

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Schwaiger)

Abhängigkeit der Sensitivität der [¹¹C]Cholin-PET/CT bezüglich der Primärdetektion des Prostatakarzinoms in der Prostata von der Tumorkonfiguration

Sarah Marie Schwarzenböck

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

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. B. J. Krause
2. Univ.-Prof. Dr. H.-J. P. Wester

Die Dissertation wurde am 10.06.2010 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 20.10.2010 angenommen.

1. Inhaltsverzeichnis

1. Inhaltsverzeichnis	02
2. Abkürzungsverzeichnis	03
3. Einleitung	07
3.1. Fragestellung	14
4. Grundlagen	15
4.1. Bildgebende Verfahren für das Prostatakarzinom	15
4.1.1. Computertomographie (CT)	15
4.1.2. Magnetresonanztomographie (MRT)	16
4.1.3. Magnetresonanztomographie (MRS)	17
4.1.4. Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT	20
4.1.4.1. Grundlagen der PET/CT-Bildgebung	20
4.1.4.2. PET-Radiopharmazeutika	26
5. Patienten, Material und Methoden	31
5.1. Patienten	31
5.2. Synthese von [¹¹ C]Cholin und [¹¹ C]Cholin-PET/CT-Protokolle	33
5.3. Datenauswertung	34
5.3.1. Bildanalyse	34
5.3.2. Histopathologische Datenauswertung	40
5.4. Statistische Analyse	45
6. Ergebnisse	45
6.1. Sensitivität der [¹¹ C]Cholin-PET/CT	46
6.2. Spezifität der [¹¹ C]Cholin-PET/CT	47
6.3. ROC-Analyse	48
7. Diskussion	50
7.1. Sensitivität der [¹¹ C]Cholin-PET/CT bzw. [¹⁸ F]FCH-PET/CT zum Nachweis des primären Prostatakarzinoms	50
7.1.1. Positiver Studiennachweis des primären Prostatakarzinoms	50
7.1.2. Kein Nachweis	53
7.2. Partialvolumeneffekt	57
7.3. Einfluss der Tumorkonfiguration auf die Sensitivität	58
7.4. Spezifität der [¹¹ C]Cholin-PET/CT bzw. [¹⁸ F]FCH-PET/CT	62
7.5. ROC-Analyse	71
7.6. Korrelation der [¹¹ C]Cholinaufnahme mit PSA-Wert, Gleason-Score und T-Stadium	73
8. Methodendiskussion	75
8.1. Überlagerung histologisches Präparat – Cholin-PET/CT-Daten	75
8.2. Patientenpopulation	76
8.3. Statistische Verfahren	77
9. Zusammenfassung	78
10. Literatur	80
11. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	93
12. Danksagung	95

2. Abkürzungsverzeichnis

AUC	Area under the ROC-curve
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
Bq	Becquerel
CH ₄	Methan
CH ₃ I	Methyljodid
CHO	Cholin
Ck	Cholinkinase
cm ³	Kubikzentimeter
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CT	Computertomographie
DHT	Dihydrotestosteron
DRU	Digitale rektale Untersuchung
ERK	Extracellular signal regulated kinase
EtOH	Ethanol
FBP	Gefilterte Rückprojektion
FCH	Fluorocholin
FDG	Fluordesoxyglucose
FDHT	Fluordihydrotestosteron
FEC	Fluorethylcholin
FMC	Fluormethylcholin

GEE	Allgemeines Schätzgleichungssystem
HE	Hämatoxylin-Eosin
He	Helium
HGPIN	Hochgradige prostatiche intraepitheliale Neoplasie
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie
H ₃ PO ⁴	Phosphorsäure
i. v.	Intravenös
keV	Kiloelektronenvolt
Ko	Kontrolle
kV	Kilovolt
K _i -Wert	Kinetische Konstante für den Influx
MAP	Mitogen activated kinase
mAs	Milliamperesekunde
MBq	Megabecquerel
MEK-Kinase	MAP/ERK-Kinase
MET	Methionin
mg	Milligramm
min ⁻¹	Pro Minute
ML	Maximum-Likelihood
ml	Milliliter
mm	Millimeter

mmol/l	Millimol/Liter
MRS	Magnetresonanzspektroskopie
MRT	Magnetresonanztomographie
MW +/- SD	Mittelwert +/- Standardabweichung
µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
n	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
NPV	Negativ prädiktiver Wert
ns	Nanosekunde
OSEM	Ordered subsets expectation maximization
PC	Prostatakarzinom
PCho	Phosphorylcholin
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	Positronenemissionstomographie/Computertomographie
PPV	Positiv prädiktiver Wert
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
p-Wert	Signifikanzwert
RAS	Rat sarcoma; Proto-Onkogen
RAF	Rat fibrosarcoma; Serin/Threonin-Proteinkinase

ROC	Receiver operating characteristic
ROI	Region of interest
r-Wert	Korrelationskoeffizient
Sens.	Sensitivität
Spez.	Spezifität
SPSS	Statistik- und Analysesoftware
SUV	Standardaufnahmewert
SUV_{max}	Maximaler SUV
SUV_{mean}	Mittlerer SUV
T/B-Quotient	Tumor/Hintergrund-Quotient
TRUS	Transrektaler Ultraschall
T-Stadium	Tumorstadium
VOI	Volume of interest

3. Einleitung

Das Prostatakarzinom stellt den häufigsten malignen Tumor des Mannes dar und steht nach dem Lungenkarzinom an zweiter, bei den über 80-Jährigen an erster Stelle der tumorbedingten Todesursachen. Im Alter zwischen 20 und 40 Jahren wird bei 29%, zwischen 60 und 70 Jahren bei 64% der Patienten ein Prostatakarzinom gefunden. Das mittlere Alter der Diagnose liegt bei 71.4 Jahren (Paul et al., 2008). Im Zeitraum von 1994 bis 1997 betrug die Inzidenz in Deutschland ca. 17 jährliche Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner (Wirth et Fröhner., 2000). Im Vergleich zu anderen urologischen Tumoren weist das Prostatakarzinom die höchste altersbedingte Zunahme der Inzidenz auf, so in der Altersgruppe von 65 bis 84 Jahren 136% im Vergleich zu 24% beim Nierenzellkarzinom (Krege et al., 2004).

Unter den Risikofaktoren für das Prostatakarzinom gilt dementsprechend das Alter als stärkster Faktor, weitere sind eine positive Familienanamnese (das Risiko kann bis auf ein Fünffaches ansteigen) (Spitz et al., 1991; Steinberg et al., 1990), die Zugehörigkeit zu bestimmten ethnischen Gruppen (1,6-faches Erkrankungsrisiko farbiger Männer) (Baquet et al., 1991) und eine fettreiche Ernährung (Giovannucci et al., 1993; Pienta et Esper, 1993). Folglich dürfen als Erklärung für das gehäufte Auftreten dieser Tumorentität in der westlichen Welt unterschiedliche Umwelt- und Ernährungsfaktoren gelten, weshalb bei bislang ungeklärter Ätiologie ein multifaktorielles Geschehen bei der Entstehung des Prostatakarzinoms anzunehmen ist.

Aufgrund der zusätzlich hohen Inzidenz der benignen Prostatahyperplasie (BPH) und der großen Varianz der Prostatakarzinome bezüglich ihrer histologischen Charakteristika, die mit Hilfe des Gleason-Scores beschrieben werden, ihrer Wachstumsrate, Aggressivität und Metastasierungstendenz, ist eine umfassende Diagnostik angezeigt, da ein genaues Staging des Karzinoms wesentlichen Einfluss auf die Therapieplanung und die Prognose hat (Krause et al., 2007). Die Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms erfolgt gemäß der auf einer histologischen Diagnosesicherung basierenden TNM-Klassifikation, in der zuletzt geänderten Version von 2002, die für Adenokarzinome gilt (s. Tabelle I).

T-Stadium	Primärtumor
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar oder positive Zytologie
T0	Kein Hinweis auf Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist
T1a	Tumor zufälliger histologischer Befund („incidental carcinoma“) in 5% oder weniger des resezierten Gewebes
T1b	Tumor zufälliger histologischer Befund („incidental carcinoma“) in mehr als 5% des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z. B. wegen erhöhtem PSA)
T2	Tumor begrenzt auf die Prostata
T2a	Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger
T2b	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens
T2c	Tumor in beiden Lappen
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung (einseitig oder beidseitig)
T3b	Tumor infiltriert Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblasen, z. B. Blasenhal, Sphincter externus, Rektum und/oder Levatormuskel und/oder ist an der Beckenwand fixiert

N	Regionäre Lymphknoten
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

M	Fernmetastasen
Mx	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Nichtregionäre(r) Lymphknoten
M1b	Knochen
M1c	Andere Lokalisation(en)

Tabelle I: TNM: Klinische Klassifikation des Prostatakarzinoms (Wittekind et al., 2002)

Die Vorgehensweise bei Verdacht auf Vorliegen eines Prostatakarzinoms umfasst eine digitale rektale Untersuchung (DRU), die Durchführung eines transrektalen Ultraschalls (TRUS) als ergänzende bildgebende Diagnostik und die Bestimmung des PSA-Wertes im Serum (Gesamt-PSA und freies PSA). Die alleinige digital-rektale Untersuchung der Prostata ohne PSA-Bestimmung ist als Früherkennungsuntersuchung für das Prostatakarzinom nicht ausreichend (Interdisziplinäre Leitlinie Prostatakarzinom S3, Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V., 2009). Der Anteil der Prostatakarzinome, die nur durch einen positiven rektalen Tastbefund auffällig werden, beträgt lediglich zwei bis fünf Prozent. Diese sind zu 20% nicht mehr organbegrenzt und haben zu 20% einen Gleason-Score größer sieben (Okotie et al., 2007), was die Möglichkeit eines kurativen Therapieansatzes einschränkt. Zur Früherkennung sollte die PSA-Bestimmung bei Männern im Alter ab 40 Jahren und mit einer mutmaßlichen Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren angeboten werden (Interdisziplinäre Leitlinie Prostatakarzinom S3, Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V., 2009).

Bei Vorliegen eines karzinomsuspekten Ergebnisses der DRU, kontrollierten PSA-Werten über 4 ng/ml bei der erstmaligen Früherkennungskonsultation oder auffälligem PSA-Anstieg (ohne Wechsel des Bestimmungsverfahrens und unter Berücksichtigung der intraindividuellen Variabilität) wird die Durchführung einer sonographisch kontrollierten, transrektalen Stanzbiopsie empfohlen (Aus et al., 2005; Miller et Weißbach, 1999a; Interdisziplinäre Leitlinie Prostatakarzinom S3, Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V., 2009). Eine Absenkung des PSA-Schwellenwertes zur Durchführung einer Prostatabiopsie bei suspektem Tastbefund wird derzeit diskutiert. Grund hierfür ist die Beobachtung von Ahyai et al., dass bei Patienten mit einem Gesamt-PSA kleiner 4 ng/ml und unauffälligem rektalen Tastbefund bereits in 23.1% der Fälle ein Prostatakarzinom diagnostiziert wurde, welches in 20.5% fortgeschritten war (Ahyai et al., 2008). Sun et al. befürworten eine Absenkung des Schwellenwertes für Patienten unter 50 Jahren auf 2 bis 2.5 ng/ml, begründet durch die höhere Sensitivität und Spezifität des PSA bei jüngeren Patienten (Sun et al., 2007). In Abhängigkeit vom PSA-Level steigt die Wahrscheinlichkeit eines positiven Biopsiefundes an: Patienten mit einem PSA von mehr als 2.5 ng/ml haben ein

Risiko von 20%, Männer mit einem PSA-Spiegel höher 10 ng/ml von 50% für ein bioptisch gesichertes Prostatakarzinom (Catalona et al., 1994, 1997).

Die Therapiewahl des Prostatakarzinoms sollte folglich unter Berücksichtigung der Parameter des klinischen TNM-Stadiums, des Gleason-Scores und des PSA-Serumspiegels vorgenommen werden. In Abhängigkeit vom Ergebnis der Staging-Untersuchungen, oben genannter Parameter und patientenbezogener Daten bietet sich zur Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms in kurativer Absicht die operative Option einer radikalen Prostatektomie und die Strahlentherapie in Form der perkutanen Radiatio oder der interstitiellen Brachytherapie an, sowie die Durchführung einer Hormonablation bei Ablehnung der lokalen Therapieformen (Aus et al., 2005; Altwein, 2001; Miller et Weißbach, 1999b). Die therapeutischen Optionen beim metastasierten Prostatakarzinom sind die Androgendeprivation (medikamentös oder chirurgisch) bzw. im androgenunabhängigen, hormonrefraktären Stadium der Einsatz verschiedener Chemotherapeutika (Heidenreich, 2006).

In der Diagnostik bietet unter den Ultraschallverfahren der TRUS die besten Abbildungseigenschaften für die Prostata und stellt unter den bildgebenden Verfahren das am häufigsten verwendete Instrument für das initiale Staging des Prostatakarzinoms dar. Der TRUS, der weithin zur Biopsiesteuerung eingesetzt wird, weist jedoch in der Diagnose des Prostatakarzinoms eine geringe Sensitivität und Spezifität auf (Jung et al., 2004). Bei den TRUS-gesteuerten Biopsien treten zudem in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation (Wefer et al., 2000) hohe falsch-negative Raten von 30% bis 40% auf, was die Durchführung von Wiederholungsbiopsien erforderlich macht (Sedelaar et al., 2001; Chang et al., 1998; Beerlage et al., 1998), die jedoch nicht notwendigerweise in einer erhöhten Detektionsrate resultieren (Naughton et al., 2000). Wefer et al. zeigten für die Prostatabiopsie einen positiv prädiktiven Wert von 83.3% (Wefer et al., 2000).

Auch für die Anwendung der Computertomographie (CT) zur Detektion des Prostatakarzinoms, von Lymphknotenmetastasen und Lokalrezidiven ergeben sich erhebliche Einschränkungen. Insgesamt erscheint das Potential der CT-Bildgebung hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität beim Primär- und Restaging des Prostatakarzinoms unzureichend (Breul et Paul, 1999; Weingärtner et Riedmiller, 1998).

Ebenso findet das Bildgebungsverfahren der Magnetresonanztomographie (MRT) in der Diagnostik des Prostatakarzinoms Anwendung. Die endorektale MRT kann als ergänzende bildgebende Diagnostik nach negativer Biopsie eingesetzt werden (Interdisziplinäre Leitlinie Prostatakarzinom S3, Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V., 2009). Die Sensitivität der MRT kann durch den Einsatz ultrakleiner paramagnetischer Eisenoxidpartikel (USPIO) erhöht werden, wie dies für die Detektion von Lymphknotenmetastasen des Prostatakarzinoms gezeigt wurde (Harisinghani et al., 2003). Aktuelle Indikationen für die MRT-Bildgebung beim Prostatakarzinom sind der Einsatz zur Detektion bei bestehendem Verdacht auf ein Prostatakarzinom trotz negativem TRUS und Biopsie bei steigendem PSA-Level (Hricak et al., 2007), zur Biopsiesteuerung in speziellen Fällen, zum Staging und Grading für die Therapieplanung nach diagnostiziertem Prostatakarzinom (Beyersdorff et al., 2005) und bei Rezidivverdacht nach Therapie (Heuck et al., 2003). Hinsichtlich des Nachweises der Samenblaseninfiltration ist die MRT-Bildgebung mit einer Sensitivität von 90% bis 95% und einer Spezifität von bis zu 90% der CT und dem TRUS überlegen (Nicolas et al., 1999), hat jedoch Beschränkungen aufgrund ihrer geringen Spezifität bei der Differenzierung zwischen Prostatakarzinom und benignen Läsionen.

Vor diesem Hintergrund wird die Suche und die Forderung nach Nutzung weiterer nichtinvasiver bildgebender Verfahren in der Diagnostik des Prostatakarzinoms verständlich. Unter diesen stellt die funktionelle Bildgebung eine vielversprechende Option dar. Eine derzeit eingesetzte funktionelle MRT-Technik ist die Magnetresonanzspektroskopie (MRS). Casciani et Gualdi beobachteten ein im Vergleich zur alleinigen Anwendung der MRT verbessertes Potential des funktionell bildgebenden Verfahrens der MRT/MRS bei Diagnose, Staging und Therapieplanung bei Patienten mit Prostatakarzinom (Casciani et Gualdi, 2006), insbesondere hinsichtlich der erhöhten Sensitivität und Spezifität in der Kombination von MRT/MRS im Vergleich zur alleinigen Anwendung (Scheidler et al., 1999).

In Summe gilt die MRS zwar als sensitives Verfahren zur Beurteilung der Lokalisation, Aggressivität und des Stadiums des Prostatakarzinoms und könnte zukünftig bei Therapieplanung und -monitoring von Bedeutung sein. Sie wird jedoch nicht als Firstline-

Diagnostikum angewandt, da sie sich noch in Entwicklung befindet und somit Limitationen aufweist (Rajesh et al., 2007).

Auch die molekulare Bildgebung der Positronenemissionstomographie (PET) und die Kombination aus Positronenemissionstomographie und Computertomographie (PET/CT) gilt unter Verwendung verschiedener radiopharmazeutischer Tracer, hierunter Fluordesoxyglucose (FDG) als Standardradiopharmazeutikum, als innovatives diagnostisches Verfahren zur Bildgebung einer Vielzahl maligner Erkrankungen. Durch die Anwendung der Hybridtechnik der PET/CT lässt sich die molekulare Bildgebung der PET mit der hohen morphologischen Auflösung der CT verbinden.

Für die Detektion differenzierter Prostatakarzinome zeigt die FDG-PET eine eingeschränkte Sensitivität (Hofer et al., 1999; Morris et al., 2002; Nunez et al., 2002). Eine FDG-Anreicherung zeigt sich regelhaft nur in entdifferenzierten aggressiven und metastasierten Prostatakarzinomen (Oyama et al., 1999, 2002).

Neben der Verwendung von Fluordesoxyglucose (FDG) sind [¹⁸F]Fluordihydrotestosteron (FDHT), [¹¹C]Methionin, [¹¹C]Acetat, [¹⁸F]- und [¹¹C]-markierte Cholinderivate weitere für die PET- und PET/CT-Diagnostik eingeführte Radiopharmaka. Unter den genannten Radiotracer wird insbesondere das [¹¹C]- und [¹⁸F]Cholin zunehmend in der PET- und PET/CT-Bildgebung vor allem in der Rezidiv- aber auch Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms eingesetzt und ist in zahlreichen Studien untersucht worden. Die Datenlage zur Detektion des primären Prostatakarzinoms mit der Cholin-PET/CT ist zum Teil widersprüchlich. In den 14 PET- und PET/CT-Studien zum primären Prostatakarzinom aus den Jahren 2000 bis 2010 (zwischen sechs Patienten bei Yoshida et al. und 130 Patienten bei Beheshti et al. in der Studie von 2010) (Yoshida et al., 2005; Beheshti et al., 2010) lässt sich ein Trend bezüglich der beobachteten Sensitivität ablesen. Während Sutinen et al. und Yamaguchi et al. für die [¹¹C]Cholin-PET in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms eine Sensitivität von 100% angaben (Sutinen et al. 2004; Yamaguchi et al., 2005) und darin von weiteren Autoren bestätigt wurden, zeigten die Ergebnisse späterer Studien eine wesentlich geringere Sensitivität: In ihrer Arbeit aus dem Jahr 2005 beobachteten Farsad et al. ebenso wie Martorana et al. mit 66% eine deutlich niedrigere Sensitivität bei der PET/CT-Bildgebung (Farsad et al., 2005; Martorana

et al., 2006). Dieses Ergebnis wurde auch von Scher et al. und Giovacchini et al. gestützt, die für die Cholin-PET/CT in ihrer Arbeit von 2006 bzw. 2008 eine Sensitivität von 87% bzw. 72% zeigten (Scher et al., 2006; Giovacchini et al., 2008). Während somit in früheren Studien die Cholin-PET mit hoher Sensitivität als effektive Methode zur Detektion des primären Prostatakarzinoms beschrieben wurde, zeigen Studien neueren Datums eine niedrigere Detektionsrate.

Konsens herrscht darüber, dass ein prinzipieller Nachweis des primären Prostatakarzinoms möglich ist, die Spezifität im Sinne einer Abgrenzung des Prostatakarzinoms gegenüber der benignen Prostatahyperplasie (BPH), einer Prostatitis oder einer hochgradigen prostatichen intraepithelialen Neoplasie (HGPIN) aber eingeschränkt ist. Diese Hypothese wird gestützt durch Sutinen et al., die eine Überlappung der SUV-Werte zwischen Karzinom und BPH nachwiesen, die auf eine in beiden Fällen hohe [¹¹C]Cholinaufnahme zurückzuführen war (Sutinen et al., 2004). Auch Farsad et al. fanden keinen statistisch signifikanten Unterschied der SUV-Werte zwischen Arealen mit Prostatakarzinom und HGPIN (Farsad et al., 2005). Scher et al. hingegen folgerten aus ihren Ergebnissen, dass die Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen in einer Großzahl der Fälle möglich ist, wenn die Bildanalyse vornehmlich auf qualitativen Kriterien basiert (Scher et al., 2006).

Die vorhandenen Studien sind somit hinsichtlich ihrer Ergebnisse bezüglich der Wertigkeit der Cholin-PET/CT-Bildgebung in Bezug auf ihre Spezifität und insbesondere ihre Sensitivität bei der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms widersprüchlich und werden zum Teil kontrovers diskutiert.

3.1 Fragestellung

Vor dem Hintergrund dieser Datenlage in der Literatur ergeben sich folgende Fragestellungen dieser Arbeit:

1. Welche Sensitivität hat die [¹¹C]Cholin-PET/CT bei der Detektion und Lokalisation des primären Prostatakarzinoms in der sextantenbasierten Auswertung im Vergleich zum Goldstandard der Histologie?

Wie hoch ist die Sensitivität bei der Detektion und Lokalisation eines

- >> 1. unifokalen Prostatakarzinoms?
- >> 2. multifokalen Prostatakarzinoms?
- >> 3. schalenförmigen Prostatakarzinoms?
- >> 4. Prostatakarzinoms mit einer Größe < 5mm?

2. Hängt die Sensitivität der [¹¹C]Cholin-PET/CT von der Tumorkonfiguration ab?
3. Wie hoch ist die Spezifität der [¹¹C]Cholin-PET/CT bei der Differenzierung zwischen Prostatakarzinom (PC), benigner Prostatahyperplasie (BPH), hochgradiger prostaticher intraepithelialer Neoplasie (HGPIN) und Prostatitis?

>>Karzinom vs. Nicht-Karzinom:

- >> PC vs. Normalgewebe
- >> PC vs. Prostatitis
- >> PC vs. HGPIN
- >> PC vs. BPH

>> BPH vs. Normalgewebe

>> BPH vs. Prostatitis

>> BPH vs. HGPIN

>> Prostatitis vs. Normalgewebe

>> Prostatitis vs. HGPIN

4. Haben Gleason-Score, PSA-Wert und das T-Stadium Einfluss auf die Vorhersagbarkeit von Prostatakarzinomen mit der [¹¹C]Cholin-PET/CT?

4. Grundlagen

4.1 Bildgebende Verfahren für das Prostatakarzinom

Derzeit verfügbare bildgebende Verfahren sind für die Früherkennung eines Prostatakarzinoms nicht geeignet (Interdisziplinäre Leitlinie Prostatakarzinom S3, Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V., 2009).

4.1.1 Computertomographie (CT)

Die Anwendung der CT zum Nachweis des Karzinoms und zum Restaging wurde in der Vergangenheit in Studien untersucht, wobei sich verschiedene Limitationen zeigten.

Eine Differenzierung zwischen malignem und nicht-malignem Gewebe ist mit der CT sowohl nativ als auch nach Gabe von Kontrastmittel aufgrund ähnlicher Dichtewerte (35-40 HE) nicht möglich (Breul et Paul, 1999; Casciani et Gualdi, 2006). Da die anatomischen Prostatagrenzen in der CT schwer zu definieren sind und die Darstellung der intraprostatatischen Anatomie trotz der Anwendung von Multidetektorgeräten nicht mit anatomischer Genauigkeit möglich ist, ist die akkurate Bestimmung der Lokalisation und Ausdehnung des Prostatakarzinoms beschränkt (Casciani et Gualdi, 2006). Insgesamt erscheint die Sensitivität und Spezifität der CT zur Beurteilung des lokalen Tumorstadiums unzureichend (Breul et Paul, 1999; Weingärtner et Riedmiller, 1998). In Summe spielt daher der Einsatz der CT beim Primärstaging des Prostatakarzinoms keine entscheidende Rolle (Fuchsjäger et al., 2008). Auch Lokalrezidive können mit kontrastverstärkter CT nur mit eingeschränkter Sensitivität diagnostiziert werden (Kramer et al., 1997).

Hinsichtlich des Nachweises von Lymphknotenmetastasen und beim Lymphknotenstaging ist die Sensitivität der CT im Mittel mit 36% begrenzt, variiert aber erheblich in verschiedenen Studien (Wolf et al., 1995).

Die Multislice-CT-Bildgebung bleibt - neben dem Einsatz vor geplanter Strahlentherapie und für die Bildkoregistration bei multimodaler Bildgebung (Purohit et al., 2003) - auf die Detektion von Lymphknotenmetastasen und die Anwendung beim Lymphknotenstaging beschränkt (Fuchsjäger et al., 2008). O'Dowd et al. empfehlen den Einsatz der CT bei Patienten mit einem PSA größer 20 ng/ml, einem Gleason-Score größer sieben oder ab dem Tumorstadium T₃ (O'Dowd et al., 1997). Die CT findet folglich vornehmlich bei Hochrisiko-Patienten und fortgeschrittener Erkrankung Anwendung.

4.1.2 Magnetresonanztomographie (MRT)

Zur Detektion, Lokalisation und Bestimmung der lokalen Ausbreitung des Prostatakarzinoms wird die Bildgebung der T₂-gewichteten Magnetresonanztomographie (MRT) eingesetzt. Auf T₂-gewichteten MRT-Bildern zeigt das Prostatakarzinom im Normalfall eine im Verhältnis zur hohen Intensität der normalen peripheren Zone erniedrigte bzw. geringe Signalintensität (Fuchsjäger et al., 2008). Diese kann jedoch auch das Resultat einer Hormon- oder Strahlentherapie oder durch das Vorliegen von Prostatitis, BPH oder Hämorrhagie verursacht sein, weshalb eine MRT-Untersuchung erst vier bis acht Wochen nach einer Prostatabiopsie durchgeführt werden sollte (Ikonen et al., 2001b; White et al., 1995).

Den aktuellen Leitlinien entsprechend kann der Einsatz der endorektalen MRT als ergänzende bildgebende Diagnostik nach negativer Biopsie empfohlen werden. Bei klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom kann die MRT tumorverdächtige Areale lokalisieren, die Testgüteparameter sind etwas besser als die des TRUS. In einer Studie von Mullerad et al. erbrachte die MRT hinsichtlich der Detektionsrate von Prostatakarzinomen ein besseres Resultat als die DRU und der TRUS in verschiedenen Prostatakarzinomlokalisationen (Mullerad et al., 2005).

In Übereinstimmung mit diesem Ergebnis zeigten Hricak et al., dass die MRT im Vergleich zur CT, DRU und zum TRUS eine höhere Sicherheit sowohl bei der Beurteilung uni- oder bilateraler Erkrankungen (Stadium T₂) als auch in Stadium T₄ bei Befall angrenzender Strukturen aufweist (Hricak et al., 2007). Mit der MRT ist vornehmlich durch den Einsatz endorektaler, hochauflösender Oberflächenspulen eine verbesserte Darstellung und somit Bestimmung des lokalen Tumorstadiums möglich (Sella et al., 2004). Insbesondere bei der Detektion extraprostatischer Extension und Samenblaseninfiltration (T_{3b}) bietet die MRT Vorteile (Aigner et al., 2007). Bloch et al. wiesen eine Sensitivität von 75% bis 89% beim Nachweis eines kapselüberschreitenden Wachstums nach (Bloch et al., 2007). Bei der Beurteilung der Samenblaseninfiltration mithilfe der MRT berichteten Hricak et al. über eine Spezifität bis zu 99% und eine Sensitivität bis zu 80% (Hricak et al., 2007). Auch Fütterer et al. empfehlen den Einsatz der MRT bei Patienten mit mittlerer bis hoher Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen einer

extraprostatischen Ausbreitung (Fütterer, 2007). Bezüglich der Sensitivität der MRT hinsichtlich des korrekten T-Stagings gibt es in der Literatur jedoch unterschiedliche Angaben (Spanne 50% bis 92%) (Engelbrecht et al., 2002). Aufgrund genannter Sensitivitäten (zumeist unter 90%) kann die MRT die Biopsie nicht ersetzen (Interdisziplinäre Leitlinie Prostatakarzinom S3, Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V., 2009).

