

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie des
Klinikums rechts der Isar der
Technischen Universität München
Direktor: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Studie zum Vergleich zwischen ^{11}C -Cholin PET/CT und PET/MR für die Rezidivdiagnostik beim Prostatakarzinom

Juliane Anna Berger

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfende der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. Matthias Eiber
2. Prof. Dr. Markus Schwaiger

Die Dissertation wurde am 24.08.2017 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 30.05.2018 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1.1 Einleitung	7
1.2 Prostatakarzinom	9
1.2.1 Epidemiologie	9
1.2.2 Primärdiagnostik	11
1.2.3 Primärtherapie	15
1.2.4 Nachsorge	18
1.2.5 Diagnostik bei Verdacht auf Rezidiv	19
1.2.6 Konventionelle Möglichkeiten der Rezidivtherapie	24
1.3 ^{11}C -Cholin PET/CT und PET/MR	26
1.3.1 Radiopharmaka	26
1.3.1.1 Molekulare Bildgebung beim Prostatakarzinom	26
1.3.1.2 Herstellung des Tracers ^{11}C -Cholin	28
1.3.2 Physikalische Grundlagen von PET/CT und PET/MR	28
1.3.2.1 Positronen-Emissions-Tomographie	28
1.3.2.2 Computertomographie	30
1.3.2.3 Magnetresonanztomographie	31
1.3.2.4 PET/CT	33
1.3.2.5 PET/MR	34
1.3.3 Pathologische Befunde bei rezidivierendem Prostatakarzinom im ^{11}C -Cholin PET/CT und PET/MR	35
1.3.3.1 Lokalrezidiv	35
1.3.3.2 Lymphknotenmetastasen	38
1.3.3.3 Knochenmetastasen	39
2 Problemstellung	41
3 Patienten und Methode	43
3.1 Patientenkollektiv	43
3.2 Untersuchungsprotokoll ^{11}C -Cholin PET/CT	45
3.3 Untersuchungsprotokoll ^{11}C -Cholin PET/MR	46
3.4 Datenauswertung und Befundung	48
3.4.1 Messdauer	48
3.4.2 Strahlenbelastung	48
3.4.3 Läsionsdetektion	49
3.5 Follow-up	51
3.6 Statistische Methoden	52
4 Ergebnisse	53
4.1 Messdauer	53
4.2 Strahlenbelastung	53
4.3 Diagnostische Aussagekraft	54
4.3.1 Lokalrezidiv	54
4.3.2 Lymphknotenmetastasen	58

4.3.3	Knochenmetastasen	60
5	Diskussion	63
5.1	Messdauer	63
5.2	Strahlenbelastung.....	65
5.3	Diagnostische Aussagekraft	66
5.3.1	Lokalrezidiv.....	66
5.3.2	Lymphknotenmetastasen.....	67
5.3.3	Knochenmetastasen	68
5.4	Limitationen der Studie	69
6	Zusammenfassung und Ausblick	72
7	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	76
8	Quellenverzeichnis	78
9	Danksagung.....	92

Abkürzungsverzeichnis

APD	Avalanche-Photodioden
AUC	Area under the curve
Bone	Knochenmetastasen
bzw.	beziehungsweise
C	Kohlenstoff
c	klinisch
ca.	circa
cm	Zentimeter
com.	communis
CT	Computertomographie
CTDI	Computed Tomography Dose Index
DCE	Dynamic Contrast Enhanced
dl	Deziliter
DLP	Dosis-Längen-Produkt
DRU	digital rektale Untersuchung
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
DWI	Diffusion Weighted Imaging
EAU	European Association of Urology
E _{CT}	externe Strahlendosis
E _T	interne Strahlendosis
ext.	externa
F	Fluor
FDG	Fluordesoxyglucose
FEC	Fluormethylcholin
fs	fettgesättigt
GA	Gallium
GE	Germanium
GK	Ganzkörper
HASTE	Half fourier-Acquired Single shot Turbo spin Echo
HDR	High Dose Rate
HF	Hochfrequenz
HU	Hounsfield Unit
int.	interna

ICRP 103	International Commission on Radiological Protection
J	Joule
k	Umwandlungskoeffizient
keV	Kiloelektronenvolt
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
kV	Kilovolt
LDR	Low Dose Rate
LH-RH	Luteinisierendes-Hormon-Releasing-Hormon
LN	Lymphknotenmetastasen
LR	Lokalrezidiv
LSO	Lutetiumoxyorthosilicat
m	Meter
m ²	Quadratmeter
mAS	Milliamperesekunde
MBq	Megabecquerel
mg	Milligramm
mGy	Milligray
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mMR	molecular Magnetic Resonance
MR	Magnetresonanz
MRSI	Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
mSv	Millisievert
mT	Millitesla
N	Stickstoff
n	Anzahl
ng	Nanogramm
O	Sauerstoff
OSEM	Ordered Subsets Expectation Maximisation
p	p-Wert
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
p. i.	post injektionem

PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSMA	Prostata-spezifisches Membranantigen
RKI	Robert Koch Institut
RPE	Radikale Prostatektomie
s	Sekunde
SNMMI	Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging
STR	Salvagestrahlentherapie
SUV	Standardized Uptake Value
T	Tesla
TNM-Klassifikation	Klassifikation nach Primärtumor (T), Lymphknotenmetastasen (N), Fernmetastasen (M)
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TSE	Turbo Spin Echo
TWIST	Time-resolved angiography With Interleaved-Stochastic Trajectories
UICC-Klassifikation	Union Internationale Contre le Cancer
US	Ultraschall
VIBE	Volume Interpolated Breathhold Examination
YI	Youden Index

1.1 Einleitung

Nach wie vor stellt das Prostatakarzinom die häufigste Krebserkrankung des männlichen Geschlechtes im Alter dar. In etwa jeder dritte Mann bekommt die Diagnose Prostatakarzinom gestellt. Dies liegt unter anderem an der verbesserten Methode des Screenings durch den PSA-Test und der allgemein höheren Lebenserwartung und nicht an einer tatsächlich gestiegenen Anzahl an Fällen.

Zwar gilt das Prostatakarzinom im Allgemeinen als gut therapierbar mit einer relativen 5-Jahresüberlebensrate von 93%. Es liegt jedoch hinter dem Bronchialkarzinom und dem kolorektalem Karzinom auf dem dritten Platz der krebisbedingten Todesursachen bei Männern und somit bedeutet die Diagnose für jeden betroffenen Patienten eine große Belastung. Des Weiteren stellen gerade die hohen Rezidivraten im Verlauf eine zusätzliche Problematik dar.

Da es mit den angewandten gängigen Methoden der Bildgebung häufig nicht gelingt, die Rezidivlokalisierung auszumachen und dadurch eine adäquate Therapie einzuleiten, beschäftigt sich die Wissenschaft zunehmend mit der Entwicklung von neuen bildgebenden Verfahren, um Rezidive eines Prostatakarzinoms sichtbar machen zu können.

Das ^{11}C -Cholin PET/CT hat sich über die letzten Jahre zu einer wichtigen bildgebenden Modalität in der Rezidivdiagnostik beim Prostatakarzinom entwickelt, da es sowohl die anatomischen Strukturen, als auch die Stoffwechselprozesse veranschaulicht.

Allerdings hat auch das ^{11}C -Cholin PET/CT seine Grenzen und kann trotz des Aufwandes, der für die Untersuchung nötig ist, nicht alle Rezidive sicher nachweisen. Insofern wird weiterhin nach alternativen Methoden gesucht.

In diesem Zusammenhang ist die neueste Entwicklung eine Kopplung aus PET und MRT. Diese ermöglicht im Gegensatz zur CT insbesondere eine genauere Darstellung der Anatomie im Bereich der Weichteile des Beckens und könnte dadurch eine bessere Beurteilung bezüglich des Vorliegens eines Rezidivs beim Prostatakarzinom liefern. Allerdings bedeutet es auch einen hohen Kosten- und Arbeitsaufwand.

Derzeit gibt es noch nicht viele größere Studien, die sich mit den Vorteilen und Grenzen dieses neuen Untersuchungsverfahrens auseinandersetzen. Diese Arbeit soll die Frage beleuchten, ob die Kombination aus PET und MRT im Rahmen einer PET/MR-Untersuchung der PET/CT gleichwertig oder eventuell sogar überlegen ist und ob damit gegebenenfalls sogar bessere Ergebnisse in der Rezidivdiagnostik des

Prostatakarzinoms zu erzielen sind. Weiterhin sollen die Aussagekraft der Untersuchungsergebnisse beurteilt und Vorteile aber auch Nachteile in Bezug auf die PET/CT Diagnostik aufgezeigt werden.

Aus diesem Grund wurden ^{11}C -Cholin PET/MR-Untersuchungen an Patienten durchgeführt, die zuvor ebenfalls eine Bildgebung mittels ^{11}C -Cholin PET/CT bekommen haben. Dadurch, und durch die Verwendung des gleichen Tracers, soll untersucht beziehungsweise dargestellt werden, ob und gegebenenfalls inwieweit durch das neue Verfahren ein direkter Informationsgewinn durch die Verwendung der Magnetresonanztomographie gegenüber der Computertomographie in Verbindung mit der Positronen-Emissions-Tomographie zu erzielen ist.

1.2 Prostatakarzinom

1.2.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom stellt nach wie vor mit ca. 25% aller Krebsneuerkrankungen in der Bundesrepublik Deutschland die am häufigsten diagnostizierte Krebserkrankung des Mannes, bei einem mittleren Erkrankungsalter von 71 Jahren, dar. Die Inzidenz ist über die letzten Jahre kontinuierlich gestiegen und wird vom Robert-Koch-Institut für das Jahr 2016 auf 66.900 Neuerkrankungen geschätzt; zum Vergleich lag 2012 die Inzidenz noch bei 63.700 (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V., Zentrum für Krebsregisterdaten et al. 2011/2012).

Der sich zeigende stetige Anstieg über die Jahre lässt sich vor allem auf die verbesserte Diagnostik im Rahmen der Früherkennung - beispielsweise durch die PSA-Bestimmung und damit insbesondere auf die Entdeckung des Prostatakarzinoms im Frühstadium - sowie die allgemein erhöhte Lebenserwartung zurückführen. Folge der verbesserten Früherkennung ist neben dem Nachweis von frühen Tumorstadien ein deutlich erkennbarer Inzidenzanstieg vorrangig in der Altersgruppe von 50-59 Jahren (Newcomer, Stanford et al. 1997).

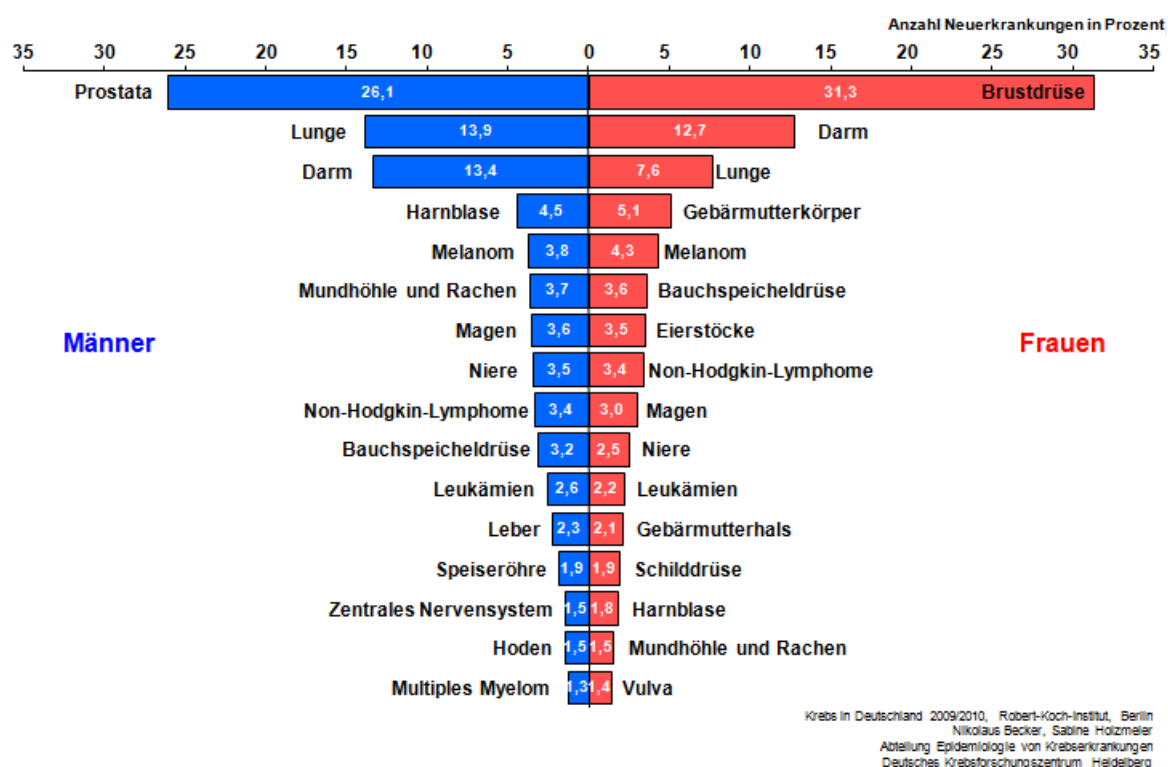


Bild 1: Häufigste Tumorlokalisationen in Prozent an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2010 (Becker and Holzmeier 2010)

Das Auftreten des Prostatakarzinoms ist weltweit unterschiedlich. So stellen die Schweiz, Schweden, Frankreich und die USA mit einer Inzidenz von jeweils ca. 160, 150, 150 und 130/100.000 Einwohner die Spitzenreiter dar, während Deutschland im Ländervergleich im unteren Mittelfeld mit ca. 100/100.000 Neuerkrankungen anzutreffen ist und Polen das Schlusslicht mit nur ca. 55/100.000 Einwohnern bildet (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V., Zentrum für Krebsregisterdaten et al. 2011/2012).

Inzwischen ist aber auch in den osteuropäischen Regionen ein kontinuierlicher Anstieg der Inzidenz und eine dadurch bedingte Annäherung an die bereits vorherrschenden hohen Erkrankungshäufigkeiten im Norden und Westen Europas zu verzeichnen (Arnold, Karim-Kos et al. 2013).

Vor dem 50. Lebensjahr ist das Prostatakarzinom nach wie vor eher selten. So liegt mit 35 Jahren das Erkrankungsrisiko in den nächsten zehn Jahren bei < 0,1%, während es mit 65 Jahren 5,9% beträgt (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V., Zentrum für Krebsregisterdaten et al. 2011/2012).

In Autopsie-Studien findet sich eine hohe Anzahl latenter, das heißt nur histologisch nachweisbarer Prostatakarzinome, welche im Alter signifikant ansteigen. So lag die Rate bei Männern im Alter von 30 bis 40 Jahren bei 30%, ab dem 50. Lebensjahr bei 50% und ab 85 Jahren sogar bei 75% (Gronberg 2003).

Das Lebenszeitrisiko an einem Prostatakarzinom zu erkranken ist mit 13% relativ hoch, allerdings liegt das Sterberisiko nur bei 3%. Das bedeutet, dass das Prostatakarzinom zwar die häufigste Krebserkrankung bei Männern ist, jedoch hinter dem Kolon- (9%) und Bronchialkarzinom (7%) den dritten Platz der Todesursachen durch Krebs belegt (Becker and Holzmeier 2010).

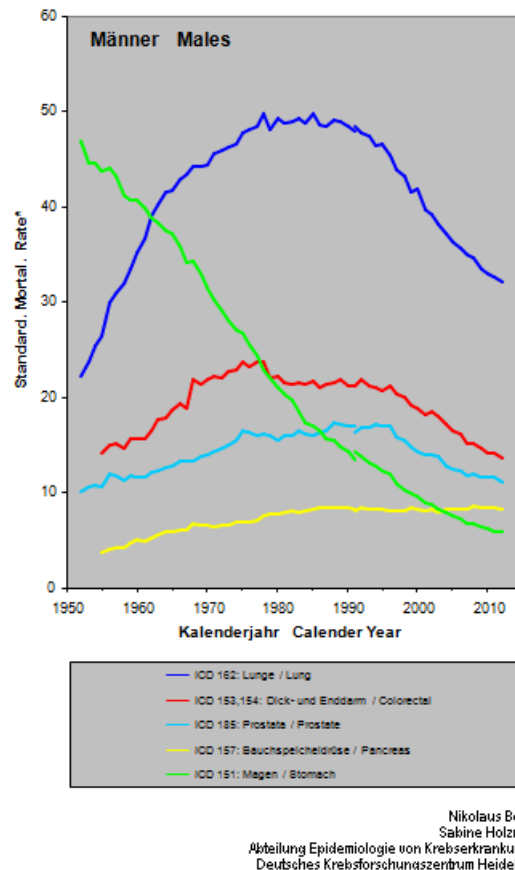


Bild 2: Die fünf häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland für Männer (Becker and Holzmeier 2010)

Im Jahr 2013 lag die Mortalität aller Krebserkrankungen in der Bundesrepublik Deutschland für Männer bei 28%, davon waren 3,2% Sterbefälle verursacht durch das Prostatakarzinom. Somit ordnet sich das Prostatakarzinom deutlich hinter anderen Erkrankungen wie beispielsweise dem akuten Myokardinfarkt mit 6,2%, den zerebrovaskulären Krankheiten mit 5,2%, den ischämischen Herzkrankheiten mit 15,2% oder auch Krankheiten des Atmungssystems mit 8,1% ein (Statistisches Bundesamt 2017).

Die relative 5-Jahresüberlebensrate ist für das Prostatakarzinom im Vergleich zu anderen Krebserkrankungen mit 93% sehr gut (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V., Zentrum für Krebsregisterdaten et al. 2011/2012).

1.2.2 Primärdiagnostik

Zur primären Diagnostik des Prostatakarzinoms wird aktuell das PSA-Screening eingesetzt. Allerdings wird kontrovers diskutiert, dieses flächendeckend in Deutschland anzuwenden.

Aufgrund der bevorzugten Lokalisation des Prostatakarzinoms in der peripheren Zone kommt es zumeist erst im Spätstadium zu Symptomen wie beispielsweise einer Harnentleerungsstörung. Das Screening des prostataspezifischen Antigens kann zu einer frühzeitigen Erkennung dienen, stellt zurzeit aber nicht den Standard dar, da noch kein Beweis für eine signifikante Reduzierung der Mortalität des Prostatakarzinoms durch diese Methode festgestellt wurde (Ilic, Neuberger et al. 2013). Zwar zeigte sich eine vermehrte Diagnostizierbarkeit des Prostatakarzinoms, insbesondere in niedriggradigen sowie lokalisierten Stadien, hingegen blieb ein gesamter Überlebensvorteil weiterhin aus. Und obwohl erstmals in der European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer eine signifikante Reduzierung der prostatakarzinomspezifischen Mortalität von 21% bei Männern zwischen 55 und 69 Jahren über einen Screeningzeitraum von 13 Jahren nachgewiesen werden konnte (Ilic, Neuberger et al. 2013), überwiegt bis heute der Nachteil der hohen Überdiagnose von bis zu 50% mit daraus resultierender Übertherapie des Prostatakarzinoms (Schroder 2014). Unter Überdiagnose ist dabei die Entdeckung von Karzinomen, die zu keiner Beeinträchtigung der Lebenserwartung führen und eine Übertherapie nach sich ziehen, zu verstehen. Dieses stellt den Hauptgrund für die Verhinderung des Einführens eines populationsbezogenen PSA-Screenings dar (Schroder 2014).

Im individuellen Fall und bei Wunsch des aufgeklärten Patienten sollte bei einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Prostatakarzinoms zur Früherkennung ein PSA-Screening in Kombination mit einer DRU erfolgen (Loeb, Gonzalez et al. 2006). Zu empfehlen ist dies Patienten ab dem 50. Lebensjahr jährlich bis zum 70. Lebensjahr, bei familiärer Vorbelastung bereits ab dem 45. Lebensjahr und bei Patienten mit erhöhten PSA-Werten von 1ng/ml im 40. Lebensjahr sowie 2ng/ml im 60. Lebensjahr (Vickers, Ulmert et al. 2013). In Deutschland wird inzwischen eine erste Erhebung des PSA-Wertes um das 40. Lebensjahr beworben (Heidenreich, Bastian et al. 2014, Leitlinienprogramm-Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2016)). Das prostata-spezifische Antigen ist, da es fast ausschließlich von den Epithelzellen der Prostata gebildet wird, für das Organ spezifisch. Allerdings gibt es auch benigne Ursachen wie beispielsweise die mechanische Manipulation durch die digital-rektale Untersuchung, die benigne Prostatahyperplasie, die Prostatitis sowie weitere Erkrankungen der Prostata, die zu einer Erhöhung des PSA-Wertes führen können. Das PSA ist somit nicht tumorspezifisch.

Ein erhöhter PSA-Wert sollte zunächst kontrolliert werden (Eastham, Riedel et al. 2003). Bleibt dieser auch in den Kontrollen $> 4\text{ng/ml}$ (Catalona, Richie et al. 1994), steigt er innerhalb des kommenden Jahres auffällig an mit einer individuellen Dynamik von $0,35\text{ng/ml}$ bis $0,75\text{ng/ml}$ (Carter, Pearson et al. 1992, Kawachi, Bahnson et al. 2010) oder tastet sich in der DRU ein suspekter Befund, wird eine Biopsie mittels transrektalem Ultraschall empfohlen (Heidenreich, Bastian et al. 2014, Leitlinienprogramm-Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2016)). Bei palpatorischer Auffälligkeit oder bei Prostatakarzinom-suspekten Arealen in anderen Bildgebungen, wie beispielweise der MRT oder dem Ultraschall, ist gegebenenfalls auch ein Probengewinn mittels gezielter palpatorischer oder MRT-gesteuerter Biopsie zusätzlich zu den systematischen Entnahmen möglich (Leitlinienprogramm-Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2016)).

In der Regel werden bei der Biopsie zehn bis zwölf Gewebezylinder entnommen, da je Stanzylinder die Zahl positiver Befunde ansteigt. Eine Entnahme von mehr als zwölf Stanzen zeigte jedoch keine signifikante Verbesserung der Detektionsrate (Eichler, Hempel et al. 2006). Die Proben sollten dabei durch ein festes Entnahmeschema von Apex, Mitte und Basis stammen und die jeweilige Biopsiezone angegeben werden.

Nach negativer Biopsie ist die Bildgebung mit der MRT als weitere Diagnostik in Betracht zu ziehen. Durch den zusätzlichen Informationsgewinn, den die endorektale MRT bezüglich auffälliger Areale liefert, kann eine weitere Biopsie mit erhöhter Erfolgsrate vollzogen werden (Lawrentschuk and Fleshner 2009). Dies zeigt auch die Studie von Labanaris et al., in der bei den Patienten zunächst eine endorektale MRT angefertigt und anschließend eine transrektale ultraschallgesteuerte Biopsie aus dem suspekten Bereich entnommen wurde. Es konnte eine Erhöhung der Detektionsrate um ca. 40% verzeichnet werden (Labanaris, Engelhard et al. 2010). In der aktualisierten Leitlinie des Prostatakarzinoms von 2016 wird bei einem suspekten Befund in der multiparametrischen MRT auch auf den möglichen Einsatz der MRT-US-Fusionsbiopsie hingewiesen, mit der in einzelnen Studien eine höhere Detektionsrate (ca. 5-10%) als mit der Standardbiopsie erreicht werden konnte (Valerio, Donaldson et al. 2015, Gayet, van der Aa et al. 2016). Die Resultate sind jedoch unter Vorbehalt zu betrachten, da die verschiedenen Studien nicht einheitlich abgelaufen sind und somit die Ergebnisse einem hohen Interpretationsspielraum unterliegen (Leitlinienprogramm-Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2016)).

Die transrektale ultraschallgesteuerte Biopsie bleibt auch weiterhin der Goldstandard zur histologischen Sicherung des Prostatakarzinoms (Heidenreich, Bastian et al. 2014, Leitlinienprogramm-Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2016)). Zum Staging, der Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms, wird die aktuelle UICC-Klassifikation herangezogen. Diese unterteilt einen Tumor nach seiner lokalen Ausdehnung = T, den Lymphknotenmetastasen = N und den Fernmetastasen = M.

Zur Beurteilung der lokalen Ausdehnung (T) dient die bereits angefertigte bildgebende Primärdiagnostik wie die TRUS Untersuchung oder die MRT, sowie der Untersuchungsbefund aus der DRU und der Biopsie. Die Lymphknotenmetastasierung (N) lässt sich diagnostisch nur durch Lymphadenektomie und pathologische Aufarbeitung ausreichend genau bestimmen, während eine Lymphknotenvergrößerung in gleichem Maße durch ähnliche diagnostische Genauigkeit von einer MRT oder einer CT festgestellt werden kann. Der positive und negative Vorhersagewert für MRT und CT stimmen annähernd überein (Wang, Hricak et al. 2006). Beim Gleason Score > 7 und T 3/4 Stadium steigt laut Studie von Abouzallouf et al. die Prävalenz einer histologisch gesicherten N+ Kategorie (Abuzallouf, Dayes et al. 2004). Allerdings haben entsprechende Studien nachgewiesen, dass durch die MRT eine signifikante Verbesserung der Stadieneinteilung gegenüber Nomogrammen auf Grundlage von Gleason-Score, PSA und DRU erreicht werden konnte (Wang, Hricak et al. 2006, Wang, Hricak et al. 2007).

Zur Abklärung der Fernmetastasen (M) muss beim Prostatakarzinom aufgrund seines hämatogenen Metastasierungsweges bevorzugt der Knochen mittels Skelettszintigraphie erfasst werden. Empfohlen wird die Untersuchung bei Patienten mit histologisch gesichertem Prostatakarzinom und PSA-Wert > 10ng/ml, einem Gleason-Score ≥ 8 , einer T-Kategorie cT3/4 oder Knochenschmerzen (Abuzallouf, Dayes et al. 2004, Ishizuka, Tanabe et al. 2005, Ayyathurai, Mahapatra et al. 2006).

Für die Abschätzung der Malignität des Gewebes dient der sogenannte Gleason-Score. Dieser ist ein prognostischer Parameter, der etwas über die histologische Morphologie des Prostatakarzinoms aussagt. Der Pathologe teilt das Drüsenmuster in fünf Gruppen ein, wobei 1 für eine gute Differenzierung und 5 für eine Entdifferenzierung des Tumorgewebes steht. Anschließend werden das häufigste und zweithäufigste Drüsenmuster addiert und somit der eigentliche Score gebildet.

1.2.3 Primärtherapie

Die Therapie des Prostatakarzinoms ist von einer Vielzahl unterschiedlicher Faktoren abhängig. So spielen insbesondere die TNM-Klassifikation, der Malignitätsgrad des Tumors, der individuelle Allgemeinzustand des Patienten und dessen Wünsche eine entscheidende Rolle für die Auswahl der weiteren Behandlungsoptionen.

Da die Zahl an "Karzinomträgern" weitaus höher ist, als die Zahl derer, die letztlich an einem Prostatakarzinom erkranken oder versterben (Sakr, Haas et al. 1993), kann Patienten mit einer Lebenserwartung von > 10 Jahren und einem PSA ≤ 10 ng/ml, Gleason-Score ≤ 6 , cT1 und cT2a sowie $< 50\%$ Tumor in ≤ 2 Stanzungen eine aktive Überwachung angeraten werden (Klotz 2005, Bastian, Carter et al. 2009, Klotz, Zhang et al. 2010). Bei der sogenannten Active Surveillance werden in den ersten zwei Jahren alle 3 Monate eine DRU und eine PSA-Wertbestimmung durchgeführt. Sollte dieser konstant bleiben, kann der Untersuchungszeitraum auf 6 Monate erweitert werden. Außerdem wird in regelmäßigen Abständen zur Durchführung einer Biopsie geraten. Ist jedoch eine Progression festzustellen, wird eine Therapie mit kurativer Intention angestrebt (Heidenreich, Bastian et al. 2014). Ziel der aktiven Überwachung ist die Senkung der Übertherapien ohne Verschlechterung der Heilungschancen.

Das Watchful Waiting, das abwartende Verhalten, wird demgegenüber bei einer Lebenserwartung kleiner als 10 Jahren und bestimmten Vorerkrankungen, in der Intention bei dem Auftreten von Symptomen eine palliative oder symptomorientierte Therapie einzuleiten, angesteuert (Heidenreich, Bastian et al. 2014).

Für die Prognose des Prostatakarzinoms sind die TNM-Klassifikation, der Gleason-Score und die chirurgischen Resektionsränder von besonderem Interesse (Epstein, Allsbrook et al. 2005). Die Prognose beeinflusst die nachfolgende Therapie. Patienten mit klinisch lokalbegrenztem Prostatakarzinom (T1-T2, N0, M0) wird als Primärtherapie eine radikale Prostatovesikulektomie nahe gelegt. Die RPE kann entweder retropubisch, perineal, laparoskopisch oder Roboter-assistiert laparoskopisch bewerkstelligt werden (Leitlinienprogramm-Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2016)).

