

**Universität Ulm**  
**Klinik für Urologie und Kinderurologie**  
**Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. R. Hautmann**

**Stellenwert der  $^{11}\text{C}$ -Cholin-PET/CT  
in der onkologischen Nachsorge  
bei Patienten mit Prostatakarzinom  
nach erfolgter Primärtherapie**

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

**vorgelegt von**  
**Michaela Schoch**  
**aus Heilbronn**  
**2009**

**Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin**

**1. Berichterstatter: PD Dr. Ludwig Rinnab**

**2. Berichterstatter: Prof. Dr. Ralph Luthardt**

**Tag der Promotion: 24.06.2010**

**„Gib nicht auf.“**

**Spruchwort**

**Gisela Solms-Wildenfels**

*Meiner Oma*

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>ii</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1. Epidemiologie des Prostatakarzinoms.....	1
1.2. Tumorspezifische Merkmale.....	1
1.3. Formen der Primärtherapie.....	3
1.4. Tumorverhalten nach der Primärtherapie.....	7
1.5. Therapiemöglichkeiten nach durchgeführter Primärtherapie und erneut angestiegenem Prostataspezifischen Antigen (PSA)-Blutserumwert.....	11
1.6. Neue bilddiagnostische Methoden bei Rezidivverdacht.....	13
1.7. Problemstellung der Studie.....	16
<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>18</b>
2.1. Allgemeine Vorbemerkungen.....	18
2.2. Studienbeschreibung.....	18
2.3. Ethische Voraussetzungen.....	22
2.4. Patientenrekrutierung.....	26
2.5. Auswerteparameter.....	28
2.6. Kurzer Abriss der Positronen-Emissions-Tomographie/ Computertomographie (PET/CT)-Technologie.....	30
2.7. Auswertung.....	32
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>35</b>
3.1. Allgemeines.....	35
3.2. Auswertekriterien.....	35
3.3. PET/CT-Befunde.....	70
<b>4. Diskussion</b> .....	<b>101</b>
4.1. Diskussion der Methode.....	101
4.2. Diskussion der Ergebnisse.....	104
<b>5. Zusammenfassung</b> .....	<b>120</b>
<b>6. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>122</b>
<b>7. Anhang</b> .....	<b>131</b>
<b>8. Danksagung</b> .....	<b>146</b>
<b>9. Lebenslauf</b> .....	<b>147</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

AB	Androgenblockade
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
C	Kohlenstoff
<sup>11</sup> C	radioaktiv markierter Kohlenstoff
Ca	Karzinom
CH	Chemotherapie
CPC	Cholin-Positronen-Emissions- Tomographie/ Computertomographie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
3D	dreidimensional
DMAE	Dimethylaminoethanol
DRU	Digitale rektale Untersuchung
EAU	European Association of Urology (Europäische Gesellschaft für Urologie)
EBRT	External Beam Radiation Therapy
ED	Erstdiagnose
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
FEC	Fluorethylcholin
FDG	Fluor-Desoxyglukose
5-/10-JÜR	Fünf-/Zehnjahresüberlebensrate
G	Grading
Gl.	Gleason-Score
GKS	Ganzkörperskelettszintigraphie
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormon
HIFU	High-Intensity-Focused-Ultrasound
Ir	Iridium
J	Jod
HAT	Hormonentzugstherapie
i.v.	intravenös
KM	Kontrastmittel
kV	Kilo-Volt

LA	Lymphadenektomie
LK	Lymphknoten
LKM	Lymphknotenmetastase
LR	Lokalrezidiv
mAs	Milli-Ampere-Sekunde
Mbq	Mega-Bequerel
Max.	Maximum
Met.	Metastase
Min.	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
mSv	Milli-Sievert
ng/ml	Nanogramm/Milliliter
ng/dl	Nanogramm/Deziliter
Nr.	Nummer
o.B.	ohne Befund
OP	Operation
os	ossär, Knochenmetastase
PD	Palladium
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie/ Computertomographie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSAV	PSA-velocity
RöV	Röntgenverordnung
ROI	region of interest
RPP	Radikale perineale Prostatektomie
RRP	Radikale retropubische Prostatektomie
RPX/RPE	Radikale Prostatovesikulektomie
RT	Radiotherapie
SM	Skelettmetastase
StrlschV	Strahlenschutzverordnung
SUV	Standardized-Uptake-Value
TNM	Tumor Nodus Metastase
TRUS	Transrektaler Ultraschall
UICC	International Union contre cancer

US	Ultraschall
V.a.	Verdacht auf
VZ	Verdopplungszeit
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
ZNS	Zentrales Nervensystem

# 1. Einleitung

## 1.1. Epidemiologie des Prostatakarzinoms

In der Häufigkeit der urologischen Tumoren liegt das Prostatakarzinom (PCA) auf Platz eins und gilt zudem ab dem 80. Lebensjahr als die häufigste tumorbedingte Todesursache überhaupt. In der Krebsweltstatistik zählen knapp 10 % aller Tumorarten bei Männern zu den PCAs [7].

In Deutschland werden 40600 Prostatakrebsfälle pro Jahr diagnostiziert [13]. Im Vergleich zwischen Nordamerika und Asien (mit 137 Neoplasien pro 100000 pro Jahr) lag Asien mit maximal neun Prostatakrebsfällen pro 100000 pro Jahr deutlich darunter [35]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt in der siebten bis achten Lebensdekade. Es kann darüber hinaus ein drastischer Anstieg von 20/100000 Neuerkrankungen bei den 55-jährigen auf 500/100000 bei den 85-jährigen verzeichnet werden. Bei Patienten vor dem 40. Lebensjahr wird ein solcher Tumor praktisch nie beobachtet und stellt somit eine Rarität dar [25]. Bei einer Anzahl von jährlich 230110 Neuerkrankungen im Jahr 2004 in Deutschland wurde ein Durchschnittsalter von 72-74 Jahren registriert. Die Sterberate liegt bei 295000, womit das PCA die zweithäufigste Todesursache darstellt [74].

Seit Ende der 80er Jahre steigt die Inzidenz der Prostatakarzinome stetig an, allerdings erhöht sich die Sterberate nur gering. Dies ist unter anderem auf eine längere Lebenserwartung zurückzuführen.

## 1.2. Tumorspezifische Merkmale

### 1.2.1. Histologie

Die häufigste Tumorform aller epithelialen Karzinome gehört zum Typ der sogenannten gewöhnlichen Adenokarzinome, welche sich weiter in uniform oder pluriform differenzieren lassen. Bei den uniformen Karzinomen gibt es weitere Subtypen: glandulär, kribriform und trabekulär. In der Regel sind kleine Karzinome hochdifferenziert und uniform aufgebaut. Im Gegensatz dazu stellen sich große Tumoren als pluriform mit niedrigdifferenzierten Abschnitten dar [45].

Obwohl Prostatamalignome in 98 % der Fälle epithelialen Ursprungs sind, kommen auch ungewöhnliche Tumore wie das Rhabdomyosarkom, Leiomyosarkom, Stromasarkom als nicht-epitheliale Tumore oder das neuroendokrine Karzinom vor [10]. Darüber hinaus sind weiterhin erwähnenswert sekundäre Tumore, welche ihren Ursprung in der Blasenschleimhaut haben und in die Prostata infiltrieren.

### **1.2.2. Tumorklassifikation und Stadieneinteilung bei Prostatatumoren**

Adenokarzinome zeigen große Variabilität in Struktur und Zytologie und dementsprechend auch unterschiedliches biologisches Verhalten. Um die Differenzierungs- und Infiltrationsgrade zu erfassen, sind mindestens 30 verschiedene Gradingssysteme bekannt. Die bekanntesten und am häufigsten angewandten Gradingssysteme sind wahlweise das Gradingssystem der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) oder das der Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology empfohlene Gleason-System.

#### **1.2.2.1. Das Gradingssystem der world health organization (WHO)**

Die von Mostofi 1975 für das Prostatakarzinom (PCA) getroffene Einteilung in verschiedene Tumorgrade basiert auf den bereits von Broders 1926 beschriebenen grundlegenden Erkenntnissen. Die Richtlinien der WHO (World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation) entsprechen denjenigen der UICC (Union International contre cancer 2002). Hierbei erfolgt die rein klinische Stadieneinteilung des PCA mit Hilfe des TNM-Systems, wobei T für die Tumorausdehnung, N für den Lymphknotenbefall (Nodus) und M für die Fernmetastasierung steht (UICC 2002) [63].

Diese Klassifikation ist dem Anhang beigelegt (Tabelle Nr. 37).

### **1.2.2.2. Gleason-Grading und Gleason-Score**

Die Einteilung nach Gleason basiert rein auf der Beurteilung der Drüsenmorphologie bei relativ geringer Vergrößerung. Die zytologischen Eigenschaften der Zellen (Kerngröße und -form) wird nicht beurteilt. Der Drüsenarchitektur wird ein Wert von eins (sehr gut differenziert) bis fünf (entdifferenziert, keine Drüsenmuster erkennbar) zugeteilt. Der vorherrschende Drüsentyp und der zweithäufigste Drüsentyp wird beurteilt, daraus wird die Gleason-Summe gebildet. Diese kann theoretisch 2 (1+1) bis 10 (5+5) betragen [33].

Je höher dieser sogenannte Gleason-Score ist, umso größer ist die Abweichung von der ursprünglichen drüsigen Struktur. Dieser Gleason-Score ist das überwiegend benutzte Gradingssystem in Nordamerika. Mittlerweile hat sich der Gleason-Score auch in Deutschland durchgesetzt und die pathologische Beurteilung erfolgt in der Regel sowohl nach dem WHO (World Health Organization)-System als auch nach dem Gleason-Grading.

Beide Systeme sind im Anhang aufgelistet (Tabellen Nr. 37 und Nr. 38).

## **1.3. Formen der Primärtherapie**

### **1.3.1. Operative Intervention**

Die Therapie der Wahl des organbegrenzten Prostatakarzinoms (PCA) ist bei einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren die radikale Prostatektomie, da durch die Entfernung des tumortragenden Organes die besten Heilungschancen gegeben sind.

Am weitesten verbreitet ist der retropubische Zugang (radikale retropubische Prostatektomie=RRP), gefolgt von der ursprünglichen Variante, der radikalen perinealen Prostatektomie (RPP). Zunehmendes Interesse hat in letzter Zeit auch die laparoskopische Prostatektomie erfahren. Auf diese Operationstechniken wird im folgenden näher eingegangen.

### **1.3.1.1. Radikale Retropubische Prostatektomie (RRP)**

Ein eindeutiger Vorteil hinsichtlich der Tumorkontrolle für diesen Zugang lässt sich aus der Literatur nicht ableiten. Allerdings ergibt sich bei dieser Operationsmethode die Möglichkeit der gleichzeitigen pelvinen Lymphadenektomie (LA) und die Chance auf eine Schonung der Nervi erigentes ist eher gegeben.

### **1.3.1.2. Radikale perineale Prostatektomie (RPP)**

Hinsichtlich der Wahl dieser Operationstechnik scheint sich der Vorteil zu ergeben, dass die Morbidität bei der RPP-Operationsmethode in Anbetracht der postoperativen Rekonvaleszenz und dem intraoperativen Blutverlust geringer ist [31].

### **1.3.1.3. Laparoskopische Prostatektomie**

Besonders bemerkenswert bei dieser Operationsmethode ist die geringe Morbidität in geübten Händen und der kurze Krankenhausaufenthalt der Patienten. Die erste laparoskopische radikale Prostatektomie wurde 1992 beschrieben [81]. Mittlerweile sind erhebliche Fortschritte gemacht worden [36], [71].

Der endgültige Stellenwert dieser Technik muss aber noch festgelegt werden, da die Radikalität dieses Eingriffes bei fortgeschrittenen Tumorstadien (insbesondere bei breiter Anwendung dieser Technik) und die Ergebnisse der Nervenschonung noch nicht ausreichend geklärt sind.

## **1.3.2. Radiotherapie des Prostatakarzinoms**

Ein weiterer kurativer Therapieansatz beim Prostatakarzinom ist neben einer operativen Intervention eine strahlentherapeutische Behandlung. Die strahlentherapeutische Option kann als interstitielle permanente Brachytherapie (Jod<sup>125</sup>/Palladium<sup>103</sup>-Seeds bzw. eine High-Dose-Rate-Iridium<sup>192</sup>-Brachytherapie) oder als perkutane dreidimensionale (3D) konformale Strahlentherapie durchgeführt werden.

### **1.3.2.1. Interstitielle permanente Brachytherapie (BT)**

Diese Therapieoption hat sich im Verlauf der letzten Jahre in den USA und in weiten Teilen Europas durchgesetzt, so dass diese Behandlungsform auch in die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) Eingang gefunden hat [4],[5],[59],[97].

Hierbei unterscheidet man zwischen einer dauerhaften (Low-Dose-Rate-Brachytherapie = LDR-BT) und einer temporären (High-Dose-Rate-Brachytherapie = HDR-BT) Implantation von Radionukliden.

Die LDR-Brachytherapie mit Seeds wird als Monotherapie durchgeführt und ist nur bei Patienten mit lokal begrenzten Tumorstadien T1 - T2a, prätherapeutischen Prostataspezifisches Antigen (PSA)-Werten < 10 ng/ml und einem Gleason-Score < 7 indiziert (= Niedrig-Risiko-Gruppe).

Für die Gruppe mit mittlerem Risiko (T2b oder T2c, prätherapeutischen PSA-Werten von 10-20 ng/ml und einem Gleason-Wert = 7) stehen die externe Strahlentherapie und die Brachytherapie zur Auswahl.

Die HDR-Brachytherapie wird mit einer perkutanen Radiotherapie kombiniert und ist auch bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Stadien (bis T3b), prätherapeutischen PSA-Werten > 10 ng/ml und einem Gleason-Score > 7 möglich (= Hohes-Risiko-Gruppe) [57].

### **1.3.2.2. Perkutane dreidimensionale konformale Strahlentherapie**

Diese Therapieoption wird in frühen und damit potentiell heilbaren Tumorstadien eingesetzt, entweder als alleinige primäre lokale oder lokoregionäre perkutane Strahlentherapie oder in Kombination mit operativen Verfahren.

Voraussetzung für eine erfolgreiche, nebenwirkungsarme Behandlung mit einer geringen Rate von Spätfolgen ist die moderne Strahlentherapie mit einer dreidimensionalen Bestrahlungsplanung und einer Konformationsstrahlenbehandlung. Grundlage für die Bestrahlungsplanung ist immer eine Computertomographie oder eine Kernspintomographie des kleinen Beckens mit deren Hilfe die exakte Größe und Lage der Prostata bestimmt werden kann. Durch die anatomischen Verhältnisse anhand der computertomographischen Schnitte kann die Bestrahlung so gewählt werden, dass 95 % der Bestrahlungsenergie nur die Prostata betreffen und die Nachbarorgane praktisch nicht beeinflusst werden.

### **1.3.3. Androgenblockade**

Das Wachstum der Prostata ist hormonabhängig. Da auch das Prostatakarzinom ein hormonempfindlicher Tumor ist und durch Testosteron zum Wachstum angeregt sowie durch Blockade oder Entzug des Testosterons verkleinert oder im Wachstum gestoppt wird, ist ein weiterer Therapieansatz die Androgenblockade (AB) beziehungsweise die Hormonentzugstherapie (HT).

Man unterscheidet zwischen zentraler und peripherer Hormonentzugstherapie. Unter zentraler HT versteht man Medikamente, die direkt auf die Hypophyse wirken und somit die Bildung von Testosteron verhindern. Dahingegen werden bei einer peripheren HT die Androgenrezeptoren blockiert und somit die Androgenproduktion verhindert.

Sowohl bei primär lokalisierten Prostatakarzinomen als auch bei fortgeschrittenerem Tumorwachstum besteht die Option, die Patienten mit einer Hormonentzugstherapie zu behandeln. Abhängig von dem Tumorstadium und der Patientenentscheidung wird die antihormonelle Therapie unterschiedlich eingesetzt. Während der Wert der neoadjuvanten Hormonentzugstherapie bei Patienten mit niedrigem Risiko derzeit nicht belegt ist, wird bei Patienten mit mittlerem Risiko, insbesondere bei größeren Prostatavolumina, die neoadjuvante und adjuvante Kurzzeithormonentzugstherapie in Kombination mit konformaler High-Dose-Rate-Brachytherapie verwendet [51].

Allerdings kann auch aus individuellen persönlichen Gründen (Alter, Komorbidität, Patientenwunsch) ein solcher palliativer Therapieansatz gewählt werden. Bei Nachweis von lokal fortgeschrittenen Tumoren stellt entsprechend der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) die primäre antihormonelle Deprivation die Therapie der Wahl dar [6].

### **1.3.4. Antihormonelle Therapie**

Eine andere Alternative stellt die Triple-Therapie nach Leibowitz dar. Darunter versteht man eine Kombinationstherapie eines Gonadotropin-Releasing Hormon (GnRH)-Analogons mit einem Antiandrogen und dem Reduktase-Inhibitor Finasterid. Diese Behandlungsmethode bewirkt bei 95% der Patienten stabile Prostataspezifisches Antigen (PSA)-Werte nach initialem PSA-Abfall [55].

### **1.3.5. High-Intensity-Focused-Ultrasound**

Bei dieser Therapieform erfolgt die Zerstörung von Prostatagewebe durch High-Intensity-Focused-Ultrasound (HIFU), gesteuert durch einen transrektalen Ultraschall (US). Das Resultat ist eine Gewebsnekrose, welche vom Körper abgebaut oder abgestoßen wird.

### **1.3.6. Kryotherapie**

Hierbei werden bis zu acht spezielle Sonden (Kryosonden) transperineal in die Prostata eingebracht. Ein spezieller Katheter schützt die Harnröhre. Die Vereisung der Prostata auf  $-195^{\circ}$  C erfolgt unter transrektaler Ultraschallkontrolle. Anschließend wird die Prostata wieder erwärmt. In der Regel werden zwei Gefrier-Tau-Zyklen appliziert. Danach wird das nekrotische Gewebe vom Körper abgestoßen.

### **1.3.7. Hyperthermie**

Unter diesem Therapieansatz versteht man eine Wärmebehandlung der Krebszellen. Dabei geht man von der Erkenntnis aus, dass Tumorgewebe besonders hitzeempfindlich ist. Im Temperaturbereich von etwa 400 bis 420 Grad Celsius kommt es zu einer Schädigung der Zellmembrane. Zusätzlich erzeugen bestimmte Proteine Veränderungen an der Zellwand. Man nimmt an, dass das körpereigene Immunsystem so die Krebszellen besser erkennen und bekämpfen kann. Da die Krebszellen unter Hitzeentwicklung auch empfindlicher auf Strahlen wirken, wurden auch verschiedene kombinierte Hyperthermie-Strahlen-Therapien entwickelt.

## **1.4. Tumorverhalten nach der Primärtherapie**

### **1.4.1. Allgemeines**

Nach erfolgter Primärtherapie, sei sie systemischer Natur, operativ oder strahlentherapeutisch, kann es in Abhängigkeit gewisser Risikofaktoren zu einer Tumorprogression, also zu einem Wiederauftreten des Tumors kommen. Bei den meisten Patienten tritt die Tumorprogression bis zu 10 Jahre nach der

Primärtherapie auf. Der Tumorfortschritt zeigt sich dann entweder als Lokalrezidiv, in den regionären Lymphknoten oder systemisch in Form von Fernmetastasen. Hierbei wird die Mehrzahl der Metastasenbildung in Knochen bei primärer Metastasierung angegeben.

Als zweithäufigste Lokalisation gelten die juxtaregionären Lymphknoten, gefolgt von Metastasen in Lunge oder Pleura, Lebermetastasen und Metastasen im Zentralen Nervensystem (ZNS) [41].

#### **1.4.2. Prostataspezifisches Antigen-Bestimmung**

Bei der Blutuntersuchung wird eine Substanz, das Prostataspezifische Antigen (PSA), bestimmt, das eine Glykoprotein-Serin-Protease darstellt, die in den Drüsenzellen der Prostata produziert wird und bei der Verflüssigung der Samenflüssigkeit hilft. Diese Protease findet sich in hohen Konzentrationen im Seminalplasma (bis zu 3 ng/ml) und konnte 1979 erstmals isoliert werden [94]. Seit 1986 besteht in der klinischen Routine die Möglichkeit den Serum-PSA-Wert zu bestimmen [17], so dass der PSA-Wert eine zentrale Rolle in der Diagnosestellung und Verlaufskontrolle des Prostatakarzinoms (PCA) spielt. Der PSA-Nadir ist definitionsgemäß der nach einer durchgeführten Therapie niedrigste PSA-Serumwert [18], [58], [86], [91] und wird als Parameter zum Effektivitätsnachweis herangezogen. Er ist abhängig von der Art der durchgeführten Therapie. Nach operativer Intervention muss der präoperativ erhöhte PSA-Wert [79] unter der Nachweisgrenze von 0,1 ng/ml sein [102]. In Abhängigkeit der erfolgten Primärtherapie (in kurativer Intention) werden unterschiedliche PSA-Werte für den Behandlungserfolg definiert (High-Intensity-Focused-Ultrasound, Kryotherapie, External Beam Radioation Therapy, Brachytherapie [42], [84] ). Bei ansteigenden PSA-Werten aus dem Nadir ist von einem Tumorfortschreiten auszugehen. Die Lokalisation des Tumorprogresses ist jedoch gerade bei niedrigen PSA-Werten schwierig. Da bildmorphologisch eine Zuordnung für ein unilokuläres oder systemisches Tumorgeschehen oft nicht möglich ist, versuchte man -um die Aussagekraft des PSA-Wertes weiter zu erhöhen- PSA-velocity und die PSA-Verdopplungszeit zu berücksichtigen.

#### 1.4.2.1. Prostataspezifisches Antigen-velocity (PSAV)

Da die Prostataspezifisches Antigen- (PSA) Werte direkt mit dem Volumen des Prostataepithels korrelieren, kann die Wachstumsgeschwindigkeit von benignem und malignem Prostatagewebe durch serielle Messung des PSA-Verlaufes abgeschätzt werden. Ein Anstieg von mehr als 0,75 ng/ml pro Jahr weist auf ein Prostatakarzinom hin. Einschränkend ist allerdings zu sagen, dass die Werte bei mehrfacher Bestimmung derselben Serumprobe schwanken und dass bei Verwendung unterschiedlicher Analyseverfahren Abweichungen beobachtet werden, die über dem oben angegebenen Wert liegen. Bei Bestimmung der PSAV ist daher zu fordern, dass mindestens drei Werte im Verlauf eines Jahres vorliegen, die aus demselben Labor mit demselben Analyseverfahren stammen.

#### 1.4.2.2. Prostataspezifisches Antigen-Verdopplungszeit (PSA-VZ)

Ein für die Prognose des Prostatakarzinoms wichtiger Faktor ist die PSA-Verdopplungszeit (PSA-VZ) [77]. Sie berechnet sich wie folgt:

$$\text{PSA-VZ} = \frac{t \cdot \lg 2}{(\lg(\text{ePSA}) - \lg(\text{aPSA}))}$$

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

#### 1.4.3. Die digitale rektale Untersuchung (DRU)

Das Abtasten der Prostata (DRU) erfolgt durch den Urologen, der den Zeigefinger in den Enddarm einführt und die Prostata bezüglich ihrer Größe, ihrer Abgrenzbarkeit, ihrer Oberflächenbeschaffenheit, nach Größe, Form und Lage einer Induration innerhalb der Prostata, Verschieblichkeit der Rektumschleimhaut und ihrer Konsistenz beurteilen kann.

Bei strahlentherapeutisch vorbehandelten Patienten (perkutane externe Radiotherapie, interstitielle Brachytherapie, sowie bei Patienten, die eine High-Intensity-Focused-Ultrasound-Therapie oder Kryotherapie als Primärtherapie erhalten haben), ist die Beurteilung bezüglich eines Lokalrezidives schwierig. Bei radikal operierten Patienten sollte ein leeres Prostatabett vorliegen.

Die DRU mit einer Sensitivität von 50 % und einer Spezifität von 81 % ist nur im Falle der rektumnahen Lokalrezidive aussagekräftig, die meisten Rezidivsituationen sind jedoch im Bereich der Anastomosenregion und im Samenblasenbereich, die sich der DRU entziehen [24].

#### **1.4.4. Die transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS)**

Die Ultraschalluntersuchung der Prostata (TRUS) erfolgt ähnlich wie das Abtasten über den Enddarm. Zur Sonographie wird eine dünne, in ihrer Größe dem tastenden Zeigefinger ähnlichen Ultraschallsonde im biplanaren oder multiplanaren Verfahren in den Enddarm eingeführt. Echoarme Läsionen werden mit Malignität assoziiert.

Der transrektale Ultraschall weist zwar gegenüber der digital rektalen Untersuchung höhere Sensitivitäten (75%) und Spezifitäten (83%) auf [22], ist jedoch als bildmorphologische Untersuchung nicht valide genug benigne von malignen Prozessen intraprostatisch nachzuweisen [1], [53].

#### **1.4.5. Biopsie**

Wenn entweder durch den Tastbefund oder den Ultraschall die Verdachtsdiagnose auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms (PCA) bzw. Lokalrezidives besteht, ist eine Gewebeprobeentnahme (Biopsie) zur Sicherung der pathologischen Diagnose notwendig. Als allgemein akzeptiertes Verfahren kann heute die Sextantenbiopsie angesehen werden.

Bei der systematischen Sextantenbiopsie ist von einer Sensitivität von etwa 60 % bei der Erstbiopsie auszugehen [90]. Bei einer negativen Stanzbiopsie und gleichzeitig erhöhtem PSA-Wert und dem klinischen Verdacht auf ein PCA, muss die Stanzbiopsie wiederholt werden, gegebenenfalls mit einer erhöhten Anzahl von Stanzzyllindern. Die Ergebnisse einer europäischen Screening-Studie zeigten, dass vor allem nur kleine Tumoren durch die erste Biopsie nicht getroffen werden [78]. Biopsieserien erbrachten das Ergebnis, dass in einer Früherkennungspopulation nach der ersten Biopsie mit einer Findungsrate von 22% gerechnet werden kann; in einer Zweitbiopsie werden immerhin noch 10 % ,

nach der dritten Biopsie fünf % beziehungsweise nach der vierten Biopsie circa vier % der Prostatakarzinome entdeckt [26].

#### **1.4.6. Problematik des Rezidivverdachtes**

Ein klinischer Verdacht auf eine wiederkehrende Tumormanifestation kann an erster Stelle durch den ansteigenden Prostataspezifisches Antigen (PSA)-Blutserumwert geäußert werden, wenn sich postoperativ alles ohne Befund darstellte. Hier wäre in erster Linie zu klären, ob nach der radikalen Prostatektomie ein Tumorrezidiv oder nach einer Radiatio noch aktives Tumorgewebe vorliegt. Des weiteren müssen lymphogene Metastasen oder ossäre Filiae als Grund für das ansteigende Prostataspezifische Antigen ausgeschlossen werden [96].

Um zwischen einer lokalen oder systemischen Tumormanifestation unterscheiden zu können, werden der PSA-Verlauf und die Prognose des Primärtumors herangezogen (Grading, Samenblaseninfiltration, Lymphknotenmetastasen).

Ein lokales Fortschreiten erlaubt eine second-line Behandlung mittels eines kurativen Therapieregimes (Radiotherapie nach einer radikalen Prostatektomie, Salvage-surgery, Kryotherapie, High-Intensity-Focused-Ultrasound nach einer Radiotherapie).

Im Falle eines systemischen Tumorprogresses ist allerdings ein palliatives Therapiemanagement angezeigt (Androgenblockade, Chemotherapie, Behandlung mit Bisphosphonaten).

Vor der Entscheidung, welcher Behandlungsweg eingeschlagen werden soll, ist eine Betrachtung der persönlichen Situation des Patienten (co-morbidity, Lebenserwartung, individuelle Vorstellungen und Wünsche) sowie eine Risiko-Nutzen-Abschätzung vor Behandlungsbeginn unerlässlich [96].

### **1.5. Therapiemöglichkeiten nach durchgeführter Primärtherapie und erneut angestiegenem Prostataspezifischem Antigen-Serumwert**

#### **1.5.1. Allgemein**

Obwohl bei immer mehr Männern ein lokal begrenztes, potenziell kurables Prostatakarzinom (PCA) diagnostiziert und behandelt wird, weisen doch zwischen

27% und 53% der Patienten nach zehn Jahren einen messbaren Prostataspezifisches Antigen-Blutserumwert auf [44], [69], [101].

### **1.5.2. Bei Nachweis eines isolierten Lokalrezidives**

Ein ansteigender Prostataspezifisches Antigen (PSA) Blutserumwert ist häufig das erste Zeichen für ein Lokalrezidiv (LR) nach bereits erfolgter radikaler Prostatektomie.

Eine Studie von Stephenson et al. konnte zeigen, dass 85 % der Patienten, welche nach Auftreten eines Lokalrezidivs sehr frühzeitig mit einer Strahlentherapie behandelt wurden (PSA-Anstieg im Blutserum kleiner und gleich 0,5 ng/ml), nach sechs Jahren krankheitsfrei überlebten [87].

In einer anderen Arbeit sprechen die Daten ebenfalls für eine Strahlentherapie nach Auftreten eines Lokalrezidives. Eine Arbeitsgruppe um Bottke et al. konnte belegen, dass 40-50 % der Patienten mit einer Strahlentherapie als nachfolgende Behandlungsmaßnahme einen stabilen PSA-Serumwert aufwiesen.

Voraussetzung hierfür war allerdings, dass der PSA-Serumwert vor Beginn der Strahlenbehandlung nicht >2 ng/ml betrug, da ansonsten verstärkt mit bereits aufgetretenen Fernmetastasen zu rechnen war [12].

### **1.5.3. Bei Nachweis von lokoregionären Lymphknoten**

Bei einem geringen oder mäßigen Anstieg des Prostataspezifischen Antigens (PSA) ist eine Differenzierung zwischen einem Lokalrezidiv oder einer lymphogenen Metastasierung als Ursache bisher nicht sicher möglich [68]. Bei gesichertem isoliertem Lokalrezidiv oder singulärer Lymphknotenmetastase lässt sich allerdings ein kurativer Therapieansatz ableiten [17].

### **1.5.4. Bei Nachweis von Fernmetastasen**

Bei 15-60 % aller Karzinompatienten [8] kommt es zum Vorliegen von Knochenmetastasen. Neben den Lungen und der Leber bilden die Skelettmetastasen die häufigste Metastasenlokalisation einer malignen Grunderkrankung, zumeist in der Wirbelsäule [15].

Nach einer Studie von Oesterling et al. [61] liegen bei einem Prostataspezifischen Antigen (PSA) Blutserumwert  $<20$  ng/dl in 0,8 % der untersuchten Patientenfälle Knochenmetastasen vor. Bei einem PSA-Blutserumwert  $>50$  ng/dl konnten in 50% des gesamten erfassten Patientenkollektivs bereits Fernmetastasen der Ausdehnung M1b diagnostiziert werden.

Beim Vorliegen einer disseminierten Fernmetastasierung, sei es visceral, lymphogen oder ossär, verbleibt nur ein palliatives Therapieregime als weitere Behandlungsoption [17].

## **1.6. Neue bilddiagnostische Methoden bei Rezidivverdacht**

### **1.6.1. Transrektaler Ultraschall (TRUS)**

Die Spezifität dieser Methode ist wie bereits unter Punkt 1.4.4. beschrieben eher als gering einzustufen. [66], [22].

### **1.6.2. Multislice-Computertomographie**

Durch den geringen Weichteilkontrast und konsekutiv eingeschränkter Differenzierungsmöglichkeit zwischen tumorös und nicht tumorös verändertem Prostatagewebe ist die Computertomographie (CT) zur Detektion von lokalen Rezidiven weniger von Bedeutung. Diese Tatsache belegt unter anderem eine Gruppe um Kramer et al. Von 22 Patienten mit gesicherten Lokalrezidiven wurden im CT lediglich acht detektiert, bei neun Patienten konnte kein Rezidiv nachgewiesen werden und bei den verbleibenden fünf Patienten konnte man im CT nicht zwischen einer Vernarbung und einem Lokalrezidiv differenzieren. Diese Zahlen verdeutlichen die geringe Sensitivität von CT-Untersuchungen in der Rezidivdiagnostik [49].

Für ein Lymphknoten-Screening ist eine CT-Untersuchung, auch mit den neueren 4-16 Zeilen-Systemen, nicht indiziert. Der Grund hierfür ist, dass die Computertomographie nur die rein visuelle Beschreibung von Lymphknotenvergrößerungen ( $> 1$ cm-1,5 cm) oder atypisch gruppierter kleiner Lymphknoten als mögliche pathologische Hinweiszeichen erlaubt, jedoch die spezifische Bewertung malignomverdächtiger Lymphknoten nicht ermöglicht.

Kleine Tumorzellnester in Lymphknoten unter 1 cm, die kurativ angegangen werden können, kann die Computertomographie derzeit nicht detektieren.

Bei der Untersuchung von Fernmetastasen kann diese Untersuchungsmethode ein ausgedehntes Tumorwachstum im Sinne einer eindeutigen Organüberschreitung diagnostizieren, ist jedoch zur sicheren Detektion eines T3a/b-Stadiums nicht die Untersuchung der Wahl [98].

### **1.6.3. Magnetresonanztomographie**

Die Magnetresonanztomographie (MRT) als Detektor für Lokalrezidive ist für Patienten, die sich einer Hormon- und/oder Strahlentherapie unterzogen haben, nicht unproblematisch. Eine lange Androgenblockade und die Radiatio führen zu histologischen Veränderungen. Einzig eine Größenabnahme der Prostata wäre darstellbar. Im MRT zeigt sich ein Signalabfall der zentralen sowie peripheren Drüsenanteile, welcher eine Differenzierung von persistierendem Tumorgewebe und fibrotisch verändertem Drüsengewebe nicht zulässt

Zu erwähnen allerdings ist, dass sich das Signalverhalten höher als jenes von Narben- oder Muskelgewebe darstellt, somit wäre allein eine Detektion von Asymmetrien im Seitenvergleich möglich. Man kann aber nicht zwischen aktivem Tumorgewebe und Resttumor unterscheiden. Daher ist die MRT-Diagnostik des Rezidives noch von limitiertem Wert [20], [80], [85]. Inwieweit neue ultraschnelle Sequenzen und innovative Hochfeld-MRT Geräte mit hohen Feldstärken (7,5 Tesla) zur besseren Spezifität beitragen ist noch unklar.

### **1.6.4. Positronen-Emissions-Tomographie**

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Bildgebung, welche in der Lage ist Stoffwechselaktivitäten aufzuzeigen, stellt einen viel versprechenden Ansatz dar eine sensitivere diagnostische Maßnahme zu entwickeln.

Als Radiotracer kommen hier Fluordesoxyglukose (FDG), Cholin und Acetat zum Einsatz. Während sich FDG als wenig aussagekräftig erwies [48], zeigen Acetat und Cholin deutlich stärkere Mehranreicherungen im Tumorgewebe [37], [38], [46], [47], [65]. Da die PET-Bildgebung jedoch auflösungsbedingte Mängel in der anatomischen Beurteilbarkeit aufweist, besteht weiterhin der Bedarf einer sensitiveren Methode [3], [93].

Durch die Kombinationsuntersuchung  $^{11}\text{C}$ -Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT) könnte dieser Nachteil ausgeglichen werden, da sie die funktionelle Bildgebung der Positronen-Emissions-Tomographie mit der anatomisch präzisen Bildgebung der Computertomographie verbindet.

#### **1.6.5. Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT)**

Insgesamt sind Sensitivität und Spezifität der konventionellen Diagnostik als unbefriedigend zu beurteilen. Im Rahmen der Rezidivdiagnostik ist es oft unmöglich das biochemische Rezidiv zu erfassen, da dem klinisch fassbaren Rezidiv das biochemische Rezidiv oft Monate bis Jahre vorausgeht. Weiterhin ist eine Differenzierung zwischen einem Lokalrezidiv oder einer lymphogenen Metastasierung als Ursache für einen mäßigen Anstieg des Prostataspezifischen Antigens (PSA) bisher nur eingeschränkt 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 distantem Lymphknotenbefall.

Mit Hilfe des unter Punkt 1.6.4. erwähnten Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Scanners, einem ringförmigen Detektor, werden Schnittbilder des Körpers angefertigt, die mit einem Computer berechnet werden. Im Unterschied zur Computertomographie kommt die Strahlung aus dem Inneren des Körpers. Es können Herde bis unter 2 cm Durchmesser erkannt werden. Die Auflösung ist damit vergleichbar mit der Computertomographie (CT) und der Kernspintomographie (Magnetresonanztomographie).

Die Lage der Schnitte bei der Aufnahme ist beliebig. Dabei werden Serienschnitte (meist mit 7mm Schichtdicke) angefertigt, aus denen auch dreidimensionale Bilder berechnet werden können. Überlagert man die PET-Bilder mit den CT-Bildern (PET/CT), können die Stellen, an denen eine Tracer-Anreicherung stattgefunden hat, besser lokalisiert werden.

Durch die kombinierte PET/CT-Untersuchung konnte gezeigt werden, dass durch die hochauflösende Technik eventuell die Detektionsrate selbst kleinster Tumorkläsionen erhöht werden kann.

Als Radiotracer kommen ebenfalls Fluordesoxyglukose (FDG), Cholin und Acetat zum Einsatz. Ein Vorteil von  $^{11}\text{C}$ -Cholin ist der bekannte Anreicherungsmechanismus. Das Gerüst der Zellmembranen besteht aus Phospholipidlayern, deren größter Bestandteil Phosphatidylcholin ist. Die Zellmembranen werden in der gleichen Rate wie die Zellen selbst verdoppelt. Da Tumorzellen besonders schnell wachsen, ist der Cholinumsatz dementsprechend erhöht - die Cholin- und Phosphatidylcholinlevels sind im Tumorgewebe höher als in gesundem Gewebe. Der Cholinmetabolismus entspricht direkt der Zellmembransynthese, die de novo Synthese von Cholin ist in Tumorzellen unwesentlich. Auf der Tatsache basierend, dass die Anreicherung von Cholin und Fluorcholin exakt die Verdopplungsrate von Tumorzellen repräsentieren, stellt Cholin einen sicheren Tracer in der Tumordiagnostik dar.

