





Aus der Klinik für Strahlentherapie  
(Direktor Prof. Dr. med. Dr. rer.nat. B. Kimmig)  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

BEDEUTUNG DER POSITRONENEMISSIONSTOMOGRAPHIE (PET)  
MIT DEM TRACER  $^{11}\text{C}$ -ACETAT IN DER MORPHOLOGISCHEN  
ABKLÄRUNG DES BIOCHEMISCHEN PROSTATAKARZINOMREZIDIVS.  
STELLENWERT DER FUSION DER PET MIT CT/MRT

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

BRITTA HEITMANN  
aus Zeven

Kiel 2011

1.Berichterstatter:

Univ. Prof. Dr.med., Dr. med.univ.(H), C.sc.(H)  
György Kovács, Klinik für Strahlentherapie

2.Berichterstatter:

Prof. Dr. Eberhard Henze, Klinik für Nuklearmedizin

Tag der mündlichen Prüfung:

23. Februar 2011

Zum Druck genehmigt, Kiel den

gez.

## Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	3
1.1 Prognostische Parameter in der Rezidivdiagnostik des PCA	4
1.2 Aktuelle Entwicklungen in der Rezidivdiagnostik des PCA	8
1.2.1 Magnetresonanzspektroskopie (MRSI)	8
1.2.2 Weitere Entwicklungen in der Magnetresonanztomographie	9
1.2.3 Radioimmunszintigraphie	9
1.2.4 Lymphszintigraphie	10
1.2.5 MRT mit superparamagnetischen Nanopartikeln	12
1.2.6 Entwicklungen auf molekularer Ebene	15
2 Fragestellung	17
3 Patienten und Methode	18
3.1 Patienten	18
3.2 Die Positronenemissionstomographie	18
3.2.1 Prinzip	18
3.2.2 Radiochemie	20
3.3 Datenerhebung	20
3.3.1 PET mit dem Tracer <sup>11</sup> C-Acetat	20
3.3.2 Computertomographie	21
3.3.3 Magnetresonanztomographie	21
3.4 Bildfusion PET mit CT/MRT	22
3.5 Datenanalyse	22
3.5.1 Auswertung der Gütekriterien	22
4 Ergebnisse der <sup>11</sup> C-Acetat PET	24
4.1 Negative <sup>11</sup> C-Acetat PET	25
Tabelle 1: PET negativ	25
4.2 Positive <sup>11</sup> C-Acetat PET Ergebnisse; lokal und systemisch	26
Tabelle 2: Positive <sup>11</sup> C-Acetat PET; lokal und systemisch	26
4.3 Positive <sup>11</sup> C-Acetat PET Ergebnisse außerhalb des kleinen Beckens	26
Tabelle 3: Positive <sup>11</sup> C-Acetat PET; außerhalb des kleinen Beckens	27
4.4 Positive <sup>11</sup> C-Acetat PET Ergebnisse; lokal	27
Tabelle 4: Positive <sup>11</sup> C-Acetat PET; lokal	28
4.5 Vergleichende Gegenüberstellung der Befunde nach der Lokalisation	28
4.6 Vergleichende Gegenüberstellung der Befunde nach der Art der Tumormanifestation	29
4.6.1 Lymphknotenmetastasen	29
4.6.2 Lokale Tumorprogression	29

---

4.6.3 Knochenmetastasen	29
4.7 Sensitivität	30
4.8 PSA-Abhängigkeit der Befunde	30
4.9 Bilder und Befunde ausgewählter Patienten	31
5 Diskussion	37
5.1 Die Positronenemissionstomographie	37
5.2 Metabolismus von <sup>11</sup> C-Acetat	38
5.3 Bisherige Erfahrungen mit <sup>11</sup> C-Acetat	39
5.4 Knochenmetastasen in der PET	41
5.5 Gütekriterien eines diagnostischen Tests	41
5.6 Limitationen	43
5.7 Einfluss der antihormonellen Therapie auf die <sup>11</sup> C-Acetat PET	44
5.8 Bedeutung der Bildfusion von <sup>11</sup> C-Acetat PET und CT/MRT	45
5.9 Einfluss auf das Patienten-Management	46
6 Zusammenfassung	46
Literaturverzeichnis	49
Abkürzungsverzeichnis	58
Abbildungsverzeichnis	60
Tabellen	60
Danksagung	61

## 1 Einleitung

Das Prostatakarzinom ist bei steigender Inzidenz die zweithäufigste Krebsart beim Mann. Unglücklicherweise kommt es bei einem erheblichen Anteil der Patienten (3000-10000 Männer in Deutschland pro Jahr) nach Primärtherapie zu einem Tumorrezidiv, welches sich durch steigende PSA-Werte ankündigt. Für die bildgebende Diagnostik stellt das rezidivierende Prostatakarzinom, trotz der enormen technischen Fortschritte der letzten Jahre immer noch eine Herausforderung dar.

Durch die vorangegangene Therapie ist die Wertigkeit der konventionellen Diagnoseverfahren stark eingeschränkt[17,42,45,53,62,82,86]. Mit den heute verfügbaren Methoden ist es erst sehr spät möglich, bei einem Wiederanstieg des PSA-Wertes nach einer Therapie, zwischen lokaler Progression des Tumors und schon vorhandener systemischer Manifestation zu unterscheiden[7,32,52,96,100].