Des Weiteren konnte aufgezeigt werden, dass die Operation zu einer signifikanten Senkung der Häufigkeit einer Progression, des Fernmetastasenrisikos, der prostatakarzinomspezifischen Mortalität sowie der Gesamtmortalität gegenüber dem

Watchful Waiting geführt hat (Bill-Axelsson, Holmberg et al. 2008, Bill-Axelsson, Holmberg et al. 2011). Der Zweck der RPE ist es, eine Tumorfreiheit des Patienten bis zu seinem Lebensende zu erreichen.

Zusätzlich sollte die operative Kombination mit pelviner Lymphadenektomie abgewogen werden. Dabei müssen Vorteile wie das frühzeitige Erkennen von Lymphknotenmetastasen, die eine schnelle Einleitung einer hormonablativen Therapie nach sich ziehen, und Nachteile durch die Operationsrisiken miteinander verglichen werden. Bei einer Entscheidung für eine Lymphadenektomie wird empfohlen, mindestens 10 Lymphknoten zu entnehmen, da die Anzahl der entnommenen Lymphknoten mit der Anzahl der positiven Befunde korreliert (Briganti, Chun et al. 2006) und ein eindeutiges Ergebnis bei möglichst minimalem intraoperativem Risiko oder intra- und postoperativen Komplikationen erreicht werden soll. Die Studie zeigte ebenfalls einen Vorteil im tumorspezifischen Überleben von Patienten mit zusätzlicher Lymphadenektomie zur RPE gegenüber denjenigen ohne (Joslyn and Konety 2006).

In lokal fortgeschrittenen Stadien (T3/4) ist die Wirksamkeit der RPE nicht eindeutig belegt, sollte aber aufgrund einer besseren Prognose insbesondere bei cT3a, PSA < 20ng/ml oder Gleason-Score < 6 in Betracht gezogen werden (Ward, Slezak et al. 2005).

Als weitere primäre Therapiemöglichkeit des Prostatakarzinoms kommt die Strahlentherapie auf Basis der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung in Frage (Leitlinienprogramm-Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2016)). Hierbei wird zunächst für die Planung eine Bildgebung mittels der CT angefertigt und anschließend die Tumormasse sowie gefährdete Organe im Rahmen der Bestrahlungsplanung eingezeichnet. Als Standardfraktionierung sollte mit einer Dosis von 74 bis < 80Gray bestrahlt werden (Zietman, DeSilvio et al. 2005, Heidenreich, Bastian et al. 2014). Eine Dosiserhöhung mit dem Ziel einer besseren Tumorkontrolle ist durch die 3D konformale Strahlentherapie möglich und verringert die Akuttoxizität (Morris, Emami et al. 2005). Auch die Spättoxizität ist deutlich geringer als die durch konventionelle perkutane Strahlentherapie (Dearnaley, Khoo et al. 1999). Neben dem Standard der 3D konformalen Strahlentherapie kommt zunehmend ein neueres Verfahren, die intensitätsmodulierte Strahlentherapie, bei der sowohl die Feldbegrenzung als auch die Strahlendosis innerhalb der Feldflächen moduliert wird, zum Einsatz (Leitlinienprogramm-Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2016)). Sie bietet durch

ihre gute Anpassung der Zielvolumina einen Vorteil bei Tumoren mit risikoreicher Lokalisation.

Daneben ist die LDR-Brachytherapie bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil eine alternative Behandlungsmöglichkeit. Der PSA muss $< 10\text{ng/ml}$, der Gleason-Score < 7 und das T-Stadium nicht höher als cT2a sein. Bei dem Verfahren werden dem Patienten in Spinal- oder Allgemeinanästhesie Seeds mit Iod¹²⁵ oder Palladium¹⁰³ implantiert, die kontinuierlich schwachenergetische Gammastrahlen direkt in die Prostata abgeben und bis zum Erlöschen der Aktivität im Körper verweilen. Da die Invasivität der aktuellen Methode und damit verbundener Nebenwirkungen gering sind, kommt es zu einem Anstieg der Akzeptanz und dadurch bedingter Verbreitung dieser Technik.

Bei Patienten mit einem lokalem Prostatakarzinom und einem hohen Risikoprofil, das heißt PSA $> 20\text{ng/ml}$, Gleason > 8 oder cT2c, wird zu einer HDR-Brachytherapie, bei der temporär unter Regionalanästhesie lokale Strahlenträger in den Körper eingebracht werden, geraten (Galalae, Kovacs et al. 2002, Galalae, Martinez et al. 2004). Zusätzlich wird bei hohem Risikoprofil eine hormonablative Therapie entweder adjuvant oder neoadjuvant und adjuvant angestrebt. Durch die Kombination aus Bestrahlung und hormonablativer Therapie kann eine Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht werden (D'Amico, Manola et al. 2004, D'Amico, Chen et al. 2008, Denham, Steigler et al. 2011). Die Entscheidung über die Dauer der hormonablativen Therapie sollte individuell je nach Nebenwirkungsprofil und Komorbiditäten des Patienten getroffen werden (Leitlinienprogramm-Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2016)).

Die Hormontherapie kommt entweder als palliative Therapie bei Patienten mit einem lokal begrenzten oder fortgeschrittenen Befund, die eine kurative Behandlung ablehnen, oder bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom zum Einsatz (Leitlinienprogramm-Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2016)).

Da die Krebszellen, ebenso wie die gesunden Prostatazellen, ein Androgenabhängiges Wachstum aufweisen, wird dabei eine künstliche Senkung - insbesondere von Testosteron, dem Hauptvertreter der Androgene, genutzt. Dieses kann entweder mit dem Ziel des Absenkens der Androgenproduktion durch Orchiektomie, LH-RH-Analoga, LH-RH-Antagonisten und Östrogenen oder durch Hemmung der Androgenwirkung mit Antiandrogenen erreicht werden. Eine Hormontherapie verlängert

das progressionsfreie Überleben; bezüglich des Gesamtüberlebens liefern Studien allerdings kontroverse Ergebnisse, sodass die Datenlage als nicht eindeutig gilt (Leitlinienprogramm-Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2016)).

Häufig kommt es nach Ansprechen des Prostatakarzinoms auf die Hormontherapie, beispielsweise zu erkennen an einer Verkleinerung des Tumors, einer Verbesserung der Beschwerden oder einer Senkung des PSA-Wertes, zu einem Wiederanstieg des PSAs oder der Krankheitszeichen. In diesem Fall spricht man von einem Androgen-unabhängigem Prostatakarzinom, das, sofern es nicht mehr auf eine sekundäre Hormonmanipulation reagiert, als kastrationsresistentes Prostatakarzinom bezeichnet wird.

Beim Vorliegen eines kastrationsresistenten Prostatakarzinoms kann die Indikation zur Chemotherapie gestellt werden (Leitlinienprogramm-Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2016)).

In einer kürzlich veröffentlichten Studie hat sich gezeigt, dass Patienten von 70 bis 80 Jahren mit erhöhter Tumorlast (definiert als mindestens 4 Knochenmetastasen oder bei Vorliegen von viszerale Metastasen) deutlich von einer Kombination aus Hormontherapie und zusätzlicher Chemotherapie mit Docetaxel profitieren. Die Patienten haben zur Hormontherapie sechs Zyklen Docetaxel 75 mg/m^2 alle 21 Tage erhalten. In den Ergebnissen konnte ein Überlebensvorteil von 17 Monaten gegenüber der alleinigen Hormontherapie dokumentiert werden (Voskoboynik, Staffurth et al. 2014). Bei einer weiteren Bestätigung der Resultate kann dieses in der nahen Zukunft einen bedeutenden Therapiewechsel für die Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms und den Einsatz der Chemotherapie nach sich ziehen.

1.2.4 Nachsorge

Da in etwa 22-53% der Prostatakarzinompatienten nach zehn Jahren ein Rezidiv entwickeln, schließt sich nach einer kurativen Primärtherapie die Tumornachsorge an (Catalona and Smith 1994, Zincke, Oesterling et al. 1994).

Diese setzt sich aus der allgemeinen Patientenbegleitung durch Gespräche sowie einer Beobachtung des Behandlungserfolgs zusammen, damit das Auftreten eines Rezidivs oder von Metastasen möglichst frühzeitig erkannt wird.

Die erste Nachsorgeuntersuchung sollte nach 6 bis 12 Wochen, danach in den ersten 2 Jahren alle 3 Monate, in den folgenden 2 Jahren halbjährlich und ab dem 5.

Jahr jährlich stattfinden (Leitlinienprogramm-Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2016)). Grundlage ist eine PSA-Wertbestimmung, die bei Überschreitung eines Grenzwertes für ein biochemisches Rezidiv spricht. Ursächlich können ein Lokalrezidiv, Lymphknotenmetastasen oder Metastasen in anderen Körperregionen - hierbei spricht man auch vom systemischen Rezidiv - sein. Nach RPE gilt ein PSA-Wert von $> 0,2\text{ng/ml}$ in mindestens 2 Messungen (Freedland, Sutter et al. 2003) und nach alleiniger Strahlentherapie von mindestens 2 Messungen mit PSA-Wert $> 2\text{ng/ml}$ im Vergleich zum PSA-Nadir, dem Tiefstwert nach primärer Strahlentherapie, als biochemisches Rezidiv (Roach, Hanks et al. 2006).

Bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach primär kurativer Therapie und lokaler Rezidivtherapiemöglichkeit empfiehlt sich eine Unterscheidung in lokales und systemisches Rezidiv mit der Hilfe von Gleason-Score, PSA-Verdopplungszeit und Latenzzeit zur primären kurativ intendierten Therapie. Für das Vorliegen eines systemischen Rezidivs sprechen mit hoher Wahrscheinlichkeit eine kurze PSA-Verdopplungszeit, ein Gleason-Score > 7 sowie eine kurze Zeitspanne zwischen der Primärtherapie und dem Nachweis eines PSA-Rezidivs (Pound, Partin et al. 1999).

Eine Biopsie zur Sicherung des Rezidivs wird nach primärer RPE abgelehnt (Fowler, Brooks et al. 1995), während es nach primärer Strahlentherapie und Aussicht auf eine lokale Rezidivtherapie angeraten wird (Leitlinienprogramm-Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2016)).

1.2.5 Diagnostik bei Verdacht auf Rezidiv

Zur Rezidivdiagnostik stehen mehrere verschiedene Verfahren zur Verfügung. Insbesondere ist es wichtig, eventuell vorhandene Lymphknotenmetastasen zu lokalisieren, da diese eine entscheidende Rolle für die Prognose und das weitere therapeutische Prozedere spielen. Hierbei ist der Verbleib eines tumorösen Lymphknotens im Körper des Patienten - und dadurch bedingter Verschlechterung der Prognose - dem Entfernen aller Lymphknoten mit der Folge einer erheblichen Morbidität gegenüber zu stellen (Heidenreich, Vogt et al. 2001).

Da die meisten Rezidive sich im Bereich der Anastomosenregion und des Samenblasenbereiches befinden, ist die DRU, die primär bei Rektum-nahen Rezidiven aussagekräftig ist, nicht geeignet (Rifkin 1998).

Auch die TRUS stellt aufgrund ihrer Sensitivität von 80% und Spezifität von 37% in der Diagnostik eines Lokalrezidives keinen Stellenwert für eine sichere Detektion dar (Cam, Yucel et al. 2002, Roscigno, Scattoni et al. 2002).

Ebenso die Computertomographie, die in nur 11-14% der Patienten mit biochemischem Rezidiv nach einer RPE zu einem positiven Ergebnis führt (Beresford, Gillatt et al. 2010). Die Detektionsrate ist abhängig vom jeweiligen PSA-Wert. In einer Studie mit 132 Patienten nach RPE konnte ein durchschnittlicher PSA von 27,4ng/ml als Grenzwert festgestellt werden, der einen positiven Befund im CT erkennen lässt (Kane, Amling et al. 2003). Somit ist die CT nicht uneingeschränkt für die Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms geeignet. Sie kann bei PSA-Werten > 10ng/ml in Erwägung gezogen werden (Beresford, Gillatt et al. 2010), besitzt aber insgesamt wenig Aussagekraft. Da die CT keine spezifische Bewertung malignomsuspekter Lymphknoten ermöglicht, sondern nur eine Vergrößerung beziehungsweise eine atypische Gruppierung der Lymphknoten als mögliche pathologische Hinweise gedeutet werden können, ist sie auch für das Staging nicht indiziert (Harisinghani, Barentsz et al. 2003).

Die Magnetresonanztomographie ist in der Rezidivdiagnostik das Mittel der Wahl (Wang, Hricak et al. 2007). Mit Hilfe der T2 Wichtung kann zwischen einer Fibrose und einem Rezidiv unterschieden werden, dieses stellt sich dann hyperintens im Gegensatz zur hypointensen Fibrose dar. Die DWI und ebenso die DCE dienen der Beurteilung des Vorliegens eines Tumors, dem räumlichen Ausmaß sowie der Aggressivität.

In einer retrospektiven Studie von Kitajima et al. konnte gezeigt werden, dass die MRT mit endorektaler Spule dem PET/CT bei der Diagnostik von Lokalrezidiven überlegen ist. So wurde von den 61 Patienten mit dokumentiertem Lokalrezidiv bei Zustand nach RPE durch die MRT 54 Patienten, das entspricht 88,5%, und durch das PET/CT 33 der Patienten (54%) erkannt (Kitajima, Murphy et al. 2014). Auch in weiteren Studien konnte eine hohe Sensitivität von 84% bis 88% und Spezifität von 89% bis 100% für die MRT beziehungsweise die dynamische kontrastmittelbasierte Perfusions-MRT bei der Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms festgestellt werden (Sciarra, Panebianco et al. 2008, Cirillo, Petracchini et al. 2009). Insbesondere bei einem PSA-Wert < 1ng/ml ist die MRT der PET/CT überlegen (Vees, Buchegger et

al. 2007), allerdings zeigt auch sie deutliche Einschränkungen bei der Untersuchung von Patienten mit einem PSA < 0,3ng/ml (Liauw, Pitroda et al. 2013).

Nach primärer Strahlentherapie liefert die MRT gute Ergebnisse bei der Rezidivdiagnostik. Hier ist besonders auf eine verbesserte Diagnostik durch die Kombination aus T2-Wichtung und DWI gegenüber der alleinigen Untersuchung mit T2-Sequenz hinzuweisen (Akin, Gultekin et al. 2011, Donati, Jung et al. 2013).

Auch zur Erkennung von Knochenmetastasen kann die Ganzkörpermagnetresonanztomographie eingesetzt werden. Die Sensitivität und die Spezifität bei Hochrisiko Prostatakarzinompatienten betragen jeweils 98 bis 100%. Damit weist sie eine Überlegenheit gegenüber der Knochenszintigraphie mit einer Sensitivität von 86% und Spezifität von 98% für die Diagnostik von Knochenmetastasen auf (Lecouvet, El Mouedden et al. 2012). In der Detektion von Lymphknotenmetastasen ist die DWI mit einer guten bis exzellenten Bildqualität anderen Sequenzen überlegen (Eiber, Holzapfel et al. 2011) .

Vor dem Aussprechen einer endgültigen Empfehlung muss insgesamt jedoch noch durch weitere Studien ein Vorteil für die bildgebende Diagnostik für den Nachweis von Knochen- und Lymphknotenmetastasen beim biochemischen Rezidiv belegt werden (Heidenreich, Bastian et al. 2014, Leitlinienprogramm-Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2016)).

Ein weiteres bildgebendes Verfahren für die Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms hat in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen: die Positronen-Emissionstomographie in Kombination mit der Computertomographie - auch PET/CT genannt. Sie stellt einerseits durch die PET die Stoffwechselprozesse im Körper - einschließlich funktioneller Informationen - sowie des Tumors dar und liefert gleichzeitig durch die CT Informationen über die jeweilige Anatomie des Patienten. Beim Prostatakarzinom wird im Gegensatz zu anderen onkologischen Einsatzgebieten aufgrund des nur geringen Uptakes keine FDG-PET/CT durchgeführt, sondern stattdessen auf die Tracer ^{11}C - oder ^{18}F -Cholin und ^{11}C -Acetat zurückgegriffen bzw. durch die Erkenntnisse aus neueren Studien auf das ^{68}Ga -PSMA. Durch die Fusionsbildgebung kann eine Sensitivität von 55 bis 96% und eine Spezifität von 56 bis 100% erreicht werden (Brogsitter, Zophel et al. 2013). Allerdings wurde in dieser Studie sowie auch in weiteren Studien gezeigt, dass die Rezidivdetektion maßgeblich von der Höhe des PSA-Wertes abhängig ist. So liegt die Sensitivität in der Studie von Castellucci et al.

bei einem PSA > 5ng/ml bei 67%, Mitchell et al. erzielt sogar eine Sensitivität von 78% bei einem PSA > 4ng/ml. Beide Studien zeigen außerdem, dass sowohl die PSA-Verdopplungszeit als auch die Höhe des PSA-Anstiegs pro Jahr einen wesentlichen Einfluss auf die PET/CT-Untersuchung und ihre Ergebnisse haben. Je kürzer die Verdopplungszeit und je größer der Anstieg pro Jahr, desto höher die Detektionsrate (Castellucci, Fuccio et al. 2009, Mitchell, Lowe et al. 2013).

Allerdings veranschaulichen sie auch, dass demgegenüber ein niedriger PSA-Wert wiederum die Untersuchung wesentlich einschränkt. Nach RPE liegen die Werte für einen PSA < 1ng/ml daher nur bei 19% beziehungsweise 24% und in der Studie von Giovacchini et al. sogar nur bei 5% (Giovacchini, Picchio et al. 2010). Dies ist besonders für den klinischen Einsatz von bedeutender Relevanz, da mit einer perkutanen Salvagestrahlentherapie so früh wie möglich, das heißt nach aktueller Empfehlung vor Erreichen eines PSA-Wertes von 0,5ng/ml, begonnen werden sollte (Leitlinienprogramm-Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2016)).

Auch für den Nachweis von Lymphknotenmetastasen spielt die PET/CT eine zunehmende Rolle, hat allerdings noch nicht den gleichen Stellenwert wie bei der Diagnostik von Knochenmetastasen. Es kann eine Sensitivität von 64% und eine Spezifität von 90% für Patienten mit biochemischem Rezidiv und Zustand nach Primärtherapie erreicht werden. Die im Verhältnis geringe Sensitivität liegt vermutlich an der Schwäche der Erkennung von Mikrometastasen im Lymphknoten (Scattoni, Picchio et al. 2007). Obwohl in weiteren Studien zum Teil sehr gute Sensitivitäten nachgewiesen wurden, stellt der zumeist niedrige positive prädiktive Wert eine Einschränkung für die Beurteilbarkeit dar und sollte berücksichtigt werden (Schilling, Schlemmer et al. 2008).

Bei der Erkennung von Knochenmetastasen konnte hingegen aufgezeigt werden, dass durch die Verwendung des PET/CTs ein zusätzlicher Informationsgewinn bezüglich des Vorliegens von Metastasen gegenüber der konventionellen Diagnostik mittels Knochenszintigraphie gewonnen werden kann (Fuccio, Castellucci et al. 2010). So wurden beispielsweise 30 zuvor unbekannte Knochenläsionen bei 18 von 123 Patienten mit biochemischem Rezidiv und zuvor negativer Knochenszintigraphie entdeckt (Fuccio, Castellucci et al. 2012). Die PET/CT weist bei der Diagnostik von Knochenmetastasen eine Sensitivität von 81% und Spezifität von 93% auf (Beheshti, Vali et al. 2008). Außerdem ist die Bildgebung durch die PET/CT und die durch sie erkannten Befunde häufig der ausschlaggebende Grund für eine Therapie-

umstellung. Dies konnte zum Beispiel in der Studie von Soyka et al. gezeigt werden, bei der es im Verlauf bei 48% der Patienten zu einer Änderung des Therapieregimes aufgrund der PET/CT Ergebnisse kam (Soyka, Muster et al. 2012).

In der aktuellsten Richtlinie von 2016 wird zur Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms auch erstmals das PSMA-PET/CT empfohlen, da in verschiedenen Studien eine bessere Sensitivität erreicht werden konnte (Morigi, Stricker et al. 2015, Herlemann, Wenter et al. 2016, Pfister, Porres et al. 2016).

Da durch die CT nach RPE Einschränkungen in der Beurteilung von Weichteilgewebe - besonders von Urethra und urethraler Anastomose (beides Bereiche in denen das Auftreten von einem Lokalrezidiv relativ häufig ist) vorherrschen, ist die Kopplung von PET und MRT potentiell von Vorteil.

Das PET/MR bietet durch seine MRT-Komponente einen besseren Weichteilkontrast, der es ermöglicht auch kleinere Rezidive im kleinen Becken und Befunde in der Nähe der Blase darzustellen. Des Weiteren erlaubt die funktionelle MRT durch ihren zusätzlichen Informationsgewinn mit Hilfe der DWI, diffusion weighted imaging, und der DCE, dynamic contrast enhanced, eine bessere Beurteilung des untersuchten Gewebes.

So konnte beispielsweise in einer Studie zum Vergleich zwischen PET/CT und PET/MR bei Patienten mit biochemischem Rezidiv und Zustand nach Primärtherapie mittels PET/MR bei 10 von den insgesamt 25 Patienten und durch die PET/CT hingegen nur bei 6 Patienten Stellen mit Verdacht auf das Vorliegen eines Lokalrezidivs in der Bildgebung ausgemacht werden (Eiber, Souvatzoglou et al. 2012).

Auch in der Studie von Souvatzoglou et al. zeigt sich, dass die beiden bildgebenden Verfahren gleichermaßen Regionen mit vermehrter Cholinanreicherung im Prostatakarzinom detektieren können. Die PET/MR ist jedoch bei der anatomischen Zuordnung überlegen; dies gilt besonders für den Knochen und das Becken (Souvatzoglou, Eiber et al. 2013). Die Ergebnisse von Afshar-Oromieh et al. unterlegen ebenfalls die oben beschriebenen Vorteile. Hier konnten 4 zuvor unklare Befunde im PET/CT durch das PET/MR eindeutig als Metastasen des Prostatakarzinoms zugeordnet werden (Afshar-Oromieh, Haberkorn et al. 2014).

Insgesamt kann die Technik als vielversprechend für die Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms angesehen werden.

1.2.6 Konventionelle Möglichkeiten der Rezidivtherapie

Zur Rezidivtherapie des Prostatakarzinoms stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung, die unter anderem abhängig von der jeweiligen Primärtherapie, der Ausdehnung des Rezidivs (lokal begrenzt versus metastasiert), der Lebenserwartung und Komorbidität des Patienten sowie dessen Behandlungswunsch zur Anwendung kommen.

Patienten mit einem PSA-Anstieg nach primärer radikaler Prostatektomie als Zeichen eines biochemischen Rezidivs wird aus kurativer Intention eine Salvagestrahlentherapie empfohlen (Leitlinienprogramm-Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2016)). Diese sollte mit mindestens 66 Gray und so früh wie möglich, das heißt möglichst bei einem PSA-Wert $< 0,5\text{ng/ml}$ vor STR (Wiegel, Lohm et al. 2009), durchgeführt werden. Durch die frühzeitige Rezidivtherapie kann eine Senkung des PSA-Wertes unter die Nachweisgrenze bei 60% der Patienten in der Studie von Wiegel et al. erreicht werden, was mit einer guten Prognose auf Heilung einhergeht. Weitere prognostisch günstige Faktoren für das Ansprechen auf die Salvagestrahlentherapie, die das Überleben der Patienten und ihre Chance auf Heilung verbessern konnten, wurden ebenfalls in der Studie von Freedland et al. aufgezeigt. So spielen neben dem PSA-Wert zu Beginn der Therapie die PSA-Verdopplungszeit, der Gleason-Score und die Zeit zwischen der RPE bis zum Auftreten des biochemischen Rezidivs eine entscheidende Rolle (Freedland, Humphreys et al. 2005).

Dennoch ist die STR ein invasives Verfahren und mit Nebenwirkungen verbunden. Zwar sind diese im Verhältnis relativ gering; der Einsatz sollte aber trotzdem immer unter Berücksichtigung des Patientenwunsches und unter Abwägung der individuellen Vor- und Nachteile geschehen (Leitlinienprogramm-Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2016)).

Beim Lokalrezidiv nach primärer Strahlentherapie steht den Patienten als kurative Therapiemöglichkeit die Salvageprostatektomie zur Verfügung.

Hierfür muss das Vorliegen eines Lokalrezidivs zunächst bioptisch gesichert werden. Die transrektale Stanzbiopsie sollte auch in diesem Fall so früh wie möglich durchgeführt werden, da ein Zusammenhang zwischen dem PSA-Wert zu Beginn der Operation und der Heilungschance festgestellt werden konnte. Die 5 Jahres progressionsfreie Wahrscheinlichkeit bei Patienten mit PSA $< 4\text{ng/ml}$, $4\text{-}10\text{ng/ml}$ und $> 10\text{ng/ml}$ zum Zeitpunkt der Operation lag bei jeweils 86%, 55% und 37% (Bianco, Scardino et

al. 2005). Weitere Fakten, die für das Vorliegen eines lokal begrenzten Rezidivs sprechen, sind ein PSA < 10ng/ml, ein Gleason-Score < 6, eine klinische T1c oder T2a Situation sowie eine PSA-Verdopplungszeit > 12 Monate nach Primärtherapie, ein PSA-Anstieg < 2ng/ml/J und eine Zeit bis zum Auftreten des Rezidivs von > 3 Jahren (Leitlinienprogramm-Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2016)).

Bedingt durch die schwerwiegenden operativen Gegebenheiten beim vorbestrahlten Gewebe, müssen die Patienten allerdings über ein weitaus höheres Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen, insbesondere in Bezug auf die Inkontinenzraten, die rektalen Verletzungen und Blasenhalstrikturen, bei der sekundären im Vergleich zu der primären RPE aufgeklärt werden (Leitlinienprogramm-Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2016)).

Die Hormontherapie wird nur im Falle eines metastasierten Prostatakarzinoms als palliative Therapievariante unter Verwendung der gleichen Methoden wie bei der primären Hormontherapie eingesetzt (Leitlinienprogramm-Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2016)).

Sie sollte beim symptomatischen metastasierten Prostatakarzinom zum sofortigen Einsatz kommen, da sie das progressionsfreie Überleben verlängern kann. Das 10 Jahres progressionsfreie Überleben von Patienten mit sofortiger Hormontherapie lag bei 18%, bei den Patienten mit verzögerter Therapie demgegenüber bei 12% (Nair, Wilt et al. 2002). Unter Umständen reduziert sie zudem durch die Grunderkrankung hervorgerufene Komplikationen (Loblaw, Mendelson et al. 2004).

Bei asymptomatischen Patienten sollte jedoch die frühzeitige Verwendung einer hormonablativen Therapie unter Berücksichtigung des individuellen Risiko-Nutzen-Profiles abgewogen werden (Leitlinienprogramm-Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2016)).

Liegt ein kastrationsresistentes Prostatakarzinom vor, kann unter Umständen die Chemotherapie als weitere Intervention in Erwägung gezogen werden (Leitlinienprogramm-Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2016)).

Als Standard wird Docetaxel mit Prednisolon alle 3 Wochen angegeben. Studien von Tannock et al. und Petrylak et al. haben gezeigt, dass die Verwendung von Docetaxel anderen Chemotherapeutika vorzuziehen ist (Petrylak, Tangen et al. 2004). Der Einsatz des empfohlenen Standardregimes geht im Vergleich zu dem mit

Mitoxantrone mit einer Verlängerung des medianen Überlebens von bis zu 2,5 Monaten einher und führt des Weiteren zu einer Verminderung von Schmerzen, einer besseren PSA-Antwort sowie einem Zugewinn von Lebensqualität für die Patienten (Tannock, de Wit et al. 2004). Trotzdem ist es wichtig zu berücksichtigen, dass die Chemotherapie eine geringe therapeutische Breite aufweist. Darunter ist das Verhältnis aus wirksamer Dosis und der tödlichen Dosis des Medikaments zu verstehen. Je kleiner der Spielraum in dem das Medikament therapeutisch wirksam ist, desto gefährlicher ist der Einsatz. Schon unter der Standarddosis kann bereits häufig das Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen beobachtet werden.