$^{11}\text{C}$ -Cholin kann zur Primärtumordiagnostik, Lokalrezidivdiagnostik bei steigenden PSA-Blutserumwerten und zur Fernmetastasendiagnostik (paraaortale Lymphknoten, Skelett) besonders erfolgreich eingesetzt werden, da auch kleine Lokalrezidive beziehungsweise Lymphknoten oder Skelettmetastasen (SM) durch  $^{11}\text{C}$ -Cholin präzise nachgewiesen und durch kontrastmittelverstärktes Spiral-CT genau lokalisiert werden können [3], [19], [40], [52], [67], [82], [92].

Die  $^{11}\text{C}$ -Cholin-PET/CT-Untersuchung ist eine für den Patienten zeitsparende, für den Auswerter eine im Vergleich zu den anderen diagnostischen Methoden nicht zeitbelastende diagnostische Maßnahme, die den Lymphknotenstatus mit einer bisher nicht erreichten Spezifität (93%) detektiert [22]. Zudem erfasst diese Untersuchungsmethode nicht nur den regionären Lymphabstrom, sondern auch die Lymphabstromgebiete der zweiten und dritten Ordnung, so dass eine Risikostratifikation gemäß Leibel et al. [54] möglich ist.

### **1.7. Problemstellung der Studie**

Bei den meisten Prostatakarzinompatienten, die sich einer Primärtherapie unterzogen hatten, wird in den ersten 10 Jahren nach der Ersttherapie ein Tumorprogress diagnostiziert.

Verschiedene Untersuchungsmethoden wie beispielsweise die Bestimmung des Prostataspezifischen Antigen (PSA) -Wertes im Blutserum, die digitale rektale Untersuchung oder der transrektale Ultraschall sind per se nicht dazu geeignet,

sowohl ein Lokalrezidiv als auch einen Lymphknotenbefall und/oder eine Fernmetastasierung zu diagnostizieren.

So kann die Frage nach pathologischen Lymphknoten mit den Schnittbildverfahren Computertomographie und Magnetresonanztomographie nicht hinreichend geklärt werden, da die Spezifität gerade bei Lymphknoten ab einer Größe von unter 1,5 cm stark absinkt.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Stellenwert der <sup>11</sup>Cholin-PET/CT-Diagnostik bei Patienten mit histologisch gesichertem Prostatakarzinom nach erfolgreicher Primärtherapie.

Diese neuartige Ganzkörper-Bildgebungsmethode soll primär aufzeigen, ob und ab welchem PSA-Wert im Blutserum diese Untersuchung einzusetzen ist.

Darüber hinaus soll geklärt werden, ob mittels der <sup>11</sup>Cholin-PET/CT-Diagnostik Lokalrezidive, pathologische Lymphknoten im regionären Lymphabstromgebiet oder viszerale und ossäre Fernmetastasen aufgedeckt werden können beziehungsweise unter welchen Voraussetzungen ein Tumorprogress festgestellt werden kann.

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Allgemeine Vorbemerkungen

Mit den bisherigen diagnostischen Maßnahmen ist eine präzise, frühzeitige und zugleich sichere Differenzierung zwischen einem Lokalrezidiv und einer lymphogenen Metastasierung als Ursache für den Anstieg des Prostataspezifischen Antigens (PSA) im Blutserum derzeit nicht möglich. Die klinische Fragestellung ist jedoch von bedeutender Relevanz, da sich bei der Befundkonstellation eines isolierten Lokalrezidives (LR) oder von singulären Lymphknoten (LK) im regionären Lymphabstromgebiet kurative Therapieabsätze ableiten lassen.

Die vorliegende Abhandlung befasst sich mit der frühzeitigen Detektion von Tumorzellgewebe bei Patienten mit Anstieg des PSA-Blutserumwertes nach erfolgter Primärtherapie.

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

### 2.2. Studienbeschreibung

#### 2.2.1. Studienziel

Die Arbeit wurde als eine Quer- und Längsschnittsstudie in den Kliniken für Nuklearmedizin, Urologie und Strahlentherapie an der Universität Ulm konzipiert und war für die Messungen mit dem Radiotracer  $^{11}\text{C}$ -Cholin bei Patienten mit Prostatakarzinom (PCA) angelegt. Bei Patienten nach Primärtherapie und steigendem Prostataspezifischen Antigen (PSA) im Blutserumwert wurde zumindest eine Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT)-Untersuchung durchgeführt. Im Rahmen der onkologischen Nachsorge (Nachbeobachtungszeit) wurden bei den untersuchten Patienten die therapeutischen Konsequenzen

ausgewertet und die Patienten zum Studienende hin telefonisch kontaktiert (Kriterium der Längsschnittstudie). Die Patientenbetreuung fand entweder von den Strahlentherapeuten oder von den jeweils behandelnden Urologen statt.

Die vorliegende Studie soll nun die Frage klären, ob und unter welchen Bedingungen Patienten mit einer primär erfolgreichen Therapie von einer  $^{11}\text{C}$ -Cholin-PET/CT profitieren. Des Weiteren soll der Frage nachgegangen werden, ob die  $^{11}\text{C}$ -Cholin-PET/CT als nicht-invasive Untersuchungsmodalität in der Rezidivdiagnostik des PCAs nach erfolgter Primärtherapie als Selektionsdiagnostikum für eine risikostratifizierte, individualisierte Therapieoptimierung beitragen kann.

### **2.2.2. Studiendesign**

Nachdem in der Literatur nur spärliche Angaben über die Indikationsgebiete der Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT)-Diagnostik in der onkologischen Nachsorge vorzufinden sind, wurde unten stehendes Studiendesign konzipiert (Abbildung 1).

Insgesamt wurden im Zeitraum vom 01.04.2002 bis 01.04.2006 1174 Patienten in der Abteilung für Nuklearmedizin an der Universität Ulm untersucht. Nach Überprüfung der allgemeinen Einschluss- und Ausschlusskriterien (nähere Erläuterung unter Punkt 2.4.2.) konnten 322 Patienten ermittelt werden, deren Daten in diese Studie einfließen.

Alle 322 Patienten wurden nach erfolgter Primärtherapie und ansteigendem Prostataspezifischen Antigen (PSA) im Blutserum mit einer PET/CT-Diagnostik untersucht. Dieses Patientenkontingent wurde entweder von der Urologie und von der Strahlentherapie im Hause oder von den regional oder überregional urologisch tätigen Fachärzten aufgrund eines erneut ansteigenden PSA-Serumwertes im Blut in die nuklearmedizinische Klinik zur Durchführung einer PET/CT-Diagnostik eingewiesen. Nach Abschluss des Reststaging wurden die Patienten entweder im zertifizierten Tumorboard im Hause vorgestellt oder nach Absprache mit dem Patienten wieder dem jeweils behandelnden auswärtigen Urologen für die weitere

onkologische Nachsorge zugewiesen.

Neben der Erfassung der allgemeinen Patientenangaben, tumorbezogenen Daten und Datenerhebung zur PET/CT-Untersuchung erfolgte eine gruppenspezifische Auswertung.

Bei den Patienten des ersten Patientenkollektivs (hormonnaive Patienten) flossen in die Gruppe I diejenigen Patienten mit ein, bei welchen eine operative Intervention als primäre Therapiemaßnahme durchgeführt worden war (n=193).

Auf die Gruppe II des ersten Patientenkollektivs entfielen die Patienten (n=25), welche sich in der Primärtherapie einer Bestrahlungstherapie unterzogen hatten, entweder in Form einer externen perkutanen Strahlentherapie (n=16) oder einer Brachytherapie (n=9).

Das zweite Patientenkollektiv umfasst diejenigen Patienten, welche unter einer Androgenblockade standen (n=104). In die Subgruppe III des zweiten Kollektivs entfielen die Patienten mit einer Androgenblockade bis zum Zeitpunkt der PET/CT-Untersuchung (n=28). Die Subgruppe IV analysiert die Patienten mit einer Androgenblockade zum Zeitpunkt des PET/CT und über das PET/CT hinaus (n=76).

Die Patienten wurden alle zum Studienende (01.04.2006) hin telefonisch kontaktiert und der individuelle onkologische Verlauf ermittelt. Patienten mit steigendem PSA-Serumwert im Blut wurden in ihrem onkologischen Verlauf untersucht.

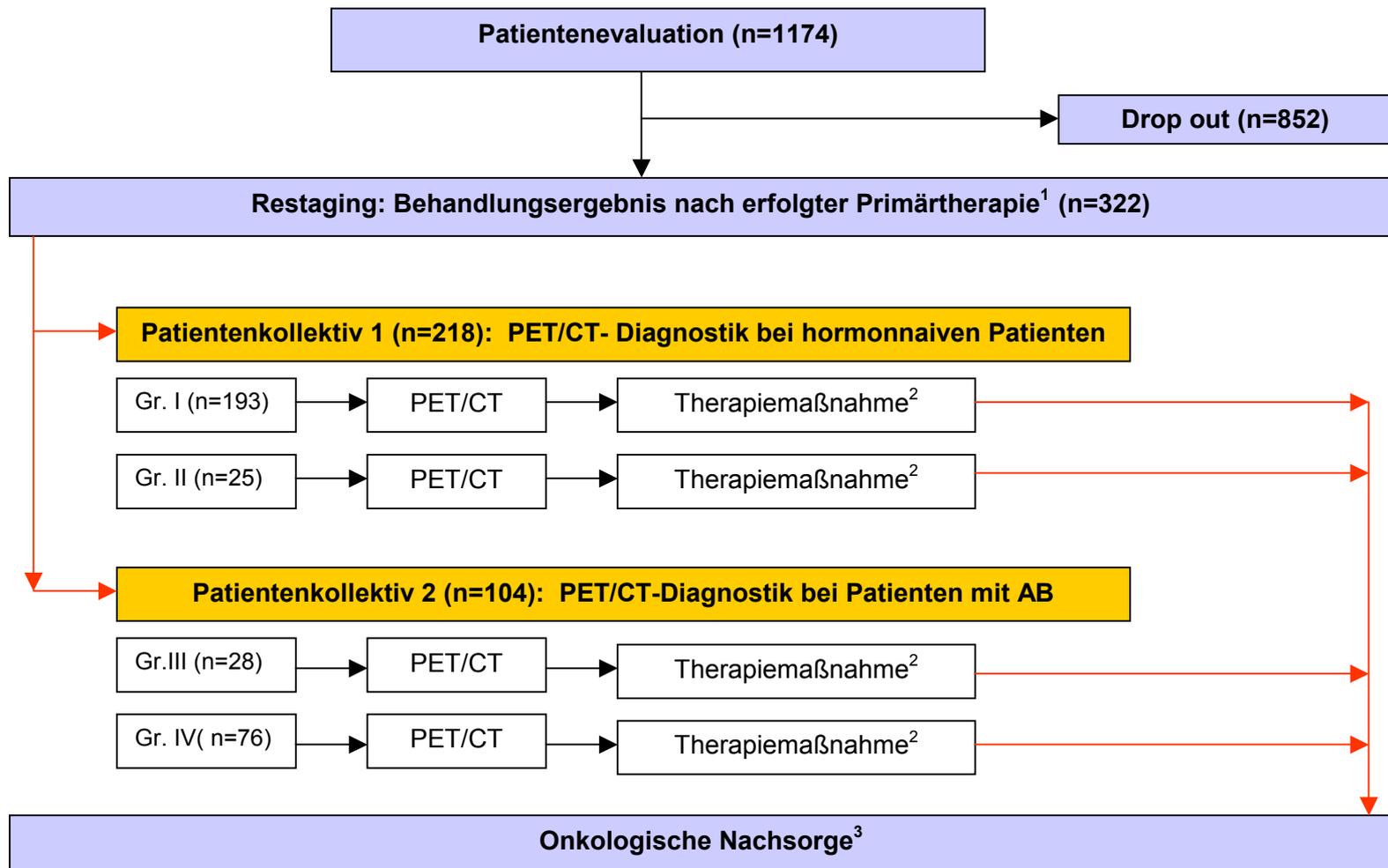


Abbildung 1:

Studiendesign des an der Universität Ulm in den Kliniken für Nuklearmedizin, Urologie und Strahlentherapie im Zeitraum vom 01.04.2002 bis 01.04.2006 untersuchten Patientenkollektivs (n=322)

Erläuterungen zur Abbildung 1:

Drop out	Patienten, die nicht in dieser Studie berücksichtigt wurden
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie-Computertomographie
AB	Androgenblockade
Gr. I	Gruppe I (operative Intervention als Primärtherapie)
Gr. II	Gruppe II (Strahlentherapie als Primärtherapie)
Gr. III	Gruppe III (Androgenblockade vor dem PET/CT als Primärtherapie)
Gr. IV	Gruppe IV (Androgenblockade beim PET/CT als Primärtherapie)
1	<u>Primärtherapie</u> : erste Therapiemaßnahme nach Diagnosestellung
2	<u>Therapiemaßnahme</u> : in Abhängigkeit von der Primärtherapie erfolgt eine Sekundärtherapie (zweite Operation, Radiotherapie, Hormontherapie, Chemotherapie, keine Therapie)
3	<u>Therapieverläufe</u> : Therapiekonsequenzen nach dem PET/CT, onkologischer Krankheitsverlauf bis zum Studienende

## **2.3. Ethische Voraussetzungen**

### **2.3.1. Rechtliche Voraussetzungen**

Diese Arbeit wurde in der laufenden klinischen Routine des Universitätsklinikums Ulm von den Abteilungen der Nuklearmedizin, der Urologie und der Strahlentherapie konzipiert.

Der Ethikantrag Nr. 82/99 vom 07.06.1999 wurde bereits im Rahmen der präklinischen Studien von der Ethikkommission der Universität Ulm genehmigt und im Rahmen eines Erweiterungsantrages 47/2003 endgültig am 14.03.2003 befürwortet. Die Anwendung des  $^{11}\text{C}$ -markierten Cholins erfolgte ausschließlich im Rahmen der Umgangsgenehmigungen Nr. L/12/88 und Nr. L/714/88 nach §3 der Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) vom Gewerbeaufsichtsamt Tübingen. Die genehmigungsbedürftige Anwendung radioaktiver Stoffe oder ionisierender Strahlung einschließlich Röntgenstrahlung am Menschen in der medizinischen Forschung gemäß §§23 und 24 der Strahlenschutzverordnung sowie der §§ 28a und 28b der Röntgenverordnung (RöV) wurde unter dem Aktenzeichen 22461/2-2004-003 (StrlSchV) und 22462/2-2004-05 (RöV) geführt.

Vor Durchführung der  $^{11}\text{C}$ -Cholin Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT)-Untersuchung wurde in der interdisziplinären urologisch-nuklearmedizinischen Sitzung die Indikation für diese Maßnahme eingehend geprüft und gestellt. Anschließend wurde gemäß den Leitlinien der Deutschen Fachgesellschaft für Urologie bei den Patienten mit steigenden Prostataspezifisches Antigen (PSA)-Blutserumwerten nach definitiver Primärtherapie (radikale Prostatektomesektomie mit/ohne pelviner Lymphadenektomie; permanenter oder temporärer Brachytherapie, primärer konformaler perkutaner Bestrahlung) entsprechend den Richtlinien der onkologischen Nachsorgeschemata der Deutschen Krebsgesellschaft unter dem Aspekt der therapeutischen Konsequenz eine PET/CT-Untersuchung durchgeführt.

### 2.3.2. Deklaration von Helsinki

Jeder Patient wurde vor der  $^{11}\text{C}$ -Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT)-Untersuchung eingehend mit den Untersuchungsmodalitäten vertraut gemacht. Nach einem ausführlichen ärztlichen Gespräch über Indikation, Nebenwirkungen, Risiken und Komplikationen musste vom Patienten und dem untersuchenden Arzt eine Einwilligungserklärung unterschrieben werden (Abbildung Nr. 4 und Nr. 5 im Anhang). Jeder Patient wurde darauf hingewiesen, dass die Substanz  $^{11}\text{C}$ -Cholin, deren Gabe intravenös erfolgt, für den Patienten individuell im radiopharmazeutischen Labor der Abteilung Nuklearmedizin hergestellt wird. Hierbei handelt es sich nicht um ein Fertigarzneimittel, sondern um ein für den jeweiligen Patienten hergestelltes Arzneimittel. Die Herstellung 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 (Abbildung Nr. 6 im Anhang).

Die Aufklärung erfolgte im Rahmen eines ausführlichen Gesprächs in der Urologie oder in der Nuklearmedizin, mit zeitlichem Abstand zur geplanten Untersuchung, so dass den Patienten ausreichend Bedenkzeit blieb. Alle Patienten wurden informiert, dass sie sich jederzeit mit Fragen an einen Facharzt der Nuklearmedizin oder der Urologie wenden können. Jeder Patient hatte die Möglichkeit zu jedem Zeitpunkt der Studie von der Untersuchung Abstand zu nehmen. Die Patienten wurden darüber aufgeklärt, dass Ihre Daten für wissenschaftliche Zwecke verarbeitet werden, jedoch anonymisiert in die elektronische Datenverarbeitung (EDV) eingebracht werden (Abbildung Nr. 7 im Anhang).

Alle PET/CT-Untersuchungen wurden nach einem festgelegten Untersuchungsprotokoll durchgeführt (Abbildung Nr. 8 im Anhang) und im Rahmen der klinischen Tätigkeit mittels einem standardisierten Auswerteprotokoll ausgewertet und dokumentiert. Die semiquantitativen Messungen wurden gemäß dem Studienprotokoll ermittelt.

### 2.3.3. Nebenwirkungen und Komplikationen der Untersuchungen

Die Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT)-Untersuchung birgt die nachfolgend stehenden Risiken in sich. Ein Risiko ergibt sich durch die venöse Punktion mit der Gefahr der Hämatombildung oder der Infektion. Während der Applikation des Radiopharmakons oder des Kontrastmittels kann, -trotz korrekter intraluminaler Lage der Dauerverweilkanüle,- die entsprechende Substanz wegen einer Venenruptur paravenös zu liegen kommen.

An der Universität Ulm, Radiologie III, ist die Gabe eines nicht-ionischen Kontrastmittels (KM) (Substanz Ultravist 300<sup>®</sup>, Firma Schering) im Rahmen der Computertomographie (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. Überfunktion der Schilddrüse kommen. Infusionen bzw. eine medikamentöse Behandlung können dann notwendig werden.

Allergische Reaktionen oder pharmakologische Wirkungen sind von dem Radiotracer Cholin nicht zu erwarten, da es sich um eine körpermitische Substanz handelt und nur kleinste Mengen (Picogramm) der radioaktiven Substanz injiziert wurden.

Die effektive Strahlenexposition ist maßgeblich durch die Halbwertszeit des Positronenstrahlers  $^{11}\text{C}$ -Cholin bedingt und damit der Aminosäure  $^{11}\text{C}$ -Methionin vergleichbar, für welche Daten zur Strahlenexposition vorliegen [23]. 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, 6 mSv).

Die CT-Untersuchung als solche geht mit einer Strahlenexposition von 24,6 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. Es ergibt sich somit für das PET/CT-Kombinationsgerät Discovery LS mit der PET-Komponente (Advance Nxi) und der CT-Komponente (LightSpeed plus, Baujahr 2002) eine gesamte effektive Strahlenexposition von 29,8 mSv.

## **2.4. Patientenrekrutierung**

### **2.4.1. Allgemeines**

In die Studie wurden Patienten mit einem histologisch gesicherten Prostatakarzinom (PCA) und einer erfolgreich durchgeführten Primärtherapie eingeschlossen, die sich im Untersuchungszeitraum vom 01.04.2002 bis 01.04.2004 zu mindestens einer Positronen-Emissionstomographie/Computertomographie (PET/CT)-Untersuchung in der Universitätsklinik in Ulm vorgestellt hatten und zuvor nach der durchgeführten Primärtherapie durch einen nachweisbaren pathologischen Anstieg des Prostataspezifischen Antigens (PSA) im Blutserum aufgefallen waren. In der Endauswertung wurden bei denjenigen Patienten, welche sich mehreren PET/CT-Untersuchungen unterzogen hatten, jeweils die Daten der letzten Untersuchung berücksichtigt.

Im Zeitraum vom 01.04.2004 bis 01.04.2006 nach der PET/CT-Untersuchung wurden die Patienten im Rahmen der onkologischen Nachsorge telefonisch kontaktiert und der individuelle onkologische Verlauf ermittelt.

Darüber hinaus galt der klinische Verdacht auf ein Tumorfortschreiten durch eine urologische Untersuchung (Digitale rektale Untersuchung, Transrektaler Ultraschallbefund), einer radiologischen Untersuchung (Magnetresonanztomographie, Computertomographie) oder einer Ganzkörperskelettszintigraphie als Grundlage der Patientenselektion.

### **2.4.2. Rahmenbedingungen der Patientenevaluation**

Entsprechend dem Studienprotokoll (Abbildung 1) wurden nachfolgend alle Patienten- und tumorrelevanten Daten mittels einem standardisierten Auswerteprotokoll erfasst, nachdem die Zulassungsbedingungen (Einschluss- und Ausschlusskriterien) geprüft wurden.

#### **2.4.2.1. Allgemeine Einschlusskriterien**

1. histologisch gesichertes Prostatakarzinom
2. eine Primärtherapie (operative, strahlentherapeutische oder systemische Therapie)
3. Alter > 18 Jahre
4. Karnofsky-Index > 60% (Tabelle Nr. 39 im Anhang)
5. Verdacht auf ein biochemisches Rezidiv
6. Mindestabstand zwischen operativer Intervention und Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT)-Untersuchung > 6 Monate
7. Mindestabstand zwischen permanenter <sup>125</sup>Jod-Seed-Brachytherapie oder <sup>192</sup>Iridium-High-Dose-Rate-Brachytherapie und PET/CT > 12 Monate
8. Mindestabstand zwischen permanenter konformaler Strahlentherapie und PET/CT > 12 Monate

#### **2.4.2.2. Allgemeine Ausschlusskriterien**

1. akuter Infekt
2. fehlende Einverständniserklärung des Patienten
3. keine Einnahme cholinhaltiger Medikamente mindestens 24 Stunden vor der Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT)
4. keine Einnahme cholinhaltiger Kost (Tabelle Nr. 40 im Anhang) mindestens 24 Stunden vor der PET/CT
5. manifeste Niereninsuffizienz
6. manifeste Lebererkrankung
7. manifeste Pankreasinsuffizienz
8. manifester akuter Darminfekt
9. Vorliegen einer Fettstoffwechselstörung
10. Vorliegen eines bekannten Zweitkarzinoms
11. Zustand nach chirurgischen Eingriffen < 6 Wochen
12. Kontrastmittel- Allergie
13. Artefakt produzierende Implantate (z.B. Hüftendoprothese, künstlicher Harnblasensphinkter)
14. Klaustrophobie
15. fehlende Gewährleistung einer stabilen, über mindestens 20-minütigen

möglichst ruhigen Liegeposition

16. urethraler Dauerkatheter

## **2.5. Auswerteparameter**

### **2.5.1. Patientendaten**

1. Vor- und Zuname des Patienten (Kürzel aufgrund der Anonymisierung)
2. Geburtsdatum
3. Patientenalter (zum Zeitpunkt der Stanzbiopsie, zum Zeitpunkt der Primärtherapie, zum Zeitpunkt der PET/CT-Untersuchung zum Zeitpunkt des Studienendes)

### **2.5.2. Klinische Daten**

#### **2.5.2.1. Variablen vor Primärtherapie**

1. Zeitpunkt der Erstdiagnose (Zeitpunkt der Stanzbiopsie)
2. Wert des Prostataspezifischen Antigens (PSA) vor stanzbiopischer Sicherung
3. Tumor(T)Nodus(N)Metastase(M)-Klassifikation
4. Stadieneinteilung nach Union International contre cancer (UICC)
5. Gleason-Score und Grading

#### **2.5.2.2. Primärtherapie als Variable**

1. Zeitpunkt und Art der Primärtherapie
2. Gruppe I und II (hormonnaive Patienten) sowie Gruppe III und IV (Patienten mit einer Androgenblockade vor und bei der Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie) aus Abbildung 1

#### **2.5.2.3. Variable: Onkologische Nachsorge bis zur Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT)-Diagnostik**

1. Nadir-Wert des Prostataspezifischen Antigens (PSA) im Blutserum

**2.5.2.4. Variable: Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT)-Diagnostik**

1. Blutserumwert des Prostataspezifischen Antigens (PSA) zum Zeitpunkt der Untersuchung
2. Datum des PET/CT's
3. Applizierte <sup>11</sup>C-Cholin-Aktivität in Mega-Bequerel
4. Dokumentation der Systemtherapie
  - 4.1. Art der antihormonellen Therapie vor und/oder während des PET/CT's (zentral, peripher)
5. Befunderhebung
  - 5.1. Dokumentation eines lokalen (Lokalrezidiv, lokoregionäres Lymphknotenrezidiv) oder systemischen Tumorbefalls
  - 5.2. Lokalisation des Tumorbefalls

**2.5.2.5. Variable: Onkologischer Verlauf nach der Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT)-Diagnostik**

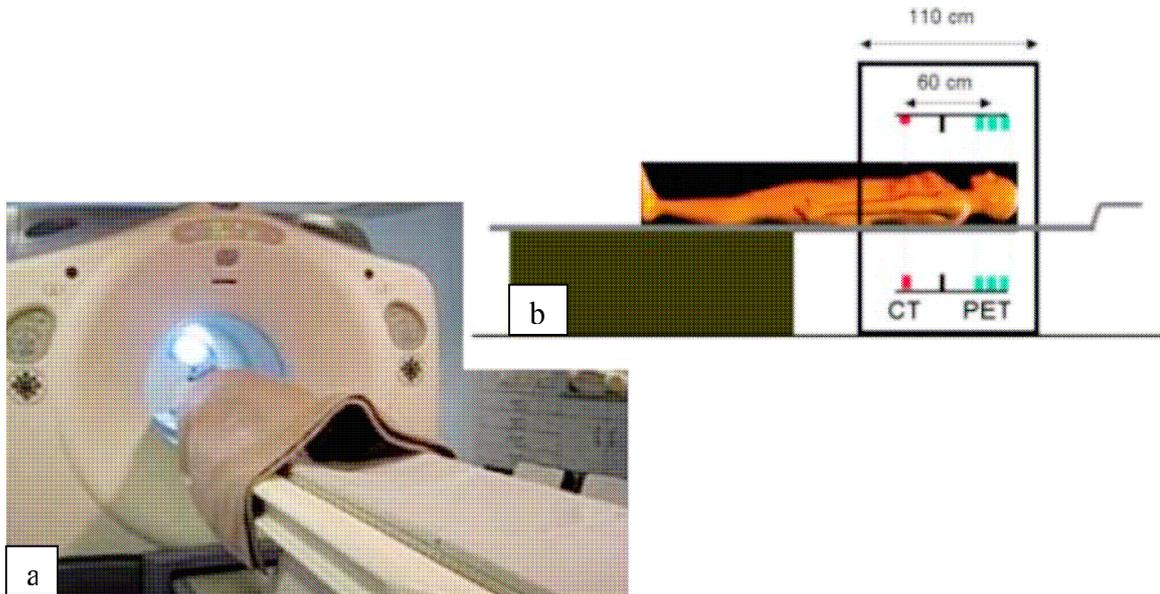
1. Dokumentation des Therapiemanagements: Therapiemodalität(en) nach dem PET/CT
2. Erfassung mindestens eines Prostataspezifischen Antigen- (PSA) Blutserumwertes mit Datum zwischen der PET/CT-Diagnostik und dem Studienende
3. Zeitpunkt des Nachsorgeanrufes (Studienende)
4. PSA-Wert zum Studienende

## **2.6. Kurzer Abriss der Positronen-Emissions-Tomographie/ Computertomographie (PET/CT)-Technologie**

### **2.6.1. Allgemeine Beschreibung des PET/CT-Gerätes**

Alle Untersuchungen dieser Studie wurden mit dem PET/CT-Hybridscanner der Firma GE „Discovery LS“ durchgeführt (Abbildung 2 a und b). Es handelt sich um ein diagnostisches Kombinationsgerät für die funktionale PET- Bildgebung und die anatomische CT- Bildgebung. Zur Kontrastierung der Organsysteme wurde das Kontrastmittel (KM) der Firma Schering (Ultrasvist 300<sup>®</sup>) eingesetzt. Als Radiotracer wurde bei allen Patienten <sup>11</sup>C-Cholin verwendet.

Während der Entwicklung wurde darauf geachtet, dass der PET-Teil des Kombinationsscanners die höchstmögliche Empfindlichkeit und Raumauflösung aufwies, um den Fähigkeiten des CT-Teils Rechnung zu tragen. Der CT-Teil wiederum musste drei Funktionen erfüllen: eine Korrelation zwischen den funktionellen Informationen und der schnittbildmorphologischen Anatomie herstellen, klinisch diagnostisch auswertbare CT-Bilder liefern und die Messwerte zur Photonenabsorptionskorrektur der PET-Daten auf CT-Basis liefern [9]. 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. Durch Kombination der beiden Geräte lassen sich zu gleicher Zeit erhöhte Stoffwechselaktivität- durch die PET-Komponente-, sowie Größenveränderungen der Organe mit Hilfe der CT-Komponenten beobachten.



Erläuterungen zur Abbildung 2:

Abbildung 2: Aufbau eines PET/CT-(Positronen-Emissions-Tomograph/Computertomograph) Scanners

Abbildung 2a: Originalabbildung aus der Abteilung der Nuklearmedizin der Universität Ulm vom PET/CT „Discovery LS“ (General Electronics)

Abbildung 2b: Schemazeichnung der Patientenlagerung (eigene Anfertigung)

### 2.6.2. Untersuchungsablauf

Die Untersuchung erfolgte nach 12-stündiger Nahrungskarenz; die Patienten waren zudem angehalten, einige Tage vor der Untersuchung cholinreiche Kost (Tabelle Nr. 40 im Anhang) zu meiden. Der Start erfolgte 5-10 Minuten post injectionem nach Applikation von  $^{11}\text{C}$ -Cholin. Die Patienten wurden in Rückenlage gelagert und fixiert. Nach Sicherung der intraluminalen Lage der Dauerverweilkanüle wurde ein Computertomographie (CT) -Scout durchgeführt, um die Untersuchungsregion festzulegen, bevor die eigentliche Untersuchung begann. Als Kontrastmittelprogramm wurde als klinische Routineuntersuchung ein zweiphasiges Kontrastmittelprogramm gewählt. Nach automatisierter Injektion des ersten 80 ml Kontrastmittel (KM) -Bolus des nichtjodhaltigen Kontrastmittels erfolgte eine Pause (Delay) von 60 Sekunden, gefolgt von einem zweiten KM-Bolus von 60 ml. Aufgrund der Multidetektortechnologie dauert der gesamte CT-Scan von der Schädelbasis bis zum proximalen Oberschenkelbereich (=Untersuchungsregion) 45 Sekunden. Nach der CT-Untersuchung folgte der Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Scan. Der komplette PET-Scan dauerte 25 Minuten. Die aus beiden Komponenten gelieferten Informationen werden auf einer Workstation zusammengeführt und verarbeitet. Diese zeigt dann sowohl das PET- als auch das CT-Bild einzeln, ebenso wie die Überlagerung der beiden. Im Anhang sind dreidimensional fusionierte PET/CT-Bilder sowie ein Arztbrief (Abbildung Nr. 12) exemplarisch angefügt (Abbildungen Nr. 9-11 im Anhang).

### 2.7. Auswertung

Um effektive, genaue, überprüfbare, reliable und nachvollziehbare Ergebnisse gewährleisten zu können, wurde nicht nur das Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT) -Untersuchungsprotokoll standardisiert, sondern auch die Auswerteprotokolle.

Um systematische Fehler bei der Erfassung und Auswertung von demographischen und tumorspezifischen Patientendaten zu umgehen, wurde ein für alle Patienten einheitliches Auswerteprotokoll (Abbildung Nr. 8 im Anhang) erstellt und die ermittelten Daten elektronisch verarbeitet.

Die elektronische Dateneingabe wurde mit Microsoft Programm Excel vorgenommen. Eine zweite Person überprüfte die Dateneingabe auf ihre Richtigkeit.

### 2.7.1. Statistik

Die numerische Statistik wurde anhand des Computerprogramms Microsoft Excel, Version 2002 erstellt (Microsoft Corporation 1985-2001). Alle Daten sind als Mittel- oder Medianwerte, wenn es sinnvoll war mit range angegeben.

In dieser Studie ergaben sich in den verschiedenen Subgruppen (Befundkonstellationen mit unterschiedlichen Serumwerten des Prostataspezifischen Antigens zum Zeitpunkt der Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie-Diagnostik) signifikante Abhängigkeiten. Um eine statistische Signifikanz zwischen den Gruppen zu bestimmen, wurde der T-Test angewendet. Der T-Test ist ein Test zum Vergleich von Verteilungen zweier unabhängiger Stichproben unter Berücksichtigung einer zweiseitigen Alternativhypothese.

Als statistisch signifikant angesehen wurden p-Werte von  $<0,05$  (Tabelle Nr. 41 im Anhang). Als Computerprogramm zur Errechnung der Signifikanzen wurde die GraphPad Prism Software, Version 3.00 der Firma GraphPad Software, San Diego, California, USA verwendet.

### 2.7.2. Bildanalyse

Auf dem Monitor wurden nach der Untersuchung nebeneinander das alleinige Computertomographie (CT)-Bild, das alleinige Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Bild und die Überlagerung beider Verfahren jeweils in axialer, coronaler und sagittaler Projektion betrachtet und ausgewertet.

Im Falle einer fokalen  $^{11}\text{C}$ -Cholin Mehranreicherung in Projektion auf eine tumorsuspekte Struktur (z.B. Lymphknoten, Lokalrezidiv) wurden Standardized-Uptake-Value (SUV)-Werte ausgemessen (Erläuterung unter 2.7.3.: Semiquantitative SUV-Auswertung).

Fand sich in der dem PET-Bild adäquaten CT-Schichtebene kein CT-morphologisches Korrelat bei eindeutig als pathologisch definiertem PET-Befund, wurde dies als tumorsuspekter Befund gewertet.

Bei einem tumorsuspekten Befund im PET und einem vorhandenen CT-morphologischen Korrelat (z.B. Lymphknoten mit 5 Millimeter Größe im kleinsten Durchmesser in der axialen, sagittalen oder coronalen Schichtebene), wurde der Befund als tumorsuspekt gewertet.

Bei fehlendem tumorsuspektem Befund im PET aber vorhandenem CT-morphologischen Korrelat (z.B. Lymphknoten mit 5mm Größe im kleinsten Durchmesser in der axialen, sagittalen oder coronalen Schichtebene), wurde der Befund als nicht tumorsuspekt gewertet.

Methodenbedingt ist die Verifikation der in der PET/CT vorgefundenen Befundkonstellation unterschiedlich und abhängig von der onkologischen Tumorsituation (Staging/Restaging) und dem Tumorausmaß in Zusammenhang mit dem entsprechenden Therapieansatz und Therapiemanagement (kurativer / palliativer Behandlungsansatz).

Als bedeutsamster Messparameter gilt die Histologie. Neben der histologischen Sicherung der Befunde kamen als weitere diagnostische Methoden die Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Sonographie und Ganzkörperszintigraphie oder die körperlichen Untersuchung (z.B. rektale Untersuchung) zum Einsatz. So konnten die Befunde bestätigt oder widerlegt werden. In höchst palliativen Therapiesituationen wurde außer der PET/CT-Diagnostik keine weitere Methode zur Verifikation angewendet.

### **2.7.3. Semiquantitative Standardized-Uptake-Value-Auswertungen**

Der Standardized-Uptake-Value- (SUV) Wert ist ein dimensionsloser Parameter, der die relative Verteilung des Radiopharmazeutikums 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 SUV-Werte wurden in den entsprechend dem Studiendesign vorgegebenen pathologischen Strukturen wie pathologischen Lymphknoten, Knochenmetastasen oder im Lokalrezidiv ermittelt. Die jeweilige Messung wurde stets mit einer kreisförmigen ROI mit einem Durchmesser von 0,5 Millimeter durchgeführt.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. Allgemeines

In der vorliegenden Arbeit wird der klinische Stellenwert der  $^{11}\text{C}$ -Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT)-Untersuchung zur Detektion neuer Tumormanifestationen nach definitiver Primärtherapie bei denjenigen Patienten angewendet, welche posttherapeutisch nach Erreichen des Nadirs einen erneuten Anstieg des Prostataspezifischen Antigens (PSA) im Blutserum verzeichneten.

Im Zeitraum von 01.04.2002 bis 01.04.2006 wurden 1174 Patienten (in der Klinik für Nuklearmedizin der Universität Ulm) mit dieser Fragestellung untersucht. Um Störvariablen durch Zweit- und Folgetherapien auszuschließen, wählte man, entsprechend dem Studienprotokoll (Abbildung 1), nur Patienten retrospektiv aus, bei welchen die definitive Primärtherapie die alleinige Therapiemaßnahme darstellte. Somit wurden 332 von 1174 Patienten (27 %) berücksichtigt. Bei drei Patienten konnte, aufgrund der akut aufgetretenen Detektorausfälle der PET- oder CT-Komponente, die für die Auswertung benötigte Bildqualität nicht erreicht werden. Bei zwei Patienten war die PET/CT-Diagnostik aufgrund Problemen bei der Radiosynthese nicht durchführbar. Diese Patienten nahmen einen weiteren Untersuchungstermin nicht mehr wahr. Bei einem Patienten konnte aufgrund einer Klaustrophobie keine PET/CT-Untersuchung durchgeführt werden. Eine Untersuchung unter anästhesiologischen Kautelen lehnte der Patient ab. Somit ließen 326 Patienten in dieser vorliegenden Auswertung eine aussagekräftige Analyse zu.

