mit vorangegangener Hormontherapie (n=9) zeigte sich eine Genauigkeit von 56% bzw. 100% für organbegrenztes-, bzw. kapselüberschreitendes Wachstum und von 100% für die Erkennung eines Samenblasenbefalls, und 78% Genauigkeit für die Detektion einer Lymphknotenmetastasierung. Damit liegt die Staginggenauigkeit (Accuracy) im oberen Bereich der in der Literatur veröffentlichten Ergebnisse. Aufgrund der niedrigen Patientenzahl sind diese Werte allerdings nur als Orientierung zu sehen, deren Validität durch weitere Studien belegt werden muss.

Insgesamt wurden bei 41 Patienten mit stanzbioptisch gesichertem Prostatakarzinom 1812 Areale in drei verschiedenen Kollektiven ausgewertet. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die ^{11}C -Cholin-PET/CT-Untersuchung Tumorareale innerhalb der Prostata mit hoher Genauigkeit detektieren kann. Für die Detektion von Karzinom-Arealen bei einem $\text{SUV}_{\max} > 2,645$ von ^{11}C -Cholin wurde eine Genauigkeit von 84% bzw. 83% bei den hormonnaiven Patientenkollektiven (n=26 bzw. n=6) und eine Genauigkeit von 48% beim Kollektiv mit neoadjuvanter Hormontherapie (n=9) erzielt. Je nach Patientenkollektiv (n=32, n=6, n=9) ergaben sich Sensitivitäten von 81%, 41% und 8%, eine Spezifität von 88%, 93% und 92%, ein positiver Vorhersagewert von 86%, 56% und 52% und eine negativer Vorhersagewert von 83%, 87%, 47%.

Karzinomareale konnten in hormonnaiven Patienten von solchen mit benignem Gewebe durch den ^{11}C -Cholinuptake (SUV_{\max} 2,8-3,5 \pm 1,3 bzw. 1,5-2,0 \pm 0,5) signifikant ($p < 0,001$) unterschieden werden. Bei der Patientengruppe mit Hormontherapie konnte nicht zuverlässig zwischen malignen (SUV_{\max} 1,4 \pm 0,9) und benignen (SUV_{\max} 1,3 \pm 0,6) Arealen unterschieden werden. Bei keinem Kollektiv konnte ein signifikanter Unterschied

in der Cholin-Speicherung zwischen Arealen mit BPH (Benigne Prostatahyperplasie) und fokaler Entzündung gefunden werden.

Damit zeigte sich in den untersuchten Patientenkollektiven eine deutliche Beeinflussung des ^{11}C -Cholin-uptakes durch eine Hormontherapie. Die Aussagekraft der ^{11}C -Cholin-PET/CT wurde dadurch stark eingeschränkt. Um eine mögliche Erklärung für das unterschiedliche Verhalten zu finden untersuchten wir immunhistologisch die Androgenrezeptordichte in hormonnaiven und hormontherapierten Patienten. Hier konnten wir aber keine Unterschiede in der Rezeptordichte oder deren Verteilung in Karzinom-, Stroma- oder Drüsenzellen finden.

Durch den steigenden ökonomischen Druck im Gesundheitswesen ist es wichtig, in kurzer Zeit zu einer aussagekräftigen Diagnose zu gelangen. Valide und präzise Untersuchungsergebnisse sind Voraussetzung für eine stadienadaptierte Therapie, so dass auch kostenintensive Methoden gezielt und ökonomisch eingesetzt werden können. Die ^{11}C -Cholin-PET/CT-Untersuchung kann als nicht invasive nuklearmedizinisch-radiologische diagnostische Methode im primären Setting als Einzeluntersuchung den behandelnden Fachkollegen wertvolle Hinweise für die Behandlung des Prostatakarzinoms geben. Insbesondere kann sie bei Patienten mit negativen Stanzbiopsien aber suspekten klinischen Befunden zusätzliche Informationen liefern. Die vorliegende Studie umreißt sowohl die Möglichkeiten, als auch die Grenzen dieser neuen Methode und zeigt, dass es sich um ein aussagekräftiges Verfahren handelt, welches sowohl in der Primär- als auch in der Rezidivdiagnostik eingesetzt werden kann.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Aigner F, Pallwein L, Pelzer A, Schaefer G, Bartsch G, Nedden D, Frauscher F. Value of magnetic resonance imaging in prostate cancer diagnosis. *World J Urol.* 2007; 25:351-359.
- 2 Akin O, Hricak H. Imaging of prostate cancer. *Radiol Clin North Am.* 2007; 45:207-222.
- 3 Anthonius J, Breeuwsma, Jan Pruijm, Maud M, Jongen, Albert J, Suurmeijer, Wim Vaalburg, Rien J, Nijman, Igle J, de Jong. In vivo uptake of 11C-choline does not correlate with cell proliferation in human prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005; 32:668-673.
- 4 Aus G, Abbou CC, Pacik D, Schmid HP, van Poppel H, Wolff JM, Zattoni F; European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol.* 2005; 48:546-551.
- 5 Baccala A Jr, Reuther AM, Bianco FJ Jr, Scardino PT, Kattan MW, Klein EA. Complete resection of seminal vesicles at radical prostatectomy results in substantial long-term disease-free survival: multi-institutional study of 6740 patients. *Urology.* 2007; 69:536-540.
- 6 Barry MJ. Epidemiology and natural history of benign prostatic hyperplasia. *Urol.Clin.North Am.* 1990; 17:495-507.
- 7 Beyersdorff D, Hamm B. MRI for troubleshooting detection of prostate cancer. *Rofo.* 2005; 177:788-795.
- 8 Billis A. Needle core length in sextant biopsy influences prostate cancer detection rate. *Int Braz J Urol.* 2002; 28:368-369.
- 9 Bostwick DG, Cooner WH, Denis L, Jones GW, Scardino PT, Murphy GP. The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. *Cancer.* 1992; 70:291-301.
- 10 Boyle P, Severi G, Giles GG. The epidemiology of prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 2003; 30:209-217.
- 11 Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin D. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer.* 2002; 38: 99-166.
- 11 Chatelard PP. Standards, options and recommendations for the management of prostate Cancer: Therapeutic decision criteria. *Bull Cancer.* 2002; 89:619-634.