1.3 ^{11}C -Cholin PET/CT und PET/MR

1.3.1 Radiopharmaka

1.3.1.1 Molekulare Bildgebung beim Prostatakarzinom

Für die Forschung im klinisch-onkologischen Bereich stehen Biomarker der Proteinbiosynthese, der Glucoseverwertung und des Lipidstoffwechsels zur Verfügung. Für die Diagnostik beim Prostatakarzinom kommen die Tracer ^{11}C -Methionin, ^{18}F -Fluordesoxyglucose, ^{11}C - oder ^{18}F -Cholin, ^{11}C -Acetat, ^{18}F -Natriumfluorid und ^{18}F -Fluordihydrotestosteron in Frage (Schoder and Larson 2004). Insbesondere haben sich die Marker des Fettstoffwechsels, das ^{11}C - und das ^{18}F -Cholin, sowohl in der Primär- als auch in der Rezidivsituation bewährt (Krause, Souvatzoglou et al. 2013, Umbehrr, Muntener et al. 2013).

Cholin ist ein Nährstoff und wird über den Darm aufgenommen sowie über die Leber verstoffwechselt. Bei Bedarf kann es auch vom Körper selbst synthetisiert werden. Es wird zur Herstellung des Neurotransmitters Acetylcholin und von den Zellen zur Biosynthese der Zellmembran benötigt. Dazu wird es zunächst in den Zellen zu Phosphorylcholin phosphoryliert und über weitere Schritte als Phosphatidylcholin (Lecithin) in die Membranlipide eingebaut. Physiologischerweise kommt es zu einer vermehrten Ansammlung von Cholin in der Leber, den Nieren, dem Pankreas, Teilen des Darms und der Speicheldrüse (Hara 2002).

Aufgrund ihrer vermehrten Proliferation haben Tumorzellen einen erhöhten Bedarf an Cholin zur Zellwandsynthese. Eine Aktivitätssteigerung der Cholinase in den malignen Zellen hat eine dadurch bedingte Zunahme der Cholinaufnahme zur Folge, so dass eine gesteigerte Anreicherung des Tracers ^{11}C -Cholin beim Prostatakarzinom

durch die PET sowohl quantitativ bestimmt als auch bildlich festgestellt werden kann. Allerdings besteht die Möglichkeit, dass es ebenfalls zu einem vermehrten Uptake bei benigner Prostatahyperplasie, Prostatitis oder high-grade intraepithelialer Neoplasie kommt, womit eine Unterscheidung in das Vorliegen von malignen oder benignen Prozessen nicht in jedem Fall sicher gewährleistet werden kann (Krause, Souvatzoglou et al. 2013).

Trotzdem sind aktuell ^{11}C - oder ^{18}F -Cholin bzw. nach inzwischen neueren Studien das ^{68}Ga -PSMA die entscheidenden Biomarker für die Diagnostik des Prostatakarzinoms und nicht wie in den meisten anderen Tumoren die ^{18}F -Fluordesoxyglucose. Beim Prostatakarzinom konnte beobachtet werden, dass die überwiegende Anzahl der Tumore nur eine geringe Aufnahme von FDG aufgrund des eher langsamen Wachstums aufweisen und andererseits die Nachbarschaft zur Blase bei dem Gebrauch von FDG ein Problem darstellt. Unter physiologischen Gegebenheiten ist ein hoher Uptake von FDG in der Blase zu verzeichnen. Dieses erschwert eine bildliche Beurteilung im Gegensatz zum Einsatz von ^{11}C -Cholin, welches nicht über die Nieren ausgeschieden wird und somit in der Diagnostik keine störende Harnblasenaktivität aufweist.

In der Studie von Martorana et al. konnte mit der Hilfe von ^{11}C -Cholin 83% der Prostatakarzinome ab einer Größe von 5mm entdeckt werden (Martorana, Schiavina et al. 2006). Watanabe et al. verglich unter Anderem den Einsatz von ^{11}C -Cholin PET/CT mit FDG PET zur Primärdiagnostik. Es konnte eine Sensitivität von 73% und Genauigkeit von 67% gegenüber 31% und 53% festgestellt werden (Watanabe, Kanematsu et al. 2010). Auch wenn somit gezeigt werden konnte, dass die Sensitivität und Spezifität für das Staging des Primärtumors limitiert sind, so kann beim Staging der Lymphknotenmetastasen eine Spezifität von 95% bei variabler Sensitivität von 73% bis 100% erzielt werden (Poulsen, Bouchelouche et al. 2010, Poulsen, Bouchelouche et al. 2012).

In der Rezidivdiagnostik nach Hormontherapie wird aufgrund der Ergebnisse von neueren Studien jedoch von ^{11}C -Cholin abgeraten und eher zur Anwendung von ^{11}C -Acetat tendiert. Da es nach Androgenentzug zu einer verminderten Aufnahme von Cholin in die Zelle kommt, besteht die Option, mit der Methode ein Lokalrezidiv zu unterschätzen beziehungsweise zu übersehen (Emonds, Swinnen et al. 2013).

Des Weiteren wird die Funktion eines neuen Tracers, das ^{68}Ga -PSMA ein Zelloberflächenprotein beim Prostatakarzinom, für die Diagnostik getestet. Es konnten bereits

vielversprechende Ergebnisse in Studien erzielt werden (Afshar-Oromieh, Zechmann et al. 2014).

1.3.1.2 Herstellung des Tracers ^{11}C -Cholin

Zur Diagnostik mittels Positronen-Emissions-Tomographie werden sogenannte Radiopharmaka eingesetzt. Darunter versteht man Stoffe, an die Radionuklide gekoppelt sind. Diese nehmen am Stoffwechsel teil, da sie für den Organismus chemisch nicht von der Ursprungssubstanz zu unterscheiden sind. Es handelt sich bei den Radionukliden um Isotope von chemischen Elementen, die instabil sind und sich unter Abgabe von Positronen (β^+ -Strahlung) in eine andere Atomsorte umwandeln.

In der Medizin werden Sie unter anderem als Marker für einen bestimmten Mechanismus in den Tumorzellen oder dem Gewebe verwendet und ihre Anreicherung bildlich dargestellt. Häufig eingesetzte Radionuklide sind dabei ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O und ^{18}F (Heindel, Schober et al. 2007, Schicha, Schober et al. 2013).

In dieser Studie wurde ^{11}C -Cholin als Tracer benutzt; wegen seiner geringen Halbwertszeit von 20,3 Minuten wird das Radiopharmakon am Einsatzort der Untersuchung im Beschleuniger (Zyklotron) hergestellt. Die Synthese bietet im Gegensatz zu der von anderen Tracern eine gute Reproduzierbarkeit, da sie apparativ und ablauftechnisch einfach zu handhaben ist. Unter Methylierung von Dimethylaminoethanol mit ^{11}C -Methyliodid wird radioaktives ^{11}C -Cholin gebildet. Das ^{11}C -Methyliodid wird zuvor in einem zweistufigen Prozess im Zyklotron über durch Protonenbeschuss entstandenes ^{11}C - CO_2 gewonnen (Hara, Kosaka et al. 1997). Ein weiterer Vorteil der Verwendung dieses Radiopharmakons ist die hocheffektive schnelle Synthese und eine gute Ausbeute.

1.3.2 Physikalische Grundlagen von PET/CT und PET/MR

1.3.2.1 Positronen-Emissions-Tomographie

Bei der PET werden biologische Substanzen mit Positronenstrahlern radioaktiv markiert und in den Körper eingebracht.

Das Radiopharmakon emittiert beim Zerfall Positronen. Die protonenreichen Atomkerne senden dabei ein Neutrino und ein Positron aus, sodass aus dem Proton im Kern ein Neutron entsteht. Das freiwerdende Positron besitzt eine vom Nuklid abhängige kinetische Energie. Trifft es nun auf ein benachbartes Elektron, löst es sich

auf (Vernichtungsstrahlung) und es kommt zu einer Wechselwirkung. Die Masse von Positron und Elektron wird in zwei entgegengesetzte, also in einem Winkel von 180 Grad zueinander, hochenergetische Photonen mit einer Energie von jeweils 511keV überführt. Das Zerfallsereignis kann durch eine koinzidente Registrierung der beiden Gammaquanten nachgewiesen werden.

Koinzidenzdetektoren sind zwei gegenüberliegende Szintillationskristalle die paarweise elektronisch miteinander verbunden sind und so das gleichzeitige Auftreffen der Photonen messen sollen. Das PET enthält dazu viele ringförmig um den Patienten angeordnete Detektoren. Wenn in einem Detektorpaar innerhalb eines engen Zeitfensters (wenige Nanosekunden, ca. 5-12) ein Signal aufgezeichnet wird, spricht man von einer Koinzidenz. Das heißt es wird nur gemessen, wenn beide Detektoren das Ereignis gleichzeitig wahrnehmen. Somit muss das Zerfallsereignis bei einer Koinzidenzmessung auf der Verbindungslinie, der Aktivitätslinie, zwischen dem aktivierten Detektorpaar liegen. Da innerhalb des Koinzidenzzeitfensters nicht nur Ereignisse aus einer Positronenannihilation, sogenannte wahre Koinzidenzen, gemessen werden, sondern auch zufällige und gestreute Ereignisse, welche zu einem Kontrastverlust des Bildes führen, wird sowohl messtechnisch als auch rechnerisch der Störanteil korrigiert.

Mit Hilfe der zeitlichen und räumlichen Verteilung der gemessenen Zerfallsereignisse wird auf die räumliche Verteilung des Radiopharmakons im Körper zurück geschlossen und dementsprechende Schnittbildreihen in transversaler, sagittaler und koronarer Ebene erstellt. Diese können dann nach weiterer Bearbeitung zur Diagnostik dienen.

Möchte man die regionale Radioaktivitätskonzentration physiologisch quantifizieren, wird in der PET der standardized uptake value berechnet. Bei dem SUV handelt es sich um einen Normierungswert, der die jeweiligen Geräte-Korrekturparameter sowie patienten- und untersuchungsspezifischen Informationen berücksichtigt. Er berechnet sich wie folgt: $SUV = \text{Aktivitätskonzentration (MBq/g)} * \text{Körpergewicht (kg)} / \text{applizierte Aktivität (MBq)}$.

Zum besseren Vergleich zwischen den Individuen wird die Aktivität in der Regel auf das Körpergewicht festgesetzt (siehe vorherige Formel), kann aber gegebenenfalls auch auf die fettfreie Körpermasse oder auf die Körperoberfläche bezogen werden. Ein SUV-Wert von 1 entspricht einer Gleichverteilung der Radioaktivität, bei einer Anreicherung ist er größer als 1 und bei einer Unterverteilung somit kleiner als 1.

Unter normalen Bedingungen liegt der SUV-Wert im Gewebe bei ca. 1 bis 2. In Tumoren können hingegen wesentlich höhere Werte vorkommen, sodass er ein Hilfsmittel zur Unterscheidung zwischen gutartigem und bösartigem Gewebe darstellt. Allerdings ist zu beachten, dass er diversen Einflussfaktoren wie beispielweise der Läsionsgröße und dem Messzeitpunkt unterliegt (Heindel, Schober et al. 2007, Schicha, Schober et al. 2013).

1.3.2.2 Computertomographie

Die Computertomographie ist ein Röntgenverfahren, welches eine rechnergestützte Auswertung einer Vielzahl von Schnittbildern eines Objekts aus verschiedenen Richtungen darstellt. Dadurch ermöglicht es die Darstellung eines 2D beziehungsweise 3D Bildes.

Es besteht im Wesentlichen aus einem Patientenlagerungstisch, einem Bedienpult mit Auswerteeinheit, Rechner, Bildwiedergabeeinrichtungen, Archivspeicher und der Gantry. Diese enthält die Röntgenröhre, die Detektoren, das Lichtvisier und eventuell einen Hochspannungsgenerator.

Mit Hilfe von Blenden wird aus der von der Röntgenröhre erzeugten Strahlung zunächst ein einzelner Strahl ausgeblendet. Dieser wird dann auf seinem Weg durch den Körper mehr oder weniger geschwächt, abhängig vom jeweiligen Gewebe und der Schichtdicke. Hat er den Körper durchdrungen, trifft er auf den Detektor, welcher die Intensität des Strahls als elektrischen Impuls an den Computer übermittelt und dort weiterverarbeitet werden kann.

Heutzutage kommt es in der Klinik nur noch zur Anwendung von sogenannten Rotate-Rotate-Geräten bei denen die Röntgenröhre um den Patienten gedreht wird. Die auf der gegenüberliegenden Seite des Kreissegments angebrachten Detektorzellen nehmen die fächerförmig ausgesendeten Strahlen auf und leiten die Information an den Computer weiter. Des Weiteren wird der Patient entlang seiner Längsachse kontinuierlich durch die Strahlenebene bewegt. Da abhängig vom jeweiligen Gerät gleichzeitig 2 bis 320 Axialebenen eingelesen werden können, spricht man von der Mehrschicht-Spiralcomputertomographie. Vorteile des Verfahrens sind eine deutlich reduzierte Scanzeit, eine geringere Strahlenexposition, eine Verringerung der Schichtdicke bei gleichzeitiger Erhöhung der Scanlänge und die Vermeidung von Bewegungsartefakten, insbesondere durch die Atmung.

Die aufgenommenen Daten lassen sich vielfältig mit dem Computer bearbeiten. Beispielsweise können so Details eines bestimmten Organs hervorgehoben werden. Die

Computertomographie stellt die Schwächung des Gewebes, also die Differenz zwischen Ursprungs- und Endintensität des Röntgenstrahls, in verschiedenen Graustufen dar. Hierzu dient die Hounsfield Skala, die den jeweiligen Absorptionsunterschied im Vergleich zu Wasser angibt. Ihre Einheit ist die Hounsfield Unit. 0 HU werden definitionsgemäß Wasser zugeordnet und -1000 HU Luft. Für den Knochen rangiert der Wert zwischen 500-1000 HU. Nach oben ist die Skala im Prinzip offen. Gewebe die eine höhere Dichte als Wasser haben besitzen positive Werte, während Gewebe mit geringerer Dichte, wie zum Beispiel Fett (-65 ± 5 HU), mit negativen Werten versehen werden (Vogl, Reith et al. 2011, Reiser, Kuhn et al. 2017).

1.3.2.3 Magnetresonanztomographie

Bei der MRT handelt es sich um ein bildgebendes Verfahren zur Darstellung von Strukturen im Körperinneren, wobei Schnittbilder beliebiger Ebenen erstellt werden können. Die Bilder spiegeln die Protonendichte des Gewebes wieder, da im Gegensatz zur CT keine ionisierende Strahlung verwendet wird, sondern sich die Kombination aus Magnetfeld und HF-Impuls zur Anregung der Wasserstoffprotonen zu Nutzen gemacht wird.

Die MRT besteht aus einem supraleitendem Magnet, einem Hochfrequenzsender, Gradienten- und Empfangsspulen, einem Untersuchungstisch, einer Computerkonsole sowie einem abgeschirmten Untersuchungsraum.

Entscheidende physikalische Grundlage für die Funktionsweise der MRT ist die Kernspinresonanz. Ein Proton besitzt einen Eigendrehimpuls um seinen eigenen Schwerpunkt, den sogenannten Kernspin. Wasserstoffprotonen verfügen über eine positive Ladung. Bewegte Ladung hat ein magnetisches Dipolmoment, sodass sich ein messbares magnetisches Feld ausbildet. Da der menschliche Körper zum Großteil aus Wasser besteht und die Wasserstoffprotonen mittels der MRT sensitiv registriert werden können, eignen sie sich besonders zur Diagnostik.

Im Normalzustand besitzen die Protonen eine zufällige ungeordnete Lage im Raum; es entsteht ein neutrales Magnetfeld nach außen. Wird jetzt von außen ein starkes Magnetfeld angelegt, richten sich die Kernspin-Achsen der Wasserstoffprotonen entlang der Feldlinien parallel oder antiparallel aus (Längsmagnetisierung). Entgegengesetzte Spinrichtungen heben sich dabei in ihrer Wirkung auf. Insgesamt herrscht ein geringer Überschuss von Atomkernen, deren Dipolmomente in die Richtung des statischen Magnetfeldes ausgerichtet sind. Folglich wird dadurch eine extern messbare Magnetisierung in Richtung des äußeren statischen Feldes bewirkt.

Des Weiteren wirkt auf die Atomkerne zusätzlich ein Drehmoment ein. Dieses kommt zum Eigendrehimpuls des Atomkerns, das heißt eine Drehpulsorientierung in die Richtung des angelegten Magnetfeldes, hinzu. Das wird als Präzessionsbewegung bezeichnet, welche mit einer bestimmten Larmorfrequenz erfolgt. Die Frequenz ist dabei abhängig von der Stärke des äußeren Magnetfeldes und dem betrachteten Kern.

Durch die Einstrahlung eines Hochfrequenzimpulses mit der Larmorfrequenz werden die Protonen zum Mitschwingen, der Resonanz, angeregt, um so die für die MRT benötigten Signale zu erhalten. Zusätzlich zur Synchronisierung der Protonen kommt es zur Auslenkung der Längsmagnetisierung um einen bestimmten Winkel. Der neu gebildete Vektor der Gesamtmagnetisierung zeigt damit in eine andere Richtung als im Grundzustand und bildet auf diese Weise eine messbare Transversalmagnetisierung. Anschließend entsteht durch Zurückkippen des Vektors in seinen Ausgangszustand vor dem Einstrahlen des Hochfrequenzimpulses und unter Energiefreigabe im Magnetfeld erneut eine messbare Längsmagnetisierung; insoweit wird in Form von Spannung das MRT-Signal geliefert. Man spricht auch von der T1-Relaxation (Spin-Gitter-Relaxation) bei der es sich um die longitudinale Relaxation handelt; im Gegensatz zur T2-Relaxation (Spin-Spin-Relaxation), die die transversale Relaxation ohne Freigabe von Energie und damit den Verlust der Phasengleichheit, in der alle Protonen noch einheitlich kreisen, beschreibt. T1- und T2-Relaxation sind unabhängig voneinander und laufen gleichzeitig ab. Sie sind allerdings gewebspezifisch, woraus sich die verschiedenen Kontraste ergeben.

Das MRT Signal ist abhängig von der Magnetfeldstärke, der Protonendichte und der T1- sowie T2-Relaxationszeit. Zur Bildung des Gewebekontrasts sind zwei weitere Faktoren wichtig, die Repetitionszeit - das heißt die Zeit zwischen den Anregungen - und die Echozeit - die Zeit zwischen der Anregung und der Signalmessung.

Wenn man sich für eine lange Repetitionszeit von mehreren Sekunden und eine Echozeit im Bereich der T2 entschieden hat, ergibt sich ein T2-gewichtetes Bild. Mit Hilfe der T2 Wichtung lassen sich Pathologien gut erkennen.

Weitere wichtige Sequenzen für die Darstellung von Pathologien sind die DWI, diffusion weighted imaging, und die DCE, dynamic contrast enhanced.

Die DWI gibt Hinweise auf die Diffusion der Wasserstoffmoleküle. Dabei korreliert eine hohe Beweglichkeit der Moleküle mit einer starken Signalmindering in den diffusionsgewichteten Sequenzen, sodass sich diese folglich im Bild dunkel darstellt.

Ursächlich können sowohl eine defekte Zellmembran oder eine geringe Zellularität des Gewebes, als auch eine erhöhte Vaskularisation sein. Da sich Tumoren auf alle genannten Aspekte (Permeabilität, Gewebedichte und Durchblutung) auswirken können, ist die DWI eine geeignete Methode bei Verdacht nach Auffälligkeiten zu suchen.

Die DCE gibt Aufschluss über die Kontrastmittelpassage im interessierenden Gewebe, indem der verursachte Signalanstieg durch das Kontrastmittel in den T1-Aufnahmen gemessen wird. Durch eine Veränderung der physiologischen Gewebestruktur und dadurch bedingter erhöhter Permeabilität der Membran kann diese spezielle Sequenz ebenfalls bei der Tumordiagnostik behilflich sein (Vogl, Reith et al. 2011, Reiser, Kuhn et al. 2017).

1.3.2.4 PET/CT

Bei der PET/CT handelt es sich um eine Kombination der zwei bildgebenden Verfahren in einem Untersuchungssystem, die die funktionellen Aspekte der PET mit der guten morphologischen Auflösung der CT verbinden soll. Durch sie können die zwei erfassten Bilddatensätze zu einem einzigen Bild fusioniert und damit die Daten über die anatomischen Gegebenheiten mit den jeweiligen Stoffwechselprozessen gekoppelt werden.

Während die CT einen Ganzkörperscan in weniger als einer Minute anfertigen kann, sich somit durch eine schnelle Datenerhebung auszeichnet, benötigt die PET demgegenüber wesentlich länger.

Die für die PET benötigte Korrekturmap lässt sich aus den jeweiligen Hounsfieldwerten der zuvor angefertigten CT Daten berechnen. Bei dem kombinierten PET/CT werden beide Tomographen eng hintereinander montiert und starr miteinander verbunden. Der Patient fährt zunächst auf der mobilen Liege durch den Detektorring, die Gantry, des CTs und anschließend durch den der PET, sodass eine Umlagerung des Patienten und eine Verfälschung des Bildeindrucks verhindert werden kann.

Durch die oben beschriebene Fusion von Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomographie kann eine eindeutigere Zuordnung von Morphologie und Stoffwechselfunktion getroffen werden, was eine bessere Beurteilung von auffälligen Arealen ermöglicht. Des Weiteren herrschen für beide Untersuchungen die gleichen Grundvoraussetzungen (Körperlage etc.) im Gegensatz zu der getrennten Aufnahme mit PET bzw. CT, da diese gleichzeitig mit einer Kamera ohne Änderung der Position des Patienten aufgenommen werden. Durch eine PET/CT-Untersuchung können

folglich drei Aufnahmen (PET, CT und das Fusionsbild) gewonnen werden, somit können in kurzer Zeit mehr Informationen gegenüber den Einzeluntersuchungen gesammelt werden (Heindel, Schober et al. 2007, Schicha, Schober et al. 2013). Ein weiterer Vorteil für Patient und Arzt ist die Schwächungskorrektur der PET-Messung mit Hilfe der CT-Daten, die zu einer zusätzlichen Minderung der Messdauer führt (Kinahan, Townsend et al. 1998, Burger, Goerres et al. 2002). Eine neue Weiterentwicklung der letzten Jahre ist die Verwendung einer Time-of-Flight PET, die eine verbesserte Lokalisation der Tracerverteilung durch die Bestimmung der zeitlichen Differenz zwischen der Detektion der Annihilationsphotonen entlang der Aktivitätslinie ermöglicht. Dies bewirkt eine erhöhte räumliche Auflösung und eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses, sodass der Einsatz im klinischen Alltag zu einer Reduzierung der Tracermenge bzw. Minimierung der Scanzeit führt (Kuehl and Antoch 2005).

1.3.2.5 PET/MR

Vor kurzer Zeit wurde ein Hybridgerät aus PET und MRT als neue diagnostische Methode für den Einsatz in der Klinik entwickelt. Der wesentliche Nutzen dieser Entwicklung - durch die Fusion des PET mit einer MRT- anstelle der CT-Komponente - ist eine bessere Weichteilkontrastdarstellung sowie eine Reduzierung der Strahlenbelastung für den Patienten im Vergleich zum PET/CT.

Die kombinierte Untersuchung erfolgt entweder als sequentielles PET/MR durch die gemeinsame Nutzung einer Patientenliege, die zwischen den beiden getrennten Tomographen montiert ist, oder durch ein vollständig integriertes, sogenanntes simultanes, PET/MR. Dieses kommt beispielsweise an der TU München zum Einsatz und bietet den Vorteil, beide Untersuchungen möglichst synchron ablaufen zu lassen, sodass eine genauere Übereinstimmung der fusionierten Daten, auf die MRT der Prostata bezogen zum Beispiel bei der Harnblase im kleinen Becken (Rothke, Afshar-Oromieh et al. 2013), erzielt werden kann.

Aufgrund des für die MRT-Komponente wichtigen Magnetfeldes können in einem simultanen PET/MR-System im PET nicht die normalen Photomultiplier zur Lichtdetektion eingesetzt werden. Stattdessen wurde ein Avalanche Photodioden- (APD) basierter LSO PET-Detektor verwendet, der in der Gantry eines 3,0 Tesla MR-Systems (Siemens Magnetom Baureihe) integriert ist. Dieser spezielle Detektor wird nicht vom Magnetfeld der MRT beeinträchtigt. Durch mehrere Oberflächenspulen für verschiedene Körperabschnitte, wie beispielsweise Kopf, Hals und Thorax, wurde

eine vollständige Ganzkörperuntersuchung des Patienten unabhängig von dem zu untersuchenden Abschnitt erreicht. Auf eine Repositionierung der Spulen am Patienten und somit eine Unterbrechung der MRT-Untersuchung zur Erfassung unterschiedlicher Regionen konnte dadurch verzichtet werden (Schicha, Schober et al. 2013).

Während im PET/CT die CT-Daten mit Hilfe der Hounsfield Units für die Schwächungskorrektur des PET zur Gewinnung von qualitativ zufriedenstellenden Bildern dienen, stehen diese beim Einsatz des PET/MRs nicht zur Verfügung. Insoweit mussten alternative Methoden unter der Verwendung der erhobenen MRT-Daten zur Schwächungskorrektur gewonnen werden. Eine Möglichkeit besteht in der Segmentierung der verschiedenen Gewebetypen mit entsprechend zugeordnetem Schwächungskoeffizienten, sodass aus den anatomischen MR-Bildern Daten über die Strahlenabsorption im Gewebe gewonnen werden. Des Weiteren kann auf die Vorlagen-basierte-Schwächungskorrektur, die Vorlagen von Schwächungsmatrizen aus konventionellen PET-basierten Schwächungsbildern ableitet, zurückgegriffen oder auch mit der Hilfe von ultrakurzen MR-Sequenzen die Schwächungskorrektur bestimmt werden. Die verschiedenen Optionen der MRT-gestützten Schwächungskorrektur müssen allerdings noch weiter erforscht werden, um die für die unterschiedlichen diagnostischen Einsätze optimalen Verfahren heraus zu finden (Hofmann, Pichler et al. 2009).

1.3.3 Pathologische Befunde bei rezidivierendem Prostatakarzinom im ¹¹C-Cholin PET/CT und PET/MR

1.3.3.1 Lokalrezidiv

1.3.3.1.1 In der Computertomographie

Die Computertomographie ist für die Beurteilung von Weichteilgewebe prinzipiell von geringer Bedeutung. Mit ihr können gegebenenfalls Aussagen über die Größe, das Vorliegen von großen raumfordernden Prozessen bzw. ihrer Ausdehnung auf Nachbarorgane und Strukturen sowie einer Samenblaseninfiltration getroffen werden. Beim Prostatakarzinom erfolgt dies abhängig vom PSA-Wert, siehe oben laut Beresford et al. > 10ng/ml (Beresford, Gillatt et al. 2010), und unter Einbeziehung der Voruntersuchungen des Patienten. Die Unterscheidung von posttherapeutischen Narbenge-

webe und Lokalrezidiv, einer weichteildichten Raumforderung in der Prostataloge, ist mit der CT nicht eindeutig möglich. Des Weiteren kann mit ihr die vesikourethrale Anastomose und die Urethra, Bereiche in denen es häufig zu einem Rezidiv kommt (wie unter Punkt 1.1.5 bereits beschrieben), nach RPE nicht gut beurteilt werden. In der Studie von Kane et al. wird beim Vorliegen eines biochemischen Rezidivs nach vorheriger RPE nur in 14% der CT Untersuchungen ein positiver Scan festgestellt (Kane, Amling et al. 2003). Zusätzlich kann es zur Einschränkung der Bildqualität durch Artefakte zum Beispiel durch Fremdkörper wie Metallclips aus vorherigen Operationen oder aber durch die dichten umliegenden Beckenknochen an sich kommen. So berichtet Krämer et al., dass sie durch den Einsatz der CT 8 von 22 bestätigten Lokalrezidiven erkennen konnten, was in diesem Kontext einer Detektionsrate von nur 36% und in der Zusammenschau mit der Beurteilung von Lymphknotenmetastasen sogar einem Understaging von 41% der Fälle entspricht (Kramer, Gorich et al. 1997). Bei großen Lokalrezidiven und einer hohen Kontrastmittelaufnahme kann die Untersuchung unter Umständen ausreichende Ergebnisse liefern.