### 3.2. Auswertekriterien

#### 3.2.1. Primäre Therapiemaßnahme

Nach stanzbiptischer Sicherung wurden bei dem untersuchten Patientenkollektiv (n=326) unterschiedliche Therapiemaßnahmen als Primärtherapie (Ersttherapie) durchgeführt.

Betrachtet man die primären Therapieoptionen, so wurde bei der Mehrzahl der Patienten eine operative Intervention (57%) durchgeführt. 186 Patienten wurden prostatektomiert (radikal retropubisch, perineal, laparoskopisch), sieben Patienten

(2%) erhielten aufgrund einer Prostatahypertrophie eine transurethrale Resektion der Prostata (TURP), welche nach pathohistologischer Aufarbeitung ein Prostatakarzinom ergab. 32% der Patienten (n=104) erhielten eine periphere oder zentrale Androgenblockade als Primärtherapie. Bei acht dieser 104 Patienten ging der medikamentösen Systemtherapie die Einnahme eines Alpha-Reduktasehemmers (Proscar<sup>R</sup>) wegen einer Prostatahypertrophie voraus. Strahlentherapeutischen Maßnahmen in Form einer Radiotherapie oder Brachytherapie unterzogen sich insgesamt acht % der Patienten durch Anwendung der perkutanen externen konformalen Strahlentherapie (n=16 bzw. 5%) sowie neun weitere Patienten (3%) unter Verwendung von permanenten (Low-Dose-Rate-Brachytherapie mit <sup>125</sup>Jod-Seeds) bzw. temporären Sonden (High-Dose-Rate-Brachytherapie mit <sup>192</sup>Iridium). Bei vier (1%) Patienten kam eine Behandlung mit einem hochfrequenten Ultraschallverfahren (High-Intensity-Focused-Ultrasound, HIFU) zum Einsatz. Diese Patienten wurden in der weiteren Auswertung nicht mehr berücksichtigt, so dass in der vorliegenden Arbeit 322 Studienteilnehmer analysiert werden konnten.

### **3.2.2. Positronen-Emissions-Tomographie/**

#### **Computertomographie (PET/CT)-Diagnostik**

Bei den 322 Patienten konnten insgesamt 361 Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (CPC)-Untersuchungen durchgeführt werden. 308 Patienten erhielten nach der Primärtherapie wegen posttherapeutisch ansteigenden Prostataspezifischen Antigen (PSA)-Blutserumwerten aus dem Nadir eine CPC-Untersuchung.

16 Patienten unterzogen sich zwei CPC-Untersuchungen (Tabelle 1),- bei acht Patienten nach radikaler Prostatovesikulektomie (RPX), bei drei Patienten erfolgte die zweite CPC-Untersuchung nicht unter einer Systemtherapie (zwei Patienten standen vor dem CPC unter einer zentralen Androgenblockade, ein Patient hatte eine zentrale und periphere Androgenblockade erhalten), bei vier Patienten während einer Androgenblockade (alle standen unter einer zentralen Hormonentzugstherapie) sowie bei einem Patienten nach erfolgreich durchgeführter Brachytherapie. In der onkologischen Nachsorge wurden vier CPC-Untersuchungen bei einem Patienten nach durchgeführter perkutaner konformaler Strahlentherapie und drei CPC-Untersuchungen bei einem Patienten nach RPX durchgeführt.

Bei den 16 Patienten wurde die zweite Untersuchung aufgrund unterschiedlicher Ursachen durchgeführt. Bei sechs der acht Patienten nach der RPX war die erste CPC bei einem mittleren PSA-Serumwert von 0,9 ng/ml zunächst unauffällig gewesen. Bei allerdings weiter ansteigenden PSA-Serumwerten (auf 1,8 ng/ml im Mittelwert) wurde eine zweite Untersuchung durchgeführt, welche dann in allen sechs Patientenfällen einen pathologischen Befund erbrachte (vier mal wurde ein Lokalrezidiv und jeweils einmal eine Lymphknoten- bzw. Fernmetastase detektiert; das mittlere Zeitintervall zwischen den beiden Untersuchungen lag bei 12 Monaten). Die anderen zwei Patienten aus der RPX-Gruppe stellten sich aufgrund einer in der ersten CPC-Untersuchung empfohlenen Verlaufskontrolle ein weiteres Mal vor (bei beiden Patienten war der PSA-Serumwert nicht weiter angestiegen -- dieser lag sowohl bei der ersten als auch bei der zweiten CPC-Untersuchung im Mittel bei 0,9 ng/ml nach einem Nachsorgezeitraum von 13 Monaten-- und die zweite CPC-Untersuchung fiel wiederum unauffällig aus).

Bei den drei Patienten, welche vor der CPC-Untersuchung unter einer Androgenblockade gestanden hatten, konnte der Befund aus der ersten PET/CT-Untersuchung beim zweiten CPC bestätigt werden (bei einem mittleren Zeitintervall von 18 Monaten zwischen den beiden Untersuchungen), wobei alle drei Patienten nach der ersten CPC bis zur zweiten Untersuchung eine weitere Therapiemaßnahme erhielten (weiterhin eine Androgenblockade --zweimal eine zentrale sowie einmal eine Kombination aus zentraler und peripherer Androgenblockade), und der PSA-Serumwert im Mittel von 3,1 ng/ml auf 2,8 ng/ml sank.

Bei den Patienten, welche auch über das zweite CPC hinaus unter einer Androgenblockade standen (n=4), wurde beim zweiten CPC der Befund aus der ersten Untersuchung ebenfalls bestätigt. Es konnten darüber hinaus gehend keine weiteren pathologischen Veränderungen festgestellt werden. Der PSA-Wert im Blutserum senkte sich bei diesen Patienten im Mittelwert von 5,4 ng/ml auf 0,8 ng/ml bei einem mittleren Zeitintervall von 5,3 Monaten, wobei alle Patienten ununterbrochen unter einer Systemtherapie mit zentral wirksamen Präparaten standen.

Bei dem einen Patienten mit einer Brachytherapie als primärer Therapiemaßnahme konnte der Verdacht auf einen Resttumor in der Prostata bei einem gleichbleibenden PSA-Serumwert von 1,5 ng/ml auch in der zweiten CPC-Untersuchung (im Anschluss von vier Monaten an die erste Untersuchung) weiterhin nur als suspekter Herd gewertet werden.

Bei einem Patienten führte man nach einer Bestrahlungstherapie als primärer Therapiemaßnahme aufgrund intermittierender PSA-Werte jeweils vier PET/CT-Untersuchungen durch. Diese zeigten jeweils intraprostatisch eine diffuse <sup>11</sup>C-Cholin-Speicherung mit abnehmenden Standardized-Uptake-Value-mean-/max-Werten, die als Ausdruck der postentzündlichen Veränderungen nach Strahlentherapie gedeutet wurden.

Ein Patient nach RPX stellte sich insgesamt dreimal zur CPC-Untersuchung vor. Allerdings konnte zunächst bei PSA-Werten < 1 ng/ml bzw. langsamem PSA-Anstieg kein pathologischer Prozess detektiert werden. Bei der zweiten Untersuchung wurde bei einem PSA-Wert von 2,4 ng/ml der hochgradige Verdacht auf ein Lokalrezidiv erhoben. Bei der dritten CPC-Untersuchung (PSA-Serumwert 3,2 ng/ml) zeigte sich eine Knochenmetastase im Schambein, wobei der Verdacht auf das Lokalrezidiv aus der Voruntersuchung nicht mehr bestätigt werden konnte.

Tabelle 1:

Betrachtung der Patienten mit mindestens zwei am Universitätsklinikum Ulm durchgeführten PET/CT-Untersuchungen im Zeitraum vom 01.04.2002 bis 01.04.2006

<b>Patienten mit mindestens zwei PET/CT-Untersuchungen</b>					
<b>Art der Primärtherapie</b>	<b>PSA-Serumwert im Mittel bei der ersten CPC (ng/ml)</b>	<b>Befund der ersten PET/CT-Untersuchung</b>	<b>Zeitintervall (Mittelwert) zwischen CPC und Nachsorge in Monaten</b>	<b>PSA-Serumwert im Mittel bei der zweiten CPC (ng/ml)</b>	<b>Befund der zweiten PET/CT-Untersuchung</b>
<b>OP</b>					
<b>n=6</b>	0,9	negativ	12	1,8	positiv
<b>OP</b>					
<b>n=2</b>	0,9	negativ	12	0,9	negativ
<b>AB vor CPC</b>					
<b>n=3</b>	3,1	positiv	18	2,8	positiv
<b>AB bei CPC</b>					
<b>n=4</b>	5,4	positiv	5	0,8	positiv
<b>BT</b>					
<b>n=1</b>	1,5	positiv	4	1,5	positiv

Abkürzungserläuterungen:

OP = operative Intervention

AB = Androgenblockade

BT = interstitielle Brachytherapie

CPC = Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie

PET/CT= Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie

PSA = Prostataspezifisches Antigen

### **3.2.3. Therapiemaßnahmen in der onkologische Nachsorge**

#### **3.2.3.1. Allgemeines**

Zum Zeitpunkt des Studienendes (01.04.2006) wurden alle Patienten im Rahmen eines Telefongespräches auf die therapeutischen Maßnahmen nach Durchführung der letzten Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT)-Diagnostik und bezüglich des Verlaufes des Prostataspezifischen Antigen (PSA) -Wertes befragt. Von den insgesamt 322 Patienten konnten alle Daten in die endgültige Auswertung miteinbezogen werden. Berücksichtigung fanden auch Patienten, die innerhalb der Nachbeobachtungszeit verstorben sind – oder bei denen aufgrund der körperlichen Verfassung (z.B. Demenz, zunehmend schlechter werdender Allgemeinzustand) oder wegen eines Wohnortwechsels die PSA-Serumwerte nicht vollständig erhoben werden konnten. So konnten bei 295 der 322 (91,6%) Untersuchten jeweils ein vollständiger Datensatz in der vorliegenden Auswertung mitberücksichtigt werden. Von den restlichen 27 Patienten verstarben zwölf Patienten (zwei Patienten aus der Gruppe der operativ therapierten Patienten, acht Patienten aus der Gruppe mit einer primären androgenen Ablation als erster Therapiemaßnahme, ein Patient aus der Gruppe der brachytherapierten Patienten und ein Patient aus der Gruppe der Patienten mit perkutaner konformaler Strahlentherapie), bei 15 Patienten konnten aufgrund des Wohnortwechsels und der Verschlechterung des Allgemeinzustandes die PSA-Serumwerte nicht vollständig eruiert werden, so dass bei diesen insgesamt 27 Patienten jeweils die zeitlich letztmöglichen Daten in die Studie einfließen.

#### **3.2.3.2. Therapiemaßnahmen bei Patienten mit operativer Intervention**

##### **(Gruppe I)**

Von den 322 Patienten erhielten 193 Patienten eine operative Intervention als Primärtherapie. Tabelle zwei listet die nach der Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT)-Diagnostik erfolgten Therapiemaßnahmen auf.

Tabelle 2:

Therapiemaßnahmen in der onkologischen Nachsorge bei Patienten mit einer operativen Intervention als Primärtherapie (n=193)

<b>Therapiemaßnahmen in der onkologischen Nachsorge bei Patienten mit einer operativen Intervention als Primärtherapie (n=193)</b>	
<b>Art der Therapie nach dem CPC</b>	<b>Anzahl n</b>
RT; RT/AB; RT/AB/CH	n=98
AB; AB/CH	n=26
Unkonventionelle Therapie	n=22
Keine Therapie	n=24
OP; OP/RT; OP/CH	n=13
Lost to follow-up	n=9
HIFU	n=1

Abkürzungserläuterungen:

OP	=	operative Intervention
AB	=	Androgenblockade
RT	=	perkutane externe Strahlentherapie
CH	=	Chemotherapie
HIFU	=	High-Intensity-Focused-Ultrasound
CPC; PET/CT	=	Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie

Keine Therapie: Unter keiner Therapie versteht man keine tumorizide oder tumorgerichtete therapeutische Maßnahme bezüglich des Prostatakarzinoms

Unkonventionelle Therapie: Studie mit Thyrosin-Kinase-Hemmern (Clivec), Misteltherapie, Vaccinierungsmaßnahmen, nicht schulmedizinische Methoden (z.B. alimentäre Maßnahmen, Nahrungsergänzungsmittel), HIFU

Als „Lost to follow-up“ wurden diejenigen Patienten bezeichnet, bei denen aufgrund von Wohnort- bzw. Arztwechsel und der Verschlechterung des Allgemeinzustandes die lückenlose Datensicherheit nicht mehr gegeben war.

51% der Patienten dieser Gruppe (n=98) wurden in der onkologischen Nachsorge zunächst strahlentherapeutisch behandelt, bevor eine anschließende

Systemtherapie (Androgenentzug, Chemotherapie) als weitere Therapiemaßnahme eingeleitet wurde. Bei 25 % (n=49) wurde als erneute Therapiemaßnahme nach dem PET/CT-Befund eine andere Therapieform (Androgenentzug n=26, unkonventionelle Therapie n=22, HIFU n=1) gewählt. Bei 12% der Patienten (n=24) wurde trotz eines PSA-Anstieges keine weitere Therapie durchgeführt. Bei diesen 24 Patienten lag in 16 Fällen (67%) ein unauffälliger PET/CT-Befund bei einem mittleren PSA-Serumwert von 0,8 ng/ml und nach 18,1 Monaten bei 1,1 ng/ml vor (Min. 0,04 ng/ml – Max. 1,4 ng/ml). In acht Fällen (33%) wurde bei einem mittleren PSA-Serumwert von 1,3 ng/ml (Min. 0,2 ng/ml –Max. 5 ng/ml) ein PET/CT-Befund erhoben (viermal ein Lokalrezidiv, zweimal Knochenmetastasen, einmal ein pathologischer Lymphknotenbefall mit einer Anzahl zwischen einem und fünf Noduli sowie ein weiterer pathologischer Lymphknotenbefall mit mehr als zehn pathologischen Lymphknoten), eine weiterführende Therapie lehnten die Patienten jedoch ab. Der PSA-Serumwert bei diesen acht Patienten stieg im Nachsorgeintervall (13,5 Monate) auf einen Mittelwert von 1,5 ng/ml an.

7% (n=13) erhielten einen erneuten operativen Eingriff (Salvage-Therapie, sekundäre Lymphadenektomie).

In fünf % der Fälle (n=9) konnte keine lückenlose Datensicherheit mehr gewährleistet werden (Arzt- bzw. Wohnortwechsel, Verschlechterung des Allgemeinzustandes).

Tabelle drei zeigt den weiteren PSA-Verlauf in Abhängigkeit von der durchgeführten zweiten Therapiemaßnahme nach der PET/CT-Untersuchung.

59 Patienten hatten nach der positiven PET/CT-Untersuchung im Anschluss eine Strahlentherapie erhalten. Deren PSA-Serumwert senkte sich von 3,5 ng/ml beim CPC auf 1,3 ng/ml in der Nachsorge, wobei das mittlere Nachsorgeintervall bei 17,5 Monaten lag. Die Patienten mit einem negativen Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (CPC) -Befund und anschließend einer Radiotherapie (n=25) wiesen beim CPC einen mittleren PSA-Serumwert von 2,06 ng/ml und nach einem Nachsorgeintervall von 17,9 Monaten einen Wert von 0,3 ng/ml auf.

Insgesamt 14 Patienten unterzogen sich nach dem PET/CT einer Kombinationstherapie aus Radiotherapie und Androgenentzug. Hierbei war zuvor bei neun Patienten das CPC positiv ausgefallen (PSA-Serumwert im Mittel bei CPC 3,6 ng/ml und beim Nachsorgeanruf 1,7 ng/ml bei einem Zeitintervall dazwischen von 23 Monaten). Bei vier Patienten war im PET/CT keine pathologische Manifestation detektiert worden (PSA-Verlauf im Mittelwert von 0,7 ng/ml beim CPC auf 0,007 ng/ml in der Nachsorge, wobei in der Zwischenzeit 20,4 Monate verstrichen waren). Ein Patient hatte eine Kombinationstherapie aus Bestrahlung, Androgenblockade und Chemotherapie erhalten. Dessen PSA-Serumwert war beim CPC nicht bestimmt worden.

Insgesamt unterzogen sich in der Nachsorge 26 Patienten einer Systemtherapie: 21 Patienten erhielten einen PET-positiven Befund (Verlauf PSA-Wert im Mittel: 4,5 ng/ml auf 1,4 ng/ml nach 17,8 Monaten), vier Patienten waren ohne Befund bei der CPC-Untersuchung gewesen (Verlauf PSA-Wert im Mittel: 1,9 ng/ml auf 0,08 ng/ml nach 23,2 Monaten).

Ein Patient entschied sich zu einer Kombinationsbehandlung (Androgenblockade und Chemotherapie) nach der positiven PET/CT-Untersuchung. Bei ihm senkte sich der PSA-Wert von 2,09 ng/ml beim CPC auf 0,5 ng/ml nach 11,4 Monaten.

Elf Patienten unterzogen sich einer zweiten operativen Intervention nach dem PET/CT (vier Patienten mit positivem CPC-Befund zeigten folgenden PSA-Verlauf: 6,5 ng/ml beim CPC abfallend auf 0,01 ng/ml nach einem Nachsorgeintervall von 19,3 Monaten. Bei sieben Patienten wurde in der PET/CT-Untersuchung kein pathologischer Befund erhoben, deren PSA-Serumwert war im Mittel bei der CPC-Diagnostik bei 6,2 ng/ml und senkte sich nach 15 Monaten auf 0,6 ng/ml).

Jeweils ein Patient mit einem positiven CPC-Befund erhielt im Anschluss an das PET/CT eine Therapie aus operativer Intervention und Bestrahlung, operativer Intervention und Chemotherapie sowie eine Behandlung mit einem hochfrequenten Ultraschallverfahren (HIFU). Deren PSA-Serumwertentwicklung ist in der Tabelle drei dargestellt.

Bei 22 Patienten wurde als weitere Therapiemaßnahme eine unkonventionelle Therapie herangezogen: achtmal nach einem positiven PET/CT-Befund (PSA-Serumwert war im Mittel von 5,85 ng/ml auf 0,23 ng/ml nach einem Nachsorgeintervall von 18 Monaten gesunken) und vierzehn mal nach einer

negativen CPC-Diagnostik (der mittlere PSA-Wert zeigte nach 21,3 Monaten eine ansteigende Tendenz von 1,4 ng/ml beim CPC auf 1,7 ng/ml).

Tabelle 3:

PSA-Verlauf in Abhängigkeit von der durchgeführten zweiten Therapiemaßnahme nach der PET/CT-Untersuchung bei den Patienten mit einer operativen Intervention als first-line-Therapie

<b>PSA-Verlauf in Abhängigkeit von der durchgeführten Therapiemaßnahme nach der PET/CT-Untersuchung bei den Patienten mit einer operativen Intervention als first-line-Therapie</b>				
<b>Art der Therapie nach dem PET/CT</b>	<b>PSA-Serumwert im Mittel bei der ersten CPC (ng/ml)</b>	<b>Befund der ersten PET/CT-Untersuchung</b>	<b>Zeitintervall (Mittelwert) zwischen CPC und Nachsorge in Monaten</b>	<b>PSA-Serumwert im Mittel bei der zweiten CPC (ng/ml)</b>
<b>RT</b>				
n=46	2,06	negativ	17,9	0,3
n=71	3,5	positiv	17,5	1,3
<b>RT/AB</b>				
n=4	0,7	negativ	20,4	0,007
n=13	3,6	positiv	23	1,7
<b>RT/AB/CH</b>				
n=1	x	positiv	19,4	0,41
<b>AB</b>				
n=6	1,9	negativ	23,2	0,08
n=23	4,5	positiv	17,8	1,4
<b>AB/CH</b>				
n=1	2,09	positiv	11,4	0,5
<b>OP</b>				
n=6	6,2	negativ	15	0,6
n=4	6,5	positiv	19,3	0,01

Fortsetzung nächste Seite

<b>PSA-Verlauf in Abhängigkeit von der durchgeführten Therapiemaßnahme nach der PET/CT-Untersuchung bei den Patienten mit einer operativen Intervention als first-line-Therapie</b>				
<b>Art der Therapie nach dem PET/CT</b>	<b>PSA-Serumwert im Mittel bei der ersten CPC (ng/ml)</b>	<b>Befund der ersten PET/CT-Untersuchung</b>	<b>Zeitintervall (Mittelwert) zwischen CPC und Nachsorge in Monaten</b>	<b>PSA-Serumwert im Mittel bei der zweiten CPC (ng/ml)</b>
OP/RT				
n=1	5,6	positiv	13,5	0,7
OP/CH				
n=1	x	positiv	33,2	22
HIFU				
n=1	1	positiv	17	3,7
Unkonventionelle Therapie				
n=14	1,4	negativ	21,3	1,7
n=8	5,85	positiv	18	0,23
Keine weitere Therapie				
n=16	0,8	negativ	18,1	1,1
n=8	1,3	positiv	13,5	1,5

Abkürzungserläuterungen:

OP	=	operative Intervention
AB	=	Androgenblockade
RT	=	perkutane externe Strahlentherapie
CH	=	Chemotherapie
HIFU	=	High-Intensity-Focused-Ultrasound
CPC; PET/CT	=	Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
PSA	=	Prostata-spezifisches Antigen

Keine weitere Therapie: Unter keiner Therapie versteht man keine tumorizide oder tumorgerichtete therapeutische Maßnahme bezüglich des Prostatakarzinoms

Unkonventionelle Therapie: Studie mit Thyrosin-Kinase-Hemmern (Clivec), Misteltherapie, Vaccinierungsmaßnahmen, nicht schulmedizinische Methoden (z.B. alimentäre Maßnahmen, Nahrungsergänzungsmittel), HIFU.

### 3.2.3.3. Therapiemaßnahmen bei Patienten mit Strahlentherapie (Gruppe II)

Bei den Patienten, bei denen eine Bestrahlung als primäre definitive Therapiemaßnahme (n=16, 1 Patient verstorben) durchgeführt bzw. permanente/temporäre Sonden verwendet wurden (n=9, 1 Patient verstorben), mussten nachfolgend beschriebene therapeutische Optionen als weiterführende Maßnahmen genutzt werden (Tabelle 4).

In der Gruppe der Patienten mit einer Brachytherapie als primärer Therapiemaßnahme erhielt in der onkologischen Nachsorge ein Patient eine operative Intervention. Der Prostataspezifische Antigen (PSA) -Blutserumwert senkte sich bei diesem Patienten von 7,5 ng/ml bei der negativ bewerteten Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT)-Untersuchung auf 0,02 ng/ml nach einem Zeitraum bis zur Nachsorge von 35,3 Monaten. Ein weiterer Patient entschied sich nach der Brachytherapie für eine Systemtherapie (dieser Patient wies bei der negativ bewerteten PET/CT-Untersuchung einen PSA-Wert von 3,5 ng/ml und nach 24,6 Monaten einen PSA-Wert im Blutserum von 0,1 ng/ml auf). Bei dem Patienten ohne weiterführende Therapie nach der bereits durchgeführten Brachytherapie lag ein PSA-Serumwert von 1,7 ng/ml vor. In der PET/CT-Untersuchung wurden suspekter Herde in der Prostata detektiert, eine anschließende Therapiemaßnahme lehnte der Patient bei einem langsam steigenden PSA-Wert jedoch ab.

Die 33,3% der Patienten, welche sich primär einer Strahlentherapie unterzogen hatten, erhielten jeweils im Anschluss an das positiv bewertete PET/CT eine Systemtherapie (n=5; der PSA-Serumwert lag beim PET/CT bei 6,2 ng/ml und fiel nach einem mittleren Nachsorgeintervall von 11,7 Monaten auf 1,3 ng/ml herab) oder keine weitere Therapie (n=5) trotz ansteigendem PSA-Serumwert. Die fünf letztgenannten Patienten ohne weitere Therapie wurden in der PET/CT-Untersuchung in zwei Fällen mit einem negativen Befund (PSA-Serumwert lag beim PET/CT im Mittel bei 11,6 ng/ml, welcher in der Nachsorge ohne weitere Therapie auf einen mittleren PSA-Serumwert von 6,6 ng/ml abfiel; die Zeit zwischen Ende der Bestrahlungstherapie und dem Datum der PET/CT-Untersuchung lag bei einem Patienten bei 24 Monaten und bei dem anderen Patienten bei 4 Monaten) und in drei Fällen mit einem positiven Befund bewertet (der mittlere PSA-Wert lag bei diesen Patienten bei 4,9 ng/ml am Tag der

PET/CT-Untersuchung und bei 4,1 ng/ml zum Zeitpunkt der onkologischen Nachsorgekontrolle nach 11,1 Monaten).

In beiden Gruppen (33,3% in der Gruppe der Bestrahlten, 62% bei den Brachytherapierten) konnten bei jeweils fünf Patienten (Lost to follow-up-Patienten = 4,7 %) keine lückenlose Datensicherheit gewährleistet werden (Wohnort-, Arztwechsel, schlechter werdender Allgemeinzustand).

Tabelle 4:

Therapiemaßnahmen und PSA-Verlauf in Abhängigkeit von der durchgeführten zweiten Therapiemaßnahme nach der PET/CT-Untersuchung in der onkologischen Nachsorge bei Patienten mit einer Bestrahlungstherapie als Primärtherapie

<b>Therapiemaßnahmen und PSA-Verlauf in Abhängigkeit von der durchgeführten zweiten Therapiemaßnahme nach der PET/CT-Untersuchung in der onkologischen Nachsorge bei Patienten mit einer Bestrahlungstherapie als Primärtherapie</b>					
<b>Art der Primärtherapie</b>	<b>Art der Therapie nach dem PET/CT</b>	<b>PSA-Serumwert im Mittel bei der ersten CPC (ng/ml)</b>	<b>Befund der ersten PET/CT-Untersuchung</b>	<b>Zeitintervall (Mittelwert) zwischen CPC und Nachsorge in Monaten</b>	<b>PSA-Serumwert im Mittel bei der zweiten CPC (ng/ml)</b>
<b>BT</b>	OP				
	n=1	7,5	negativ	35,3	0,02
<b>BT</b>	AB				
	n=1	3,5	negativ	24,6	0,1
<b>BT</b>	Keine weitere Therapie				
	n=1	1,7	positiv	18,5	1,7
<b>RT</b>	AB				
	n=5	6,2	positiv	11,7	1,3

Fortsetzung nächste Seite

**Therapiemaßnahmen und PSA-Verlauf in Abhängigkeit von der durchgeführten zweiten Therapiemaßnahme nach der PET/CT-Untersuchung in der onkologischen Nachsorge bei Patienten mit einer Bestrahlungstherapie als Primärtherapie**

Art der Primärtherapie	Art der Therapie nach dem PET/CT	PSA-Serumwert im Mittel bei der ersten CPC (ng/ml)	Befund der ersten PET/CT-Untersuchung	Zeitintervall (Mittelwert) zwischen CPC und Nachsorge in Monaten	PSA-Serumwert im Mittel bei der zweiten CPC (ng/ml)
RT	Keine weitere Therapie				
	n=2	11,6	negativ	14	6,6
	n=3	4,9	positiv	11,1	4,1

Abkürzungserläuterungen:

OP	=	operative Intervention
AB	=	Androgenblockade
BT	=	interstitielle Brachytherapie
RT	=	perkutane externe Strahlentherapie
CPC; PET/CT	=	Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
PSA	=	Prostata-spezifisches Antigen

Keine weitere Therapie: Unter keiner Therapie versteht man keine tumorizide oder tumorgerichtete therapeutische Maßnahme bezüglich des Prostatakarzinoms, jedoch der Alpha-Reduktasehemmer Proscar.

### 3.2.3.4. Therapiemaßnahmen bei Patienten mit Hormonentzugstherapie (Gruppe III und IV)

Von den 322 Patienten wurden 104 der 322 (32 %) mittels einer primären Androgenblockade als first-line-Therapie behandelt.

Die  $^{11}\text{C}$ -Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT)-Untersuchung wurde bei 28 der 104 Patienten (27 %) ohne medikamentöse Kautelen (Absetzen der Androgenblockade) durchgeführt (periphere [n=3] Androgenblockade oder zentrale und periphere Androgenblockade [n=25]).

Bei 76 von 104 Patienten (73 %) wurde die PET/CT-Diagnostik unter Androgenblockade vollzogen. Von den 76 Patienten, die unter Androgenblockade

standen, erhielten neun Patienten eine periphere und 67 Patienten eine Kombination aus zentraler und peripherer Androgenblockade.

Vergleicht man die beiden Patientengruppen, so fällt auf, dass bezüglich des Androgenentzuges das Patientenkollektiv vergleichbar ist.

In dem Patientenkollektiv, welches bei der PET/CT-Diagnostik „hormonnaiv“ untersucht wurde (n=28, Gruppe III), lag in 89 % ein PET-positiver (n=25) und in 11 % ein PET-negativer Befund (n=3) vor. Betrachtet man diejenigen Patienten, die vor der PET/CT entweder einen alleinigen zentralen Hormonentzug oder eine Kombinationstherapie mit einem peripheren und zentralen Medikament erhalten hatten (n=25), so fallen alle drei Patienten ohne pathologischen PET/CT-Befund (alle drei Patienten erhielten keine weitere Therapie; der PSA-Serumwert bei der PET/CT-Untersuchung lag im Mittel bei 1,0 ng/ml und nach einem Nachsorgeintervall von 16,2 Monaten bei 0,15 ng/ml) sowie 22 Patienten mit einem pathologischen PET/CT-Befund (hier war der mittlere PSA-Wert beim PET/CT bei 7,2 ng/ml und nach einer mittleren Nachsorgezeit von 23,3 Monaten bei 3,1 ng/ml) in diese Gruppe. Die restlichen drei zum Zeitpunkt des PET/CT „hormonnaiven“ Patienten mit einem positiven CPC-Befund hatten eine periphere Hormonentzugstherapie erhalten (PSA-Mittelwert beim CPC: 2,1 ng/ml; PSA-Mittelwert in der Nachsorge: 0,9 ng/ml; mittleres Nachsorgeintervall: 16,4 Monate).

In dem während der PET/CT-Untersuchung unter Androgenentzug stehenden Patientenkollektiv (n=76, Gruppe IV) lag in 66% ein PET-positiver (n=50; mittlerer PSA-Wert beim PET/CT 18,5 ng/ml, mittleres Nachsorgeintervall 20,9 Monate, PSA-Wert in der Nachsorge 8,1 ng/ml) und in 22% ein PET-negativer Befund (n=17; 12 dieser 17 Patienten erhielten eine weitere Therapie; PSA-Mittelwert beim PET/CT: 1,7 ng/ml, mittleres Nachsorgeintervall 25,2 Monate, mittlerer PSA-Serumwert in der Nachsorge 0,6 ng/ml) vor. Betrachtet man zunächst wiederum diejenigen Patienten, welche vor der PET/CT entweder eine alleinige zentrale Hormonentzugstherapie oder eine Kombinationstherapie mit einem peripheren und zentralen Medikament erhalten hatten, so befinden sich alle 17 Patienten ohne pathologischen Befund und 42 Patienten mit einem PET-positiven Befund darunter. Lediglich neun Patienten (12%) erhielten eine rein mit peripher wirkenden Medikamenten ausgerichtete Systemtherapie (bei diesen Patienten

wurde jeweils ein PET-positiver Befund erhoben; der PSA im Mittelwert beim PET/CT betrug 7 ng/ml und lag nach einem mittleren Nachsorgeintervall von 15,4 Monaten bei 4,9 ng/ml). Dies verdeutlicht die Tabelle fünf.

Tabelle 5:

Therapiemaßnahmen und PSA-Verlauf in Abhängigkeit von der durchgeführten zweiten Therapiemaßnahme nach der PET/CT-Untersuchung in der onkologischen Nachsorge bei Patienten mit einer Androgenblockade vor bzw. während der PET/CT-Untersuchung (in Abhängigkeit von der Art der Androgenblockade)

<b>Therapiemaßnahmen und PSA-Verlauf in Abhängigkeit von der durchgeführten zweiten Therapiemaßnahme nach der PET/CT-Untersuchung in der onkologischen Nachsorge bei Patienten mit einer Androgenblockade vor bzw. während der PET/CT-Untersuchung (in Abhängigkeit von der Art der Androgenblockade)</b>						
<b>Art der Primärtherapie</b>			<b>PSA-Serumwert bei CPC in ng/ml</b>	<b>Befund der PET/CT-Untersuchung</b>	<b>mittleres Nachsorgeintervall zwischen CPC und Nachsorgeanruf in Monaten</b>	<b>PSA-Serumwert in der Nachsorge in ng/ml</b>
	<b>Art der AB</b>					
	z und z+p	n=3	1	negativ	16,2	0,15
	n=25	n=22	7,2	positiv	23,3	3,1
<b>AB vor CPC</b>						
<b>n=28</b>	p					
	n=3		2,1	positiv	16,4	0,9
	z und z+p	n=17	1,7	negativ	25,2	0,6
	n=67	n=50	18,5	positiv	20,9	8,1
<b>AB bei CPC</b>						
<b>n=76</b>	p					
	n=9		7	positiv	15,4	4,9

Abkürzungserläuterungen:

OP	=	operative Intervention
AB	=	Androgenblockade
CPC ; PET/CT	=	Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
PSA	=	Prostata-spezifisches Antigen
p	=	peripher
z	=	zentral

Bei den Patienten mit einer primären Androgenblockade (n=104; n=8 verstorben) stellt die unten stehende Tabelle die Verteilung der nach der PET/CT-Untersuchung eingeleiteten Therapiemaßnahmen dar.

Aus der Tabelle sechs wird ersichtlich, dass bei 31 % der Untersuchten (n=30) eine anschließende Systemtherapie (Bestrahlungstherapie, teilweise in Kombination mit einem Androgenentzug) als weitere Therapiemaßnahme eingeleitet wurde. Bei 29 % dieser Patientengruppe (n=28) wurden in der onkologischen Nachsorge zunächst strahlentherapeutische Maßnahmen ergriffen (teilweise in Kombination mit einer Androgenblockade), 15% (n=15) erhielten einen erneuten operativen Eingriff (zum Teil begleitet mit einer Bestrahlungs- oder Systemtherapie), bei 12% (n=13) wurde als erneute Therapiemaßnahme nach dem PET/CT-Befund eine unkonventionelle Therapieform gewählt. Bei sieben % der Patienten (n=7) wurde trotz eines PSA-Anstieges keine weitere Therapie durchgeführt. Bei diesen sieben Patienten ohne eine weitere Therapiemaßnahme (hier betrug das mittlere Nachsorgeintervall 20,6 Monate) lag in drei Fällen bei einem mittleren PSA-Serumwert von 0,7 ng/ml ein unauffälliger PET/CT-Befund vor. In vier Fällen wurde bei einem mittleren PSA-Serumwert von 6,1 ng/ml (Min. 1 ng/ml – Max. 8,6 ng/ml) ein PET/CT-Befund erhoben (bei diesen vier Patienten zeigte sich ein Lokalrezidiv; bei einem dieser vier Patienten wurde die Androgenblockade vor dem PET/CT ausgesetzt, die anderen drei Patienten erhielten auch während dem PET/CT eine Systemtherapie). Drei Patienten unterzogen sich einer Chemotherapie (2%).

Tabelle 6:

Therapiemaßnahmen in der onkologischen Nachsorge bei Patienten mit einer Androgenblockade als Primärtherapie (n=96, da n=8 Patienten verstorben sind)

<b>Therapiemaßnahmen in der onkologischen Nachsorge bei Patienten mit einer Androgenblockade als Primärtherapie (n=96)</b>	
<b>Art der Therapie nach dem CPC</b>	<b>Anzahl n</b>
AB; AB/RT	n=30
RT; RT/CH; BT; BT/AB; BT/RT	n=28
OP; OP/RT; OP/AB; OP/CH	n=15
Unkonventionelle Therapie	n=13
Keine Therapie	n=7
CH	n=3

Abkürzungserläuterungen:

OP	=	operative Intervention
AB	=	Androgenblockade
BT	=	interstitielle Brachytherapie
RT	=	perkutane externe Strahlentherapie
CH	=	Chemotherapie
CPC	=	Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie

Keine Therapie: Unter keiner Therapie versteht man keine tumorizide oder tumorgerichtete therapeutische Maßnahme bezüglich des Prostatakarzinoms, jedoch der Alpha-Reduktasehemmer Proscar.

Unkonventionelle Therapie: Studie mit Thyrosin-Kinase-Hemmern (Clivec), Misteltherapie, Vaccinierungsmaßnahmen, nicht schulmedizinische Methoden (z.B. alimentäre Maßnahmen, Nahrungsergänzungsmittel)

Sechs Patienten hatten nach der PET/CT-Untersuchung im Anschluss eine Strahlentherapie erhalten. Der PSA-Serumwert bei den Patienten mit einem negativen PET/CT-Befund senkte sich von 1,5 ng/ml beim PET/CT auf 0,2 ng/ml in der Nachsorge, wobei das mittlere Nachsorgeintervall bei 15,4 Monaten lag. Die Patienten mit einem positiven PET/CT-Befund und anschließend einer

Radiotherapie (n=4) wiesen beim PET/CT einen mittleren PSA-Serumwert von 7 ng/ml und nach einem Nachsorgeintervall von 21,6 Monaten einen Wert von 0,2 ng/ml auf.

Insgesamt fünf Patienten unterzogen sich nach dem PET/CT einer Androgenentzugstherapie. Hierbei war zuvor bei drei Patienten das PET/CT positiv ausgefallen (PSA-Serumwert im Mittel beim PET/CT 3,6 ng/ml und beim Nachsorgeanruf 0,47 ng/ml bei einem Zeitintervall dazwischen von 16,9 Monaten). Bei zwei Patienten waren im PET/CT keine pathologischen Manifestationen detektiert worden (PSA-Serumwert sank im Mittelwert von 0,1 ng/ml beim PET/CT auf einen nicht eruierbaren Wert in der Nachsorge, wobei in der Zwischenzeit 17,8 Monate verstrichen waren). Insgesamt zwei Patienten unterzogen sich in der Nachsorge einer weiteren operativen Intervention: sie alle hatten in der PET/CT-Untersuchung einen positiven Befund (nach einem Nachsorgeintervall von 27,8 Monaten betrug der mittlere PSA-Wert in der Nachsorge 0,07 ng/ml; bei keinem der fünf Patienten war bei der PET/CT-Untersuchung ein PSA-Serumwert abgenommen worden).