- 12 Clary GL, Tsai CF, Guynn RW. Substrate specificity of choline kinase Arch Biochem Biophys. 1987; 254:214-221.
- 13 Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL Jr, Beard JH, Pond HS, Terry WJ, Igel TC, Kidd DD. Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. 1990. J Urol. 2002; 167:966-973.
- 14 D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Cote K, Loffredo M, Schultz D, Chen MH, Tomaszewski 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. 2002; 95:281-286.
- 15 D'Amico AV, Whittington R, Schnall M et al. The impact of the inclusion of endorectal coil magnetic resonance imaging in a multivariate analysis to predict clinically unsuspected extraprostatic cancer. Cancer. 1995; 75:2368-2372.
- 16 De Angelis G, Rittenhouse HG, Mikolajczyk SD, Blair Shamel L, Semjonow A. Twenty Years of PSA: From Prostate Antigen to Tumor Marker. Rev Urol. 2007; 9:113-123.
- 17 DeGrado TR, Coleman RE, Wang S, Baldwin SW, Orr MD, Robertson CN, Polascik TJ, Price DT. Synthesis and evaluation of ¹⁸F-labeled choline as an oncologic tracer for positron emission tomography: initial findings in prostate cancer. Cancer Res. 2001; 61:110-117.
- 18 Deloar HM, Fujiwara T, Nakamura T, Itoh M, Imai D, Miyake M, Watanuki S. Estimation of internal absorbed dose of L-methyl-¹¹C-methionine using whole-body positron emission tomography. Eur J Nucl Med. 1998; 25:629-633.
- 19 De Jong IJ, Pruijm J, Elsinga PH et al. : Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by ¹¹C-choline PET. J Nucl Med. 2003; 44:331-335.
- 20 DeJong IJ, Pruijm J, Elsinga PH, Jongen MM, Mensink HJ, Vaalburg W. Visualisation of prostate cancer with ¹¹C-choline positron emission tomography. Eur Urol. 2002; 42:18-23.
- 21 Dhom G. Epidemiologic and morphogenetic aspects of prostate cancer. Urologe A. 1991; 30:3-4.
- 22 Di Silverio F, Sciarra A, D'Eramo G, Casale P, Loreto A, Seccareccia F. Relationship among age, prostate-specific antigen, and prostate volume in men

- with lower urinary tract symptoms (LUTS) and in different groups of men with and without benign and malignant prostate diseases. *Prostate*. 1998; 36:1-7.
- 23 Djavan B, Fong YK, Ravery V, Remzi M, Horninger W, Susani M, Kreuzer S, Boccon- Gibod L, Bartsch G, Marberger M. Are repeat biopsies required in men with psa levels ≤ 4 ng/ml? A multiinstitutional prospective european study. *Eur Urol*. 2005; 47:38-44.
- 24 Emerson RE, Koch MO, Jones TD, Daggy JK, Juliar BE, Cheng L. The influence of extent of surgical margin positivity on prostate specific antigen recurrence. *J Clin Pathol*. 2005; 58:1028-1032.
- 25 Epstein JE, Cho KR, Quinn BD: Relationship of severe dysplasia to stage A (incidental) adenocarcinoma of the prostate. *Cancer*. 1990; 65:2321.
- 26 Farsad M, Schiavina R, Castellucci P, Nanni C, Corti B, Martorana G, Canini R, Grigioni W, Boschi S, Marengo M, Pettinato C, Salizzoni E, Monetti N, Franchi R, Fanti S. Detection and localisation of prostate cancer: correlation of ¹¹C-choline PET/CT with histopathologic step-section analysis. *J Nucl Med*. 2005; 46:1642-1649.
- 27 Finney RE, Nudelman E, White T, Bursten S, Klein P, Leer LL, Wang N, Waggoner D, Singer JW, Lewis RA. Pharmacological inhibition of phosphatidylcholine biosynthesis is associated with induction of phosphatidylinositol accumulation and cytolysis of neoplastic cell lines. *Cancer Res*. 2000; 60:5204-5213.
- 28 Fischer C, Schreiber A, Altwein JE. Long-term outcome of radical prostatectomy in an observation period of at least 10 years. *Aktuelle Urol*. 2005; 36:131-135.
- 29 Fütterer JJ, Engelbrecht MR, Huisman HJ, Jager GJ, Hulsbergen-van De Kaa CA, Witjes JA, Barentsz JO. Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy: experienced versus less experienced readers. *Radiology*. 2005; 237:541-549.
- 30 Glatting G, Werner C, Reske SN, Bellemann ME. ROC analysis for assessment of lesion detection performance in 3D PET: influence of reconstruction algorithms. *Med Phys*. 2003; 30:2315-2319.
- 31 Gokden N, Roehl KA, Catalona WJ, Humphrey PA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy as risk factor for detection of adenocarcinoma: current level of risk in screening population. *Urology*. 2005; 65:538-542.