1.3.3.1.2 In der Magnetresonanztomographie

Tumorrezidive nach RPE entstehen oft in enger Nachbarschaft zum Resektionsgebiet. Besonders häufig sind sie im Apex- und vesikourethralen Anastomosenbereich zu finden. Sie sind in der T2-Wichtung der MRT im Vergleich zur signalarmen umgebenden Muskulatur hyperintense und in der entsprechenden T1-Wichtung isointense Areale, die gegebenenfalls zusätzlich durch eine seitenasymmetrische Weichteilraumforderung mit einem Durchmesser von mehr als einem Zentimeter im Bild auffallen können (Cirillo, Petracchini et al. 2009). Weitere Hinweise für das Vorliegen eines Lokalrezidivs liefert eine frühe arterielle Anreicherung beim Einsatz von kontrastmittelverstärkten Sequenzen beispielsweise mit Gadolinium, da die Lokalrezidive oftmals eine lokale Hyperperfusion aufweisen und somit eine Unterscheidung in das Vorliegen eines Rezidivs (hyperintens) oder einer Fibrose (hypointens) ermöglichen. Für die MRT nach RPE konnte in Studien zum Einsatz für die Lokalrezidivdiagnostik eine Sensitivität von 84% bis 100% und eine Spezifität von 89% bis 100% festgestellt werden (Silverman and Krebs 1997, Sella, Schwartz et al. 2004, Cirillo, Petracchini et al. 2009). Gerade die Kombination aus T2-Wichtung und DCE konnte eine besonders hohe diagnostische Genauigkeit von 93% liefern (Panebianco, Barchetti et al. 2013).

Die Verwendung der multiparametrischen MRT bildet auch für die Rezidivdiagnostik nach primärer Strahlentherapie eine gute Option, da sie eine bessere Abgrenzung des malignen Gewebes möglich macht und somit gute Ergebnisse erzielt werden können (Donati, Jung et al. 2013).

Das Rezidiv nach Strahlentherapie grenzt sich hierbei in der T2-Wichtung im Vergleich zur peripheren Prostatazone hypointens und zum Muskel hyperintens ab. Allerdings ist die Beurteilung des Rezidivgewebes in der T2-Wichtung durch eine strahlenbedingte diffuse Signalminderung und Aufhebung der Prostataschichtung stark eingeschränkt, sodass die zusätzlich gewonnenen Informationen durch die DWI eine entscheidende Rolle für die Diagnostik nach primärer Strahlentherapie spielen. Dies zeigt sich ebenfalls in Studien von Kim et al., in denen ein signifikanter Vorteil mit der Kombination aus T2-Wichtung und DWI für die Diagnostik in der Rezidivsituation nach Strahlentherapie festgestellt werden konnte (Kim, Park et al. 2009). Im Vergleich zur Lokalrezidivdetektion mit alleiniger T2-Wichtung beziehungsweise DWI wurde bei der Kombination eine Sensitivität von 62% im Gegensatz zu 27% und 49% erzielt (Kim, Park et al. 2010).

Der Einsatz der MRT in der Beckenregion bietet somit insgesamt eine sehr gute Differenzierung der weichgewebigen Strukturen bei hoher räumlicher Auflösung.

1.3.3.1.3 In der Positronen-Emissions-Tomographie

Die PET wird zur Darstellung der pathologischen Stoffwechselaktivität des Rezidivs eingesetzt. Zwar konnte De Jong et al. durch die Diagnostik mittels PET bei niedrigem PSA nur in 38% der Fälle eine korrekte Lokalisation des Lokalrezidivs ermitteln (de Jong, Pruim et al. 2003), allerdings zeigen sich inzwischen in weiteren Studien auch beim Einsatz bei niedrigen PSA-Werten positive Ergebnisse (Hofer, Laubenbacher et al. 1999, Schmid, John et al. 2005, Heinisch, Dirisamer et al. 2006). In einer neueren Metaanalyse von Evangelista et al. wurden im Zeitraum von 2000 bis 2012 insgesamt 53 Artikel, die sich mit der Diagnosefähigkeit durch die ^{18}F - bzw. die ^{11}C -Cholin PET für das Prostatakarzinomrezidiv nach Primärtherapie (RPE oder RTx) beschäftigten, betrachtet. Die Analyse der verschiedenen Studien ergab eine Sensitivität für die Detektion eines Lokalrezidivs von 75,4% (95% KI: 66.9%-82.6%) mit einer Spezifität von 82% (95% KI: 68.6%-91.4%). Hieraus geht eine deutliche Empfehlung für den Einsatz der Cholin PET zur Rezidivdiagnostik hervor. (Cimitan, Evangelista et al. 2015). Die Metaanalyse von Umbehr et al. kommt ebenfalls zu dem selben Schluss (Umbehr, Muntener et al. 2013).

1.3.3.2 Lymphknotenmetastasen

1.3.3.2.1 In der Computertomographie

In der Bildgebung achtet man insbesondere auf vergrößerte (> 8mm im Becken, > 10mm im Abdomen), zahlenmäßig vermehrte Lymphknoten im Bereich der Lymphabflusswege, die unter Umständen ein Cluster bilden oder ein kugeliges Erscheinungsbild haben. Da die CT keine spezifische Bewertung malignomsuspekter Lymphknoten ermöglicht, sondern nur eine Vergrößerung beziehungsweise eine atypische Gruppierung der Lymphknoten als mögliche pathologische Hinweise gedeutet werden können, ist eine deutliche Abgrenzung zu beispielsweise entzündlich veränderten Lymphknoten schwierig. Aus diesem Grund kommt sie nicht primär beim Staging zum Einsatz (Harisinghani, Barentsz et al. 2003). Die Studie von Oyen et al. gibt eine Sensitivität von 78% bezüglich des Lymphknoten-Stagings an, welche auf 97% gesteigert werden kann. Allerdings nur unter großem Aufwand und Invasivität mittels CT-gesteuerter Biopsien unklarer Lymphknoten (Oyen, Van Poppel et al. 1994). In einer großen Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass sich bei einem Cutoff-Wert von 10mm für die Detektion von Lymphknotenmetastasen eine Sensitivität von 42% und eine Spezifität von 82% ergeben (Hovels, Heesakkers et al. 2008).

1.3.3.2.2 In der Magnetresonanztomographie

Auch in der MRT wird wie in der CT das Augenmerk auf die Größe, die Form und die Anordnung der Lymphknoten gerichtet. Da beide Untersuchungsmethoden sich somit primär mit der Größe und Morphologie beschäftigen, ist das Resultat, dass sich in der zuvor erwähnten Metaanalyse auch die gleichen Sensitivitäten und Spezifitäten zeigen, absehbar (Hovels, Heesakkers et al. 2008). In beiden Fällen liegt eine eingeschränkte Sensitivität vor. Auf der anderen Seite gibt es allerdings Studien, die auf eine geringfügige Überlegenheit der MRT mit besseren Ergebnissen der Sensitivität von 54%, der Spezifität von 89%, einem positiven prädiktiven Wert von 50% und einem negativen prädiktiven Wert von 96% für das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen hinweisen (Eschmann, Pfannenbergl et al. 2007, Wang, Hricak et al. 2007). Des Weiteren besteht die Möglichkeit an Hand der ADC-Werte auf das Vorliegen von Metastasen zu schließen, da dieser bei malignen Lymphknoten niedriger als bei benignen ist (Akduman, Momtahan et al. 2008, Beer, Eiber et al. 2011). Auch bieten neue Verfahren wie die Magnetresonanztomographie, bei der mit Hilfe von sogenannten USPIOs (ultra small particles of iron oxide) Mikrometastasen in einzelnen

Lymphknoten detektiert werden können und somit eine Sensitivitätssteigerung von 35,4% auf 90,5% ermöglichen, Alternativen (Harisinghani, Barentsz et al. 2003).

1.3.3.2.3 In der Positronen-Emissions-Tomographie

Während die Beurteilung der Malignität durch die CT und die MRT nur anhand der Größe und der Form der Lymphknoten, rein morphologische Kriterien, erfolgt, lässt sich in der PET als Korrelat eines vermehrten Metabolismus, wie beim Tumor aufgrund einer gesteigerten Zellproliferation typisch, ein erhöhter Tracer-Uptake in suspekten Arealen erkennen. Dies ermöglicht es Lymphknoten, die bei der alleinigen Betrachtung der morphologischen Kriterien als unauffällig gelten, durch den Einsatz der PET als Metastasen zu detektieren (Souvatzoglou, Eiber et al. 2013). In Studien von Poulsen et al. kann beim Staging der Lymphknotenmetastasen eine Spezifität von 86% bis 95% bei variabler Sensitivität von 73% bis 100% erzielt werden (Poulsen, Bouchelouche et al. 2010, Poulsen, Bouchelouche et al. 2012).

1.3.3.3 Knochenmetastasen

1.3.3.3.1 In der Computertomographie

Die CT kann prinzipbedingt für eine genaue Beurteilbarkeit kortikaler und trabekulärer Knochenstrukturen eingesetzt und für die Differenzialdiagnose zu entzündlichen und degenerativen Prozessen herangezogen werden. Sie stellt bei Knochenmetastasen die typischen osteoblastischen Läsionen und Kortikalisveränderungen gut dar. Zumeist lässt sich eine unregelmäßig begrenzte Dichtezunahme des Knochens sowie eine hoch weiße Spongiosa, im Sinne einer osteoblastischen Veränderung, erkennen.

1.3.3.3.2 In der Magnetresonanztomographie

Während die CT osteoblastische Läsionen und Kortikalisveränderung sehr sicher nachweisen kann, ist die MRT besonders in Bezug auf metastatische Veränderungen des Markraums überlegen.

In der nativen MRT erscheinen Knochenmetastasen als fokale oder diffuse hypointense Areale in T1-gewichteten Sequenzen. Die Hypointensität kommt dabei durch den Ersatz der Fettzellen des Knochenmarks durch Tumorzellen zu Stande. In T2-gewichteten Sequenzen fällt eine Hyperintensität als Korrelat einer erhöhten Wasseransammlung im Vergleich zum gesunden Knochen auf. Hierzu wird mit der STIR-

Sequenz, short tau inversion recovery sequenz, das Knochenmarködem als Zeichen der Aktivität und Umgebungsreaktion ossärer Metastasen nachgewiesen. Allerdings können osteoblastische Metastasen sowohl in der T1-Wichtung als auch in der T2-Wichtung hypointens erscheinen.

In der Studie von Eschmann et al. kann durch den Einsatz der MRT zur Diagnostik von Knochenmetastasen eine Sensitivität von 88,6 % und eine Spezifität von 100% erreicht werden (Eschmann, Pfannenbergl et al. 2007).

1.3.3.3 In der Positronen-Emissions-Tomographie

In der PET lassen sich Knochenmetastasen durch einen vermehrten Tracer-Uptake aufgrund des gesteigerten Mineralstoffwechsels des Knochens erkennen. Studien von Fuccio et al. belegen, dass die Verwendung der PET zur Diagnostik von Knochenmetastasen im Vergleich zur konventionellen Knochenszintigraphie überlegen ist. So konnte mit Hilfe der PET/CT in 18 von 123 Patienten 30 zuvor unbekannte Knochenmetastasen entdeckt und damit eine bessere Sensitivität als in der Knochenszintigraphie erreicht werden (Fuccio, Castellucci et al. 2012). Dies unterstützen ebenfalls die Ergebnisse der Literaturrecherche von Wondergem et al. mit einer Sensitivität von 85,2% pro Patient sowie einer Spezifität von 96,5% und in Bezug auf die Läsionen sogar mit einer Sensitivität von 84,0% und einer Spezifität von 97,7% für den Einsatz der PET zur Diagnostik von Knochenmetastasen (Wondergem, van der Zant et al. 2013).

2 Problemstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es einerseits, die diagnostische Wertigkeit der neuen Kombinationsuntersuchungstechnik aus der MRT-Bildgebung und der PET-Methodik, dem PET/MR, der bereits in der klinischen Routine verwendeten Hybridbildgebung PET/CT gegenüberzustellen.

Mit dem Ersatz der CT-Schnittbilddiagnostik durch die in den letzten Jahren als wichtiges bildgebendes diagnostisches Schnittbildverfahren in der Medizin etablierte Magnetresonanztomographie erhofft man sich insbesondere einen erhöhten Weichteilkontrast. Um zu ermitteln, in welchen Bereichen die Kopplung mit der MRT der Kopplung mit der CT vorzuziehen ist, wurde die diagnostische Wertigkeit der beiden verschiedenen Kombinationstechniken für drei unterschiedliche Untersuchungsregionen beim Prostatakarzinomrezidiv bestimmt. Ein Team aus je einem Radiologen und einem Nuklearmediziner wertete die Daten bezüglich des Vorliegens eines Lokalrezidivs, von Lymphknotenmetastasen und von Knochenmetastasen aus.

Neben der diagnostischen Wertigkeit der Messung durch das PET/MR im Vergleich zum PET/CT soll durch diese Arbeit auch die technische Machbarkeit der PET/MR untersucht werden.

Der diagnostische Nutzen der PET Methodik wurde durch die Kombination mit der CT-Bildgebung erheblich aufgewertet, wies allerdings auch Limitationen auf (wie beispielsweise die zusätzliche Strahlenbelastung). Die vorliegende Arbeit erforscht daher, inwieweit die vermuteten Vorteile der MRT gegenüber der CT an Hand der Strahlenbelastungsminimierung die Nachteile im Sinne einer längeren Messdauer aufwiegen.

Problemstellung der Studie ist es insoweit,

- die diagnostische Wertigkeit der Messung durch das ^{11}C -Cholin PET/MR im Vergleich zur ^{11}C -Cholin PET/CT in Bezug auf die verschiedenen Untersuchungsregionen:
 1. Lokalrezidiv
 2. Lymphknotenmetastasen
 3. Knochenmetastasen

sowie

- die technische Machbarkeit der ^{11}C -Cholin PET/MR in Bezug auf:
 1. die Messdauer im Vergleich zur ^{11}C -Cholin PET/CT
 2. die Strahlendosisbelastung im Vergleich zur ^{11}C -Cholin PET/CT

zu analysieren.

3 Patienten und Methode

3.1 Patientenkollektiv

Die prospektive Studie wurde an 75 Patienten mit einem medianen Alter von 70,1 Jahren (51 bis 85 Jahre), die zu einem Routine Restaging bei Zustand nach Primärtherapie des Prostatakarzinoms mittels radikaler Prostatektomie oder primärer Strahlentherapie im Zeitraum von Juli 2011 bis Mai 2013 einbestellt waren, durchgeführt. Die teilnehmenden Patienten wurden unter der Grundvoraussetzung, dass der PET/MR-Scanner im Anschluss an die reguläre Bildgebung mittels PET/CT für die Untersuchung zur Verfügung steht, in der nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie der Einwilligung und Einholung der Unterschrift des freiwillig an der Studie teilnehmenden Patienten ausgewählt.

Zu den Einschlusskriterien zählten:

- Patienten \geq 18. Lebensjahr
- klinisch indizierte PET/CT-Untersuchung
- unterschriebenes, schriftliches Einverständnis nach erfolgter Aufklärung.

Daneben waren folgende allgemeine Ausschlusskriterien für die MRT gegeben:

Bestimmte Arten von Metall im und am Körper wie z.B.

- Herzschrittmacher
- künstliche Herzklappen
- Aneurysma-Clips
- implantierte magnetische Metallteile (Schrauben, Platten von Operationen)
- Cochlea-Implantate
- Metallsplitter/Granatsplitter
- Akupunktur-Nadel
- Insulinpumpe
- nicht entfernbare Piercings.

Im Falle einer geplanten Gabe von MRT-Kontrastmittel galten zudem folgende Ausschlusskriterien bezüglich der Kontrastmittelgabe:

- eingeschränkte Nierenfunktion (Serumkreatinin $>$ 1,2mg/dl)
- bekannte Allergie gegenüber MRT-Kontrastmitteln.

Hierbei kam das gängige MRT-Kontrastmittel Gadolinium-DTPA (z.B. Magnevist, Bayer Schering Pharma AG, Berlin) in einer Konzentration von 0,2mmol/kg Körpergewicht des Patienten zum Einsatz.

Von den 75 Patienten, die auf diese Weise rekrutiert wurden, wurde bei 60 als Primärtherapie eine RPE (80%) und bei 15 (20%) eine Strahlentherapie durchgeführt.

Der mittlere zeitliche Abstand zwischen Primärtherapie und der Untersuchung lag bei 54 Monaten (Spanne: 2 bis 276 Monate).

Die Studienpatienten wiesen zum Zeitpunkt der Untersuchung durchschnittlich einen PSA-Wert von 2,61ng/ml mit einem Minimum von 0,2ng/ml und einem Maximum von 88,3ng/ml auf.

Der mediane Gleason-Score betrug 7 (Spanne: 5 bis 9).

3.2 Untersuchungsprotokoll ^{11}C -Cholin PET/CT

^{11}C -Cholin wurde durch eine Modifizierung der Methode von Hara et al. (Hara 2002) wie oben unter Punkt 1.2.1.2 beschrieben im Zyklotron des Klinikums rechts der Isar hergestellt. Anschließend wurde es dem nüchternen Patienten, mindestens sechsstündige Nahrungskarenz vor der Untersuchung, zu Beginn gespritzt. Des Weiteren wurde den Patienten 300mg Telebrix zur oralen Kontrastierung und 100-150ml eines negativen Kontrastmittels zur rektalen Füllung verabreicht.

5 Minuten nach der Injektion von $777 \pm 75 \text{ MBq } ^{11}\text{C}$ -Cholin über eine Venenverweilkannüle im Arm wurde bei den Patienten ein PET/CT Scan von Thorax bis Becken mit einem Siemens Sensation 64 Biograph PET/CT Scanner mit LSO (Lutetiumoxyorthosilicat) Kristallen gestartet.

Zunächst wurde ein diagnostisches CT (240mAs, 120kV, 0,5s pro Rotation, 5mm Schichtdicke) in der portalvenösen Phase 80 Sekunden nach intravenöser Injektion von maximal 120ml eines Kontrastmittels (1,5 ml/kg Körpergewicht Imeron 300) angefertigt, gefolgt von der PET-Untersuchung.

Alle PET-Scans mit dieser Einstellung wurden im 3D-Modus mit einer Akquisitionszeit von 3 Minuten pro Bettposition erhoben.

Bei den Patienten wurde außerdem ein separates low-dose CT des Thorax in tiefer Inspiration (25mAs, 120kV, 0.5s pro Rotation, 5mm Schichtdicke) zur Schwächungskorrektur erstellt.

Anschließend wurden die erhobenen Daten korrigiert und iterativ durch OSEM-3D (4 Wiederholungen, 8 Teilmengen) rekonstruiert sowie letztlich mittels Gauß'schem Filter geglättet (5mm Halbwertsbreite).

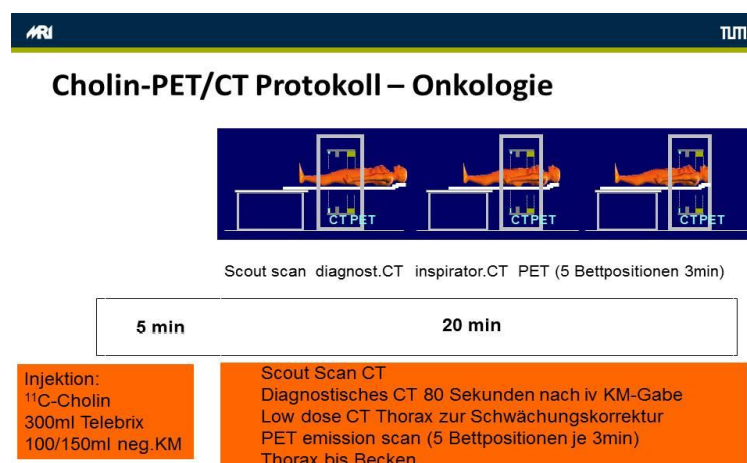


Bild 3: Schematische Darstellung des Untersuchungsprotokolls (Berger 2016)

3.3 Untersuchungsprotokoll ^{11}C -Cholin PET/MR

Das PET/MR wurde anschließend an die PET/CT-Untersuchung im Mittel 49,1 Minuten nach Injektion des Tracers (Standardabweichung von 18,1 Minuten, bei einer Spanne von 23 bis 118 Minuten) am Siemens Biograph mMR (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland), einem komplett integrierten Ganzkörper-Hybridsystem, welches gleichzeitig die PET- und MR-Daten erfassen kann, durchgeführt. Durch die schnelle zeitliche Hintereinanderschaltung der beiden Untersuchungen musste der Tracer ^{11}C -Cholin dem Patienten nicht erneut verabreicht werden, sodass keine zusätzliche Strahlenbelastung bestand.

Es wurde ein in der Gantry eines 3,0 Tesla MR-Systems (Siemens Magnetom Baureihe) integrierter Avalanche Photodioden-(APD) basierter LSO PET-Detektor verwendet, der nicht vom Magnetfeld der MRT beeinträchtigt wird. Durch den Einsatz mehrerer spezifischer Oberflächenspulen (z.B. Kopf, Hals und Thorax) wurde unabhängig von dem zu untersuchenden Abschnitt eine vollständige Ganzkörperuntersuchung des Patienten erreicht. Auf eine Unterbrechung der MRT-Untersuchung durch die Repositionierung der Spulen am Patienten konnte dadurch verzichtet werden.

Da beim Prostatakarzinomrezidiv der Fokus auf der Suche nach Lymphknoten- sowie Knochenmetastasen im ganzen Körper (Kopf bis Becken) und auf der Beurteilung von Prostata bzw. Prostatabett liegt, sollten speziell diese Regionen abgedeckt werden. Außerdem musste eine ausreichende Diagnosefähigkeit von Lunge, abdominalen Organen und weiteren Strukturen zur sicheren Analyse und Abgrenzung möglicher sekundärer Auffälligkeiten (Zysten etc.) gewährleistet sein.

Insbesondere die coronare T1-gewichtete TSE, die axiale T2-gewichtete HASTE fettgesättigte Sequenz und die axiale T1-gewichtete VIBE fettgesättigte Sequenz nach Kontrastmittelgabe wurden hierzu für eine adäquate Beurteilung von Lymphknoten, Knochen, Lunge, abdominalen Organen und anderen Strukturen im ganzen Körper herangezogen.

Zunächst wurden für die PET-Erfassung im PET/MR genauso, wie bereits bei der PET/CT-Untersuchung zuvor, die 2 wichtigsten Parameter festgelegt: die Anzahl und die Dauer der Bettpositionen.

In unserem Protokoll wurden mit Hilfe des Localizers 3 bis 4 Bettpositionen für die Regionen von Hals bis Becken mit einer Dauer von jeweils 4 Minuten festgesetzt, um sowohl eine gute Bildqualität der PET Scans zu erhalten, als auch eine gleichzeitige Aufnahme der MRT-Sequenzen zu ermöglichen.

Bevor die Erfassung der PET-Aufnahmen startete, wurde eine T1-gewichtete coronare 3D VIBE Sequenz in Expiration und Atemstopp zur Schwächungskorrektur der PET Daten gewonnen. Anschließend wurden eine coronare T1-gewichtete TSE und eine axiale T2-gewichtete HASTE fettgesättigte Sequenz gleichzeitig mit dem PET Scan für jede Bettposition von Kopf bis Becken erhoben. Dies umfasste einen Zeitraum von ca. 12 bis 16 Minuten.

Es schloss sich das spezifische Untersuchungsprotokoll bezogen auf die anatomisch interessante Region für die Diagnostik des Prostatakarzinomrezidivs, das Becken, mit einer Dauer von ca. 15 Minuten an. Dieses setzte sich aus einer axialen T2-gewichteten TSE, einer axialen DWI und einer axialen T1-gewichteten DCE Sequenz (TWIST) zusammen. Die PET Aufnahme wurde zeitgleich während der gesamten Periode erworben.

Zum Schluss wurde von der MRT-Komponente noch eine axiale T1-gewichtete VIBE fettgesättigte (fs) Sequenz - ca. 5 Minuten - in tiefer Inspiration nach Kontrastmittelgabe mit Gadolinium aufgenommen.

Die gewonnenen Untersuchungsdaten wurden letztlich mit Hilfe der iterativen OSEM-3D, analog zum PET/CT, rekonstruiert.

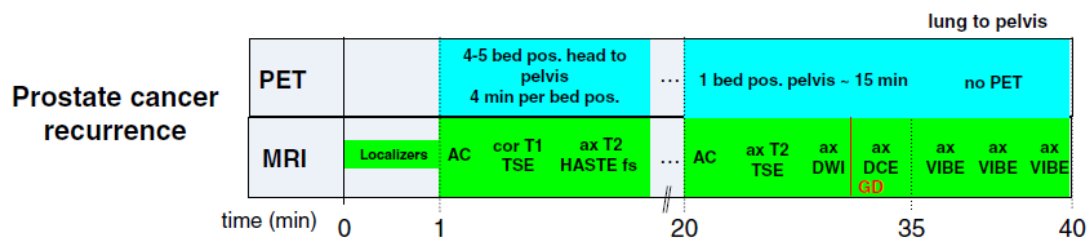


Bild 4: Schematische Darstellung des Untersuchungsprotokolls (Souvatzoglou, Eiber et al. 2013)

3.4 Datenauswertung und Befundung

3.4.1 Messdauer

Die jeweilige Messdauer für die ^{11}C -Cholin PET/CT und die ^{11}C -Cholin PET/MR-Untersuchung wurde ausgewertet, da diese im klinischen Alltag von besonderer Bedeutung, sowohl für die Patienten als auch für die Ärzte, ist.

Sie lieferte uns Hinweise auf die Umsetzbarkeit in der Praxis in Bezug auf die Toleranz der Patienten sowie auf den zeitlichen Aufwand, der mit dem Einsatz des neuen diagnostischen Untersuchungsverfahrens (PET/MR) gegenüber dem mit der PET/CT für das klinische Personal verbunden ist.

Unter der Messdauer verstanden wir die Differenz zwischen der ersten Sequenz und dem Ende der PET-Aufnahmen im PET/CT bzw. dem Ende der letzten MRT-Sequenz im PET/MR. Startzeitpunkt der PET/CT war der Scout Scan bzw. der Localizer für das PET/MR.

In einer Excel Tabelle (Microsoft Office 2007) wurden die Zeitpunkte der unterschiedlichen Untersuchungsabschnitte sowie der Endzeitpunkt der jeweiligen Untersuchung eingetragen, um somit die Messdauer berechnen zu können und dadurch eine Aussage über die Zeitdauer der ^{11}C -Cholin PET/MR-Untersuchung im klinischen Alltag treffen zu können.

3.4.2 Strahlenbelastung

Die Berechnung der Strahlenbelastung in unserer Studie wurde für beide Untersuchungsmethoden durchgeführt, um eine Angabe bezüglich der Strahlendosisreduktion mittels der ^{11}C -Cholin PET/MR gegenüber der ^{11}C -Cholin PET/CT ermitteln zu können.

Hierzu wurde einerseits die effektive Strahlendosis durch die Applikation von ^{11}C -Cholin, die interne Strahlendosis (E_T), ermittelt. Diese lässt sich mit der Formel $E_T = \text{Dosis} \times 0,0044\text{mSv/MBq}$ berechnen, wobei die effektive Dosis für ^{11}C -Cholin basierend auf vorherigen Studien mit $0,0044\text{mSv/MBq}$ für einen Erwachsenen mit einem Standardgewicht von 70kg festgelegt wurde (Tolvanen, Yli-Kerttula et al. 2010).

Zur Berechnung der externen Strahlenbelastung (E_{CT}), die durch die CT-Komponente der PET/CT entsteht, wurde mit Hilfe des Dosis-Längen-Produkts (DLP) für jeden Patienten die Strahlendosis anhand der europäischen Kommissionsrichtlinien für die Qualität der CT mit $E_{CT} = k \times \text{DLP}$ bestimmt. Das Dosis-Längen-Produkt

ist eine Maßeinheit in der Dosimetrie, die sich aus dem CTDI (Computed Tomography Dose Index), der angenommenen Strahlendosis in einer einzelnen CT Schicht und der Länge des Untersuchungsvolumens zusammensetzt. Es ist unter anderem abhängig von der Bestrahlungsdauer, der erfassten Parameter und der CT Planung. k ist ein Umwandlungskoeffizient, der abhängig von der jeweiligen untersuchten Körperregion ist und dessen Wert für die verschiedenen Bereiche in den Empfehlungen der internationalen Strahlenschutzkommission festgelegt wird. In der ICRP 103 wird ein Gewebe-Wichtungsfaktor von $0.015\text{mSv}\times\text{mGy}^{-1}\times\text{cm}^{-1}$ für Brust/Abdomen/Pelvis und von $0.014\text{mSv}\times\text{mGy}^{-1}\times\text{cm}^{-1}$ für den Thorax festgesetzt (Huda, Magill et al. 2011).

Alle oben genannten Werte wurden in eine Excel Tabelle (Microsoft Office 2007) eingefügt, wodurch die externe und interne Strahlendosis mit Hilfe der erwähnten Formeln für jeden Patienten ermittelt und dadurch untereinander verglichen werden konnten.

3.4.3 Läsionsdetektion

Zwei Untersucherteams, bestehend aus jeweils einem Radiologen und einem Nuklearmediziner, haben unabhängig voneinander die ^{11}C -Cholin PET/CT- und PET/MR-Daten bezüglich des Vorliegens eines Lokalrezidivs, von Lymphknotenmetastasen, von Knochenmetastasen und von viszerale Metastasen (Lunge und Leber) befundet.