Die PSA-Verläufe von den jeweils zwei Patienten mit einer Kombinationstherapie aus Brachy- und Strahlentherapie sowie einer operativen Intervention und einer Systemtherapie sind in der nachfolgenden Tabelle sieben dargestellt.

13 weitere Patienten erhielten einen PET-positiven Befund, entschieden sich aber in der Nachsorgebehandlung für eine unkonventionelle Therapie (Verlauf PSA-Wert im Mittel: 7,2 ng/ml auf 11,3 ng/ml nach 8,46 Monaten angestiegen), zwei Patienten mit einem PET-positiven Befund bei der PET/CT-Untersuchung unterzogen sich in der Nachsorge einer Brachytherapie (Verlauf PSA-Wert im Mittel: bei der PET/CT-Diagnostik unbekannt, 0,16 ng/ml in der Nachsorge nach 38,8 Monaten).

Drei Patienten erhielten in der Nachsorge keine weitere Therapie (Verlauf PSA-Wert im Mittel: 3,8 ng/ml beim PET/CT auf 1,6 ng/ml nach 12,7 Monaten in der Nachsorge).

Insgesamt konnten somit bei 32 von 36 Patienten Daten zu den Therapiemaßnahmen in der onkologischen Nachsorge erhoben werden. Bei vier Patienten konnte nicht eruiert werden, ob eine weitere Therapie in der onkologischen Nachsorge vorgenommen wurde (Lost to follow-up-Patientengruppe).

Tabelle 7:

PSA-Verlauf bei den Patienten mit einer Androgenblockade vor dem PET/CT in Abhängigkeit von der durchgeführten zweiten Therapiemaßnahme nach der PET/CT-Untersuchung und dem dabei erhobenen Befund.

<b>PSA-Verlauf bei den Patienten mit einer Androgenblockade vor dem CPC in Abhängigkeit von der durchgeführten zweiten Therapiemaßnahme nach der PET/CT-Untersuchung und dem dabei erhobenen Befund</b>					
<b>Art der Primärtherapie</b>	<b>Art der Therapie nach dem PET/CT</b>	<b>PSA-Serumwert im Mittel bei der ersten CPC (ng/ml)</b>	<b>Befund der ersten PET/CT-Untersuchung</b>	<b>Zeitintervall (Mittelwert) zwischen CPC und Nachsorge in Monaten</b>	<b>PSA-Serumwert im Mittel bei der zweiten CPC (ng/ml)</b>
<b>AB vor CPC</b>	RT				
	n=2	1,5	negativ	15,4	0,2
	n=4	7	positiv	21,6	0,2
<b>AB vor CPC</b>	AB				
	n=2	0,1	negativ	17,8	X
	n=3	3,6	positiv	16,9	0,47
<b>AB vor CPC</b>	OP				
	n=2	X	positiv	27,8	0,07
<b>AB vor CPC</b>	BT				
	n=2	X	positiv	28,8	0,16
<b>AB vor CPC</b>	BT/RT				
	n=2	X	positiv	35	0,04
<b>AB vor CPC</b>	OP/AB				
	n=2	X	positiv	12,3	0

Fortsetzung nächste Seite

<b>PSA-Verlauf bei den Patienten mit einer Androgenblockade vor dem CPC in Abhängigkeit von der durchgeführten zweiten Therapiemaßnahme nach der PET/CT-Untersuchung und dem dabei erhobenen Befund</b>					
<b>Art der Primärtherapie</b>	<b>Art der Therapie nach dem PET/CT</b>				
		<b>PSA-Serumwert im Mittel bei der ersten CPC (ng/ml)</b>	<b>Befund der ersten PET/CT-Untersuchung</b>	<b>Zeitintervall (Mittelwert) zwischen CPC und Nachsorge in Monaten</b>	<b>PSA-Serumwert im Mittel bei der zweiten CPC (ng/ml)</b>
<b>AB vor CPC</b>	Unkonventionelle Therapie				
	n=13	7,2	positiv	11,3	8,46
<b>AB vor CPC</b>	Keine weitere Therapie				
	n=3	3,8	positiv	12,7	1,6

Abkürzungserläuterungen:

OP	=	operative Intervention
AB	=	Androgenblockade
BT	=	interstitielle Brachytherapie
RT	=	perkutane externe Strahlentherapie
CPC; PET/CT	=	Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
PSA	=	Prostata-spezifisches Antigen

Unkonventionelle Therapie: Studie mit Thyrosin-Kinase-Hemmern (Clivec), Misteltherapie, Vaccinierungsmaßnahmen, nicht schulmedizinische Methoden (z.B. alimentäre Maßnahmen, Nahrungsergänzungsmittel).

Keine weitere Therapie: Unter keiner Therapie versteht man keine tumorizide oder tumorzielte therapeutische Maßnahme bezüglich des Prostatakarzinoms, jedoch der Alpha-Reduktasehemmer Proscar.

Tabelle acht gibt den PSA-Verlauf bei den Patienten mit einer Androgenblockade während der PET/CT-Untersuchung in Abhängigkeit von der durchgeführten zweiten Therapiemaßnahme nach der PET/CT-Diagnostik wieder.

Bei 15 Patienten wurde die Systemtherapie nach der PET/CT-Untersuchung fortgeführt. Zehn dieser 15 Patienten waren in der PET/CT-Untersuchung mit einem positiven Befund aufgefallen (PSA-Wert im Mittel beim PET/CT: 11,9 ng/ml, in der Nachsorge bei 3,2 ng/ml nach einem mittleren Nachsorgeintervall von 16,8 Monaten). Die anderen fünf Patienten waren in der PET/CT mit einem negativen Befund bewertet worden (PSA-Verlauf im Mittel: 3,09 ng/ml beim PET/CT auf 1,9 ng/ml nach 26,2 Monaten).

Acht Patienten hatten nach der PET/CT-Untersuchung im Anschluss eine Strahlentherapie erhalten. Der PSA-Serumwert bei den Patienten mit einem negativen PET/CT-Befund senkte sich von 1,4 ng/ml beim PET/CT auf 0,1 ng/ml in der Nachsorge, wobei das mittlere Nachsorgeintervall bei 15,5 Monaten lag. Die Patienten mit einem positiven PET/CT-Befund und anschließend einer Radiotherapie (n=6) wiesen beim PET/CT einen mittleren PSA-Serumwert von 5,9 ng/ml und nach einem Nachsorgeintervall von 22,3 Monaten einen Wert von 1,8 ng/ml auf.

Insgesamt sieben Patienten unterzogen sich in der Nachsorge einer weiteren operativen Intervention: sechs davon hatten in der PET/CT-Untersuchung einen positiven Befund (nach einem Nachsorgeintervall von 15,8 Monaten betrug der mittlere PSA-Wert in der Nachsorge 10,7 ng/ml; der PSA-Serumwert bei der PET/CT lag im Mittel bei 10,7 ng/ml) und ein Patient wurde mit einem negativen Befund bewertet (der PSA-Wert sank bei ihm von 3,4 ng/ml auf 0 ng/ml nach 22,9 Monaten).

Acht Patienten entschieden sich in der Nachsorge für eine Brachytherapie. Jeweils vier Patienten davon waren in der PET/CT-Diagnostik positiv bzw. negativ bewertet worden. Der PSA-Verlauf der Patienten mit positivem Befund senkte sich im Mittel von 1,6 ng/ml beim PET/CT auf 0,5 ng/ml nach einer Nachsorgezeit von 27 Monaten. Das Zeitintervall bei den Patienten mit einem negativen PET/CT-Befund lag bei 27,6 Monaten, der PSA-Serumwert lag im Mittel beim PET/CT bei 0,5 ng/ml und in der Nachsorge bei 0,06 ng/ml.

Alle Patienten mit einer Chemotherapie im Anschluss an das PET/CT, in welchem pathologische Manifestationen gesehen wurden, stiegen mit dem PSA-

Wert nach einem Nachsorgeintervall von 26,3 Monaten stark an (3,6 ng/ml beim PET/CT, in der Nachsorge war der mittlere PSA-Wert >80ng/ml).

Die detaillierten PSA-Verläufe der Patienten mit einer Kombinationstherapie lassen sich der Tabelle acht entnehmen.

Bei sieben Patienten konnten keine Daten zum weiteren Therapieverlauf in der onkologischen Nachsorge erhoben werden (Lost to follow-up).

Vier Patienten erhielten in der Nachsorge keine weitere Therapie, wobei bei zwei Patienten ein negativer PET/CT-Befund erhoben wurde (Verlauf PSA-Wert im Mittel: 0,1 ng/ml beim PET/CT weiterhin bei 0,1 ng/ml nach 26,9 Monaten in der Nachsorge) und bei weiteren zwei Patienten ein positiver PET/CT-Befund detektiert wurde (Verlauf PSA-Wert im Mittel: 73 ng/ml beim PET/CT auf 87 ng/ml nach 15,8 Monaten in der Nachsorge).

Tabelle 8: PSA-Verlauf bei den Patienten mit einer Androgenblockade während der PET/CT-Untersuchung in Abhängigkeit von der durchgeführten zweiten Therapiemaßnahme nach dem PET/CT

<b>PSA-Verlauf bei den Patienten mit einer Androgenblockade während dem CPC in Abhängigkeit von der durchgeführten zweiten Therapiemaßnahme nach dem PET/CT</b>							
<b>Art der Primärtherapie</b>		<b>Art der Therapie nach dem PET/CT</b>		<b>PSA-Serumwert im Mittel bei der ersten CPC (ng/ml)</b>	<b>Befund der ersten PET/CT-Untersuchung</b>	<b>Zeitintervall (Mittelwert) zwischen CPC und Nachsorge in Monaten</b>	<b>PSA-Serumwert im Mittel bei der zweiten CPC (ng/ml)</b>
<b>AB bei CPC</b>	<b>AB</b>						
	n=5	3,09	negativ	26,2	1,9		
	n=10	11,9	positiv	16,8	3,2		
Fortsetzung nächste Seite							

<b>PSA-Verlauf bei den Patienten mit einer Androgenblockade während dem CPC in Abhängigkeit von der durchgeführten zweiten Therapiemaßnahme nach dem PET/CT</b>						
Art der Primärtherapie	Art der Therapie nach dem PET/CT	PSA-Serumwert	Befund der ersten PET/CT-Untersuchung	Zeitintervall	PSA-Serumwert	
		im Mittel bei der ersten CPC (ng/ml)		(Mittelwert) zwischen CPC und Nachsorge in Monaten	im Mittel bei der zweiten CPC (ng/ml)	
AB bei CPC	RT					
	n=2	1,4	negativ	15,5	0,1	
		n=8	5,9	positiv	22,3	1,8
AB bei CPC	OP					
	n=1	3,4	negativ	22,9	0	
		n=6	10,7	positiv	15,8	0,08
AB bei CPC	BT					
	n=4	0,5	negativ	27,6	0,06	
		n=4	1,6	positiv	27	0,5
AB bei CPC	RT/AB					
	n=3	13,6	positiv	15,4	4,4	
AB bei CPC	CH					
	n=3	3,6	positiv	26,3	80 +1000	
AB bei CPC	OP/RT					
	n=1	x	positiv	27,6	1,2	
AB bei CPC	OP/AB					
	n=2	x	positiv	28,7	0	
AB bei CPC	OP/CH					
	n=1	x	positiv	7,2	25,3	

Fortsetzung nächste Seite

<b>PSA-Verlauf bei den Patienten mit einer Androgenblockade während dem CPC in Abhängigkeit von der durchgeführten zweiten Therapiemaßnahme nach dem PET/CT</b>					
<b>Art der Primärtherapie</b>	<b>Art der Therapie nach dem PET/CT</b>	<b>PSA-Serumwert im Mittel bei der ersten CPC (ng/ml)</b>	<b>Befund der ersten PET/CT-Untersuchung</b>	<b>Zeitintervall (Mittelwert) zwischen CPC und Nachsorge in Monaten</b>	<b>PSA-Serumwert im Mittel bei der zweiten CPC (ng/ml)</b>
<b>AB bei CPC</b>	RT/CH				
	n=2	21,6	positiv	12,4	90+0,3
<b>AB bei CPC</b>	BT/AB				
	n=1	8,6	positiv	6,7	0,4
<b>AB bei CPC</b>	BT/RT				
	n=2	x	positiv	25,5	0,12
<b>AB bei CPC</b>	AB/RT				
	n=2	32,2	positiv	15,5	32
<b>AB bei CPC</b>	Keine weitere Therapie				
	n=2	0,1	negativ	26,9	0,1
	n=2	73+x	positiv	15,8	87+x

Abkürzungserläuterungen:

OP	=	operative Intervention
AB	=	Androgenblockade
BT	=	interstitielle Brachytherapie
RT	=	perkutane externe Strahlentherapie
CH	=	Chemotherapie
CPC; PET/CT	=	Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
PSA	=	Prostata-spezifisches Antigen
<u>Keine Therapie</u> :	=	Unter keiner Therapie versteht man keine tumorizide oder tumorgerichtete therapeutische Maßnahme bezüglich des Prostatakarzinoms, jedoch der Alpha-Reduktasehemmer Proscar.

### 3.2.4. Betrachtung einzelner Auswerteparameter

#### 3.2.4.1. Prostataspezifisches Antigen (PSA)-Serumwerte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und zum Zeitpunkt der Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (CPC)

Als PSA-Wert „zum Zeitpunkt der Erstdiagnose“ galt entweder der auffällige PSA-Serumwert, aufgrund dessen eine stanzbiopsische Sicherung durchgeführt wurde bzw. der zum Zeitpunkt der Stanzbiopsie gemessene PSA-Serumwert. Dies war methodisch vertretbar, da beide Messzeitpunkte in einem kurz begrenzten Zeitintervall (< 6 Monate) stattfanden. Somit lag bei 220 von 322 Patienten (68 %) ein bestimmbarer PSA-Serumwert vor dem CPC vor, bei 106 Patienten der 322 Patienten (33 %) nicht. Dies hat jedoch auf die Auswertung zum Zeitpunkt der Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT)-Diagnostik keinen wesentlichen Einfluss, da zwischen Erstdiagnose und PET/CT mindestens eine (Lokal-) oder (System)-Therapie durchgeführt wurde. Die in die Untersuchung eingegangenen 220 Patienten (Tabelle neun) wiesen vor der CPC somit einen PSA-Mittelwert von 28,42 ng/ml auf (Min. 0,042 ng/ml; Max. 866 ng/ml; Standardabweichung 86,06 ng/ml und Median-Wert 11 ng/ml).

Tabelle 9:

PSA-Serumwert zum Zeitpunkt der Erstdiagnose für alle in die Untersuchung eingegangenen Patienten (n=220)

<b>PSA-Serumwerte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose für alle in die Untersuchung eingegangenen Patienten (n=220) in ng/ml</b>	
Min.	0,042
Max.	866
Mittelwert	28,42
Standardabweichung	86,06
Median	11

Abkürzungserläuterungen:

PSA = Prostataspezifisches Antigen

Min. = Minimum

Max = Maximum

Von allen 322 Patienten erhielten 104 Patienten als Primärtherapie eine primäre Androgenblockade. Da unter dieser Therapie der PSA-Wert als Ausdruck des Therapieerfolges abnimmt und der Stellenwert der CPC hierunter noch nicht klar definiert ist, wurden diese Patienten zunächst nicht berücksichtigt. In die Auswertung des PSA-Serumwertes bei der CPC fließen somit 218 (322 Patienten insgesamt abzüglich der 104 Patienten mit primärer Androgenblockade) ein. Diese Patienten waren somit zum Zeitpunkt der CPC-Untersuchung hormonnaiv und erfüllten die Einschlusskriterien des ansteigenden PSA-Serumwertes nach durchgeführter Primärtherapie.

Bei sechs dieser 218 Patienten konnte kein PSA-Serumwert ermittelt werden (mangelnde Bereitschaft zur Blutabnahme), so dass in 97 % (n=212) der Patientenfälle ein aussagekräftiger Wert vorliegt (Tabelle 10).

Tabelle 10:

PSA-Serumwert zum Zeitpunkt der CPC-Untersuchung für alle in die Untersuchung eingegangenen Patienten (außer den hormonnaiven Patienten; n=212)

<b>PSA-Serumwerte zum Zeitpunkt des CPC für alle in die Untersuchung eingegangenen Patienten (außer den hormonnaiven Patienten; n=212) in ng/ml</b>	
Min.	0,003
Max.	444
Mittelwert	8,18
Standardabweichung	40,64
Median	2,3

Abkürzungserläuterungen:

PSA = Prostataspezifisches Antigen

CPC = Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie

Min. = Minimum

Max. = Maximum

### **3.2.4.2. Alter der Patienten bei Erstdiagnose, zum Zeitpunkt der Primärtherapie und zum Zeitpunkt der Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (CPC) Untersuchung**

Tabelle 11 veranschaulicht das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, der Primärtherapie und zum Zeitpunkt des CPC's für alle Patienten sowie für die einzelnen Subgruppen (Gruppen I-IV).

Bei Betrachtung der Alterskollektive fällt auf, dass das mittlere Alter sowie die Altersspannen bei den Patienten vergleichbar sind. Das mediane Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (Stanzbiopsie), zum Zeitpunkt der Primärtherapie sowie zum Zeitpunkt der durchgeführten CPC-Untersuchung liegt zwischen median 64-66 Jahren.

Tabelle 11:

Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, zum Zeitpunkt der Primärtherapie und zum Zeitpunkt der CPC-Untersuchung

<b>Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, Primärtherapie und zum Zeitpunkt des CPC in Jahren</b>							
	<b>für alle Pat.</b>	<b>OP</b>	<b>RT</b>	<b>BT</b>	<b>AB</b>	<b>AB bei CPC</b>	<b>AB vor CPC</b>
	n=322	n=193	n=16	n=9	n=104	n=76	n=28
<b>Alter bei Erstdiagnose:</b>							
Min.	44,9	44,9	52,6	52,7	45,2	45,2	49,9
Max.	78,3	76,5	77,2	72,8	78,3	78,3	77,0
Mittelwert	64,7	63,1	64,5	64,3	65,9	66,3	65,1
Standardabweichung	7,1	7,3	7,3	6,6	6,9	7,3	5,7
Median	64,4	62,9	62,7	64,0	66,3	66,3	66,8
<b>Alter bei Primärtherapie:</b>							
Min.	44,9	44,9	59,9	50,9	45,2	45,2	49,9
Max.	78,1	76,6	77,6	73,0	78,1	78,1	77,0
Mittelwert	64,0	63,0	67,5	64,8	65,6	65,9	65,0
Standardabweichung	6,6	6,4	6,4	8,0	6,6	6,9	5,9
Median	64,0	63,5	65,0	65,8	65,9	65,1	66,4
<b>Alter bei CPC:</b>							
Min.	45,3	45,8	53,9	53,3	45,3	45,3	58,6
Max.	82,6	82,6	79,5	76,5	81,1	81,1	77,0
Mittelwert	66,9	66,5	68,2	67,0	67,4	67,6	66,8
Standardabweichung	6,9	6,9	7,1	8,5	6,6	7,2	4,9
Median	66,9	66,5	66,5	67,4	67,4	67,3	67,9

Abkürzungserläuterungen:

OP	=	operative Intervention
AB	=	Androgenblockade
BT	=	interstitielle Brachytherapie
RT	=	perkutane externe Strahlentherapie
CPC	=	Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
PSA	=	Prostata-spezifisches Antigen
Min.	=	Minimum
Max	=	Maximum

### 3.2.4.3. Zeitraum zwischen Primärtherapie und Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (CPC)-Untersuchung

Zwischen der Primärtherapie und der CPC-Untersuchung verstrich im Mittelwert ein Zeitraum von 35,8 Monaten (Min.=0; Max.=720,9; Standardabweichung=54,5 und Median-Wert=21,5). Die Daten in der nachfolgend dargestellten Tabelle 12 beziehen sich auf alle 322 untersuchten Patienten.

Tabelle 12:

Zeitraum zwischen Primärtherapie und CPC-Untersuchung für alle Patienten (n=322)

<b>Zeitraum zwischen Primärtherapie und CPC-Untersuchung für alle Patienten in Monaten (n=322)</b>	
Min.	0,0
Max.	720,9
Mittelwert	35,8
Standardabweichung	54,6
Median	21,5

Abkürzungserläuterungen:

CPC = Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie

Min. = Minimum

Max. = Maximum

### 3.2.4.4. Zeitraum zwischen Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (CPC) -Untersuchung und Nachsorgeanruf

Zwischen der CPC-Untersuchung und dem Zeitpunkt des Nachsorgeanrufes verging im Mittelwert ein Zeitraum von 18,97 Monaten (Min. 6,16 Monate; Max. 37,86 Monate; Standardabweichung 8,34 Monate und Median-Wert 17,35 Monate). Die Daten in der nachfolgenden Tabelle 13 betreffen wiederum alle 322

untersuchten Patienten.

Tabelle 13:

Zeitraum zwischen CPC-Untersuchung und Nachsorgeanruf für alle Patienten (n=322)

<b>Zeitraum zwischen CPC-Untersuchung und Zeitpunkt des Nachsorgeanrufes für alle Patienten in Monaten (n=322)</b>	
Min.	6,2
Max.	37,9
Mittelwert	18,9
Standardabweichung	8,3
Median	17,4

Abkürzungserläuterungen:

CPC = Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie

Min. = Minimum

Max. = Maximum

### **3.2.4.5. Gleason-Score und Grading zum Zeitpunkt der Primärtherapie**

Bei 205 von 322 Patienten (64 %) war eine Ermittlung des Gleason-Scores respektive des Gradings möglich. Bei 36 % der Patienten konnten trotz ausführlicher Befragung keine Grading- oder Gleason-Score-Werte erhoben werden. Bei Betrachtung der Tabelle 14 fällt auf, dass die Mehrzahl der Patienten ( 51,7 % ) zum Zeitpunkt der Primärtherapie einen Gleason-Score größer/gleich sieben aufwiesen. Die Patienten mit einem Gleason-Wert von 7 sind in der Tabelle 14 in der Gruppe unter Gleason 7-10 aufgelistet und im Anschluss nochmals extra aufgeführt.

Tabelle 14:

Grading und Gleason-Score zum Zeitpunkt der Primärtherapie für die einzelnen Subgruppen

<b>Grading und Gleason-Score zum Zeitpunkt der Primärtherapie für die einzelnen Subgruppen</b>					
	<b>OP</b>	<b>RT</b>		<b>primäre AB</b>	
		<b>EBRT</b>	<b>BT</b>	<b>vor CPC</b>	<b>bei CPC</b>
G 1/ Gl. 2-4	n=8	n=1	n=1	n=1	n=2
G2 / Gl. 5-6	n=56	n=2	n=3	n=7	n=18
G 3-4 / Gl. 7-10	n=68	n=3	n=2	n=10	n=23
Gl. 7 extra	n=41	n=2	n=1	n=9	n=10

Abkürzungserläuterungen:

OP	=	operative Intervention
AB	=	Androgenblockade
BT	=	interstitielle Brachytherapie
EBRT	=	External Beam Radiation Therapy
RT	=	perkutane externe Strahlentherapie
CPC	=	Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
G	=	Grading
Gl.	=	Gleason

### 3.2.4.6. T(umor)N(odus)M(etastase)-Stadium

#### 3.2.4.6.1. T-Stadium

Das Patientenkollektiv umfasst Patienten, die in die TNM-Klassifikation der vierten bis sechsten Auflage (1995-2002) entfielen. Um eine Vergleichbarkeit des Patientenkollektives zu erhalten, wurden alle Patienten gemäß der International Union contre cancer (UICC)-Klassifikation 2002 (Tabelle Nr. 37 im Anhang) gestagt. Somit konnte bei 213 der 322 Patienten ( 66 %) ein exaktes T-Stadium angegeben werden. Bei den verbleibenden 34 % (109 Patienten) handelt es sich um ein primär lokalisiertes Prostatakarzinom. Bei 59 dieser 113 Patienten lag zumindest ein Stadium < T2c vor. Bei sechs Patienten mit einer External Beam Radiation Therapie (EBRT) konnte das T-Stadium nicht ermittelt werden und 48

Patienten, deren T-Stadium unbekannt war, erhielten eine primäre Hormontherapie. Betrachtet man alle Patienten, so weisen 81 Patienten aller Studienbeteiligten ein fortgeschrittenes Prostatakarzinom auf (T3/T4).

Tabelle 15:

Tumor (T)-Stadium aller Patienten mit einem bekannten T-Stadium (n=213)

<b>c/pT-Stadium aller Patienten mit einem bekannten T-Stadium (n=213)</b>						
		<b>OP</b>	<b>RT</b>		<b>primäre AB</b>	
			<b>EBRT</b>	<b>BT</b>	<b>vor CPC</b>	<b>bei CPC</b>
<b>Anzahl n</b>		n=146	n=9	n=3	n=15	n=40
<b>Anzahl T1</b>		n=4	n=3	n=1	n=6	n=5
	<b>a</b>		n=1			
<b>c/p T1</b>	<b>b</b>				n=1	
	<b>c</b>	n=4	n=2	n=1	n=5	n=5
<b>Anzahl T 2</b>		n=76	n=5	n=1	n=8	n=23
	<b>a</b>	n=13			n=2	n=11
<b>c/p T2</b>	<b>b</b>	n=30	n=3	n=1	n=1	n=4
	<b>c</b>	n=33	n=2		n=5	n=8
<b>Anzahl T 3</b>		n=57	n=1	n=1	n=1	n=10
	<b>a</b>	n=32	n=1	n=1	n=1	n=2
<b>c/p T3</b>	<b>b</b>	n=22				n=7
	<b>c</b>	n=3				n=1
<b>Anzahl T 4</b>		n=9				n=2
<b>c/p T 4</b>		n=9				n=2

Abkürzungserläuterungen:

OP	=	operative Intervention
AB	=	Androgenblockade
BT	=	interstitielle Brachytherapie
EBRT	=	External Beam Radiation Therapy
RT	=	perkutane externe Strahlentherapie
T 1,2,3,4; a/b/c	=	Tumorausdehnung
c	=	klinisch
p	=	operativ
CPC	=	Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie

### 3.2.4.6.2. N(odus)-Stadium

Die Einteilung des N-Stadiums hat sich in den letzten Jahren in den Tumor-Nodus-Metastase (TNM)-Klassifikationen nicht geändert. Bei unserem Patientenkollektiv konnte bei 130 der 322 Patienten (40 %) kein N-Stadium ermittelt werden (60 Patienten mit operativer Intervention, 59 Patienten mit primärer Androgenblockade, bei fünf Patienten mit Brachytherapie und bei sechs Patienten mit einer External Beam Radiation Therapy [EBRT] ). Nur 14 der 196 Patienten mit untersuchter TNM-Klassifikation litten sicher unter einem N1-Stadium (53,2 %). Tabelle 16 veranschaulicht die Verteilung.

Tabelle 16:

N-Stadium aller Patienten mit einem bekannten N-Stadium (n=130)

<b>N-Stadium aller Patienten mit einem bekannten N-Stadium (n=130)</b>					
	<b>OP</b>	<b>RT</b>		<b>primäre AB</b>	
		<b>EBRT</b>	<b>BT</b>	<b>vor CPC</b>	<b>bei CPC</b>
<b>Anzahl n</b>	n=133	n=9	n=10	n=12	n=32
<b>davon</b>					
<b>NO</b>	n=122	n=9	n=10	n=12	n=29
<b>N1</b>	n=11				n=3

Abkürzungserläuterungen:

OP	=	operative Intervention
AB	=	Androgenblockade
BT	=	interstitielle Brachytherapie
EBRT	=	External Beam Radiation Therapy
RT	=	perkutane externe Strahlentherapie
N 0/1	=	Lymphknotenbefall
CPC	=	Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie

### 3.2.4.6.3. M(etastase)-Stadium

Über eine Zeitspanne der letzten 10 Jahre ist die Definition des M-Stadiums in der International Union contre cancer (UICC)-Klassifikation gleich geblieben.

Bei 261 der 322 Patienten ( 81 %) war der M-Status bekannt, bei 65 Patienten konnte das M-Stadium nicht ermittelt werden (hierunter fielen 59 Patienten mit einer primären Androgenblockade und sechs Patienten mit einer Strahlentherapie). Tabelle 17 stellt die Verteilung dar.

Tabelle 17:

M-Stadium aller Patienten mit einem bekannten M-Stadium (n=261)

<b>M-Stadium aller Patienten mit einem bekannten M-Stadium (n=261)</b>					
	<b>OP</b>	<b>RT</b>		<b>primäre AB</b>	
		<b>EBRT</b>	<b>BT</b>	<b>vor CPC</b>	<b>bei CPC</b>
<b>Anzahl n</b>	n=193	n=9	n=10	n=12	n=33
<b>davon</b>					
<b>MO</b>	n=193	n=9	n=10	n=12	n=29
<b>M1</b>					n=4

Abkürzungserläuterungen:

OP	=	operative Intervention
AB	=	Androgenblockade
BT	=	interstitielle Brachytherapie
EBRT	=	External Beam Radiation Therapy
RT	=	perkutane externe Strahlentherapie
M 0/1	=	Fernmetastasen
CPC	=	Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie

### **3.3. Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT)-Befunde**

#### **3.3.1. Patienten ohne Nachweise einer neuen Tumormanifestation**

Von den 322 Patienten waren 96 bei der  $^{11}\text{C}$ -Cholin-PET/CT (29,8%) ohne Nachweis einer neuen Tumormanifestation, obwohl die Indikation zur  $^{11}\text{C}$ -Cholin-PET/CT-Untersuchung aufgrund eines erneut ansteigenden Prostataspezifischen Antigen (PSA)-Wertes gestellt worden war. Dieses Patientenkollekt wurde in den vorangegangenen Abschnitten bereits ausführlich besprochen.

#### **3.3.2. Pathologisch gewertete Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT)-Befunde**

##### **3.3.2.1. Allgemeines**

Bei insgesamt 74 der 230 als PET-positiv gewerteten Befunde lag ein pathologischer Lymphknotenbefall vor (32,2%). In den folgenden Abschnitten sollen die pathologischen Lymphknoten abhängig davon betrachtet werden, ob ein isolierter Lymphknotenbefall ( $n=57$ ) oder eine Kombination aus einem pathologischen Lymphknotenbefall ( $n=17$ ) und einem weiteren pathologischen Befund vorlag. Darüber hinaus veranschaulichen die Tabellen die Anzahl der vorkommenden pathologischen Lymphknoten in Abhängigkeit von der Lokalisation.

##### **3.3.2.2. Isolierter pathologischer Lymphknotenbefall**

Die Tabelle 18 stellt dar, wie viele isolierte pathologische Lymphknotenstationen in den einzelnen Subgruppen aufgetreten sind.

In der Gruppe der Patienten mit einer operativen Intervention als first-line-Therapie (Gruppe I) wurden bei 30 von 34 Patienten (88 %) isolierte pathologische Lymphknoten (LK) detektiert (hier fiel der mittlere Prostataspezifische Antigen-Wert von 3,6 ng/ml beim PET/CT auf 0,8 ng/ml in der Nachsorge nach 19,7 Monaten). Bei 26 Patienten betrug die Anzahl dieser Lymphknoten zwischen einem und fünf pathologischen Noduli, fünf Patienten wiesen zwischen fünf und zehn pathologische Lymphknoten auf. Hierbei entfielen auf die pelvin einseitigen Lymphabstrombahnen 22, auf die pelvin beidseitigen

Lymphabstrombahnen neun und jeweils zwei auf die paraaortal einseitigen Lymphabstrombahnen, auf die paraaortal beidseitigen Lymphabstrombahnen sowie auf die sonstigen Lokalisationen (Mediastinum, hilär).

Bei denjenigen Patienten (n=2; 6%), welche bis zum Zeitpunkt des PET/CT's unter einer Hormonentzugstherapie standen (PSA-Wert bei 6,2 ng/ml beim PET/CT, nach 22,4 Monaten konnte in der Nachsorge kein PSA-Wert erhoben werden), betrug die Anzahl der pathologischen Lymphknoten jeweils zwischen eins und fünf. Auf die pelvin einseitigen Lymphabstromgebiete entfielen zwei, auf die sonstigen Lymphknoten kam jeweils ein pathologischer Nodulus.

Zwei Patienten (6%) waren mit einer Strahlentherapie (der mittlere PSA-Wert senkte sich von 7,1 ng/ml beim PET/CT auf 1,5 ng/ml in der Nachsorge nach 9,5 Monaten) als primärer Therapiemaßnahme behandelt worden, wobei jeweils ein Patient eine Lymphknotenanzahl zwischen einem und fünf sowie zwischen fünf und zehn Noduli in der PET/CT-Untersuchung zeigte. Diese Lymphknotenmetastasen verteilten sich gleichmäßig auf die pelvin einseitigen/beidseitigen Lymphabstromgebiete (jeweils n=2) und die paraaortal einseitigen/beidseitigen Lymphabstromgebiete (jeweils n=1).

Tabelle 18:

Isolierter pathologischer Lymphknotenbefall (Anzahl und Lokalisation) bei den einzelnen Patientengruppen

<b>Isolierter pathologischer Lymphknotenbefall (Anzahl und Lokalisation) bei den einzelnen Patientengruppen</b>											
	<b>Anzahl der LK</b>		<b>Lokalisation der LK</b>					PSA-Serumwert beim CPC in ng/ml	Nachsorgeintervall in Monaten	PSA-Serumwert beim CPC in ng/ml	Weitere Therapien
	1-5	5-10	pelvin einseitig	pelvin beidseitig	paraaortal einseitig	paraaortal beidseitig	Sonstige				
<b>OP</b> <b>n=30</b>	n=25	n=5	n=22	n=9	n=2	n=2	n=2	3,6	19,7	0,8	9xRT, 6xRT/AB, 4xAB
<b>AB vor CPC</b> <b>n=2</b>	n=2	x	n=2	x	x	x	n=1	6,2	22,4	x	AB
<b>RT</b> <b>n=2</b>	n=1	n=1	n=2	n=2	n=1	n=1	x	7,1	9,5	1,5	OP/AB

Abkürzungserläuterungen:

OP	=	operative Intervention
AB vor CPC	=	Androgenblockade vor CPC
AB bei CPC	=	Androgenblockade bei CPC
RT	=	perkutane externe Strahlentherapie
LK	=	Lymphknoten
CPC	=	Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
PSA	=	Prostata-spezifisches Antigen

### 3.3.2.3. Pathologischer Lymphknotenbefall in Kombination mit einer anderen Manifestation

Die Tabelle 19 zeigt, wie viele pathologische Lymphknoten in einer Kombination mit einer anderen pathologischen Manifestation in den einzelnen Subgruppen aufgetreten sind (n=39).

Bei den 21 Patienten mit einer Androgenblockade während der Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT)-Untersuchung (54%) zeigten sich die pathologischen Lymphknoten wie folgt (Prostata-spezifisches Antigen [PSA]: sank dabei im Mittel von 26,6 ng/ml beim PET/CT auf 9,5 ng/ml nach einem mittleren Nachsorgeintervall von 21,3 Monaten): 16 mal mit einer Anzahl zwischen einem und fünf Noduli, fünf Patienten hatten zwischen fünf und zehn Lymphknoten. Die Verteilung auf die Lymphabstromgebiete ist aus Tabelle 19 ersichtlich.

Elf dieser 39 Patienten (28 %) hatten sich als primärer Therapiemaßnahme einer operativen Intervention unterzogen (PSA-Verlauf im Mittelwert von 7,8 ng/ml beim PET/CT auf 1,2 ng/ml nach einem mittleren Nachsorgeintervall von 19,4 Monaten). Bei sieben Patienten zeigten sich zwischen einem und fünf pathologischen Lymphknoten, bei vier Patienten zwischen fünf und zehn pathologischen Noduli in der PET/CT-Untersuchung. Die Verteilung der Lymphknotenmetastasen auf die Lymphabstromregionen veranschaulicht wiederum die Tabelle 19.

Vier Patienten (10%) in diesem Kollektiv hatten vor der PET/CT-Untersuchung eine Systemtherapie (PSA-Werte im Mittelwert von 3,9 ng/ml beim PET/CT auf 0,2 ng/ml nach einem mittleren Nachsorgeintervall von 17,7 Monaten gesunken). Bei ihnen wurden im einseitigen pelvinen Lymphabstromgebiet zwei Lymphknotenmetastasen und jeweils eine Metastase im pelvinen beidseitigen und paraaortal einseitigen sowie im mediastinalen Lymphabstromgebiet zwischen einem und fünf Noduli im PET/CT entdeckt.

Bei einem einzelnen Patienten, der sich nach einer Brachytherapie zum PET/CT vorstellte, fanden sich pathologische Lymphknoten in der einseitigen pelvinen Lymphabstromregion.