Zur Differenzierung zwischen Prostatakarzinom und benignem Gewebe, wie beispielsweise der Prostatitis, zeigt die T₂-gewichtete MRT eine hohe Sensitivität, jedoch eine geringe Spezifität (Ikonen et al., 2001a; Hricak et al., 1994; Yu et Hricak, 2000). Dies führen auch Casciani et Gualdi an, die für die MRT eine Spezifität von 27% bis 55% mit einer hohen Anzahl an falsch-positiven Befunden angaben (Casciani et Gualdi, 2006).

Bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen bietet die MRT mit einer Sensitivität von 0% bis 69% (Aigner et al., 2007) hinsichtlich der Beurteilung des Lymphknotenstatus keine Vorteile gegenüber der CT, für beide Verfahren ist die Sensitivität gering.

Der Einsatz der MRT mit ultramagnetischen Eisenperoxidpartikeln (USPIO) hat eine hohe Sensitivität bei der Detektion von Lymphknotenmetastasen des Prostatakarzinoms gezeigt, nicht jedoch von lokalen Karzinomen, zudem wird sie derzeit lediglich in einigen wenigen Studien angewendet (Harisinghani et al., 2003; Heesakkers et al., 2006). Die begrenzten Möglichkeiten der MRT in der Rezidivdiagnostik sind vornehmlich bedingt durch die durch Hormontherapie und Bestrahlung verursachten Veränderungen der zonalen Prostataanatomie und durch eine diffus verringerte T₂-Signalintensität (Coakley et al., 2001; Padhani et al., 2001). Sella et al. zeigten jedoch für die follow-up MRT-Bildgebung nach Prostatektomie bessere Ergebnisse in der Detektion klinisch evidenter Lokalrezidive als beim Einsatz der CT und des TRUS (Sella et al., 2004; Silverman et Krebs, 1997).

4.1.3 Magnetresonanztomographie (MRS)

Die derzeit eingesetzten funktionellen MRT-Techniken sind die dynamische kontrastmittelverstärkte MRT, die Perfusions- und die Diffusions-MRT, die in Kombination mit der konventionellen MRT die Detektion des Prostatakarzinoms verbessert (Shimofusa et al., 2005), und die Magnetresonanztomographie (MRS).

Mithilfe der MRS können Metaboliten im Prostatagewebe aufgrund ihrer chemischen Verschiebung identifiziert und quantifiziert werden. Die *in-vivo* beobachteten Metaboliten sind Ziträt, Kreatin, Cholin und Polyamin. Durch eine Messung der Konzentrationsveränderungen der genannten Metaboliten kann Karzinomgewebe aufgrund der Unterschiede zu Normalgewebe mit hoher Spezifität identifiziert werden (Casciani et Gualdi, 2006). Wegen des hohen Turnovers an Phospholipidzellmembranen ist der Cholingehalt im malignen Gewebe erhöht, zudem enthält normales Prostatagewebe einen - im Verhältnis zu Cholin - hohen Zitrat Spiegel, im Falle eines Prostatakarzinoms ist dieser jedoch erniedrigt bzw. nicht vorhanden; Resultat ist ein Cholin-Peak. Diese Verringerung ist zurückzuführen auf Veränderungen in der zellulären Funktion (Konversion des Zitratproduzierenden in einen Zitrat-oxidierenden Metabolismus) und Organisation des betroffenen Gewebes mit einem Verlust seiner charakteristischen duktaalen Morphologie (Costello et Franklin, 1991; Khan et al., 1989). Der aus den gemessenen Konzentrationen berechnete Cholin-u.-Kreatin-zu-Zitrat-Quotient findet in der Spektralanalyse der MRS Anwendung (Claus et al., 2004; Hricak, 2005) und wird insbesondere zur Differenzierung zwischen Prostatakarzinom und benignem Gewebe der peripheren Zone eingesetzt (Kurhanewicz et al., 1996a). Die kombinierte Anwendung von MRT und 3D-MRS ermöglicht einen „one-stop Shop“ zur nicht-invasiven Erfassung morphologischer und metabolischer Daten, zudem ist die Anwendung der MRT/MRS hinsichtlich Diagnosestellung, Staging und Therapieplanung bei Patienten mit Prostatakarzinom der alleinigen Anwendung der MRT überlegen. Die Kombination verbessert die Detektion von Tumoren in der peripheren Zone (Casciani et Gualdi, 2006).

Diese Beobachtung wird von Scheidler et al. bestätigt, die beim Einsatz der Kombination von MRT und MRS bei der Detektion von Prostatakarzinomen Sensitivitäten von 95% und Spezifitäten von 91% zeigten, die wesentlich höher liegen als die der MRT bzw. MRS bei alleiniger Anwendung (Scheidler et al., 1999). Genanntes Ergebnis wird ebenso von Yamaguchi et al. gestützt: Bei der Detektion primärer Läsionen zeigten sie bei alleinigem Einsatz der MRT bzw. MRS lediglich Sensitivitäten von 60% bzw. 65% (Yamaguchi et al., 2005). Jung et al. zeigten, dass durch das Kombinationsverfahren die Spezifität erhöht

wird, was insbesondere bei der Detektion und Lokalisation von Prostatakarzinomen in der peripheren Zone von Bedeutung ist (Jung et al., 2004).

Auch die Beurteilung der extraprostatatischen Ausbreitung wird mit Hilfe der MRT/MRS-Kombination signifikant verbessert.

Zudem erlaubt die MRS eine Volumenbestimmung des Karzinomgewebes in der peripheren Zone (der häufigsten Lokalisation des Prostatakarzinoms) (Coakley et al., 2002), was bei der Bestrahlungsplanung von Bedeutung ist (Fuchsjäger et al., 2008).

Da die Veränderung metabolischer Parameter, dargestellt durch den Cholin-u.-Kreatin-zu-Zitrat-Quotienten, und das messbare Tumolvolumen mit dem Gleason-Score korrelieren, weist die MRS ein hohes Potential bei der nicht-invasiven Beurteilung der Aggressivität des Prostatakarzinoms auf (Zakian et al., 2005). Histopathologische Studien zeigten zudem eine hohe Korrelation zwischen dem mit der MRS gemessenen Tumolvolumen und der extraprostatatischen Ausdehnung des Prostatakarzinoms, was zukünftig dessen Diagnose erleichtern könnte (Yu et al., 1999).

Studien haben gezeigt, dass residuelles bzw. rezidivierendes Prostatakarzinomgewebe dieselben metabolischen Veränderungen wie primäres Karzinomgewebe aufweist und somit von normalem und durch Therapie nekrotischem Gewebe unterscheidbar ist (Kurhanewicz et al., 1996b; Parivar et al., 1996).

In Summe gilt die MRS zwar als sensitives Verfahren zur Beurteilung der Lokalisation und Aggressivität des Prostatakarzinoms und zu dessen Staging (Rajesh et al., 2007); sie wird jedoch derzeit aufgrund verschiedener Limitationen nicht als Firstline-Diagnostikum angewendet. Ihr Einsatz in der Biopsiesteuerung wird trotz fraglicher klinischer Praktikabilität diskutiert, insbesondere bei Patienten mit karzinomverdächtigen PSA-Spiegeln und negativen Biopsiefunden (ähnlich wie bei der Cholin-PET-Bildgebung) (Zakian et al., 2003; Beyersdorff et al., 2002), da die MRT/MRS auf diesem Gebiet zu einer Reduktion von falsch-negativen Biopsieraten und zu einer verringerten Wiederholungsrate von Biopsien Beitrag leisten kann (Hara et al., 2005; Terris, 2002). Die Differenzierung zwischen Karzinom und Prostatitis ist zwar problematisch, da es aufgrund metabolischer Veränderungen in Entzündungen zu falsch-positiven Befunden bei Anwendung der MRS kommen kann (Aigner et al., 2007). Durch die Kombination mit der

diffusionsgewichteten MRT kann die Unterscheidung zwischen Prostatakarzinom und Prostatitis - v. a. in der peripheren Zone - jedoch deutlich verbessert werden (Mazaheri et al., 2008).

Neben der genannten Limitation des zeitaufwändigen und kostenintensiven Prozederes und technisch bedingten Schwierigkeiten können in der MRS-Bildgebung zudem meistens nur begrenzte Prostatavolumina dargestellt werden, ein Umstand, der bei der Untersuchung großvolumiger Prostatae zu berücksichtigen ist (Casciani et Gualdi, 2006). Des Weiteren wiesen Yamaguchi et al. lediglich in 50% Übereinstimmungen der MRS mit pathologischen Befunden nach, im Gegensatz zu 81% bei der [¹¹C]Cholin-PET (Yamaguchi et al., 2005).

4.1.4 Positronenemissionstomographie (PET) und PET/CT

4.1.4.1 Grundlagen der PET/CT-Bildgebung

Die bei der PET-Untersuchung angewandte Technik der Koinzidenzmessung nutzt die Charakteristika der Positronenvernichtung. Beim β^+ -Zerfall wird ein Positron emittiert, welches nach dem Zurücklegen einer kurzen Wegstrecke im Gewebe in einer Materie-Antimaterie-Reaktion (Annihilation) mit einem Elektron in Gammastrahlung in Form zweier Gammaquanten umgewandelt wird. Diese Gammaquanten mit einer Energie von 511 keV werden unter einem Winkel von 180° emittiert und mit gegenüberliegenden paarigen Koinzidenzdetektoren innerhalb eines sehr kurzen Zeitfensters (Koinzidenzauflösungszeit: wenige ns) registriert (s. Abbildung I).

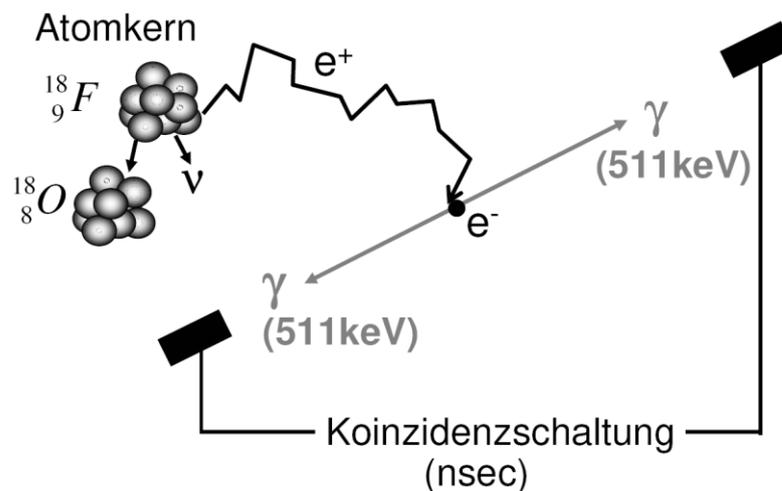


Abbildung 1: Positronenvernichtung (modifiziert nach Ziegler, 2007)

Dieser Nachweis definiert im Sinne einer „elektronischen Kollimierung“ - ohne die Notwendigkeit geometrischer Kollimatoren - eine Linie im Raum, in dem das Ereignis einer Verbindungslinie zwischen den Detektoren zugeordnet wird. Aus den Daten entlang dieser Koinzidenzlinien wird die Aktivitätsverteilung mit Rekonstruktionsalgorithmen rekonstruiert.

Die im Material deponierte Energie der Quanten wird in einem - bei den heute klinisch eingesetzten Tomographen - vornehmlich anorganischen Szintillationskristall in sichtbares Licht umgewandelt. Die zeitliche Verteilung, Wellenlänge und Intensität der Lichtemission sind charakteristische Eigenschaften des Szintillators. Zur Verbesserung der Nachweisempfindlichkeit der Gammaquanten, die sich bei der Koinzidenzmessung aus dem Produkt der beiden Einzelempfindlichkeiten berechnet, sind eine hohe Kernladungszahl und Dichte des Szintillators wichtig. Die Auflösung eines Positronentomographen wird u. a. durch die Größe der Kristalle bestimmt und liegt bei den klinischen Ganzkörpertomographen bei 4 bis 7 mm.

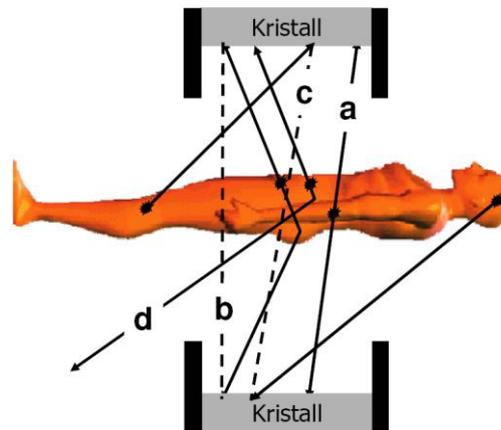
Das vom Szintillatorkristall emittierte Licht wird von direkt gekoppelten Photosensoren in Form von Photomultipliern registriert. Hierbei wird das auftreffende Licht an der Kathode der Photomultiplier in Elektronen konvertiert, welche in mehreren Dynodenstufen vervielfacht werden. Die Amplitude des an der Anode abgegriffenen Signals ist direkt

proportional zu der im Kristall deponierten Energie. Somit kann über die Höhe des Anodenstroms die Energie der eingestrahlten Gammastrahlung ermittelt werden (Ziegler, 2007).

Die Photomultipliersignale werden im Zuge der Elektronikweiterentwicklung unter Einsatz von Analog-zu-Digital-Wandlern digitalisiert; weitere technische Komponenten der PET sind eine angepasste Ausleseelektronik und Bildverarbeitungsrechner.

Die Bildrekonstruktion der akquirierten Daten erfolgt bei der PET iterativ oder über das Verfahren der gefilterten Rückprojektion (FBP= filtered backprojection). Bei der FBP werden alle registrierten Koinzidenzen in einer Rohdatenmatrix, dem sogenannten Sinogramm, gespeichert. Unter Anwendung des mathematischen Verfahrens der Radon-Transformation können die entsprechenden Schnittbilder über Rückprojektion aus den Sinogrammdaten rekonstruiert werden. Neben den analytischen Rekonstruktionsverfahren der gefilterten Rückprojektion etablierte sich die Anwendung verschiedener iterativer Algorithmen in der klinischen Routine der PET, hierunter die sogenannte Maximum-Likelihood (ML)-Rekonstruktion (Shepp et Vardi, 1982). Es wurden weitere Methoden entwickelt, unter denen in der klinischen Routine heute vornehmlich der sog. Ordered Subsets Expectation Maximization (OSEM)-Algorithmus eingesetzt wird, bei dem die Iteration definierter Untergruppen (Subsets) vorgenommen wird (Hudson et Larkin, 1994). Für weitere Ausführungen sei an dieser Stelle auf grundlegende Literatur verwiesen (Mix et Eschner, 2006).

Bei der Koinzidenzmessung treten zusätzlich zu den wahren Koinzidenzen gestreute Koinzidenzen auf, bei denen mindestens ein Gammaquant im Körper des Patienten im Sinne des Compton-Effektes gestreut wird und seine ursprüngliche Flugrichtung verliert. Es handelt sich bei den gestreuten Koinzidenzen zwar um wahre und damit aus demselben Annihilationsereignis stammende Koinzidenzen, sie führen jedoch zu einer Fehlortung und Bildverschlechterung. Zufällige Koinzidenzereignisse treten auf, wenn zwei Gammaquanten, die nicht von demselben Positronenzerfall (sondern aus verschiedenen Annihilationsereignissen) stammen, innerhalb des Koinzidenzfensters gemessen werden, wodurch eine Fehlinformation generiert wird (s. Abbildung II).



*Abbildung II: Koinzidenzereignisse in der PET:
a) wahre Koinzidenzen, b) gestreute Koinzidenzen,
c) zufällige Koinzidenzen, d) Schwächung
(modifiziert nach Ziegler, 2007)*

Bei den zur Zeit vornehmlich eingesetzten Geräten handelt es sich um PET-Tomographen, die zwischen dem 2D- und 3D-Modus wechseln können, indem die zwischen den einzelnen Kristallelementen transversal angeordneten Wolfram-Septen zwischen den Detektorebenen herausgefahren werden, oder um Tomographen, die ausschließlich im 3D-Modus akquirieren. Durch den Einsatz des 3D-Modus kann die Empfindlichkeit zwar deutlich gesteigert werden, was aufgrund der niedrigeren Strahlenexposition des Patienten von Vorteil ist, doch muss ein erhöhter Anteil gestreuter und zufälliger Koinzidenzen berücksichtigt werden (Bendriem et Townsend, 1998). Dieser Sachverhalt trägt zu einem höheren Untergrund im Bild bei, der zu einer Verschlechterung des Kontrastes führt.

Zur vollen Nutzung des 3D-Modus sind daher Korrekturen für den Beitrag gestreuter Quanten essenziell.

Zur Reduktion der registrierten gestreuten Quanten und somit zur Maximierung des Kontrastes ist prinzipiell eine optimierte Energieselektion nötig, d. h. die optimierte Wahl des Energiefensters, wobei die besten Ergebnisse bezüglich des Untergrundes bei einer Energieauflösung von besser als 10% zu erzielen sind (Kojima et al., 1993). Die

Energieauflösung eines PET-Tomographen wird durch das Gesamtsystem bestimmt, wesentlich ist jedoch auch die Lichtausbeute des Szintillationskristalls.

Zur Streukorrektur eingesetzte Verfahren sind im 2D-Modus vornehmlich die Entfaltungsmethode nach Bergstrøm, bei der die Projektionsdaten direkt mit einer experimentell ermittelten stationären Streufunktion korrigiert werden (Bergstrøm et al., 1983) und die Simulationsmethode nach Watson, die hauptsächlich im 3D-Modus Anwendung findet (Watson et al., 1996).

Aufgrund der genannten Wechselwirkung von Quantenstrahlung mit Materie und der konsekutiven Schwächung der Photonenstrahlung durch Absorption und Streuung ist eine Absorptionskorrektur notwendig.

Die Schwächung, definiert als durch Compton-Streuung verringerte Zählrate entlang einer Koinzidenzlinie, führt zu einer Signalverminderung nach Rekonstruktion der Daten, welche aus Verzerrungen und Inhomogenitäten besteht und eine Schwächungskorrektur beim Erstellen quantitativer Daten nötig macht. Anhand der Transmissionsmessung kann durch die Bestimmung der Schwächungsfaktoren mit rotierenden Stab- und Punktquellen die Schwächung individuell kompensiert werden. Bei kombinierten PET/CT-Geräten wird die Schwächungskorrektur durch die Nutzung des CT-Datensatzes realisiert (Burger et al., 2002; Kinahan et al., 1998), indem die bei niedriger Energie gemessenen CT-Daten skaliert werden, um zu angenäherten Schwächungsfaktoren für Gammaquanten bei 511 keV zu gelangen (Kops, 2007).

Eine weitere Methode zur Verbesserung des Signal-zu-Untergrund-Quotienten im rekonstruierten PET-Datensatz ist die der Time-of-flight-PET, bei der die Flugzeitenunterschiede der beiden Vernichtungsquanten gemessen und in die Datenrekonstruktion miteinbezogen werden.

Totzeitverluste des Tomographen führen zu einer Abweichung des linearen Zusammenhangs zwischen gemessener und im Messfeld eingebrachter Aktivität und spielen insbesondere bei hohen Zählraten eine Rolle, was einerseits durch die Abklingzeit des Kristalls, zum anderen durch die limitierte Geschwindigkeit der nachgeschalteten

Elektronik verursacht wird. Um eine Quantifizierbarkeit zu gewährleisten, müssen diese Totzeitverluste korrigiert werden, was durch experimentell ermittelte Korrekturfaktoren realisiert wird (Mix, 2007).

Die PET liefert ausgezeichnete funktionelle Daten, im Vergleich zur Computertomographie jedoch mit wesentlich geringerer räumlicher Auflösung, d. h. im PET-Datensatz sind nur begrenzt anatomische Details erkenn- und beurteilbar, weshalb zum Zwecke einer Fusion von molekularer und anatomischer Information softwarebasierte Koregistrierungsverfahren etabliert wurden. Mit Hilfe des kombinierten PET/CT-Tomographen, der 1998 eingeführt wurde, ist es möglich, beide Untersuchungen ohne Umlagerung des Patienten durchzuführen (Beyer et al., 2000) (s. Abbildung III). Aufgrund der Vorteile der minimierten Lagerungsfehler, der besseren Koregistrierung, der kürzeren Messdauer und zusammenfassend der einfacheren Logistik ist der Einsatz der PET/CT, bestehend aus einem CT- und einem PET-Tomographen, der axial versetzt ist, klinisch mittlerweile etabliert und hat in der Onkologie wesentliche Vorzüge gegenüber der einzelnen PET- und CT-Untersuchung. Wichtig ist hierbei die Anpassung bestimmter Parameter wie Akquisition und Patientenlagerung an die klinische Fragestellung, um ein optimales Zusammenspiel von PET und CT zu gewährleisten.



Abbildung III: PET/CT-Tomograph

Die CT-Komponente der PET/CT dient optional zur zusätzlichen morphologischen Bildgebung und zur Schwächungs- und Streuungskorrektur und kann je nach Fragestellung in Form einer „diagnostischen“ CT mit oder ohne Kontrastmittel oder einer „Niedrig-Dosis“-CT durchgeführt werden. Durch den Einsatz von Kontrastmittel bei der diagnostischen CT kann das volle diagnostische Potential der CT ausgeschöpft werden. Aufgrund der hauptsächlich durch die CT bedingten Strahlenexposition sollte die Indikation einer zusätzlichen diagnostischen CT-Untersuchung erst nach genauer Prüfung der Notwendigkeit gestellt werden. Eine typische PET/CT-Ganzkörperuntersuchung dauert heute nur etwa eine halbe Stunde. Hierbei werden die PET-Emissionsdaten über denselben axialen Untersuchungsbereich wie die CT-Aufnahme erfasst. Das bedeutet, dass die PET- und CT-Daten sequentiell aufgenommen werden.

Die multimodale Bildgebung ist in der nuklearmedizinischen Diagnostik eine feste Größe und wird weiter an Bedeutung gewinnen. Herausforderungen liegen in der Co-Registrierung und Korrektur von Patientenbewegungen während der emissionstomographischen Aufnahme und zwischen PET- und CT-Aufnahme (Ziegler, 2007).

4.1.4.2 PET-Radiopharmazeutika

Durch die Kombination hochauflösender morphologischer Informationen mit zielgerichteten Gewebecharakterisierungen durch PET-Radiopharmazeutika wird zudem die Spezifität der onkologischen Untersuchungsmethoden erhöht.

Das Glucoseanalogon Fluordesoxyglucose (FDG) ist das am häufigsten verwendete Radiopharmazeutikum in der PET-Bildgebung (Inoue et al., 2002). Bereits vor Jahrzehnten wurde der erhöhte Glukosemetabolismus maligner Zellen beschrieben (Warburg et al., 1924). Nach intravenöser Applikation wird FDG über Glucosetransporter in die Tumorzellen aufgenommen. Die erhöhte Expression von spezifischen Membrantransportern, wie z. B. GLUT₁ und GLUT₃, in malignen Tumorzellen (Chandler et al., 2003) resultiert in einer erhöhten Anreicherung von Glucose in malignen Zellen. Nach der Aufnahme in die Zelle wird FDG durch das Enzym Hexokinase zu [¹⁸F]FDG-6-

Phosphat phosphoryliert, für welches die Zellmembran impermeabel ist. Da FDG zudem nach der Phosphorylierung weder über den Glykolyse-Pathway weiterverstoffwechselt, noch durch die Glucose-6-Phosphatase dephosphoryliert werden kann, verbleibt es in der Zelle (sog. „metabolic trapping“) und erlaubt damit die Darstellung des Tumorgewebes mit hohem Kontrast. Die hohe Glykolyserate vieler maligner Tumoren ermöglicht den Einsatz der FDG-PET-Bildgebung bei der Detektion maligner Entitäten.

Die Ergebnisse der FDG-PET-Bildgebung zum Prostatakarzinom sind heterogen, was auf eine verhältnismäßig langsame Wachstums- und geringe Glykosylierungsrate dieser Tumorentität zurückzuführen ist. Der Glukosemetabolismus wird von Faktoren wie Tumorzellcharakteristika und unterschiedlichen Wachstumsbedingungen beeinflusst. Jadvar et al. konnten in humanen Prostatakarzinomxenograftmodellen eine höhere FDG-Aufnahme bei androgen-unabhängigen Xenograftmodellen als bei hormonsensitiven zeigen (Jadvar et al., 2005). Eine Hormonablation verursachte eine signifikante Abnahme der FDG-Aufnahme. Zudem wurde in *in-vitro*-Experimenten gezeigt, dass schnelle Teilungsraten eine höhere Glukoseutilisation verursachen, während langsam wachsende Zellen einen geringeren Glukosestoffwechsel aufweisen (Purohit et al., 2003). Auch Agus et al. zeigten, dass in Prostatakarzinomxenograftmodellen Tumoren mit höherem Gleason-Score eine erhöhte FDG-Aufnahme aufweisen (Agus et al., 1998). Das Potential der FDG-PET muss folglich vor dem Hintergrund der Abhängigkeit der FDG-Anreicherung vom Differenzierungsgrad des Tumors betrachtet werden. Hofer et al. und Liu et al. fanden zwar, dass eine sichere Differenzierung zwischen der BPH, einem Rezidiv oder einem Prostatakarzinom mit der FDG-PET nicht sicher möglich ist, in diesen Studien wurde jedoch bereits die Möglichkeit einer besseren Detektion von Läsionen in undifferenzierten Tumoren und in solchen mit höherem Gleason-Score diskutiert (Hofer et al., 1999; Liu et al., 2001). Oyama et al. konnten in der Detektion des primären Prostatakarzinoms eine Sensitivität von 64% nachweisen, die FDG-Akkumulation im Prostatakarzinom war signifikant höher als in der benignen Prostatahyperplasie (BPH) mit der Tendenz einer höheren FDG-Aufnahme in Tumoren mit höherem Gleason-Score (Oyama et al., 1999). Dies stützt wiederum die Hypothese, dass aggressivere Tumoren einen höheren FDG-Stoffwechsel zeigen, was ebenso von Melchior et al. bestätigt wurde (Melchior et al.,

1999), und damit selektiver durch die FDG-PET detektiert werden können. Da sich eine regelhafte FDG-Anreicherung nur in entdifferenzierten aggressiven und metastasierten Prostatakarzinomen zeigt, spielt die [¹⁸F]FDG-PET und -PET/CT somit für den Nachweis differenzierter Prostatakarzinome und in der Rezidivdiagnostik nur eine eingeschränkte Rolle. Für die insgesamt nur mäßigen Ergebnisse zum Nachweis eines primären Prostatakarzinoms mit der FDG-PET fassten Schöder et Larson weitere mögliche Ursachen zusammen. Hierzu gehören eine relativ niedrige metabolische Rate in der Mehrheit der nur gering FDG-speichernden Tumoren und aufgrund des renalen Ausscheidungsweges Akkumulationen von FDG in Ureter, Blase und Urethra, die zu einer Maskierung der Aufnahme in das Prostatakarzinom führen und damit die Visualisierung erschweren können (Schöder et Larson, 2004).

[¹⁸F]Fluordihydrotestosteron (FDHT), [¹¹C]Methionin (MET), [¹¹C]Acetat und [¹⁸F]- und [¹¹C]-markierte Cholinderivate sind weitere für die PET- und PET/CT-Diagnostik eingeführte Radiopharmaka.

FDHT ist ein radioaktivmarkiertes Analogon des Androgenrezeptorliganden Dihydrotestosteron (DHT). Da die Mehrheit der primären Prostatakarzinome und normale Prostatazellen den Androgenrezeptor in gleichem Maße exprimieren, könnte [¹⁸F]FDHT für das Therapiemonitoring von größerer Bedeutung sein als in der Primärdiagnostik. Larson et al. und Dehdashti et al. beobachteten, dass eine medikamentöse Therapie bzw. die Gabe von Testosteron in einer Verringerung der [¹⁸F]FDHT-Aufnahme im Tumorgewebe resultiert, was die hohe Bindungsselektivität dieses Radiotracers zeigt (Larson et al., 2004; Dehdashti et al., 2005). Trotz der vielversprechenden Rolle des [¹⁸F]FDHT in der Rezeptorbildgebung findet es jedoch derzeit aufgrund relativ geringer Sensitivität, mangelnder Stabilität und Verfügbarkeit kaum standardmäßige Anwendung beim Prostatakarzinom.