Die Befundergruppen haben dabei die Aufnahmen in einer zufälligen Reihenfolge und mit einem Abstand von 8 Wochen zwischen der Beurteilung der Daten von der ^{11}C -Cholin PET/CT und denen von der ^{11}C -Cholin PET/MR bezüglich desselben Patienten betrachtet. Sie wussten bei der Befundung nichts über die Krankengeschichte, außer dass bei den Patienten früher ein Prostatakarzinom detektiert wurde und es nach der Primärtherapie nun zu einem biochemischen Rezidiv gekommen war. Aufgrund dieser Basis stellten sie gemeinsam eine Diagnose.

Zur Standardisierung wurden für die Lymphknotenmetastasen 8 festgelegte Regionen als Gesamtheit beurteilt und für die Knochenmetastasen 10 Regionen.

Bei den Lymphknotenmetastasen setzten sich die Regionen aus dem Bereich der A. iliaca interna, externa und communis rechts bzw. links sowie aus dem retroperitonealen und supradiaphragmalen Bereich zusammen. Bei den Knochenmetastasen wurden die Regionen in HWS, BWS, LWS, Sakrum, Rippen rechts/links, Becken

rechts/links, obere und untere Extremität eingeteilt. Jede anatomische Lokalisation wurde mit einer visuellen Fünfpunkteskala für das Vorliegen eines Lokalrezidivs bzw. von Metastasen ausgewertet. Eine 1 entsprach dabei dem definitiven Vorliegen, eine 2 dem wahrscheinlichen Vorliegen, eine 3 dem fragwürdigen Vorliegen, eine 4 dem unwahrscheinlichen Vorliegen und eine 5 kein Vorliegen eines der obengenannten Befunde.

Die Ergebnisse wurden für jeden Patienten nach Regionen sortiert in eine Excel Tabelle (Microsoft Office 2007) eingetragen und die Resultate der 2 Untersuchungsteams jeweils für die Analyse der ^{11}C -Cholin PET/CT und der ^{11}C -Cholin PET/MR sowie dem Goldstandard gegenüber gestellt.

3.5 Follow-up

Teil der Studie war es ein Follow-up durchzuführen, um die Qualität der Diagnostik zum Untersuchungszeitpunkt besser beurteilen zu können und den weiteren klinischen Verlauf des Patienten zu verfolgen.

Hierzu wurden die gewonnenen Informationen weiterer Bildgebungen und/ oder klinischer Daten gemeinsam von einem Team bestehend aus einem Nuklearmediziner, einem Radiologen und einem Urologen beurteilt.

Die Periode des Follow-up umfasste dabei die Zeit, die seit der ^{11}C -Cholin PET/CT beziehungsweise der ^{11}C -Cholin PET/MR-Untersuchung vergangen war, um alle vorhandenen klinischen Informationen bezüglich weiterer Laborbefunde, radiologischer Bildgebungen, klinischer Untersuchungen und histopathologischer Ergebnisse späterer Operationen einzuholen.

Im Mittel lag die Follow-up Zeit bei 311 Tagen, mit einer Spanne von 63 bis 535 Tagen, nach der Untersuchung. Die Verlaufsbefunde konnten überwiegend über das PACS des Klinikums rechts der Isar gewonnen werden.

Durch nachfolgende ^{11}C -Cholin PET/CT-Untersuchungsprotokolle, Arztbriefe und Nachsorgeunterlagen einer Strahlentherapie oder einer urologischen Behandlung der Patienten im Anschluss an die Studie im Hause wurde eine Sammlung von Informationen bezüglich des Follow-up ermöglicht. Des Weiteren kontaktierten wir die Patienten persönlich und baten telefonisch um zusätzliche Übermittlung neuer Untersuchungsergebnisse, bzw. schriftlich um das Einverständnis, uns gegebenenfalls diese Unterlagen von ihrem behandelnden Arzt zukommen zu lassen.

Die vorliegenden Befunde wurden als maligne eingestuft, wenn die PSA-Verdopplungszeit < 10 Monate betrug, ein signifikanter Anstieg des PSA-Wertes im Rahmen des Follow-ups verzeichnet wurde, mit Hilfe der Bildgebung eine neue Läsion oder eine Größenzunahme der Läsion erkannt wurde sowie eine PSA-Wertverringerung nach Bestrahlung, antiandrogener oder sonstiger Therapie zu verzeichnen war.

3.6 Statistische Methoden

Sowohl für das PET/CT als auch für das PET/MR wurde die Detektionsrate, das heißt die Anzahl der Patienten mit positivem Befund, bestimmt.

Anschließend wurde die Anzahl der erkannten Läsionen pro Patient von ^{11}C -Cholin PET/CT und ^{11}C -Cholin PET/MR miteinander und mit dem Goldstandard (standard of reference) verglichen.

Zum Vergleich des Detektionsverhältnisses von ^{11}C -Cholin PET/CT und ^{11}C -Cholin PET/MR in den verschiedenen Regionen (Lokalrezidiv, Lymphknotenmetastasen und Knochenmetastasen) wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt.

Die diagnostische Wertigkeit beider Methoden wurde mit Hilfe der Analyse der Grenzwertoptimierungskurve (ROC-Kurve) sowohl für die einzelnen untersuchten Regionen als auch insgesamt bestimmt.

Sensitivität und Spezifität wurden durch Dichotomisierung der Daten pro Region ermittelt, wobei ein Wert von 1 bis 2 dem Vorliegen einer malignen Läsion (Prostatakarzinom) und ein Wert von 3 bis 5 dem einer benignen (kein Prostatakarzinom) entspricht.

Für die Ermittlung der Interrater- und Intrarater-Reliabilität der ^{11}C -Cholin PET/CT bzw. ^{11}C -Cholin PET/MR kam eine kappa Statistik, die dem Vergleich der entdeckten Befunde pro Region und pro Patient zwischen den zwei Untersuchungsverfahren sowie zwischen Befunderteam 1 und 2 dient, zum Einsatz. Hierbei wird eine Interrater- und Intrarater-Reliabilität von $\kappa < 0.21$ als etwas, von $\kappa = 0.21\text{--}0.40$ als ausreichende, von $\kappa = 0.41\text{--}0.60$ als mittelmäßige, von $\kappa = 0.61\text{--}0.80$ als beachtliche und von $\kappa = 0.81\text{--}1.00$ als fast perfekte Übereinstimmung betrachtet.

Für die statistische Analyse wurde die Software MedCalc Version 13.2.0 verwendet, wobei in der Analyse p-Werte $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen wurden.

Zur Bestimmung der Untersuchungszeit und der jeweiligen Strahlendosis von ^{11}C -Cholin PET/CT und ^{11}C -Cholin PET/MR wurden die entsprechenden Daten zunächst in einer Excel Tabelle (Microsoft Excel 2007) zusammengetragen und anschließend ausgewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Messdauer

Die Messdauer wurde für jeden Patienten sowohl für die Untersuchung am ^{11}C -Cholin PET/CT als auch am ^{11}C -Cholin PET/MR ermittelt.

Es ergab sich dadurch eine mittlere Messdauer von $18,4\text{min} \pm 0,7\text{min}$ mit einer Spanne von 17 bis 21 Minuten für das ^{11}C -Cholin PET/CT.

Beim ^{11}C -Cholin PET/MR ist der Localizer als erste Sequenz und der Abschluss der MRT Sequenzen als Ende der Aufnahme zu betrachten, so dass sich über die Berechnung der Differenz eine mittlere Messdauer von $50,4\text{min} \pm 7,9\text{min}$ mit einer Spanne von 42 bis 92 Minuten pro Patient ergab.

Im direkten Vergleich braucht die Diagnostik mit Hilfe der ^{11}C -Cholin PET/MR im Durchschnitt ca. 32 Minuten länger. Durch den Einsatz der ^{11}C -Cholin PET/CT kann folglich eine Untersuchungszeitersparnis für die Patienten und Ärzte von ca. 63,5% erreicht werden. Beide Untersuchungsverfahren wurden von den Patienten gut toleriert und auch die längere Zeit im ^{11}C -Cholin PET/MR stellte keine Einschränkung dar.

4.2 Strahlenbelastung

Die Strahlenbelastung setzte sich aus der internen Strahlendosis, erzeugt durch die Applikation von ^{11}C -Cholin, und der externen Strahlendosis, welche durch die Untersuchung mit der Computertomographie entstand, zusammen.

Dies bedeutet, dass bei der Diagnostik mittels ^{11}C -Cholin PET/MR die externe Strahlendosis durch Verwendung der Magnetresonanztomographie anstelle der Computertomographie wegfiel, und somit die Strahlenbelastung allein durch die interne Strahlendosis bestimmt wurde.

Da für beide Modalitäten einmalig die gleiche Menge des Tracers ^{11}C -Cholin injiziert wurde, ergab sich für alle Patienten unabhängig von der Untersuchung eine mittlere interne Strahlendosis von $3,43\text{mSv}$ (Spanne: $2,47 - 4,06\text{mSv}$).

Zusätzlich addierte sich pro Patient bei der ^{11}C -Cholin PET/CT-Untersuchung durch die diagnostische Computertomographie eine mittlere externe Strahlendosis von $13,84\text{mSv}$ (Spanne: $8,62 - 23,26\text{mSv}$), so dass sich insgesamt eine mittlere Strahlenbelastung von $17,27\text{mSv}$ für die Diagnostik mittels ^{11}C -Cholin PET/CT und demgegenüber von $3,43\text{mSv}$ für die mittels ^{11}C -Cholin PET/MR ergab.

In unserer Studie führte dies zu einer theoretischen Strahlendosisreduktion im Minimum von 72,6% und im Maximum von 86,2%. Mit dem Ersatz der CT durch die MRT Komponente konnte somit eine mittlere Vermeidung der Strahlenbelastung von 79,7% erreicht werden.

4.3 Diagnostische Aussagekraft

Insgesamt wurden 1480 Regionen von 75 Patienten bewertet. Mit Hilfe des Goldstandards, der Zusammenschau aller klinischer Daten (Bildgebung, Verlauf), sind davon 188 als maligne und 1292 als benigne festgelegt worden.

Die Detektionsrate durch den Einsatz der ^{11}C -Cholin PET/CT liegt für beide Untersuchungsgruppen im Mittel bei 83,8% (Team 1: 82,5%, Team 2: 85,1%). Somit wurden in ca. 63 von 75 Patienten Läsionen gefunden, während die Detektionsrate für die ^{11}C -Cholin PET/MR im Mittel bei 77,4% (78,7% für Team 1 und 76,1% für Team 2), das entspricht ca. 58 von 75 Patienten, liegt.

Von den Läsionen konnten beide Befundungsgruppen 9 Stück mit einem mittleren PSA-Wert von 1,77ng/ml (Spanne: 0,8-4,5) und 2,49ng/ml (Spanne: 0,27-8,80) nur mit Hilfe der ^{11}C -Cholin PET/MR diagnostizieren.

Gleichzeitig hat Team 1 durch den Einsatz der ^{11}C -Cholin PET/CT drei zusätzliche und Team 2 vier weitere Läsionen mit einem mittleren PSA-Wert von 3,49ng/ml (Spanne: 0,77-6,84ng/ml) bzw. 2,37ng/ml (Spanne: 0,7-3,25ng/ml) erkannt, die sich in der ^{11}C -Cholin PET/MR nicht dargestellt haben.

4.3.1 Lokalrezidiv

Bei den 75 untersuchten Patienten liegt in 37 Fällen ein gesichertes Lokalrezidiv vor. Mit Hilfe der ^{11}C -Cholin PET/CT haben Befunderteam 1 und 2 in 24 beziehungsweise 26 Patienten ein Lokalrezidiv erkannt, während sie mit der ^{11}C -Cholin PET/MR bei 36 und 32 Patienten eines diagnostizieren konnten.

Dies entspricht einer jeweiligen Sensitivität in Bezug auf die Lokalrezidivdetektion von 64,9% und 70,3% für das ^{11}C -Cholin PET/CT sowie von 97,3% und 86,5% für das ^{11}C -Cholin PET/MR.

Der deutliche Unterschied in der Sensitivität von 32,4% zwischen den beiden Untersuchungsmethoden für Team 1 ist statistisch hochsignifikant ($p=0,0013$). Die Differenz von 16,2% für Team 2 ist trotz der besseren Detektionsrate des ^{11}C -Cholin PET/MRs ohne statistische Signifikanz ($p=0,7058$).

Beurteilt man die Ergebnisse in der betrachteten Untergruppe abhängig vom PSA-Wert, ergibt sich für Team 1 sowohl bei einem $\text{PSA} \geq 2\text{ng/ml}$ als auch für einen $\text{PSA} \leq 2\text{ng/ml}$ eine bessere Effizienz für die Lokalrezidivdiagnostik durch die Verwendung der ^{11}C -Cholin PET/MR gegenüber der mittels ^{11}C -Cholin PET/CT.

Bei einem $\text{PSA} \geq 2\text{ng/ml}$ werden mit dem Einsatz der ^{11}C -Cholin PET/MR alle 19 Fälle durch das Team 1 diagnostiziert, was einer Sensitivität von 100% entspricht, während mit dem der ^{11}C -Cholin PET/CT 13 Fälle, das entspricht einer Sensitivität von 68,4%, registriert werden ($p = 0,026$). Auch bei einem $\text{PSA} \leq 2\text{ng/ml}$ zeigt sich die ^{11}C -Cholin PET/MR mit einer Sensitivität von 94,4% gegenüber 61,1% der ^{11}C -Cholin PET/CT überlegen ($p = 0,045$). Zwar erhält man weiterhin ähnliche Resultate für Team 2, allerdings ohne statistische Signifikanz (s. Tabelle 1).

	PET/CT (Team 1)	PET/MR (Team 1)	PET/CT (Team 2)	PET/MR (Team 2)
Alle Patienten LR (n=37)	64.9 % (n=24)	97.3% (n=36)	70.3% (n=26)	86.5% (n=32)
	P=0.001 (PET/MR besser)		P=0.167	
PSA >2ng/ml LR (n=19)	68.4% (n=13)	100% (n=19)	68.4% (n=13)	84.2% (n=16)
	P=0.026 (PET/MR besser)		P=0.445	
PSA ≤2ng/ml LR (n=18)	61.1% (n=11)	94.4% (n=17)	72.2% (n=13)	88.9% (n=16)
	P=0.045 (PET/MR besser)		P=0.3983	

Tabelle 1: Detektionsgenauigkeit für Lokalrezidive durch ^{11}C -Cholin PET/CT vs. PET/MR für alle Patienten und sortiert nach PSA-Wert

Auffällig ist ebenfalls die nur moderate Intrarater-Reliabilität ($\text{kappa} = 0,485$ und $0,575$), unabhängig von den beiden Befunderteams in Verhältnis zu der beachtlichen Übereinstimmung in den anderen Untersuchungsregionen.

Dieses erklärt sich dadurch, dass die Teams durch die Verwendung der ^{11}C -Cholin PET/MR deutlich mehr Lokalrezidive als mit der ^{11}C -Cholin PET/CT erkennen konnten. Es wurden insgesamt 12 bzw. 16 zusätzliche Läsionen detektiert, was folglich für einen bevorzugten Einsatz der ^{11}C -Cholin PET/MR in der Diagnostik des Lokalrezidivs beim Prostatakarzinom spricht.

In Bezug auf die Interrater-Reliabilität ergibt sich mit einem kappa von 0,722 für das ^{11}C -Cholin PET/CT und 0,691 für das ^{11}C -Cholin PET/MR eine beachtliche Deckung. Unabhängig von den Befundungsgruppen kann folglich das gleiche Ergebnis erzielt werden (s. Tabelle 2).

	PET/CT Team 1 vs. 2	PET/MR Team 1 vs. 2	PET/CT vs. PET/MR für Team 1	PET/CT vs. PET/MR für Team 2
Alle	0.751 ± 0.022	0.842 ± 0.024	0.645 ± 0.022	0.769 ± 0.024
LR	0.722 ± 0.093	0.691 ± 0.092	0.485 ± 0.082	0.575 ± 0.091
LN	0.735 ± 0.035	0.815 ± 0.038	0.649 ± 0.035	0.775 ± 0.037
Knochen	0.737 ± 0.032	0.875 ± 0.034	0.636 ± 0.032	0.790 ± 0.034

Tabelle 2: Inter- und Intrarater Reliabilität für ^{11}C -Cholin PET/CT und PET/MR

Bild 5 stellt die ROC-Kurve für das Lokalrezidiv abhängig von den jeweiligen Befundergruppen und der bildgebenden Methode ^{11}C -Cholin PET/CT beziehungsweise ^{11}C -Cholin PET/MR dar. Es ist zu erkennen, dass die 2 Untersuchungsformen für den Einsatz der Lokalrezidivdiagnostik geeignet sind und sich kein statistisch signifikanter Vorteil für die Beurteilung mittels einer der beiden Methoden innerhalb der verschiedenen Befunderteams herausstellt (s. Tabelle 3).

	PET/CT vs. PET/MR für Team 1	PET/CT vs. PET/MR für Team 2
Alle Patienten LR (n=75)	P=0.260	P=0.246
PSA >2ng/ml LR (n=38)	P=0.204	P=0.287
PSA ≤2ng/ml LR (n=37)	P=0.609	P=0.707

Tabelle 3: p-Werte für den Vergleich der AUC zwischen ^{11}C -Cholin PET/CT und PET/MR

Vergleicht man jedoch den AUC-Wert von Team 2 für das ^{11}C -Cholin PET/CT (0,872) mit dem Wert für das ^{11}C -Cholin PET/MR von Team 1 (0,956), so erhält man ein p von 0,027. Es liegt somit ein statistisch signifikanter Unterschied in den Ergebnissen vor. Das lässt die Schlussfolgerung zu, dass im direkten Vergleich der beiden Be-

fundergruppen mit dem ^{11}C -Cholin PET/MR mehr Lokalrezidive als mit der ^{11}C -Cholin PET/CT diagnostiziert werden konnten (s. Tabelle 4; Bild 5).

	PET/CT Team1	YI	PET/CT Team 2	YI	PET/MR Team 1	YI	PET/MR Team 2	YI
Alle Patienten LR (n=75)	0.914 (0.827- 0.967)	4	0.872 (0.774- 0.938)	4	0.956 (0.881- 0.990)	2	0.918 (0.831- 0.969)	4
PSA>2ng/ml LR (n=38)	0.931 (0.799- 0.988)		0.878 (0.731- 0.961)		0.986 (0.882-1)		0.943 (0.817- 0.992)	
PSA≤2ng/ml LR (n=37)	0.893 (0.748- 0.970)		0.864 (0.711- 0.954)		0.923 (0.786- 0.985)		0.885 (0.737- 0.966)	

YI: Der Youden-Index gibt den Schwellenwert (1-5) an bis zu dem eine Läsion als maligne bewertet werden soll, um die bestmögliche diagnostische Leistung zu erreichen. Die Klammern geben das 95% Konfidenzintervall des YI an.

Tabelle 4: Vergleich der diagnostischen Leistung durch ROC-Analyse

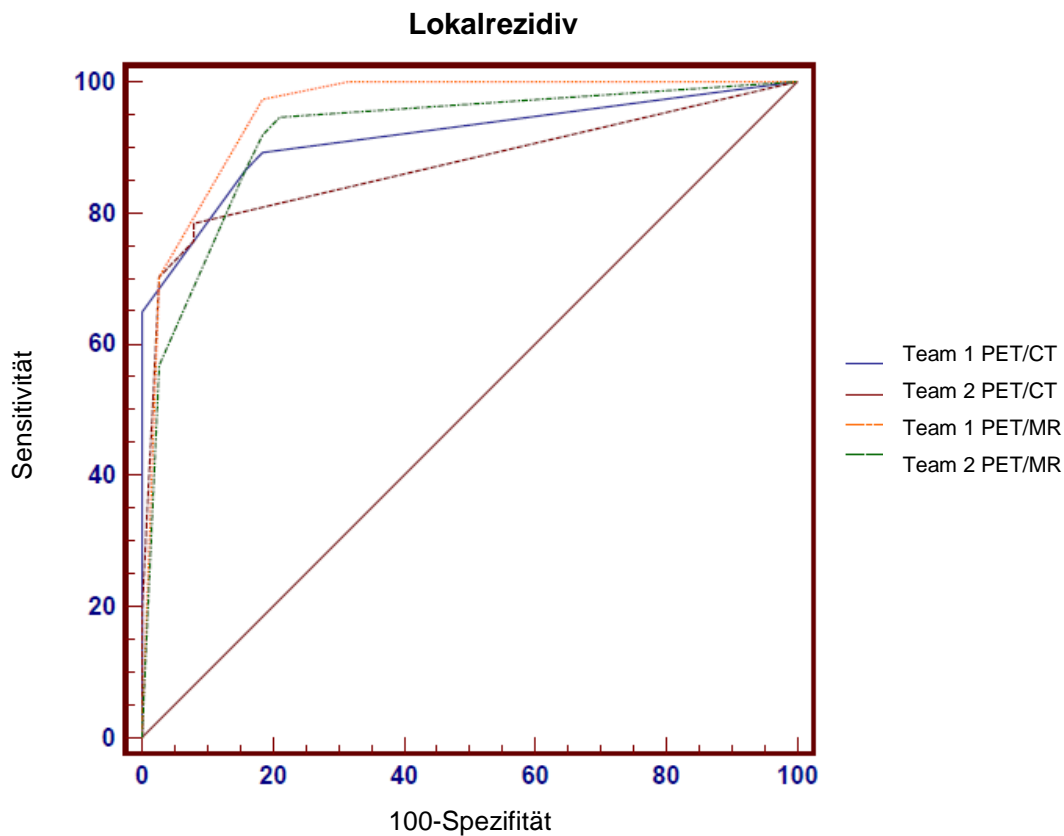


Bild 5: ROC Kurve Lokalrezidiv

Es bleibt festzuhalten, dass die ^{11}C -Cholin PET/MR beim Lokalrezidiv des Prostatakarzinoms bessere Ergebnisse als die ^{11}C -Cholin PET/CT erzielen kann und aufgrund der Resultate dieser Studie insbesondere bei Patienten mit einem PSA-Wert $\leq 2\text{ng/ml}$ bevorzugt zum Einsatz kommen sollte.

4.3.2 Lymphknotenmetastasen

Insgesamt sind 600 Lymphknotenstationen beurteilt worden, von denen 87 als maligne und die übrigen 513 als benigne einzuordnen sind.

Durch den Einsatz der ^{11}C -Cholin PET/CT haben die beiden verschiedenen Befundergruppen 74 bzw. 72 von den 87 malignen Lymphknotenstationen erkannt, das entspricht einer Sensitivität von 85,1% und 82,8%.

Mit der Verwendung der ^{11}C -Cholin PET/MR konnten demgegenüber beide Untersucherteams nur je 60 von den 87 malignen Läsionen feststellen. Dies kommt einer Sensitivität von 69% gleich (s. Tabelle 5).

Der deutliche Unterschied in der Sensitivität von 16,1% und 13,8% für die beiden Verfahren lässt auf einen Vorteil durch die ^{11}C -Cholin PET/CT für die Diagnostik von Lymphknotenmetastasen beim Prostatakarzinomrezidiv schließen.

Die Ergebnisse der Untersuchung zeigen eine statistisch signifikante Überlegenheit des Einsatzes der ^{11}C -Cholin PET/CT gegenüber der ^{11}C -Cholin PET/MR unabhängig von den jeweiligen befundenden Ärzteteams ($p=0,014$ und $p=0,047$). Dies gilt ebenfalls für die Gruppe mit PSA-Wert $> 2\text{ng/ml}$ (s. Tabelle 5).

	PET/CT (Team 1)	PET/MR (Team1)	PET/CT (Team 2)	PET/MR (Team2)
Alle Patienten LN (n=87)	85.1% (n=74) p=0.014(PET/CT besser)	69,0% (n=60)	82.8% (n=72) P=0.047 (PET/CT besser)	69.0% (n=60)
PSA >2ng/ml LN (n=69)	88.4% (n=61) P=0.0123(PET/CT besser)	69.6% (n=48)	85.5% (n=59) P=0.0264(PET/CT besser)	68.1% (n=47)
PSA $\leq 2\text{ng/ml}$ LN (n=18)	72.2% (n=13) P=0.997	66.7% (n=12)	72.2% (n=13) P=0,710	72.2% (n=13)

Tabelle 5: Detektionsgenauigkeit für Lymphknotenmetastasen durch ^{11}C -Cholin PET/CT vs. PET/MR für alle Patienten und sortiert nach PSA-Wert

Auch bei der Betrachtung der AUC-Werte für die verschiedenen bildgebenden Verfahren ergibt sich, dass die Verwendung der ^{11}C -Cholin PET/CT zur Diagnostik von Lymphknotenmetastasen sowohl für alle Patienten als auch in der Untergruppe für die Patienten mit einem PSA-Wert $> 2\text{ng/ml}$ für beide Befunderteams effizienter ist, als die Verwendung der ^{11}C -Cholin PET/MR. Das gilt ebenfalls für Team 1 unter Betrachtung der Ergebnisse für die Untergruppe mit PSA-Wert $\leq 2\text{ng/ml}$ (s. Tabelle 6).

	PET/CT vs. PET/MR für Team 1	PET/CT vs. PET/MR für Team 2
Alle Patienten LN (n=600)	P<0.001 (PET/CT besser)	P=0.001 (PET/CT besser)
PSA >2ng/ml LN (n=304)	P<0.001 (PET/CT besser)	P=0.002 (PET/CT besser)
PSA $\leq 2\text{ng/ml}$ LN (n=296)	P=0.005 (PET/CT besser)	P=0.157

Tabelle 6: p-Werte für den Vergleich der AUC zwischen ^{11}C -Cholin PET/CT und PET/MR

Im Bild 6 wird diese deutliche Überlegenheit des Einsatzes der ^{11}C -Cholin PET/CT im Gegensatz zur ^{11}C -Cholin PET/MR für die Diagnostik von Lymphknotenmetastasen der Befunderteams noch mal bildlich deutlich.

Die Interrater Reliabilität liegt für die ^{11}C -Cholin PET/CT mit einem kappa von 0,735 und für die ^{11}C -Cholin PET/MR mit 0,815 bei einer beachtlichen bis fast perfekten Deckung. Das bedeutet, dass beide Befundergruppen unabhängig voneinander die gleichen Ergebnisse erzielen.

Auch in Bezug auf die Intrarater Reliabilität ergibt sich eine beachtliche Deckung, so dass die Schlussfolgerung gezogen werden kann, dass mit beiden Untersuchungsverfahren annähernd die gleichen Ergebnisse innerhalb eines Teams erzielt werden können (s. Tabelle 7).

	PET/CT Team 1 vs.2	PET/MR Team 1 vs. 2	PET/CT vs. PET/MR für Team 1	PET/CT vs. PET/MR für Team 2
LN	0.735 \pm 0.035	0.815 \pm 0.038	0.649 \pm 0.035	0.775 \pm 0.037

Tabelle 7: Inter- und Intrarater Reliabilität für ^{11}C -Cholin PET/CT und PET/MR

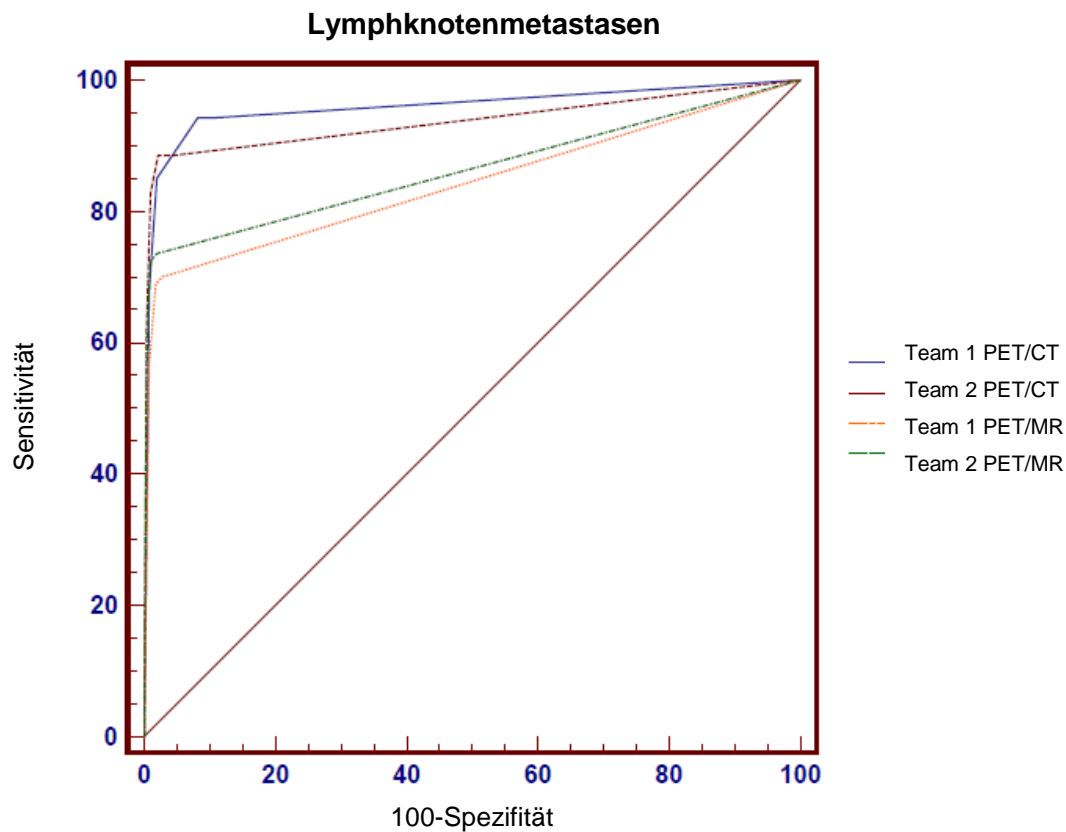


Bild 6: ROC Kurve Lymphknotenmetastasen

Für die Beurteilung des Vorliegens von Lymphknotenmetastasen lässt sich somit ein dezenter Vorteil der ^{11}C -Cholin PET/CT gegenüber der ^{11}C -Cholin PET/MR erkennen. Dies ist gerade bei Patienten mit PSA-Werten $\geq 2\text{ng/ml}$ feststellbar.