- 32 Goktas S, Crawford ED. Optimal hormonal therapy for advanced prostatic carcinoma. *Sem Oncol.* 1999; 26: 162–173.
- 33 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.* 1999; 1:6.
- 34 Grönberg H. Prostate cancer epidemiology: *Lancet.* 2003; 631: 859-864.
- 35 Grubb RL 3rd, Kibel AS. Prostate cancer: screening, diagnosis and management in 2007. *Mo Med.* 2007; 104:408-413.
- 36 Hadaschik BA, Gleave ME. Therapeutic options for hormone-refractory prostate cancer in 2007. *Urol Oncol.* 2007; 25:413-419.
- 37 Haeffner EW. Studies on choline permeation through the plasma membrane and its incorporation into phosphatidyl choline of Ehrlich-Lette-ascites tumor cells in vitro. *Eur J Biochem.* 1975; 51:219-228.
- 38 Hamilton RJ, Freedland SJ. Combining prostate cancer clinical features more accurately predicts final pathologic stage than any single variable alone. *Eur Urol.* 2007; 52:1380.
- 39 Hara T, 18F-fluorocholine: a new oncologic PET tracer *J Nucl Med.* 2001; 42:1815-1817.
- 40 Hara T, Kosaka N, Kishi H. Development of 18F-fluoroethylcholine for cancer imaging with PET: synthesis, biochemistry, and prostate cancer imaging. *J Nucl Med.* 2002; 43:187-199.
- 41 Hara T, Kosaka N, Kishi H. PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. *J Nucl Med.* 1998; 39:990-995.
- 42 Hedrick L, Epstein JI: Use of ceratin 903 as an adjunct in the diagnosis of prostate carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1989;13:389.
- 43 Heijmink SW, Barentsz JO. Contrast-enhanced versus systematic transrectal ultrasound-guided prostate cancer detection: an overview of techniques and a systematic review. *Eur J Radiol.* 2007; 63:310-316.
- 44 Hirsch PJ. Current concepts in the treatment of prostate cancer. *N J Med.* 2001; 98:11.
- 45 Hoffman RM, Barry MJ, Stanford JL, Hamilton AS, Hunt WC, Collins MM. Health outcomes in older men with localized prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *Am J Med.* 2006; 119:418-425.

- 46 Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijs SJH. Pelvic adenopathy in prostatic and bladder cancer: MR imaging with a three-dimensional T1-weighted magnetization-prepared-rapid gradient-echo sequence. *Am J Roentgenol.* 1996; 167:1503–1507.
- 47 Katz-Brull R, Seger D, Rivenson-Segal D, Rushkin E, Degani H. Metabolic markers of breast cancer: enhanced choline metabolism and reduced choline-ether-phospholipid synthesis. *Cancer Res.* 2002; 62:1966-1970.
- 48 Kavoussi LR, Sosa E, Chandhoke P, Chodak G, Clayman RV, Hadley HR, Loughlin KR, Ruckle HC, Rukstalis D, Schuessler W. Complications of laparoscopic pelvic lymph node dissection. *J Urol.* 1993; 149: 322–325.
- 49 Kestin LL, Martinez AA, Stromberg JS, Edmundson GK, Gustafson GS, Brabbins DS, Chen PY, Vicini FA. Matched-pair analysis of conformal highdose-rate brachytherapy boost versus external-beam radiation therapy alone for locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:2869-2880.
- 50 Konomoto T, Naito S. Problems of the preoperative prediction of the pathological stage in prostate cancer. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2003; 30:21-25.
- 51 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.* 2000; 27:1415-1419.
- 52 Kroepfl D, Loewen H, Roggenbuck U, Musch M, Klevecka V. Disease progression and survival in patients with prostate carcinoma and positive lymph nodes after radical retropubic prostatectomy *British journal of urology Int.* 2006; 97:985-991.
- 53 Krupka RM, Deves R. The choline carrier of erythrocytes: location of the NEM-reactive thiol group in the inner gated channel. *J Membr Biol.* 1988; 101:43-47.
- 54 Lacy GL 2nd, Soderdahl DW, Hernandez J. Optimal cost-effective staging evaluations in prostate cancer. *Curr Urol Rep.* 2007; 8:190-196.
- 55 Lee F, Siders DB, Torp-Pedersen ST, Kirtscht JL, Mc Hugh TA, Mitchell AE. Prostate cancer: transrectal ultrasound and pathology comparison. A preliminary study of outer gland (peripheral and central zones) and inner gland (transition zone) cancer. *Cancer.* 1991; 67: 1132-1142.
- 56 Leibovici D, Kamat AM, Do KA, Pettaway CA, Ng CS, Evans RB, Rodriguez-Bigas M, Skipper J, Wang X, Pisters LL. Transrectal ultrasound versus magnetic