Ein weiteres Target für die metabolische Tumorbildgebung stellt die gesteigerte Proteinsäuresynthese in Tumoren dar. Hierbei kommen radioaktivmarkierte Aminosäuren zum Einsatz. Tracerkinetische Untersuchungen mit [¹¹C]Methionin belegen, dass die Traceranreicherung vornehmlich die zelluläre Aminosäureaufnahme (den Transport)

reflektiert (Jager et al., 2001). Es gibt wenige Studien über den Einsatz der [^{11}C]Methionin-PET beim Prostatakarzinom. Nunez et al. verglichen die FDG-PET- und [^{11}C]Methionin-PET-Bildgebung und beobachteten, dass der Einsatz von Methionin nicht nur zu einer höheren Detektionsrate führte, sondern auch, dass die Intensität der Methioninaufnahme in den entsprechenden Läsionen signifikant höher war als bei der FDG-PET (Nunez et al., 2002).

[^{11}C]Acetat, ursprünglich als Tracer zur Beurteilung des oxidativen Myokardmetabolismus eingeführt, zeigt eine hohe Aufnahme im Tumorgewebe (Shreve et al., 1995; Shreve et Gross, 1997). Der Mechanismus der vermehrten Aufnahme und Akkumulation von Acetat in Tumorzellen beruht auf der erhöhten Lipidsynthese, die mit der gesteigerten Zellmembransynthese während des Tumorwachstums gekoppelt ist (Yoshimoto et al., 2001). Im Prostatakarzinom konnte sowohl eine erhöhte Fettsäuresynthese als auch eine Überexpression des Schlüsselenzyms Fettsäuresynthase nachgewiesen werden (Swinnen et al., 2003). Ein Vorteil der Bildgebung mit [^{11}C]Acetat im Vergleich zur FDG-PET besteht in der geringeren renalen Eliminierung dieses Tracers und den damit verbundenen besseren Bedingungen der Prostatadiagnostik. Kato et al. beobachteten, dass die Höhe der Aufnahme von [^{11}C]Acetat in der normalen Prostata und der benignen Prostatahyperplasie (BPH) mit der Aufnahme im Prostatakarzinom überlappt (Kato et al., 2002). Kotzerke et al. untersuchten die Wertigkeit von [^{11}C]Acetat bei der Detektion von Lokalrezidiven des Prostatakarzinoms und kamen zu dem Ergebnis einer hohen Sensitivität und Spezifität in der Diagnostik rezidivierender Prostatakarzinome (Kotzerke et al., 2002). Die Autoren Wachter et al. zeigten in ihrer Studie, dass die kombinierte Anwendung von PET/CT- oder PET/MRT-Fusionsbildern als äusserst hilfreich zu bewerten ist bei der Festlegung der exakten anatomischen Lokalisation und Klassifizierung der Acetat-PET-Befunde (Wachter et al., 2006).

[^{11}C]- und [^{18}F]-markierte Cholinderivate werden zunehmend zur Primär- und Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms eingesetzt und sind aktuell die am häufigsten verwendeten Tracer für die PET- und PET/CT-Bildgebung des Prostatakarzinoms.

[¹¹C]Cholin ist wie das unmarkierte Cholin ein Vorläufer in der Biosynthese der wichtigen Zellmembrankomponente Phosphatidylcholin. Cholin wird zum größten Teil über einen hochaffinen Cholintransporter in die Zelle aufgenommen, mittels der Cholin kinase als erstem Enzym des Kennedy-Pathways zu Phosphorylcholin phosphoryliert (s. Abbildung IV) und letztlich in die Phospholipidmembran eingebaut. Für das Prostatakarzinom ist nicht nur eine erhöhte Cholintransportrate in Prostatakarzinomzellen beschrieben (Katz-Brull et Degani, 1996), die vor allem den hochaffinen Cholintransporter (hCTI-Protein) betrifft (Holzapfel et al., 2008), sondern auch eine erhöhte Cholin kinaseaktivität in Prostatakarzinomzellen (Ramírez de Molina et al., 2002a, 2002b; Zheng et al., 2004; Katz-Brull et Degani, 1996). Diese resultiert u. a. aus der Aktivierung der RAS-Kaskade (über RAF-1-MEK-ERK) (Kim et Carman, 1999), die zur Erhöhung der Cholin kinaseaktivität führt und damit auch zu einem gesteigerten Cholinumsatz in den Tumorzellen beiträgt.

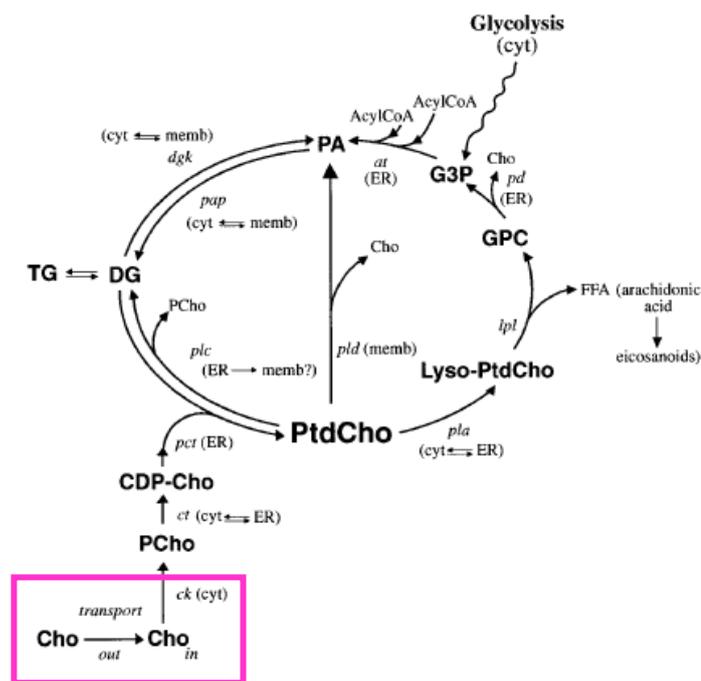


Abbildung IV: Cholinmetabolismus (Cho=Cholin, ck=Cholin kinase, PCho=Phosphorylcholin)

Physiologisch wird das [¹¹C]-markierte Cholin auch in Lunge, Leber, Nieren, Nebennieren und Speicheldrüsen aufgenommen. Aufgrund der schnellen Blut-Clearance, die circa

sieben Minuten beträgt, ist eine Bildgebung zu frühen Zeitpunkten drei bis fünf Minuten nach Injektion möglich. Im Gegensatz zu [¹⁸F]-markierten Cholinderivaten, die auch im Satellitenkonzept einsetzbar sind, ist der Einsatz von [¹¹C]Cholin auf Kliniken mit Zyklotron und Radiopharmazie begrenzt, bedingt durch die kurze Halbwertszeit von [¹¹C]Cholin.

Die [¹⁸F]fluorierten Cholinderivate [¹⁸F]Fluormethylcholin (FMC) und [¹⁸F]Fluorethylcholin (FEC) wurden für die PET-Darstellung des Prostatakarzinoms entwickelt und evaluiert. Sie werden nach spezifischem Transport durch Cholintransporter durch die Cholin kinase phosphoryliert. Bezüglich der Biodistribution ähneln sich [¹¹C]Cholin und [¹⁸F]FMC mehr als [¹¹C]Cholin und [¹⁸F]FEC mit geringerer zellulärer Aufnahme und Phosphorylierung. Die beiden erstgenannten Tracer weisen eine geringere initiale renale Ausscheidung auf und damit auch eine weniger störende Aktivitätsakkumulation in der Blase als unter Verwendung des FEC, bei dem es zu einer Verzögerung der maximalen Konzentration im Tumor und damit zu einem stärkeren Einfluss der Ausscheidung in der späteren Bildgebung kommt (Schottelius et Wester, 2007).

5. Patienten, Material und Methoden

5.1 Patienten

In diese Studie wurden 43 Patienten (Alter 64 Jahre (Median), 50-76 Jahre (Spanne)) mit bioptisch gesichertem Prostatakarzinom eingeschlossen, die innerhalb von 31 Tagen (6.0 Tage (Median), 1-31 Tage (Spanne)) nach der [¹¹C]Cholin-PET/CT-Untersuchung einer radikalen Prostatektomie mit pelviner Lymphknotendisektion unterzogen wurden. Das mittlere Zeitintervall zwischen Biopsie und PET/CT-Untersuchung betrug 34.5 Tage (Spanne 15-117 Tage), der Median des Gleason-Scores 6 (Spanne 5-9), der mittlere PSA-Wert der Patienten zum Zeitpunkt der PET/CT-Untersuchung war 6.8 ng/ml (Spanne 1.0-38.7 ng/ml). Patienten mit begleitenden anderen Krebserkrankungen wurden nicht in die Studie aufgenommen (s. Tabelle II). Die Ethikkommission gab ihr positives Votum zur Studie, alle Patienten stimmten schriftlich der Teilnahme an der Studie zu.

Pat.nummer	Alter	PSA (ng/ml)	Gleason-Score	T-Stadium
1	64	15,96	3+4	pT2c N1(1/5) G3 R1
2	60	1,5	3+3	pT2a N0(0/5) G2 R0
3	76	8,5	5+4	pT2c N0(0/8) G3 R0
4	61	5,5	3+3	pT2a N0(0/6) G2 R0
5	59	3,9	3+3	pT2c N0(0/12) G2 R0
6	67	11,5	3+3	pT2c N0(0/3) G2 R0
7	59	6,4	3+3	pT2c N0(0/10) G2 R0
8	68	5,7	3+3	pT2c N0(0/16) G2 R0
9	55	9,3	2+3	pT2a N0(0/51) G2 R0
10	64	3,9	3+3	pT2c N0(0/11) G2 R0
11	50	38,7	4+3	pT2c N1(1/15) G3 R0
12	68	6,8	3+3	pT2c N0(0/7) G2 R0
13	69	4,2	3+3	pT2c N0(0/9) G2 R0
14	69	6,1	3+4	pT2c N0(0/8) G3 R0
15	76	3,8	3+3	pT2c N0(0/3) G2 R0
16	73	4,9	3+4	pT2c N0(0/10) G3 R0
17	67	3,45	3+3	pT2c N0(0/24) G2 R1
18	56	10,5	3+3	pT2c N0(0/14) G2 R0
19	60	17	3+3	pT2c N0(0/18) G2 R0
20	60	14,2	4+3	pT3b N1(1/25) G3 R1
21	72	6,1	3+3	pT2c N0(0/13) G2 R1
22	74	5,9	4+4	pT3b N1(1/4) G3 R1
23	61	13,3	3+3	pT2b N0(0/5) G2 R0
24	64	8,5	3+3	pT2c N0(0/11) G2 R0
25	69	9,6	3+3	pT2c N0(0/13) G2 R0
26	74	10	4+5	pT3b N0(0/22) G3 R1
27	70	1	3+5	pT3a N0(0/5) G3 R0
28	70	4	3+3	pT2b N0(0/16) G2 R0
29	63	6,6	3+3	pT2a N0(0/6) G2 R0
30	69	8,6	3+4	pT2c N0(0/11) G3 R1
31	68	8	5+4	pT2b N0(0/17) G3 R0
32	72	3,7	3+3	pT2c N0(0/12) G2 R1
33	64	11,1	4+5	pT2c N0(0/4) G3 R1
34	61	7,4	3+4	pT2c N0(0/9) G3 R1
35	62	12,8	3+3	pT2c N0(0/12) G2 R1
36	64	4,1	3+3	pT2c N0(0/14) G2 R0
37	71	29,9	3+4	pT2c N0(0/19) G3 R0
38	70	4,34	4+5	pT3a N0(0/3) G3 R1
39	55	14,4	4+3	pT3a N0(0/13) G3 R1
40	68	9,1	3+4	pT2c N0(0/9) G3 Rx
41	61	4,58	3+3	pT2c N0(0/6) G2 R0
42	66	4,28	3+3	pT2a N0(0/16) G2 R0
43	66	13,2	3+3	pT2b N0(0/7) G2 R0

Tabelle II: Patientencharakteristika

5.2 Synthese von [¹¹C]Cholin und [¹¹C]Cholin-PET/CT-Protokolle

[¹¹C]Cholin wurde folgendermaßen mit geringen Abweichungen entsprechend der Methode von Pascali et al. (Pascali et al., 2000) synthetisiert:

Hierbei wurde [¹¹C]CO₂ über die katalytische Gasphaseiodinations-Reaktion über das Zwischenprodukt [¹¹C]CH₄ (GE MeI Micro Lab.) in [¹¹C]CH₃I konvertiert. Zur Verbesserung der Ergiebigkeit wurden - anstatt 60 µL - 250 µL Dimethylaminoethanol zur Befüllung der Kartusche benutzt. Die Kartusche wurde direkt mit Dimethylaminoethanol beladen. Die Maßnahmen beeinflussten die Produktqualität nicht. Die Säule wurde mit 10 ml EtOH gewaschen, gefolgt von 10 ml Wasser, bevor das Produkt mit isotonischer Kochsalzlösung (2 - 5 ml NaCl 0.9 %) durch einen Millipore-Filter (Millex GS, 0.22 µm) in ein steriles Gefäß eluiert wurde. Der pH der Lösung lag bei ungefähr sieben. Die Qualitätskontrolle wurde mit einer HPLC (High pressure liquid chromatography) durchgeführt (LiChrosorb RP18, 250 x 4.6 mm; 1 mmol/l Natriumsalz der Naphthalinsulfonsäure, 50 mmol/l H₃PO₄, 1.5 ml /min; k=3.7).

Alle Patienten waren mindestens sechs Stunden nüchtern und erhielten fünf Minuten nach Injektion von 682 +/- 75 MW +/- SD (Mittelwert +/- Standardabweichung) MBq [¹¹C]Cholin eine [¹¹C]Cholin-PET/CT-Untersuchung (Thorax bis Mitte Oberschenkel) (Sensation 16 Biograph PET-CT-Scanner (Siemens Medical Solutions) (ACCEL PET FWHM=6.5 mm)). Das CT-Akquisitions-Protokoll beinhaltete eine Low-dose-CT (26 mAs, 120 kV, 0.5 Sekunden pro Rotation, 5 mm Schichtdicke) zur Absorptionskorrektur mit verdünntem oralen Kontrastmittel (Telebrix 300 mg) gefolgt von einer PET-Untersuchung und einer diagnostischen CT in der portalvenösen Phase 80 Sekunden nach i. v.-Injektion von Kontrastmittel (Imeron 300) (240 mAs, 120 kV, 0.5 Sekunden pro Rotation, 5 mm Schichtdicke). Alle Patienten erhielten eine rektale Füllung mit negativem Kontrastmittel (100-150 ml). Die PET-Daten wurden mit einer Akquisitionsdauer von drei Minuten pro Bettposition im 3D-Modus akquiriert. Die Rekonstruktion der Bilder erfolgte über einen schwächungsgewichteten Ordered Subsets Expectation Maximization (OSEM)-Algorithmus (vier Iterationen, acht Subsets), gefolgt von einem Rekonstruktionsglättungsfilter (5 mm full-width at half-maximum).

5.3 Datenauswertung

5.3.1 Bildanalyse

Zur Bildanalyse dienten die transaxialen CT-Schichten und die korrespondierenden fusionierten PET-Schichten. Um die exakte Lokalisation der intraprostatischen Cholinaufnahme festzulegen und einen Vergleich mit den histologischen Ergebnissen zu erleichtern, wurden die PET-Schichten nach ihrer entsprechenden Schichtnummer im CT mit arabischen Zahlen, die histopathologischen Schnitte in alphabetischer Reihenfolge von basal nach apikal mit Buchstaben benannt, beginnend mit „B“ als ersten Schnitt der jeweiligen Prostata („A“ entspricht den Samenblasen) und unter Auslassung der Buchstaben „G“ und „H“, welche in der histologischen Routine für die periurethralen Absetzungsränder basal und apikal bestimmt sind, und „J“, um Verwechslungen mit „I“ zu vermeiden. Sowohl zur nuklearmedizinischen als auch zur analogen histopathologischen Datenauswertung wurde ein in Sextanten eingeteiltes Gitternetz verwendet, bestehend aus zwei mittelpunkts gleichen ineinanderliegenden Ellipsen, unterteilt durch drei diagonale, den Mittelpunkt der Ellipsen schneidende, im Winkel von 60° zueinander stehende Geraden, wodurch die in Summe 12 Segmente definiert sind, d. h. sechs Segmente im äußeren Ring (periphere Segmente, nummeriert von 1 bis 6) und sechs Segmente mit den Nummern 7 bis 12 im inneren Ring (zentrale Segmente), was der peripheren bzw. zentralen Zone der Prostata entspricht. Die Nummerierung erfolgte im Uhrzeigersinn beginnend bei 12.00 Uhr. Die Orientierung ventral (oberer Rand des Gitternetzes), dorsal (unterer Rand), links (rechter Rand des Gitternetzes), rechts (linker Rand) entspricht der üblichen Darstellung in der PET/CT-Bildgebung. Jede transaxiale Prostataschicht wurde auf diese Weise anhand des vorbeschriebenen Gitternetzes in 12 gleichgroße Segmente geteilt, je sechs zentrale und sechs periphere Segmente (s. Abbildung V).

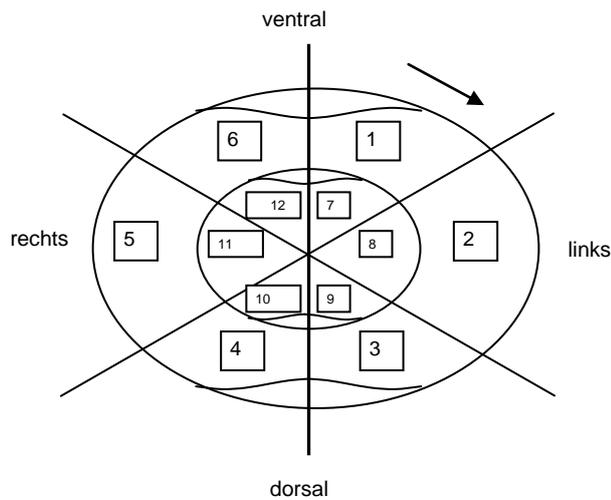
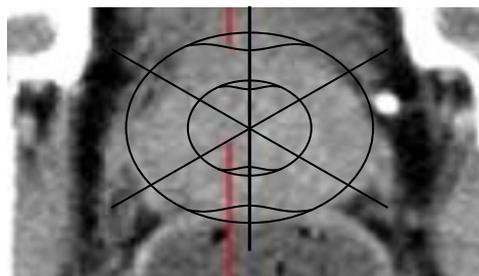


Abbildung V: Aufbau des Gitternetzes mit Orientierung und Nummerierung

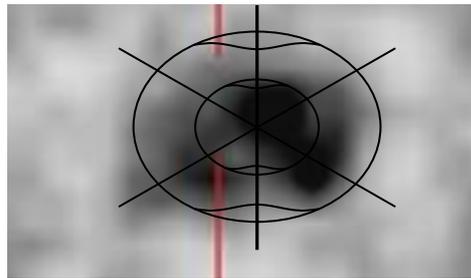
Das beschriebene Gitternetz wurde in standardisierter Weise am Bildschirm der zur Auswertung der nuklearmedizinischen Daten eingesetzten Workstation verwendet:

Unter Nutzung der präziseren morphologischen Darstellung der CT- im Vergleich zur PET-Bildgebung wurde die Anpassung und korrekte Fixierung des Gitternetzes anhand des CT-Bildes vorgenommen. Zu diesem Zwecke wurde die Prostatagröße im CT-Bild per Zoomfunktion der Software auf die verwendete (und für alle Auswertungen konstante) Größe des Gitternetzes angepasst, mit dem Ziel der Kongruenz zwischen der Begrenzung der äusseren Ellipse und den anatomischen Prostatagrenzen (s. Abbildung VI).



*Abbildung VI: Anpassung des Gitternetzes auf eine Prostataanschicht anhand des CT-Bildes
(Schichtnummer 122)*

Nach Festlegung der basalen und apikalen Begrenzung der Prostata und Anzahl der transaxialen Prostataschichten (im Schichtabstand 5 mm, nummeriert nach den zugehörigen CT-Schichtnummern) anhand des morphologischen CT-Bildes wurde die Auswertung der jeweils 12 Segmente des Gitternetzes (1 bis 6 und 7 bis 12) anhand des eingespielten PET-Bildes - mit der Darstellung funktioneller Aspekte im Sinne der metabolischen Aktivität - auf im Folgenden näher erläuterte Weise durchgeführt (s. Abbildung VII).



*Abbildung VII: Die der oben dargestellten CT-Schicht entsprechende PET-Schicht
(Schichtnummer 122)*

Um eine semiquantitative Abschätzung der Höhe der [¹¹C]Cholinaufnahme zu gewährleisten, wurden SUV-Werte („standardized uptake values“) bestimmt. Der SUV ist definiert als die gemessene Aktivitätskonzentration (Bq/ml)*Normierungswert/applizierte Aktivität (Weber et al., 1999).

Die genannten SUV-Werte wurden für die Datenauswertung über die Software aus den schwächungskorrigierten Emissionsdaten berechnet, wobei jede im Bildpunkt der PET gemessene Zählrate zu einem zwischen verschiedenen Patienten vergleichbaren Wert umgewandelt wurde: Anhand von Korrektur- bzw. Kalibrierungsfaktoren wurde die regionale Aktivitätskonzentration in ein Verhältnis zur applizierten Aktivität gesetzt und normiert (Lammertsma et al., 2006). Die Normierung wurde bezüglich des Körpergewichtes vorgenommen. Im PET-Bild wurden für die einzelnen zuvor (anhand der CT-Bildgebung) festgelegten Prostataschichten und die jeweils zugehörigen sechs bzw. 12 Segmente die mittleren und maximalen SUV-Werte (SUV_{mean} und SUV_{max}) mithilfe von

„Volumes of interest“ (VOIs) ausgewertet und damit die Aktivitätskonzentration des Gewebes erfasst:

Bei der angewendeten „Volume of interest“-Technik wurden in den entsprechenden Segmenten 1-6 des äußeren Ringes und 7-12 des inneren Ringes manuell gezogene „Regions of interest“ (ROIs) platziert, die das jeweilige Segment komplett bedeckten (s. Abbildung VIII). Aus den ROIs wurde über die Software der jeweils zugehörige maximale und mittlere SUV-Wert des entsprechenden Segments ermittelt.

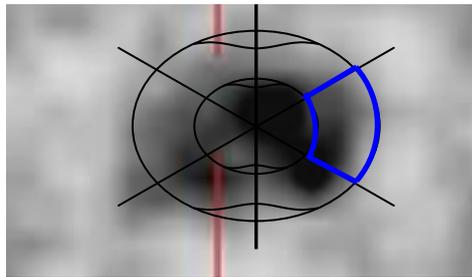


Abbildung VIII: PET-Schicht mit Gitternetz und ROI in Segment 2 (Schichtnummer 122)

Dieses Prozedere wurde für alle zu untersuchenden Schichten einer Prostata durchgeführt, mit Ausnahme der jeweils ersten (basalsten) und letzten (apikalsten) Schicht, bei denen die Umrandung der inneren Ellipse (adaptiert an die physiologische Verjüngung der Prostata nach basal und apikal) an die Prostatagrenzen angepasst und dementsprechend jeweils die darin befindlichen inneren (zentralen) sechs Segmente (Segmente 7-12) ausgewertet wurden. In Einzelfällen bei sehr großvolumigen bzw. besonders kleinen Prostatae wurden durchgehend 12 Segmente bzw. nur sechs Segmente mit entsprechender Anpassung des Gitternetzes ausgewertet.

Bei dem beschriebenen Prozedere wurde zur Umgehung der bekannten technischen Problematik des Partialvolumeneffekts (wenn ein Objekt kleiner als das Zwei- bis Dreifache der Auflösung des Systems ist, die bei den jetzigen PET-Scannern 4 bis 6 mm beträgt) (Kops, 2007) besonderes Augenmerk darauf gelegt, bei der Platzierung der VOIs das 1-cm³-Volumen nicht zu unterschreiten.

Die Messergebnisse wurden für jeden Patienten gesondert ausgelesen und tabellarisch unter Angabe der Patientendaten, Schicht- und Segmentnummern dokumentiert, d. h. für jeden Patienten wurden für alle Prostataschichten und alle enthaltenen Segmente die entsprechenden SUV-Aufnahmewerte (SUV_{mean} und SUV_{max}) jedes VOI in Exceldateien gespeichert. Zusätzlich wurde die Lokalisation des SUV_{max} in Bezug auf die gesamte Prostata bestimmt.

Zur späteren Dokumentation und um die Überprüfbarkeit zu gewährleisten, wurden bei jedem Patienten die der Auswertung zugrunde liegende Matrixeinstellung auf der Workstation abgespeichert und für alle ausgewerteten Schichten Screenshots angefertigt und unter Angabe der jeweiligen Patientendaten und Schichtnummern in einer Datei gesichert und archiviert (s. Abbildung IX).

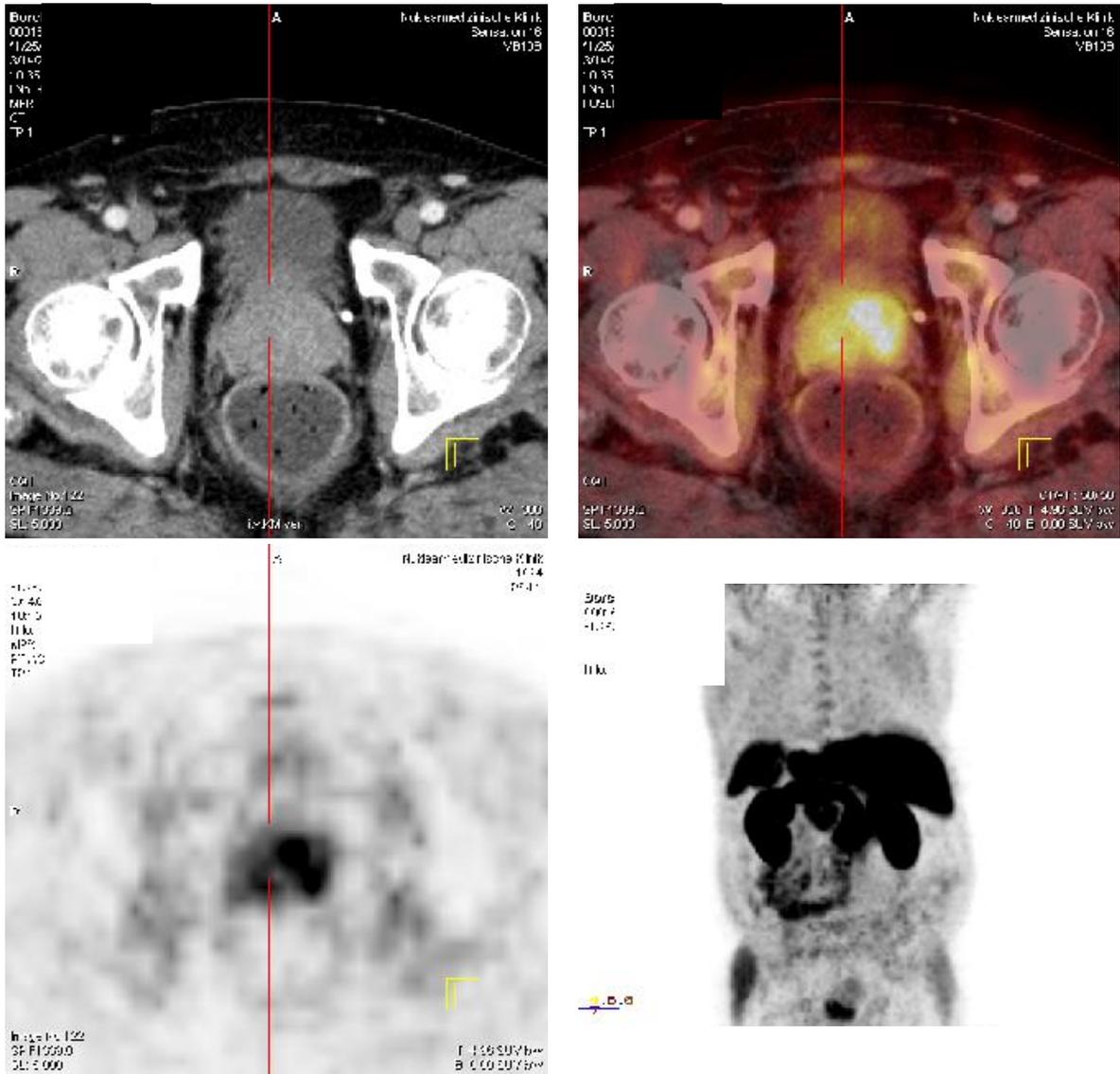


Abbildung IX: Screenshot der Prostata-schicht (Schichtnummer 122) zur Dokumentation

Sowohl die transaxialen PET-Bilder als auch die Großflächenschnitte der Prostatae wurden auf beschriebener Sextantenbasis analysiert, die Ergebnisse der Bildgebung wurden mit den Ergebnissen der Histologie korreliert.