4.3.3 Knochenmetastasen

Im Ganzen wurden 730 Knochenregionen beurteilt von denen 64 als maligne und 666 als benigne eingestuft wurden.

Mit Hilfe der ^{11}C -Cholin PET/CT konnten 57 und 62 der 64 auffälligen Regionen diagnostiziert werden, wohingegen es durch den Einsatz der ^{11}C -Cholin PET/MR nur jeweils 52 beziehungsweise 51 der malignen Läsionen waren.

Dies kommt einer jeweiligen Sensitivität von 89,1% und 96,9% beziehungsweise 81,3% und 79,7% für die Untersuchungsteams gleich. Damit ist die Verwendung der ^{11}C -Cholin PET/CT zur Detektion von Knochenmetastasen der ^{11}C -Cholin PET/MR vorzuziehen ($p < 0,001$).

Bei Betrachtung der Ergebnisse der Untergruppe mit PSA-Wert $> 2\text{ng/ml}$ ergibt sich wiederum ein Vorteil für die ^{11}C -Cholin PET/CT, welcher jedoch nur für Team 2 von statistischer Signifikanz ist ($p = 0,0047$; s. Tabelle 8).

	PET/CT (Team 1)	PET/MR (Team 1)	PET/CT (Team 2)	PET/MR (Team 2)
Alle Patienten Knochen(n=64)	89.1% (n=57)	81.3 (n=52)	96.9% (n=62)	79.7% (n=51)
	P<0.001 (PET/CT besser)		P<0.001 (PET/CT besser)	
PSA >2ng/ml Knochen(n=47)	91.4% (n=43)	80.6% (n=38)	100% (n=47)	80.8% (n=38)
	P=0.2257		P=0.0047 (PET/CT besser)	
PSA ≤2ng/ml Knochen(n=17)	82.4% (n=14)	82.4% (n=14)	88.2% (n=15)	76.5% (n=13)
	P=0.653		P=0.999	

Tabelle 8: Detektionsgenauigkeit von Knochenmetastasen durch ¹¹C-Cholin PET/CT vs. PET/MR für alle Patienten und sortiert nach PSA-Wert

Vergleicht man weiterhin die AUC-Werte der einzelnen Befunder untereinander, so ergibt sich für beide Teams ebenfalls eine Überlegenheit für den Einsatz der ¹¹C-Cholin PET/CT bei einem PSA-Wert > 2ng/ml; beim Team 2 auch für die Befundung aller Patienten gegenüber der ¹¹C-Cholin PET/MR (s. Tabelle 9). Dieser Vorteil der ¹¹C-Cholin PET/CT bei der Diagnostik von Knochenmetastasen im Rahmen des Prostatakarzinoms lässt sich in Bild 7 ablesen.

	PET/CT vs. PET/MR für Team 1	PET/CT vs. PET/MR für Team 2
Alle Patienten Knochen (n=730)	P=0.055	P=0.002 (PET/CT besser)
PSA>2ng/ml Knochen (n=374)	P=0.017 (PET/CT besser)	P=0.004 (PET/CT besser)
PSA ≤2ng/ml Knochen (n=356)	P=0.697	P=0.325

Tabelle 9: p-Werte für den Vergleich der AUC zwischen ¹¹C-Cholin PET/CT und PET/MR

Der kappa Wert von 0,737 für das ¹¹C-Cholin PET/CT und 0,875 für das ¹¹C-Cholin PET/MR lässt auf eine beachtliche bis fast perfekte Deckung schließen. Die Interrater Reliabilität sagt somit aus, dass beide Befundungsgruppen unabhängig voneinander die gleichen Resultate erzielen (s. Tabelle 10).

	PET/CT Team 1 vs. 2	PET/MR Team 1 vs. 2	PET/CT vs. PET/MR für Team 1	PET/CT vs. PET/MR für Team 2
Knochen	0.737 ± 0.032	0.875 ± 0.034	0.636 ± 0.032	0.790 ± 0.034

Tabelle 10: Inter- und Intrarater Reliabilität für ^{11}C -Cholin PET/CT und PET/MR

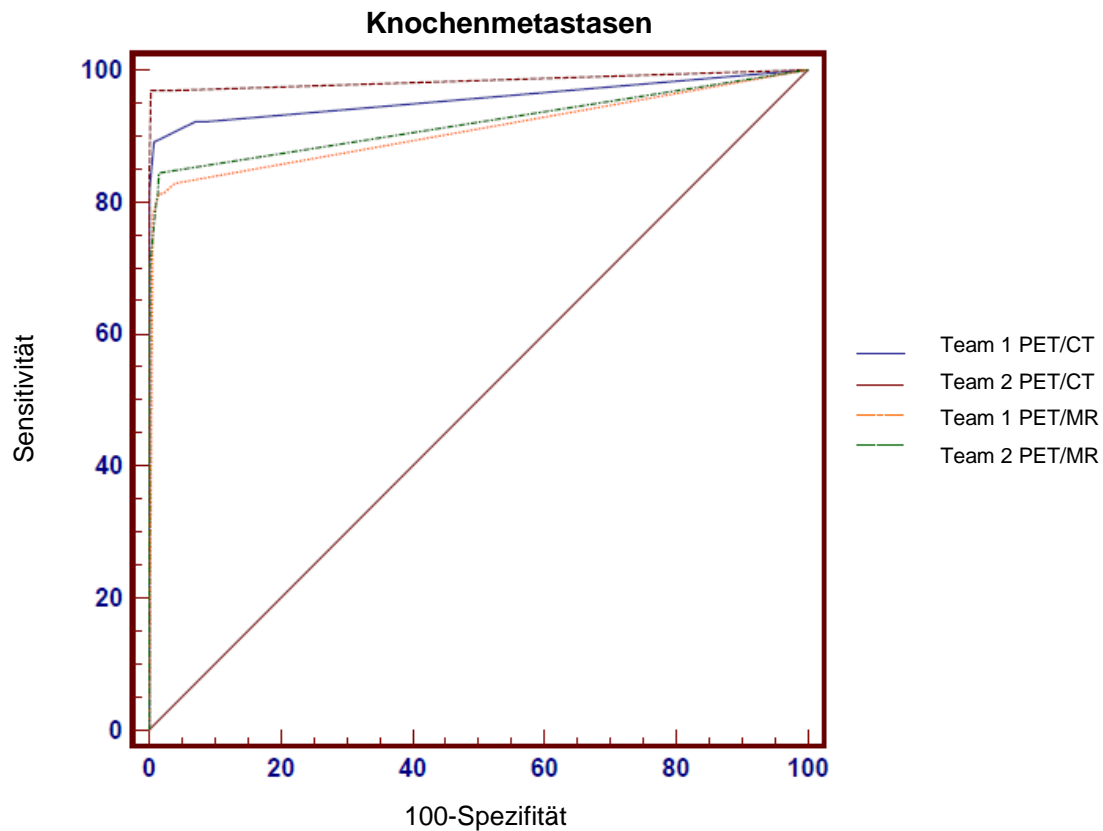


Bild 7: ROC Kurve Knochenmetastasen

Für die Knochenmetastasen gilt insoweit, wie bei den Lymphknotenmetastasen, eine dezente Überlegenheit für die Diagnostik mittels ^{11}C -Cholin PET/CT, besonders in der Gruppe mit Patienten die einen PSA-Wert $\geq 2\text{ng/ml}$ aufweisen.

5 Diskussion

Da durch die Magnetresonanztomographie eine bessere Beurteilung des Weichteilgewebes möglich ist als durch die Computertomographie, erhofft man sich durch den Ersatz der ^{11}C -Cholin PET/CT durch die ^{11}C -Cholin PET/MR einen Vorteil in der Diagnostik des Prostatakarzinomrezidivs insbesondere für das von Weichteilen umgebene und damit schwer abgrenzbare Lokalrezidiv.

Bis zum jetzigen Zeitpunkt liegen jedoch nur wenige Studien vor, die sich mit dem Einsatz der ^{11}C -Cholin PET/MR in der Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms und ihrem potentiellen Nutzen gegenüber der Standardbildgebung beschäftigt haben.

Um diese Problemstellung zu behandeln, durchliefen 75 Patienten mit biochemischem Rezidiv nach vorheriger Primärtherapie im Sinne einer RPE oder RTx das unter Punkt 3.3 vorgestellte ^{11}C -Cholin PET/MR-Untersuchungsprotokoll im Anschluss an ein ^{11}C -Cholin PET/CT-Untersuchungsprotokoll (Punkt 3.2).

5.1 Messdauer

Zur Beurteilung der Durchführbarkeit des eingesetzten Untersuchungsprotokolls haben wir die Messdauer analysiert:

Die ausgewertete mittlere Messdauer von $50,4\text{min} \pm 7,9\text{min}$ mit einer Spanne von 42 bis 92 Minuten pro Patient ergibt für unser verwendetes ^{11}C -Cholin PET/MR-Untersuchungsprotokoll zur Diagnostik des Prostatakarzinomrezidivs eine für die Patienten akzeptable Untersuchungsdauer.

Im Allgemeinen kann die Gesamtakquisitionszeit für ein Ganzkörperprotokoll zwischen 45 und 75 Minuten betragen, während die für ein Detektionsprotokoll bei ca. 30 bis 45 Minuten liegt (Rothke, Afshar-Oromieh et al. 2013).

In einer Studie von Martinez-Möller et al. wurde ein ähnliches Untersuchungsprotokoll wie von uns bei dieser Studie zum Restaging des Prostatakarzinoms empfohlen (Martinez-Moller, Eiber et al. 2012). Die kalkulierte Untersuchungszeit von ca. 40 Minuten sowie die Abfolge der verschiedenen Sequenzen und die Anzahl der Bettpositionen stimmt größtenteils in beiden Protokollen überein und wird ebenfalls durch das von Souvatzoglou et al. vorgestellte Untersuchungsprotokoll für die Diagnostik des Prostatakarzinomrezidivs gestützt (Souvatzoglou, Eiber et al. 2013).

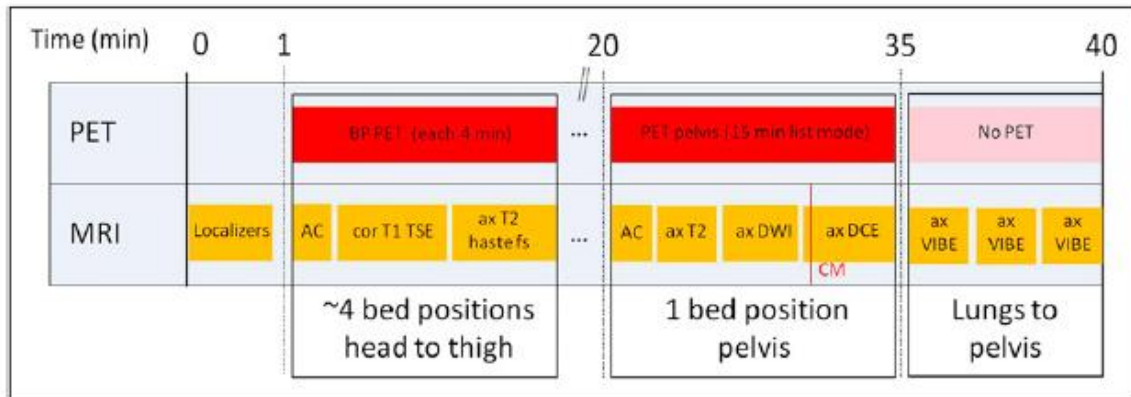


Bild 8: PET/MR-Untersuchungsprotokoll (Martinez-Moller, Eiber et al. 2012)

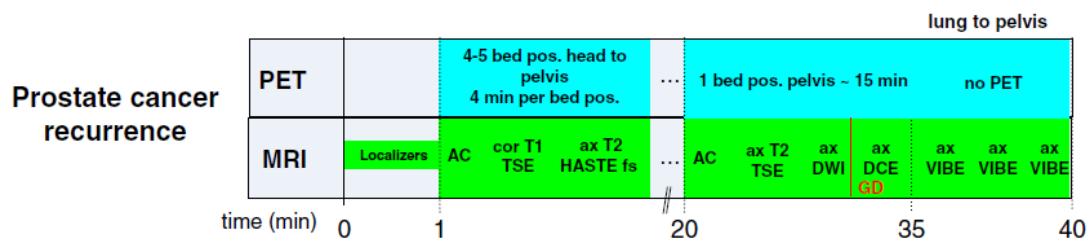


Bild 9: PET/MR-Untersuchungsprotokoll (Souvatzoglou, Eiber et al. 2013)

Bei der praktischen Anwendung eines PET/MR-Protokolls zur Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms kam die Studie von Afshar-Oromieh et al. unter der Verwendung eines anderen Tracers, ^{68}Ga -PSMA, zu dem Ergebnis einer durchschnittlichen PET/MR-Untersuchungsdauer von ca. 60 bis 90 Minuten pro Patient (Afshar-Oromieh, Haberkorn et al. 2014). Dies entspricht weitestgehend unserer ermittelten Messdauer von 42 bis 92 Minuten.

Auch eine Arbeit von Schmidt et al., welche sich im Gegensatz zu vorgenannter Studie mit der Ganzkörper-MRT Diagnostik und der Möglichkeit eines entsprechenden Tumorprotokolls für diese Bildgebung auseinander gesetzt hat, beschreibt eine durchschnittliche Untersuchungsdauer von 43 bzw. 52 Minuten. Die Varianz ist dabei auf die zwei unterschiedlichen verwendeten MRT-Geräte zurückzuführen. Das eingesetzte 1,5 Tesla Gerät hat für das gleiche Protokoll im Gegensatz zum 3 Tesla Gerät etwa 9 Minuten länger gebraucht (Schmidt, Reiser et al. 2009).

Eine weitere Studie von Schmidt et al. kommt zu dem Schluss, dass abhängig vom jeweils gewählten Untersuchungsprotokoll mit der GK-MRT eine insgesamt tolerier-

bare Untersuchungszeit von 45 bis 60 Minuten erreicht werden kann (Schmidt, Haug et al. 2010). Dies stimmt wiederum weitestgehend mit unseren Ergebnissen überein. Es kann somit festgehalten werden, dass die Messdauer unseres Protokolls durchaus akzeptabel und vergleichbar mit anderen Ergebnissen ist. Die Schwankung von 50 Minuten ist darauf zurückzuführen, dass bei manchen Patienten nicht alle Sequenzen des Untersuchungsprotokolls angefertigt werden konnten bzw. aufgrund ihrer Konstitution lediglich die Durchführung einer eingeschränkten Anzahl an definierten Bettpositionen möglich war.

5.2 Strahlenbelastung

Wie bereits in anderen Studien aus der Literatur wurde auch unser PET/MR-Untersuchungsprotokoll direkt im Anschluss an das PET/CT-Untersuchungsprotokoll durchgeführt, sodass auf eine erneute Verabreichung des Tracers, in unserem Fall von ^{11}C -Cholin, und damit auf eine unnötige zusätzliche Strahlenbelastung für den Patienten verzichtet werden konnte (Souvatzoglou, Eiber et al. 2013, Wiesmuller, Quick et al. 2013, Afshar-Oromieh, Haberkorn et al. 2014).

Zusätzlich kann durch den Ersatz der Computertomographie-Komponente durch die Magnetresonanztomographie-Komponente an dem Fusionsgerät eine weitere deutliche Reduktion der Strahlenbelastung für die untersuchten Personen erzielt werden. Dieser Vorteil für die Patienten wird sowohl in den zuvor erwähnten Studien als auch in dem Abstract von Röhke et al. über die Potentiale der PET/MR bei der Diagnostik des Prostatakarzinoms hervorgehoben (Rothke, Afshar-Oromieh et al. 2013).

Durch den Einsatz unseres ^{11}C -Cholin PET/MR-Untersuchungsprotokolls konnte im direkten Vergleich eine externe Strahlendosis durch die Computertomographie von im Mittel 13,84mSv mit einer Spanne von 8.62 bis 23.26mSv pro Patient eingespart werden. Dies entspricht einer theoretischen Strahlendosisreduktion im Minimum von 72,6% und im Maximum von 86,2%.

Die natürliche jährliche Strahlenexposition in Deutschland liegt zum Vergleich bei etwa 2mSv. Das bedeutet durch die Durchführung einer PET/CT- im Gegensatz zu einer PET/MR-Untersuchung erhalten die Patienten im Durchschnitt eine zusätzliche Strahlendosis, die sie sonst auf natürlichem Weg über einen Zeitraum von 7 Jahren abbekommen würden.

Insgesamt konnte somit durch den Ersatz der CT durch die MRT Einheit in unserer Studie eine mittlere Senkung der Strahlenbelastung von 79,7% erreicht werden, was

mit der in der Literatur gefundenen Einsparung von ca. 80% übereinstimmt und somit die vorliegenden Ergebnisse stützt (Maurer, Eiber et al. 2014).

5.3 Diagnostische Aussagekraft

Neben der Auswertung der Daten im Sinne der technischen Machbarkeit anhand der Messdauer und der Beurteilung der Strahlenbelastung wurde in dieser Studie ebenfalls die diagnostische Aussagekraft des ^{11}C -Cholin PET/CTs bzw. des ^{11}C -Cholin PET/MRs in Bezug auf die Detektion von Lokalrezidiven, Lymphknotenmetastasen und Knochenmetastasen untersucht.

5.3.1 Lokalrezidiv

Die Ergebnisse unserer Studie lassen den Schluss zu, dass das ^{11}C -Cholin PET/MR für die Diagnostik eines Lokalrezidivs der ^{11}C -Cholin PET/CT überlegen ist. Dies gilt insbesondere für PSA-Werte $\leq 2\text{ng/ml}$.

Durch die MRT Komponente konnte eine bessere Beurteilung des Weichteilgewebes erreicht werden, sodass in dieser Studie im Vergleich mehr Lokalrezidive durch das neue Untersuchungsprotokoll erkannt werden konnten. Konkret hat Team 1 zwölf zusätzliche Läsionen diagnostiziert und Team 2 sechs weitere, dieses entspricht einer Steigerung der Sensitivität von 33,6% bzw. 16,2%.

In einer Studie von Souvatzoglou et al. wurde ebenfalls festgestellt, dass durch den Einsatz der ^{11}C -Cholin PET/MR für die Prostatakarzinomezidivdiagnostik ein zuvor durch die ^{11}C -Cholin PET/CT unerkanntes Lokalrezidiv detektiert werden konnte (Souvatzoglou, Eiber et al. 2013). Gerade im Bereich der Erkennung kleiner Lokalrezidive wurde ein Vorteil in der Verwendung der ^{11}C -Cholin PET/MR gegenüber der ^{11}C -Cholin PET/CT gesehen (Souvatzoglou, Eiber et al. 2013). Dieser liegt unter anderem daran, dass durch die Kombination verschiedener Sequenzen weitere hilfreiche Informationen zur Beurteilung des Vorliegens eines Rezidivs oder einer Narbe gewonnen werden konnten.

So wurden beispielweise in der Studie von Giannarini et al. durch die Punktion von in der DWI-MRT auffälligen Regionen 5 zuvor in der Bildgebung nicht sichtbare Lokalrezidive diagnostiziert (Giannarini, Nguyen et al. 2012). Auch die T2-Wichtung in Kombination mit der DCE bietet einen Vorzug für die Unterscheidung von Rezidiv und Narbe und somit für die Diagnostik des Prostatakarzinomrezidivs. In einer Studie von Panebianco et al. wurde durch die Zusammenschau der beiden Sequenzen eine

diagnostische Genauigkeit von 93% erreicht (Panebianco, Barchetti et al. 2013). Gleichzeitig stellte Eiber et al. auf dem SNMMI-Kongress 2012 eine Studie vor, die bei 25 Patienten mit PSA-Anstieg nach Primärtherapie durchgeführt wurde und bei der durch die ^{11}C -Cholin PET/MR (T2-Wichtung, DWI- und DCE-MRT) ein Lokalrezidiv bei 10 Patienten detektiert werden konnte, wohingegen dies durch die ^{11}C -Cholin PET/CT nur bei 6 Patienten der Fall war (Eiber, Souvatzoglou et al. 2012). Kajima et al. kam zu einem ähnlichen Ergebnis. Durch den Einsatz der multiparametrischen MRT mit endorektaler Spule konnten von den 61 Lokalrezidiven 54 (88,5%) gegenüber 33 (54%) mit der ^{11}C -Cholin PET/CT erkannt werden (Kitajima, Murphy et al. 2014).

Folglich berichten alle genannten Studien über eine Überlegenheit durch den Einsatz der ^{11}C -Cholin PET/MR für die Lokalrezidivdiagnostik und stimmen somit mit unseren Ergebnissen überein.

Über die Empfehlung des Einsatzes besonders bei PSA-Werten $\leq 2\text{ng/ml}$ konnte keine vergleichbare Studie in der Literatur gefunden werden. Es gilt dies in weiteren Studien genauer zu analysieren.

5.3.2 Lymphknotenmetastasen

Im Gegensatz zu der Diagnostik von Lokalrezidiven hat sich in unserer Studie herausgestellt, dass die ^{11}C -Cholin PET/MR zur Detektion von Lymphknotenmetastasen der ^{11}C -Cholin PET/CT leicht unterlegen ist.

Durch die ^{11}C -Cholin PET/MR konnten die Befunderteams nur 60 der 87 Läsionen erkennen, während es demgegenüber mit Hilfe der ^{11}C -Cholin PET/CT 72 bzw. 74 waren. Speziell bei Patienten mit PSA-Werten $\geq 2\text{ng/ml}$ haben wir eine Überlegenheit der ^{11}C -Cholin PET/CT festgestellt.

Die Studie von Souvatzoglou et al. kam zu einem gleichen Resultat. Durch die ^{11}C -Cholin PET/CT konnten 3 zusätzliche Lymphknotenmetastasen erkannt werden, die in der ^{11}C -Cholin PET/MR unauffällig waren. Allerdings war der Unterschied statistisch nicht signifikant, im Gegensatz zu unserer Analyse (Souvatzoglou, Eiber et al. 2013). Auch in einer seiner weiteren Studien konnte kein Vorteil durch die Verwendung der ^{11}C -Cholin PET/MR zur Detektion von Lymphknotenmetastasen nachgewiesen werden. Durch den Einsatz anderer Tracer könne eventuell das Potential der Bildgebung weiter ausgeschöpft werden (Souvatzoglou, Eiber et al. 2013).

In einer etwas älteren Metaanalyse von Hovels et al. wurde ebenfalls ein annähernd gleiches Detektionsverhältnis zwischen den 2 Untersuchungsverfahren beschrieben.

Sowohl für die CT als auch für die MRT wurde eine Sensitivität von 42% und eine Spezifität von 82% ermittelt (Hovels, Heesakkers et al. 2008).

Im Gegensatz zu unseren Resultaten gibt es auch Studien, die für einen geringfügigen Vorteil der MRT sprechen (Wang, Hricak et al. 2007) und eine höhere Sensitivität und Spezifität als Hovels et al. bestimmen konnten (Eschmann, Pfannenbergl et al. 2007). Allerdings betrachten sie nicht die Diagnostik durch das ^{11}C -Cholin PET/MR, das zu diesem Zeitpunkt noch nicht zur Verfügung stand.

Die aktuelleren obengenannten Studienergebnisse stimmen weitestgehend mit unseren Befunden überein und legen einen dezenten Vorzug der ^{11}C -Cholin PET/CT nahe. Für den in unserer Studie festgestellten erhöhten Nutzen bei PSA-Werten $\geq 2\text{ng/ml}$ liegt derzeit noch keine weitere Literatur vor.

5.3.3 Knochenmetastasen

Wie bereits bei den Lymphknotenmetastasen hat sich auch für die Detektion von Knochenmetastasen in unserer Studie eine dezente Präferenz für die Anwendung der ^{11}C -Cholin PET/CT herausgestellt. Diese Empfehlung gilt besonders für Patienten mit PSA-Werten $\geq 2\text{ng/ml}$.

Die Studien von Souvatzoglou et al., Eschmann et al. oder auch Afshar-Oromieh et al. berichten über ein annähernd gleiches Ergebnis für den Einsatz der Fusionsbildung von PET und CT bzw. MRT für die Diagnostik von Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom (Eschmann, Pfannenbergl et al. 2007, Souvatzoglou, Eiber et al. 2013, Afshar-Oromieh, Haberkorn et al. 2014). Zwar wurde in der eben genannten Studie von Souvatzoglou et al. durch die ^{11}C -Cholin PET/MR eine Metastase weniger als durch die ^{11}C -Cholin PET/CT erkannt, allerdings war diese Unterlegenheit der ^{11}C -Cholin PET/MR zur Diagnostik von Knochenmetastasen im Gegensatz zu unseren Resultaten nicht signifikant. Die Autoren vermuteten, dass der Unterschied auf die spätere Durchführung der ^{11}C -Cholin PET/MR-Untersuchung zurückzuführen war (Souvatzoglou, Eiber et al. 2013).

Abhängig von der jeweiligen Lokalisation der Metastase bietet einerseits die Koppelung mit der CT, besonders bei osteoblastischen Läsionen oder Kortikalisveränderungen, und andererseits die mit der MRT, bei metastatischen Veränderungen mit Weichteilkomponente oder unter Einbeziehung des Markraumes, einen Vorteil für die Detektion (Maurer, Eiber et al. 2014). Dies erklärt auch die ausgeglichenen Resultate für beide Untersuchungsverfahren in den Studien.

Der Einsatz von anderen Tracern und deren potentieller Vorteil für die Diagnostik sollte in künftigen Studien weiter getestet werden. Dies schlägt sich auch in der aktuellsten Richtlinie des Prostatakarzinoms vom Dezember 2016 nieder, in der zur Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms erstmals das PSMA-PET/CT empfohlen wird. Grundlage für die neue Empfehlung ist, dass in verschiedenen Studien eine höhere Läsionsdetektionsrate bei Verwendung von PSMA-Liganden erreicht werden konnte (Leitlinienprogramm-Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2016).

Für die Diagnostik von Lymphknotenmetastasen im Gegensatz zur reinen CT-Diagnostik konnte beispielsweise eine ca. 18% bessere Sensitivität aufgewiesen werden (Herlemann, Wenter et al. 2016). Weiterhin haben aktuelle Studien auch den Vorteil der Verwendung des PSMA-Liganden im Gegensatz zu anderen Liganden gezeigt. So wurde unter anderem in einer Studie von Pfister et. al durch den PSMA-Liganden sowohl ein besserer negativer Vorhersagewert (7,8%) als auch eine erhöhte Genauigkeit (9,5%) im Vergleich zur ^{18}FEC -PET/CT erreicht. Abgesehen davon waren auch die Sensitivität, Spezifität und der positive prädiktive Wert für die PSMA-PET/CT gegenüber der ^{18}FEC -PET/CT um ca. 6-15% überlegen (Pfister, Porres et al. 2016).

Zusätzlich konnte aufgewiesen werden, dass gerade Patienten mit einem niedrigem PSA (< 0,5ng/ml) von dem Einsatz der PSMA-PET/CT profitieren. In der Studie von Morigi et. al lag dabei die Detektionsrate mit dem PSMA-Liganden bei 50%, während es bei der Verwendung von ^{18}F -Fluormethylcholin nur 12,5% waren. Auch bei Patienten mit einem PSA zwischen 0,5 und 2ng/ml oder > 2ng/ml ist die Detektionsrate etwa um 30% angestiegen (Morigi, Stricker et al. 2015).