- resonance imaging for detection of rectal wall invasion by prostate cancer. *Prostate*. 2005; 62:101-104.
- 57 Liu L, Coker AL, Du XL, Cormier JN, Ford CE, Fang S. Long term survival after radical prostatectomy compared to other treatments in older men with local/regional prostate cancer. *J Surg Oncol*. 2008; ahead of print.
- 58 Ludwig G, Ohlig W, Berberich HJ, Steiger M: Quality of life under different modalities of androgen-deprivation in advanced prostate cancer. *Gyn Endocrinol*. 1999; 13: 41.
- 59 Luján Galán M, Pascual Mateo C, Rodriguez Garcia N, Chiva Robles V, Escalera Almendros C, Angulo Cuesta J, Berenguer Sánchez A. The meaning of PSA progression after radical prostatectomy. Preliminary results. *Actas Urol Esp*. 2006; 30:353-358.
- 60 Lujan M, Paez A, Santonja C, Pascual T, Fernandez I, Berenguer A, Prostate cancer detection and tumor characteristics in men with multiple biopsy sessions. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2004; 7:238-242.
- 61 Martorana G, Schiavina R, Corti B, Farsad M, Salizzoni E, Brunocilla E, Bertaccini A, Manferrari F, Castellucci P, Fanti S, Canini R, Grigioni WF, D'Errico Grigioni A. 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography for tumor localization of primary prostate cancer in comparison with 12-core biopsy. *J Urol*. 2006; 176: 954-960.
- 62 Massmann J, Funk A, Altwein J, Praetorius M. Prostate carcinoma (PC)—an organ related specific pathological neoplasm. *Radiologe*. 2003; 43:423-431.
- 63 May F, Treumann T, Dettmar P, Hartung R, Breul J. Limited value of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the staging of clinically localized prostate cancer. *British journal of urology Int*. 2001; 87:66-69.
- 64 McNeal JE. Normal and pathologic anatomy of prostate. *Urology* 1981; 17:11-16.
- 65 Mc Neal, Villers A, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA: Microcarcinoma in the prostate: its association with duct- acinar dysplasia. *Hum Pathl*. 1991; 22:644.
- 66 Mearini L, Rosi P, Zucchi A, Mearini E, Vivacqua C, Salomone U, Regi L, Porena M. Staging of prostatic carcinoma: TRUS prospective study versus endocoil MRI. *Arch Ital Urol Androl*. 2002 ;74:309-313.
- 67 Merglen A, Schmidlin F, Fioretta G, Verkooijen HM, Rapiti E, Zanetti R, Miralbell R, Bouchardy C. Short- and long-term mortality with localized prostate cancer. *Arch Intern Med*. 2007; 167:1944-1950.

- 68 Merrill RM, Stephenson RA. Trends in mortality rates in patients with prostate cancer during the era of prostate specific antigen screening. *J Urol.* 2000 ; 163:503-510.
- 69 Metz CE. ROC methodology in radiologic imaging. *Invest Radiol* 1986; 21:720-733.
- 70 Montironi R, Vela-Navarrete R, Lopez-Beltran A, Mazzucchelli R, Bono A. Update on pathology of prostate biopsies with cancer. *Eur Urol.* 2006; 49:441-447.
- 71 Mullerad M, Hricak H, Kuroiwa K, Pucar D, Chen HN, Kattan MW, Scardino PT. Comparison of endorectal magnetic resonance imaging, guided prostate biopsy and digital rectal examination in the preoperative anatomical localization of prostate cancer. *J Urol.* 2005;174:2158-2163.
- 72 Orvieto MA, Alsikafi NF, Shalhav AL, Laven BA, Steinberg GD, Zagaja GP, Brendler CB. Impact of surgical margin status on long-term cancer control after radical prostatectomy. *British journal of urology Int.* 2006; 98:1199-1203.
- 73 Park BK, Kim B, Kim CK, Lee HM, Kwon GY. Comparison of phased-array 3.0-T and endorectal 1.5-T magnetic resonance imaging in the evaluation of local staging accuracy for prostate cancer. *J Comput Assist Tomogr.* 2007; 31:534-538.
- 74 Paiss T, Gschwend JE, Maier C, Eisele M, Vogel W, Hautmann RE, Herkommer K. Prostatakarzinomvorsorge bei Männern mit familiärer Disposition. *Urologe A.* 2002; 41: 596-601.
- 75 Presti JC, Jr. Prostate cancer: assessment of risk using digital rectal examination, tumorgrade, prostate-specific antigen, and systematic biopsy. *Radiol Clin North Am.* 2000;38:49-58.
- 76 Presti JC, Jr., Hricak H, Narayan PA, Shinohara K, White S, Carroll PR. Local staging of prostatic carcinoma: comparison of transrectal sonography and endorectal MR imaging. *Am J Roentgenol.* 1996;166:103-108.
- 77 Purohit RS, Shinohara K, Meng MV, Carroll PR. Imaging clinically localized prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 2003; 30: 279-293.
- 78 Ramirez de Molina A, Rodriguez-Gonzalez A, Gutierrez R, Martinez-Pineiro L, Sanchez J, Bonilla F, Rosell R, Lacal J. Overexpression of choline kinase is a frequent feature in human tumor-derived cell lines and in lung, prostate, and colorectal human cancers. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002; 296:580-583.
- 79 Ramirez ML, Keane TE, Evans CP. Managing prostate cancer: the role of hormone therapy. *Can J Urol.* 2007; 14:10-18.