5.3.2 Histopathologische Datenauswertung

Die histopathologische Auswertung fand analog der Kriterien der nuklearmedizinischen Auswertung statt. Nach radikaler Prostatektomie, der sich alle Patienten unterzogen, wurden die Operationspräparate in der Pathologie nach dem üblichen Standardverfahren für die histologische Auswertung aufgearbeitet, so dass die Großflächenschnitte den transaxialen PET/CT-Bildern entsprachen: Die Prostatae wurden mit der Schichtdicke 5 mm (analog zur Schichtdicke in der Bildgebung) von basal nach apikal horizontal geschnitten (entsprechend der transaxialen Schichtführung in der Bildgebung) und in 10% gepufferter Formalinlösung über Nacht bei 60 °C im Brutofen hitzefixiert (s. Abbildung X).

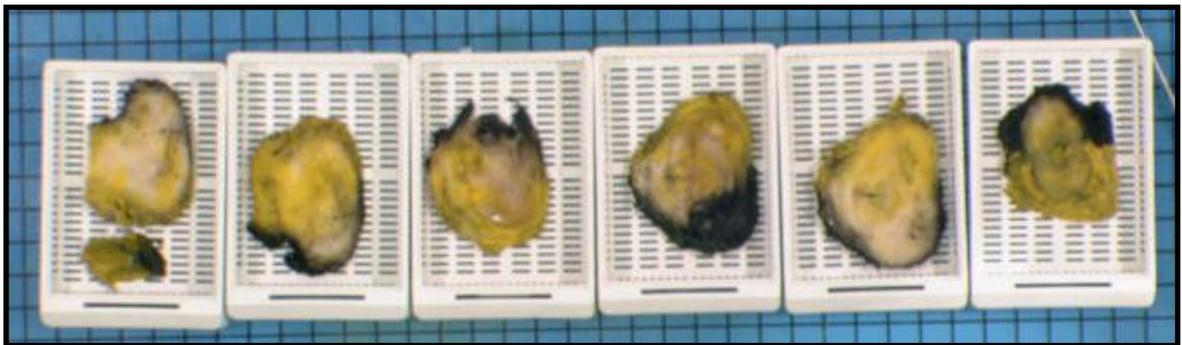
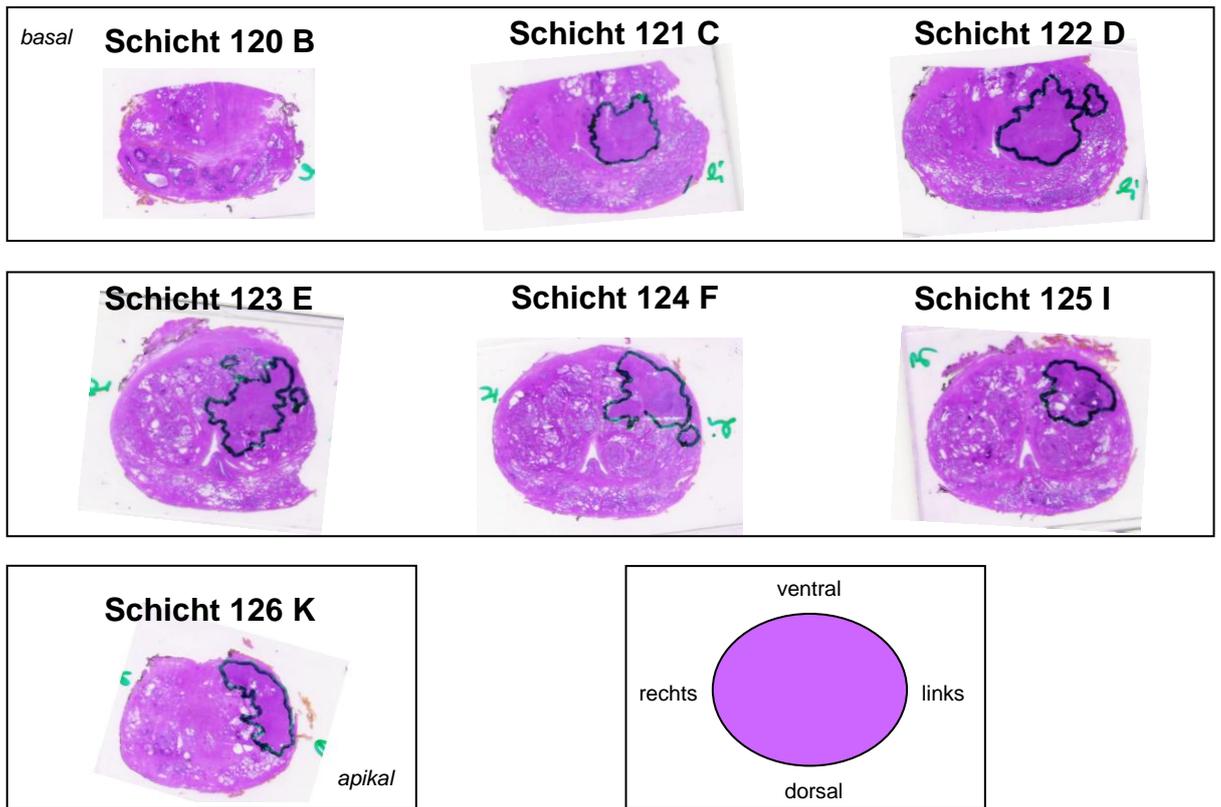


Abbildung X: Histopathologische Prostataschnitte

Aus den formalinfixierten Gewebeschnitten wurden zunächst Paraffingroßflächenschnitte (axiale Schnittführung in 5-mm-Intervallen) angefertigt, im Folgenden auf Objektträgern Schichten von 4 µm Dicke in Hämatoxylin-Eosin-(HE-)Färbung. Die Schnitte wurden alphabetisch von basal nach apikal mit Buchstaben benannt (s. Abbildung XI).



*Abbildung XI: HE-Großflächenschnitte in der Anordnung von basal nach apikal
mit Markierung des Prostatakarzinomgewebes
(Buchstabenbenennung der histopathologischen Schnitte,
arabische Nummerierung der zugehörigen CT-Schichtnummern)*

Die Auswertung der histologischen Schnitte erfolgte, indem auf die einzelnen Schnitte (analog zur Bildauswertung) jeweils das beschriebene Gitternetz maßstabsgetreu größenmäßig angepasst wurde (s. Abbildung XII).

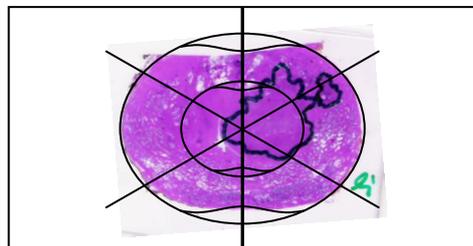


Abbildung XII: Histopathologischer Schnitt (D) mit Gitternetzüberlagerung

Wie oben erläutert, variierte die Anzahl der ausgewerteten Segmente je nach Größe der vorliegenden Schnitte. Bei besonders kleinen Prostataschnitten wurden die sechs zentralen Segmente ausgewertet, bei großen 12 (sechs periphere und sechs zentrale Segmente). Somit konnte wie in der Bildgebung die Auswertung der einzelnen Schichten und der dazugehörigen Segmente 1 bis 6 bzw. 1 bis 12 pro Patient vorgenommen werden. Jedes einzelne Segment wurde unter dem Mikroskop von einem erfahrenen Pathologen sowohl auf das Vorhandensein der Entitäten Prostatakarzinom (PC), benigne Prostatahyperplasie (BPH), hochgradige intraepitheliale prostatiche Neoplasie (HGPIN) und Prostatitis geprüft, als auch deren prozentualer Anteil am jeweiligen Gesamtsegment bestimmt. Die übrigen Segmente wurden als normal gewertet.

Die Ergebnisse für die einzelnen Schichten und Segmente wurden wiederum parallel in eine Exceldatei eingegeben: Das Vorhandensein der einzelnen Entitäten in den Segmenten binär (1= Entität ist vorhanden, 0= Entität ist nicht vorhanden), der prozentuale Anteil der einzelnen Entitäten am jeweiligen Gesamtsegment in Prozentzahlen.

Zur Dokumentation wurden alle Großflächenschnitte mit Buchstaben benannt, eingescannt, abgespeichert und archiviert.

Um eine korrekte Korrelation der histologischen Schichten mit den in der Bildgebung ausgewerteten Schichten zu gewährleisten, wurden Übersichtsbilder mit einer Synopse der CT-, PET- und PET/CT-Bilder der jeweiligen Schicht (entnommen aus den abgespeicherten Screenshotdokumentationen) und dem dazugehörigen histologischen Schnitt (digitalisiert durch Einscannen) erstellt und jeweils mit dem beschriebenen Gitternetz überlagert (s. Abbildung XIII).

Bei Diskordanz der Anzahl der Schichten in der Bildgebung und Pathologie wurden durch entsprechende anatomische Überlegungen und Vergleiche die einander entsprechenden Schichten ausgewählt, zusammengeführt und zum Vergleich herangezogen.

Die histopathologische Schichtanzahl wird maßgeblich durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Die Qualität des Operationspräparates, die durch Gewebefixierung bedingte Schrumpfung des Materials und die histopathologische Schnitttechnik können zu einer unterschiedlichen Schichtanzahl in der Pathologie im Vergleich zur Bildgebung führen. Anhand anatomischer Strukturen, wie z. B. der Lage der Samenblasen, konnten die

entsprechenden pathologischen Schnitte per visueller Beurteilung und direktem Vergleich aller vorliegenden Schichten den einzelnen Schichten der Bildgebung zugeordnet werden.

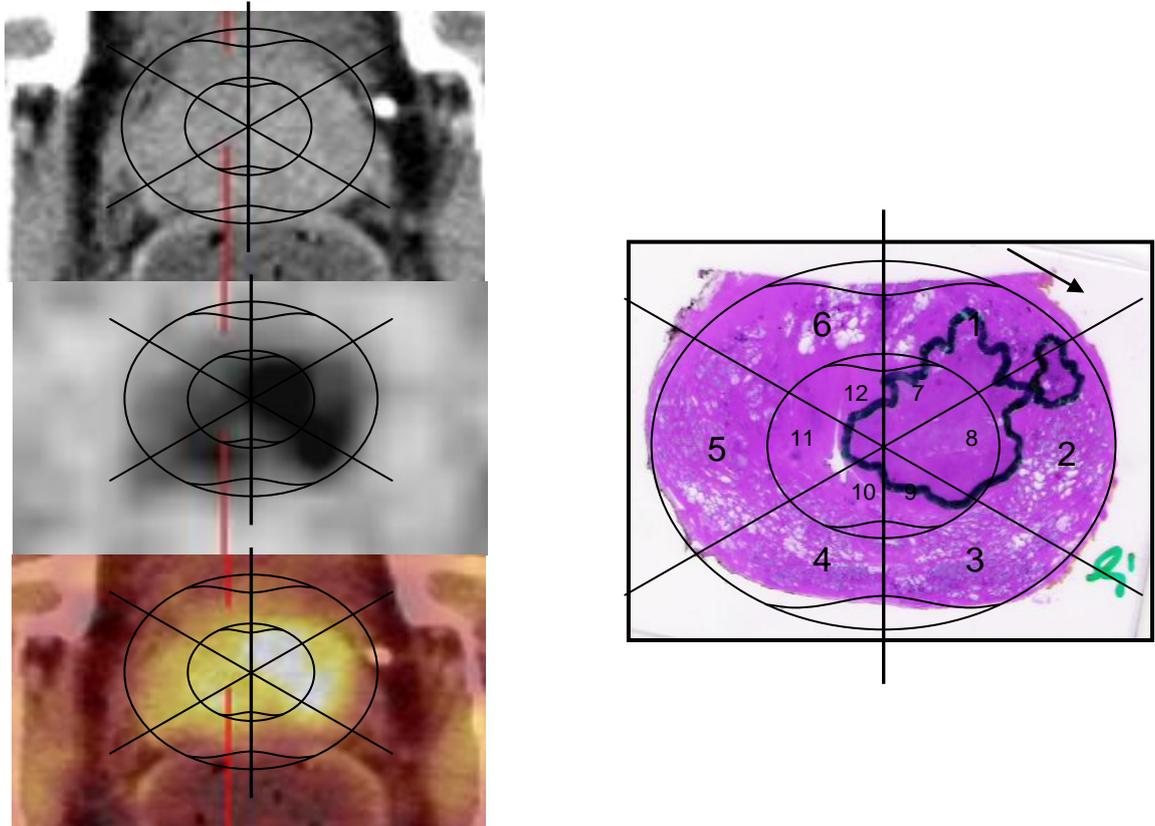


Abbildung XIII: Synopsis von CT-, PET- und PET/CT-Schichtbild (Schichtnummer 122) und entsprechendem histologischen Schnitt (D) mit Gitternetzüberlagerung

Teilweise wurden nicht 12 Segmente pro Schicht ausgewertet, sondern sechs: In der Histopathologie jeweils in Abhängigkeit von der Größe der Schnitte aufgrund der durch Formalinfixierung bedingten Entwässerung und daraus resultierenden Gewebeschrumpfung um ca. 5-10% (Jonmarker et al., 2006) in Kombination mit der Verjüngung der Prostata nach basal und apikal; in der Bildgebung für die jeweils erste und letzte Schicht der Prostata (wegen genannter Verjüngung). Bei daraus resultierender fehlender Übereinstimmung der Segmentanzahl in einzelnen Schichten (sechs oder 12) zwischen Bildgebung und Pathologie wurde eine rechnerische Datenfusion diametral zwischen den überzähligen Segmenten vorgenommen (Fusion der Segmente 1 und 7, 2 und

8, 3 und 9, 4 und 10, 5 und 11, 6 und 12) mit dem Ergebnis einer Fusion der Daten von 12 Segmente auf sechs Segmente. Im Dualmodus bei der Prüfung des Vorhandenseins der verschiedenen Entitäten (0= Entität nicht vorhanden, 1= Entität vorhanden) wurde die Fusion wie folgt vorgenommen: Unter Zusammenfassung der Ergebnisse jeweils zweier Segmente nach oben genanntem Prinzip: 0 und 0 \rightarrow 0, 1 und 1 \rightarrow 1, 0 und 1 \rightarrow 1. Bei der Fusion der prozentualen Anteile bzw. der SUV-Werte (wenn in der Bildgebung 12 ausgewertete Segmente vorlagen, in der Pathologie jedoch nur sechs) wurde vereinfachend zur Berechnung der Mittelwerte das arithmetische Mittel herangezogen. Dieses Vorgehen der Zusammenführung war nötig, um eine Konkordanz der Segmentanzahl pro Schicht in Bildgebung und Pathologie zu gewährleisten und damit eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Bildgebung (SUV-Werte) und der pathologischen Auswertung zu ermöglichen. Auf diese Weise konnten die in der Bildgebung ausgewerteten Schichten und Segmente denen der Pathologie genau zugeordnet und mit diesen tabellarisch vergleichbar gemacht werden, indem den SUV-Aufnahmewerten (mean und max) jedes Segments (in jeder Schicht) der entsprechende histopathologische Befund hinsichtlich der diagnostizierten Entitäten zugeordnet werden konnte.

Für jeden Tumor wurde entsprechend der TNM-Klassifikation (Wittekind et al., 2002) die Stadieneinteilung vorgenommen und der Gleason-Score entsprechend festgelegt.

Basierend auf diesen Daten wurde eine Mastertabelle erstellt, die für jeden Patienten für jede Schicht und jedes Segment die entsprechenden [¹¹C]Cholin-PET/CT-Ergebnisse in Form der errechneten SUV-Werte, der histopathologischen Daten im Sinne der diagnostizierten Entitäten und der Form der diagnostizierten Prostatakarzinome zusammenführt.

Diese Mastertabelle wurde in eine Matrix für die SPSS-Analyse überführt und diente in dieser Form als Grundlage für die statistische Auswertung.

5.4 Statistische Analyse

Zur statistischen Auswertung und Datenanalyse wurde anstatt einer einfachen Regressionsanalyse ein multivariablen generalisiertes Schätzgleichungsmodell (Generalized Estimation Equation-Modell) angewendet, um multiplen Beobachtungen innerhalb derselben Prostata gerecht zu werden (Liang et Zeger, 1986). Der Einfluss von Karzinomgewebe, BPH, Prostatitis, HGPIN wie auch des T-Stadiums und des Gleason-Scores auf den SUV-Wert wurde ebenfalls in dieses Modell einbezogen. Das Verfahren der GEE reflektiert in geeigneter Weise die Struktur wiederholter Daten unter Berücksichtigung der Korrelation verschiedener Messungen innerhalb gleicher Individuen. „Receiver operating characteristic (ROC)“-Analysen wurden erstellt, um den verlässlichsten Cut-off-Wert für eine korrekte Tumovorhersage anhand der [¹¹C]Cholin-PET/CT-SUV-Werte festzulegen.

Die „Area under the ROC-curve (AUC)“ wurde bestimmt, um die Vorhersagekraft der verschiedenen Analysemethoden abzuschätzen. 95%-Konfidenzintervalle wurden für die AUCs als statistisch signifikant bezüglich der Vorhersagekraft gewertet, wenn der kritische Wert von 0.5 nicht eingeschlossen war. Um einen möglichen Zuwachs falsch signifikanter Ergebnisse durch erhöhte Anzahl formal getesteter Hypothesen zu berichtigen, wurde eine Bonferroni-Korrektur der p-Werte bei den multiplen Vergleichen herangezogen.

6. Ergebnisse

In der Segmentanalyse wurden insgesamt 2.526 Segmente analysiert, hierunter befand sich in 602 Segmenten (23.8%) Prostatakarzinomgewebe, in 1.820 (72%) benigne Prostatahyperplasie (BPH) und in 576 Segmenten (22.8%) wurde Prostatitis gefunden. Hochgradige prostatiche intraepitheliale Neoplasie (HGPIN) war in 149 (5.9%) der untersuchten Segmente vorhanden und 454 Segmente wurden als normal (frei von den übrigen klassifizierten Entitäten) eingestuft.

In 21 der 149 Segmente wurde HGPIN zusammen mit Prostatakarzinomgewebe gefunden, in 34 der 149 zusammen mit BPH. In 63 Segmenten fand sich eine Koexistenz der HGPIN mit Prostatakarzinomgewebe und BPH, bei zwei von 149 Segmenten mit Prostatitis, bei

neun Segmenten mit Prostatakarzinom und Prostatitis, bei 12 Segmenten mit BPH und Prostatitis, zwei Segmente enthielten nur HGPIN, in sechs Segmenten waren alle vier genannten Entitäten präsent.

Prostatakarzinom als alleinige Entität wurde in 86 Segmenten beobachtet, nur BPH in 1004, nur Prostatitis in 95 Segmenten und alleiniges Vorliegen von HGPIN in zwei Segmenten.

6.1 Sensitivität der [¹¹C]Cholin-PET/CT

Die Tumoren wurden entsprechend ihrer vorherrschenden histologischen Konfiguration in vier Gruppen eingeteilt: 21 Patienten in Gruppe 1 (unifokale Tumorkonfiguration), neun in Gruppe 2 (multifokale Tumoren), fünf in Gruppe 3 (schalenförmiges Prostatakarzinom) und acht in Gruppe 4 (Mikrokarzinome (Größe < 5 mm)) (s. Abbildung XIV).

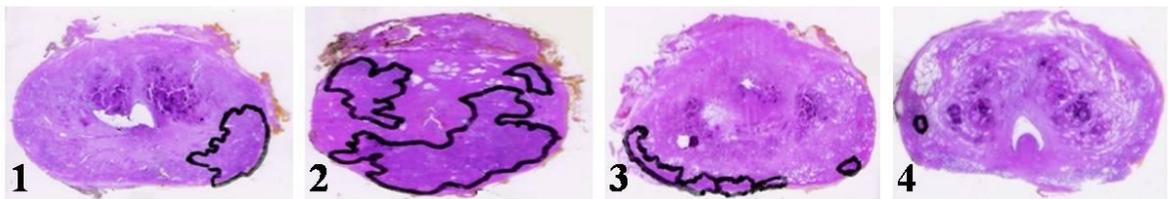


Abbildung XIV: Repräsentative Beispiele aus den Gruppen der Tumorkonfigurationen:

Gruppe 1 (unifokal), Gruppe 2 (multifokal), Gruppe 3 (schalenförmig),

Gruppe 4 (Mikrokarzinome (Größe < 5 mm))

Der ermittelte SUV_{max} -Wert befand sich in 65% der Fälle im Bereich von Prostatakarzinomgewebe, bei 15 von 43 Patienten (35%) (alle Stadium T₂) war dies nicht der Fall. Hierunter waren 8 von 8 in Gruppe 4 klassifiziert, 2 von 5 in Gruppe 3, 1 von 9 in Gruppe 2 und 3 von 21 in Gruppe 1. Tumoren der Klassifikation der Gruppe 4 waren signifikant weniger vorhersagbar ($p < 0.001$): Die Prädiktion der Karzinome der Form 4 durch Cholin war ein Fünftel so groß im Vergleich zu Form 1 (unifokale Tumoren). Diese Tendenz ließ sich auch bei Tumoren der Gruppe 3 (schalenförmige Konfiguration) feststellen: Für Form 3 war die Entdeckungs-/Vorliegenswahrscheinlichkeit mit 50% im Vergleich zu Form 1 gleichfalls, wenn auch nur tendenziell niedriger ($p = 0.095$) (s. Tabelle

III). Mit dem Anstieg des SUV_{mean} -Wertes um eine Einheit nahm die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Karzinoms um 40% zu.

Form 2	p=0.8
Form 3	p=0.095
Form 4	p<0.001
T-Stadium	p=0.39
PSA-Wert	p=0.68
Gleason-Score	p=0.19

Tabelle III: Einfluss der Tumorkonfiguration, des T-Stadiums, PSA-Wertes und Gleason-Scores auf die Tumorprädiktion (generalisiertes Schätzgleichungsmodell): Tumoren der Form 4 wurden signifikant geringer vorhergesagt. Diese Tendenz bestand auch für Tumoren der Form 3.

Der SUV-Wert in Prostatakarzinomgewebe war signifikant höher in T₃-Tumoren im Vergleich zu T₂-Tumoren (mittlerer SUV_{max} : 6.2 bzw. 4.3, Spanne 2.5-18.4 bzw. 1.4-10.2).

6.2 Spezifität der [¹¹C]Cholin-PET/CT

Es zeigten sich bei der statistischen Endauswertung keine signifikanten Unterschiede der mittleren SUV-Werte für die Unterscheidung der Entitäten Prostatakarzinom, BPH, Prostatitis und normales Prostatagewebe. Die Unterschiede der SUV_{max} -Werte hingegen waren signifikant bei der Unterscheidung der verschiedenen Entitäten (p=0.024). Der SUV_{max} war nicht signifikant bei der Unterscheidung zwischen Karzinom und BPH (p=0.102) bzw. Prostatitis (p=0.054). Anhand des maximalen SUV-Wertes konnte somit nicht differenziert werden zwischen Prostatakarzinom und BPH bzw. entzündlichen Läsionen. Eine Unterscheidung des Karzinoms und der BPH von normalem Prostatagewebe war hingegen möglich (p=0.012 bzw. p=0.042).

6.3 ROC-Analyse

Die auf allen analysierten Segmenten basierende ROC-Analyse ergab eine AUC von 0.58 für den SUV_{max} -Wert (95%-Konfidenzintervall: 0.55-0.61) (s. Abbildung XV) und 0.57 für den mittleren SUV-Wert (95%-Konfidenzintervall: 0.54-0.60). Ein Cut-off-Wert von 5.0 für den SUV_{max} und 4.0 für den mittleren SUV zeigte das beste Gleichgewicht zwischen Sensitivität und Spezifität (Youden-Index) (Sensitivität: 49.7%, Spezifität: 63.5%, negativ prädiktiver Wert (NPV): 80.1%, positiv prädiktiver Wert (PPV): 29.8% für den SUV_{max} bzw. 37%, 74.3%, 79.0% und 31.1% für den mittleren SUV-Wert).

Bei Aufteilung der Tumoren nach Stadien in T_2 bzw. T_3 erbrachte die ROC-Analyse eine AUC von 0.5 bzw. 0.71 (95%-Konfidenzintervall: 0.66-0.76) (s. Abbildung XVI/XVII). Geschuldet der mangelnden Sensitivität des SUV_{max} bei T_2 -Tumoren mit einer AUC von 0.5 wurde kein Cut-off-Wert kalkuliert. Für T_3 -Tumoren wurde der optimale SUV_{max} -Cut-off-Wert auf 6.1 geschätzt, der in einer Sensitivität von 53.3%, einer Spezifität von 79.6%, einem NPV von 64.6% und einem PPV von 70.9% resultierte.

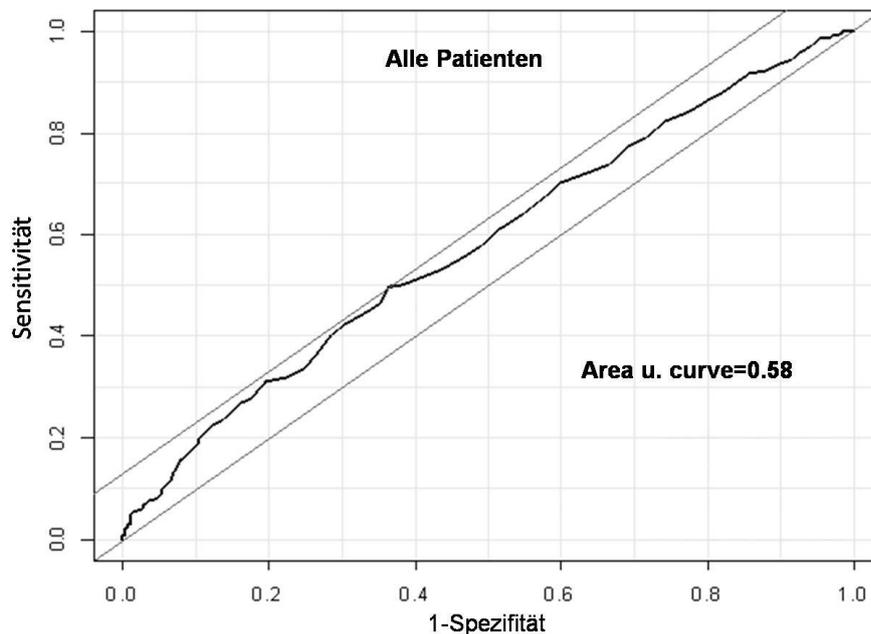


Abbildung XV: ROC-Analyse aller Patienten (SUV_{max})

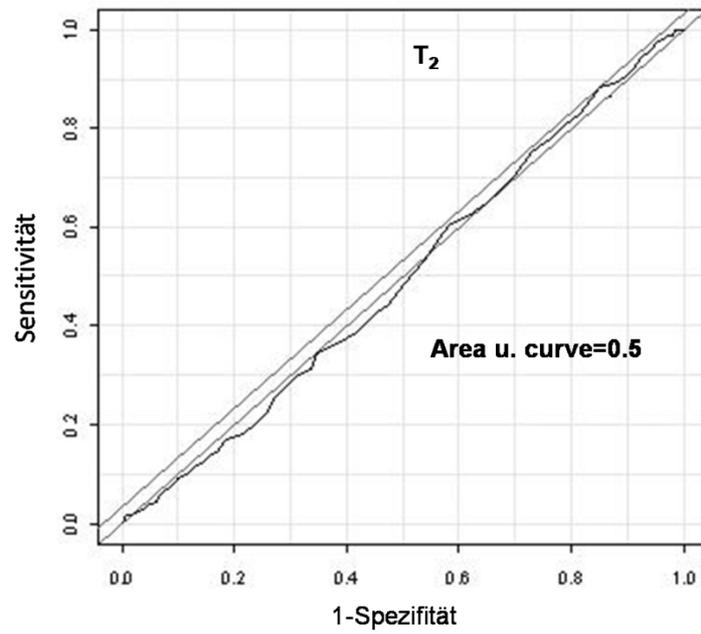


Abbildung XVI: ROC-Analyse für T₂-Tumoren (SUV_{max})

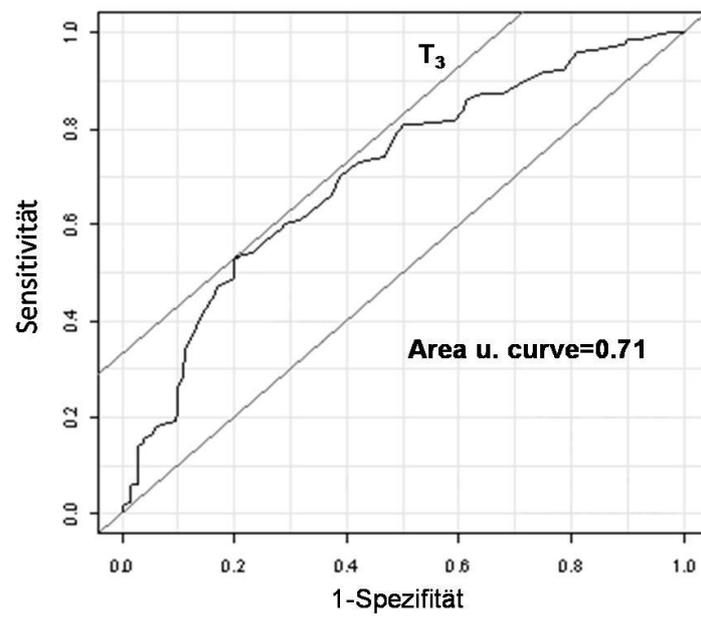


Abbildung XVII: ROC-Analyse für T₃-Tumoren (SUV_{max})

7. Diskussion

7.1 Sensitivität der [¹¹C]Cholin-PET/CT bzw. [¹⁸F]FCH-PET/CT zum Nachweis des primären Prostatakarzinoms

7.1.1 Positiver Nachweis

In dieser Studie mit 43 konsekutiven Patienten erlaubte die [¹¹C]Cholin-PET/CT-Bildgebung eine Vorhersage des Prostatakarzinoms mit nur unzureichender Genauigkeit: Die erzielte Sensitivität der Cholin-PET/CT zum Nachweis von Prostatakarzinomen betrug lediglich 65%. Die Sensitivität unserer Studie ist verhältnismäßig niedrig. Der bestimmte SUV_{max} befand sich nicht im Prostatakarzinomgewebe bei 15 von 43 Patienten (35%) (alle Stadium T₂), hierunter waren 8 von 8 in Gruppe 4 (Größe < 5 mm) klassifiziert, 2 von 5 in Gruppe 3 (schalenförmiges Prostatakarzinom), 1 von 9 in Gruppe 2 (multifokal) und 3 von 21 in Gruppe 1 (unifokale Tumorkonfiguration).