Tabelle 19:

Pathologischer Lymphknotenbefall in Kombination mit einer anderen Manifestation (Anzahl und Lokalisation) bei den einzelnen Patientengruppen

<b>Pathologischer Lymphknotenbefall in Kombination mit einer anderen Manifestation (Anzahl und Lokalisation) bei den einzelnen Patientengruppen</b>											
	Anzahl der LK		Lokalisation der LK					PSA-Serumwert beim CPC in ng/ml	Nachsorgeintervall in Monaten	PSA-Serumwert beim CPC in ng/ml	Weitere Therapien
	1-5	5-10	pelvin einseitig	pelvin beidseitig	paraaortal einseitig	paraaortal beidseitig	Sonstige				
<b>OP</b> <b>n=11</b>	n=7	n=4	n=13	n=4	n=3	n=1	n=1	7,8	19,4	1,2	2xRT, 2xAB, 1xOP, 1xRT/AB, 1xHIFU
<b>AB vor CPC</b> <b>n=3</b>	n=3	x	n=2	x	n=1	x	x	3,9	17,7	0,2	AB, OP, AB/RT
<b>AB während CPC</b> <b>n=21</b>	n=16	n=5	n=15	n=10	n=2	n=4	n=3	26,6	21,3	9,5	3xCH, 3xRT/AB, 2xRT/AB, 2xOP, 2xRT/CH, 1xRT, 1xOP/CH
<b>BT</b> <b>n=1</b>	n=1	x	n=1	x	x	x	x	20	14,8	x	AB

Abkürzungserläuterungen:

OP	=	operative Intervention
AB vor CPC	=	Androgenblockade vor CPC
AB bei CPC	=	Androgenblockade bei CPC
RT	=	perkutene externe Strahlentherapie
LK	=	Lymphknoten
CH	=	Chemotherapie
HIFU	=	High-Intensity-Focused-Ultrasound
CPC	=	Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
PSA	=	Prostata-spezifisches Antigen

### 3.3.2.4. Fernmetastasen

Von den 230 Patienten mit pathologischem Befund wiesen 52 (22,6%) eine distante lymphogene, viscerale oder ossäre Metastasierung auf. 41 der 52 Patienten zeigten eine alleinige ossäre Filialisierung. Im onkologischen Verlauf fanden sich bei 26 von 41 (63,4 %) Patienten nach radikaler Prostatovesikulektomie (RPX) ossäre Metastasen, nur bei einem Patient nach Strahlentherapie bzw. nach Brachytherapie und bei 13 Patienten nach einer Hormontherapie (12 davon standen während der Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie-Diagnostik unter laufender Androgenblockade). Bei keinem Patienten zeigte sich eine hepatische oder pulmonale Filialisierung. Die unten stehende Tabelle 20 zeigt die Verteilung der Fernmetastasen auf die einzelnen Patientengruppen. Es zeigten sich bei keinem Patienten Fernmetastasen auf der Lunge oder der Leber.

Tabelle 20:

Detektierte Fernmetastasen bei den einzelnen Patientengruppen

<b>Detektierte Fernmetastasen bei den einzelnen Patientengruppen</b>					
<b>Primärtherapie</b>	<b>OP</b>	<b>RT</b>		<b>primäre AB</b>	
		<b>EBRT</b>	<b>BT</b>	<b>vor CPC</b>	<b>bei CPC</b>
<b>Anzahl n</b>	n=31	n=1	n=1	n=3	n=16
<b>Lokalisation</b>					
<b>Knochen</b>	n=26	n=1	n=1	n=1	n=12
<b>Weichteile</b>	n=2			n=1	n=1
<b>Mediastinum</b>	n=3			n=1	n=3

Abkürzungserläuterungen:

OP	=	operative Intervention
AB vor CPC	=	Androgenblockade vor CPC
AB bei CPC	=	Androgenblockade bei CPC
BT	=	interstitielle Brachytherapie
RT	=	perkutene externe Strahlentherapie
EBRT	=	External Beam Radiation Therapy
CPC	=	Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie

### **3.3.3. Beurteilung der Risikofaktoren bei Patienten mit pathologisch gewertetem Befund**

Bei den insgesamt 322 untersuchten Patienten fand sich bei 96 Patienten kein pathologischer Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT)-Befund (30%).

Bei 226 Patienten ergab sich bei der Auswertung der Daten ein pathologisch gewerteter PET/CT-Befund (70%).

Im Folgenden sollen die Patienten mit pathologischen Befunden in Abhängigkeit von der Primärtherapie betrachtet werden. Dabei bietet sich die unten dargestellte Subgruppeneinteilung entsprechend dem Studiendesign an:

- 3.3.3.1. Patienten nach primärer operativer Intervention (Gruppe I)
- 3.3.3.2. Patienten mit einer Bestrahlungstherapie: External Beam Radiation Therapy / Brachytherapie (EBRT/BT) (Gruppe II)
- 3.3.3.3. Patienten mit einer Androgenblockade vor der PET/CT-Untersuchung (Gruppe III)
- 3.3.3.4. Patienten mit einer Androgenblockade bei der PET/CT-Untersuchung (Gruppe IV)

#### **3.3.3.1. Patienten nach primärer operativer Intervention (Gruppe I) und einem pathologisch gewerteten Befund**

Von den 193 Patienten, die als primäre Therapie eine operative Intervention erhielten, waren 67 Patienten in der Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (CPC)-Untersuchung ohne Befund, 126 Patienten mit einem pathologischen Befund. Vier Patienten unterzogen sich einer Behandlung mit hochfrequentem Ultraschall ( bei der CPC-Untersuchung waren zwei Patienten ohne pathologischen Befund, einer zeigte eine intraprostatische Cholin-Mehrspeicherung, ein anderer eine Kombination aus lymphogener und ossärer Metastasierung).

Bei den 126 der 226 Patienten mit einer operativen Intervention als first-line-Behandlung und einem positiven CPC-Befund (55%) senkte sich der Prostataspezifische Antigen (PSA) -Blutserumwert nach einem mittleren Nachsorgeintervall von 17,8 Monaten von einem mittleren PSA-Wert bei der

CPC-Untersuchung von 5,6 ng/ml auf 1,49 ng/ml in der onkologischen Nachsorge (Tabelle 21).

Tabelle 21:

PSA-Verlauf bei den Patienten mit einer operativen Intervention als first-line-Therapie (Gruppe I) und einem positivem CPC-Befund (unabhängig vom CPC-Befund)

<b>PSA-Verlauf bei den Patienten mit einer operativen Intervention als first-line-Therapie (Gruppe I) und einem positiven CPC-Befund (unabhängig vom Befund)</b>		
<b>PSA-Serumwert bei der CPC-Untersuchung(ng/ml)</b>	<b>Nachsorgeintervall (Monate)</b>	<b>PSA-Serumwert (ng/ml) zum Zeitpunkt des Nachsorgeanrufes</b>
5,6	17,8	1,49

Abkürzungserläuterungen:

CPC = Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie

PSA = Prostataspezifisches Antigen

Bei der genaueren Betrachtung der 126 Patienten mit einem pathologischen CPC-Befund zeigten 58 Probanden (46%) in der CPC-Untersuchung ein isoliertes Lokalrezidiv (intraprostatisch n=4; subvesikal n=32; paraurethral n=16; Samenblasenloge n=6).

Bei 38 Patienten konnte in der CPC-Untersuchung ein isolierter pathologischer Lymphknotenbefall bzw. eine Kombination aus pathologischem Lymphknotenbefall und einer anderen Manifestation detektiert werden (30%). Eine Kombination aus einem Lokalrezidiv und einem pathologischen Lymphknoten wiesen sieben Patienten auf (dreimal paraurethral, dreimal subvesikal und einmal intraprostatisch) und bei acht Patienten wurde ein

Lokalrezidiv (viermal paraurethral, zweimal subvesikal und je einmal intraprostatisch bzw. in der Samenblasenloge) zusammen mit einer Knochenmetastase detektiert (12%). Bei weiteren 15 Patienten wurde eine ossäre Metastasierung verifiziert (12%).

Die folgende Tabelle 22 gibt Aufschluss über den Verlauf des PSA-Serumwertes beim CPC und in der Nachsorge, abhängig vom Befund aus der CPC-Untersuchung. Darüber hinaus sind die weiteren therapeutischen Maßnahmen in der Nachsorge dargestellt.

Die Patienten mit einem isolierten Lokalrezidiv (n=58) entwickelten einen PSA-Wert-Verlauf von 6,4 ng/ml beim CPC auf 0,9 ng/ml nach einem Nachsorgeintervall von 17,8 Monaten (in der Nachsorge konnten 36 Patienten einer strahlentherapeutischen Interventionstherapie zugeführt werden). 37 Patienten wiesen beim CPC einen pathologischen Lymphknotenbefall bzw. eine zusätzliche andere Manifestation auf (PSA-Verlauf: 4,2 ng/ml beim CPC auf 0,9 ng/ml nach einem mittleren Nachsorgeintervall von 17,8 Monaten). Von diesen Patienten wurden 18 einer strahlentherapeutischen Maßnahme zugewiesen. Bei jeweils 15 Patienten detektierte man im CPC eine ossäre Manifestation (mittlerer PSA-Wert-Verlauf: 2,8 ng/ml beim CPC auf 2,4 ng/ml in der Nachsorge nach 17,8 Monaten) bzw. eine Kombination aus Lokalrezidiv und Lymphknotenmetastasen oder ossären Metastasen (mittlerer PSA-Wert-Verlauf: 3,3 ng/ml beim CPC auf 1,1 ng/ml in der Nachsorge nach 17,8 Monaten).

Tabelle 22:

PSA-Verlauf bei Patienten mit einer operativen Intervention als Primärtherapie (Gruppe I) und einem positiven CPC-Befund in Abhängigkeit vom CPC-Befund

<b>PSA-Verlauf bei Patienten mit einer operativen Intervention als Primärtherapie (Gruppe I) und einem positiven CPC-Befund in Abhängigkeit vom CPC-Befund</b>				
<b>Befund der CPC-Untersuchung</b>	<b>PSA-Mittelwert beim CPC in ng/ml</b>	<b>PSA-Mittelwert in der Nachsorge in ng/ml</b>	<b>Nachsorgeintervall in Monaten</b>	<b>Therapiemaßnahmen nach dem CPC</b>
Isoliertes LR n=58	6,4	0,9	17,8	33xRT, 5xOP, 5xAB, 3xRT/AB
LK und LK/os n=37	4,2	0,9	17,8	11xRT, 6xAB, 6xRT/AB, 1xOP, 1xOP/RT
os n=15	2,8	2,4	17,8	9xAB, 7xRT, 1xRT/AB, 1xAB/CH
LR+LK/os n=15	3,3	1,1	17,8	5xRT, 2xAB, 1xOP, 1xRT/AB/CH, 1xRT, 1xHIFU

Abkürzungserläuterungen:

<b>isoliertes LR</b>	=	<b>isoliertes Lokalrezidiv</b>
<b>LR und LK/os</b>	=	Lokalrezidiv in Kombination mit entweder einem pathologischen Lymphknotenbefall oder einer Knochenmetastase
<b>os</b>	=	Knochenmetastase
<b>LK/ LK+os</b>	=	pathologischer Lymphknotenbefall oder Kombination aus pathologischem Lymphknotenbefall und einer Knochenmetastase
<b>OP</b>	=	operative Intervention
<b>AB</b>	=	Androgenblockade
<b>BT</b>	=	interstitielle Brachytherapie
<b>RT</b>	=	perkutane externe Strahlentherapie
<b>HIFU</b>	=	High-Intensity-Focused-Ultrasound
<b>CPC</b>	=	Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
<b>PSA</b>	=	Prostata-spezifisches Antigen

Die Tabelle 23 gibt Aufschluss über die individuellen Risikofaktoren bei den Patienten der Gruppe I in Abhängigkeit von den unterschiedlichen Tumorlokalisationen.

Tabelle 23:

Auswertung nach Risikofaktoren bei Patienten mit einer primären operativen Intervention (Gruppe I) und einem pathologisch gewerteten CPC-Befund

<b>Auswertung nach Risikofaktoren bei Patienten mit einer primären operativen Intervention (Gruppe I) und einem pathologisch gewerteten CPC-Befund</b>														
	Gleason-Score			PSA-Serumwert präop. (ng/ml)			PSA-Serumwert postop. (ng/ml)			Nadir nie <0,1 ng/ml	T3a/b	T4	N1	M1
	<7	7	>7	<10	10	>20	<10	>10	>20					
<b>Tumorlokalisation</b>														
Isoliertes LR	n=16	n=12	n=7	n=11	n=11	n=7	n=37	n=8	n=1	n=29	n=12	n=3	n=1	
n=58														
LR und LK/os	n=3	n=5	n=4	n=4		n=2	n=11	n=1		n=6	n=5	n=2	n=2	
n=15														
os	n=9	n=2	n=4	n=5	n=4	n=3	n=17	n=1		n=11	n=7	n=2		n=1
n=15														
LK und LK/os	n=9	n=11	n=2	n=9	n=10	n=2	n=26	n=2	n=2	n=12	n=8	n=1	n=2	n=3
n=38														

Abkürzungserläuterungen:

<b>isoliertes LR</b>	=	<b>isoliertes Lokalrezidiv</b>
<b>LR und LK/os</b>	=	Lokalrezidiv in Kombination mit entweder einem pathologischen Lymphknotenbefall oder einer Knochenmetastase
os	=	Knochenmetastase
LK/ LK+os	=	pathologischer Lymphknotenbefall oder Kombination aus pathologischem Lymphknotenbefall und einer Knochenmetastase
CPC	=	Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
PSA	=	Prostata-spezifisches Antigen
T 3a/b, T 4	=	Tumorausdehnung
N1 bzw. M1	=	Lymphknotenbefall bzw. Fernmetastasen

### 3.3.3.2. Patienten mit einer Bestrahlungstherapie (External Beam Radiation Therapy/Brachytherapie) als Primärtherapie und einem pathologisch gewerteten Befund bei der Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT)

Bei den 20 der 226 Patienten (8%) mit einer Bestrahlungstherapie als first-line-Behandlung und einem positiven Befund bei der PET/CT senkte sich der Prostataspezifische Antigen (PSA)-Serumwert im Blut nach einem mittleren Nachsorgeintervall von 15,2 Monaten von einem PSA-Mittelwert bei der PET/CT-Untersuchung von 6,9 ng/ml auf 1,7 ng/ml (Patienten mit einer externen perkutanen Bestrahlung: n=12) und von 4,7 ng/ml auf 0,76 ng/ml (Patienten mit einer interstitiellen Brachytherapie: n=8) in der onkologischen Nachsorge.

Tabelle 24:

PSA-Verlauf bei den Patienten mit einer Bestrahlungstherapie (EBRT/BT; Gruppe II) und einem positivem PET/CT-Befund (unabhängig vom CPC-Befund)

Art der Therapie	PSA-Verlauf bei den Patienten mit einer Bestrahlungstherapie(EBRT/BT; Gruppe II) und einem positiven PET/CT-Befund (unabhängig vom CPC-Befund)		
	PSA-Serumwert bei der CPC-Untersuchung(ng/ml)	Nachsorgeintervall (Monate)	PSA-Serumwert (ng/ml) zum Zeitpunkt des Nachsorgeanrufes
EBRT	6,9	15,2	1,7
BT	4,7	15,2	0,76

Abkürzungserläuterungen:

- BT = interstitielle Brachytherapie
- EBRT = External Beam Radiation Therapy
- CPC = Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
- PSA = Prostataspezifisches Antigen

Bei 20 Patienten (12 Patienten mit bereits erfolgter externer perkutaner Strahlentherapie und acht Patienten mit einer Brachytherapie) wurde in der <sup>11</sup>C-Cholin-PET/CT ein pathologischer Befund erhoben (insgesamt flossen die Daten von 25 Patienten mit einer Bestrahlungstherapie, sei es EBRT oder BT, in diese Arbeit ein; bei fünf Patienten fand sich allerdings kein pathologisch gewerteter CPC-Befund).

Bei 14 der 20 Patienten mit pathologischem Befund detektierte man ein isoliertes Lokalrezidiv (12 mal intraprostatisch, je einmal intravesikal bzw. in der Samenblasenloge), bei drei Patienten wurden neben einem Lokalrezidiv zusätzlich Lymphknoten- oder Skelettmastasen diagnostiziert. Ein isolierter pathologischer Lymphknotenbefall zeigte sich bei weiteren zwei Patienten. Bei einem Patienten lag eine Kombination aus pathologischem Lymphknotenbefall und einer Knochenmetastase vor.

Die Tabelle 25 zeigt den Verlauf des PSA-Serumwertes beim PET/CT und in der Nachsorge, abhängig vom Befund aus der PET/CT-Untersuchung. Darüber hinaus werden die weiteren therapeutischen Konsequenzen in der Nachsorge veranschaulicht.

Die Patienten mit einem isolierten Lokalrezidiv (n=14) wiesen einen PSA-Wert-Verlauf von 4,3 ng/ml beim CPC auf 1,5 ng/ml nach einem Nachsorgeintervall von 15,2 Monaten auf. Bei drei Patienten zeigte sich eine Kombination aus Lokalrezidiv und Lymphknotenmetastasen oder ossären Metastasen (mittlerer PSA-Wert-Verlauf: 7,2 ng/ml beim CPC; der Wert in der Nachsorge konnte nicht erhoben werden). Zwei Patienten wiesen beim CPC einen pathologischen Lymphknotenbefall auf (PSA-Verlauf: 7,1 ng/ml beim CPC auf 1,5 ng/ml nach einem mittleren Nachsorgeintervall von 15,2 Monaten).

Ein Patient zeigte im PET/CT eine Lymphknotenmetastase in Kombination mit einer ossären Manifestation.

Welchen weiteren therapeutischen Konsequenzen sich die Patienten unterzogen ist aus der Tabelle 25 ersichtlich.

Tabelle 25:

PSA-Verlauf bei Patienten mit einer Bestrahlungstherapie (EBRT/BT) als Primärtherapie und einem positiven PET/CT-Befund (in Abhängigkeit vom CPC-Befund)

<b>PSA-Verlauf bei Patienten mit einer Bestrahlungstherapie (EBRT/BT) als Primärtherapie und einem positiven PET/CT-Befund (in Abhängigkeit vom CPC-Befund)</b>				
<b>Befund der CPC-Untersuchung</b>	<b>PSA-Mittelwert beim CPC in ng/ml</b>	<b>PSA-Mittelwert in der Nachsorge in ng/ml</b>	<b>Nachsorgeintervall in Monaten</b>	<b>Therapiemaßnahmen nach dem CPC</b>
Isoliertes LR n=14	4,3	1,5	15,2	2xAB, 1xOP
LR und LK/os n=3	7,2	x	15,2	1xAB
LK n=2	7,1	1,5	15,2	1xOP/AB
LK/LK und os n=1	20	x	15,2	x

Abkürzungserläuterungen:

<b>isoliertes LR</b>	=	<b>isoliertes Lokalrezidiv</b>
<b>LR und LK/os</b>	=	Lokalrezidiv in Kombination mit entweder einem pathologischen Lymphknotenbefall oder einer Knochenmetastase
LK/ LK+os	=	pathologischer Lymphknotenbefall oder Kombination aus pathologischem Lymphknotenbefall und einer Knochenmetastase
OP	=	operative Intervention
AB	=	Androgenblockade
BT	=	interstitielle Brachytherapie
EBRT	=	External Beam Radiation Therapy
RT	=	perkutane externe Strahlentherapie
CPC	=	<b>Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie</b>
PSA	=	Prostata-spezifisches Antigen

Bei den 20 Patienten lagen die individuellen Risikofaktoren wie in der Tabelle 26 dargestellt vor.

Tabelle 26:

Auswertung nach Risikofaktoren bei Patienten mit einer Bestrahlungstherapie (EBRT/BT; Gruppe II) als first-line-Therapie und einem pathologisch gewerteten CPC-Befund

<b>Auswertung nach Risikofaktoren bei Patienten mit einer Bestrahlungstherapie (EBRT/BT; Gruppe II) als first-line-Therapie und einem pathologisch gewerteten CPC-Befund</b>														
	Gleason-Score			PSA-Serumwert präop. (ng/ml)			PSA-Serumwert postop. (ng/ml)			Nadir nie <0,1 ng/ml	T3a/b	T4	N1	M1
	<7	7	>7	>10	10	>20	<10	>10	>20					
<b>Tumorlokalisation</b>														
Isoliertes LR n=13	n=4	n=2	n=1	n=1			n=13			n=9	n=1			
LR und LK/os n=3		n=1		n=1			n=2			n=3				
LK n=3	n=1									n=1				
LK und LK/os n=1							n=1				n=1			

Abkürzungserläuterungen:

<b>isoliertes LR</b>	=	<b>isoliertes Lokalrezidiv</b>
<b>LR und LK/os</b>	=	Lokalrezidiv in Kombination mit entweder einem pathologischen Lymphknotenbefall oder einer Knochenmetastase
LK/LK+os	=	pathologischer Lymphknotenbefall oder Kombination aus pathologischem Lymphknotenbefall und einer Knochenmetastase
EBRT bzw. BT	=	External Beam Radiation Therapy bzw. Brachytherapie
CPC	=	Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
PSA	=	Prostata-spezifisches Antigen
T 3 a/b, T 4	=	Tumorausdehnung
N 1 bzw. M1	=	Lymphknotenbefall zw. Fernmetastasen

### 3.3.3.3. Patienten mit einer Androgenblockade vor der Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (CPC) und einem pathologisch gewerteten Befund bei der CPC-Untersuchung

Bei 25 Patienten mit einer Hormonentzugstherapie als first-line-Behandlung vor der CPC-Untersuchung (25 von 226 Patienten mit positiven CPC-Befund; 11%) senkte sich der Prostataspezifische Antigen (PSA)-Serumwert im Blut nach einem mittleren Nachsorgeintervall von 22,4 Monaten von einem mittleren PSA-Wert bei der CPC-Untersuchung von 6,6 ng/ml auf 4,6 ng/ml in der onkologischen Nachsorge (Tabelle 27).

Tabelle 27:

PSA-Verlauf bei den Patienten mit einer Androgenblockade vor dem CPC (Gruppe III) und mit positivem CPC-Befund (unabhängig vom CPC-Befund)

<b>PSA-Verlauf bei Patienten mit einer Androgenblockade vor dem CPC (Gruppe III) und mit positivem CPC-Befund (unabhängig vom CPC-Befund)</b>		
<b>PSA-Serumwert bei der CPC-Untersuchung(ng/ml)</b>	<b>Nachsorgeintervall (Monate)</b>	<b>PSA-Serumwert (ng/ml) zum Zeitpunkt des Nachsorgeanrufes</b>
6,6	22,4	4,6

Abkürzungserläuterungen:

CPC = Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie

PSA = Prostataspezifisches Antigen

Bei 25 Patienten mit einer Androgenblockade vor dem CPC wurde ein pathologischer Befund beobachtet (davon 20 mit einem Lokalrezidiv, drei Patienten mit einer Kombination aus Lokalrezidiv und/oder pathologischem Lymphknotenbefall bzw. Knochenmetastasen und zwei Patienten mit alleiniger lymphogener Manifestation).

Bei 21 der 25 Patienten mit einem pathologisch gewerteten Befund, die ihre Androgenblockade abgesetzt hatten, zeigten sich in der CPC-Untersuchung die Karzinomherde intraprostatisch erneut. Bei zwei Patienten konnte das Auftreten eines Lokalrezidives dorsal der Prostata beobachtet werden. Die Patienten mit isoliertem Lymphknotenbefall wurden bereits in einem separaten Abschnitt betrachtet.

Die Tabelle 28 stellt den Verlauf des PSA-Serumwertes beim CPC und in der Nachsorge dar, abhängig vom Befund aus der PET/CT-Untersuchung. Darüber hinaus werden die weiteren therapeutischen Maßnahmen in der Nachsorge veranschaulicht.

Die Patienten mit einem isolierten Lokalrezidiv (n=20) zeigten einen PSA-Wert-Abfall von 9,7 ng/ml beim CPC auf 1,5 ng/ml nach einem Nachsorgeintervall von 22,4 Monaten (in der Nachsorge konnten vier Patienten einer strahlentherapeutischen Interventionstherapie --Strahlentherapie oder Brachytherapie-- zugeführt werden). Bei drei Patienten zeigte sich eine Kombination aus Lokalrezidiv und Lymphknotenmetastasen oder ossären Metastasen (mittlerer PSA-Wert-Verlauf: 3,9 ng/ml beim CPC auf 0,7 ng/ml in der Nachsorge nach 22,4 Monaten). Deren weiteres Therapieregime ist der Tabelle 28 zu entnehmen. Zwei Patienten wiesen beim CPC einen pathologischen Lymphknotenbefall auf (PSA-Verlauf: 6,2 ng/ml beim CPC auf einen nicht eruierbaren Wert nach einem mittleren Nachsorgeintervall von 22,4 Monaten). Diese Patienten wurden beide einer strahlentherapeutischen Maßnahme zugewiesen.

Tabelle 28:

PSA-Verlauf bei Patienten mit einer Androgenblockade vor der CPC-Untersuchung als Primärtherapie (Gruppe III) und einem positiven PET/CT-Befund (in Abhängigkeit vom CPC-Befund)

<b>PSA-Verlauf bei Patienten mit einer Androgenblockade vor der CPC-Untersuchung als Primärtherapie (Gruppe III) und einem positiven PET/CT-Befund (in Abhängigkeit vom CPC-Befund)</b>				
<b>Befund der CPC-Untersuchung</b>	<b>PSA-Mittelwert beim CPC in ng/ml</b>	<b>PSA-Mittelwert in der Nachsorge in ng/ml</b>	<b>Nachsorgeintervall in Monaten</b>	<b>Therapiemaßnahmen nach dem PET/CT</b>
Isoliertes LR n=20	9,7	1,5	22,4	3xRT, 1xBT, 1xAB, 1xOP, 1xBT/RT, 1xunkonv. Th.
LR und LK/os n=3	3,9	0,07	22,4	1xOP/AB, 1xAB
LK n=2	6,2	x	22,4	RT

Abkürzungserläuterungen:

<b>isoliertes LR</b>	=	<b>isoliertes Lokalrezidiv</b>
<b>LR und LK/os</b>	=	Lokalrezidiv in Kombination mit entweder einem pathologischen Lymphknotenbefall oder einer Knochenmetastase
RT	=	externe perkutane Strahlentherapie
LK	=	Lymphknoten
CPC	=	Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
AB	=	Androgenblockade
BT	=	interstitielle Brachytherapie
PSA	=	Prostata-spezifisches Antigen
OP	=	operative Intervention

Unkonventionelle Therapie: Studie mit Thyrosin-Kinase-Hemmern (Clivec), Misteltherapie, Vaccinierungsmaßnahmen, nicht schulmedizinische Methoden (z.B. alimentäre Maßnahmen, Nahrungsergänzungsmittel).

Die untenstehende Tabelle 29 zeigt die Risikofaktoren dieser Patientengruppe im Detail.

Tabelle 29:

Auswertung nach Risikofaktoren bei Patienten mit einer Androgenblockade vor dem CPC (Gruppe III) als first-line-Therapie und einem pathologisch gewerteten CPC-Befund

<b>Auswertung nach Risikofaktoren bei Patienten mit einer Androgenblockade vor dem CPC (Gruppe III) als first-line-Therapie und einem pathologisch gewerteten CPC-Befund</b>													
	Gleason-Score			PSA-Serumwert präop. (ng/ml)		PSA-Serumwert postop. (ng/ml)			Nadir nie <0,1 ng/ml	T3a/b	T4	N1	M1
	<7	7	>7	0-10	>10	<10	>10	>20					
<b>Tumorlokalisation</b>													
Isoliertes LR	n=6	n=7	n=1	n=11	n=8	n=9	n=1	n=1	n=9	n=1			
n=20													
LR und LK/os	n=1	n=1			n=3	n=2			n=2				
n=3													
LK				n=2		n=1							
n=2													

Abkürzungserläuterungen:

<b>isoliertes LR</b>	=	<b>isoliertes Loklarezidiv</b>
<b>LR und LK/ os</b>	=	Lokalrezidiv in Kombination mit entweder einem pathologischen Lymphknotenbefall oder einer Knochenmetastase
LK	=	Lymphknoten
CPC	=	Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
PSA	=	Prostata-spezifisches Antigen
T 3 a/b, T 4	=	Tumorausdehnung
N 1 bzw. M 1	=	Lymphknotenbefall bzw. Fernmetastasen

### 3.3.3.4. Patienten mit einer Androgenblockade bei der Cholin-Positronen-Emissions-Computertomographie (CPC) und einem pathologisch gewerteten Befund bei der CPC-Untersuchung

Bei 59 Patienten mit einer Hormonentzugstherapie als first-line-Behandlung bei der CPC-Untersuchung (59 von 226 Patienten mit positivem CPC-Befund; 26%) und einem positiven CPC-Befund senkte sich der Prostataspezifische Antigen (PSA)-Serumwert im Blut nach einem mittleren Nachsorgeintervall von 20,2 Monaten von einem mittleren PSA-Wert bei der CPC-Untersuchung von 37,1 ng/ml auf 3,4 ng/ml in der onkologischen Nachsorge (Tabelle 30).

Tabelle 30:

PSA-Verlauf bei den Patienten mit einer Androgenblockade bei der CPC-Untersuchung (Gruppe IV) und einem positiven CPC-Befund (unabhängig vom CPC-Befund)

<b>PSA-Verlauf bei Patienten mit einer Androgenblockade bei der CPC-Untersuchung (Gruppe IV) und einem positiven CPC-Befund (unabhängig vom Befund)</b>		
<b>PSA-Serumwert bei der CPC-Untersuchung(ng/ml)</b>	<b>Nachsorgeintervall (Monate)</b>	<b>PSA-Serumwert (ng/ml) zum Zeitpunkt des Nachsorgeanrufes</b>
37,1	20,3	3,4

Abkürzungserläuterungen:

CPC = Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie

PSA = Prostataspezifisches Antigen

In der Gruppe dieser 59 Patienten, bei denen die CPC-Diagnostik unter Androgenblockade durchgeführt wurde, zeigten sich bei 37 Patienten fokale Cholin-Mehrspeicherungen im Sinne eines hormonrefraktären Prostatakarzinoms (hierzu zählen auch die Patienten, bei welchen der medikamentösen Systemtherapie die Einnahme eines Alpha-Reduktasehemmers –Proscar—

vorausgegangen war). Bei 17 Patienten stellte sich neben dem intraprostatiscen Karzinomnachweis (im Sinne einer fokalen Cholinaufnahme intraprostatisc) ein weiterer Befund in Form von pathologischen Lymphknotenmanifestationen, in Form einer Kombination mit ossären Metastasen oder eine Kombination aus einer intraprostatiscen Cholinspeicherung zusammen mit pathologischen Lymphknoten und ossären Metastasen dar. Bei vier Patienten detektierte man eine lymphogene oder ossäre Manifestation bzw. eine Kombination aus lymphogenem und ossärem Cholin-Uptake und bei nur einem Patienten fanden sich ossäre fokale Cholin-Mehranreicherungen.

Die Tabelle 31 gibt Aufschluss über den Verlauf des PSA-Serumwertes beim CPC und in der Nachsorge, abhängig vom Befund aus der CPC-Untersuchung. Darüber hinaus sind die weiteren therapeutischen Maßnahmen in der Nachsorge dargestellt.

Die Patienten mit einem isolierten Lokalrezidiv (n=37) zeigten einen PSA-Wert-Verlauf von 14 ng/ml beim CPC auf 1,2 ng/ml nach einem Nachsorgeintervall von 20,2 Monaten (in der Nachsorge konnten 13 Patienten einer strahlentherapeutischen Behandlung --Strahlentherapie oder Brachytherapie-- zugeführt werden). Bei 17 Patienten ergab sich im CPC eine Kombination aus Lokalrezidiv und Lymphknotenmetastasen oder ossären Metastasen (mittlerer PSA-Wert-Verlauf: 25 ng/ml beim CPC auf 24,2 ng/ml in der Nachsorge nach 20,2 Monaten). Sieben Patienten aus diesem Kollektiv erhielten im Anschluss an die CPC-Diagnostik eine strahlentherapeutische Maßnahme in Form einer Strahlentherapie oder Brachytherapie.

Vier Patienten wiesen beim CPC einen pathologischen Lymphknotenbefall bzw. eine zusätzliche andere Manifestation auf (PSA-Verlauf: 26,5 ng/ml beim CPC auf einen unbekanntem Wert nach einem mittleren Nachsorgeintervall von 20,2 Monaten).

Bei einem Patienten verifizierete man eine ossäre Manifestation, der PSA-Wert dieses Patienten beschränkt sich auf den Wert in der Nachsorge (1,2 ng/ml).

Tabelle 31:

PSA-Verlauf bei Patienten mit einer Androgenblockade bei der CPC-Untersuchung als Primärtherapie (Gruppe IV) und einem positiven PET/CT-Befund (in Abhängigkeit vom CPC-Befund)

<b>PSA-Verlauf bei Patienten mit einer Androgenblockade bei der CPC-Untersuchung als Primärtherapie (Gruppe IV) und einem positiven PET/CT-Befund (in Abhängigkeit vom CPC-Befund)</b>				
<b>Befund der CPC-Untersuchung</b>	<b>PSA-Mittelwert beim CPC in ng/ml</b>	<b>PSA-Mittelwert in der Nachsorge in ng/ml</b>	<b>Nachsorgeintervall in Monaten</b>	<b>Therapiemaßnahmen nach dem PET/CT</b>
Isoliertes LR n=37	14	1,2	20,2	7xOP, 5xRT, 5xBT, 4xAB, 2xRT/AB, 1xOP/AB, 1xBT/AB
LR und LK/os n=17	25	24,2	20,2	3xRT/AB, 3xAB, 2xRT, 2xRT/CH, 1xOP, 1xCH, 1xOP/CH
LK und LK/os n=4	26,5	x	20,2	1xCH
os n=1	x	1,2	20,2	OP/RT

Abkürzungserläuterungen:

<b>isoliertes LR</b>	=	<b>isoliertes Lokalrezidiv</b>
<b>LR und LK/os</b>	=	Lokalrezidiv in Kombination mit entweder einem pathologischen Lymphknotenbefall oder einer Knochenmetastase
os	=	Knochenmetastase
LK/ LK+os	=	pathologischer Lymphknotenbefall oder Kombination aus pathologischem Lymphknotenbefall und einer Knochenmetastase
OP	=	operative Intervention
AB	=	Androgenblockade
BT	=	interstitielle Brachytherapie
RT	=	externe perkutane Strahlentherapie
CH	=	Chemotherapie
CPC	=	Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
PSA	=	Prostata-spezifisches Antigen

Die Tabelle 32 zeigt die individuellen Risikofaktoren in dieser Gruppe auf.

Tabelle 32:

Auswertung nach Risikofaktoren bei Patienten mit einer Androgenblockade beim CPC (Gruppe IV) als first-line-Therapie und einem pathologisch gewerteten CPC-Befund

<b>Auswertung nach Risikofaktoren bei Patienten mit einer Androgenblockade beim CPC (Gruppe IV) als first-line-Therapie und einem pathologisch gewerteten CPC-Befund</b>														
	Gleason-Score			PSA-Serumwert präop. (ng/ml)			PSA-Serumwert postop. (ng/ml)			Nadir nie <0,1 ng/ml	T3a/b	T4	N1	M1
	<7	7	>7	<10	>10	>20	<10	>10	>20					
<b>Tumorlokalisation</b>														
Isoliertes LR	n=11	n=6	n=3	n=15	n=6	n=10	n=19		n=7	n=26	n=3			
n=37														
LR und LK/os	n=1	n=2	n=6	n=4	n=1	n=3	n=9		n=4	n=7	n=3	n=1	n=1	n=4
n=17														
os	n=1				n=1					n=1				
n=1														
LK/LK+os		n=1	n=1	n=1	n=1	n=3	n=2		n=2	n=1	n=1	n=1	n=2	
n=4														

Abkürzungserläuterungen:

**isoliertes LR** = **isoliertes LR**

**LR und LK/os** = Lokalrezidiv in Kombination mit entweder einem pathologischen Lymphknotenbefall oder einer Knochenmetastase

LK = Lymphknoten

CPC = Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie

PSA = Prostataspezifisches Antigen

T 3 a/b, T 4 = Tumorausdehnung

N 1 bzw. M 1 = Lymphknotenbefall bzw. Fernmetastasen

### **3.3.4. Beurteilung des Prostataspezifischen Antigen (PSA)- und Gleason-Wertes in Abhängigkeit vom Befund bei der Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (CPC)-Untersuchung**

Die folgenden Tabellen veranschaulichen die Bedeutung des PSA- und Gleason-Wertes bei der CPC-Untersuchung in Abhängigkeit vom Befund des CPC's. Es sollte die Fragestellung geklärt werden, ob eine zunehmende Tumormasse einen Einfluss auf den PSA-Serumwert oder den Gleason-Score hat.

Um die einzelnen Gruppen vergleichen zu können wurde jeweils der Mittelwert angegeben. Dazu wurden die einzelnen Patientengruppen in die unten dargestellten Subgruppen entsprechend dem Studiendesign aufgeteilt:

- 3.3.4.1. Patienten nach primärer operativer Intervention (Gruppe I)
- 3.3.4.2. Patienten mit einer Bestrahlungstherapie: External Beam Radiation Therapy /Brachytherapie (EBRT/BT; Gruppe II)
- 3.3.4.3. Patienten mit einer Androgenblockade vor der CPC-Untersuchung (Gruppe III)
- 3.3.4.4. Patienten mit einer Androgenblockade bei der CPC-Untersuchung (Gruppe IV)

#### **3.3.4.1. Patienten nach primärer operativer Intervention**

Bei 106 von 126 (84,1 %) Patienten mit pathologischem Befund bei der CPC-Untersuchung und vorangegangener operativer Intervention konnte der PSA-respektive Gleason-Wert erhoben werden: 58 der Patienten wiesen ein isoliertes Lokalrezidiv auf (bei vier Patienten intraprostatisch, bei 16 Patienten paraurethral, bei 32 Patienten subvesikal und bei sechs Patienten in der Samenblasenloge), bei 12 Patienten wurden neben einem Lokalrezidiv zusätzlich Lymphknoten- oder Skelettmetastasen diagnostiziert (hierbei lag bei zwei Patienten ein intraprostatisches Lokalrezidiv, bei sechs Patienten ein paraurethrales und bei vier ein subvesikales Lokalrezidiv vor).

Bei 30 Patienten lag eine Kombination aus pathologischem Lymphknotenbefall und einer Knochenmetastase oder ein alleiniger pathologischer Lymphknotenbefall vor.

Solitäre Knochenmetastasen zeigten sich bei 18 Probanden.

Die Tabelle 33 stellt die einzelnen PSA-Serumwerte und den Gleason-Score bei den unterschiedlichen Tumorlokalisationen bei den Patienten mit einer primären operativen Intervention dar.