- 80 Rinnab L, Blumstein NM, Mattaghy FM, Hautmann RE, Küfer R, Hohl K, Reske SN. 11C-choline positron-emission tomography/computed tomography and transrectal ultrasonography for staging localized prostate cancer. *British journal of urology Int.* 2007; 99:1421-1426.
- 81 Roivainen A, Forsback S, Gronroos T, Lehtikainen P, Kahkonen M, Sutinen E, Minn H. Blood metabolism of methyl-11c-choline; implications for in vivo imaging with positron emission tomography. *Eur J Nucl Med.* 2000; 27:25-32.
- 82 Roivainen A, Parkkola R, Yli-Kerttula T, Lehtikainen P, Viljanen T, Mottonen T, Nuutila P, Minn H. Use of positron emission tomography with methyl-11C-choline and 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose in comparison with magnetic resonance imaging for the assessment of inflammatory proliferation of synovium. *Arthritis Rheum.* 2003; 48:3077-3084.
- 83 Ross RK, Bernstein L, Judd H, Hanisch R, Pike M, Henderson B. Serum testosterone levels in healthy young black and white men. *J Natl Cancer Inst.* 1986; 76:45-48.
- 84 Ross RK, Bernstein L, Lobo RA, Shimizu H, Stanczyk FZ, Pike MC, Henderson BE. 5- alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet.* 1992; 339 :887-889.
- 85 Roznovanu SL, Rădulescu D, Novac C, Stolnicu S. The morphologic changes induced by hormone and radiation therapy on prostate carcinoma. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2005; 109:337-342.
- 86 Sakr WA, Wheeler TH, Blute M, Bodo M, Calle-Rodrigue R, Henson DE, Mostofi FK, Seiffert J, Wojino K, Zincke H. Staging and reporting of prostate cancer. Sampling of the radical prostatectomy specimen. *Cancer.* 1996; 78: 366-368.
- 87 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.* 2003; 54: 238-247.
- 88 Scher B, Seitz M, Albinger W, Tiling R, Scherr M, Becker HC, Souvatzoglou M, Gildehaus FJ, Wester HJ, Dresel S. Value of 11C-choline PET and PET/CT in patients with suspected prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007; 34:45-53.
- 89 Stamey TA, Donaldson AN, Yemoto CE, McNeal JE, Sözen S, Gill. Histological and clinical findings in 896 consecutive prostates treated only with radical

- retropubic prostatectomy: epidemiologic significance of annual changes. *J Urol.* 1998; 160:2412-2417.
- 90 Sonpavde G, Chi KN, Powles T, Sweeney CJ, Hanhn N, Hutson TE, Galsky MD, Berry WR, Kadmon D. Neoadjuvant therapy followed by prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Cancer.* 2007; 110:2628-2639.
- 91 St Sauver JL, Jacobson DJ, McGree, Girman CJ, Lieber MM, Jacobsoen SJ. Longitudinal association between prostatitis and development of benign prostatic hyperplasia. *Urology.* 2008; 71:475-479.
- 92 Sutinen E, Nurmi M, Roivainen A, Varpula M, Tolvanen T, Lehtikainen P, Minn H. Kinetics of (11)C-choline uptake in prostate cancer: a PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004; 31:317-324.
- 93 Tewari A, Raman JD, Chang P, Rao S, Divine G, Menon M. Long-term survival probability in men with clinically localized prostate cancer treated either conservatively or with definitive treatment (radiotherapy or radical prostatectomy). *Urology.* 2006; 68:1268-1274.
- 94 Touijer K, Kuroiwa K, Eastham JA, Vickers A, Reuter VE, Scardino PT, Guillonneau B. Risk-adjusted analysis of positive surgical margins following laparoscopic and retropubic radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2007; 52:1090-1096.
- 95 Voges GE, McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Morphologic analysis of surgical margins with positive findings in prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate. *Cancer.* 1992; 69:520-526.
- 96 Whitmore WF Jr.. Proceedings: The natural history of prostatic cancer. *Cancer.* 1973; 32:1104-1112.
- 97 Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, John EM, Gallagher RP, Howe GR, Burch JD, Hankin J, Dreon DM, West DW, et al. Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst.* 1995; 87:652-661.
- 98 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.* 2003; 330:57-83.
- 99 Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, Shamliyan TA, Taylor BC, Kane RL. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med.* 2008; 148:435-448.

- 100 Wirth S, Froschermaier S, Manseck A. Die Rolle des PSA in der Diagnostik und des Prostatakarzinoms. In Hinkelbein W; Miller K; Wiegel T(Hrsg.): Prostatakarzinom, Urologische und strahlentherapeutische Aspekte : Springer Verlag Berlin Heidelberg. 1999 Kapitel 3.2 S.106.
- 101 Yin M, Bastacky S, Chandran U, Becich MJ, Dhir R. Prevalence of incidental prostate cancer in the general population: a study of healthy organ donors. J Urol. 2008; 179:892-895.

8. ANHANG

8.1. TNM Klassifikation des Adenokarzinoms der Prostata (UICC 2002)

- 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

8.2. Differenzierungsgrad

Tabelle 24 : Übersicht über die Histologischen Klassifizierungen nach Gleason Score und Grading

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

8.3. R-Status

Tabelle 25: Übersicht über den R-Status

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

8.4. Patienteninformation

Untersuchung zur Bedeutung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET/CT) mit ^{11}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}C -Cholin wird für Sie individuell im radiopharmazeutischen Labor der Abteilung für Nuklearmedizin hergestellt. Da eine allgemeine Arzneimittelzulassung nicht vorliegt, wird ^{11}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}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:

¹¹C-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 ¹¹C-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)

8.5. 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:.....