Wie sich im Rahmen der Ergebnisse dieser Studie zeigte, ist die Detektion und Lokalisierung von Karzinomen in der Prostata mit der [¹¹C]Cholin-PET/CT maßgeblich durch die Tumorkonfiguration beeinflusst: Kleine Tumoren < 5 mm (Gruppe 4) waren im Vergleich zu Tumoren der Gruppe 1 (unifokale Karzinome) signifikant weniger vorhersagbar ($p < 0.001$), ebenso konnten schalenförmige Tumoren (Gruppe 3) tendenziell in lediglich geringerem Maße vorhergesagt werden ($p = 0.095$). Das T-Stadium, der PSA-Wert und der Gleason-Score hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Tumorprädiktion ($p = 0.39$ bzw. $p = 0.68$ bzw. $p = 0.19$).

Bei der Interpretation der beobachteten Detektionsraten wäre die Berücksichtigung der vorliegenden Tumorkonfiguration unabdingbar, dies ist jedoch *in-vivo* nicht realisierbar.

In der Literatur finden sich folgende Studien, die aufgrund ihrer Ergebnisse eine hohe, deutlich über der in dieser Arbeit gefundenen Sensitivität für den Nachweis primärer Prostatakarzinome mit der Cholin-Bildgebung zeigten (s. Tabelle IV):

De Jong et al. untersuchten prospektiv die Bildgebung und Visualisierung primärer Prostatakarzinome mit der [¹¹C]Cholin-PET bei Patienten mit stanziobioptisch gesichertem Prostatakarzinom und im Vergleich zu nicht malignen Veränderungen der Prostata.

Normales Drüsengewebe bzw. Karzinome zeigten in ihrer Studie einen mittleren SUV von 2.3 (1.3-3.2) bzw. 5 (2.4-9.5). Bezüglich des Prostatakarzinoms war eine Visualisierung und Detektion des Primärtumors als hohe Mehranreicherung innerhalb der Prostata bei 24 der 25 untersuchten Patienten möglich.

Aufgrund dieser Ergebnisse befanden De Jong et al. die [¹¹C]Cholin-PET für effektiv in der Visualisierung primärer Prostatakarzinome (De Jong et al., 2002).

Ähnlich hohe Sensitivitäten bezüglich der Detektion primärer Prostatakarzinome zeigten die Studienergebnisse von **Sutinen et al., Kwee et al., Yamaguchi et al., Yoshida et al. und Schmid et al.**

In ihrer Studie wiesen **Sutinen et al.** mit der [¹¹C]Cholin-PET in allen untersuchten 14 Fällen von histologisch gesicherten primären Prostatakarzinomen die Malignität anhand der erhöhten Aufnahme nach: Alle 14 Prostatakarzinome zeigten eine erhöhte Akkumulation von [¹¹C]Cholin im PET (Sutinen et al., 2004).

Kwee et al. untersuchten mit der [¹⁸F]FCH-PET die Lokalisation von nicht vorbehandelten Prostatakarzinomen. Unter den 17 untersuchten Patienten hatten 11 bilateral und sechs unilateral positive Befunde in der Biopsie. In allen sechs Fällen, in denen bioptisch Malignität auf nur einer Seite der Prostata nachgewiesen wurde (unilateraler Befall), war es möglich, die betroffene Seite anhand des erhöhten SUV_{max}-Wertes bei einem Cut-off-SUV_{max}-Wert > 3.3 zur Definition positiver Sextanten im PET korrekt zu identifizieren. Unter Anwendung des genannten Cut-off-SUV_{max}-Wertes betrug die Sensitivität zur Unterscheidung bioptisch positiver Sextanten 93%. Dieses Ergebnis interpretierten die Autoren dahingehend, dass eine Lokalisation von Regionen potentieller Malignität innerhalb der Prostata unter Anwendung von [¹⁸F]FCH-Aufnahmemessungen möglich ist (Kwee et al., 2005).

In einer prospektiven Studie verglichen **Yamaguchi et al.** die [¹¹C]Cholin-PET mit der MRT und der MR-Spektroskopie (MRS) im Hinblick auf die Lokalisierung und Evaluierung von Läsionen bei Patienten mit Prostatakarzinom. Im Vergleich der

[¹¹C]Cholin-PET mit der MRT/MRS wies die [¹¹C]Cholin-PET primäre Läsionen in allen untersuchten 20 Patienten nach: Die Sensitivität der Cholin-PET betrug folglich 100% für die Detektion primärer Prostatakarzinome. Die diagnostische Sensitivität der Cholin-PET basierend auf visueller Interpretation war der MRT überlegen (p<0.05): Yamaguchi et al. zeigten, dass unter den verglichenen Modalitäten die PET die höchste Sensitivität bei der Diagnostik des Prostatakarzinoms aufwies, die MRT bzw. MRS erreichte eine Sensitivität von 60% (12/20) bzw. 65% (13/20). Bezüglich der Lokalisation der Läsionen standen die Ergebnisse der [¹¹C]Cholin-PET bei 13 Patienten (81%) in Einklang mit den pathologischen Befunden, während dies unter Anwendung der MRS lediglich in 50% (acht Patienten) der Fall war. Die erläuterten Ergebnisse führten die Autoren zu der Vermutung, dass die [¹¹C]Cholin-PET-Bildgebung mehr akkurate Informationen bezüglich der Lokalisation von Läsionen mit primären Prostatakarzinomen bietet als die MRT/MRS (Yamaguchi et al., 2005).

Yoshida et al. evaluierten den Nutzen des Einsatzes der [¹¹C]Cholin-PET zum primären Staging und Restaging von Prostatakarzinomen. Anhand der [¹¹C]Cholin-PET wurde normales Prostatagewebe mit einem mittleren SUV-Wert von 2.99 (Spanne 2.27-3.68) visualisiert. Primäre Prostatakarzinome konnten aufgrund fokaler Akkumulation als Mehranreicherung in fünf von sechs Aufnahmen mit einem mittleren SUV von 4.21 (Spanne 2.99-6.2) detektiert werden, lediglich bei einem Patienten war die Detektion anhand der [¹¹C]Cholin-PET nicht möglich (Yoshida et al., 2005).

Auch **Schmid et al.** untersuchten prospektiv 19 Patienten mit der [¹⁸F]FCH- und CT-Bildgebung, darunter 10 Fälle mit neu diagnostiziertem Prostatakarzinom (und neun Patienten mit Verdacht auf das Vorliegen von Prostatakarzinomrezidiven). Von genannten 10 Patienten erhielten neun eine Prostatektomie, unter diesen Patienten war die Detektion der primären Prostatakarzinome möglich (Schmid et al., 2005).

Zu einem ähnlichen Ergebnis wie De Jong et al. kamen **Reske et al.**, die in ihrer Studie die maximalen SUV-Aufnahmewerte von [¹¹C]Cholin in 36 Segmenten der Prostata

bestimmten und die Ergebnisse mit den histopathologischen Ergebnissen, dem PSA-Spiegel, dem Gleason-Score und den pathologischen T-Stadien verglichen. Bei der Untersuchung von 36 ROIs unter Berücksichtigung eines SUV_{max} -Tresholds von 2.65 und dem Ziel einer maximalen Genauigkeit von 84% hinsichtlich der Detektion von Segmenten mit Karzinombefall zeigten Reske et al. eine Sensitivität von 81% für die [^{11}C]Cholin-PET/CT. Tumorregionen innerhalb der Prostata konnten anhand der [^{11}C]Cholin-PET/CT in allen untersuchten Patienten identifiziert werden: Per visueller und quantitativer Analyse der segmentalen [^{11}C]Cholinaufnahme konnte bei 26 von 26 Patienten ein Prostatakarzinom lokalisiert werden. Aus den genannten Ergebnissen resultierte die Angabe einer Sensitivität von 100% im visuellen Assessment und in der quantitativen Segmentanalyse und die Schlussfolgerung der Autoren, dass unter Einsatz der [^{11}C]Cholin-PET/CT eine akkurate Detektion und Lokalisation von Regionen mit Prostatakarzinomen möglich sei (Reske et al., 2006).

Die erläuterten Studienergebnisse dieser Autoren legen den Schluss nahe, dass anhand der Cholin-PET/CT eine Detektion von primären Prostatakarzinomen mit hoher Sensitivität möglich ist.

7.1.2 Kein Nachweis

In Diskrepanz zu oben aufgeführten Daten, deren Autoren hohe Sensitivitäten der Cholin-PET/CT für das primäre Prostatakarzinom zeigten, konnte diese Studie in Einklang mit folgenden Studien - vornehmlich neueren Erscheinungsdatums - diese Ergebnisse nicht bestätigen und keinen so sicheren Nachweis primärer Prostatakarzinome anhand der Cholin-PET/CT-Bildgebung erbringen (s. Tabelle IV).

Farsad et al. untersuchten in ihrer Studie mittels einer Korrelation bildgebender Daten und histologischer Untersuchungen von Großflächenschnitten der Prostata die Einsetzbarkeit der [^{11}C]Cholin-PET/CT für die Primärdiagnose des Prostatakarzinoms. Alle 36 in die Studie eingeschlossenen Patienten hatten ein stanzbioptisch gesichertes Prostatakarzinom und unterzogen sich nach der [^{11}C]Cholin-PET/CT einer radikalen Prostatektomie mit

Lymphadenektomie. Auf einer Sextantenbasis wurde eine histologische Analyse im Hinblick auf Prostatakarzinom, Prostatitis, benigne Prostatahyperplasie (BPH) und hochgradige intraepitheliale Neoplasie der Prostata (HGPIN) durchgeführt. Als Ergebnis zeigten 143 von 216 Sextanten ein Prostatakarzinom, 89 von 216 eine HGPIN, sieben von 216 eine Prostatitis und 39 von 216 wurden als normales Prostatagewebe klassifiziert. Die PET/CT detektierte 108 Sextanten mit malignitätsverdächtiger [¹¹C]Cholinaufnahme (von denen 94 im Bereich eines Tumors lagen) und 108 Sextanten mit normaler [¹¹C]Cholinaufnahme (von denen 49 falsch negativ waren), was in einer Sensitivität von 66% für die Erkennung des primären Prostatakarzinoms resultierte (Farsad et al., 2005). Diese Daten stehen in Einklang mit dem Ergebnis dieser Studie, die eine Sensitivität der PET/CT von 65% zeigte.

In einer Studie von **Scher et al.** wurde die diagnostische Wertigkeit der [¹¹C]Cholin-PET und -PET/CT in einer Gruppe von 58 Patienten mit Verdacht auf ein Prostatakarzinom untersucht. Die Prävalenz eines Prostatakarzinoms in dieser Gruppe betrug 63.8% (37/58). Der mittlere SUV_{max}-Wert für Prostatakarzinome lag bei 4.3 +/- 1.7 (2.2-9.8), bei Patienten ohne Karzinom bei 3.3 +/- 0.9 (1.4-4.7). Somit waren die SUV_{max}-Werte der Prostatakarzinome signifikant höher als diejenigen, die bei Patienten ohne Karzinom gefunden wurden (p=0.027). Die Prostatakarzinome bei den fünf Patienten mit negativen PET- und PET/CT-Befunden zeigten SUV_{max}-Werte zwischen 2.2 und 3.3. Die Ergebnisse der Studie zeigten für die [¹¹C]Cholin-PET und -PET/CT eine Sensitivität von 87% (32/37) für die Diagnose eines primären Prostatakarzinoms, der PPV betrug 80.0%, der NPV 72.2% bei einer Genauigkeit von 77.6% (Scher et al., 2006).

Ebenso untersuchten **Martorana et al.** die Sensitivität der [¹¹C]Cholin-PET und -PET/CT für die intraprostatiche Lokalisation von Prostatakarzinomen auf einer Basis von knotigen Veränderungen und einer transrektalen Biopsie (12 Stenzen). Hierunter zeigte die PET/CT bei der Detektion aller Karzinomfoci eine Sensitivität von lediglich 66%, was dem Ergebnis dieser Studie mit einer Sensitivität von 65% nahe kommt. Hinsichtlich der Beurteilung der Sensitivität konnte anhand der Größe der knotigen Veränderungen

zwischen Foci $>$ bzw. $<$ 5 mm unterschieden werden: Für die Lokalisation von Karzinomfoci $>$ 5 mm betrug die Sensitivität 83%, bei solchen $<$ 5 mm detektierte die PET/CT nur 4% der Karzinome. Weder der Grad der knotigen Veränderung, die Art der Lokalisation, das Prostatavolumen, der PSA-Wert oder das Tumorstadium beeinflussten die Sensitivität. Der einzige Parameter, der bei Martorana et al. in der logistischen Regressionsanalyse Einfluss auf die Sensitivität der PET/CT hatte, war die Größe der knotigen Veränderung ($p=0.023$).

Auf einer Sextantenbasis wies die PET/CT eine leicht bessere Sensitivität als der transrektale Ultraschall auf (66% vs. 61%, $p=0.434$) (Martorana et al., 2006).

Die Autoren **Giovacchini et al.** untersuchten die Abhängigkeit der SUV_{max} -Werte in der [^{11}C]Cholin-PET/CT beim Prostatakarzinom von Malignität, PSA-Level, Gleason-Score, Tumorstadium und anti-androgener hormoneller Therapie. Es wurden 19 Prostatakarzinompatienten mit anschliessender Prostatektomie und histologischer sextantenbasierter Analyse untersucht und sechs Patienten vor und nach anti-androgener Hormontherapie. In der Gruppe der Prostatakarzinompatienten mit anschliessender Prostatektomie zeigte die [^{11}C]Cholin-PET/CT basierend auf einer Sextantenanalyse mit einem SUV_{max} -Cut-off-Wert von 2.5 (abgeleitet mittels einer ROC-Analyse) eine Sensitivität von 72%. Mit der genannten Sensitivität und einer Genauigkeit von 59.6% kamen Giovacchini et al. in ihrer histopathologischen PET/CT-Analyse somit zu Ergebnissen, die die lediglich moderate Wertigkeit der [^{11}C]Cholin-PET/CT bei der Erfassung histologischer Befunde unterstützen und somit in Einklang mit den Ergebnissen dieser Studie stehen (Giovacchini et al., 2008).

Autor	Patientenzahl	Studie	Tracer	Primärtumor Anzahl	Primärtumor Sens. [%]	Primärtumor Spez. [%]
De Jong	25/5 Ko ¹	PET	[¹¹ C]CHO	24/25		
Sutinen	14/5 Ko ¹	PET	[¹¹ C]CHO	14/14		
Kwee	17	PET	[¹⁸ F]FCH	17/17		
Yamaguchi	20	PET	[¹¹ C]CHO	20/20		
Yoshida	13 (6) ²	PET	[¹¹ C]CHO	5/6		
Schmid	19 (10) ²	PET/CT	[¹⁸ F]FCH	10/10		
Farsad	36/5 Ko ¹	PET/CT	[¹¹ C]CHO	94/143	66	81
Kwee	26 (17) ²	PET	[¹⁸ F]FCH	17/17		
Reske	26	PET/CT	[¹¹ C]CHO	26/26		
Scher	58	PET/CT	[¹¹ C]CHO	32/37	87	62
Martorana	43	PET/CT	[¹¹ C]CHO	107/163	66	84
Giovacchini	25 (19) ²	PET/CT	[¹¹ C]CHO	48/67	72	43
Piert	14	PET/CT	[¹¹ C]CHO	*		
Beheshti	130	PET/CT	[¹⁸ F]FCH	*		

Tabelle IV: Einsatz von [¹¹C]Cholin ([¹¹C]CHO) und [¹⁸F]Fluormethylcholin ([¹⁸F]FCH) beim primären Prostatakarzinom in PET- und PET/CT-Studien

1 Ko=Kontrollen

2 In Klammern Anzahl der Patienten mit primärem Prostatakarzinom in der Gesamtpatientengruppe

** Die Daten sind aus den Artikeln nicht ableitbar*

7.2 Partialvolumeneffekt

Hinsichtlich der Datenerhebung anhand von Aktivitätsmessungen in den einzelnen Segmenten lässt sich eine Limitation dieser und früherer Studien erkennen, die wesentlich Einfluss auf die Sensitivität nimmt: Das Auftreten des Partialvolumeneffekts.

In der Studie von **Farsad et al.** war eine Detektion von Prostatakarzinomfoci über die [¹¹C]Cholin-PET/CT in 94 von 143 Sextanten möglich. Eine Detektion von Läsionen < 5 mm, die beim Prostatakarzinom häufig multipel auftreten, war aufgrund der limitierten räumlichen Auflösung der PET/CT-Tomographen jedoch lediglich eingeschränkt möglich. Zudem zeigten Farsad et al., dass kleine Prostatakarzinome eine geringe [¹¹C]Cholinaufnahme aufweisen, so wurde bei 13 von 93 Foci ein $SUV_{max} < 3$ gemessen. Ein Anstieg der Traceranreicherung mit SUV_{max} -Werten < 2.5 war jedoch kaum detektierbar (Farsad et al., 2005).

In Übereinstimmung mit diesen Beobachtungen beurteilten **Yoshida et al.** aufgrund der geringen intrinsischen Auflösung des PET-Tomographen dessen Einsatz beim Primärstaging als kritisch, was sich vornehmlich bei der Beurteilung von Prostatakarzinomen kleiner Ausdehnung zeigte: Maligne Prozesse in der apicoanterior-peripheren oder transitionalen Zone der Prostata wurden oftmals in der konventionellen Bildgebung nicht erfasst, was sich auch in falsch-negativen Befunden der TRUS-gesteuerten Biopsien widerspiegelte. Wie Farsad et al. sahen die Autoren in der geringen Traceranreicherung der Karzinome eine weitere Ursache der hohen falsch-negativen Rate der [¹¹C]Cholin-PET/CT (Yoshida et al., 2005).

Auch **Schmid et al.** fanden bei zwei von acht Patienten in der histologischen Untersuchung multiple autonome Karzinomfoci mit einem maximalen Durchmesser von 2 mm, der jedoch nach Aussage der Autoren unterhalb der räumlichen Auflösung der PET lag (Schmid et al., 2005).

Martorana et al. sahen ebenso eine der wesentlichen Ursachen der eingeschränkten Sensitivität ihrer Studie im limitierten Auflösungsvermögen der PET (näherungsweise 5 mm), das zu Schwierigkeiten in der Visualisierung kleiner Foci führte. Dies zeigte sich auch in den abweichenden Sensitivitäten bei knotigen Tumoren $>$ bzw. $<$ 5 mm. Bei der Detektion knotiger Karzinome mit einer Größe $>$ 5 mm (was dem Auflösungsvermögen der PET entspricht) erwies sich die PET/CT als Diagnostikum mit guter Sensitivität zur intraprostatistischen Lokalisation; im Hinblick auf alle Foci unabhängig von ihrer Größe war die erzielte Sensitivität geringer (Martorana et al., 2006).

Im Einklang mit der Einschätzung der genannten Autoren sahen auch **Giovacchini et al.** eine wesentliche Limitation ihrer Studie im Partialvolumeneffekt (Giovacchini et al., 2008).

7.3 Einfluss der Tumorkonfiguration auf die Sensitivität

In unserer Studie testeten wir die Hypothese, dass die Nachweiswahrscheinlichkeit der Karzinome von der Tumorkonfiguration abhängig ist. Diese Hypothese konnte bestätigt werden: 21 Patienten wurden in Gruppe 1 (unifokale Tumorkonfiguration) klassifiziert, 9 wurden in Gruppe 2 (multifokal) eingeteilt, 5 in Gruppe 3 (schalenförmiges Prostatakarzinom) und 8 Patienten wurden als Gruppe 4 (Größe $<$ 5 mm) definiert.

Unsere Ergebnisse zeigten, dass bei 35% der Patienten der SUV_{max} nicht im Prostatakarzinomgewebe lag. Die Sensitivität der [^{11}C]Cholin-PET/CT hängt damit maßgeblich von der vorliegenden Wachstumsform ab: Insbesondere Tumoren $<$ 5 mm waren hierbei - im Vergleich zu unifokalen Karzinomen - signifikant weniger vorhersagbar ($p < 0.001$). Zudem konnten schalenförmige Tumoren tendenziell in lediglich geringerem Maße visualisiert werden ($p = 0.095$) (s. Abbildung XVIII).

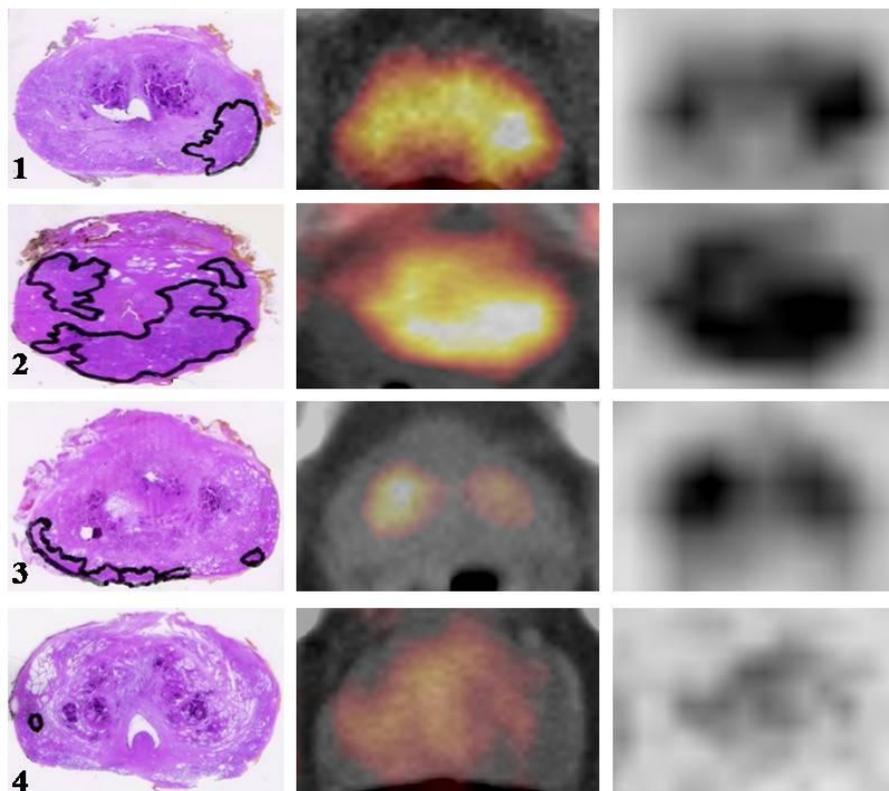


Abbildung XVIII: Beispiele von HE-Großflächenschnitten mit PET/CT- und PET-Bildern der Gruppe 1 (unifokal), Gruppe 2 (multifokal), Gruppe 3 (schalenförmig) und Gruppe 4 (Größe < 5 mm)

Aufgrund des Einflusses der verschiedenen Tumorkonfigurationen auf die Sensitivität der [¹¹C]Cholin-PET/CT, müssten diese getrennt betrachtet werden, was jedoch nicht möglich ist.

In den zum Thema vorliegenden PET/CT-Studien zum primären Prostatakarzinom fand dieser die Sensitivität der PET/CT maßgeblich beeinflussende Faktor der verschiedenen Konfigurationen im Wesentlichen kaum Berücksichtigung. In der Mehrzahl der aufgeführten Studien differenzierten die Autoren bei der Beurteilung der Sensitivitäten nicht zwischen Karzinomen unterschiedlicher Größe und Wachstumsform.

In der Studie von **Farsad et al.** zeigte sich, dass lediglich 94 von 108 Sextanten mit pathologischen T/B-Quotienten mit Karzinomfoci korrespondierten und deren Detektion

möglich war. In 49 von 143 gelang dies nicht, was bedeutet, dass nicht alle Tracerakkumulationen in der [¹¹C]Cholin-PET/CT einem Karzinomfocus entsprechen. Gründe dafür sahen Farsad et al. in dem Auftreten multipler, oftmals kleiner Foci, die das Wachstum des Prostatakarzinoms charakterisieren und deren Detektion auch aufgrund des Partialvolumeneffektes verhältnismäßig schwieriger ist und damit die Sensitivität beeinflusst (Farsad et al., 2005).

Auch in der Studie von **Schmid et al.** zeigten zwei von acht Patienten multiple autonome Karzinomläsionen als histologisch vorherrschendes Wachstumsmuster, welches Einfluss auf die Detektion hatte (Schmid et al., 2005).

Yoshida et al. sahen in der oftmals kleinen Ausdehnung von Prostatakarzinomen und ihrer geringen Traceranreicherung die Ursache der hohen falsch-negativen Rate der [¹¹C]Cholin-PET/CT. Ein Fakt, der sich unter anderem darin zeigte, dass maligne Prozesse der Prostata, die in der apicoanterior-peripheren oder transitionalen Zone lokalisiert waren, oftmals in der konventionellen Bildgebung nicht erfasst wurden, was sich in falsch-negativen Befunden der TRUS-gesteuerten Biopsien widerspiegelte (Yoshida et al., 2005).

Martorana et al. nahmen in ihrer Arbeit Stellung zur Problematik der unterschiedlichen Größenausdehnung und Wachstumsmuster und davon abhängigen Sensitivität der [¹¹C]Cholin-PET/CT: Die Autoren beschrieben den Einfluss der Größenausdehnung einzelner Karzinomfoci (< bzw. > 5 mm) auf die gemessene Sensitivität (4% vs. 83%) und definierten daher folgerichtig in ihren Ergebnissen den Parameter der Größe einer knotigen Veränderung als essentiellen Faktor bezüglich der Beeinflussung der PET/CT-Sensitivität. Die Autoren sahen deswegen eine der Hauptursachen der eingeschränkten Sensitivität im multifokalen Wachstumsmuster und dem limitierten Auflösungsvermögen der PET, das wie beschrieben im Rahmen der Visualisierung von Foci verschiedener Größe zu abweichenden Sensitivitäten bei knotigen Tumoren führte: Karzinome mit einer Größe > 5 mm konnten mit guter Sensitivität von 83% lokalisiert werden, in der Gesamtheit der

Karzinomfoci war die Sensitivität wesentlich geringer und ähnlich derjenigen der TRUS-Biopsien (Martorana et al., 2006).

Aufgrund der Existenz verschiedener Tumorkonfigurationen und deren Einfluss auf die Detektierbarkeit des Prostatakarzinoms gibt es bezüglich der Verteilung von Karzinomen innerhalb der Prostata histopathologische Studien.