5.4 Limitationen der Studie

Die oben genannte Studie weist allerdings neben den neuen Erkenntnissen einige Einschränkungen auf, die hier ebenfalls diskutiert werden sollen.

Aufgrund der zeitlichen Abfolge der zwei Untersuchungen, das ^{11}C -Cholin PET/MR Protokoll im Anschluss an das zuvor durchgeführte ^{11}C -Cholin PET/CT Protokoll laufen zu lassen, könnte potentiell die diagnostische Aussagekraft bzw. Qualität der ^{11}C -Cholin PET/MR beeinflusst worden sein. Da der Tracer, ^{11}C -Cholin, nur zu Beginn beider Untersuchungen gespritzt wurde, lag durch einen höheren Zerfall eine geringere Menge zum Zeitpunkt der PET/MR-Untersuchung vor. Somit kann eine reduzierte Count-Rate vorgelegen haben, welche zu einer schlechteren Bildqualität und

dadurch zu einer Einschränkung in der Beurteilung geführt hat. Letztlich könnte dies ein Grund für das etwas geringere Detektionspotential der ^{11}C -Cholin PET/MR gegenüber der ^{11}C -Cholin PET/CT für Lymphknoten- und Knochenmetastasen sein.

Allerdings wurde in zahlreichen ähnlichen Studien, die sich ebenfalls mit dem Vergleich von PET/MR und PET/CT bezüglich der Diagnostik von Prostatakarzinomen bzw. Rezidiven beschäftigt haben, und unabhängig von dem jeweiligen verwendeten Tracer, die gleiche Reihenfolge der Untersuchungen entsprechend unserer Studie eingehalten (Souvatzoglou, Eiber et al. 2013, Wiesmuller, Quick et al. 2013, Afshar-Oromieh, Haberkorn et al. 2014). Im Mittel lag bei uns die Zeit zwischen der Injektion des Tracers und dem PET/CT bei 5 Minuten, während es zum PET/MR 49 Minuten waren. Dies entspricht annähernd den Daten der Studie von Souvatzoglou et al. (PET/CT 5 Minuten p. i., PET/MR 52 Minuten p. i.), der zudem auch den gleichen Tracer verwendet hat, wohingegen die beiden anderen Studien im Durchschnitt deutlich längere Abstände von ca. 1 Stunde zum PET/CT und von ca. 3 Stunden zum PET/MR aufwiesen. Die Durchführung dieses Ansatzes scheint daher durchaus überzeugend und zielführend.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist, dass die Patienten der Studie alle eine unterschiedliche Ausgangssituation haben. Der Großteil von Ihnen hatte als Primärtherapie eine RPE, während einige einer Strahlentherapie unterzogen wurden. Des Weiteren variieren, abhängig vom jeweiligen Patienten, der Gleason-Score von 5 bis 8, das Alter, ihre Komorbiditäten sowie ihre ethnische Herkunft. Dies kann unter Umständen zu einer Beeinflussung der diagnostischen Beurteilbarkeit führen, was in dem Fall jedoch sowohl die Daten der ^{11}C -Cholin PET/MR-Untersuchung als auch die Daten der ^{11}C -Cholin PET/CT-Untersuchung betrifft und unabhängig davon in anderen Studien genauso gehandhabt wird.

Die endgültige Zuordnung der diagnostisch auffälligen Läsion als maligne oder benigne wurde mittels der Zusammenschau der Befunde und dem weiteren bildgebenden Krankheitsverlauf, insbesondere durch nachfolgende PET/CT-Untersuchungen, vorgenommen.

Die visuell auffälligen Läsionen wurden zumeist keiner histopathologischen Bestätigung unterzogen, da die Rezidivpatienten zum Zeitpunkt der Untersuchung im Rahmen ihres Krankheitsverlaufes einer Hormon- oder Strahlentherapie unterstanden und ein unnötiger zusätzlicher operativer Eingriff allein zum Zwecke dieser Studie ethisch nicht vertretbar gewesen wäre.

Abgesehen davon findet in diversen anderen Studien ebenso ein vergleichbares Verfahren aus visueller Beurteilung und Zusammenschau der vorliegenden Befunde, ohne zusätzliche histopathologische Überprüfung der Ergebnisse, praktische Anwendung (Souvatzoglou, Eiber et al. 2013).

6 Zusammenfassung und Ausblick

Die PET/CT wird schon seit längerem in der Diagnostik eingesetzt. Allerdings ist die Computertomographie für die Beurteilung von Weichteilgewebe, somit auch des Prostatakarzinomrezidivs, prinzipiell von geringerer Bedeutung, da sie in ihrer Urteilskraft eingeschränkt ist.

Aus diesem Grund erhofft man sich aus der Neuentwicklung, der Fusion von PET und MRT, welches eine gute Weichteilbeurteilung ermöglicht, einen Vorteil in der Diagnostik von beispielsweise Erkrankungen des Gehirns, des Hals- und Nackenbereiches oder des Beckens einschließlich der Prostata.

Da es eine hohe Anzahl betroffener Patienten gibt, soll diese Studie die technische Machbarkeit eines PET/MR-Protokolls für die Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms im klinischen Alltag, die Strahlenbelastung im Vergleich zum bereits einsetzbaren PET/CT und die diagnostische Aussagekraft der Befundergebnisse begutachten. In der Arbeit wurde die technische Machbarkeit einer ^{11}C -Cholin PET/MR anhand der Untersuchung von 75 Patienten, welche sich zum Zeitpunkt der Untersuchung nach vorheriger Primärtherapie des Prostatakarzinoms in der Rezidivsituation befanden, bezüglich der Messdauer sowie der Strahlenbelastung beurteilt.

Zusätzlich zur technischen Machbarkeit war es Ziel der Studie, die Befundergebnisse mittels einer visuellen Einteilung der Läsion in eine Skala von 1 bis 5, von maligne bis benigne, zu untersuchen. Die Resultate der Analyse der ^{11}C -Cholin PET/MR-Untersuchung wurden anschließend mit denen der ^{11}C -Cholin PET/CT im direkten Vergleich bezüglich der Detektion eines Rezidivs abhängig von der Lokalisation, Lokalrezidiv bzw. Lymphknoten- oder Knochenmetastasen, ausgewertet. Dies ermöglichte eine Schlussfolgerung hinsichtlich der diagnostischen Aussagekraft der zwei verschiedenen bildgebenden Methoden in Bezug auf die Detektion eines Prostatakarzinomrezidivs.

Die ^{11}C -Cholin PET/MR weist gegenüber der ^{11}C -Cholin PET/CT in der Diagnostik von Lokalrezidiven einen Vorteil auf. Allerdings ist sie in der Detektion von Lymphknoten- und insbesondere von Knochenmetastasen der ^{11}C -Cholin PET/CT dezent unterlegen. Insgesamt wurde eine gute Bildqualität in der ^{11}C -Cholin PET/MR erreicht.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass das oben vorgestellte ^{11}C -Cholin PET/MR-Protokoll für die Diagnostik von Prostatakarzinomrezidiven von den Patien-

ten gut toleriert wurde. Des Weiteren konnte die technische Machbarkeit des Protokolls im klinischen Alltag belegt werden.

Mit einer mittleren Gesamtmessdauer von 50,4 Minuten \pm 7,9 Minuten für die ^{11}C -Cholin PET/MR-Untersuchung stimmen die Resultate annähernd mit weiteren in der Literatur gefundenen Daten überein. Der zeitliche Rahmen übersteigt dabei den der ^{11}C -Cholin PET/CT-Untersuchung mit einer mittleren Messdauer von 18,4 Minuten \pm 0,7 Minuten um ca. 32 Minuten, stellt für die Patienten jedoch keine Einschränkung der Toleranz dar.

Außerdem kann die ^{11}C -Cholin PET/MR-Untersuchung mit einer Reduzierung der Strahlenbelastung im Mittel um bis zu 79,7% gegenüber der durch die ^{11}C -Cholin PET/CT punkten. Die enorme Senkung der Strahlendosis ist ein entscheidender Faktor für den Einsatz des neuen Gerätes und stellt gerade für die betroffenen Patienten im Falle mehrerer Untersuchungen einen erheblichen Vorteil dar.

Somit verspricht die Anwendung der PET/MR obgleich der etwas längeren Messdauer, aber demgegenüber mit einer beträchtlichen Strahlendosiseinsparung, insgesamt eine gute Option zu sein, die technisch und klinisch gut durchführbar ist.

Es gilt trotz der positiven Resultate weitere prospektive Studien bezüglich des Einsatzes und des Vorteils der PET/MR durchzuführen, um Antworten auf einige weiterhin offene Fragen finden zu können. Eine histopathologische Untersuchung und Einteilung der in der Bildgebung auffälligen Areale und somit Überprüfung der bereits visuell klassifizierten Läsionen wäre dabei unter anderem eine hilfreiche Möglichkeit.

Zusätzlich sollte über den Einsatz von anderen prostataspezifischen Tracern wie beispielsweise dem ^{68}Ga -PSMA nachgedacht werden und ihr klinischer und technischer Nutzen für die Prostatakarzinom- sowie für die Rezidivdiagnostik abgeklärt werden.

Durch den Einsatz von Cholin-Derivaten kann eine gute Erkennungsrate bei hohen PSA-Werten im Rezidiv erreicht werden. Es herrscht jedoch eine eingeschränkte Sensitivität gerade für die Primärdiagnostik sowie für das frühe Rezidiv. Aus diesem Grund verspricht man sich durch die Verwendung von PSMA-Liganden als Tracer einen Fortschritt. Das prostataspezifische Membranantigen ist ein Zelloberflächenprotein, welches besonders beim Prostatakarzinom gebildet wird und dadurch ein sehr vielversprechendes Ziel für die spezifische Bildgebung darstellt.

Als PSMA-Ligand hat sich in aktuellen Studien zumeist das ^{68}Ga -PSMA bewährt. Dieses wurde ebenfalls von Afshar-Oromieh et al. in seiner Vergleichsstudie der PET/CT mit ^{18}F -Cholin und ^{68}Ga -PSMA für das Restaging des Prostatakarzinoms

verwendet. Besonders bei niedrigen PSA-Werten konnte durch das ^{68}Ga -PSMA eine kontrastreichere präzisere Darstellung erreicht werden. Weiterhin wurden Leber- und Knochenfiliae aufgrund eines geringeren Hintergrundsignals sensitiver detektiert (Afshar-Oromieh, Zechmann et al. 2014).

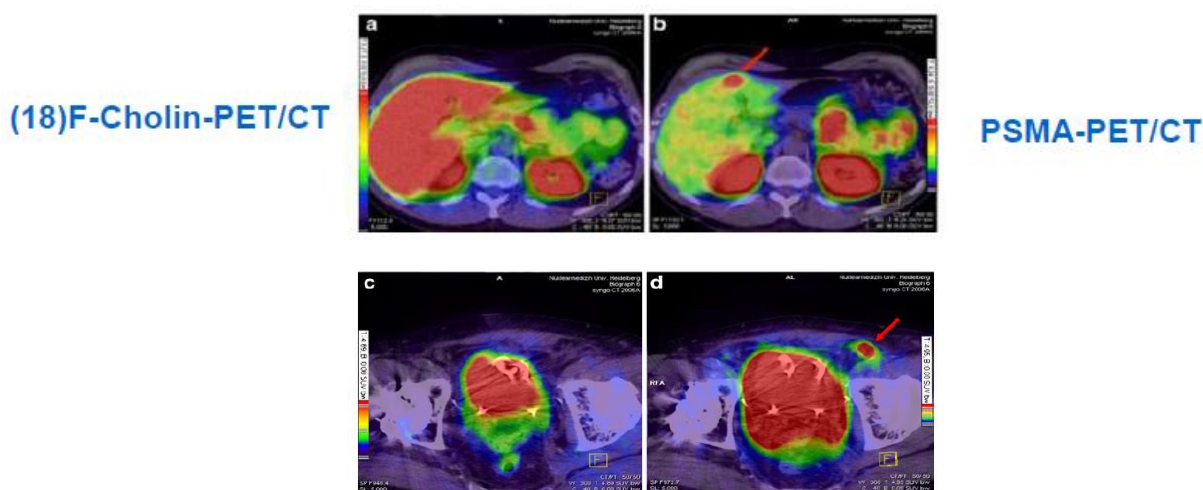


Bild 10: Leberfiliae (a,b) und pathologischer Lymphknoten (c,d) in der ^{18}F -Cholin PET/CT (a,c) und der PSMA-PET/CT (b,d) (Afshar-Oromieh, Zechmann et al. 2014)

In einer weiteren Studie verglichen Afshar-Oromieh et al. ^{68}Ga -PSMA PET/CT und PET/MR für die Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms. Es zeigte sich, dass die Diagnostik mittels ^{68}Ga -PSMA PET/MR subjektiv leichter fiel und eine bessere Detektion ermöglichte. 4 unklare Läsionen in der ^{68}Ga -PSMA PET/CT konnten durch die Verwendung der PET/MR als Prostatakarzinommetastasen festgelegt werden (Afshar-Oromieh, Haberkorn et al. 2014).

Anhand dieser ersten Studien stellt sich heraus, dass der Einsatz eines neuen Tracers zur Rezidivdiagnostik beim Prostatakarzinom technisch machbar ist, von den Patienten gut toleriert wird und erste vielversprechende Resultate liefert. Durch den Einsatz des ^{68}Ga -PSMAs ist folglich mit einem Zugewinn an diagnostischen Informationen zu rechnen.

Dies wird durch die Aktualisierung der Prostatakarzinomleitlinie im Dezember 2016 unterstrichen, welche zur Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms erstmals das PSMA-PET/CT empfiehlt. In verschiedenen Studien konnte eine höhere Läsionsdetektionsrate bei Verwendung von PSMA-Liganden erreicht werden, was den Grundstein für diese neue Empfehlung gelegt hat (Leitlinienprogramm-Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft 2016)).

Im Ergebnis ist festzustellen, dass die PET/MR ein Untersuchungsverfahren mit vielfältigen diagnostischen Möglichkeiten bietet und durch die geringe Strahlenbelastung einen großen Vorteil gegenüber der PET/CT aufweist.

Gerade in der Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms zeigt sie bei der Detektion von Lokalrezidiven einen entscheidenden Vorteil. Für Lymphknoten- und Knochenmetastasen könnte die Verwendung von spezifischeren Tracern (wie beispielsweise dem PSMA) zu erfolgreichen Ergebnissen führen; dieses sollte in weiteren Studien getestet werden.

Das Weiterentwicklungspotential der PET/MR ist bei Weitem noch nicht ausgeschöpft und bietet viel Raum für künftige Forschung.

7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1 (S.9) Häufigste Tumorlokalisationen in Prozent an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2010 (Deutsches Krebsforschungszentrum in der Helmholtz-Gemeinschaft, http://www.dkfz.de/de/krebsatlas/gesamt/mort_5.html)

Abb. 2 (S.11) Die fünf häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland für Männer (Deutsches Krebsforschungszentrum in der Helmholtz-Gemeinschaft, http://www.dkfz.de/de/krebsatlas/gesamt/mort_6.html)

Abb. 3 (S.45) Schematische Darstellung des ^{11}C -Cholin PET/CT-Untersuchungsprotokolls (Selbst erstellt Berger 2016)

Abb. 4 (S.47) Schematische Darstellung des ^{11}C -Cholin PET/MR-Untersuchungsprotokolls (Souvatzoglou, Eiber et al. 2013)

Abb. 5 (S.57) Von uns erstellte ROC Kurve für das Lokalrezidiv

Abb. 6 (S.60) Von uns erstellte ROC Kurve für Lymphknotenmetastasen

Abb. 7 (S.62) Von uns erstellte ROC Kurve für Knochenmetastasen

Abb. 8 (S.64) PET/MR-Untersuchungsprotokoll (Martinez-Moller, Eiber et al. 2012)

Abb. 9 (S.64) PET/MR-Untersuchungsprotokoll (Souvatzoglou, Eiber et al. 2013)

Abb. 10 (S.74) Leberfiliae (a,b) und pathologischer Lymphknoten (c,d) in der ^{18}F -Cholin PET/CT (a,c) und der PSMA-PET/CT (b,d) (Afshar-Oromieh, Zechmann et al. 2014)

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 (S.55) Von uns erstellte Tabelle zur Detektionsgenauigkeit für Lokalrezidive durch ^{11}C -Cholin PET/CT vs. PET/MR für alle Patienten und sortiert nach PSA-Wert

Tab. 2 (S.56) Von uns ermittelte Inter- und Intrarater Reliabilität für ^{11}C -Cholin PET/CT und PET/MR beim Lokalrezidiv

Tab.3 (S.56) Von uns ermittelte p-Werte für den Vergleich der AUC zwischen ^{11}C -Cholin PET/CT und PET/MR beim Lokalrezidiv

Tab. 4 (S.57) Vergleich der diagnostischen Leistung durch ROC-Analyse

Tab. 5 (S.58) Von uns erstellte Tabelle zur Detektionsgenauigkeit für Lymphknotenmetastasen durch ^{11}C -Cholin PET/CT vs. PET/MR für alle Patienten und sortiert nach PSA-Wert

Tab. 6 (S.59) Von uns ermittelte p-Werte für den Vergleich der AUC zwischen ^{11}C -Cholin PET/CT und PET/MR bei Lymphknotenmetastasen

Tab.7 (S.59) Von uns ermittelte Inter- und Intrarater Reliabilität für ^{11}C -Cholin PET/CT und PET/MR bei Lymphknotenmetastasen

Tab. 8 (S.61) Von uns erstellte Tabelle zur Detektionsgenauigkeit von Knochenmetastasen durch ^{11}C -Cholin PET/CT vs. PET/MR für alle Patienten und sortiert nach PSA-Wert

Tab. 9 (S.61) Von uns ermittelte p-Werte für den Vergleich der AUC zwischen ^{11}C -Cholin PET/CT und PET/MR bei Knochenmetastasen

Tab.10 (S.62) Von uns ermittelte Inter- und Intrarater Reliabilität für ^{11}C -Cholin PET/CT und PET/MR bei Knochenmetastasen

8 Quellenverzeichnis

Abuzallouf, S., Dayes, I. und Lukka, H. (2004). "Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature." J Urol **171**(6 Pt 1): 2122-2127.

Afshar-Oromieh, A., Haberkorn, U., Schlemmer, H. P., Fenchel, M., Eder, M., Eisenhut, M., Hadaschik, B. A., Kopp-Schneider, A. und Rothke, M. (2014). "Comparison of PET/CT and PET/MRI hybrid systems using a ⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand for the diagnosis of recurrent prostate cancer: initial experience." Eur J Nucl Med Mol Imaging **41**(5): 887-897.

Afshar-Oromieh, A., Zechmann, C. M., Malcher, A., Eder, M., Eisenhut, M., Linhart, H. G., Holland-Letz, T., Hadaschik, B. A., Giesel, F. L., Debus, J. und Haberkorn, U. (2014). "Comparison of PET imaging with a (⁶⁸Ga)-labelled PSMA ligand and (¹⁸F)-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer." Eur J Nucl Med Mol Imaging **41**(1): 11-20.

Akduman, E. I., Momtahan, A. J., Balci, N. C., Mahajann, N., Havlioglu, N. und Wolverson, M. K. (2008). "Comparison between malignant and benign abdominal lymph nodes on diffusion-weighted imaging." Acad Radiol **15**(5): 641-646.

Akin, O., Gultekin, D. H., Vargas, H. A., Zheng, J., Moskowitz, C., Pei, X., Sperling, D., Schwartz, L. H., Hricak, H. und Zelefsky, M. J. (2011). "Incremental value of diffusion weighted and dynamic contrast enhanced MRI in the detection of locally recurrent prostate cancer after radiation treatment: preliminary results." Eur Radiol **21**(9): 1970-1978.

Arnold, M., Karim-Kos, H. E., Coebergh, J. W., Byrnes, G., Antilla, A., Ferlay, J., Renehan, A. G., Forman, D. und Soerjomataram, I. (2013). "Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory." Eur J Cancer.

Ayyathurai, R., Mahapatra, R., Rajasundaram, R., Srinivasan, V., Archard, N. P. und Toussi, H. (2006). "A study on staging bone scans in newly diagnosed prostate cancer." Urol Int **76**(3): 209-212.

Bastian, P. J., Carter, B. H., Bjartell, A., Seitz, M., Stanislaus, P., Montorsi, F., Stief, C. G. und Schroder, F. (2009). "Insignificant prostate cancer and active surveillance: from definition to clinical implications." Eur Urol **55**(6): 1321-1330.

Becker, N. und Holzmeier, S. (2010). "Die fünf häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland für Männer." https://www.dkfz.de/de/krebsatlas/gesamt/mort_6.html Stand 08.01.2017.

Becker, N. und Holzmeier, S. (2010). "Prozentualer Anteil der häufigsten Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2010 nach Geschlecht", http://www.dkfz.de/de/krebsatlas/gesamt/mort_5.html Stand 08.01.2017.

Beer, A. J., Eiber, M., Souvatzoglou, M., Holzapfel, K., Ganter, C., Weirich, G., Maurer, T., Kubler, H., Wester, H. J., Gaa, J. und Krause, B. J. (2011). "Restricted water diffusibility as measured by diffusion-weighted MR imaging and choline uptake in (11)C-choline PET/CT are correlated in pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer." Mol Imaging Biol **13**(2): 352-361.

Beheshti, M., Vali, R., Waldenberger, P., Fitz, F., Nader, M., Loidl, W., Broinger, G., Stoiber, F., Foglman, I. und Langsteger, W. (2008). "Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by 18F fluorocholine and 18F fluoride PET-CT: a comparative study." Eur J Nucl Med Mol Imaging **35**(10): 1766-1774.

Beresford, M. J., Gillatt, D., Benson, R. J. und Ajithkumar, T. (2010). "A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical recurrence." Clin Oncol (R Coll Radiol) **22**(1): 46-55.

Bianco, F. J., Jr., Scardino, P. T., Stephenson, A. J., Diblasio, C. J., Fearn, P. A. und Eastham, J. A. (2005). "Long-term oncologic results of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy." Int J Radiat Oncol Biol Phys **62**(2): 448-453.

Bill-Axelsson, A., Holmberg, L., Filen, F., Ruutu, M., Garmo, H., Busch, C., Nordling, S., Haggman, M., Andersson, S. O., Bratell, S., Spangberg, A., Palmgren, J., Adami, H. O., Johansson, J. E. und Scandinavian Prostate Cancer Group Study, N. (2008). "Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial." J Natl Cancer Inst **100**(16): 1144-1154.

Bill-Axelsson, A., Holmberg, L., Ruutu, M., Garmo, H., Stark, J. R., Busch, C., Nordling, S., Haggman, M., Andersson, S. O., Bratell, S., Spangberg, A., Palmgren, J., Steineck, G., Adami, H. O., Johansson, J. E. und Investigators, S.-. (2011). "Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer." N Engl J Med **364**(18): 1708-1717.

Briganti, A., Chun, F. K., Salonia, A., Gallina, A., Farina, E., Da Pozzo, L. F., Rigatti, P., Montorsi, F. und Karakiewicz, P. I. (2006). "Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer." BJU Int **98**(4): 788-793.

Brogsitter, C., Zophel, K. und Kotzerke, J. (2013). "18F-Choline, 11C-choline and 11C-acetate PET/CT: comparative analysis for imaging prostate cancer patients." Eur J Nucl Med Mol Imaging **40 Suppl 1**: S18-27.

Burger, C., Goerres, G., Schoenes, S., Buck, A., Lonn, A. H. und Von Schulthess, G. K. (2002). "PET attenuation coefficients from CT images: experimental evaluation of the transformation of CT into PET 511-keV attenuation coefficients." Eur J Nucl Med Mol Imaging **29**(7): 922-927.

Cam, K., Yucel, S., Turkeri, L. und Akdas, A. (2002). "Accuracy of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: histopathological correlation to matched prostatectomy specimens." Int J Urol **9**(5): 257-260.

Carter, H. B., Pearson, J. D., Metter, E. J., Brant, L. J., Chan, D. W., Andres, R., Fozard, J. L. und Walsh, P. C. (1992). "Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease." JAMA **267**(16): 2215-2220.

Castellucci, P., Fuccio, C., Nanni, C., Santi, I., Rizzello, A., Lodi, F., Franceschelli, A., Martorana, G., Manferrari, F. und Fanti, S. (2009). "Influence of trigger PSA and PSA kinetics on 11C-Choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy." J Nucl Med **50**(9): 1394-1400.

Catalona, W. J., Richie, J. P., Ahmann, F. R., Hudson, M. A., Scardino, P. T., Flanigan, R. C., deKernion, J. B., Ratliff, T. L., Kavoussi, L. R., Dalkin, B. L. und et al. (1994). "Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men." J Urol **151**(5): 1283-1290.

Catalona, W. J. und Smith, D. S. (1994). "5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer." J Urol **152**(5 Pt 2): 1837-1842.

Cimitan, M., Evangelista, L., Hodolic, M., Mariani, G., Baseric, T., Bodanza, V., Saladini, G., Volterrani, D., Cervino, A. R., Gregianin, M., Puccini, G., Guidoccio, F., Fettich, J. und Borsatti, E. (2015). "Gleason Score at Diagnosis Predicts the Rate of Detection of 18F-Choline PET/CT Performed When Biochemical Evidence Indicates Recurrence of Prostate Cancer: Experience with 1,000 Patients." J Nucl Med **56**(2): 209-215.

Cirillo, S., Petracchini, M., Scotti, L., Gallo, T., Macera, A., Bona, M. C., Ortega, C., Gabriele, P. und Regge, D. (2009). "Endorectal magnetic resonance imaging at 1.5 Tesla to assess local recurrence following radical prostatectomy using T2-weighted and contrast-enhanced imaging." Eur Radiol **19**(3): 761-769.

D'Amico, A. V., Chen, M. H., Renshaw, A. A., Loffredo, M. und Kantoff, P. W. (2008). "Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial." JAMA **299**(3): 289-295.

D'Amico, A. V., Manola, J., Loffredo, M., Renshaw, A. A., DellaCroce, A. und Kantoff, P. W. (2004). "6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial." JAMA **292**(7): 821-827.

de Jong, I. J., Pruijm, J., Elsinga, P. H., Vaalburg, W. und Mensink, H. J. (2003). "11C-choline positron emission tomography for the evaluation after treatment of localized prostate cancer." Eur Urol **44**(1): 32-38; discussion 38-39.

Dearnaley, D. P., Khoo, V. S., Norman, A. R., Meyer, L., Nahum, A., Tait, D., Yarnold, J. und Horwich, A. (1999). "Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial." Lancet **353**(9149): 267-272.

Denham, J. W., Steigler, A., Lamb, D. S., Joseph, D., Turner, S., Matthews, J., Atkinson, C., North, J., Christie, D., Spry, N. A., Tai, K. H., Wynne, C. und D'Este, C. (2011). "Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial." Lancet Oncol **12**(5): 451-459.

Donati, O. F., Jung, S. I., Vargas, H. A., Gultekin, D. H., Zheng, J., Moskowitz, C. S., Hricak, H., Zelefsky, M. J. und Akin, O. (2013). "Multiparametric prostate MR imaging with T2-weighted, diffusion-weighted, and dynamic contrast-enhanced sequences: are all pulse sequences necessary to detect locally recurrent prostate cancer after radiation therapy?" Radiology **268**(2): 440-450.

Eastham, J. A., Riedel, E., Scardino, P. T., Shike, M., Fleisher, M., Schatzkin, A., Lanza, E., Latkany, L., Begg, C. B. und Polyp Prevention Trial Study, G. (2003). "Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations." JAMA **289**(20): 2695-2700.

Eiber, M., Holzapfel, K., Ganter, C., Epple, K., Metz, S., Geinitz, H., Kubler, H., Gaa, J., Rummeny, E. J. und Beer, A. J. (2011). "Whole-body MRI including diffusion-weighted imaging (DWI) for patients with recurring prostate cancer: technical feasibility and assessment of lesion conspicuity in DWI." J Magn Reson Imaging **33**(5): 1160-1170.

Eiber, M., Souvatzoglou, M., Geinitz, H., Rummeny, E., Schwaiger, M. und Beer, A. (2012). First clinical experience in restaging of patients with recurrent prostate cancer by 11C-Choline-PET/MR: comparison with 11C-Choline-PET/CT. EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE AND MOLECULAR IMAGING, SPRINGER 233 SPRING ST, NEW YORK, NY 10013 USA.

Eichler, K., Hempel, S., Wilby, J., Myers, L., Bachmann, L. M. und Kleijnen, J. (2006). "Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review." J Urol **175**(5): 1605-1612.