8.6. Einwilligungserklärung

Untersuchung zur Bedeutung der Positronen-Emissions- Tomographie/Computertomographie (PET/CT) mit ¹¹C-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)

8.7. Ethische Voraussetzungen

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 vom 14.03.2003 endgültig befürwortet. Die Anwendung des C-11-markierten Cholins erfolgte ausschließlich im Rahmen der Umgangsgenehmigungen Nr. L/12/88 und Nr.L/714/88 nach §3 der Strahlenschutzverordnung (Strsch) vom Gewerbeaufsichtsamt Tübingen. Dieser Ethikantrag war notwendig, da aufgrund der nicht öffentlichen Bewertung von PET durch den Ausschuß der Ärzte und Krankenkassen PET in Deutschland keine Leistung der gesetzlichen Krankenkassen darstellt. PET/CT als innovatives nuklearmedizinisch-radiologisches Bildgebungsverfahren wird in Deutschland derzeit nur in ausgewählten Zentren, unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, durchgeführt. Die nuklearmedizinische Abteilung der Universität Ulm ist derzeit eine der wenigen Abteilungen in Europa, die bei Patienten mit Prostatakarzinom eine ^{11}C -Cholin-PET/CT-Untersuchung durchführen.

8.8. Aufklärung über Risiken und Nebenwirkungen

Aufklärung über Risiken und Nebenwirkungen des applizierten Radiotracers

Jeder Patient wurde darauf hingewiesen, dass die Substanz ^{11}C -Cholin, die intravenös gegeben wird, für den Patienten individuell im radiopharmazeutischen Labor der Abteilung Nuklearmedizin hergestellt wird. Hierbei handelt es sich nicht um ein Fertigarzneimittel, sondern um ein individuell für den Patienten hergestelltes Arzneimittel. Die Herstellung von ^{11}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. Allergische Reaktionen oder pharmakologische Wirkungen sind von dem Radiotracer Cholin nicht zu erwarten, da es sich um eine körpereigene Substanz handelt und von dem radioaktiven Stoff außerdem nur Spurenmengen (im Bereich von Picogramm) als minimaler Bruchteil der normalen Konzentration (20 mg –100 mg) im Blut appliziert werden. Die Untersuchung muß nach >12-stündiger Nahrungskarenz durchgeführt werden, Cholin-haltige Medikamente müssen abgesetzt werden.

Aufklärung über die Nebenwirkungen und Risiken des applizierten Kontrastmittels

Nebenwirkungen und Risiken der für die Untersuchung zu legenden, notwendigen großlumigen Braunüle betreffen die venöse Punktion (Hämatombildung). Eine Aufklärung mit einem standardisierten Aufklärungsblatt (Anhang VII.5) ist rechtlich vorgeschrieben.

Routinemäßig ist die Gabe eines nicht-ionischen Kontrastmittels (Substanz Ultravist 300®) im Rahmen der CT-Untersuchung mittels computergesteuerter, adaptierter Bolustechnik vorgesehen. 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 treten schwere allergische Reaktionen mit Schleimhautschwellung im Kehlkopf, Herz- und Kreislaufversagen, Atemstörungen und Krämpfen auf, 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. einer Überfunktion der Schilddrüse kommen. Eine medikamentöse Behandlung kann dann notwendig werden.

8.9. Aufklärung über die Strahlenexposition

Strahlenexposition vom PET

Die effektive Strahlenexposition ist maßgeblich durch die Halbwertszeit des Positronenstrahlers C-11 bedingt und damit der Aminosäure C-11-Methionin vergleichbar, für welche Daten zur Strahlenexposition vorliegen [18]. Sie beträgt demnach 0,005 mSv/MBq bzw.

5,2 mSv pro Applikation. Sie entspricht damit einer typischen routinemäßig durchgeführten nuklearmedizinischen Untersuchung, wie z.B. der Skelettszintigraphie (740 MBq, 5,5 mSv).

Strahlenexposition vom PET/CT

Die PET/CT-Untersuchung als solche geht mit einer Strahlenexposition von 23.5 mSv einher. Dieser Wert ermittelt sich aus der ansonsten in der Routine-Diagnostik durchgeführten CT-Ganzkörper Untersuchung, wobei sich der Untersuchungsabschnitt vom Hals bis einschließlich in die Leistenregion erstreckt. Die technischen Untersuchungsparameter (140 kV, 160 mAS, 4-Zeilen Spiral-CT) entsprechen der medizinischen Standarduntersuchung.

8.10. 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 in der Gantry mit der CT-Untersuchung, 5-10 Minuten post injectionem des Radiopharmakons. Zwischen der Applikation des Radiopharmakons und dem Untersuchungsbeginn wurde der Patient angehalten, zu miktionieren. Nach Festlegung des zu spannenden Untersuchungsbereiches erfolgte die Gabe des nicht-ionischen Kontrastmittels (Ultravist 300, Firma Schering) maschinell (Envision CT 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-sekündigen 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 kranial 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 freigegeben (Smart-prep-Technik).

Um Atmungsartefakte und Koregistrierungsfehler zu vermeiden, wurde die Thoraxsequenz in breath-hold-Technik durchgeführt. Nach Durchführung des Spiral-CT Scans erfolgt die PET-Aufnahme in nahezu identischen Schnittebenen mit vergleichbaren Schichtdicken.

Anschließend erfolgt der PET-Scan in 6-7 Bettpositionen bei einer jeweiligen Akquisitionszeit von 3,3 Minuten/Bettpositionen. Der komplette PET-Scan dauerte ca. 23 Minuten. Während der gesamten Untersuchungszeit wurde der Patient durch ein bleihaltiges Glasfenster beobachtet; 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 anwesend, um bei eventuellen Komplikationen (z.B. Kontrastmittelzwischenfall) sofortige ärztliche Hilfe zu leisten.