Tabelle 33:

Bedeutung des PSA- Wertes und Gleason-Scores bei Patienten mit einer operativen Intervention als first-line-Therapie (Gruppe I) in Abhängigkeit vom CPC-Befund

<b>Bedeutung von PSA-Wert und Gleason-Score bei Patienten mit einer operativen Intervention als first-line-Therapie (Gruppe I) in Abhängigkeit vom CPC-Befund</b>		
	<b>PSA beim CPC in ng/ml</b>	<b>Gleason-Score beim CPC</b>
	(jeweils der Mittelwert in ng/ml angegeben )	
<b>Isoliertes LR (n=46)</b>	5,2	6,4
<b>LR und LK/os (n=12)</b>	3,2	7
<b>os (n=18)</b>	2,8	6,8
<b>LK/LK+os (n=30)</b>	5,2	6,6

Abkürzungserläuterungen:

<b>isoliertes LR</b>	=	<b>isoliertes Lokalrezidiv</b>
<b>LR und LK/os</b>	=	Lokalrezidiv in Kombination mit entweder einem pathologischen Lymphknotenbefall oder einer Knochenmetastase
<b>os</b>	=	Knochenmetastase
<b>LK/ LK+os</b>	=	pathologischer Lymphknotenbefall oder Kombination aus pathologischem Lymphknotenbefall und einer Knochenmetastase
<b>LK</b>	=	Lymphknoten
<b>CPC</b>	=	Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
<b>PSA</b>	=	Prostata-spezifisches Antigen

### **3.3.4.2. Patienten mit einer Bestrahlungstherapie: External Beam Radiation Therapy / Brachytherapie (EBRT/BT)**

Bei allen 20 Patienten mit pathologischem Befund bei der Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (CPC)-Untersuchung und vorangegangener Strahlentherapie konnte der Prostataspezifische Antigen (PSA)- bzw. Gleason-Wert erhoben werden.

Bei 14 Patienten zeigte sich ein isoliertes Lokalrezidiv (jeweils intraprostatisch, nur einmal in der Samenblasenloge), bei drei Patienten wurden neben einem Lokalrezidiv zusätzlich Lymphknoten- oder Skelettmetastasen diagnostiziert (hierbei lag bei allen Patienten ein intraprostatisches Lokalrezidiv vor).

Bei einem Probanden wurde eine Kombination aus pathologischem Lymphknotenbefall und einer Knochenmetastase detektiert.

Zwei Patienten wiesen einen isolierten pathologischen Lymphknotenbefall auf.

Die Tabelle 34 zeigt die einzelnen PSA-Serumwerte im Vergleich zum Gleason-Score bei den unterschiedlichen Tumorlokalisationen bei den Patienten mit einer Bestrahlungstherapie als first-line-Therapie.

Tabelle 34:

Bedeutung des PSA- Wertes und Gleason-Scores bei Patienten mit einer Bestrahlungstherapie (EBRT/BT; Gruppe II) als first-line-Therapie in Abhängigkeit vom CPC-Befund

<b>Bedeutung des PSA-Wertes und Gleason-Scores bei Patienten mit einer Bestrahlungstherapie (EBRT/RT; Gruppe II) als first-line-Therapie in Abhängigkeit vom CPC-Befund</b>				
<b>PSA beim CPC in ng/ml</b>		<b>Gleason-Score beim CPC</b>		
(jeweils der Mittelwert angegeben)				
<b>EBRT</b>	<b>BT</b>	<b>EBRT</b>	<b>BT</b>	
<b>Isoliertes LR (n=14)</b>				
4,7 (n=7)	3,9 (n=7)	7	6,4	
<b>LR und LK/os (n=3)</b>				
9,1 (n=2)	5,3 (n=1)	7	x	
<b>LK (n=2)</b>				
7,1	x	5	x	
<b>LK/LK+os (n=1)</b>				
20	x	x	x	

Abkürzungserläuterungen:

<b>isoliertes LR</b>	=	<b>isoliertes Lokalrezidiv</b>
<b>LR und LK/os</b>	=	Lokalrezidiv in Kombination mit entweder einem pathologischen Lymphknotenbefall oder einer Knochenmetastase
<b>LK/LK+os</b>	=	pathologischer Lymphknotenbefall oder Kombination aus pathologischem Lymphknotenbefall und einer Knochenmetastase
<b>LK</b>	=	Lymphknoten
<b>EBRT</b>	=	External Beam Radiation Therapy
<b>CPC</b>	=	Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
<b>PSA</b>	=	Prostata-spezifisches Antigen

### **3.3.4.3. Patienten mit einer Androgenblockade vor der Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (CPC)-Untersuchung**

Insgesamt erhielten 25 Patienten als first-line-Therapie eine Androgenblockade, welche allerdings vor dem CPC abgebrochen worden war.

Bei 14 von 25 (56 %) Patienten mit pathologischem Befund bei der CPC-Untersuchung und vorangegangener Androgenblockade konnte der Prostataspezifische Antigen (PSA)- respektive Gleason-Wert eruiert werden: 20 der 25 hormonnaiven Patienten (80%) wiesen ein isoliertes Lokalrezidiv auf (bei 18 Patienten intraprostatisch und bei zwei Patienten in der Samenblasenloge), bei vier Patienten wurden neben einem Lokalrezidiv zusätzlich Lymphknoten- oder Skelettmetastasen diagnostiziert (hierbei befand sich bei allen vier Patienten das Lokalrezidiv intraprostatisch).

Bei einem Patienten lag eine Kombination aus pathologischem Lymphknotenbefall und einer Knochenmetastase vor (Tabelle 35).

Die Tabelle 35 zeigt die einzelnen PSA-Serumwerte im Vergleich zum Gleason-Score bei den unterschiedlichen Tumorlokalisationen bei den Patienten mit einer Androgenblockade vor dem CPC als first-line-Therapie.

Tabelle 35:

Bedeutung des PSA- Wertes und Gleason-Scores bei Patienten mit einer Androgenblockade vor dem CPC als first-line-Therapie (Gruppe III) in Abhängigkeit vom CPC-Befund

<b>Bedeutung des PSA-Wertes und Gleason-Scores bei Patienten mit einer Androgenblockade vor dem CPC (Gruppe III) als first-line-Therapie in Abhängigkeit vom CPC-Befund</b>	
PSA beim CPC in ng/ml	Gleason-Score beim CPC
(jeweils der Mittelwert angegeben)	
<b>Isoliertes LR (n=11)</b>	
6,3	6,4
<b>LR und LK/os (n=2)</b>	
3,9	6,3
<b>LK/LK+os (n=1)</b>	
6,2	x

Abkürzungserläuterungen:

<b>isoliertes LR</b>	=	<b>isoliertes LR</b>
<b>LR und LK/os</b>	=	Lokalrezidiv in Kombination mit entweder einem pathologischen Lymphknotenbefall oder einer Knochenmetastase
<b>os</b>	=	Knochenmetastase
<b>LK/ LK+os</b>	=	pathologischer Lymphknotenbefall oder Kombination aus pathologischem Lymphknotenbefall und einer Knochenmetastase
<b>CPC</b>	=	Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
<b>PSA</b>	=	Prostata-spezifisches Antigen

#### **3.3.4.4. Patienten mit einer Androgenblockade bei der Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (CPC)-Untersuchung**

Unter einer Androgenblockade während der CPC-Untersuchung und darüber hinaus standen 59 Patienten. Bei 43 (72,9 %) Patienten konnte der Prostata-spezifische Antigen (PSA)- respektive Gleason-Wert erhoben werden.

37 Patienten wiesen ein isoliertes Lokalrezidiv auf (bei allen Patienten intraprostatisch), bei 17 Patienten wurden neben einem Lokalrezidiv zusätzlich Lymphknoten- oder Skelettmetastasen diagnostiziert, wobei sich das Lokalrezidiv bei allen diesen Patienten ebenfalls intraprostatisch darstellte.

Bei vier Patienten diagnostizierte man eine Kombination aus pathologischem Lymphknotenbefall und einer Knochenmetastase oder einen alleinigen pathologischen Lymphknotenbefall.

Eine solitäre Knochenmetastase zeigte sich bei einem Patienten.

Die Tabelle 36 zeigt die einzelnen PSA-Serumwerte im Vergleich zum Gleason-Score bei den unterschiedlichen Tumorlokalisationen bei den Patienten mit einer Androgenblockade beim CPC als first-line-Therapie.

Tabelle 36:

Bedeutung des PSA- Wertes und Gleason-Scores bei Patienten mit Androgenblockade beim CPC (Gruppe IV) als first-line-Therapie in Abhängigkeit vom CPC-Befund

<b>Bedeutung des PSA-Wertes und Gleason-Scores bei Patienten mit einer Androgenblockade beim CPC (Gruppe IV) als first-line-Therapie (Gruppe IV) in Abhängigkeit vom CPC-Befund</b>	
<b>PSA beim CPC in ng/ml</b>	<b>Gleason-Score beim CPC</b>
(jeweils der Mittelwert angegeben)	
<b>Isoliertes LR (n=37)</b>	
13,6	6,1
<b>LR und LK/os (n=17)</b>	
23,5	7,6
<b>os (n=1)</b>	
x	4
<b>LK/LK+os (n=3)</b>	
3,28	7,5

Abkürzungserläuterungen:

<b>isoliertes LR</b>	=	<b>isoliertes LR</b>
<b>LR und LK/os</b>	=	Lokalrezidiv in Kombination mit entweder einem pathologischen Lymphknotenbefall oder einer Knochenmetastase
<b>os</b>	=	Knochenmetastase
<b>LK/ LK+os</b>	=	pathologischer Lymphknotenbefall oder Kombination aus pathologischem Lymphknotenbefall und einer Knochenmetastase
<b>CPC</b>	=	Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
<b>PSA</b>	=	Prostata-spezifisches Antigen

## 4. Diskussion

### 4.1. Diskussion der Methode

Die Vorbereitungen für die Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT)-Untersuchungen waren standardisiert. Vor Applikation des Radiotracers wurde dieser im Rahmen der Qualitätskontrolle auf seine radiochemische Reinheit überprüft. Alle Patienten wurden innerhalb der ersten Halbwertszeit nach intravenöser Applikation des Radiotracers untersucht. Die ermittelten Standardized-Uptake-Value (SUV)-Werte sind zerfallskorrigiert, da sowohl der Zeitpunkt der intravenösen Applikation, als auch der Zeitpunkt des Beginns und Endes der Untersuchung in das Messprotokoll neben Angabe der Körpergröße und des Körpergewichts mitaufgenommen wurden.

In der Rezidivdiagnostik wurde eine histologische Sicherung der im PET/CT ermittelten Befunde angestrebt. In Abhängigkeit der klinischen Notwendigkeit und vom Ausmaß der Tumorerkrankung wurde keine histologische Sicherung vorgenommen. Unter dem Aspekt Gesundheitsökonomie und unter Berücksichtigung der für den Patienten ethisch vertretbaren psychischen Belastung und/oder Strahlenhygiene, wurden die im PET/CT ermittelten Befunde verifiziert. Bei diesen Patienten erfolgt die weitere onkologische Nachsorge unter Zugrundelegung der bisherigen Datenlage und in Zusammenschau der onkologischen Gesamtsituation in Anlehnung an die urologischen Leitlinien. Die onkologische Verifikation der Befunde erfolgte hier zumeist in der Bestimmung der Surrogatparameter für einen Tumorprogress (Prostata-spezifisches Antigen [PSA]-Werte, alkalische Phosphatase im Falle von Knochenmetastasen).

Nach Durchführung der PET/CT-Diagnostik wurden die sich aus der Untersuchung ergebenden Befundkonstellationen in einem interdisziplinären urologisch-strahlentherapeutischen Konsil mit den jeweils behandelnden Zuweisern erörtert.

Alle untersuchten Patienten befanden sich in der onkologischen Nachsorge in der Obhut urologischer Fachärzte. Aufgrund der universitätsbedingten onkologisch-strahlentherapeutischen Ambulanzermächtigung wurden die Patienten in regelmäßigen Abständen hinsichtlich der strahlentherapeutischen Nebenwirkungen untersucht, so dass aufgrund der Aktenlage und des für diese

Patienten vorgegebenen Untersuchungsprotokolls in der Nachsorge die Datenakquise möglich war. Im Falle des Nichterscheinens (Tod des Patienten, erschwerte Anreisebedingungen wegen des großen Einzugsgebietes oder krankheitsbedingt) wurden die betreffenden Hausärzte/Urologen oder Patienten telefonisch kontaktiert.

Diese Arbeit setzt sich erstmals mit einem Patientenkollektiv auseinander, welche Patientendaten über einen längeren Zeitabschnitt unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Therapiemaßnahmen evaluierte und im Falle eines erstmaligen Verdachtes auf einen Tumorprogress unter Zuhilfenahme einer modernen multidimensionalen Schnittbildtechnik den weiteren Therapieverlauf beeinflusst. Somit stellt diese Arbeit methodisch bedingt eine Querschnittsanalyse dar, berücksichtigt jedoch epidemiologische und therapeutische Daten im onkologischen Verlauf als Elemente der Längsschnittuntersuchung.

Nach definitiver Primärtherapie eines histologisch gesicherten Prostatakarzinoms (PCA) entwickeln bis zu 40 % der Patienten im onkologischen Verlauf einen PSA-Progress. Die Früherkennung einer erneuten Tumormanifestation wird derzeit am erneut ansteigenden PSA-Serumwert als Surrogatparameter vermutet. Zwar ist, außer beim PSA-negativen Prostatakarzinomrezidiv, bei Patienten bei Vorliegen eines PSA-Anstieges eine Tumormanifestation zumeist im Mittel bis zu acht Jahre später klinisch nachweisbar, jedoch lässt sich vom absoluten PSA-Wert nicht ein begrenztes Tumorgeschehen von einem multilokulären Befallsmuster unterscheiden. Auch wenn prätherapeutische Nomogramme, posttherapeutische Parameter und Wahrscheinlichkeitsanalysen bezüglich der Tumorausdehnung beschreiben und im klinischen Alltag Einsatz finden, so besteht weiterhin die klinische Notwendigkeit möglichst zu einem frühen Zeitpunkt in der onkologischen Diagnostik ein lokales, therapierbares und potentiell kurativ angehbares Tumorgeschehen von einer multilokulären Metastasierung zu unterscheiden, um eine individualisierte kurative oder palliative Therapiemaßnahme frühzeitig einleiten zu können.

In den letzten Jahren entwickelte sich die Bildgebung unter Zuhilfenahme der Positronen-Emissions-Tomographie (PET), ein Verfahren mit Hilfe

man direkt oder indirekt tumoröse Stoffwechselaktivitäten aufzeigen kann. Bei Durchsicht der Literatur fällt auf, dass die PET/CT-Diagnostik zwar Lokalrezidive, lokoregionäre Lymphknotenmetastasen oder Fernmetastasen detektieren kann, jedoch gibt es bisher nur wenige Arbeiten [50], [72], [73], [76], die das Rezidivmuster beschrieben.

Diese Arbeit setzt sich erstmals mit einem Patientenkollektiv auseinander, welches vor der PET/CT-Diagnostik bereits eine primäre Therapiemaßnahme (operative Intervention, Strahlentherapie oder Hormonentzugstherapie) erhalten hatte (Querschnittsanalyse). Alle Patienten wurden aufgrund eines PSA-Anstieges im Blutserum in der onkologischen Nachsorge nach erfolgter Primärtherapie (Längsschnittanalyse) mit der PET/CT-Bildgebung untersucht und zum Studienende hin telefonisch kontaktiert.

Ziel der vorliegenden Studie war es, den Stellenwert der  $^{11}\text{C}$ -Cholin-PET/CT in der onkologischen Nachsorge bei Patienten mit Prostatakarzinom nach erfolgter Primärtherapie zu untersuchen, um somit mögliche Einsatzgebiete dieser neuartigen Untersuchungsmethode aufzuzeigen.

Um dieses Ziel zu erfassen, wurden methodisch mehrere Patientengruppen definiert (Abbildung 1). Nicht beabsichtigt war es, in einem vorgegebenen Zeitraum möglichst viele Patienten einer definierten Zielgruppe zu erfassen, um damit die Notwendigkeit der Methode zu belegen. Die zwei Patientengruppen, wovon beide in zwei Subkollektive unterteilt wurden, setzten sich nicht willkürlich zusammen, vielmehr wurden sie entsprechend der klinischen Notwendigkeit unter Zugrundelegung der urologischen und strahlentherapeutischen deutschen Leitlinien ausgewählt [70], die sich von den europäischen Vorgaben [5], [6] nicht wesentlich unterscheiden.

Der Beginn der Studie war durch die Verfügbarkeit des PET/CT-Gerätes (01.04.2002), das Ende der Rekrutierung (01.04.2006) dadurch bedingt, dass die mittlere Nachbeobachtungszeit im Mittelwert 18,9 Monate (Median 17,3 Monate) betrug und somit diese über einem Jahr lag, einem Zeitraum, der zumeist jenseits des Bounce-Phänomenes lag [58]. Zum Studienende wurden die Patienten und die jeweils behandelnden Ärzte im Rahmen der onkologischen Nachsorge telefonisch kontaktiert.

In dieser Machbarkeitsstudie wurden die Einschlusskriterien für die Patientenevaluationen bewusst eng definiert, um somit ein vorselektioniertes Patientenkollektiv zu erfassen, welches jedoch dem klinischen Routinealltag entsprach. Alle Patienten wurden nach Durchführung der urologischen und konventionellen diagnostischen Methoden eingehend über die neue Untersuchungsmethode und ihr potentiell Indikationsspektrum, über Nebenwirkungen, Komplikationen sowie über die damit zusammenhängende Strahlenbelastung informiert und mussten vor Beginn der Untersuchung unter Berücksichtigung des ausreichenden Zeitabstandes (24 Stunden) einer entsprechenden Patienteneinverständniserklärung (Abbildung Nr. 4 und Nr. 5 im Anhang) zustimmen und diese unterschreiben. Nach Durchführung der PET/CT-Diagnostik wurden die sich aus der Untersuchung ergebenden Befundkonstellationen in einem interdisziplinären urologisch-strahlentherapeutisch-nuklearmedizinischen Arbeitskreis erörtert.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die PET/CT-Untersuchung ergaben sich, wie beschrieben, methodenbedingt. Alle Patienten wurden innerhalb der ersten Halbwertszeit nach intravenöser Applikation des Radiotracers untersucht. Die Auswertung der PET/CT-Befunde erfolgte nach einem standardisierten Auswerteprotokoll (Abbildung Nr. 8 im Anhang). Die Erfassung der Daten erfolgte jeweils mit dem gleichen Untersuchungsgerät (GE Discovery LS).

In der Abteilung für Nuklearmedizin der Universität Ulm (ärztlicher Direktor Prof. S. N. Reske) beurteilten zwei langjährige Mitarbeiter der Nuklearmedizin und zwei erfahrene Radiologen die PET/CT-Bilder. Die PSA-Serumwerte wurden in der Abteilung für klinische Chemie (Prof. M. G. Bachem) unter Zuhilfenahme des Hybritec assays ermittelt.

#### **4.2. Diskussion der Ergebnisse**

Nach stanzbiptischer Sicherung wurden bei dem untersuchten Patientenkollektiv (n=326) unterschiedliche Therapiemaßnahmen als Primärtherapie durchgeführt. In die vorliegende Auswertung wurden die vier Patienten mit einer High-Intensity-Focused-Ultrasound (HIFU)-Behandlung nicht berücksichtigt, da bei diesen Patienten in der retrospektiven Analyse die Datensätze nicht vollständig waren. Somit wurden Daten von insgesamt 322 Patienten erhoben:

193 Studienteilnehmer (60 %) unterzogen sich einer chirurgischen Intervention,

32 % (n=104) einer Androgenblockade und 8 % (n=25) einer Radiotherapie in Form einer externen perkutanen Strahlentherapie oder einer Brachytherapie.

Bei den 322 Patienten wurden 361 Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (CPC) –Untersuchungen durchgeführt: im onkologischen follow-up unterzogen sich 16 Patienten einer zweiten, jeweils ein Patient einer dritten und vierten CPC-Diagnostik. Entsprechend dem Studienprotokoll wurde das gesamte Patientenkollektiv in vier Patientensubgruppen unterteilt, so dass jeweils die Patienten mit der gleichen Primärtherapie betrachtet werden konnten.

#### **4.2.1. Gruppe I**

##### **(Patienten mit einer operativen Intervention als Primärtherapie)**

Die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, d.h. zum Zeitpunkt der Stanzbiopsie, sowie zum Zeitpunkt der Primärtherapie und der Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (CPC)-Untersuchung lag für das Patientenkollektiv der Gruppe I im Mittelwert zwischen 64-66 Jahren. Es fällt auf, dass das Patientenkollektiv sowohl die Altersspanne der Prostatakarzinompatienten insgesamt, als auch mit einem Mittelwert von 64 Jahren die Patienten erfasst, die primär nicht einer operativen Intervention aufgrund des Alters [30] zugänglich sind.

Insgesamt entfielen in diese Gruppe 193 Patienten, welche prostatektomiert wurden (radikal retropubisch, perineal, laparoskopisch; n=186), und sieben Patienten, die aufgrund einer Prostatahypertrophie eine transurethrale Resektion der Prostata (TURP) erhielten, die wiederum nach pathohistologischer Aufarbeitung ein Prostatakarzinom ergab. Vier Patienten unterzogen sich einer Behandlung mit einem hochfrequenten Ultraschallverfahren. Diese Patienten fanden jedoch aufgrund der fehlenden Datensätze in dieser Studie keine Beachtung.

Bei acht Patienten dieser Gruppe wurden zwei CPC-Untersuchungen durchgeführt, wobei der PSA-Serumwert bei der ersten Untersuchung im Mittel bei 0,9 ng/ml lag und ein negativer Befund bei allen acht Patienten konstatiert wurde. Nach einem mittleren Nachsorgeintervall von zwölf Monaten stellten sich diese acht Patienten zu einer zweiten CPC-Diagnostik vor. Bei sechs Patienten mit einem mittleren PSA-Serumwert von 1,8 ng/ml zeigte sich ein positiver CPC-

Befund, bei zwei Patienten mit einem mittleren PSA-Blutserumwert von 0,9 ng/ml wurde ein negativer CPC-Befund erhoben. Alle acht Patienten entschieden sich bis zum Studienende für eine wait and see Strategie. Vergleicht man die Literatur, so deckt sich diese Beobachtung mit den Angaben von Reske et al. [72], [73], in der beschrieben wird, dass bei nur 1/3 der untersuchten Patienten bei einem Prostataspezifischen Antigen (PSA)-Serumwert von < 1,0 ng/ml Cholin-positive Befunde als morphologisches Korrelat eines Lokalrezidives vorgefunden werden.

Aufgrund des Vorliegens einer retrospektiven Studie, welche Patienten aus ganz Deutschland und außerdem einen hohen Patientenanteil mit einer primären Hormontherapie berücksichtigte, konnten lediglich bei 173 der 193 Patienten der Gruppe I Grading respektive der Gleason-Score ermittelt werden. 37% (64/173) der Patienten wiesen einen Gleason-Score < 7, 24% (41/173) einen Gleason-Score von 7 und 39% (68/173) einen Gleason-Score > 7 auf.

Pathomorphologische Tumorcharakteristika, wie der Gleason-Score bzw. das Grading, und zellbiologische Vorgänge korrelieren nicht mit einem erhöhten fokalen <sup>11</sup>C-Cholin-Uptake in Prostatazellen, so dass dies keine Hinweise auf präzise intraprostatische Tumorlokalisationen zulässt, wie die Arbeit von Breeuwsma et al. belegt [14]. Somit kann die CPC-Diagnostik hilfreich in der Detektion eines Prostatakarzinoms sein.

Ein exaktes Tumorstadium (T-Stadium) konnte bei 146 Patienten aus der Gruppe I ermittelt werden. Hierbei wurden 76 Patienten mit einem T2-Stadium klassifiziert, die restlichen 70 Patienten verteilten sich auf die Stadien T1 (vier Patienten), T3 (57 Patienten) und T4 (neun Patienten). In 24% (47/193) konnte kein T-Stadium zugeordnet werden. Bezüglich des Nodus (N)-Status konnte das N-Stadium bei 133/193 Patienten (69%) eruiert werden, wobei 92% (122/133 Patienten) einen N0-Status aufwiesen. 11 Patienten (8%) wurden N1 klassifiziert. Bei der Ermittlung des M-Stadiums wurde bei allen 193 primär operierten Patienten ein M0-Status erhoben.

Betrachtet man alle CPC-Befunde, so konnten bei den 193 Patienten in 35% (68/193) keine fokalen Cholin-Mehrspeicherungen beobachtet werden, in 65% (125/193) entsprachen die fokalen Cholin-Mehrspeicherungen einem pathologischen Korrelat. Bei der Detektion pathologischer Befunde im CPC

zeigten sich bei 24% (30/125) isolierte Lymphknotenrezidive, bei 12% (15/125) alleinige ossäre Metastasen, bei 46% (58/125) isolierte Lokalrezidive und bei 18% (22/125) multiple Tumormanifestationen. Analysiert man die Patienten mit Fernmetastasen, so fällt auf, dass 26 von 31 (84%) Patienten einen isolierten oder mehrsegmentalen ossären Tumorbefall aufwiesen, 2/31 (6%) Patienten eine Weichteilmetastase und bei 3/31 (10%) Patienten ein suspekter mediastinaler Befall detektiert wurde.

Bei der Auswertung des isolierten pathologischen Lymphknotenbefalls zeigte sich bei insgesamt 30 Studienteilnehmern, welche sich einer operativen Intervention als primärer Therapiemaßnahme unterzogen hatten, ein isolierter pathologischer Lymphknotenbefall. Dabei entfielen die meisten Patienten in die Gruppe mit einer Lymphknotenanzahl zwischen einem und fünf Noduli (n=25) und einer einseitigen Verteilung im pelvinen Lymphabstromgebiet (n=22). Der mittlere PSA-Blutserumwert lag bei 3,6 ng/ml und nach einem mittleren Nachsorgeintervall von 19,7 Monaten bei 0,8 ng/ml, wobei sich 19 Patienten zwischenzeitlich einer weiteren Therapiemaßnahme unterzogen hatten (15 davon einer Strahlentherapie oder einer Kombination aus Radiatio und Hormonentzugsbehandlung).

Bei 11 Studienteilnehmern konnte ein pathologischer Lymphknotenbefall in Kombination mit einer anderen Manifestation erhoben werden (n=7 Patienten wiesen eine Lymphknotenanzahl zwischen einem und fünf Noduli auf, die meisten Patienten zeigten die pathologischen Lymphknoten im pelvinen Lymphabstrombereich). Bei diesen Patienten ergab sich ein bedeutend höherer PSA-Blutserumwert (im Mittel 7,8 ng/ml), welcher nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 19,4 Monaten auf einen mittleren PSA-Wert von 1,2 ng/ml abfiel, nachdem sich sieben Patienten für eine weitere Therapiemaßnahme entschieden hatten (zwei davon für eine Radiatio sowie ein Patient für eine Kombination aus Strahlentherapie und Hormonentzugsbehandlung).

Vergleicht man die vorliegenden Ergebnisse bei isoliertem Lymphknotenbefall (mittlerer PSA –Blutserumwert 3,6 ng/ml) mit denen der Literatur so beschreibt Rinnab et al. [76] bei acht Patienten mit isoliertem Lymphknotenbefall und histologischer Sicherung mittels sekundärer Lymphadenektomie einen mittleren PSA-Serumwert von 2,89 ng/ml. Betrachtet man eine andere Studie von Rinnab

et al. mit 50 Patienten, bei denen sowohl Lymphknoten, als auch isolierte Lokalrezidive durch die CPC-Diagnostik vorgefunden werden [75], so lag der mittlere PSA-Blutserumwert bei 3,62 ng/ml. Bezüglich der Detektion von isolierten Lokalrezidiven beschreibt Reske et al. [72], [73], dass diese mit einem positiven  $^{11}\text{C}$ -Cholin-Uptake bei 36 Patienten bei einem PSA von 2 ng/ml gesichert wurden. Dies deckt sich mit den Angaben der vorliegenden Arbeit, bei denen der mittlere PSA-Wert bei den histologisch gesicherten Lokalrezidiven (14/58) bei 4,09 ng/ml erhoben wurde.

Bei der Beobachtung der Patienten in der onkologischen Nachsorge war auffällig, dass von 125 Patienten aus der Gruppe I mit einem pathologisch gewerteten CPC-Befund in der Nachsorge bei insgesamt 100 Studienteilnehmern (80%) eine weitere Therapie in Form einer Radiatio oder einer Kombination aus Radiatio und einer weiteren operativen Maßnahme bzw. Hormonentzugsbehandlung oder Chemotherapie eingeleitet wurde.

Die Ermittlung der PSA-Blutserumwerte zeigte, dass diese Werte im Mittelwert bei den Studienteilnehmern mit einem isolierten Lokalrezidiv weitaus höher lagen (6,4 ng/ml) als bei den Patienten mit isoliertem pathologischem Lymphknotenbefall (3,6 ng/ml) bzw. Knochenmetastasen (2,8 ng/ml).

Betrachtet man die Patienten mit dem isolierten Lokalrezidiv, so fiel der PSA-Blutserumwert nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 17,8 Monaten auf 0,9 ng/ml bei diesen Patienten, hingegen blieben diejenigen Patienten mit einem isolierten Knochenbefall nach Therapie mit einem mittleren PSA-Wert von 2,4 ng/ml bei einem mittleren Nachsorgeintervall von 17,8 Monaten im Vergleich zu dem mittlerem prätherapeutischem PSA-Serumwert von 2,8 ng/ml weitgehend stabil.

Bei der Begutachtung der unterschiedlichen Tumorlokalisation (isoliertes Lokal- oder Lymphknotenrezidiv oder isolierte Knochenmetastase versus unterschiedliche Tumorlokalisationen) lässt sich kein Zusammenhang zum PSA-Serumwert im Blut aufzeigen, obwohl die mittleren Gleason-Score-Werte vergleichbar sind. Ein Grund hierfür könnte bei den hormonnaiven Patienten die unterschiedliche Volumetrie sein. Trotz eines Zusammenhangs zwischen dem

prätherapeutischen Tumolvolumen und dem Auftreten eines Lokalrezidives in einer Arbeit von Nelson et al. [60], lässt sich in der Rezidivsituation keine Publikation finden, die einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und dem PSA-Blutserumwert zeigt.

#### **4.2.2. Gruppe II**

##### **(Patienten mit einer Bestrahlungstherapie als Primärtherapie)**

Diese Gruppe listet Patienten auf, welche sich einer externen perkutanen Strahlentherapie (n=16) bzw. einer Brachytherapie (n=9) als Primärtherapie unterzogen hatten (n= 25).

Bezüglich des Alters bei der Erstdiagnose, zum Zeitpunkt der Primärtherapie und bei der Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (CPC) (im Mittelwert zwischen 64-68 Jahren) ergaben sich in dieser zweiten Gruppe erwartungsgemäß keine großen Unterschiede zu der Gruppenanalyse der Gruppe I.

Insgesamt entfielen in diese Gruppe 25 Patienten, wovon sich 16 einer perkutanen konformalen Strahlenbehandlung (EBRT) und neun Patienten einer Brachytherapie (BT) unterzogen.

Bei einem Patienten mit einer Brachytherapie als primärer Behandlungsmaßnahme wurden zwei CPC-Untersuchungen durchgeführt, wobei der PSA-Serumwert bei der ersten Untersuchung bei 1,5 ng/ml lag und ein positiver Befund konstatiert wurde. Nach einem mittleren Nachsorgeintervall von vier Monaten stellte sich dieser Patient zu einer weiteren CPC-Diagnostik vor und es ergab sich ein unveränderter Prostataspezifisches Antigen (PSA)-Blutserumwert von 1,5 ng/ml.

Bei acht der 16 Patienten mit einer primären perkutanen konformalen Strahlentherapie und bei sieben der neun brachytherapierten Patienten konnte der Grading- respektive der Gleason-Score ermittelt werden: 37,5% (3/8) der EBRT-Patienten und 57% (4/7) der Brachytherapie-Patienten wiesen einen Gleason-Score < 7, 25% (2/8) der EBRT-Patienten und ein Patient (14%) aus der Gruppe der Brachytherapierten zeigten einen Gleason-Score von 7 sowie bei 37,5% (3/8) der EBRT-Subgruppe und bei zwei Patienten (29%) aus der BT-Gruppe (n=7) konnte ein Gleason-Score > 7 erhoben werden.

Ein exaktes Tumorstadium (T-Stadium) konnte bei 12 Patienten aus der Gruppe II erhoben werden: hierbei wurden drei EBRT-Patienten und ein BT-Patient mit einem T1-Stadium klassifiziert, acht Studienteilnehmer verteilten sich auf die Stadien T2 (EBRT: n=5 und BT: n=1) und T3 (jeweils ein EBRT- und BT-Patient). Bei 52% (13/25) konnte kein T-Stadium zugeordnet werden. Bezüglich des Nodus-Stadiums (N-Stadium) war es bei sechs Patienten (24%) nicht möglich dieses Stadium zu eruieren, wobei 76% (19 /25 Patienten) N0 klassifiziert wurden. Exakt die gleichen Ergebnisse zeigte die Ermittlung des Metastasen-Stadiums (M-Stadium).

Betrachtet man alle CPC-Befunde, so konnten bei den 25 Studienteilnehmern in 20% (5/25) keine fokalen Cholin-Mehrspeicherungen beobachtet werden, in 80% (20/25) entsprachen die fokalen Cholin-Mehrspeicherungen einem pathologischen Korrelat. Bei 17/20 Patienten zeigte sich ein Lokalrezidiv (isoliertes Lokalrezidiv: n=14 Patienten mit einem mittleren PSA-Blutserumwert von 4,3 ng/ml und ein Lokalrezidiv in Kombination mit einer anderen Tumorlokalisierung bei n=3 Studienteilnehmern, wobei deren PSA-Blutserumwert mit 7,2 ng/ml deutlich höher lag). Diese Erkenntnis, dass der mittlere PSA-Blutserumwert >2 ng/ml bei Patienten nach bereits durchgeführter Primärtherapie und erneut ansteigenden PSA-Serumwerten liegt, korreliert mit den Ergebnissen aus der vorliegenden Studie und wird von Heidenreich et al. in seiner Arbeit 2008 beschrieben [39]. Auch die Studie von Reske et al. beschreibt ein richtig positives Ergebnis der CPC-Diagnostik in 23 von 33 untersuchten Patientenfällen sowie ein richtig negatives Untersuchungsergebnis in 12 von 13 Fällen [72], [73].

Bei 2/20 detektierte man einen isolierten Lymphknotenbefall (mittlerer PSA-Blutserumwert bei 7,1 ng/ml), bei 1/20 Patienten zeigte die CPC-Diagnostik einen Lymphknotenbefall in Kombination mit einer anderen Tumorlokalisierung (PSA-Blutserumwert bei 20 ng/ml). Ähnliche PSA-Blutserumwerte konnten auch in der Studie von Schilling et al. [83] ermittelt werden: bei sieben von zehn Patienten wurden in dieser Studie nach einer CPC-Untersuchung Lymphknotenmetastasen entdeckt, wobei die Diagnose nach sekundärer Lymphadenektomie histologisch gesichert und der mittlere PSA-Blutserumwert bei 15,1 ng/ml festgehalten werden konnte.

Betrachtet man die Patienten mit Fernmetastasen, so fällt auf, dass 2/25 Patienten einen isolierten oder mehrsegmentalen ossären Tumorbefall

aufwiesen. Weichteilmetastasen oder ein suspekter mediastinaler Befall konnte bei keinem Studienteilnehmer erhoben werden.

Bei der Auswertung des isolierten pathologischen Lymphknotenbefalls wurden zwei Patienten mit einer primären EBRT-Therapiemaßnahme erfasst: dabei entfiel jeweils ein Patient in die Gruppe mit einer Lymphknotenanzahl zwischen einem und fünf Noduli und fünf bis zehn Noduli. Der mittlere PSA-Blutserumwert lag bei 7,1 ng/ml und nach einem mittleren Nachsorgeintervall von 9,5 Monaten bei 1,5 ng/ml, wobei sich diese zwei Patienten zwischenzeitlich einer weiteren Therapiemaßnahme unterzogen hatten (einer chirurgischen Intervention oder einer Hormonentzugsbehandlung).

Bei einem Studienteilnehmer mit einer Brachytherapie als primärer Therapiemaßnahme konnte ein pathologischer Lymphknotenbefall in Kombination mit einer anderen Manifestation dargestellt werden (bei einer Lymphknotenanzahl zwischen einem und fünf Noduli und einem PSA-Blutserumwert von 20 ng/ml, welcher nach einer Nachbeobachtungszeit von 14,8 Monaten nicht in Erfahrung gebracht werden konnte).

Begutachtet man die individuellen Risikofaktoren (PSA > 10 ng/ml, PSA < 10 ng/ml, Gleason-Score größer oder gleich sieben und T-Stadium) bei denjenigen Patienten, welche primär mit einer Bestrahlungsmaßnahme behandelt worden waren und einen pathologischen CPC-Befund erhielten, so konnte festgestellt werden, dass die meisten Patienten einen PSA initial größer 10 ng/ml aufwiesen, gleich ob es sich um Patienten mit einem isolierten Lokalrezidiv oder Patienten mit Knochenmetastasen handelte. Der Großteil der Patienten erreichte nie einen Nadir < 0,1 ng/ml (n=13).

Bei der Analyse der Studienteilnehmer in der onkologischen Nachsorge zeigte sich, dass von 20 Patienten aus der Gruppe II in der Nachsorge bei insgesamt lediglich fünf Patienten eine weitere Therapie in Form einer Hormonentzugsbehandlung oder einer operativen Maßnahme eingeleitet wurde.

Die Ermittlung der PSA-Blutserumwerte bei den Patienten mit einem isolierten Lokalrezidivbefall (n=14) ergaben, dass der PSA-Blutserumwert nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 15,2 Monaten von einem Mittelwert von 4,3 ng/ml auf 1,5 ng/ml im Mittel absank.