Frimmel et al. führten eine Studie mit computerassistierter 3D-Rekonstruktion zur Untersuchung der Karzinomverteilung in der Prostata mit einem Vergleich der Karzinomausdehnung in verschiedenen Kategorien von Tumorgrößen durch, mit dem Ergebnis, dass in der Kategorie der kleinsten Tumoren (mit einem durchschnittlichen Tumolvolumen von 0.9 ml) Karzinome hauptsächlich im unteren Drittel und vornehmlich im dorsolateralen Teil der Prostata konzentriert sind. Mit zunehmendem Tumolvolumen ließ sich eine Tendenz der Ausbreitung zu den lateralen Rändern und in die transitionale Zone feststellen. Es zeigte sich eine höhere Tumorkonzentration im apikalen Viertel der Prostata als im basalen, was auch Kabalin et al. und Häggman et al. zeigten (Kabalin et al., 1989; Häggman et al., 1993). Prostatakarzinome sind hauptsächlich entlang der Prostataperipherie verteilt: Unter den 81 untersuchten Prostatae hatten 59 einen Haupttumor mit Ursprung in der peripheren Zone (Frimmel et al., 1999), eine Beobachtung, die auch in früheren Studien gemacht wurde (Villers et al., 1991; Kabalin et al., 1989).

Daneshgari et al. zeigten in ihrer Studie zur Computersimulation der Detektionswahrscheinlichkeit von gering-voluminösen Prostatakarzinomen anhand einer systematischen six-core Biopsie, dass unter 159 untersuchten Prostatadrüsen 116 (72.9%) ein Volumen zwischen 21 und 50 cm³ aufwiesen. Unter 112 radikalen Prostatektomien mit einer Anzahl von 208 untersuchten Tumorfoci besaßen 108 (51.9%) ein individuelles Tumolvolumen kleiner 0.5 cm³. Bei der Bestimmung der Multifokalität unter 91 Karzinomen mit einem Gesamttumolvolumen von jeweils kleiner 6.0 cm³ fanden die Autoren bei 82 (90.1%) eine Tumorfocianzahl bis zu drei Foci, was eine durchschnittliche Focianzahl von 1.99 pro Prostata ergab (Daneshgari et al., 1995).

Die Autoren kamen in ihrer Studie zu dem Schluss, dass die Tumorkonfiguration einen signifikanten Einfluss auf die Effektivität von Biopsiestrategien haben und daher ebenso auf die Bildgebung Einfluss nehmen könnte.

7.4 Spezifität der [¹¹C]Cholin-PET/CT bzw. der [¹⁸F]FCH-PET/CT

In unserer Studie war keine Differenzierung zwischen den Entitäten PC, Prostatitis, BPH und HGPIN anhand des SUV_{mean} möglich: Die Unterscheidung der verschiedenen Entitäten anhand des mittleren SUV-Wertes war nicht signifikant ($p>0.99$).

Anhand des SUV_{max} war keine Differenzierung zwischen Karzinom und BPH ($p=0.102$) bzw. Karzinom und Prostatitis ($p=0.054$) möglich, somit konnte karzinomatöses Gewebe weder von der BPH noch von entzündlichen Läsionen unterschieden werden, das Vorhandensein von BPH bzw. Prostatitis hatte daher aufgrund mangelnder Signifikanz bei der Differenzierung Einfluss auf die Karzinomdetektion. Eine Unterscheidung des Karzinoms bzw. der BPH von normalem Prostatagewebe war möglich ($p=0.012$ bzw. $p=0.042$). In unserer Studie erwies sich aufgrund der - auch von anderen Autoren beschriebenen - Koexistenz der HGPIN mit anderen Entitäten eine getrennte Beurteilung der Signifikanz der HGPIN als nicht sinnvoll: Lediglich in zwei der untersuchten Segmente war ein alleiniges Vorliegen von HGPIN nachweisbar, in allen anderen Fällen zeigte sich eine Koexistenz der HGPIN mit anderen Entitäten, wobei besonders HGPIN und Karzinome in den Segmenten häufig assoziiert sind (in 21 von 149 Segmenten Koexistenz von HGPIN mit Karzinom, in 63 von 149 Segmenten von HGPIN mit Karzinom und BPH und in neun von 149 Segmenten von HGPIN mit Karzinom und Prostatitis).

Reske et al. beobachteten zwar eine erhöhte Cholinaufnahme in Regionen mit entzündlichen Läsionen und BPH, was nach Meinung der Autoren die Differenzierung zwischen benignen Entität und malignem Gewebe erschweren könnte. Die gemessene Cholinaufnahme und der SUV_{max} -Wert in normalem Prostatagewebe, chronischer Prostatitis und allen anderen Segmenten histopathologisch benignen Läsionen, somit auch in Bereichen mit BPH, war jedoch - im Gegensatz zu unserem Ergebnis mit fehlender

Signifikanz bei der Differenzierung von Karzinom und BPH ($p=0.102$) - signifikant niedriger als in Karzinomsegmenten ($p<0.001$): Der SUV_{mean} betrug in benignen Prostataläsionen 2.0 ± 0.6 , in Bereichen mit Prostatakarzinom 3.5 ± 1.3 . Scatter Plots der segmentalen SUV-Werte zeigten in der Studie von Reske et al. bei 17 der 26 Patienten eine höhere Aufnahme in $> 50\%$ der Segmente mit Prostatakarzinom im Vergleich zu den maximal gemessenen SUV-Werten der benignen Segmente. Die Autoren folgerten, dass eine Differenzierung von Karzinomsegmenten von solchen mit BPH, chronischer Prostatitis und normalem Prostatagewebe möglich sei: Bei der Untersuchung von 36 ROIs unter Berücksichtigung eines SUV_{max} -Tresholds von 2.65 und dem Ziel einer maximalen Genauigkeit von 84% hinsichtlich der Detektion von Segmenten mit Karzinombefall zeigten Reske et al. eine Spezifität von 87% (Reske et al., 2006). Die Ergebnisse von Reske et al. stehen somit im Widerspruch zu den Ergebnissen unserer Studie, nach denen eine Differenzierung zwischen Karzinom und BPH bzw. Prostatitis nicht mit Signifikanz möglich war.

Die Studie von **Scher et al.** zeigte eine Spezifität von 62% (13/21) für die Diagnose eines primären Prostatakarzinoms bei vornehmlich auf qualitativer Bildanalyse basierender Auswertung. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Differenzierung zwischen benignen und malignen Läsionen in einer Großzahl der Fälle möglich ist, wenn die Bildanalyse auf qualitativen Kriterien basiert. In der Studie zeigten sich signifikant höhere SUV_{max} -Werte für Prostatakarzinome im Vergleich zu Prostatagewebe ohne Malignitätsnachweis, was auch von de Jong et al. unterstützt wird, die wie Reske et al. eine signifikant höhere Aufnahme von [^{11}C]Cholin in Prostatakarzinomgewebe im Vergleich zur BPH fanden (De Jong et al., 2002; Reske et al., 2006), was im Widerspruch zu den Ergebnissen dieser Studie steht, bei der sich hierbei keine Signifikanz zeigte. Jedoch wiesen Scher et al., die in ihrer Studie eine Karzinomprävalenz von 63.8% angaben, fokale oder inhomogene Anreicherung bei 32 von 37 Patienten mit Prostatakarzinom und auch bei acht von 21 Fällen mit benignen Prostataläsionen nach. Als mögliche Ursache der vergleichsweise hohen Rate von acht falsch-positiven Befunden gaben die Autoren eine Überlappung der [^{11}C]Cholinaufnahme zwischen benignen und malignen Läsionen an. Bei Vorliegen von

akuter oder chronischer Prostatitis ergaben sich inhomogene SUV_{max} -Werte zwischen 1.4 und 4.7, bei der BPH Maximalwerte von 3.7, wodurch die genannten falsch-positiven Befunde möglicherweise erzeugt wurden, was mit unseren Ergebnissen in Einklang steht, die bei der Differenzierung zwischen Karzinom und Entzündung bzw. BPH keine Signifikanz zeigten. Zudem nahm in der Studie von Scher et al. die hohe falsch-negative Biopsierate wesentlich Einfluss auf die erzielte Spezifität der PET-Daten, da richtig-positive PET-Befunde potentiell als falsch-positiv gewertet wurden auf der Basis des Goldstandards potentiell falsch-negativer Biopsien.

Die Autoren diskutierten einen SUV_{max} -Cut-off-Wert von 3.3 zur Differenzierung zwischen benignen und malignen Prozessen, dessen Anwendung in einer Sensitivität von 70.3% und einer Spezifität von 57.1% bei der Detektion von primären Prostatakarzinomen resultieren könnte (Scher et al., 2006).

Kwee et al. zeigten in ihrer Studie in bioptisch positiven Sextanten signifikant höhere SUV_{max} -Aufnahmewerte als in bioptisch negativen (nicht-malignen) Segmenten (mittlerer Wert 5.5 vs. 3.3, $p < 0.001$). In allen Fällen, in denen die Biopsie auf nur einer Prostataseite positiv war (unilateraler Befall) konnte die betroffene Seite anhand des erhöhten SUV_{max} korrekt identifiziert werden. Unter Anwendung eines fixen Cut-off- SUV_{max} -Wertes von > 3.3 gelang dies mit einer Spezifität von 48%.

Die verhältnismäßig geringe Spezifität könnte nach Ansicht der Autoren auf den Einsatz der Prostatabiopsie als diagnostischen Goldstandard zurückzuführen sein, aufgrund dessen es potentiell zu einer Unterschätzung der Spezifität der PET kommen kann, bedingt durch Samplingfehler oder den Einfluss der BPH auf die [^{18}F]FCH-Aufnahme, der sich auch in unserer Studie zeigte.

Vor diesem Hintergrund kamen Kwee et al. zu dem Ergebnis, dass sowohl die Lokalisation als auch die Differenzierung von Regionen potentieller Malignität innerhalb der Prostata unter Anwendung von [^{18}F]FCH-Aufnahmemessungen möglich ist (Kwee et al., 2005).

Kwee et al. führten zudem Untersuchungen mit [^{18}F]FCH-PET zu zwei Zeitpunkten durch, um die Wertigkeit der verzögerten oder zweizeitigen FCH-PET-Bildgebung für die

Lokalisierung des primären Prostatakarzinoms zu untersuchen (sieben Minuten und eine Stunde). Unter den 26 untersuchten Patienten wurde eine dominant maligne Region in 17 Prostatae gefunden, wahrscheinlich benigne Regionen bei 24 Patienten. Der mittlere SUV_{max} für maligne Befunde stieg zwischen früher und verzögerter Akquisition signifikant von 7.6 auf 8.6 an (mittlerer Retentionsindex + 14%, 95%-Konfidenzintervall 6% - 22%, $p=0.002$). Der mittlere SUV_{max} für wahrscheinlich gutartige Läsionen nahm signifikant zwischen den initialen und späten Aufnahmen ab (von 4.8 auf 3.9). Der mittlere Quotient von malignen zu benignen Läsionen, der bei gleichzeitigem Vorliegen von malignen und benignen Sextanten in der histologischen Untersuchung bei 15 Patienten bestimmt wurde, stieg signifikant an (von 1.4 auf 1.8 bei den späten Aufnahmen ($p=0.003$)). Aufgrund der stabilen bzw. ansteigenden [^{18}F]Fluorocholinaufnahme in allen untersuchten Prostatasextanten mit maligner Beteiligung (7.6 auf 8.6, $p=0.002$) und dem entsprechend signifikanten Abfall in benignem Gewebe (4.8 auf 3.9, $p<0.001$) scheint die zweiphasische [^{18}F]Fluorocholin-PET vorteilhaft zur Identifizierung möglicher maligner Regionen der Prostata (Kwee et al., 2006).

Die Autoren **Piert et al.** untersuchten an 14 Patienten den Nutzen der [^{11}C]Cholin-PET/CT bei der Identifikation von aggressiven primären Prostatakarzinomen. In ihrer Studie wurden VOIs aus Tumorgewebe und benignen Läsionen auf der Basis der Histologie definiert und auf co-registrierte [^{11}C]Cholin-PET/CT-Volumina übertragen zum Zwecke der Berechnung von T_{mean}/B - und T_{max}/B -Quotienten von Tumor zu benignem Hintergrund, anhand derer entsprechend der Ergebnisse mit [^{11}C]Cholin aggressive primäre Karzinome identifiziert werden konnten: Der T_{mean}/B -Quotient ($p<0.01$) bzw. der T_{max}/B -Quotient ($p<0.001$) war in Läsionen mit Gleason-Score von 4+3 bzw. höher signifikant erhöht (1.5 +/- 0.5 bzw. 2.4 +/- 0.9) im Vergleich zu Gleason-Score 3+4 bzw. niedriger (0.9 +/- 0.2 bzw. 1.4 +/- 0.3). Bei der Differenzierung zwischen 3+4 versus 3+3 und niedriger gelang keine Unterscheidung, da letztgenannte Tumoren eine ähnliche [^{11}C]Cholinaufnahme zeigten wie benigne Läsionen. Es fand sich zudem eine Verbindung zwischen der MIB-1/Ki-67-Expression und den Gleason-Scores bzw. den T_{mean}/B - und T_{max}/B -Quotienten. Mit steigendem Gleason-Score nahmen die MIB-1/Ki-67-Indices zu,

der T_{mean}/B - bzw. T_{max}/B -Quotient war signifikant höher bei höheren MIB-1/Ki-67-Indices ($p < 0.01$ bzw. $p < 0.01$). Aufgrund dieser Ergebnisse kamen die Autoren zu dem Schluss, dass der Quotient zwischen Tumor- und Normalgewebe entscheidend bei der Identifikation aggressiver Entitäten ist, im Gegensatz zu absoluten SUV_{max} - und SUV_{mean} -Werten. Der Anstieg der [^{11}C]Cholinaufnahme in Tumoren korrelierte mit den untersuchten Proliferationsindices (Piert et al., 2009).

Die Autoren **Giovacchini et al.** zeigten, dass eine fokale Aufnahme häufiger in malignen Läsionen zu finden war, während diffuse Aufnahme vornehmlich in benignen Läsionen und unter anti-androgener Therapie auftrat. In der Gruppe der Prostatakarzinompatienten mit anschließender Prostatektomie zeigte die [^{11}C]Cholin-PET/CT eine Spezifität von 43%. Dieses Ergebnis basierte auf einer Sextantenanalyse mit einem [^{11}C]Cholin- SUV_{max} -Cut-off-Wert von 2.5 zur Differenzierung zwischen maligner und benigner Histologie, der aus der Beobachtung resultierte, dass unter den 67 Sextanten mit histologisch nachgewiesenem Karzinom 72% einen SUV_{max} -Wert größer 2.5 zeigten. Die Autoren detektierten eine höhere SUV_{max} -Aufnahme in richtig-positiven als in richtig-negativen Sextanten, der SUV_{max} -Wert war - im Gegensatz zu den Ergebnissen von Martorana et al., die hier keinen signifikanten Unterschied feststellten (Martorana et al., 2006) - in richtig-positiven Sextanten höher als in falsch-positiven oder falsch-negativen Sextanten. Höhere Werte in falsch-positiven im Vergleich zu falsch-negativen und richtig-negativen Sextanten führten die Autoren auf die Koexistenz von Entzündung oder HGPIN zurück. Diese Begleiterscheinungen der chronischen Entzündung, BPH und HGPIN hielten Giovacchini et al. für die wesentliche Limitation ihrer Studie (Giovacchini et al., 2008).

Kwee et al. beobachteten in ihrer Studie zur zweizeitigen FCH-PET-Bildgebung neben ihren oben diskutierten Ergebnissen auch, dass bei drei der untersuchten Patienten die Region höchster prostatischer Aktivität in der frühen Bildgebung mit einer histopathologisch benignen Region korrespondierte. Der SUV_{max} -Wert dieser benignen Regionen war zwar verhältnismäßig niedriger als der durchschnittliche SUV_{max} maligner Regionen; die Erkenntnis, dass die Region höchster Aktivität sich bei den genannten drei

Patienten nicht in malignem Gewebe befand, deutet jedoch darauf hin, dass Karzinomgewebe möglicherweise nicht ausreichend gegen benigne Läsionen abgrenzbar ist, was prinzipiell unserem Ergebnis entspricht: Nicht bei allen Patienten lag der SUV_{max} in Karzinomgewebe, sondern im Bereich anderer (benigner) Entitäten (Kwee et al., 2006).

In der Studie von **Schmid et al.** durchliefen 10 der 19 Patienten ein initiales Staging (die übrigen neun Patienten der Studie hatten Rezidivkarzinome), wobei die histologischen Befunde nach Prostatektomie mit der FCH-Aufnahme verglichen wurden (neun der 10 Patienten erhielten eine Prostatektomie). Hinsichtlich der Primärdiagnostik fand sich lediglich bei einem der neun operierten Patienten eine Übereinstimmung der PET-Befunde mit der histopathologischen Lokalisation und Ausdehnung des Karzinoms. Bei den restlichen acht Patienten aus der Gruppe mit initialem Staging und Operation akkumulierte FCH sowohl im Gebiet des Tumors als auch in Bereichen ohne histopathologischen Malignitätsnachweis, z. B. in Regionen mit BPH, die anhand der $[^{18}F]FCH$ -PET nicht vom Prostatakarzinom differenziert werden konnte (Schmid et al., 2005). Dieses Ergebnis bestätigt den in dieser Studie gezeigten Einfluss der BPH auf die Detektion von Karzinomen aufgrund der nicht signifikanten Differenzierbarkeit der genannten Entitäten.

Die beschriebene Überlappung der Anreicherung von BPH und Prostatakarzinom bestätigten auch **Yoshida et al.** in den Ergebnissen ihrer Studie. Den Autoren erschien die Wertigkeit der Anwendung der $[^{11}C]Cholin$ -PET in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms fraglich aufgrund der diskutierten Problematik der Differenzierung zwischen BPH und Prostatakarzinomen (Yoshida et al., 2005).

Genannte These wird auch von **Yamaguchi et al.** unterstützt, die sowohl im Prostatakarzinom als auch in der BPH und der Prostatitis hohe Cholinakkumulationen fanden. Yamaguchi et al. bestätigten die Vermutung, dass bei Koexistenz von BPH und PC die spezifische Karzinomaufnahme von der durch die BPH bedingten Aufnahme verdeckt werden kann. Zudem ist nach Meinung der Autoren der Einfluss post-bioptischer Entzündung auf die Interpretation der Bildgebung zu berücksichtigen (Yamaguchi et al.,

2005), was wiederum den Ergebnissen dieser Arbeit entspricht, in der nicht signifikant zwischen Prostatakarzinomen und BPH bzw. entzündlichen Läsionen differenziert werden konnte.

In der Studie von **Sutinen et al.** wurden die höchsten SUV-Werte zwar in Karzinomgewebe gefunden, der Unterschied zwischen den SUV-Werten im Prostatakarzinom und in Regionen benigner Prostatahyperplasie war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0.0689$), was im Einklang mit unseren Daten steht ($p=0.102$).

Zusätzlich zum SUV-Wert berechneten Sutinen et al. kinetische Parameter auf der Basis einer graphischen Analyse einer dynamischen Aufnahme der Prostata über 30 Minuten. Der mittlere K_i -Wert betrug $0.205 \pm 0.089 \text{ min}^{-1}$ (0.128-0.351; $n=7$) und $5.6 \pm 3.2 \text{ min}^{-1}$ (1.9-15.5; $n=15$) für unbehandelte Tumoren und $3.5 \pm 1.0 \text{ min}^{-1}$ (2.0-4.5; $n=4$) und $0.119 \pm 0.076 \text{ min}^{-1}$ (0.065-0.173; $n=2$) für die benigne Prostatahyperplasie. Die Autoren berichteten, dass die K_i -Werte und der SUV hoch korrelierten ($r=0.964$, $p=0.0005$). Aufgrund genannter Ergebnisse diskutierten die Autoren, dass eine hohe [^{11}C]Cholinaufnahme nicht nur im Karzinom, sondern auch in hyperplastischem Prostatagewebe vorhanden und damit eine erhebliche Überlappung der K_i -Werte und der SUV-Werte nachweisbar war.

Die Ursache für das Überlappen und die Variabilität der SUV-Werte sahen die Autoren in der verhältnismäßig geringen proliferativen Aktivität der Mehrzahl der prostatichen Adenokarzinome und in den verschiedenen Anteilen der Gewebekomponenten von Karzinom, Hyperplasie und normalem Prostatagewebe, wobei vor allem die häufige Koexistenz der Entitäten des Karzinoms und der HGPIN dazu beitrugen. Die dynamische Kurve der [^{11}C]Cholinaufnahme zeigte keine wesentlichen Unterschiede in malignen und hyperplastischen Läsionen. Daraus erschliesst sich, dass hohe [^{11}C]Cholinaufnahmen nicht nur malignes Gewebe charakterisieren, sondern auch Hyperplasien - eine Hypothese, die wiederum das Potential der [^{11}C]Cholin-PET/CT bei der Differenzierung verschiedener Entitäten in Frage stellt (Sutinen et al., 2004).

Bei **Martorana et al.** waren zwar die SUV_{max} -Werte primärer Malignitäten signifikant höher als diejenigen in Gewebe ohne maligne Veränderungen ($p=0.027$); trotz Signifikanz fanden die Autoren jedoch - im Widerspruch zu den Beobachtungen von Giovacchini et al. - keinen Unterschied in den Werten zwischen falsch-positiven und richtig-positiven Befunden, was den Schluss zulässt, dass dieses Kriterium zur Differenzierung zwischen primären Prostatakarzinomen und HGPIN oder BPH nur bedingt herangezogen werden kann. Bei 58% der falsch-positiven Befunde korrespondierte die fokale Aufnahme mit HGPIN der peripheren Zone, bei 17% mit HGPIN in Koexistenz mit BPH in der transitionalen Zone, bei den restlichen mit dem alleinigen Vorliegen von BPH in dieser Zone. Als Ursache für die verhältnismäßig beschränkte Spezifität von 84% im Patientengut von Martorana et al., die geringer war als die auf Basis einer Sextantenstudie ermittelte Spezifität des transrektalen Ultraschalls (84% vs. 97%, $p=0.008$), vermuteten die Autoren den aus der Koexistenz von HGPIN resultierenden Einfluss auf die metabolische Aktivität (Martorana et al., 2006).

Neben Martorana et al. zeigten auch Farsad und Coautoren, dass neben dem Karzinom auch die Entitäten der HGPIN, der akuten Prostatitis und der BPH eine Akkumulation und damit assoziierten fokal intensiven [^{11}C]Cholinaufnahmeanstieg aufwiesen. Dieses Ergebnis entspricht bezüglich der Prostatitis und der BPH unseren Daten. Die Differenzierung zwischen diesen Entitäten und dem Prostatakarzinom war nicht mit Signifikanz möglich.

In der Studie von **Farsad et al.** detektierte die [^{11}C]Cholin-PET/CT 108 Sextanten mit malignitätsverdächtiger [^{11}C]Cholinaufnahme (von denen 94 im Bereich eines Tumors lagen) und 108 Sextanten mit normaler [^{11}C]Cholinaufnahme (von denen 49 falsch negativ waren), was in einer Spezifität von 81% für die Erkennung des primären Prostatakarzinoms resultierte. Dass in der Studie 94 von 108 Sextanten mit pathologischen T/B-Quotienten mit einer Spezifität von 82% mit Karzinomfoci korrespondierten, zeigt, dass nicht alle Mehranreicherungen im [^{11}C]Cholin-PET/CT einem Karzinomfocus entsprachen: Bei 10 der 108 Foci handelte es sich in der histologischen Evaluation um HGPINs, zwei Foci waren akute Prostatitis und in zwei weiteren Foci fand sich normales

Gewebe oder BPH. Unter allen richtig-positiven Foci mit abnormaler [¹¹C]Cholinaufnahme waren 52 der 94 Foci von Karzinom alleine betroffen, 34 von Karzinom und HGPIN, drei von Karzinom und Prostatitis und fünf von den drei genannten Entitäten zugleich.

In der Studie von Farsad et al. gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Arealen mit Prostatakarzinom und HGPIN hinsichtlich des SUV_{max} oder des T/B-Quotienten: Der SUV_{max} betrug 6.93 +/- 2.93 bzw. 5.05 +/- 1.86 für die HGPIN bzw. das Karzinom. Die Tatsache, dass die HGPIN und Karzinome die Tendenz der Koexistenz in derselben Prostatazone zeigen (Bostwick et Qian, 2004), könnte eine Erklärung dafür sein, dass lediglich in einigen HGPIN-Regionen pathologische [¹¹C]Cholinaufnahmen sichtbar waren, da sich in diesen Bereichen zusätzlich pathologisch nicht nachgewiesene kleine Karzinomfoci befanden. Im Einklang mit diesen Ergebnissen fand sich in unserer Studie eine Koexistenz von HGPIN mit Prostatakarzinomgewebe in 21 von 149 Segmenten, zudem gleichzeitiges Vorliegen der HGPIN mit Karzinomen und anderen Entitäten in weiteren Segmenten. Die komplette Überlappung der SUV_{max}-Werte und der T/B-Quotienten zwischen HGPIN-Foci und Karzinomfoci in der Studie von Farsad et al. scheint die Hypothese zu stützen, dass weder der SUV_{max}-Wert noch der T/B-Quotient-Cutoff zur Differenzierung zwischen Karzinom und HGPIN wesentlich hilfreich ist.

Aufgrund der verhältnismäßig hohen falsch-negativen Rate der [¹¹C]Cholin-PET/CT und der Akkumulation von [¹¹C]Cholin in nicht-karzinomatösen Entitäten unterstützen die Autoren Farsad et al. nicht den routinemäßigen Einsatz der PET/CT mit [¹¹C]Cholin als First-line-Diagnostikum bei Patienten mit hohem Prostatakarzinomrisiko (Farsad et al., 2005).

Beheshti et al. untersuchten in ihrer Studie prospektiv das Potential der [¹⁸F]Cholin-PET/CT im präoperativen Staging bei 130 Patienten mit mittlerem bzw. hohem Risiko für eine extrakapsuläre Ausdehnung des Prostatakarzinoms. Eine Differenzierung zwischen Prostatakarzinom und Prostatitis war nicht möglich, da sich bei zwei Patienten mit entzündlicher Läsion ebenso eine intensive FCH-Akkumulation fand (Beheshti et al., 2010).

Aus den Ergebnissen dieser Studie lässt sich - in Einklang mit anderen Studien - ableiten, dass anhand von Traceruptakemessungen und damit assoziierten SUV_{max} -Werten eine sichere Differenzierung der benignen Läsionen (normales Prostatagewebe, HGPIN, Prostatitis und BPH) und der malignen Entität des Prostatakarzinoms lediglich eingeschränkt möglich ist. Selbst in Anbetracht gezeigter teils hoher Spezifitäten im Sinne der Differenzierung verschiedener Entitäten im Rahmen obiger Studien, ist vor dem Hintergrund der beschränkten Sensitivität von 65% - wie in unserer Studie gezeigt - das Potential der Cholin-PET/CT als limitiert zu bewerten.

Aufgrund der Problematik der mäßigen Differenzierungsmöglichkeit zwischen Prostatakarzinom und benignen Entitäten, vornehmlich der BPH, empfehlen wir den Einsatz der [^{11}C]Cholin-PET/CT bei Männern mit Verdacht auf Prostatakarzinom nicht als primäres Diagnostikum.

7.5 ROC-Analyse

In unserer Studie betrug die Fläche unter der Kurve in der ROC-Analyse 0.57 für den mittleren SUV (mit einem Schwellenwert des SUV_{mean} von 4.0, für den der Youden-Index am größten ist) und 0.58 für den SUV_{max} und ist damit relativ niedrig. In den vorliegenden Studien, in denen eine ROC-Analyse vorgenommen wurde, kommen die Autoren zu folgenden Ergebnissen:

In der Analyse der dual-phasischen [^{18}F]FCH-PET von **Kwee et al.** zur Differenzierung dominant maligner Läsionen und wahrscheinlich benigner Regionen basierend auf SUV_{max} -Werten betrug die Fläche unter der Kurve 0.81 bei der initialen bzw. 0.92 bei der verzögerten Aufnahme (Retentionsindex 0.93) (Kwee et al., 2006).

Reske et al. gaben einen SUV_{max} -Schwellenwert von 2.65 an, der in der ROC-Analyse eine Fläche unter der Kurve von 0.89 +/- 0.01 für die korrekte Vorhersage eines Prostatakarzinoms ergab (Reske et al., 2006). Dieser Wert steht im Einklang mit dem Ergebnis der ROC-Analyse von **Kwee et al.** In ihrer Studie zur Detektion bioptisch

positiver Sextanten basierend auf gemessenen SUV_{max} -Werten betrug die Fläche unter der Kurve 0.86 (Kwee et al., 2005).