Jede ^{11}C -Cholin PET/CT-Untersuchung wurde nach einem festgelegten Untersuchungsprotokoll durchgeführt und nach feststehenden Kriterien ausgewertet, sowie dokumentiert. Nach Beendigung der ambulanten, ca. 30 minütigen ^{11}C -Cholin-PET/CT-Untersuchung wurde dem Patienten nach einer Wartezeit von ca. 15 Minuten ein vorläufiger Befundbericht und die Dokumentation seiner Untersuchung auf einem elektronischen Medium (CD) mitgegeben. Die behandelnden urologischen Kollegen erarbeiteten in Abhängigkeit der Befundes und, wenn möglich unter Einbeziehung der strahlentherapeutischen und diagnostischen Kollegen unter Zugrundelegung der urologischen Richtlinien die für den Patienten bestmögliche Therapie. Letzen Endes allerdings oblag es dem Patienten selber über den weiteren Therapieverlauf zu entscheiden.

8.11. Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

1. Definitive Primärtherapie nach histologisch gesichertem PCA
2. Primärtherapie in Form einer RPX bei hormonnaiven Patienten
3. Primäre neoadjuvante Hormontherapie mit nachfolgender RPX
4. Patienten mit Blasenkarzinom und operativer Primärtherapie (Prostatovesikulektomie) als Kontrollgruppe
5. Erfolgte prätherapeutische ^{11}C -Cholin-PET/CT-Untersuchung
6. Erfolgte pathohistologische Aufarbeitung und Befundung des Prostatektomie-Präparates und deren Verfügbarkeit

Ausschlusskriterien

1. Fehlende Einverständniserklärung des Patienten
2. Technische Unzulänglichkeiten (Abbildungsartefakte durch Implantate)

3. Patientenbedingte Abbildungsartefakte (Bewegungsartefakte, Klaustrophobie)
4. Verschlechterung des Allgemeinzustandes zwischen Injektion und Untersuchungsbeginn (Bsp. Kontrastmittelallergie) und möglichen internistischen Komplikationen
5. Allgemeine, schwere Stoffwechselkrankheiten (Diabetes mellitus Typ I und II, Fredericksen-Hyperlipidämien Typ I-V, dekompensierte Niereninsuffizienz), sowie psychiatrisch und neurologisch morbide Patienten
6. Patienten mit klinisch symptomatischer Prostatitis und/oder Cystitis
7. Unvollständige pathohistologische Schnittpräparate zur Reevaluierung im Rahmen dieser Studie
8. Nicht mehr rekonstruierbare bzw. nicht standardisiert zugeschnittene histopathologische Schnittpräparate

8.12. Erfasste Variablen

Patientendaten

- Geburtsdatum
- Zeitpunkt der Erstdiagnose
- Alter des Patienten zum Zeitpunkt der PET/CT-Untersuchung

Urologische Daten

- PSA bei Erstdiagnose
- PSA vor ¹¹C-Cholin-PET/CT-Untersuchung
- Befund der digital rektalen Untersuchung
- Befund der transrektalen Ultraschalluntersuchung
- Uroflow-Messung
- Datum und Art der operativen Therapie
- Hormontherapie

Nuklearmedizinisch-Radiologische Daten

- MRT- und CT-Befund, soweit vorhanden
- Skelettszintigraphie
- Datum der ¹¹C-Cholin-PET/CT-Untersuchung mit TNM-Staging

Tumorspezifische Daten

- Datum und Art der Stanze
- Histologischer Befund der Stanz-Biopsie mit Staging, Grading und Gleason
- Histologischer Befund postoperativ mit TNM-Staging, R-Status und Anzahl entnommener Lymphknoten

Studienspezifische Daten

- SUV-Werte (mean und max) jedes untersuchten Areals entsprechend der für diese Studie getroffenen Rastereinteilung (siehe II.7 Abb.9)
- Histologie jedes untersuchten Areals entsprechend der für diese Studie getroffenen Rastereinteilung und histologischen Zuordnung (siehe II.7 Abb.9 und Tab.3)

8.13. Radiochemische Synthese ^{11}C -Cholin

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

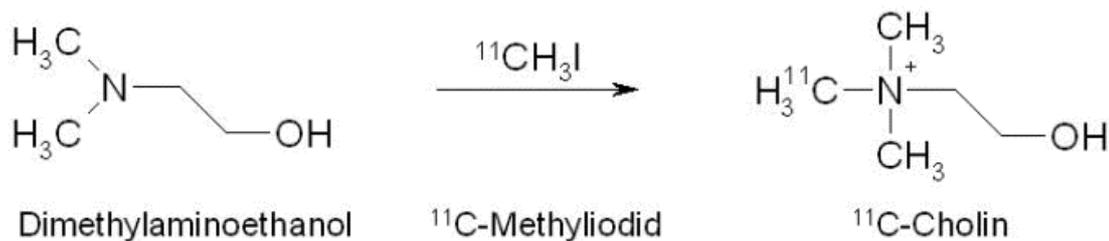


Abb. 30: Reaktionsschema der ^{11}C -Cholin-Synthese

Das im Target gebildete ^{11}C - 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}C - CO_2 wieder entfernt und reagiert mit Wasserstoff an einem Nickel-Katalysator zu ^{11}C - CH_4 . Dieses wird über eine Iodsäule geleitet, dabei zu ^{11}C - CH_3I umgesetzt und dann auf Porapak N getrappt, um nicht umgesetztes ^{11}C - CH_4 abzutrennen. Durch Ausheizen des Porapak N im Helium-Strom wird das ^{11}C - CH_3I schließlich in das Synthesemodul geleitet. ^{11}C - CH_3I wird im Reaktor 2, der 400 μl DMAE enthält, bei -10°C

aufgefangen. Die vollautomatische Synthese von ^{11}C -Cholin wird in Gang gesetzt. Dann wird das Reaktionsgemisch 5 min auf 135°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°C abgekühlt und das ^{11}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}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. Es 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.