Hingegen erörterte man bei denjenigen Patienten mit einem isolierten Lymphknotenbefall (anfänglicher PSA-Wert von 7,1 ng/ml lag nach einem mittleren Nachsorgeintervall von 15,2 Monaten bei 1,5 ng/ml im Mittel) und bei denjenigen Patienten mit einer Kombination aus verschiedenen Tumorlokalisationen einen höheren PSA-Serumwert (Lokalrezidiv und eine weitere Tumormanifestation [n=2]: mittlerer PSA-Wert beim CPC bei 7,2 ng/ml; Lymphknotenbefall und eine weitere Tumorlokalisation [n=1]: mittlerer PSA-Wert beim CPC bei 20 ng/ml).

Den mittleren PSA-Blutserumwert bei Patienten mit isoliertem Lymphknotenbefall nach sekundärer Lymphadenektomie und histologischer Sicherung beschreibt Rinnab et al. in seiner Studie [76] mit 2,89 ng/ml. Dieser Mittelwert liegt etwas unter dem in dieser Studie ermittelten mittleren PSA-Blutserumwert.

Wirft man einen Blick auf das zunehmende Tumolvolumen, so sind die mittleren Gleason-Score-Werte vergleichbar. Allerdings ergibt sich bei der Durchsicht der mittleren PSA-Serumwerte beim CPC, dass die Patienten mit einem isolierten Lokalrezidivbefall einen weniger hohen PSA-Wert (4,7 ng/ml) aufwiesen als diejenigen Studienteilnehmer, bei welchen ein Lokalrezidiv und eine weitere Tumormanifestation detektiert wurde (PSA-Wert bei 9,1 ng/ml).

Ebenso wie in der Gruppe der Patienten mit einer vorausgegangen operativen Intervention könnte ein Grund hierfür die unterschiedliche Volumetrie bei den hormonnaiven Patienten sein. Obwohl sich ein Zusammenhang zwischen dem prätherapeutischen Tumolvolumen und dem Auftreten eines Lokalrezidives in einer Arbeit von Nelson et al. [60] zeigt, so lässt sich in der Rezidivsituation keine Veröffentlichung finden, aus der ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und dem PSA-Wert hervorgeht.

### 4.2.3. Gruppe III

#### **(Patienten mit einer Androgenblockade vor der Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie-Diagnostik)**

In der onkologischen Nachsorge spielt nach definitiver Primärtherapie und ansteigendem Prostatspezifischem Antigen (PSA)-Wert der Zeitpunkt der antihormonellen Therapie eine wichtige Rolle. Der Beginn einer solchen Therapie wird derzeit bei den Strahlentherapeuten und Urologen kontrovers diskutiert [11]. Aufgrund der in Deutschland unterschiedlichen therapeutischen Ansätze bei Patienten mit neu diagnostiziertem Prostatakarzinom (PCA) bezüglich des Einsatzes einer neoadjuvanten Hormonentzugstherapie, wurden in dieser Studie sowohl hormonnaive als auch hormonsensitive Patienten einbezogen.

Bei 27% (28/104) der Patienten ging der Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT)-Diagnostik eine intermittierende Androgenblockade voraus, so dass zum Zeitpunkt der PET/CT-Untersuchung die Patienten hormonnaiv waren (allerdings erfolgte keine Bestimmung des Testosteronspiegel). Bei 73% (76/104) der Patienten wurde die PET/CT-Diagnostik unter Androgenblockade durchgeführt. Diese letztgenannten Patienten werden unter Punkt 4.2.4. ausführlich diskutiert.

Bei drei Patienten aus der Gruppe III wurden zwei PET/CT-Untersuchungen veranlasst, wobei der PSA-Serumwert bei der ersten Untersuchung im Mittel bei 3,1 ng/ml lag und ein positiver Befund konstatiert wurde. Nach einem mittleren Nachsorgeintervall von 18 Monaten stellten sich alle drei Patienten zu einer weiteren PET/CT-Diagnostik vor. Bei allen Patienten ergab sich bei einem nahezu unveränderten mittleren PSA-Serumwert von 2,8 ng/ml nochmals ein positiver PET/CT-Befund. Dieses Ergebnis korreliert mit einer Studie von Reske et al. [72], [73], in welcher positive PET/CT-Befunde bezüglich der Entdeckung von Lokalrezidiven nur selten bei PSA-Werten <1,0 ng/ml erhoben werden.

In dieser Patientengruppe konnte bei 97% (27/28) der Patienten der Grading respektive der Gleason-Score ermittelt werden. 29% (8/27) der Patienten wiesen einen Gleason-Score < 7, 32% (9/27) einen Gleason-Score von 7 und 36% (10/27) einen Gleason-Score > 7 auf.

Ein exaktes Tumor-Stadium (T-Stadium) konnte bei 15 Patienten aus der Gruppe III ermittelt werden. Hierbei wurden acht Patienten mit einem T2-Stadium klassifiziert, die restlichen sieben Patienten verteilten sich auf die Stadien T1 (sechs Patienten) und T3 (ein Patient). Somit war die Ermittlung des T-Stadiums in 46% (13/28) der Fälle nicht möglich. Das Nodus-Stadium (N-Stadium) eruierte man bei 12 Patienten, welche jeweils mit einem NO-Status klassifiziert wurden. Bei der Ermittlung des Metastasen-Stadiums (M-Stadium) konnte bei wiederum 12 Studienteilnehmern ein M-Status (jeweils MO) erhoben werden

Betrachtet man alle PET/CT-Befunde, so wurden bei den 28 Patienten in 11% (3/28) keine fokalen  $^{11}\text{C}$ -Cholin-Uptakes beobachtet, in 89% (25/28) entsprachen die fokalen Cholin-Mehrspeicherungen einem pathologischen Befund.

Bei der Detektion pathologischer Befunde im PET/CT zeigte sich bei 80% (20/25) der Patienten ein isoliertes Lokarezidiv, bei 8% (2/25) ein isolierter pathologischer Lymphknotenbefall und bei 12% (3/25) ein Lymphknotenbefall in Kombination mit einem weiteren pathologischen Prozess. Alleinige ossäre Metastasen konnten in dieser Patientengruppe nicht detektiert werden. Lediglich jeweils bei einem Patienten zeigte sich eine Weichteilmetastase beziehungsweise ein suspekter mediastinaler Befund.

Bei der Auswertung des isolierten pathologischen Lymphknotenbefalls war es möglich zwei Patienten näher zu betrachten. Beide Studienteilnehmer hatten einen pathologischen Lymphknotenstatus zwischen einem bis fünf Noduli im einseitigen pelvinen Lymphabstrombereich. Der PSA-Blutserumwert lag im Mittel bei 6,2 ng/ml und nach einem mittleren Nachsorgeintervall von 22,4 Monaten bei einem nicht bekannten Blutserumwert. Bei beiden Patienten wurde eine weitere Behandlungsmaßnahme eingeleitet (chirurgische Intervention beziehungsweise Hormonenzugstherapie). In der Studie von Schilling et al. [83] zeigte das untersuchte Patientenkollektiv einen mittleren PSA-Serumwert im Blut von 15,1 ng/ml nach erfolgter Primärtherapie in Form einer operativen Intervention oder einer Bestrahlungstherapie. Vergleichbare Studie für Patienten mit einer Hormonenzugstherapie können der Literatur nicht entnommen werden.

Bei drei Studienteilnehmern zeigte sich ein pathologischer Lymphknotenbefall in Kombination mit einer anderen Manifestation, wobei bei allen Patienten zwischen

einem und fünf pathologische Noduli festgestellt werden konnten, welche sich hauptsächlich auf das pelvine Lymphabstromgebiet verteilten.

Bei diesen Patienten ergab sich ein niedriger Prostataspezifisches Antigen (PSA)-Blutserumwert (im Mittel 3,9 ng/ml), welcher nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 17,7 Monaten auf einen mittleren PSA-Wert von 0,2 ng/ml abfiel, wobei sich die Patienten für eine weitere Therapiemaßnahme entschieden hatten (einmal für eine operative Maßnahme, einmal für eine alleinige Hormonentzugstherapie und einmal für eine Kombination aus Strahlentherapie und Hormonentzugsbehandlung). Ein ähnliches Ergebnis wird in der Studie von Rinnab et al. [75] berichtet, in welcher der mittlere PSA-Blutserumwert bei Patienten mit einer Kombination aus Lymphknotenmetastasen und Lokalrezidiven mit 3,62 ng/ml angegeben wird, wobei die darin untersuchten Patienten mit einer operativen Intervention oder einer Bestrahlungstherapie als first-line-Therapie behandelt worden waren. Studien, welche ein Patientenkollektiv mit einer Hormonentzugstherapie untersuchen, liegen in der Literatur nicht vor. Betrachtet man die Patienten mit dem isolierten Lokalrezidivbefall, so fiel der PSA-Blutserumwert nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 22,4 Monaten signifikant von 9,7 ng/ml auf 1,5 ng/ml ab.

Bei der Analyse der unterschiedlichen Tumorlokalisation (Lokalrezidivbefall und gleichzeitiges Auftreten eines pathologischen Lymphknotenbefalls oder einer Knochenmetastase) konnte ein PSA-Wertabfall von 3,9 ng/ml auf 0,07 ng/ml (nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 22,4 Monaten) konstatiert werden.

Die mittleren Gleason-Score-Werte sind in Abhängigkeit vom Tumolvolumen vergleichbar (bei den Patienten mit isoliertem Lokalrezidivbefall und einer Kombination aus Lymphknotenbefall und einer anderen pathologischen Manifestation) sowie die mittleren PSA-Serumwerte der Patienten mit einem isolierten Lokalrezidivbefall und einer Kombination aus Lymphknotenbefall und einer anderen Tumorlokalisation bewegen sich auf demselben Niveau (6,2-6,3 ng/ml). Obwohl sich ein Zusammenhang zwischen dem prätherapeutischen Tumolvolumen und dem Auftreten eines Lokalrezidives in einer Arbeit von Nelson et al. [60] zeigt, so lässt sich in der Rezidivsituation auch für diese Patientengruppe keine Veröffentlichung finden, aus der ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorgöße und dem PSA-Wert hervorgeht.

Einen etwas geringeren PSA-Wert zeigten die Studienteilnehmer mit einem Lokalrezidiv und einem zweiten pathologischen Progress.

Vergleicht man die individuellen Risikofaktoren (PSA >10 ng/ml, PSA <10 ng/ml, Gleason-Score größer oder gleich sieben, T-Stadium T3a/b bis T4) bei den Patienten aus der Gruppe III, so erkennt man, dass der initiale PSA-Blutserumwert bei den isolierten Lokalrezidivpatientenfällen annähernd zu gleichen Teilen zwischen 0-10 ng/ml (n=11) und größer 10 ng/ml (n=8) lag. Bei insgesamt in 20 Patientenfällen vorliegenden Werten erreichten neun der zum Zeitpunkt der PET/CT-Diagnostik hormonnaiven Patienten nie einen Nadir <0,1 ng/ml. Bei der Analyse des Gleason-Scores entfielen die meisten Werte in den Bereich eines Gleason-Scores kleiner oder gleich sieben.

In der onkologischen Nachsorge stimmten 12 der 25 (48%) Patienten mit einem positiven <sup>11</sup>C-Cholin-Uptake einer weiteren Therapiemaßnahme zu.

#### **4.2.4. Gruppe IV**

##### **(Patienten mit einer Androgenblockade während der Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie-Diagnostik)**

Nachdem im vorangegangenen Abschnitt die hormonnaiven Patienten besprochen wurden, sollen in dieser Subgruppenanalyse diejenigen Patienten diskutiert werden, welche auch während und über die Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (CPC)-Diagnostik hinaus unter einer Androgenblockade standen. Nach der Literaturrecherche ist keine andere Studie bekannt, welche ein solches Patientenkontinuum bereits beschreibt.

Insgesamt entfielen in diese Gruppe 76 Patienten. Bei vier dieser Studienteilnehmer wurden zwei CPC-Untersuchungen durchgeführt, wobei der Prostataspezifische Antigen (PSA)-Serumwert bei der ersten Untersuchung im Mittel bei 5,4 ng/ml lag und ein positiver CPC-Befund erhoben wurde. Zu einem ähnlichen Studienergebnis gelangte eine Arbeitsgruppe um Reske et al. [72], [73], wobei in dieser Studie Patienten mit anderen Primärtherapien untersucht wurden (operative Intervention, Bestrahlungstherapie). Nach einem mittleren Nachsorgeintervall von fünf Monaten stellten sich alle vier Patienten zu einer weiteren CPC-Diagnostik vor. Dabei ergab sich bei einem mittleren PSA-

Serumwert von 0,8 ng/ml nochmals bei allen Probanden ein positiver CPC-Befund.

In dieser Patientengruppe konnte ähnlich wie in Gruppe III wiederum ein hoher Prozentsatz der Grading- respektive der Gleason-Score-Werte ermittelt werden (bei 53 von 76 Patienten, dies entspricht einem Wert von 70%). Davon wiesen 38% (20/53) der Patienten einen Gleason-Score < 7, 19% (10/53) einen Gleason-Score von 7 und 43% (23/53) einen Gleason-Score > 7 auf.

Ein exaktes Tumor-Stadium (T-Stadium) war bei 40 Patienten aus der Gruppe IV ermittelbar. Hierbei wurden 23 (58%) Patienten mit einem T2-Stadium klassifiziert, die restlichen 17 Patienten verteilten sich auf die Stadien T1 (fünf Patienten; 29%), T3 (zehn Patienten; 59%) und T4 (zwei Patienten; 12%). Somit war die Ermittlung des T-Stadiums in 53% (40/76) der Fälle möglich. Das Nodus-Stadium (N-Stadium) eruierte man bei 32 Patienten (29 Patienten zeigten einen NO-Status, bei drei Patienten stellte man einen N1-Status fest). Bei der Ermittlung des Metastasen-Stadiums (M-Stadium) konnte man bei 33 Studienteilnehmern Daten erheben: 29 Patienten klassifizierte man mit einem MO- und drei Patienten mit einem M1-Stadium.

Betrachtet man alle CPC-Befunde, so konnten bei den 76 Patienten in 22% (17/76) der Probanden keine fokalen Cholin-Mehrspeicherungen beobachtet werden, in 78% (59/76) der Fälle entsprachen die <sup>11</sup>C-Cholin-Uptakes einem pathologischen Korrelat.

Bei der Detektion pathologischer Befunde im CPC zeigte sich bei 63% (37/59) der Patienten ein isoliertes Lokarezidiv, bei 29% (17/59) ein Lokalrezidivbefall im Zusammenhang mit einer weiteren pathologischen Konstellation, bei 7% (4/59) ein Lymphknotenbefall in Kombination mit einem weiteren pathologischen Prozess und alleinige ossäre Metastasen bei einem Patienten (1%). Weitere Tumormanifestationen erkannte man in Form einer zusätzlichen Weichteilmetastase beziehungsweise bei drei Patienten in Form eines suspekten mediastinalen Befundes.

Bei 21 Studienteilnehmern wurde ein pathologischer Lymphknotenbefall in Kombination mit einer anderen Manifestation erhoben (entweder weitere pathologische Lymphknoten, Lokalrezidivbefall oder Knochenmetastasen), wobei bei 16 Patienten zwischen einem und fünf pathologische Noduli festgestellt wurden, welche sich hauptsächlich auf das pelvine einseitige und beidseitige Lymphabstromgebiet verteilten. Die restlichen fünf Patienten zeigten in der CPC-Diagnostik mehr als fünf als suspekt gewertete Lymphknoten (verteilt im pelvinen Lymphabstrombereich).

Bei diesen Patienten ergab sich ein PSA-Blutserumwert im Mittel von 26,6 ng/ml, welcher nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 21,3 Monaten auf einen mittleren PSA-Wert von 9,5 ng/ml abfiel. Hierbei hatten sich 14 der 21 Patienten für eine weitere Therapiemaßnahme entschieden (acht davon für eine Strahlentherapie, entweder als alleinige Therapieform oder kombiniert mit einer Chemotherapie oder einer Hormonentzugsbehandlung).

Darüber hinaus sollen die Patienten mit einem isolierten Lokalrezidivbefall besprochen werden (n=37): bei diesen senkte sich der PSA-Blutserumwert nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 20,2 Monaten signifikant von 14 ng/ml auf 1,2 ng/ml ab. Studien, welche ein vergleichbares Patienten Klientel betrachten, liegen in der Literatur nicht vor. Eine Arbeit um Reske et al. [72], [73] beschreibt andere Patientengruppen, welche als Primärtherapien eine operative Intervention oder eine Bestrahlungstherapie erhalten hatten.

In der vorliegenden Gruppe fand sich ein einziger Patient mit einem alleinigen ossären Befund. Bei diesem Patienten konnte zum Zeitpunkt der CPC-Diagnostik kein PSA-Serumwert abgenommen werden. Nach einem mittleren Nachsorgeintervall von 20,2 Monaten wies dieser Studienteilnehmer einen PSA-Wert von 1,2 ng/ml auf.

Die mittleren Gleason-Score-Werte sind in Abhängigkeit vom Tumolvolumen wiederum vergleichbar (zwischen 6,1 ng/ml und 7,5 ng/ml im Mittelwert) und obwohl sich ein Zusammenhang zwischen dem prätherapeutischen Tumolvolumen und dem Auftreten eines Lokalrezidives in einer Arbeit von Nelson et al. [60] zeigt, so lässt sich in der Rezidivsituation ebenso wie für die anderen

Gruppen keine Publikation finden, aus der ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und dem PSA-Wert hervorgeht. Die mittleren PSA-Serumwerte der Patienten mit einem isolierten Lokalrezidivbefall und einer Kombination aus Lokalrezidivbefall und einer anderen Tumorlokalisation bewegen sich in einem weitaus höheren Bereich als bei den vorangegangenen Patientengruppen (13,6-23,5 ng/ml). Einen vergleichsweise sehr geringen PSA-Wert zeigten die Studienteilnehmer mit einem Lymphknotenbefall kombiniert mit einem zweiten pathologischen Prozess (3,28 ng/ml).

Vergleicht man die individuellen Risikofaktoren (PSA >10 ng/ml, PSA <10 ng/ml, Gleason-Score größer oder gleich sieben und T-Stadium) bei den Patienten aus der Gruppe IV, so sieht man, dass der initiale PSA-Blutserumwert unter den analysierbaren Patientendaten anderweitig verteilt war als in den bereits diskutierten Gruppen: dieser lag in 20 Fällen zwischen 0-10 ng/ml, bei neun Probanden zwischen 10 und 20 ng/ml und größer 20 ng/ml bei 16 Patienten. Insgesamt 35 Studienteilnehmer erreichten nie einen Nadir <0,1 ng/ml. Bei der Analyse des Gleason-Scores entfielen die meisten Werte in den Bereich eines Gleason-Scores größer oder gleich sieben (n=19 von 32 analysierbaren Datensätzen; 59%), wobei die Gleason-Score-Werte entsprechend einer Studie von Breeuswa et al. [14] keine Hinweise auf ein intraprostatitisches Tumorgeschehen zulassen.

## 5. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, die klinische Wertigkeit der  $^{11}\text{C}$ -Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (CPC)-Diagnostik bei Patienten mit primär therapiertem Prostatakarzinom (PCA) und erneut ansteigendem Prostataspezifischem Antigen (PSA) in der onkologischen Nachsorge zu erfassen.

In dieser retrospektiven Untersuchung wurden im Verlauf von vier Jahren 322 Patienten ausgewertet und nach einem mittleren Nachsorgeintervall von 18,9 Monaten erneut telefonisch kontaktiert, um den klinischen Verlauf nach durchgeführter Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT) zu dokumentieren.

Als PET-positiver Befund galt eine fokale  $^{11}\text{C}$ -Cholin-Mehrspeicherung mit einem mittleren Standardized-Uptake-Value (SUV)  $>2,0$ , da die histologische Sicherung bei den isolierten Lokalrezidiven nur in 15 % erfolgte (15/103) und bei multilokulärem Befallsmuster die Rationalität einer Histologiegewinnung in Frage gestellt werden musste. Bei 71% (229/322) der Patienten wurde bei einem mittleren PSA von 5,9 ng/ml (range: 0,04 ng/ml- 348 ng/ml) ein PET-positiver Befund vorgefunden, im Gegensatz zu im Mittelwert deutlich tieferen PSA-Werten von 2,7 ng/ml bei den Patienten mit PET-negativem Befund (29 % [93/322]; range: 0,17 ng/ml- 866 ng/ml). Multilokuläre Tumormanifestationen wurden insgesamt nur bei 30 % der Patienten beobachtet, ein isolierter Tumorbefund im Sinne eines isolierten Lokalrezidives oder einer isolierten pelvinen Lymphknotenmetastase wurde in 71% (162/229) aller Patientenfälle vorgefunden. Dies drückt die klinische Wertigkeit der PET/CT-Diagnostik aus.

Die PET/CT-Diagnostik eignet sich sowohl bei den hormonnaiven als auch bei den androgen vorbehandelten Patienten. In der Gruppe der Patienten, die unter Anti-Androgentherapie einen erneuten PSA-Anstieg verzeichneten, zeigte sich bei 50% der Patienten (37/76) eine multilokuläre Tumorausssaat als Ausdruck des generalisierten Tumorprogresses. Bei Betrachtung der mittleren PSA-Werte bei den Patienten mit PET-positiven Befunden fällt auf, dass bei den PET-positiven hormonnaiven Patienten der mittlere PSA deutlich geringer ist mit 10,4 ng/ml (range: 0,05 ng/ml- 23 ng/ml) als bei den Patienten, die entweder eine Androgenblockade bis zum Zeitpunkt der CPC-Diagnostik erhielten oder darüber hinaus unter einer Hormonentzugsbehandlung standen; diese Gruppe zeigte einen mittleren PSA von 30,3 ng/ml (range: 0,04 ng/ml – 348 ng/ml).

Betrachtet man die Patientengruppe, welche sich einer operativen Intervention als first-line-Therapie unterzogen hatte (193/322; 60%), und bei denen bei der PET/CT-Diagnostik ein pathologisches Korrelat (125/193; 65%) bzw. wiederum ein isoliertes Lokalrezidiv detektiert wurde (58/125; 46%), so ergab sich ein mittlerer PSA-Blutserumwert bei den Patienten mit isoliertem Lokalrezidiv von 1,7 ng/ml (range: 0 ng/ml-10,9 ng/ml).

Vergleicht man diese Erkenntnisse mit dem Patientenkollektiv aus der Gruppe II (External Beam Radiation Therapy / Brachytherapie), in welcher insgesamt 25 Patienten untersucht wurden (25/322; 8%), zeigten sich bei 20 Patienten pathologische Mehrspeicherungen des Radiotracers, wobei bei 14 Studienteilnehmern diese Cholinanreicherungen auf ein isoliertes Lokalrezidiv hinwiesen. Bei diesen 14 Patienten ließ sich ein mittlerer PSA-Blutserumwert von 4,3 ng/ml nachweisen (range: 0,7 ng/ml- 6,7 ng/ml), welcher somit deutlich über dem mittleren PSA-Wert aus der Gruppe I (Patienten mit einer operativen Intervention als Primärtherapie) liegt.

Zusammenfassend stellt die  $^{11}\text{C}$ -Cholin-PET-/CT-Diagnostik als Ganzkörperuntersuchung eine gute diagnostische Methode dar, um erneute Tumormanifestationen zu detektieren. Im Hinblick auf bisher fehlende diagnostische Möglichkeiten bei Patienten nach Primärtherapie mit erneut ansteigenden PSA-Werten, war es schwierig zwischen denjenigen zu unterscheiden, die einen unilokulären Tumorbefall aufweisen und somit eine potentielle kurative Therapiechance haben und denen, die eine systemische Tumorprogression aufzeigen, und somit sicher mit palliativen Therapieregimen behandelt werden müssen. Insbesondere dank der Entwicklung neuer strahlentherapeutischer Techniken, ist es nun möglich bei bildmorphologischem Nachweis einer unilokulären Tumormanifestation eine höhere Dosis unter Schonung des umgebenden Normalgewebes zu applizieren, falls eine operative Intervention im Sinne einer Salvage-Chirurgie oder einer sekundären Lymphadenektomie nicht möglich ist.

Somit könnte der  $^{11}\text{C}$ -Cholin-PET/CT-Untersuchung in Zukunft eine bedeutende Rolle in Form eines Reststaging zur Detektion von lokalem Tumorprogress bei klinisch auffälligem PSA-Wert zugewiesen werden.

## 6. Literaturverzeichnis

1. **Aarnink RG, Beerlage HP, De La Rosette JJ, Debruyne FM, Wijkstra H: Transrectal ultrasound of the prostate: innovations and future applications. J Urol 159: 1568-1579 (1998)**
2. **Abrams HL, Spiro R, Goldstein N : Metastases in carcinoma; analysis of 1000 autopsied cases. Cancer 3: 74-85 (1950)**
3. **Albrecht S, Buchegger F, Soloviev D, Zaidi H, Veas H, Khan HG, Keller A, Bischof Delaloye A, Ratib O, Miralbell R: [11C]-acetate PET in the early evaluation of prostate cancer recurrence. Eur J Nucl Med Mol Imaging 34: 185-196 (2007)**
4. **Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L: ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. Radiother Oncol 57: 315-321 (2000)**
5. **Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, Schmid HP, van Poppel H, Wolff J, Zattoni F: EAU guidelines on prostate cancer. Eur Urol 48: 546-551 (2005)**
6. **Aus G, Abbou CC, Pacik D, Schmid HP, van Poppel H, Wolff J, Zattoni HF: EAU guidelines on prostate cancer. Eur Urol 40: 97-101 (2001)**
7. **Bangma CH: Mass screening for detection of prostatic carcinoma. Urologe A 39: 334-340 (2000)**
8. **Benchikh El Fegoun, Villers A, Moreau JL, Richaud P, Rebillard X, Beuzeboc P: PSA and follow-up after treatment of prostate cancer. Prog Urol 18: 137-144 (2008)**
9. **Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, Jevin J, Young J, Byass L, Nutt R: A combined PET/CT scanner for clinical oncology. J Nucl Med 41: 1369-1379 (2000)**
10. **Bostwick DG: Staging prostate cancer--1997: current methods and limitations. Eur Urol 32 Suppl 3: 2-14 (1997)**
11. **Bottke D, Wiegel T, Müller M, Höcht S, Altwein JE, Miller K, Hinkelbein W: Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie. Dtsch Arztebl 33: 2255-2259 (2004)**
12. **Bottke D, Wiegel T, Hocht S, Muller M, Schostak M, Hinkelbein W: Salvage radiotherapy in patients with persisting prostate-specific antigen after radical prostatectomy for prostate cancer. Oncology 65 Suppl 1: 18-23 (2003)**
13. **Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM: Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. Eur J Cancer 38: 99-166 (2002)**

14. Breeuwsma AJ, Pruim J, Jongen MM, Suurmeijer AJ, Vaalburg W, Nijman R J, de Jong I J: In vivo uptake of [11C]-choline does not correlate with cell proliferation in human prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32: 668-673 (2005)
15. Bubendorf L, Schopfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, Gasser TC, Mihatsch MJ: Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol* 31: 578-583 (2000)
16. Canty DJ, Zeisel SH: Lecithin and choline in human health and disease. *Nutr Rev* 52: 327-339 (1994)
17. Carroll P: Rising PSA after a radical treatment. *Eur Urol* 40: 9-16 (2001)
18. Choueiri TK, Xie W, D'Ámico AV, Ross RW, Hu JC, Pomerantz M, Regan MM, Taplin ME, Kantoff PW, Sartor J, Oh WK: Time to prostate-specific antigen nadir independently predicts overall survival in patients who have metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with androgen-deprivation therapy. *Cancer* 115: 981-987 (2009)
19. Cimitan M, Bortolus R, Morassut S, Canzonieri V, Garbeglio A, Baresic T, Borsath E, Drigo A, Trovo MG: [18F]fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33: 1387-1398 (2006)
20. Coakley FV, Teh HS, Qayyum A, Swanson MG, Lu Y, Roach M, Pichett B, Shinohara K, Vigneron DB, Kurhanewicz J: Endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging for locally recurrent prostate cancer after external beam radiation therapy: preliminary experience. *Radiology* 233: 441-448 (2004)
21. de Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ: Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by [11C]-choline PET. *J Nucl Med* 44: 331-335 (2003)
22. Deliveliotis C, Manousakas T, Chrisofos M, Skolarikos A, Delis A, Dimopoulos C: Diagnostic efficacy of transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostatic fossa in patients with rising PSA following radical prostatectomy. *World J Urol* 25: 309-313 (2007)
23. 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* 25: 629-633 (1998)
24. Devonec M, Fendler JP, Monsallier M, Mouriquand P, Maquet JH, Mestos JL, Dutrieux-Berger N, Perrin P: The significance of the prostatic hypoechoic area: results in 226 ultrasonically guided prostatic biopsies. *J Urol* 143: 316-319 (1990)

25. **Dhom G: Pathology and classification of prostatic carcinoma. Prog Clin Biol Res 6: 111-121 (1976)**
26. **Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronski P, Dobrovits M, Fakhari M, Seitz C, Susani M, Borkowski A, Boccon-Gibod C, Schulmann CC, Marberger M: Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? J Urol 166: 1679-1683 (2001)**
27. **Donnelly BJ, Saliken JC, Ernst DS, Weber B, Robinson JW, Brasher PM, Rose M, Rewcastle J: Role of transrectal ultrasound guided salvage cryosurgery for recurrent prostate carcinoma after radiotherapy. Prostate Cancer Prostatic Dis 8: 235-242 (2005)**
28. **Drudi FM, Giovagnorio F, Carbone A, Ricci P, Petta S, Cantisani V, Ferrari FS, Marchetti F, Passariello R: Transrectal colour Doppler contrast sonography in the diagnosis of local recurrence after radical prostatectomy--comparison with MRI. Ultraschall Med 27: 146-151 (2006)**
29. **Evans CM: Prognostic Uncertainty in Terminal Care: Can the Karnofsky index help? The Lancet May 25: 1204 (1985)**
30. **Fournier G, Valeri A, Mangin P, Cussenot O: Cancer de la prostate. Traitement. Ann Urol (Paris) 38: 225-258 (2004)**
31. **Frazier HA, Robertson JE, Paulson DF: Radical prostatectomy: the pros and cons of the perineal versus retropubic approach. J Urol 147: 888-890 (1992)**
32. **Garner SC, Mar MH, Zeisel SH: Choline distribution and metabolism in pregnant rats and fetuses are influenced by the choline content of the maternal diet. J Nutr 125: 2851-2858 (1995)**
33. **Gleason DF, Mellinger GT: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol 167: 953-958 (2002)**
34. **Gronau E, Goppelt M, Harzmann R, Weckermann D: Prostate cancer relapse after therapy with curative intention: a diagnostic and therapeutic dilemma. Onkologie 28: 361-366 (2005)**
35. **Gronberg H: Prostate cancer epidemiology. Lancet 361: 859-864 (2003)**
36. **Guillonneau B, Vallancien G: Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris technique. J Urol 163: 1643-1649 (2000)**
37. **Hara T, Kosaka N, Shinoura N, Kondo T: PET imaging of brain tumor with methyl-[11C]-choline. J Nucl Med 38: 842-847 (1997)**
38. **Hautzel H, Muller-Mattheis V, Herzog H, Roden W, Coenen HH, Ackermann R, Muller-Gartner HW, Krause BJ: The [11C]-acetate positron emission tomography in prostatic carcinoma. New prospects in metabolic imaging. Urologe A 41: 569-576 (2002)**

39. Heidenreich A, Semrau R, Thuer D, Pfister D: Radical salvage prostatectomy: Treatment of local recurrence of prostate cancer after radiotherapy. *Urologe A* 47: 1441-1446 (2008)
40. Heinisch M, Dirisamer A, Loidl W, Stoiber F, Gruy B, Haim S, Langsteger W: Positron emission tomography/computed tomography with [F18]-fluorocholine for restaging of prostate cancer patients: meaningful at PSA < 5 ng/ml? *Mol Imaging Biol* 8: 43-48 (2006)
41. Holzel D: Epidemiology of prostatic carcinoma. From the work group urology in the Munich tumor register. *Fortschr Med* 109: 521-525 (1991)
42. Hoskin, P: High dose rate brachytherapy for prostate cancer. *Cancer Radiother* 12: 512-514 (2008)
43. Jhaveri FM, Klein EA, Kupelian PA, Zippe C, Levin HS: Declining rates of extracapsular extension after radical prostatectomy: evidence for continued stage migration. *J Clin Oncol* 17: 3167-3172 (1999)
44. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT: Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 17: 1499-1507 (1999)
45. Kondo I, Miura T, Fujinami K, Satomi Y, Ida T, Ishizuka E, Uemura H, Noguchi S, Kubota Y, Hosaka M, Harada M: Comparative histological analysis of needle biopsy specimens, prostatectomized specimens and metastatic lymph nodes in prostatic adenocarcinoma--on the basis of the WHO histological classification. *Hinyokika Kyo* 43: 97-101 (1997)
46. Kotzerke J, Volkmer BG, Glatting G, van den Hoff J, Gschwend JE, Messer P, Reske SN, Neumaier B: Intraindividual comparison of [11C]-acetate and [11C]-choline PET for detection of metastases of prostate cancer. *Nuklearmedizin* 42: 25-30 (2003)
47. Kotzerke J, Volkmer BG, Neumaier B, Gschwend JE, Hautmann RE, Reske SN: [Carbon-11]-acetate positron emission tomography can detect local recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29: 1380-1384 (2002)
48. Kotzerke J, Prang J, Neumaier B, Volkmer B, Guhlmann A, Kleinschmidt K, Hautmann R, Reske SN: Experience with [carbon-11]-choline positron emission tomography in prostate carcinoma. *Eur J Nucl Med* 27: 1415-1419 (2000)
49. Kramer S, Gorich J, Gottfried HW, Riska P, Aschoff AJ, Rilinger N, Brambs HJ, Sokiranski R: Sensitivity of computed tomography in detecting local recurrence of prostatic carcinoma following radical prostatectomy. *Br J Radiol* 70: 995-999 (1997)

50. Krause BJ, Souvatzoglou M, Tuncel M, Herrmann K, Buck AK, Praus C, Schuster T, Geinitz H, Treiber U, Schwaiger M: The detection rate of [11C]-choline-PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35: 18-23 (2008)
51. Kucway R, Vicini F, Huang R, Stromberg J, Gonzalez J, Martinez A: Prostate volume reduction with androgen deprivation therapy before interstitial brachytherapy. *J Urol* 167: 2443-2447 (2002)
52. Langsteger W, Heinisch M, Fogelman I: The role of fluorodeoxyglucose, [18F]-dihydroxyphenylalanine, [18F]-choline, and [18F]-fluoride in bone imaging with emphasis on prostate and breast. *Semin Nucl Med* 36: 73-92 (2006)
53. Lee F, Torp-Pedersen S, Littrup PJ, McLeary RD, McHugh TA, Smid AP, Stella PJ, Borlaza GS: Hypoechoic lesions of the prostate: clinical relevance of tumor size, digital rectal examination, and prostate-specific antigen. *Radiology* 170: 29-32 (1989)
54. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, Hunt M, Burman CM, Mageras GS, Chui CS, Jackson A, Amols HI, Ling CC: Technological advances in external-beam radiation therapy for the treatment of localized prostate cancer. *Semin Oncol* 30: 596-615 (2003)
55. Leibowitz RL, Tucker SJ: Treatment of localized prostate cancer with intermittent triple androgen blockade: preliminary results in 110 consecutive patients. *Oncologist* 6: 177-182 (2001)
56. Link P, Freiha FS, Stamey TA: Adjuvant radiation therapy in patients with detectable prostate specific antigen following radical prostatectomy. *J Urol* 145: 532-534 (1991)
57. Martin T, Roddiger S, Kurek R, Dannenberg T, Eckart O, Kolutas C, Heyd R, Rogge B, Baltas D, Tunn U, Zamboglou U: 3D-conformal HDR-brachytherapy and external beam irradiation combined with temporary androgen deprivation in the treatment of localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 71: 35-41 (2004)
58. Morita M, Lederer J L, Fukagai T, Shimada M, Yoshida H: PSA bounce phenomenon after transperineal interstitial permanent prostate brachytherapy for localized prostate cancer. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 95: 609-615 (2004)
59. Nag S, Beyer D, Friedland J, Grimm P, Nath R: American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44: 789-799 (1999)

60. Nelson BA, Shappell SB, Chang SS, Wells N, Farnham SB, Smith JA Jr., Cookson MS: Tumour volume is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence in patients undergoing radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Br J Urol Int* 97:1169-1172 (2006)
61. Oesterling JE, Martin SK, Bergstralh EJ, Lowe FC: The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *Jama* 269: 57-60 (1993)
62. Ogawa K, Nakamura K, Sasaki T, Onishi H, Koizumi M, Shioyama Y, Araya M, Mukumoto N, Mitsumori M, Teshima T: External beam radiotherapy for clinically localized hormone-refractory prostate cancer: Clinical significance of nadir prostate-specific antigen value within 12 months. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* (2009)
63. Okada K, Yamanaka Y, Hachiya T, Ishida H: Clinical staging of prostate cancer. *Nippon Rinsho* 56: 1963-1968 (1998)
64. Ostrovskaya RU, Retyunskaya MV, Bondarenko NA, Gudasheva TA, Bobkova NV, Samokhin AN: Cholinopositive effect of dilept (neurotensin peptidomimetic) as the basis of its memotropic effect. *Bull Exp Biol Med* 139: 340-344 (2005)
65. Oyama N, Akino H, Kanamaru H, Suzuki Y, Muramoto S, Yonekura Y, Sadato N, Yamamoto K, Okada K: [11C]-acetate PET imaging of prostate cancer. *J Nucl Med* 43: 181-186 (2002)
66. Paul R, Breul J, Hartung R: Prostate-specific antigen density and age-specific prostate-specific antigen values: the solution of prostate cancer screening? *Eur Urol* 27: 286-291 (1995)
67. Picchio M, Messa C, Landoni C, Gianolli L, Sironi S, Brioschi M, Matarrese M, Matei DV, De Cobelli F, Del Maschio A, Rocco F, Rigatti P, Fazio F: Value of [11C]-choline-positron emission tomography for re-staging prostate cancer: a comparison with [18F]-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *J Urol* 169: 1337-1340 (2003)
68. Pound CR, Partin AW: What does prostate-specific antigen recurrence mean? *Curr Urol Rep* 1: 28-35 (2000)
69. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *Jama* 281: 1591-1597 (1999)
70. Quast U, Kaulich TW, Fluhs D: DGMP guideline for medical physical aspects of intravascular brachytherapy. *Z Med Phys* 12: 47-64 (2002)
71. Rassweiler J, Sentker L, Seemann O, Hatzinger M, Rumpelt HJ: Laparoscopic radical prostatectomy with the Heilbronn technique: an analysis of the first 180 cases. *J Urol* 166: 2101-2108 (2001)