Scher et al. führten eine ROC-Analyse zur Bestimmung eines optimalen SUV_{max} - und PSA-Treshold-Wertes zur Differenzierung benigner und maligner Prozesse in der Prostata durch. Sie legten in ihrem Patientengut einen Cut-off-Wert von 3.3 fest, oberhalb dessen der SUV_{max} -Wert als maligne eingestuft wurde, mit der Begründung, dass hierbei der beste Kompromiss zwischen Sensitivität und Spezifität zu erzielen war, mit Werten von 70.3% bzw. 57.1%. Bei einem PSA-Treshold-Wert von 7.2 konnte dieselbe Sensitivität erreicht werden, jedoch zu Lasten einer geringeren Spezifität von 52.4 % (Scher et al., 2006).

In der ROC-Analyse von **Giovacchini et al.** zur Beschreibung der Genauigkeit des [^{11}C]Cholin- SUV_{max} bei der Detektion von Prostatakarzinomen in der histologischen Analyse betrug die Fläche unter der Kurve 0.65, weshalb die Autoren zu dem Schluss kamen, dass der SUV_{max} -Wert keine akkurate Information bezüglich der histologischen Malignität bietet (Giovacchini et al., 2008), was sich mit den Ergebnissen unserer Studie deckt.

Die Schwellenwerte des SUV_{max} zeigten in den Studien differierende Ergebnisse. In unserer Studie liegt der Schwellenwert bei 4.0, bei Kwee et al. und Scher et al. bei 3.3 und bei Reske et al. bei 2.65. Giovacchini et al. legten einen Cut-off-Wert von 2.5 fest (Kwee et al., 2005; Scher et al., 2006; Reske et al., 2006; Giovacchini et al., 2008). Dies zeigt die Problematik des SUV_{max} als Absolutwert auf, der aufgrund seiner Abhängigkeit vom eingesetzten Tomographen, der Kalibrierung und anderer technischer Faktoren ein Parameter hoher Variabilität, in verschiedenen Zentren unterschiedlich und damit im Rahmen verschiedener Studien schwerlich vergleichbar ist.

7.6 Korrelation der [¹¹C]Cholinaufnahme mit PSA-Wert, Gleason-Score und T-Stadium

Unsere Daten zeigten - in teilweiser Übereinstimmung mit den Ergebnissen der im Folgenden genannten Autoren - keine Korrelation zwischen dem SUV_{max}- und dem PSA-Wert ($p=0.052$) bzw. dem Gleason-Score ($p=0.92$). Eine Korrelation bestand hingegen zwischen dem SUV_{max} und dem Tumorstadium. Der SUV_{max}-Wert im Karzinomgewebe war signifikant höher in Tumoren des Stadiums T₃ (mittlerer SUV_{max} 6.2, Spanne 2.5-18.4) im Vergleich zu T₂-Tumoren (mittlerer SUV_{max} 4.3, Spanne 1.4-10.2).

Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der Studie von **Reske et al.**, in der sich eine Korrelation zwischen dem [¹¹C]Cholin-SUV_{max} und dem Tumorstadium zeigte ($p=0.01$). Keinen Zusammenhang stellten diese Autoren zwischen SUV_{max}-Werten und PSA-Konzentration oder Gleason-Score fest, was unseren Ergebnissen entspricht (Reske et al., 2006).

Im Gegensatz zu den Ergebnissen unserer Statistik fanden **Yamaguchi et al.** eine schwache lineare Korrelation zwischen dem SUV_{max}- und dem PSA-Wert ($p<0.05$, $r=0.52$), die eventuell durch eine relativ weite BPH-bezogene Komponente der Serum-PSA-Konzentration beeinflusst sein könnte: Die Koexistenz von BPH bei vier von 16 Patienten könnte den SUV-Wert und damit die Korrelation zwischen SUV- und PSA-Wert bzw. Gleason-Score beeinflussen.

Yamaguchi et al. fanden keine signifikante Korrelation zwischen dem SUV_{max} und dem Gleason-Score bzw. dem Tumorgrad, was nach Ansicht der Autoren darauf hinweist, dass die [¹¹C]Cholin-PET eher das Tumolvolumen als den Tumorgrad widerspiegelt (Yamaguchi et al., 2005).

Bei **Martorana et al.** korrelierte der SUV_{max}-Wert positiv mit dem PSA-Wert ($p=0.002$). Zudem zeigte sich eine positive Korrelation mit dem Alter ($p=0.032$) und eine negative (inverse) Korrelation mit dem nodulösen Tumorgrad ($p=0.0027$) (Martorana et al., 2006).

In der Studie von **Giovacchini et al.** konnte keine statistisch signifikante Korrelation zwischen SUV_{max} - und PSA-Wert, Gleason-Score oder Tumorgrad (pathologisches Stadium) gezeigt werden: Die Autoren konnten anhand des SUV_{max} -Wertes nicht unterscheiden zwischen Patienten mit PSA-Level kleiner oder größer 10 ng/ml, Gleason-Score kleiner oder größer sieben und Tumorstadium zwei versus drei, was in diesem Punkt unserem Ergebnis widerspricht (Giovacchini et al., 2008).

Entsprechend der Ergebnisse von Giovacchini et al. zeigte sich bei **Farsad et al.** keine statistisch signifikante lineare Korrelation zwischen den SUV_{max} -Werten und dem Differenzierungsgrad, dem Gleason-Score und dem PSA-Wert (Farsad et al., 2005).

Dieses Ergebnis wird in der Studie von **Beheshti et al.** bestätigt, in der sich ebenso keine signifikante Korrelation zwischen SUV_{max} -Werten in der Prostata und dem PSA-Spiegel bzw. Gleason-Score fand ($p=0.10$ bzw. $p=0.28$) (Beheshti et al., 2010).

Zu entsprechenden Ergebnissen kommen **Sutinen et al.**, in deren Studie sich zwischen der [^{11}C]Cholinaufnahme des Tumors und dem Differenzierungsgrad, dem Gleason-Score, dem Prostatavolumen und dem PSA-Wert keine Korrelation zeigte (Sutinen et al., 2004).

Dies entspricht den Daten aus der Studie von **Yoshida et al.**, die ebenso keine Korrelation zwischen der Akkumulation von [^{11}C]Cholin (SUV_{max} -Wert) und dem Tumorgrad oder dem PSA-Spiegel zeigen konnten. Jedoch könnte nach Meinung der Autoren eine Veränderung der Cholinaktivität durch Therapiemaßnahmen in Verbindung stehen mit Veränderungen des PSA-Spiegels, was der [^{11}C]Cholin-PET eine Rolle im Monitoring von intensiv cholinaufnehmenden Prostatakarzinomen zuweisen würde (Yoshida et al., 2005).

Aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse genannter Studien bezüglich der Korrelation zwischen SUV_{max} -Wert und den Parametern PSA-Wert, Gleason-Score und T-Stadium bleibt diese Frage Gegenstand von Diskussionen, in der Mehrheit der Studien lässt sich

aktuell jedoch keine signifikante Korrelation zwischen SUV_{max} -Wert und den Parametern PSA-Wert, Gleason-Score und T-Stadium nachweisen.

8. Methodendiskussion

8.1 Überlagerung histologisches Präparat – PET/CT

Bei der Auswertung der Daten ergeben sich Limitationen der Methodik bei der Überlagerung des histologischen Präparates und der analogen PET/CT-Bilder. Die eingeschränkte Genauigkeit der Vergleichbarkeit und Zusammenführung der histologischen Schnitte und Schichtebenen in der PET/CT ist aus histopathologischer Sicht unter anderem bedingt durch die aus der Formalinfixierung des Gewebes resultierenden Entwässerung und damit assoziierten Gewebeschrumpfung um erfahrungsgemäß ca. 5-10% und einer Verzerrung beim Schneiden, was wiederum hinsichtlich der Gitternetz Anpassung einen Einfluss haben kann. Verschiedene Winkel der Schnitt- und Achsenebenen in Bildgebung und Histopathologie können ebenso wie andere technische Effekte zu Überlagerungsschwierigkeiten beitragen. Durch die unterschiedliche Schichtdicke in der PET mit 5 mm und in der Histologie mit 3-5 μm entsteht ebenfalls ein Stichprobenfehler.

Die Autoren **Martorana et al.** berichteten von nicht näher erläuterten Matching- und Rekonstruktionsproblemen zwischen PET/CT-Daten und histologischen Präparaten (Martorana et al., 2006).

In Übereinstimmung mit Martorana et al. und dieser Studie sahen **Farsad et al.** weitere Limitationen ihrer Ergebnisse unter anderem darin, dass die Achse der histopathologischen Schnitte von denen der Bildgebung differierte und die Form und Größe der Prostata durch fixationsbedingte Schrumpfung verändert wurde (Farsad et al., 2005).

Auch die Autoren **Reske et al.** führten die falsch-negative Rate von 86 aus 449 Segmenten auf ein Misalignment und Schwierigkeiten der histologischen Schnittführung zurück (Reske et al., 2006).

In Konkordanz mit genannten Autoren sehen **Giovacchini et al.** die Limitationen und die Ursache der Diskrepanz in den unterschiedlichen Studienergebnissen in den Schwierigkeiten bei Matching und Rekonstruktion der Sextanten und der Größe und Positionierung der ROIs (Giovacchini et al., 2008).

Bei schalenförmigen bzw. kleinen (< 5 mm) Tumoren (Gruppe 3 bzw. 4) spielt die genannte Überlagerungsproblematik jedoch keine wesentliche Rolle. Nach den Ergebnissen dieser Studie sind kleine Tumoren < 5 mm (Gruppe 4) im Vergleich zu unifokalen Tumoren (Gruppe 1) signifikant weniger vorhersagbar ($p < 0.001$). Ebenso können teilweise schalenförmige Tumoren der Gruppe 3 tendenziell in lediglich geringerem Maße visualisiert werden ($p = 0.095$). Aufgrund der genannten Problematik der mäßigen Visualisierbarkeit ist daher der Einfluss der Überlagerungstechnik bei den beiden genannten Tumorkonstellationen im Gegensatz zu den anderen Gruppen, bei denen die Überlagerungstechnik hinsichtlich der Detektion von Bedeutung ist, wegen der ohnehin eingeschränkten Visualisierbarkeit der Gruppen 3 und 4 nicht wesentlich und spielt eine zu vernachlässigende Rolle.

8.2 Patientenpopulation

In dieser Studie wurden konsekutiv 43 Patienten mit bioptisch gesichertem primärem Prostatakarzinom aufgenommen, eine im Vergleich zu den anderen Studien relativ große Fallzahl.

Hinsichtlich der Patientenpopulation sehen **Schmid et al.** eine der Limitationen ihrer Studie in der geringen Patientenzahl (Schmid et al., 2005). Auch in anderen Studien stellt die Patientenzahl einen limitierenden Faktor dar. In den Studien variiert die Fallzahl zwischen sechs Patienten bei **Yoshida et al.** und 130 in der Studie von Beheshti et al.

(Yoshida et al., 2005; Beheshti et al., 2010). Die Autoren **Sutinen et al.** schlossen 14 Patienten in ihre Studie ein, **Kwee et al.** 17 (Sutinen et al., 2004; Kwee et al., 2005). Die geringe Patientenzahl ist ein Faktor, der bei der Bewertung der Studienergebnisse aufgrund ihres fraglich repräsentativen Charakters berücksichtigt werden sollte.

Zudem handelt es sich bei den in unserer Studie eingeschlossenen Patienten um eine konsekutive Auswahl und damit unselektierte Population, die auch kleine und schalenförmige Tumorkonfigurationen erfasst. Inwiefern sich das Fehlen der letztgenannten Entität in anderen Studiengruppen erklärt, kann in dieser Arbeit nicht beantwortet werden.

Die überraschend hohe Spezifität von 82% in der Studie von **Farsad et al.** muss unter Berücksichtigung des limitierenden Faktors der Patientenselektion gesehen werden: Die Autoren nahmen die Patienten nur retrospektiv in die Studie auf (Farsad et al., 2005).

Auch **Scher et al.** erachten den Faktor der hoch-selektierten Patientenpopulation ihrer Studie mit einem Prostatakarzinomanteil von 63.8% als Limitation ihrer Ergebnisse, eine niedrigere Prävalenz könnte nach Meinung der Autoren zum Anstieg des negativ prädiktiven Wertes führen (Scher et al., 2006).

Aufgrund der Selektionsstrategie mit dem Einschluss von Tumoren im Stadium $> T_{2a}$ erachten **Reske et al.** die Ergebnisse ihrer Studie als limitiert (Reske et al., 2006).

8.3 Statistische Verfahren

Zur statistischen Auswertung und Datenanalyse wurden in den früheren Cholin-PET/CT-Studien zum primären Prostatakarzinom vornehmlich einfache Regressionsanalysen eingesetzt: **Scher et al.**, **Reske et al.** und **Sutinen et al.** benutzten in ihrer Statistik den Mann-Whitney-Test (Scher et al., 2006; Reske et al., 2006; Sutinen et al., 2004), der T-Test fand bei **Kwee et al.** Anwendung (Kwee et al., 2006). **Martorana et al.** verwendeten eine univariate/multivariate logistische Regression, was dem in unserer Studie

angewendeten Verfahren am nächsten kommt (Martorana et al., 2006). Zur statistischen Analyse unserer Studie wurde ein allgemeines Schätzgleichungssystem verwendet, dabei handelt es sich um ein statistisches Verfahren für multiple Vergleiche, das die Berücksichtigung multipler Beobachtungen innerhalb desselben Objekts ermöglicht und aufgrund der vorliegenden Datenstruktur Anwendung finden muss: Dieses Verfahren reflektiert in geeigneter Weise die Struktur wiederholter Daten unter Berücksichtigung der Korrelation von Messungen innerhalb desselben Objekts und wurde aufgrunddessen in unserer Studie zur statistischen Auswertung herangezogen.

9. Zusammenfassung

Die [¹¹C]Cholin-PET/CT stellt nach den Ergebnissen unserer Studie aufgrund begrenzter Genauigkeit und einer Sensitivität von 65% kein unbedingt geeignetes Verfahren für die Primärdiagnostik des primären Prostatakarzinoms dar: In 35% der Fälle liegt der SUV_{max} nicht im Prostatakarzinomgewebe. Neben der limitierten Sensitivität von 65% ist die Anwendung der [¹¹C]Cholin-PET/CT zur Differenzierung benigner und maligner Entitäten aufgrund unzureichender Spezifität insbesondere hinsichtlich der Abgrenzung der BPH problematisch und nicht standardmäßig zum Einsatz in der Primärdiagnostik zu empfehlen.

Bei der Detektion und Lokalisation von Prostatakarzinomen in der Prostata anhand der [¹¹C]Cholin-PET/CT zeigten sich differierende Sensitivitäten, die maßgeblich von der Tumorkonfiguration beeinflusst sind (unifokal, multifokal, schalenförmig, Mikrokarzinome < 5 mm). Die Detektionsrate ist somit stark abhängig von der vorliegenden Tumorkonfiguration, welche bei der Interpretation der Sensitivität der [¹¹C]Cholin-PET/CT aufgrund ihres Einflusses auf die Detektionseffizienz von Prostatakarzinomen zwar Berücksichtigung finden sollte, aber nicht kann, da die Tumorkonfiguration vor der Operation nicht bekannt ist.

In dieser Arbeit mit 43 konsekutiv eingeschlossenen Patienten war anhand der [¹¹C]Cholin-PET/CT unter Einsatz des SUV_{mean} keine Differenzierung zwischen

verschiedenen Entitäten möglich. Unter Anwendung des SUV_{max} ist keine statistisch signifikante Differenzierung zwischen Prostatakarzinom und BPH bzw. zwischen Karzinom und Prostatitis möglich.

Welches Therapiekonzept bei Patienten mit stanziobiotisch gesichertem Prostatakarzinom Anwendung finden kann und wann der geeignete Zeitpunkt für den Therapiebeginn vorliegt, ist Gegenstand kontroverser Diskussionen. Die Entscheidung zur operativen Therapie wird beeinflusst durch den Aspekt der vorliegenden Tumorkonfiguration: Fraglich ist, ob bei stanziobiotischer Sicherung des Prostatakarzinoms eine Operation folgen sollte, auch wenn es sich beispielsweise um schalenförmige Tumoren der Gruppe 3 oder Minikarzinome (< 5 mm) handelt. Das Konzept des sogenannten „Watchful Waiting“, dessen Einsatz manche Autoren propagieren, ist auch hinsichtlich seiner Abhängigkeit von bildgebenden Verfahren, die das Karzinom visualisieren und nach entsprechendem Befund in einem Therapiebeginn resultieren können, in seinem Sinn und seiner Praktikabilität umstritten und wird kontrovers diskutiert.

Die Ergebnisse dieser Arbeit unterstützen nicht den routinemäßigen Gebrauch der PET/CT-Bildgebung mit $[^{11}C]$ Cholin als Primärdiagnostikum zur Erkennung des Prostatakarzinoms bei Patienten der Risikogruppe (mit einem Altersgipfel der Inzidenz zwischen 65 und 69 Jahren oder mit positiver Familienanamnese). Wir empfehlen als Indikation für die $[^{11}C]$ Cholin-PET/CT-Bildgebung allenfalls den Einsatz bei multiplen negativen Biopsien bei Patienten mit steigendem PSA-Spiegel oder zur Planung eines individuellen Therapiekonzeptes.

10. Literatur

- Agus, D. B., Golde, D. W., Sgouros, G., Ballangrud, A., Cordon-Cardo, C., Scher, H. I. Positron emission tomography of a human prostate cancer xenograft association of changes in deoxyglucose accumulation with other measures of outcome following androgen withdrawal. *Cancer Res.* 58 (1998) 3009-3014
- Ahyai, S. A., Graefen, M., Steuber, T., Haese, A., Schlomm, T., Walz, J., Köllermann, J., Briganti, A., Zacharias, M., Friedrich, M. G., Karakiewicz, P. I., Montorsi, F., Huland, H., Chun, F. K.-H. Contemporary prostate cancer prevalence among T1c biopsy-referred men with a prostate-specific antigen level < 4.0 ng per milliliter. *Eur. Urol.* 53 (2008) 750-757
- Aigner, F., Pallwein, L., Pelzer, A., Schaefer, G., Bartsch, G., zur Nedden, D., Frauscher, F. Value of magnetic resonance imaging in prostate cancer diagnosis. *World J. Urol.* 25 (2007) 351-359
- Altwein, J. E. Prostatakarzinom. In: „Uroonkologie“, Rübgen H. (Hrsg.), Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2001, 3. Auflage, 169-232
- Aus, G., Abbou, C. C., Bolla, M., Heidenreich, A., Schmid, H.-P., van Poppel, H., Wolff, J., Zattoni, F. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur. Urol.* 48 (2005) 546-551
- Baquet, C. R., Horn, J. W., Gibbs, T., Greenwald, P. Socioeconomic factors and cancer incidence among blacks and whites. *J. Natl. Cancer Inst.* 83 (1991) 551-557
- Beerlage, H. P., de Reijke, T. M., de la Rosette, J. J. Considerations regarding prostate biopsies. *Eur. Urol.* 34 (1998) 303-312
- Beheshti, M., Imamovic, L., Broinger, G., Vali, R., Waldenberger, P., Stoiber, F., Nader, M., Gruy, B., Janetschek, G., Langsteger, W. [¹⁸F]choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. *Radiology* 254 (2010) 925-933
- Bendriem, B., Townsend, D. W. “The theory and practice of 3D PET”, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1998
- Bergstrøm, M., Eriksson, L., Bohm, C., Blomqvist, G., Litton, J. Correction for scattered radiation in a ring detector positron camera by integral transformation of the projections. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 7 (1983) 42-50
- Beyer, T., Townsend, D. W., Brun, T., Kinahan, P. E., Charon, M., Roddy, R., Jerin, J., Young, J., Byars, L., Nutt, R. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J. Nucl. Med.* 41 (2000) 1369-1379

- Beyersdorff, D., Taupitz, M., Winkelmann, B., Fischer, T., Lenk, S., Loening, S. A., Hamm, B. Patients with a history of elevated prostate-specific antigen levels and negative transrectal US-guided quadrant or sextant biopsy results: value of MR imaging. *Radiology* 224 (2002) 701-706
- Beyersdorff, D., Winkel, A., Hamm, B., Lenk, S., Loening, S. A., Taupitz, M. MR imaging-guided prostate biopsy with a closed MR unit at 1.5 T: initial results. *Radiology* 234 (2005) 576-581
- Bloch, N. B., Furman-Haran, E., Helbich, T. H., Lenkinski, R. E., Degani, H., Kratzik, C., Susani, M., Haitel, A., Jaromi, S., Ngo, L., Rofsky, N. M. Prostate Cancer: accurate determination of extracapsular extension with high-spatial-resolution dynamic contrast-enhanced and T₂-weighted MR imaging - initial results. *Radiology* 245 (2007) 176-185
- Bostwick, D. G., Qian, J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Mod. Pathol.* 17 (2004) 360-379
- Breul, J., Paul, R. Stagingprobleme beim Prostatakarzinom aus urologischer Sicht. In: „Prostatakarzinom“, Hinkelbein, W., Miller, K., Wiegel, T. (Hrsg.), Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1999, 62-71
- Burger, C., Goerres, G., Schoenes, S., Buck, A., Lonn, A. H., von Schulthess, G. K. 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 (2002) 922-927
- Casciani, E., Gualdi, G. F. Prostate cancer: value of magnetic resonance spectroscopy 3D chemical shift imaging. *Abdominal Imaging* 31 (2006) 490-499
- Catalona, W. J., Hudson, M. A., Scardino, P. T., Richie, J. P., Ahmann, F. R., Flanigan, R. C., de Kernion, J. B., Ratliff, T. L., Kavoussi, L. R., Dalkin, B. L. Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J. Urol.* 152 (1994) 2037-2042
- Catalona, W. J., Smith, D. S., Ornstein, D. K. Prostate cancer detection in men with serum PSA concentrations of 2.6 to 4.0 ng/ml and benign prostate examination. Enhancement of specificity with free PSA measurements. *JAMA* 277 (1997) 1452-1455
- Chandler, J. D., Williams, E. D., Slavin, J. L., Best, J. D., Rogers, S. Expression and localization of GLUT 1 and GLUT 12 in prostate carcinoma. *Cancer* 97 (2003) 2035-2042
- Chang, J. J., Shinohara, K., Bhargava, V., Presti Jr. J. C. Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection. *J. Urol.* 160 (1998) 2111-2114

- Claus, F. G., Hricak, H., Hattery, R. R. Pretreatment evaluation of prostate cancer: role of MR imaging and ¹H MR spectroscopy. *Radiographics* 24 (2004) 167-180
- Coakley, F. V., Hricak, H., Wefer, A. E., Speight, J. L., Kurhanewicz, J., Roach, M. Brachytherapy for prostate cancer: endorectal MR imaging of local treatment-related changes. *Radiology* 219 (2001) 817-21
- Coakley, F. V., Kurhanewicz, J., Lu, Y., Jones, K. D., Swanson, M. G., Chang, S. D., Carroll, P. R., Hricak, H. Prostate cancer tumour volume: measurement with endorectal MR and MR spectroscopic imaging. *Radiology* 223 (2002) 91-97
- Costello, L. C., Franklin, R. B. Concepts of citrate production and secretion by prostate 1. Metabolic relationships. *Prostate* 18 (1991) 25-46
- Daneshgari, F., Taylor, G. D., Miller, G. J., Crawford, E. D. Computer simulation of the probability of detecting low volume carcinoma of the prostate with six random systematic core biopsies. *Urology* 45 (1995) 604-609
- Dehdashti, F., Picus, J., Michalski, J. M., Dence, C. S., Siegel, B. A., Katzenellenbogen, J. A., Welch, M. J. Positron tomographic assessment of androgen receptors in prostatic carcinoma. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 32 (2005) 344-350
- De Jong, I. J., Pruim, J., Elsinga, P. H., Vaalburg, W., Mensink, H. J. Visualization of prostate cancer with [¹¹C]choline positron emission tomography. *Eur. Urol.* 42 (2002) 18-23
- Engelbrecht, M. R., Jager, G. J., Laheij, R. J., Verbeek, A. L., van Lier, H. J., Barentsz, J. O. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur. Radiol.* 12 (2002) 2294-2302
- Farsad, M., Schiavina, R., Castellucci, P., Nanni, C., Corti, B., Martorana, G., Canini, R., Grigioni, W., Boschi, S., Marengo, M., Pettinato, C., Salizzoni, E., Monetti, N., Franchi, R., Fanti, S. Detection and localization of prostate cancer: correlation of [¹¹C]choline PET/CT with histopathologic step-section analysis. *J. Nucl. Med.* 46 (2005) 1642-1649
- Frimmel, H., Egevad, L., Bengtsson, E., Busch, Ch. Modeling prostate cancer distributions. *Urology* 54 (1999) 1028-1034
- Fuchsjäger, M., Shukla-Dave, A., Akin, O., Barentsz, J., Hricak, H. Prostate cancer imaging. *Acta Radiol.* 49 (2008) 107-120
- Fütterer, J. J. MR imaging in local staging of prostate cancer. *Eur. J. Radiol.* 63 (2007) 328-334

- Giovacchini, G., Picchio, M., Coradeschi, E., Scattoni, V., Bettinardi, V., Cozzarini, C., Freschi, M., Fazio, F. Messa, C. [¹¹C]choline uptake with PET/CT for the initial diagnosis of prostate cancer: relation to PSA levels, tumour stage and anti-androgenic therapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 35 (2008) 1065-1073
- Giovannucci, E., Rimm, E. B., Colditz, G. A., Stampfer, M. J., Ascherio, A., Chute, C. C., Willett, W. C. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 85 (1993) 1571-1579
- Häggman, M., Norberg, M., de la Torre, M., Fritjofsson, A., Busch, C. Characterization of localized prostatic cancer: distribution, grading and pT-staging in radical prostatectomy specimens. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 27 (1993) 7-13
- Hara, N., Okuizumi, M., Koike, H., Kawaguchi, M., Bilim, V. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) is a useful modality for the precise detection and staging of early prostate cancer. *Prostate* 62 (2005) 140-147
- Harisinghani, M. G., Barentsz, J., Hahn, P. F., Deserno, W. M., Tabatabaei, S., van de Kaa, C. H., de la Rosette, J., Weissleder, R. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 348 (2003) 2491-2499
- Heesakkers, R. A. M., Fütterer, J. J., Hovels, A. M., van den Bosch, H. C. M., Scheenen, T. W. J., Hoogeveen, Y. L., Barentsz, J. O. Prostate cancer evaluated with ferumoxtran-10-enhanced T₂*-weighted MR imaging at 1.5 and 3.0 T: early experience. *Radiology* 239 (2006) 481-487
- Heidenreich A. Therapie des hormonrefraktären Prostatakarzinoms. *Urologe* 45 (2006) 1481-1495
- Heuck, A., Scheidler, J., Sommer, B., Graser, A., Muller-Lisse, U. G., Massmann, J. MR imaging of prostate cancer. *Radiologe* 43 (2003) 464-473
- Hofer, C., Laubenbacher, C., Block, T., Breul, J., Hartung, R., Schwaiger, M. [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography is useless for the detection of local recurrence after radical prostatectomy. *Eur. Urol.* 36 (1999) 31-35
- Holzapfel, K., Müller, S. A., Seidl, Ch., Grosu, A.-L., Schwaiger, M., Senekowitsch-Schmidtke, R. Effects of irradiation on the [Methyl-³H]choline uptake in the human prostate cancer cell lines LNCaP and PC3. *Strahlenther. Onkol.* 184 (2008) 319-324
- Hricak, H. MR imaging and MR spectroscopic imaging in the pretreatment evaluation of prostate cancer. *Br. J. Radiol.* 78 (2005) 103-111
- Hricak, H., Choyke, P. L., Eberhardt, S. C., Leibel, S. A., Scardino, P. T. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology* 243 (2007) 28-53