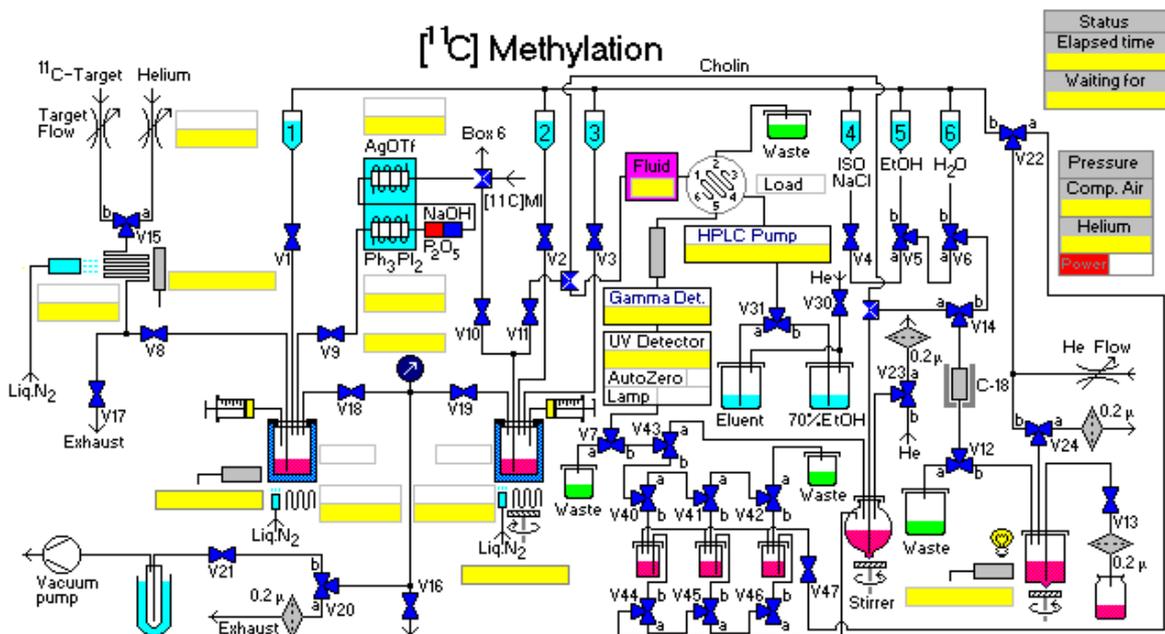


Abb. 31: Synthesemodul für ^{11}C -Cholin

9. DANKSAGUNG

Ich möchte meinem Betreuer, Herrn Dr. Norbert-Manfred Blumstein herzlich für die langwährende Zusammenarbeit danken, während der er mir stets mit Geduld und Rat zur Seite stand. Außerdem danke ich ihm auch für die angenehme freundschaftliche Zeit, die wir während der Arbeit an diesem Thema und darüber hinaus verbracht haben.

Ebenfalls danke ich Herrn Dr. Sven Perner für seinen Einsatz und die freundschaftliche Zusammenarbeit an diesem Thema.

Ganz besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. Gerhard Glatting für seine professionelle Unterstützung bei der Auswertung.

Auch möchte ich noch Herrn Dr. Rainer Küfer für seine Hilfe bei der Datenbeschaffung danken.

Mein außerordentlicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Sven Norbert Reske, der mir die Möglichkeit gab, diese Arbeit in seiner Abteilung zu beginnen und zu vollenden.

10. LEBENSLAUF

Persönliche Daten

Name: Finsterbusch
Vorname: Frank Max Josef
Geburtstag: 26.05.1979
Geburtsort: Schorndorf
Staatsangehörigkeit: deutsch

Praktika

02/2006 – 01/2007 Praktisches Jahr
1.Tertial Radiologie an der Universitätsklinik Ulm
2.Tertial Innere Medizin an der Universitätsklinik Ulm
3.Tertial Chirurgie am Tongji-Hospital,
der Tongji-Universität Shanghai, China

08/2005 – 09/2005 5 Wochen Famulatur im Rahmen eines Studienprogramms
des DAAD an der Tongji-Universität Shanghai, China

09/2004 – 10/2004 4 Wochen Famulatur in der Abteilung Nuklearmedizin der
Universitätsklinik Ulm

03/2004 – 03/2004 3 Wochen Famulatur in der Herzchirurgie der
Universitätsklinik Ulm

09/2003 – 10/2003 4 Wochen Famulatur in der Notfallambulanz der
Universitätsklinik Ulm

04/2000 – 06/2000 Krankenpflegedienst an der Universitätsklinik Charité
der Humboldt-Universität Berlin

Studium

07/2007	Staatsexamen
4/2003 – 04/2007	Klinischer Abschnitt an der medizinischen Fakultät der Universität Ulm
03/2003	Physikum
10/2000 – 04/2003	Vorklinischer Abschnitt an der medizinischen Fakultät der Universität Rostock

Ausbildung

10/1999 – 02/2000	Ausbildung zum Rettungssanitäter beim Deutschen Roten Kreuz
-------------------	--

Zivildienst

09/1989 – 09/1999	Zentral-OP der Kopfklinik der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
-------------------	--

Schulbildung

1989 – 1998	Abitur am Max-Planck-Gymnasium Schorndorf
1985 – 1989	Atrium-Grundschule Urbach