Emonds, K. M., Swinnen, J. V., Lerut, E., Koole, M., Mortelmans, L. und Mottaghy, F. M. (2013). "Evaluation of androgen-induced effects on the uptake of [18F]FDG, [11C]choline and [11C]acetate in an androgen-sensitive and androgen-independent prostate cancer xenograft model." EJNMMI Res **3**(1): 31.

Epstein, J. I., Allsbrook, W. C., Jr., Amin, M. B., Egevad, L. L. und Committee, I. G. (2005). "The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma." Am J Surg Pathol **29**(9): 1228-1242.

Eschmann, S. M., Pfannenberger, A. C., Rieger, A., Aschoff, P., Müller, M., Paulsen, F., Anastasiadis, A., Claussen, C. D., Bares, R. und Schlemmer, H. P. (2007). "Comparison of 11C-choline-PET/CT and whole body-MRI for staging of prostate cancer." Nuklearmedizin **46**(5): 161-168; quiz N147-168.

Fowler, J. E., Jr., Brooks, J., Pandey, P. und Seaver, L. E. (1995). "Variable histology of anastomotic biopsies with detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy." J Urol **153**(3 Pt 2): 1011-1014.

Freedland, S. J., Humphreys, E. B., Mangold, L. A., Eisenberger, M., Dorey, F. J., Walsh, P. C. und Partin, A. W. (2005). "Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy." JAMA **294**(4): 433-439.

Freedland, S. J., Sutter, M. E., Dorey, F. und Aronson, W. J. (2003). "Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen." Urology **61**(2): 365-369.

Fuccio, C., Castellucci, P., Schiavina, R., Guidalotti, P. L., Gavaruzzi, G., Montini, G. C., Nanni, C., Marzola, M. C., Rubello, D. und Fanti, S. (2012). "Role of 11C-choline PET/CT in the re-staging of prostate cancer patients with biochemical relapse and negative results at bone scintigraphy." Eur J Radiol **81**(8): e893-896.

Fuccio, C., Castellucci, P., Schiavina, R., Santi, I., Allegri, V., Pettinato, V., Boschi, S., Martorana, G., Al-Nahhas, A., Rubello, D. und Fanti, S. (2010). "Role of 11C-choline PET/CT in the restaging of prostate cancer patients showing a single lesion on bone scintigraphy." Ann Nucl Med **24**(6): 485-492.

Galalae, R. M., Kovacs, G., Schultze, J., Loch, T., Rzehak, P., Wilhelm, R., Bertermann, H., Buschbeck, B., Kohr, P. und Kimmig, B. (2002). "Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **52**(1): 81-90.

Galalae, R. M., Martinez, A., Mate, T., Mitchell, C., Edmundson, G., Nuernberg, N., Eulau, S., Gustafson, G., Gribble, M. und Kovacs, G. (2004). "Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer." Int J Radiat Oncol Biol Phys **58**(4): 1048-1055.

Gayet, M., van der Aa, A., Beerlage, H. P., Schrier, B. P., Mulders, P. F. und Wijkstra, H. (2016). "The value of magnetic resonance imaging and ultrasonography (MRI/US)-fusion biopsy platforms in prostate cancer detection: a systematic review." BJU Int **117**(3): 392-400.

Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e.V., Zentrum für Krebsregisterdaten und Robert-Koch-Institut. (2011/2012, 12/2015). "Krebs in Deutschland
Prostata."

http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c61_prostata.pdf?__blob=publicationFile Stand 08.01.2017.

Giannarini, G., Nguyen, D. P., Thalmann, G. N. und Thoeny, H. C. (2012). "Diffusion-weighted magnetic resonance imaging detects local recurrence after radical prostatectomy: initial experience." Eur Urol **61**(3): 616-620.

Giovacchini, G., Picchio, M., Briganti, A., Cozzarini, C., Scattoni, V., Salonia, A., Landoni, C., Gianolli, L., Di Muzio, N., Rigatti, P., Montorsi, F. und Messa, C. (2010). "[11C]choline positron emission tomography/computerized tomography to restage prostate cancer cases with biochemical failure after radical prostatectomy and no disease evidence on conventional imaging." J Urol **184**(3): 938-943.

Gronberg, H. (2003). "Prostate cancer epidemiology." Lancet **361**(9360): 859-864.

Hara, T. (2002). "11C-choline and 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose in tumor imaging with positron emission tomography." Mol Imaging Biol **4**(4): 267-273.

Hara, T., Kosaka, N., Shinoura, N. und Kondo, T. (1997). "PET imaging of brain tumor with [methyl-11C]choline." J Nucl Med **38**(6): 842-847.

Harisinghani, M. G., Barentsz, J., Hahn, P. F., Deserno, W. M., Tabatabaei, S., van de Kaa, C. H., de la Rosette, J. und Weissleder, R. (2003). "Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer." N Engl J Med **348**(25): 2491-2499.

Heidenreich, A., Bastian, P. J., Bellmunt, J., Bolla, M., Joniau, S., van der Kwast, T., Mason, M., Matveev, V., Wiegel, T., Zattoni, F., Mottet, N. und European Association of, U. (2014). "EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013." Eur Urol **65**(1): 124-137.

Heindel, W., Schober, O., Biermann, M., Beyer, F. und Buerke, B. (2007). PET-CT.

Heinisch, M., Dirisamer, A., Loidl, W., Stoiber, F., Gruy, B., Haim, S. und Langsteger, W. (2006). "Positron emission tomography/computed tomography with F-18-fluorocholine for restaging of prostate cancer patients: meaningful at PSA < 5 ng/ml?" Mol Imaging Biol **8**(1): 43-48.

Herlemann, A., Wenter, V., Kretschmer, A., Thierfelder, K. M., Bartenstein, P., Faber, C., Gildehaus, F. J., Stief, C. G., Gratzke, C. und Fendler, W. P. (2016). "68Ga-PSMA Positron Emission Tomography/Computed Tomography Provides Accurate Staging of Lymph Node Regions Prior to Lymph Node Dissection in Patients with Prostate Cancer." Eur Urol **70**(4): 553-557.

Hofer, C., Laubenbacher, C., Block, T., Breul, J., Hartung, R. und Schwaiger, M. (1999). "Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is useless for the detection of local recurrence after radical prostatectomy." Eur Urol **36**(1): 31-35.

Hofmann, M., Pichler, B., Scholkopf, B. und Beyer, T. (2009). "Towards quantitative PET/MRI: a review of MR-based attenuation correction techniques." Eur J Nucl Med Mol Imaging **36 Suppl 1**: S93-104.

Hovels, A. M., Heesakkers, R. A., Adang, E. M., Jager, G. J., Strum, S., Hoogeveen, Y. L., Severens, J. L. und Barentsz, J. O. (2008). "The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis." Clin Radiol **63**(4): 387-395.

Huda, W., Magill, D. und He, W. (2011). "CT effective dose per dose length product using ICRP 103 weighting factors." Med Phys **38**(3): 1261-1265.

Ilic, D., Neuberger, M. M., Djulbegovic, M. und Dahm, P. (2013). "Screening for prostate cancer." Cochrane Database Syst Rev **1**: CD004720.

Ishizuka, O., Tanabe, T., Nakayama, T., Kawakami, M., Kinebuchi, Y. und Nishizawa, O. (2005). "Prostate-specific antigen, Gleason sum and clinical T stage for predicting the need for radionuclide bone scan for prostate cancer patients in Japan." Int J Urol **12**(8): 728-732.

Joslyn, S. A. und Konety, B. R. (2006). "Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer." Urology **68**(1): 121-125.

Kane, C. J., Amling, C. L., Johnstone, P. A., Pak, N., Lance, R. S., Thrasher, J. B., Foley, J. P., Riffenburgh, R. H. und Moul, J. W. (2003). "Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy." Urology **61**(3): 607-611.

Kawachi, M. H., Bahnson, R. R., Barry, M., Busby, J. E., Carroll, P. R., Carter, H. B., Catalona, W. J., Cookson, M. S., Epstein, J. I., Etzioni, R. B., Giri, V. N., Hemstreet, G. P., 3rd, Howe, R. J., Lange, P. H., Lilja, H., Loughlin, K. R., Mohler, J., Moul, J., Nadler, R. B., Patterson, S. G., Presti, J. C., Stroup, A. M., Wake, R. und Wei, J. T. (2010). "NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer early detection." J Natl Compr Canc Netw **8**(2): 240-262.

Kim, C. K., Park, B. K. und Lee, H. M. (2009). "Prediction of locally recurrent prostate cancer after radiation therapy: incremental value of 3T diffusion-weighted MRI." J Magn Reson Imaging **29**(2): 391-397.

Kim, C. K., Park, B. K., Park, W. und Kim, S. S. (2010). "Prostate MR imaging at 3T using a phased-arrayed coil in predicting locally recurrent prostate cancer after radiation therapy: preliminary experience." Abdom Imaging **35**(2): 246-252.

Kinahan, P. E., Townsend, D. W., Beyer, T. und Sashin, D. (1998). "Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner." Med Phys **25**(10): 2046-2053.

Kitajima, K., Murphy, R. C., Nathan, M. A., Froemming, A. T., Hagen, C. E., Takahashi, N. und Kawashima, A. (2014). "Detection of recurrent prostate cancer

after radical prostatectomy: comparison of 11C-choline PET/CT with pelvic multiparametric MR imaging with endorectal coil." J Nucl Med **55**(2): 223-232.

Klotz, L. (2005). "Active surveillance for prostate cancer: for whom?" J Clin Oncol **23**(32): 8165-8169.

Klotz, L., Zhang, L., Lam, A., Nam, R., Mamedov, A. und Loblaw, A. (2010). "Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer." J Clin Oncol **28**(1): 126-131.

Kramer, S., Gorich, J., Gottfried, H. W., Riska, P., Aschoff, A. J., Rilinger, N., Brambs, H. J. und Sokiranski, R. (1997). "Sensitivity of computed tomography in detecting local recurrence of prostatic carcinoma following radical prostatectomy." Br J Radiol **70**(838): 995-999.

Krause, B. J., Souvatzoglou, M. und Treiber, U. (2013). "Imaging of prostate cancer with PET/CT and radioactively labeled choline derivatives." Urol Oncol **31**(4): 427-435.

Kuehl, H. und Antoch, G. (2005). "How much CT do we need for PET/CT? A radiologist's perspective." Nuklearmedizin **44 Suppl 1**: S24-31.

Labanaris, A. P., Engelhard, K., Zugor, V., Nutzler, R. und Kuhn, R. (2010). "Prostate cancer detection using an extended prostate biopsy schema in combination with additional targeted cores from suspicious images in conventional and functional endorectal magnetic resonance imaging of the prostate." Prostate Cancer Prostatic Dis **13**(1): 65-70.

Lawrentschuk, N. und Fleshner, N. (2009). "The role of magnetic resonance imaging in targeting prostate cancer in patients with previous negative biopsies and elevated prostate-specific antigen levels." BJU Int **103**(6): 730-733.

Lecouvet, F. E., El Mouedden, J., Collette, L., Coche, E., Danse, E., Jamar, F., Machiels, J. P., Vande Berg, B., Omoumi, P. und Tombal, B. (2012). "Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer?" Eur Urol **62**(1): 68-75.

Leitlinienprogramm-Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., AWMF). (2016, 12/2016). "Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms, Langversion 4.0." http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdowndloader/LL_Prostata_Langversion_4.0.pdf Stand 22.01.2017.

Liau, S. L., Pitroda, S. P., Eggener, S. E., Stadler, W. M., Pelizzari, C. A., Vannier, M. W. und Oto, A. (2013). "Evaluation of the prostate bed for local recurrence after radical prostatectomy using endorectal magnetic resonance imaging." Int J Radiat Oncol Biol Phys **85**(2): 378-384.

Loblaw, D. A., Mendelson, D. S., Talcott, J. A., Virgo, K. S., Somerfield, M. R., Ben-Josef, E., Middleton, R., Porterfield, H., Sharp, S. A., Smith, T. J., Taplin, M. E., Vogelzang, N. J., Wade, J. L., Jr., Bennett, C. L., Scher, H. I. und American Society of Clinical, O. (2004). "American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer." J Clin Oncol **22**(14): 2927-2941.

Loeb, S., Gonzalez, C. M., Roehl, K. A., Han, M., Antenor, J. A., Yap, R. L. und Catalona, W. J. (2006). "Pathological characteristics of prostate cancer detected through prostate specific antigen based screening." J Urol **175**(3 Pt 1): 902-906.

Martinez-Moller, A., Eiber, M., Nekolla, S. G., Souvatzoglou, M., Drzezga, A., Ziegler, S., Rummeny, E. J., Schwaiger, M. und Beer, A. J. (2012). "Workflow and scan protocol considerations for integrated whole-body PET/MRI in oncology." J Nucl Med **53**(9): 1415-1426.

Martorana, G., Schiavina, R., Corti, B., Farsad, M., Salizzoni, E., Brunocilla, E., Bertaccini, A., Manferrari, F., Castellucci, P., Fanti, S., Canini, R., Grigioni, W. F. und D'Errico Grigioni, A. (2006). "¹¹C-choline positron emission tomography/computerized tomography for tumor localization of primary prostate cancer in comparison with 12-core biopsy." J Urol **176**(3): 954-960; discussion 960.

Maurer, T., Eiber, M. und Krause, B. J. (2014). "[Molecular multimodal hybrid imaging in prostate and bladder cancer]." Urologe A **53**(4): 469-483.

Mitchell, C. R., Lowe, V. J., Rangel, L. J., Hung, J. C., Kwon, E. D. und Karnes, R. J. (2013). "Operational characteristics of (¹¹C)-choline positron emission tomography/computerized tomography for prostate cancer with biochemical recurrence after initial treatment." J Urol **189**(4): 1308-1313.

Morigi, J. J., Stricker, P. D., van Leeuwen, P. J., Tang, R., Ho, B., Nguyen, Q., Hruby, G., Fogarty, G., Jagavkar, R., Kneebone, A., Hickey, A., Fanti, S., Tarlinton, L. und Emmett, L. (2015). "Prospective Comparison of ¹⁸F-Fluoromethylcholine Versus ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT in Prostate Cancer Patients Who Have Rising PSA After Curative Treatment and Are Being Considered for Targeted Therapy." J Nucl Med **56**(8): 1185-1190.

Morris, D. E., Emami, B., Mauch, P. M., Konski, A. A., Tao, M. L., Ng, A. K., Klein, E. A., Mohideen, N., Hurwitz, M. D., Fraas, B. A., Roach, M., 3rd, Gore, E. M. und Tepper, J. E. (2005). "Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative." Int J Radiat Oncol Biol Phys **62**(1): 3-19.

Nair, B., Wilt, T., MacDonald, R. und Rutks, I. (2002). "Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer." Cochrane Database Syst Rev(1): CD003506.

Newcomer, L. M., Stanford, J. L., Blumenstein, B. A. und Brawer, M. K. (1997). "Temporal trends in rates of prostate cancer: declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994." J Urol **158**(4): 1427-1430.

Oyen, R. H., Van Poppel, H. P., Ameye, F. E., Van de Voorde, W. A., Baert, A. L. und Baert, L. V. (1994). "Lymph node staging of localized prostatic carcinoma with CT and CT-guided fine-needle aspiration biopsy: prospective study of 285 patients." Radiology **190**(2): 315-322.

Panebianco, V., Barchetti, F., Sciarra, A., Musio, D., Forte, V., Gentile, V., Tombolini, V. und Catalano, C. (2013). "Prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: the role of 3-T diffusion imaging in multi-parametric magnetic resonance imaging." Eur Radiol **23**(6): 1745-1752.

Petrylak, D. P., Tangen, C. M., Hussain, M. H., Lara, P. N., Jr., Jones, J. A., Taplin, M. E., Burch, P. A., Berry, D., Moinpour, C., Kohli, M., Benson, M. C., Small, E. J., Raghavan, D. und Crawford, E. D. (2004). "Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer." N Engl J Med **351**(15): 1513-1520.

Pfister, D., Porres, D., Heidenreich, A., Heidegger, I., Knuechel, R., Steib, F., Behrendt, F. F. und Verburg, F. A. (2016). "Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with (68)Ga-PSMA-HBED-CC than with (18)F-Fluoroethylcholine PET/CT." Eur J Nucl Med Mol Imaging **43**(8): 1410-1417.

Poulsen, M. H., Bouchelouche, K., Gerke, O., Petersen, H., Svolgaard, B., Marcussen, N., Svolgaard, N., Ogren, M., Vach, W., Hoilund-Carlsen, P. F., Geertsen, U. und Walter, S. (2010). "[18F]-fluorocholine positron-emission/computed tomography for lymph node staging of patients with prostate cancer: preliminary results of a prospective study." BJU Int **106**(5): 639-643; discussion 644.

Poulsen, M. H., Bouchelouche, K., Hoilund-Carlsen, P. F., Petersen, H., Gerke, O., Steffansen, S. I., Marcussen, N., Svolgaard, N., Vach, W., Geertsen, U. und Walter, S. (2012). "[18F]fluoromethylcholine (FCH) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) for lymph node staging of prostate cancer: a prospective study of 210 patients." BJU Int **110**(11): 1666-1671.

Pound, C. R., Partin, A. W., Eisenberger, M. A., Chan, D. W., Pearson, J. D. und Walsh, P. C. (1999). "Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy." JAMA **281**(17): 1591-1597.

Reiser, M., Kuhn, F.-P. und Debus, J. (2017). Duale Reihe Radiologie.

Rifkin, M. D. (1998). "Prostate cancer: the diagnostic dilemma and the place of imaging in detection and staging." World J Urol **16**(1): 76-80.

Roach, M., 3rd, Hanks, G., Thames, H., Jr., Schellhammer, P., Shipley, W. U., Sokol, G. H. und Sandler, H. (2006). "Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference." Int J Radiat Oncol Biol Phys **65**(4): 965-974.

Roscigno, M., Scattoni, V., Raber, M., Consonni, P., Montorsi, F., Pasta, A., Bertini, R., Colombo, R., Da Pozzo, L., Freschi, M. und Rigatti, P. (2002). "[Role of prostate fossa ultrasonography in the diagnosis of local recurrence after radical prostatectomy in case of PSA failure]." Arch Ital Urol Androl **74**(4): 304-308.

Rothke, M. C., Afshar-Oromieh, A. und Schlemmer, H. P. (2013). "[Potential of PET/MRI for diagnosis of prostate cancer]." Radiologe **53**(8): 676-681.

Sakr, W. A., Haas, G. P., Cassin, B. F., Pontes, J. E. und Crissman, J. D. (1993). "The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients." J Urol **150**(2 Pt 1): 379-385.

Scattoni, V., Picchio, M., Suardi, N., Messa, C., Freschi, M., Roscigno, M., Da Pozzo, L., Bocciardi, A., Rigatti, P. und Fazio, F. (2007). "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**(2): 423-429.

Schicha, H., Schober, O., Dietlein, M., Eschner, W., Kobe, C., Kopka, K., Neumaier, B., Riemann, B., Schmidt, M., Stegger, L. und Weckesser, M. (2013). Nuklearmedizin: Basiswissen und klinische Anwendung.

Schilling, D., Schlemmer, H. P., Wagner, P. H., Bottcher, P., Merseburger, A. S., Aschoff, P., Bares, R., Pfannenber, C., Ganswindt, U., Corvin, S. und Stenzl, A. (2008). "Histological verification of 11C-choline-positron emission/computed tomography-positive lymph nodes in patients with biochemical failure after treatment for localized prostate cancer." BJU Int **102**(4): 446-451.

Schmid, D. T., John, H., Zweifel, R., Cservenyak, T., Westera, G., Goerres, G. W., von Schulthess, G. K. und Hany, T. F. (2005). "Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: initial experience." Radiology **235**(2): 623-628.

Schmidt, G. P., Haug, A., Reiser, M. F. und Rist, C. (2010). "[Whole-body MRI and FDG-PET/CT imaging diagnostics in oncology]." Radiologe **50**(4): 329-338.

Schmidt, G. P., Reiser, M. F. und Baur-Melnyk, A. (2009). "Whole-body MRI for the staging and follow-up of patients with metastasis." Eur J Radiol **70**(3): 393-400.

Schoder, H. und Larson, S. M. (2004). "Positron emission tomography for prostate, bladder, and renal cancer." Semin Nucl Med **34**(4): 274-292.

Schroder, F. H. (2014). "Screening for prostate cancer: current status of ERSPC and screening-related issues." Recent Results Cancer Res **202**: 47-51.

Sciarra, A., Panebianco, V., Salciccia, S., Osimani, M., Lisi, D., Ciccariello, M., Passariello, R., Di Silverio, F. und Gentile, V. (2008). "Role of dynamic contrast-enhanced magnetic resonance (MR) imaging and proton MR spectroscopic imaging in the detection of local recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer." Eur Urol **54**(3): 589-600.

Sella, T., Schwartz, L. H., Swindle, P. W., Onyebuchi, C. N., Scardino, P. T., Scher, H. I. und Hricak, H. (2004). "Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR imaging." Radiology **231**(2): 379-385.

Silverman, J. M. und Krebs, T. L. (1997). "MR imaging evaluation with a transrectal surface coil of local recurrence of prostatic cancer in men who have undergone radical prostatectomy." AJR Am J Roentgenol **168**(2): 379-385.

Souvatoglou, M., Eiber, M., Martinez-Moeller, A., Furst, S., Holzapfel, K., Maurer, T., Ziegler, S., Nekolla, S., Schwaiger, M. und Beer, A. J. (2013). "PET/MR in prostate cancer: technical aspects and potential diagnostic value." Eur J Nucl Med Mol Imaging **40 Suppl 1**: S79-88.

Souvatoglou, M., Eiber, M., Takei, T., Furst, S., Maurer, T., Gaertner, F., Geinitz, H., Drzezga, A., Ziegler, S., Nekolla, S. G., Rummeny, E. J., Schwaiger, M. und Beer, A. J. (2013). "Comparison of integrated whole-body [11C]choline PET/MR with PET/CT in patients with prostate cancer." Eur J Nucl Med Mol Imaging **40**(10): 1486-1499.

Soyka, J. D., Muster, M. A., Schmid, D. T., Seifert, B., Schick, U., Miralbell, R., Jorcano, S., Zaugg, K., Seifert, H. H., Veit-Haibach, P., Strobel, K., Schaefer, N. G., Husarik, D. B. und Hany, T. F. (2012). "Clinical impact of 18F-choline PET/CT in patients with recurrent prostate cancer." Eur J Nucl Med Mol Imaging **39**(6): 936-943.

Statistisches Bundesamt, W. (2017, 19.01.2017). "Gesundheit Todesursachen in Deutschland." Stand 20.01.2017.

Tannock, I. F., de Wit, R., Berry, W. R., Horti, J., Pluzanska, A., Chi, K. N., Oudard, S., Theodore, C., James, N. D., Turesson, I., Rosenthal, M. A., Eisenberger, M. A. und Investigators, T. A. X. (2004). "Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer." N Engl J Med **351**(15): 1502-1512.

Tolvanen, T., Yli-Kerttula, T., Ujula, T., Autio, A., Lehtikainen, P., Minn, H. und Roivainen, A. (2010). "Biodistribution and radiation dosimetry of [(11)C]choline: a comparison between rat and human data." Eur J Nucl Med Mol Imaging **37**(5): 874-883.

Umbehre, M. H., Muntener, M., Hany, T., Sulser, T. und Bachmann, L. M. (2013). "The role of 11C-choline and 18F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and

PET/CT in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis." Eur Urol **64**(1): 106-117.

Valerio, M., Donaldson, I., Emberton, M., Ehdaie, B., Hadaschik, B. A., Marks, L. S., Mozer, P., Rastinehad, A. R. und Ahmed, H. U. (2015). "Detection of Clinically Significant Prostate Cancer Using Magnetic Resonance Imaging-Ultrasound Fusion Targeted Biopsy: A Systematic Review." Eur Urol **68**(1): 8-19.

Vees, H., Buchegger, F., Albrecht, S., Khan, H., Husarik, D., Zaidi, H., Soloviev, D., Hany, T. F. und Miralbell, R. (2007). "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." BJU Int **99**(6): 1415-1420.

Vickers, A. J., Ulmert, D., Sjoberg, D. D., Bennette, C. J., Bjork, T., Gerdtsen, A., Manjer, J., Nilsson, P. M., Dahlin, A., Bjartell, A., Scardino, P. T. und Lilja, H. (2013). "Strategy for detection of prostate cancer based on relation between prostate specific antigen at age 40-55 and long term risk of metastasis: case-control study." BMJ **346**: f2023.

Vogl, T. J., Reith, W. und Rummeny, E. J. (2011). Diagnostische und interventionelle Radiologie, Springer.

Voskoboynik, M., Staffurth, J., Malik, Z., Sweeney, C. und Chowdhury, S. (2014). "Charting a new course for prostate cancer' - currying favor for docetaxel in hormone-sensitive metastatic prostate cancer." Expert Rev Anticancer Ther **14**(11): 1253-1256.

Wang, L., Hricak, H., Kattan, M. W., Chen, H. N., Kuroiwa, K., Eisenberg, H. F. und Scardino, P. T. (2007). "Prediction of seminal vesicle invasion in prostate cancer: incremental value of adding endorectal MR imaging to the Kattan nomogram." Radiology **242**(1): 182-188.

Wang, L., Hricak, H., Kattan, M. W., Chen, H. N., Scardino, P. T. und Kuroiwa, K. (2006). "Prediction of organ-confined prostate cancer: incremental value of MR imaging and MR spectroscopic imaging to staging nomograms." Radiology **238**(2): 597-603.

Ward, J. F., Slezak, J. M., Blute, M. L., Bergstralh, E. J. und Zincke, H. (2005). "Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome." BJU Int **95**(6): 751-756.

Watanabe, H., Kanematsu, M., Kondo, H., Kako, N., Yamamoto, N., Yamada, T., Goshima, S., Hoshi, H. und Bae, K. T. (2010). "Preoperative detection of prostate cancer: a comparison with 11C-choline PET, 18F-fluorodeoxyglucose PET and MR imaging." J Magn Reson Imaging **31**(5): 1151-1156.

Wiegel, T., Lohm, G., Bottke, D., Hocht, S., Miller, K., Siegmann, A., Schostak, M., Neumann, K. und Hinkelbein, W. (2009). "Achieving an undetectable PSA after radiotherapy for biochemical progression after radical prostatectomy is an independent predictor of biochemical outcome--results of a retrospective study." Int J Radiat Oncol Biol Phys **73**(4): 1009-1016.

Wiesmuller, M., Quick, H. H., Navalpakkam, B., Lell, M. M., Uder, M., Ritt, P., Schmidt, D., Beck, M., Kuwert, T. und von Gall, C. C. (2013). "Comparison of lesion detection and quantitation of tracer uptake between PET from a simultaneously acquiring whole-body PET/MR hybrid scanner and PET from PET/CT." Eur J Nucl Med Mol Imaging **40**(1): 12-21.

Wundergem, M., van der Zant, F. M., van der Ploeg, T. und Knol, R. J. (2013). "A literature review of 18F-fluoride PET/CT and 18F-choline or 11C-choline PET/CT for detection of bone metastases in patients with prostate cancer." Nucl Med Commun **34**(10): 935-945.

Zietman, A. L., DeSilvio, M. L., Slater, J. D., Rossi, C. J., Jr., Miller, D. W., Adams, J. A. und Shipley, W. U. (2005). "Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial." JAMA **294**(10): 1233-1239.

Zincke, H., Oesterling, J. E., Blute, M. L., Bergstralh, E. J., Myers, R. P. und Barrett, D. M. (1994). "Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer." J Urol **152**(5 Pt 2): 1850-1857.

9 Danksagung

Zunächst gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Rummeny, dem Ärztlichen Direktor des Instituts für diagnostische und interventionelle Radiologie des Klinikums rechts der Isar, der mir die Möglichkeit gegeben hat, meine Dissertation in seiner Abteilung anzufertigen.

Meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. med. Matthias Eiber, danke ich für die fachkundige und stetige Unterstützung während meiner gesamten Dissertationszeit. Besonders möchte ich ihm für die Einarbeitung in meine Aufgaben, die statistische Expertise und der fachkundigen Korrektur meiner Arbeit danken, bei der er mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Weiterhin möchte ich meinen Dank der Nuklearmedizinischen Klinik im Klinikum rechts der Isar dafür aussprechen, dass ich zu jeder Zeit die Räumlichkeiten sowie die Computer zur Datenerhebung und Datenauswertung nutzen und auf den nuklearmedizinischen Patientenpool zugreifen durfte.

Mein ganz besonderer Dank gilt allen Studienpatienten, die für die Teilnahme an der Studie ihre kostbare Zeit zur Verfügung gestellt und anschließend ihre Daten zur weiteren Auswertung bereitgestellt haben. Ohne diese Mithilfe wäre meine Dissertation so nicht möglich gewesen.