- Hricak, H., White, S., Vigneron, D., Kurhanewicz, J., Kosco, A., Levin, D., Weiss, J., Narayan, P., Carroll, P. R. Carcinoma of the prostate gland: MR imaging with pelvic phased-array coils versus integrated endorectal-pelvic phased array coils. *Radiology* 193 (1994) 703-709
- Hudson, H. M., Larkin, R. S. Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data (OSEM). *IEEE Trans. Med. Imag.* 13 (1994) 601-609
- Ikonen, S., Kivisaari, L., Tervahartiala, P., Vehmas, T., Taari, K., Rannikko, S. Prostatic MR imaging: accuracy in differentiating cancer from other prostatic disorders. *Acta Radiol.* 42 (2001a) 348-354
- Ikonen, S., Kivisaari, L., Vehmas, T., Tervahartiala, P., Salo, J. O., Taari, K., Rannikko, S. Optimal timing of post-biopsy MR imaging of the prostate. *Acta Radiol.* 42 (2001b) 70-73
- Inoue, T., Oriuchi, N., Tomiyoshi, K., Endo, K. A shifting landscape: what will be next in FDG in PET oncology? *Ann. Nucl. Med.* 16 (2002) 1-9
- Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Version 1.0, Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (Hrsg.), Düsseldorf, 2009, 9-47
- Jadvar, H., Xiankui, L., Shahinian, A., Park, R., Tohme, M., Pinski, J., Conti, P. S. Glucose metabolism of human prostate cancer mouse xenografts. *Mol. Imaging* 4 (2005) 91-97
- Jager, P. L., Vaalburg, W., Pruim, J., de Vries, E. G., Langen, K. J., Piers, D. A. Radiolabeled amino acids: basic aspects and clinical applications in oncology. *J. Nucl. Med.* 42 (2001) 432-445
- Jonmarker, S., Valdman, A., Lindberg, A., Hellström, M., Egevad, L. Tissue shrinkage after fixation with formalin injection of prostatectomy specimens. *Virchows Arch.* 449 (2006) 297-301
- Jung, J. A., Coakley, F. V., Vigneron, D. B., Swanson, M. G., Qayyum, A., Weinberg, V., Jones, K. D., Carroll, P. R., Kurhanewicz, J. Prostate depiction at endorectal MR spectroscopic imaging: investigation of a standardized evaluation system. *Radiology* 233 (2004) 701-708
- Kabalin, J. N., McNeal, J. E., Price, H. M., Freiha, F. S., Stamey, T.A. Unsuspected adenocarcinoma of the prostate in patients undergoing cystoprostatectomy for other causes: incidence, histology and morphometric observations. *J. Urol.* 141 (1989) 1091-1094
- Kato, T., Tsukamoto, E., Kuge, Y., Takei, T., Shiga, T., Shinohara, N., Katoh, C., Nakada, K., Tamaki, N. Accumulation of [¹¹C]acetate in normal prostate and benign prostatic hyperplasia: comparison with prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med.* 29 (2002) 1492-1495

- Katz-Brull, R., Degani, H. Kinetics of choline transport and phosphorylation in human breast cancer cells; NMR application of the zero trans method. *Anticancer Res.* 16 (1996) 1375-1380
- Khan, T., Burring, K., Schmitz-Drager, B., Lewin, J. S., Furst, G., Modder, U. Prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia: MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology* 173 (1989) 847-851
- Kim, K.-H., Carman, G. M. Phosphorylation and regulation of choline kinase from *saccharomyces cerevisiae* by protein kinase A. *J. Biol. Chem.* 374 (1999) 9531-9538
- Kinahan, P. E., Townsend, D. W., Beyer, T., Sashin, D. Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner. *Med. Phys.* 25 (1998) 2046-2053
- Kojima, A., Matsumoto, M., Takahasi, M., Uehara, S. Effect of energy resolution on scatter fraction in scintigraphic imaging: Monte Carlo study. *Med. Phys.* 20 (1993) 1107-1113
- Kops, E. R. Quantifizierung. In: „Nuklearmedizinische Onkologie“, Krause, B. J., Buck, A. K., Schwaiger, M. (Hrsg.), Ecomed Verlag, Landsberg, 2007, 1. Auflage, 45-60
- Kotzerke, J., Volkmer, B. J., Neumaier, B., Gschwend, J. E., Hautmann, R. E., Reske, S. N. [¹¹C]acetate positron emission tomography can detect local recurrence of prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med.* 29 (2002) 1380-1384
- Kramer, S., Gorich, J., Gottfried, H. W., Riska, P., Aschoff, A. J., Rilinger, N., Brambs, H. J., Sokiranski, R. Sensitivity of computed tomography in detecting local recurrence of prostatic carcinoma following radical prostatectomy. *Br. J. Radiol.* 70 (1997) 995-999
- Krause, B. J., Tuncel, M., Souvatzoglou, M., Buck, A. K., Treiber, U., Schwaiger, M. Prostatakarzinom. In: „Nuklearmedizinische Onkologie“, Krause, B. J., Buck, A. K., Schwaiger, M. (Hrsg.), Ecomed Verlag, Landsberg, 2007, 1. Auflage, 189-206
- Krege, S., Friedrich, C., Lümmen, G., Pientka, L., Rübber, H. Geriatisches Assessment. *Urologe A* 43 (2004) 922-929
- Kurhanewicz, J., Vigneron, D. B., Hricak, H., Narayan, P., Carroll, P., Nelson, S. J. Three-dimensional ¹H MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24-0.7-cm³) spatial resolution. *Radiology* 198 (1996a) 795-805
- Kurhanewicz, J., Vigneron, D. B., Hricak, H., Parivar, F., Nelson, S. J., Shinohara, K., Carroll, P. R. Prostate cancer: metabolic response to cryosurgery as detected with 3D ¹H MR spectroscopic imaging. *Radiology* 200 (1996b) 489-496

- Kwee, S. A., Coel, M. N., Lim, J., Ko, J. P. Prostate cancer localization with [¹⁸F]fluorocholine positron emission tomography. *J. Urol.* 173 (2005) 252-255
- Kwee, S. A., Wei, H., Sesterhenn, I., Yun, D., Coel, M. N. Localization of primary prostate cancer with dual-phase [¹⁸F]fluorocholine PET. *J. Nucl. Med.* 47 (2006) 262-269
- Lammertsma, A. A., Hoekstra, C. J., Giaccone, G., Hoekstra, O. S. How should we analyse FDG PET studies for monitoring tumour response? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 33 (2006) 16-21
- Larson, S. M., Morris, M., Gunther, I., Beattie, B., Humm, J. L., Akhurst, T. A., Finn, R. D. Erdi, Y., Pentlow, K., Dyke, J., Squire, O., Bornmann, W., McCarthy, T. Welch, M., Scher, H. Tumour localization of 16beta-[¹⁸F]fluoro-5alpha-dihydrotestosterone versus [¹⁸F]FDG in patients with progressive, metastatic prostate cancer. *J. Nucl. Med.* 45 (2004) 366-373
- Liang, K.-Y., Zeger, S. L. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 73 (1986) 13-22
- Liu, I. J., Zafar, M. B., Lai, Y. H., Segall, G. M., Terris, M. K. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in diagnosis and staging of clinically organ-confined prostate cancer. *Urology* 57 (2001) 108-111
- 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., Grigioni D'Errico, A. [¹¹C]choline positron emission tomography/computerized tomography for tumour localization of primary prostate cancer in comparison with 12-core biopsy. *J. Urol.* 176 (2006) 954-960
- Mazaheri, Y., Shukla-Dave, A., Hricak, H., Fine, S. W., Zhang, J., Inurrigarro, G., Moskowitz, C. S., Ishill, N. M., Reuter, V. E., Touijer, K., Zakian, K. L., Koutcher, J. A. Prostate cancer: identification with combined diffusion-weighted MR imaging and 3D ¹H MR spectroscopic imaging - correlation with pathologic findings. *Radiology* 246 (2008) 480-488
- Melchior, S. W., Fichtner, J., Jones, J. Changes in fluorodeoxyglucose (FDG) uptake measured by positron emission tomography (PET) in prostate cancer (CaP) patients following androgen withdrawal. *J. Urol.* 161 (1999) 297
- Miller, K., Weißbach, L. Leitlinien zur Diagnostik von Prostatakarzinomen. *Urologe A* 38 (1999a) 388-401
- Miller, K., Weißbach, L. Leitlinien zur Therapie von Prostatakarzinomen. *Urologe A* 38 (1999b) 630-639

- Mix, M. Digitale Bildverarbeitung. In: „Nuklearmedizinische Onkologie“, Krause, B. J., Buck, A. K., Schwaiger, M. (Hrsg.), Ecomed Verlag, Landsberg, 2007, 1. Auflage, 17-24
- Mix, M., Eschner, W. Bildrekonstruktion und Quantifizierung in der Emissionstomographie. *Z. Med. Phys.* 16 (2006) 19-30
- Morris, M. J., Akhurst, T., Osman, I., Nunez, R., Macapinlac, H. A., Siedlecki, K., Verbel, D., Schwartz, L., Larson, S. M., Scher, H. I. Fluorinated deoxyglucose positron emission tomography imaging in progressive metastatic prostate cancer. *Urology* 59 (2002) 913-918
- Mullerad, M., Hricak, H., Kuroiwa, K., Pucar, D., Chen, H.-N., Kattan, M. W., Scardino, P. T. Comparison of endorectal magnetic resonance imaging, guided prostate biopsy and digital rectal examination in the preoperative anatomical localization of prostate cancer. *J. Urol.* 174 (2005) 2158-2163
- Naughton, C. K., Miller, D. C., Mager, D. E., Ornstein, D. K., Catalona, W. J. A prospective randomized trial comparing 6 versus 12 prostate biopsy cores: impact on cancer detection. *J. Urol.* 164 (2000) 388-392
- Nicolas, V., Krupski, G., Henschel, M., Hammerer, P. Stellenwert der Magnetresonanztomographie in der Primär- und Verlaufsdiagnostik des Prostatakarzinoms. In: „Prostatakarzinom“, Hinkelbein, W., Miller, K., Wiegand, T. (Hrsg.), Springer, Heidelberg-Berlin-New York, 1999, 47-57
- Nunez, R., Macapinlac, H. A., Yeung, H. W., Akhurst, T., Cai, S., Osman, I., Gonen, M., Riedel, E., Scher, H. I., Larson, S. M. Combined [¹⁸F]FDG and [¹¹C]methionine PET scans in patients with newly progressive metastatic prostate cancer. *J. Nucl. Med.* 43 (2002) 46-55
- O'Dowd, G. J., Veltri, R. W., Orozco, R., Miller, M. C., Oesterling, J. E. Update on the appropriate staging evaluation for newly diagnosed prostate cancer. *J. Urol.* 158 (1997) 687-698
- Okotie, O. T., Roehl, K. A., Han, M., Loeb, S., Gashti, S. N., Catalona, W. J. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology* 70 (2007) 1117-1120
- Oyama, N., Akino, H., Suzuki, Y., Kanamaru, H., Miwa, Y., Tsuka, H., Sadato, N., Yonekura, Y., Okada, K. Prognostic value of 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose positron emission tomography imaging for patients with prostate cancer. *Mol. Imag. Biol.* 4 (2002) 99-104

- Oyama, N., Akino, H., Suzuki, Y., Kanamaru, H., Sadato, N., Yonekura, Y., Okada, K. The increased accumulation of [¹⁸F]fluorodeoxyglucose in untreated prostate cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 29 (1999) 623-629
- Padhani, A. R., MacVicar, A. D., Gapinski, C. J., Dearnaley, D. P., Parker, G. J. M., Suckling, J., Leach, M. O., Husband, J. E. Effects of androgen deprivation on prostatic morphology and vascular permeability evaluated with MR imaging. *Radiology* 218 (2001) 365-74
- Parivar, F., Hricak, H., Shinohara, K., Kurhanewicz, J., Vigneron, D. B., Nelson, S. J., Carroll, P. R. Detection of locally recurrent prostate cancer after cryosurgery: evaluation by transrectal ultrasound, magnetic resonance imaging and three-dimensional proton magnetic resonance spectroscopy. *Urology* 48 (1996) 594-599
- Pascali, C., Bogni, A., Iwata, R., Cambiè, M., Bombardieri, E. [¹¹C]methylation on a C₁₈ Sep-Pak cartridge: a convenient way to produce [N-methyl-¹¹C]choline. *J. Labelled Cpd. Radiopharm.* 43 (2000) 195-203
- Paul, R., Zimmermann, F., Dettmar, P., Adam, M., van Randenborgh, H., Alschibaja, M., Herkommer, K., Seitz, M. Prostatakarzinom. In: „Manual Urogenitale Tumoren”, Treiber, U., Zaak, D. (Hrsg.), Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag, München, 2008, 4. Auflage, 1-82
- Pienta, K. J., Esper, P. S. Risk factors for prostate cancer. *Ann. Intern. Med.* 118 (1993) 793-803
- Piert, M., Park, H., Khan, A., Siddiqui, J., Hussain, H., Chenevert, T., Wood, D., Johnson, T., Shah, R. B., Meyer, Ch. Detection of aggressive primary prostate cancer with [¹¹C]choline PET/CT using multimodality fusion techniques. *J. Nucl. Med.* 50 (2009) 1585-1593
- Purohit, R. S., Shinohara, K., Meng, M. V., Carroll, P. R. Imaging clinically localized prostate cancer. *Urol. Clin. North Am.* 30 (2003) 279-293
- Rajesh, A., Coakley, F. V., Kurhanewicz, J. 3D MR spectroscopic imaging in the evaluation of prostate cancer. *Clinical Radiology* 62 (2007) 921-929
- Ramírez de Molina, A., Penalva, V., Lucas, L., Lacal, J. C. Regulation of choline kinase activity by Ras proteins involves Ral-GDS and P13K. *Oncogene* 21 (2002a) 937-946
- Ramírez de Molina, A., Rodríguez-González, A., Gutiérrez, R., Martínez-Piñeiro, L., Sánchez, J., Bonilla, F., Rosell, R., Lacal, J. Overexpression of choline kinase is a frequent feature in human tumor-derived cell lines and in lung, prostate and colorectal human cancers. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 296 (2002b) 580-583

- Reske, S. N., Blumstein, N. M., Neumaier, B., Gottfried, H. W., Finsterbusch, F., Kocot, D., Möller, P., Glatting, G., Perner, S. Imaging prostate cancer with [¹¹C]choline PET/CT. *J. Nucl. Med.* 47 (2006) 1249-1254
- Scheidler, J., Hricak, H., Vigneron, D. B., Yu, K. K., Sokolov, D. L., Huang, L. R., Zaloudek, C. J., Nelson, S. J., Carroll, P. R., Kurhanewicz, J. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging - clinicopathologic study. *Radiology* 213 (1999) 473-480
- Scher, B., Seitz, M., Albinger, W., Tiling, R., Scherr, M., Becker, H. C., Souvatzoglou, M., Gildehaus, F. J., Wester, H. J., Dresel S. Value of [¹¹C]choline PET and PET/CT in patients with suspected prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 34 (2006) 45-53
- Schmid, D. T., John, H., Zweifel, R., Cservenyak, T., Westera, G., Goerres, G. W., von Schulthess, G. K., Hany, T. F. Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: initial experience. *Radiology* 235 (2005) 623-628
- Schöder, H., Larson, S. M. Positron emission tomography for prostate, bladder and renal cancer. *Semin. Nucl. Med.* 34 (2004) 274-292
- Schottelius, M., Wester, H.-J. Radiopharmaka für die nukleare Onkologie. In: „Nuklearmedizinische Onkologie“, Krause, B. J., Buck, A. K., Schwaiger, M. (Hrsg.), Ecomed Medizin, Landsberg, 2007, 87-106
- Sedelaar, J. P. M., Vijverberg, P. L. M., de Reijke, T. M., de la Rosette, J. J. M. C. H., Kil, P. J. M., Braeckman, J. G., Hendriks, A. J. M. Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: state of the art and perspectives. *Eur. Urol.* 40 (2001) 275-284
- Sella, T., Schwartz, L. H., Swindle, P. W., Onyebuchi, C. N., Scardino, P. T., Scher, H. I., Hricak, H. Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR imaging. *Radiology* 231 (2004) 379-385
- Shepp, L. A., Vardi, Y. Maximum likelihood reconstruction for emission tomography (MLEM). *IEEE Trans. Med. Imag.* 1 (1982) 113-121
- Shimofusa, R., Fujimoto, H., Akamata, H., Motoori, K., Yamamoto, S., Ueda, T., Ito, H. Diffusion-weighted imaging of prostate cancer. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 29 (2005) 149-153
- Shreve, P., Chiao, P. C., Humes, H. D., Schwaiger, M., Gross, M. D. [¹¹C]acetate PET imaging in renal disease. *J. Nucl. Med.* 36 (1995) 1595-1601
- Shreve, P. D., Gross, M. D. Imaging of the pancreas and related disease with PET-[¹¹C]acetate. *J. Nucl. Med.* 38 (1997) 1305-1310

- Silverman, J. M., Krebs, T. L. 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 (1997) 379-385
- Spitz, M. R., Currier, R. D., Fueger, J. J., Babian, R. J., Newell, G. R. Familial patterns of prostate cancer: a case-control analysis. *J. Urol.* 146 (1991) 1305-1307
- Steinberg, G. D., Carter, B. S., Beaty, T. H., Childs, B., Walsh, P. C. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 17 (1990) 337-347
- Sun, L., Moul, J. W., Hotaling, J. M., Rampersaud, E., Dahm, P., Robertson, C., Fitzsimons, N., Albala, D., Polascik, T. J. Prostate-specific antigen (PSA) and PSA velocity for prostate cancer detection in men aged < 50 years. *BJU International* 99 (2007) 753-757
- Sutinen, E., Nurmi, M., Roivainen, A., Varpula, M., Tolvanen, T., Lehtikoinen, P., Minn, H. Kinetics of [¹¹C]choline uptake in prostate cancer: a PET study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 31 (2004) 317-324
- Swinnen, J. V., van Veldhoven, P. P., Timmermans, L., de Schrijver, E., Brusselmans, K., Vanderhoydonc, F., van de Sande, T., Heemers, H., Heyns, W., Verhoeven, G. Fatty acid synthase drives the synthesis of phospholipids partitioning into detergent-resistant membrane microdomains. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 302 (2003) 898-903
- Terris, M. K. Prostate biopsy strategies: past, present and future. *Urol. Clin. North. Am.* 29 (2002) 205-212
- Villers, A. A., McNeal, J. E., Freiha, F. S., Stamey, T. A. Development of prostatic carcinoma. Morphometric and pathologic features of early stages. *Acta. Oncol.* 30 (1991) 145-151
- Wachter, S., Tomek, S., Kurtaran, A., Wachter-Gerstner, N., Djavan, B., Becherer, A., Mitterhauser, M., Dobrozemsky, G., Li, S., Potter, R., Dudczak, R., Kletter, K. [¹¹C]acetate positron emission tomography imaging and image fusion with computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with recurrent prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 24 (2006) 2513-2519
- Warburg, O. H., Posener, K., Negelein, E. Stoffwechsel der Karzinomzelle. *Biochemische Zeitschrift* 152 (1924) 319-344
- Watson, C. C., Newport, D., Casey, M. E. A single scatter simulation technique for scatter correction in three-dimensional PET. In "Three-dimensional image reconstruction in radiology and nuclear medicine", Grangeat, P., Amans, J. L. (Eds.), Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1996

- Weber, W. A., Ziegler, S. I., Thodtman, R., Hanauske, A. R., Schwaiger, M. Reproducibility of metabolic measurements in malignant tumours using FDG PET. *J. Nucl. Med.* 40 (1999) 1771-1777
- Wefer, A. E., Hricak, H., Vigneron, D. B., Coakley, F. V., Lu, Y., Wefer, J., Mueller-Lisse, U., Carroll, P. R., Kurhanewicz, J. Sextant localization of prostate cancer: comparison of sextant biopsy, magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging with step section histology. *J. Urol.* 164 (2000) 400-404
- Weingärtner, K., Riedmiller, H. Prostatakarzinom - radikale Prostatektomie, neoadjuvante und adjuvante Therapiemodalitäten. *Urologe B* 38 (1998) 186-193
- White, S., Hricak, H., Forstner, R., Kurhanewicz, J., Vigneron, D. B., Zaloudek, C. J., Weiss, J. M., Narayan, P., Carroll, P. R. Prostate cancer: effect of postbiopsy hemorrhage on interpretation of MR images. *Radiology* 195 (1995) 385-390
- Wirth, M., Fröhner, M. Diagnostik und individualisierte Therapie des lokoregionären Prostatakarzinoms. *Urologe* 39 (2000) 578-588
- Wittekind, Ch., Meyer, H. J., Bootz, F. „TNM Klassifikation maligner Tumoren“, Springer Verlag, Berlin, 2002, 6. Auflage, 172-175
- Wolf, J. S. Jr., Cher, M., Dall`era, M., Presti, J. C. Jr., Hricak, H., Carroll, P. R. The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. *J. Urol.* 153 (1995) 993-999
- Yamaguchi, T., Lee, J., Uemura, H., Sasaki, T., Takahashi, N., Oka, T., Shizukuishi, K., Endou, H., Kubota, Y., Inoue T. Prostate cancer: a comparative study of [¹¹C]choline PET and MR imaging combined with proton MR spectroscopy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 32 (2005) 742-748
- Yoshida, S., Nakagomi, K., Goto, S., Futatsubashi, M., Torizuka, T. [¹¹C]choline positron emission tomography in prostate cancer: primary staging and recurrent site staging. *Urol. Int.* 74 (2005) 214-220
- Yoshimoto, M., Waki, A., Yonekura, Y., Sadato, N., Murata, T., Omata, N., Takahashi, N., Welch, M. J., Fujibayashi, Y. Characterization of acetate metabolism in tumor cells in relation to cell proliferation: acetate metabolism in tumor cells. *Nucl. Med. Biol.* 28 (2001) 117-122
- Yu, K. K., Hricak, H. Imaging prostate cancer. *Radiol. Clin. North Am.* 38 (2000) 59-85

Yu, K. K., Scheidler, J., Hricak, H., Vigneron, D. B., Zaloudek, C. J., Males, R. G., Nelson, S. J., Carroll, P. R., Kurhanewicz, J. Prostate cancer: prediction of extracapsular extension with endorectal MR imaging and three-dimensional proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 213 (1999) 481-488

Zakian, K. L., Eberhardt, S., Hricak H., Shukla-Dave, A., Kleinman, S., Muruganandham, M., Sircar, K., Kattan, M. W., Reuter, V. E., Scardion, P. T., Koutcher, J. A. Transition zone prostate cancer: metabolic characteristics at ^1H MR spectroscopic imaging - initial results. *Radiology* 229 (2003) 241-247

Zakian, K. L., Sircar, K., Hricak, H., Chen, H.-N., Shukla-Dave, A., Eberhardt S., Muruganandham, M., Ebor, L., Kattan, M. W., Reuter, V. E., Scardino, P. T., Koutcher, J. A. Correlation of proton MR spectroscopic imaging with gleason score based on step-section pathologic analysis after radical prostatectomy. *Radiology* 234 (2005) 804-814

Zheng, Q. H. Gardner, T. A., Raikwar, S., Kao, C., Stone, K. L., Martinez, T. D., Mock, B. H., Fei, X., Wang, J. Q., Hutchins, G. D. [^{11}C]choline as a PET biomarker for assessment of prostate cancer tumor models. *Bioorg. Med. Chem.* 12 (2004) 2887-2893

Ziegler, S. I. Instrumentierung: SPECT, PET, PET/CT. In „Nuklearmedizinische Onkologie“, Krause, B. J., Buck, A. K., Schwaiger, M. (Hrsg.), Ecomed Verlag, Landsberg, 2007, 1. Auflage, 17-24

11. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

<i>Abbildung I:</i>	<i>Positronenvernichtung (modifiziert nach Ziegler, 2007).....</i>	<i>21</i>
<i>Abbildung II:</i>	<i>Koinzidenzereignisse in der PET: a) wahre Koinzidenzen, b) gestreute Koinzidenzen, c) zufällige Koinzidenzen d) Schwächung (modifiziert nach Ziegler, 2007).....</i>	<i>23</i>
<i>Abbildung III:</i>	<i>PET/CT-Tomograph.....</i>	<i>25</i>
<i>Abbildung IV:</i>	<i>Cholinmetabolismus (Cho=Cholin, ck=Cholinkinase, PCho=Phophorylcholin).....</i>	<i>30</i>
<i>Abbildung V:</i>	<i>Aufbau des Gitternetzes mit Orientierung und Nummerierung.....</i>	<i>35</i>
<i>Abbildung VI:</i>	<i>Anpassung des Gitternetzes auf eine Prostataschicht anhand des CT-Bildes (Schichtnummer 122).....</i>	<i>35</i>
<i>Abbildung VII:</i>	<i>Die der oben dargestellten CT-Schicht entsprechende PET-Schicht (Schichtnummer 122).....</i>	<i>36</i>
<i>Abbildung VIII:</i>	<i>PET-Schicht mit Gitternetz und ROI in Segment 2 (Schichtnummer 122).....</i>	<i>37</i>
<i>Abbildung IX:</i>	<i>Screenshot der Prostataschicht (Schichtnummer 122) zur Dokumentation.....</i>	<i>39</i>
<i>Abbildung X:</i>	<i>Histopathologische Prostataschnitte.....</i>	<i>40</i>
<i>Abbildung XI:</i>	<i>HE-Großflächenschnitte in der Anordnung von basal nach apikal mit Markierung des Prostatakarzinomgewebes (Buchstabenbenennung der histopathologischen Schnitte und arabische Nummerierung der zugehörigen CT-Schichtnummern)..</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung XII:</i>	<i>Histopathologischer Schnitt (D) mit Gitternetzüberlagerung.....</i>	<i>41</i>
<i>Abbildung XIII:</i>	<i>Synopse von CT-, PET- und PET/CT-Schichtbild (Schichtnummer 122) und entsprechendem histologischen Schnitt (D) mit Gitternetzüberlagerung.....</i>	<i>43</i>
<i>Abbildung XIV:</i>	<i>Repräsentative Beispiele aus den Gruppen der Tumorkonfigurationen: Gruppe 1(unifokal), Gruppe 2 (multifokal), Gruppe 3 (schalenförmig), Gruppe 4 (Mikrokarzinome (Größe < 5 mm)).....</i>	<i>46</i>

<i>Abbildung XV:</i>	<i>ROC-Analyse aller Patienten (SUV_{max}).....</i>	<i>48</i>
<i>Abbildung XVI:</i>	<i>ROC-Analyse für T_2-Tumoren (SUV_{max}).....</i>	<i>49</i>
<i>Abbildung XVII:</i>	<i>ROC-Analyse für T_3-Tumoren (SUV_{max}).....</i>	<i>49</i>
<i>Abbildung XVIII:</i>	<i>Beispiele von HE-Großflächenschnitten mit PET/CT- und PET-Bildern der Gruppe 1 (unifokal), Gruppe 2 (multifokal), Gruppe 3 (schalenförmig) und Gruppe 4 (Größe < 5 mm).....</i>	<i>59</i>
<i>Tabelle I:</i>	<i>TNM: Klinische Klassifikation des Prostatakarzinoms (Wittekind et al., 2002).....</i>	<i>08</i>
<i>Tabelle II:</i>	<i>Patientencharakteristika.....</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle III:</i>	<i>Einfluss der Tumorkonfiguration, des T-Stadiums, PSA-Wertes und Gleason-Scores auf die Tumorprädiktion (generalisiertes Schätzgleichungsmodell). Tumoren der Form 4 wurden signifikant geringer vorhergesagt. Diese Tendenz bestand auch für Tumoren der Form 3.....</i>	<i>47</i>
<i>Tabelle IV:</i>	<i>Einsatz von [^{11}C]Cholin ([^{11}C]CHO) und [^{18}F]Fluormethylcholin ([^{18}F]FCH) beim primären Prostatakarzinom in PET- und PET/CT-Studien.....</i>	<i>56</i>

12. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt zu allererst meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Bernd Joachim Krause für die von Beginn an hervorragende fachliche, freundliche und effektive Betreuung und sein unermüdliches persönliches Engagement in unserer Zusammenarbeit. Mit unerschütterlicher Geduld, einem stets offenen Ohr und großem Verständnis für Fragen und Probleme jeglicher Art unterstützte und prägte er mich in allen Phasen meiner Arbeit.

Zudem möchte ich Herrn Priv.-Doz. Dr. Gregor Weirich für die Bereitstellung der histologischen Daten und die gute Zusammenarbeit bei der histopathologischen Datenauswertung danken.

Darüber hinaus gilt mein herzlicher Dank Herrn Univ.-Prof. Dr. Markus Schwaiger, an dessen Institut ich meine Arbeit durchführen durfte.

Des weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. Michael Souvatzoglou für die gute Kooperation und Unterstützung bei der Bildauswertung bedanken.

Herrn Dipl.-Inf. Rupert Trager danke ich für seinen stets freundlichen, geduldigen und kompetenten IT-Support.

Ganz besonders möchte ich mich vor allem bei meinen Eltern für all die Hilfe und Unterstützung bedanken, die sie mir zeitlebens angedeihen ließen. Ohne ihre unermüdliche Förderung hätte mein Weg, mein Studium und diese Arbeit nicht so unbeschwert und glücklich verlaufen können. Zudem danke ich meinem Bruder, meinem Freund und meinen besten Freunden für die intensive und geduldige Unterstützung.