72. Reske SN, Blumstein NM, Glatting G: [11C]-choline PET/CT imaging in occult local relapse of prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35: 9-17 (2008)
73. Reske SN: [11C]-choline uptake with PET/CT for the diagnosis of prostate cancer: relation to PSA levels, tumour stage and anti-androgenic therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35: 1740-1741 (2008)
74. Rinnab L, Mottaghy FM, Simon J, Volkmer BG, de Petriconi R, Hautmann RE, Wittbrodt M, Egghart G, Moeller P, Blumstein N, Reske S, Kuefer R: [11C]-choline PET/CT for targeted salvage lymph node dissection in patients with biochemical recurrence after primary curative therapy for prostate cancer. *Urol Int* 81: 191-197 (2008)
75. Rinnab L, Mottaghy FM, Blumstein NM, Reske SN, Hautmann RE, Hohl K, Moeller P, Wiegel T, Kuefer R, Gschwend JE: Evaluation of [11C]-choline positron-emission/computed tomography in patients with increasing prostate-specific antigen levels after primary treatment for prostate cancer. *Br J Urol Int* 100: 786-793 (2007)
76. Rinnab L, Kufer R, Hautmann RE, Volkmer BG, Straub M, Blumstein NM, Gottfried HW: Innovative concepts in early cancer detection and staging of localized prostate cancer. *Urologe A* 44: 1262, 1264-1266, 1268-1270, 1272-1275 (2005)
77. Roberts SG, Blute ML, Bergstralh EJ, Slezak JM, Zincke H: PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer. *Mayo Clin Proc* 76: 576-581 (2001)
78. Roobol MJ, van der Cruijssen IW, Schroder FH: No reason for immediate repeat sextant biopsy after negative initial sextant biopsy in men with PSA level of 4.0 ng/mL or greater (ERSPC, Rotterdam). *Urology* 63: 892-897 (2004)
79. Roumeguere T, Peltier A: Screening for prostate cancer: role of PSA in 2006. *Rev Med Brux* 27: 225-231 (2006)
80. Sala E, Eberhardt SC, Akin O, Moskowitz CS, Onyebuchi CN, Kuroiwa K, Ishill N, Zelefsky MJ, Eastham JA, Hricak H: Endorectal MR imaging before salvage prostatectomy: tumor localization and staging. *Radiology* 238: 176-183 (2006)
81. Sartor O, Cooper M, Weinberger M, Headlee D, Thibault A, Tompkins A, Steinberg S, Figg WD, Linehan WM, Myers CE: Surprising activity of flutamide withdrawal, when combined with aminoglutethimide, in treatment of "hormone-refractory" prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 86: 222-227 (1994)

82. Scattoni V, Picchio M, Suardi N, Messa C, Freschi M, Roscigno M, Da Pozzo L, Bocciardi A, Rigatti P, Fazio F: Detection of lymph-node metastases with integrated [11C]-choline PET/CT in patients with PSA failure after radical retropubic prostatectomy: results confirmed by open pelvic-retroperitoneal lymphadenectomy. *Eur Urol* 52: 423-429 (2007)
83. Schilling D, Schlemmer HP, Wagner PH, Bottcher P, Merseburger AS, Aschoff P, Bares R, Pfannenbergl C, Ganswindt U, Corvin S, Stanzl A: Histological verification of [11C]-choline-positron emission/computed tomography-positive lymph nodes in patients with biochemical failure after treatment for localized prostate cancer. *Br J Urol Int* 102: 446-451 (2008)
84. Schubert J: Status and trends of curative therapeutic procedures in localized prostate cancer. *Z Urol Nephrol* 81: 525-532 (1998)
85. Sella T, Schwartz LH, Swindle PW, Onyebuchi CN, Scardino PT, Scher HI, Hricak H: Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR imaging. *Radiology* 231: 379-385 (2004)
86. Soga N, Arima K, Sugimura Y: Undetectable level of prostate-specific antigen (PSA) nadir predicts PSA biochemical failure in local prostate cancer with delayed-combined androgen blockade. *Jpn J Clin Oncol* 38: 617-622 (2008)
87. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, Anscher MS, Michalski JM, Sanaler HM, Lin DW, Forman JD, Zelefsky MJ, Kestin LL, Roehrborn CG, Catton CN, DeWeese TL, Liauw SL, Valicenti RK, Kuban DA, Pollack A: Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 25: 2035-2041 (2007)
88. Swindle PW, Kattan MW, Scardino PT: Markers and meaning of primary treatment failure. *Urol Clin North Am* 30: 377-401 (2003)
89. Takayama TK, Krieger JN, True LD, Lange PH: Recurrent prostate cancer despite undetectable prostate specific antigen. *J Urol* 148: 1541-1542 (1992)
90. Terris MK: Sensitivity and specificity of sextant biopsies in the detection of prostate cancer: preliminary report. *Urology* 54: 486-489 (1999)
91. Tomioka S, Shimbo M, Amiya Y, Nakatsu H, Murakami S, Shimazaki J: Outcome of patients with hormone-refractory prostate cancer: prognostic significance of prostate-specific antigen-doubling time and nadir prostate-specific antigen. *Jpn J Clin Oncol* 38: 36-42 (2008)

92. Veas H, Buchegger F, Albrecht S, Khan H, Husarik D, Zaidi H, Soloviev D, Hany TF, Miralbell R: [18F]-choline and/or [11C]-acetate positron emission tomography: detection of residual or progressive subclinical disease at very low prostate-specific antigen values (<1 ng/mL) after radical prostatectomy. *Br J Urol Int* 99: 1415-1420 (2007)
93. Wachter S, Tomek S, Kurtaran A, Wachter-Gerstner N, Djavan B, Becherer A, Mitterhauser M, Dobrozemsky G, Li S, Potter R, Dudczak R, Kletter K: [11C]-acetate positron emission tomography imaging and image fusion with computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with recurrent prostate cancer. *J Clin Oncol* 24: 2513-2519 (2006)
94. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM: Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 17: 159-163 (1979)
95. Wang Q, Iwasaki K, Suzuki T, Arai H, Ikarashi Y, Yabe T, Toriizuka K, Hanawa T, Yamoda H, Sasaki H: Potentiation of brain acetylcholine neurons by Kami-Untan-To (KUT) in aged mice: implications for a possible antidementia drug. *Phytomedicine* 7: 253-258 (2000)
96. Weckermann D, Gronau E, Goppelt M, Harzmann R: Prostate cancer relapse after therapy with curative intention: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Oncol* 28: 361-366 (2005)
97. Wirth MP, Hermann T, Alken P, Kovacs G, Muller RP, Hakenberg OW, Ahklemann L, Schalkhaeuser K: Recommendations for treatment with permanent, interstitial brachytherapy alone in locally limited prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 178: 115-119 (2002)
98. Wolff JM, Borchers H, Jakse G: Determination of local tumour extension in cases of carcinoma of the prostate. *Arch Esp Urol* 50: 546-553 (1997)
99. Wu JJ, King SC, Montana GS, McKinstry CA, Anscher MS: The efficacy of postprostatectomy radiotherapy in patients with an isolated elevation of serum prostate-specific antigen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32: 317-323 (1995)
100. Zeisel SH, Blusztajn JK: Choline and human nutrition. *Annu Rev Nutr* 14: 269-296 (1994)
101. Zincke H, Bergstralh EJ, Blute ML, Myers RP, Barrett DM, Lieber MM, Martin SK, Oesterling JE: Radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: long-term results of 1,143 patients from a single institution. *J Clin Oncol* 12: 2254-2263 (1994)
102. Zwergel U, Suttman H: Outcome of prostate cancer patients with initial PSA > or = 20 ng/ml undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol* 52: 1058-1065 (2007)

## 7. Anhang

Tabelle Nr. 37: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms (UICC 2002) [63]

TX	Primärtumor nicht bestimmbar
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor
T1	Klinisch inapparenter Tumor, nicht palpabel oder durch bildgebende Verfahren nachweisbar
T1a	Inzidenteller Tumor: histologisch in 5% oder weniger des Resektionsgewebes nachweisbar
T1b	Inzidenteller Tumor: histologisch in mehr als 5% des Resektionsgewebes nachweisbar
T1c	Tumor identifiziert durch Nadelbiopsie bei z.B. erhöhtem PSA - Wert
T2	Tumor beschränkt auf die Prostata
T2a	Tumor erfasst einen Seitenlappen oder weniger
T2b	Tumor erfasst mehr als einen Seitenlappen
T2c	Tumor erfasst beide Seitenlappen
T3	Tumor überschreitet die Prostatakapsel
T3a	Extrakapsulärer Tumor
T3b	Tumor infiltrierte die Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder infiltrierte benachbarte Strukturen
<b>N - regionäre Lymphknoten</b>	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Regionärer Lymphknotenbefall
<b>M - Fernmetastasen</b>	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Kein Anhalt für Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M1a	Extraregionärer Lymphknotenbefall
M1b	Knochenmetastasen
M1c	Andere Manifestationen
Die Vorsilbe „r“ bezeichnet einen Rezidivtumor (rT), neu aufgetretene pathologische Lymphknoten (rN) oder Fernmetastasen (rM1a/b).	

Abkürzungserläuterungen:

T = Tumor

N = Nodus

M = Metastase

UICC = International Union contre cancer

Tabelle Nr. 38:

Differenzierungsgrad mittels Grading und Gleason-Score [33]

<b>Differenzierungsgrad</b>	<b>Gleason-Score</b>	<b>Grading</b>
Gut differenziert	2-4	I
Mäßig differenziert	5-6	II
Schlecht differenziert	7-10	III-IV



## Universitätsklinikum Ulm

	<p><b>Abteilung Nuklearmedizin</b></p> <p>Ärztlicher Direktor:          Prof. Dr. med. S.N. Reske          Robert-Koch-Straße 8, D-89081 Ulm          Telefon: (0731) 500-24501          Anmeldung: (0731) 500-24511          PET: (0731) 500-24850          Telefax: (0731) 500-33881          Postanschrift: D-89070 Ulm</p>				
<h3>Einverständniserklärung CT</h3>					
Vorgesehene Untersuchung: .....					
Evtl. frühere intravasale KM-Untersuchung ?	<table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;"><b>Ja</b></td> <td style="text-align: center;"><b>Nein</b></td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	<b>Ja</b>	<b>Nein</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Ja</b>	<b>Nein</b>				
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Leiden Sie unter „Platzangst“ ?	<table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
KM-Untersuchung des Magen-/Darmtraktes i.d. letzten Tagen ?	<table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
Bekannte - KM-Unverträglichkeiten Welche?.....	<table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
- Allergien Welche?.....	<table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
- Schilddrüsenüberfunktion:	<table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
- Niereninsuffizienz:	<table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
- Herzinsuffizienz:	<table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
- nehmen Sie gerinnungshemmende Medikamente? Welche?.....	<table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
- bei Diabetes ( orale Antidiabetika, - Glucoophage ? )	<table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
- besteht ein Plasmozytom ?	<table border="0"> <tr> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>				
<b>Mögliche Risiken der vorgesehenen Untersuchung:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leichte: Hautrötung, Jucken, Niesen, Husten, Übelkeit, Wärmegefühl</li> <li>- Mittelschwere: Augendruckerhöhung, Erbrechen, Atembeschwerden, Venenentzündung, Herzrasen</li> <li>- Schwere: Kollaps, Herz-/Kreislaufstillstand, allergische Reaktionen</li> </ul>					
Ich wurde über die o.g. Untersuchung in einem Gespräch aufgeklärt. Über Zweck, Vorgang und Alternativmethoden bzw. mögliche Risiken wurde ich ausreichend informiert.					
Ich bin mit der Untersuchung einverstanden <span style="float: right;"><input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN</span>					
Im Falle einer Ablehnung wurde ich auf die mir möglicherweise daraus entstehenden Nachteile hingewiesen					
Ulm, den ..... Aufklärender Arzt	..... Patient/ggf. gesetzl. Vertreter				
Universitätsklinikum Ulm Anstalt des öffentlichen Rechts Sitz Ulm	Vorsitzender des Aufsichtsrates: Hartmut Schröde Vorstand: Prof.Dr.Reinhard Marre (Vors.), Prof.Dr. Guido Adler (Stellv.), Albert Schla, Prof.Dr.Klaus-Michael Debatin, Anna Maria Eisenschink				
	Baden-Württembergische Bank Ulm Kto.-Nr. 110 130 0000, BLZ 630 201 30 Sparkasse Ulm Kto.-Nr. 106 478, BLZ 630 500 00				

Abbildung 4: Einverständniserklärung zur Computertomographie (CT)-  
 Untersuchung an der Universitätsklinik Ulm, Abteilung für  
 Nuklearmedizin

Abkürzungserläuterungen:

CT = Computertomographie

PET = Positronen-Emissions-Tomographie

KM = Kontrastmittel



Universität Ulm - Klinikum - KLINIKUM -  
Nuklearmedizin  
Ärztl. Direktor: Prof. Dr. med. S.N. Reske  
Robert-Koch-Straße 8  
D-89075 Ulm

Tel. (0731) 500-24500 Sekretariat  
500-24501  
500-24511 Anmeldung  
500-24512 Fax

## Einwilligungserklärung

### Untersuchung zur Bedeutung der Positronen-Emissions- Tomographie/Computertomographie (PET/CT) mit <sup>18</sup>F- Fluorethyl-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)

Abbildung 5: Einwilligungserklärung über die Teilnahme am Forschungsprojekt zur Bedeutung der Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie an der Universitätsklinik Ulm, Abteilung für Nuklearmedizin

Abkürzungserläuterungen:

CT = Computertomographie

PET = Positronen-Emissions-Tomographie



## Einwilligungserklärung — Abteilung

Universitätsklinikum Ulm, Abteilung Radiologie III,  
Abteilung Nuklearmedizin (Ärztlicher Direktor: Prof.Dr.med. S.N. Reske)

### Einwilligungserklärung

**Name der Studie:** Bedeutung der Positronen-Emissions-Tomographie/CT mit C-11-Cholin bei Patienten mit Prostata-Karzinom

Inhalt, Vorgehensweise, Risiken und Ziel des obengenannten Forschungsprojektes hat mir 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.

Eine Kopie der Patienteninformation habe ich erhalten.

Ich willige in die Teilnahme am Forschungsprojekt ein.

.....  
(Name des Patienten bzw. Probanden\*)

.....  
Ort, Datum

.....  
(Unterschrift des Patienten bzw. Probanden\*)

#### Information und Einwilligungserklärung zum Datenschutz

Bei wissenschaftlichen Studien werden persönliche Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende freiwillige Einwilligung voraus:

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/Krankheitsdaten auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und ohne Namensnennung verarbeitet werden

.....  
Ort, Datum

.....  
(Unterschrift des Patienten bzw. Probanden\*)

Abbildung 7: Einverständniserklärung zur Speicherung der anonymisierten Patientendaten für Forschungszwecke am Universitätsklinikum Ulm

Abkürzungserläuterungen:

CT = Computertomographie

C-11 = radioaktiv markierter Kohlenstoff



Universität Ulm - Klinikum - KLINIKUM -  
Nuklearmedizin  
Ärztl. Direktor: Prof. Dr. med. S.N. Reske  
Robert-Koch-Straße 8  
D-89081 Ulm

Tel. (0731) 500-24500 Sekretariat  
500-24501  
500-24511 Anmeldung  
500-24503 Fax

## Patienteninformation

### Untersuchung zur Bedeutung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET/CT) mit $^{18}\text{F}$ -Fluorethyl-Cholin bei Patienten mit Prostata-Karzinom

Sehr geehrter, lieber Patient!

Wie Sie wissen, sollen Sie wegen einer bösartigen Tumors 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  $^{18}\text{F}$ -Fluorethyl-Cholin wird für Sie individuell im radiopharmazeutischen Labor der Abteilung für Nuklearmedizin hergestellt. Da eine allgemeine Arzneimittelzulassung nicht vorliegt, wird  $^{18}\text{F}$ -Fluorethylcholin 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 bis zu 20 ml Flüssigkeit, in der einige Bruchteile eines tausendstel Gramms  $^{18}\text{F}$ -Fluorethylcholins 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 10-60 min nach der Injektion und dauert ca. 50 min. Während der Dauer der Untersuchung sollten Sie sich nicht bewegen. Vom eigentlichen Messvorgang spüren Sie nichts.

- 2 -

- 2 -

### Abbildung 8: Untersuchungsablauf zur Positronen-Emissions-Tomographie/Computer-Tomographie aus der Universitätsklinik Ulm, Abteilung für Nuklearmedizin

Abkürzungserläuterungen:

CT = Computertomographie

PET = Positronen-Emissions-Tomographie

Fortsetzung der Abbildung 8 nächste Seite

**Nebenwirkungen:**

<sup>18</sup>F-Fluorethyl-markiertes Cholin ist wurde bereits seit dem Jahr 2001 ohne Nebenwirkungen oder Komplikationen zur Untersuchung des Prostatakarzinoms 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 einer <sup>18</sup>F-Fluorethylcholin-PET-Untersuchung ist von der Größenordnung gemäß einer ersten Abschätzung mit der einer <sup>11</sup>C-Cholin-Untersuchung vergleichbar, die, entsprechend der Biodistribution der Aminosäure C-11-Methionin, 5,2 mSv pro Applikation beträgt. Dies 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 F-18-Fluorethylcholin-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.

- 3 -

- 3 -

## Abbildung 8: Untersuchungsablauf zur Positronen-Emissions-Tomographie/Computer-Tomographie aus der Universitätsklinik Ulm, Abteilung für Nuklearmedizin (Fortsetzung)

Abkürzungserläuterungen:

CT = Computertomographie

PET = Positronen-Emissions-Tomographie

MSv= Millisievert

Fortsetzung der Abbildung 8 nächste Seite



Tabelle 39: Karnofsky-Skala [29]

100%	=	normal, keine Beschwerden oder Krankheitszeichen
90%	=	geringfügige Symptome, normale Lebensführung möglich
80%	=	Symptome, die normales Leben mit Anstrengung zulassen
70%	=	Selbstversorgung noch möglich
60%	=	Selbstversorgung mit gelegentlicher Hilfe noch möglich
50%	=	auf häufige Hilfe angewiesen
40%	=	behindert und pflegebedürftig, noch nicht hospitalisiert
30%	=	schwer behindert, hospitalisiert
20%	=	schwer krank, stationäre Behandlung
10%	=	moribund, sterbend
0%	=	Verstorben

## Erläuterungen:

Der Karnofsky-Index (eigentlich *Karnofsky performance status scale*) ist eine Skala, mit der symptombezogene Einschränkung der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung bei Patienten mit bösartigen Tumoren bewertet werden können. Sie reicht von maximal 100 Prozent (keinerlei Einschränkungen) bis zu 0 Prozent (Tod). Die Abstufung erfolgt in der Regel in 10-Punkt-Schritten. Zweck des Index ist es, die Prognose einzuschätzen, Therapieziele zu definieren und Therapiepläne zu erstellen. Die Bewertung des Ausgangszustandes des Patienten ist nötig, da sich bei Krebserkrankungen in verschiedenen Stadien unterschiedliche Ziele stellen (Heilung, Lebensverlängerung, funktionelle Restitution, palliativmedizinische Versorgung) und auch ganz unterschiedlich behandelt werden sollte. Der Karnofsky-Index wurde 1949 von David A. Karnofsky vorgeschlagen.

Tabelle 40: Cholinhaltige Nahrungsmittel [11], [70]

<b>Cholinhaltige Lebensmittel</b>	<b>Menge</b>	<b>Milligramm</b>
Rindsleber	100g	520
Hühnerei	1 mittelgroßes	270
Erdnüsse	100g	95
Rindfleisch, Filet	100g	66
Blumenkohl	100g	42
Eisbergsalat	100g	31
Vollkornbrot	100g	31
Kartoffeln	100g	8

Tabelle 41: T-Test zur Bestimmung der Signifikanz

	Differentierungs- merkmal	Patientenanzahl (n) (mean PSA in ng/ml)	mittl. PSA ng/ml	Range ng/ml	Signifikanz	p-Wert
<b>Untersuchungs- ergebnis (PET/CT)</b>	PET positiv	n = 229 (PSA mean 4,9)	5,9	0.003 – 27	ja	p=0.056
	PET negativ	n = 93 (PSA mean 1,03)	1,8	0.017 – 16.8		
<b>Fokalität</b>	Unifokal	n = 162 (PSA mean 4,2)	4,5	0,2-93,7	ja	p=0.001
	multifokal	n = 67 (PSA mean 5,5)	35,3	0,005-444		
<b>Primärtherapie</b>	OP	n = 125 (PSA mean 3)	5,4	0,005-36,8	ja	p=0.001
	Androgenter.	n = 84 (PSA mean 6,4)	13,8	0.05 – 73		
	OP	n = 125 (PSA mean 3)	5,4	0,005-36,8	nein	p=0.80
	RT/BT	n = 20 (PSA mean 4,5)	5,8	0,003-20		
	RT/BT	n = 20 (PSA mean 4,5)	5,8	0,003-20	nein	p=0.08
	Androgenter.	n = 84 (PSA mean 6,4)	13,8	0.05 - 73		
<b>Isolierte Tumorherde</b>	LR	n = 129 (PSA mean 4,95)	7,7	0,003-43	nein	p=0.32
	Met LK	n = 34 (PSA mean 3,9)	5,8	0,1-32,2		
	LR	n = 129 (PSA mean 4,95)	7,7	0,003-43	ja	p= 0.05
	Met os	n = 16 (PSA mean 2,04)	2,9	0.5-11.5		
	Met LK	n = 34 (PSA mean 3,9)	5,8	0,1-32,2	nein	p=0.16
	Met os	n = 16 (PSA mean 2,04)	2,9	0.5-11.5		
<b>nur isolierte LR bezogen auf die Primärtherapie</b>	OP	n = 58 (PSA mean 3,85)	6,4	0,6-36,8	nein	p=0.37
	RT/BT	n = 14 (PSA mean 4,43)	4,3	0,003-9,1		
	OP unter AB	n = 58 (PSA mean 3,85) n = 57 (PSA mean 6,5)	6,4 9,7	0,6-36,8 0,1-43	ja	p=0.02
	RT/BT unter AB	n = 14 (PSA mean 4,43) n = 57 (PSA mean 6,5)	4,3 9,7	0,003-9,1 0,1-43	ja	p=0.05
<b>nur isolierte LK bezogen auf die Primärtherapie</b>	OP	n = 30 (PSA mean 2,6)	3,6	0,2-23	ja	p=0.44
	RT/BT	n = 2 (PSA mean 5,33)	7,1	4,2-10		
	OP unter AB	n = 30 (PSA mean 2,6) n = 2 (PSA mean 5,8)	3,6 14	0,2-23 0,1-32,2	ja	p=0.06
	RT/BT unter AB	n = 2 (PSA mean 5,33) n = 2 (PSA mean 5,8)	7,1 14	4,2-10 0,1-32,2	ja	p=0.09

Abkürzungserläuterungen:  
n.s. = nicht signifikant  
AB = Androgenblockade  
P = p-Wert

LK = Lymphknoten, LR = Lokalrezidiv,  
RT/BT = Radiotherapie/Brachytherapie  
PSA = Prostataspezifisches Antigen  
PET/CT = Positronen-Emissions-Tomographie/Computer-Tomographie

OP = Operation  
os = ossär  
Met = Metastase

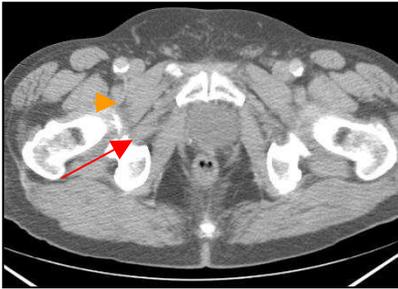


Abbildung 9a

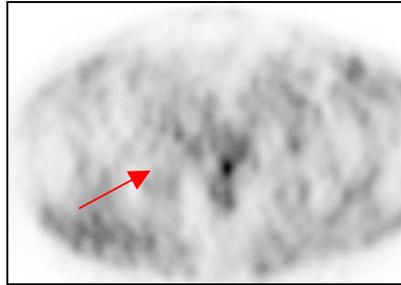


Abbildung 9b

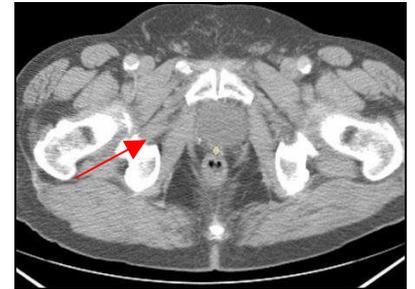


Abbildung 9c

Abbildung 9 a-c: Lokalrezidiv nach operativer Intervention (prärectal), aus dem Universitätsklinikum Ulm, Abteilung Nuklearmedizin

G.G., 79 Jahre, präoperativer PSA-Wert 1,4 ng/ml., PSA-Nadir 0,41 ng/ml, antiandrogen nicht vorbehandelt.

Allein die C-11-Cholin PET/CT Diagnostik visualisiert ein Lokalrezidiv prärectal. Im CT (Abb.9a) keine Kontrastmitteltypen (s. Pfeil), differentialdiagnostik spricht dieser Befund am ehesten für ein Narbenrelikt postoperativ. Der Pfeil (orange) stellt einen intraoperativ gesetzten Clip dar. Im PET deutlich fokale C-11-Cholin-Aufnahme (s. Pfeil). Abb. 9c detektiert das histologisch gesicherte Lokalrezidiv eindeutig, welches TRUS-gesteuert biopsiert werden konnte.

Abkürzungserläuterungen:

PSA = Prostataspezifisches Antigen

11-C = radioaktiv markierter Kohlenstoff

PET/CT = Positronen-Emissions-Tomographie/Computer-Tomographie

TRUS = Transrektaler Ultraschall

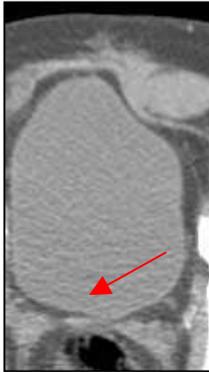


Abbildung 10a

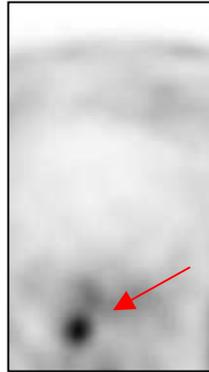


Abbildung 10b

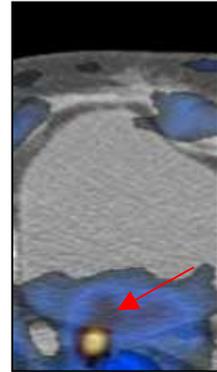


Abbildung 10c

Abbildung 10 a-c: Lokalrezidiv subvesikal nach operativer Intervention, aus dem Universitätsklinikum Ulm, Abteilung Nuklearmedizin

S.M., 71 Jahre, pT3bN0M0, 31 Monate nach RPX PSA-Anstieg auf 4,9 ng/ml. Antiandrogen nicht vorbehandelt.

Therapeutische und diagnostische Anmerkungen:

Die C-11-Cholin PET/CT Diagnostik kann sehr kleine Tumorherde detektieren durch fokale Mehranreicherung des Radiotracers. Im CT (Abb.10a) allenfalls spindelförmig kontrastmittelaufnehmende kleine Struktur (DD: postoperative Narbenentzündung ( s. Pfeil). Im PET sowie im PET/CT sehr starke fokale C-11-Mehranreicherung (Abb. 10 b,c). Unter Zuhilfenahme der fusionierten PET/CT Diagnostik ist sowohl eine exaktere 3-D-TRUS gesteuerte transrektale Punktion möglich; zugleich bietet sich diese Bildgebung an im Falle einer strahlentherapeutischen Behandlung das Zielvolumen exakter zu dosieren.

Abkürzungserläuterungen:

PSA = Prostataspezifisches Antigen

11-C = radioaktiv markierter Kohlenstoff

PET/CT = Positronen-Emissions-Tomographie/Computer-Tomographie

TRUS = Transrektaler Ultraschall

P = operativ

RPX = radikale Prostatovesikulektomie

T = Tumor

N = Nodus

M = Metastase

3-D = dreidimensional

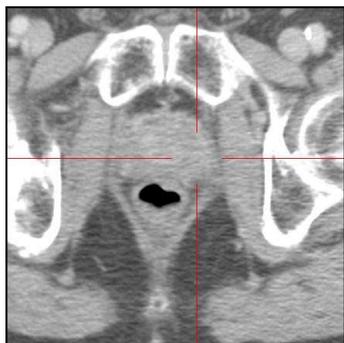


Abbildung 11a

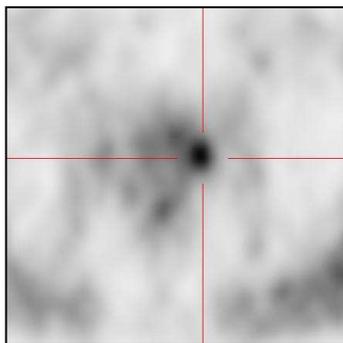


Abbildung 11b

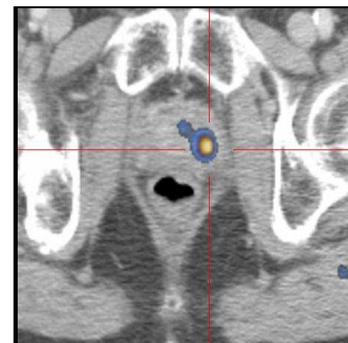


Abbildung 11c

Abbildung 11a-c: intraprostatisches „in-field“-Rezidiv nach Radiotherapie (RT), aus dem Universitätsklinikum Ulm, Abteilung Nuklearmedizin

A.W., 78 Jahre, präoperativer PSA-Wert 55,7 ng/ml, PSA-Nadir 2,8 ng/ml, 23 Monate nach RT PSA-Anstieg von 2,8 ng/ml auf 4,5 ng/ml. Antiandrogen nicht vorbehandelt. Die C-11-Cholin PET/CT Diagnostik hat das Potential intraprostatische Lokalrezidive nach perkutaner konformaler Radiotherapie aufzuzeigen.

Im Gegensatz zum CT (Abb.11a), bei der die Prostata nach RT sehr inhomogen zur Darstellung kommt, zeigt das PET eine umschriebene C-11 Aufnahme (Abb. 11b),- ohne jedoch topographisch eine Zuordnung erkennen zu lassen. Die Fusion der zwei Datensätze (CT und PET) visualisiert jedoch die intraprostatische Region im linken Prostatalappen. Nach durchgeführter Biopsie zeigte das pathomorphologische Bild ein „in field“-Rezidiv.

Abkürzungserläuterungen:

PSA = Prostataspezifisches Antigen

11-C = radioaktiv markierter Kohlenstoff

PET/CT = Positronen-Emissions-Tomographie/Computer-Tomographie

TRUS = Transrektaler Ultraschall

RT = Radiotherapie

Universitätsklinikum Ulm

Universitätsklinikum Ulm, Abt. Radiologie III, 89070 Ulm  
**Abteilung Nuklearmedizin**

Herrn  
 Prof. Dr. med. Hautmann  
 Ärztlicher Direktor der Urologie

Michelsberg

Ärztlicher Direktor:  
 Prof. Dr. med. S. N. Reske  
 Robert-Koch-Straße 8, D-  
 89081 Ulm  
 Anmeldung: (0731) 500-  
 24511  
 PET: (0731) 500-24850  
 Telefax: (0731) 500-24512  
 Postanschrift: D-89081 Ulm

Datum: 22.10.2004 Bl/or

**Betr.: Herr M., W., geb. am xx.yy.zzzz**  
**wh.:**

**Sehr geehrte Kollegen,**

wir berichten über die  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET/CT Untersuchung Ihres oben genannten Patienten vom 21.10.2004.

**Anamnese:**

PSA 2001 10 ng/ml. PSA Anstieg aktuell 9,1 ng/ml entspricht unter Proscar 18 ng/ml. Proscar seit 6 Monaten. Vor 3 Jahren 6er Stanze ohne Befund. Im Jahr 2003 107er Stanze mit ca. 10% positiven Proben. Harninkontinenz seit letzter Stanzung. Präoperativer Status: Zustand nach rezidivierender Apoplex linke Kleinhirnhemisphäre 01/94, 1996 und 1997.

**Technik:**

Intravenöse Applikation von 1025 MBq  $^{11}\text{C}$ -Cholin. Circa 10 Minuten später statische Aufnahmen/Multislice Spiral-CT mit intravenösem Kontrastmittel von Hals bis Leiste mit dem PET/CT. Gemessene Transmission. Iterative Rekonstruktion.

**Abbildung 12: Arztbrief (exemplarisch)**

Abkürzungserläuterungen:

PET/CT = Positronen-Emissions-  
 Tomographie/Computertomographie

Ca = Karzinom                      ng/ml = Nanogramm / Milliliter

T = Tumor  
 Metastase

N = Nodus

M =

$^{11}\text{C}$  = radioaktiv markierter  
 Kohlenstoff

PSA = Prostataspezifisches  
 Antigen

CT = Computertomographie

c = klinisch

MBq. = Mega-  
 Bequerel

Fortsetzung der Abbildung 12 nächste Seite

Betr.: Herrn M., W., geb. am xx.yy.zzzz  
 PET/CT vom 21.10.2004

**Befund:**

Kleinfleckige Cholin-Mehrspeicherungen im linken Prostatalappen mit starker Betonung des linken intermediären Prostataabschnittes. Samenbläschen beidseits plump ohne fokale Cholin-Mehrspeicherung.

Kein Nachweis pathologisch vergrößerter Lymphknoten bei fehlenden Cholin-Mehrspeicherungen jeweils medial und lateral der Arteriae obturatoriae und Arteriae iliacaе internes/communes.

Bei der Durchsicht im Knochenfenster keine Hinweise auf typische osteoblastische oder osteolytische skelettale Veränderungen.

## Beurteilung:

In der Cholin PET/CT Untersuchung Nachweis eines Prostata-Ca cT2b cNO MO.

Mit freundlichen, kollegialen Grüßen

Prof. Dr. med. S. Reske  
 (Ärztlicher Direktor)

Dr. med. N. M. Blumstein  
 (Facharzt für Diagnostische  
 Radiologie und Strahlentherapie,  
 Assistenzarzt Nuklearmedizin)

Dieses Dokument wurde maschinell erzeugt und ist ohne Unterschrift gültig.

Univeristätsklinikum Ulm	Vorsitzender des	Vorstand: Prof. Dr. Richard Hautmann (Vors.),	Baden-Württembergische Bank
Anstalt des öffentlichen Rechts	Aufsichtsrates:	Prof. Dr. Guido Adler (Stellv.), Albert Schira,	Kto.-Nr.: 110 130 0000
Sitz Ulm	Hartmut Schrade	Prof. Dr. Reinhard Marre, Anna Maria Eisenschink	Bankleitzahl: 630 201 30

### Abbildung 12: Arztbrief (exemplarisch) (Fortsetzung)

## Abkürzungserläuterungen:

PET/CT = Positronen-Emissions-  
 Tomographie/Computertomographie

Ca = Karzinom                      ng/ml = Nanogramm / Milliliter

T = Tumor

N = Nodus

M = Metastase

<sup>11</sup>C = radioaktiv markierter  
 Kohlenstoff

PSA = Prostataspezifisches  
 Antigen

CT = Computertomographie

c = klinisch

MBq. = Mega-  
 Bequerel

## 8. Danksagung

Ich danke sehr herzlich meinem Betreuer, Herrn Dr. Norbert M. Blumstein. Herr Dr. Blumstein unterstützte mich jederzeit und er trug durch seine Kritik und Anregungen wesentlich zur Gestaltung der Arbeit bei. Ohne seine engagierte fachliche Beratung und Unterstützung bei der Auswertung der Daten sowie seine vielen Ratschläge bei der Erstellung dieser Arbeit, würde sie nicht in der jetzigen Form vorliegen.

Ganz besonders danke ich meinem Doktorvater, Herrn Priv. Doz. Dr. med. L. Rinnab, für die freundliche Unterstützung und für die Korrekturlesung.

## 9. Lebenslauf

Name	Schoch	
Vorname	Michaela	
Geburtsdatum	29.09.1979	
Geburtsort	Heilbronn	
Familienstand	ledig	
Eltern	Mutter	Adelheid Schoch, Sekretärin
	Vater	Walter Schoch, Elektroinstallateurmeister
Geschwister	Schwester	Susanne Schoch, Zahnärztin
Staatsangehörigkeit	deutsch	
Schulische Ausbildung	1986- 1999	Grundschule und Hohenlohe-Gymnasium
	1999-2000	Freiwilliges Soziales Jahr
Universitäre Ausbildung	2000 / 2001	Beginn des Studiums Zahnmedizin an der Universität Ulm
	April 2002	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
	März 2004	Zahnärztliche Vorprüfung
	Mai 2004	Beginn der Dissertation
	Dezember 2006	Approbation als Zahnärztin
	Januar 2007	Hilfseinsatz als Zahnärztin in Ecuador
	April 2007	Allgemeinzahnärztliches Jahr
	seit Mai 2008	Weiterbildung für Oralchirurgie
	2009	Fertigstellung der Dissertation