Gerade diese Unterscheidung ist jedoch essentiell, um den einzelnen Patienten adäquat zu therapieren. Da der Erfolg in der Therapie lokoregionaler Tumorrezidive jedoch auch wesentlich von einer frühzeitigen Applikation der Behandlung abhängt[16,101], therapiert man die Patienten aktuell häufig ohne das morphologische Korrelat des PSA-Anstiegs zu kennen. Dabei orientiert man sich bei der Frage lokales versus systemisches Tumorgeschehen an klinischen Nomogrammen, die aufgrund der PSA-Kinetik und den klinischen Parametern des Patienten eine statistische Einschätzung des Tumorstadiums erlauben[34-37,68,99,107].

Dies führt dazu, dass viele Patienten mit biochemischem Rezidiv eine nicht indizierte, belastende und kostspielige Therapie eines vermeintlichen Lokalrezidivs erhalten, obwohl schon systemische Tumorabsiedlungen bestehen. Umgekehrt werden einige Patienten zu früh einer palliativen Therapie zugeführt, obwohl durch gezielte Therapie des morphologischen Korrelats des PSA-Anstiegs, zum Beispiel eines infiltrierten Beckenlymphknotens, für sie eventuell noch eine Heilung möglich gewesen wäre. Gerade vor dem Hintergrund der Diskussion um die Sinnhaftigkeit einer großflächigen Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege, erhält die exakte Lokalisationsdiagnostik maligne infiltrierter Lymphknoten noch zusätzliche Bedeutung. Aktuell gibt es in dieser Frage kein allgemein akzeptiertes, standardisiertes Vorgehen. Zum einen gibt es Studien, die belegen, dass einige Patienten von der großflächigen Bestrahlung des kleinen Beckens definitiv profitieren[64], andererseits wird auch eine erhebliche Zunahme an Nebenwirkungen beobachtet[80].

Aufgrund der Notwendigkeit der exakten Bestimmung der Tumorausbreitung finden in allen diagnostischen Bereichen intensive Bemühungen statt, Verbesserungen in der Diagnostik des rezidivierenden Prostatakarzinoms zu erreichen.

Neue Darstellungsstrategien sowie die Weiterentwicklung bereits etablierter Untersuchungsverfahren in diesem Bereich sind auch wegen der großen Anzahl der betroffenen Patienten von besonderem Interesse und sollen im Rahmen dieser Arbeit daher näher beleuchtet werden. Der Einsatz der in der Diagnostik zahlreicher Tumoren erfolgreich angewendeten Positronenemissionstomographie mit 18F-Fluorodesoxyglukose (18F-FDG) führt im Bereich des Prostatakarzinoms leider zu keinen

überzeugenden Ergebnissen[14,28,48,65,71,76,79]. Über die Jahre wurden jedoch einige PET-Tracer in der Onkologie eingeführt, die mit ihren unterschiedlichen Eigenschaften eventuell die Grauzone in der Diagnostik des PCA-Rezidivs lichten könnten. Neben 11C- und 18F-Cholin erscheint 11C-Acetat hier sehr vielversprechend.

Shreve et al[84] and Shreve and Gross[85] berichteten als erste über die intensive Akkumulation von 11C-Acetat in Karzinomen der Niere sowie über das Potential des Tracers, klar zwischen malignem und benignem Gewebe zu differenzieren. In der Zwischenzeit untersuchten einige Arbeitsgruppen den Einsatz der 11C-Acetat PET in der Rezidivdiagnostik des PCA. 11C-Acetat zeigte eine ausgeprägte Anreicherung in Prostatakarzinomzellen und konnte diese mit einer höheren Sensitivität als 18F-FDG aufspüren[59,61]. Diese ersten ermutigenden Resultate vom Einsatz der 11C-Acetat PET in der Rezidivdiagnostik des PCA bewogen uns dazu, deren Nutzen am eigenen Patientengut in einer prospektiven Studie in der Universitätsklinik für Strahlentherapie Wien zu untersuchen.

Erklärtes Ziel unserer Studie war dabei auch herauszufinden, ob die diagnostische Qualität der 11C-Acetat PET durch zusätzliche anatomische Informationen durch retrospektive Fusion der parallel durchgeführten Aufnahmen aus der PET und CT/ MRT gesteigert werden kann; sich also in anderen Worten das morphologische Korrelat des biochemischen Rezidivs (Lokalrezidiv, Knochen-, Weichteil- und Lymphknotenmetastasen) mit gesteigerter Sensitivität und Spezifität darstellen lässt. Dabei interessierte uns besonders, ob durch den Einsatz der 11C-Acetat PET mit Bildfusion eine verlässliche Grundlage für die Therapieauswahl für den einzelnen Patienten geschaffen werden und somit eine Verbesserung des Patienten-Managements erreicht werden kann.

Diese Arbeit ist an der Universitätsklinik für Strahlentherapie Wien im Rahmen eines Erasmus-Projektes in Zusammenarbeit mit der Klinik für Strahlentherapie der Christian-Albrechts-Universität Kiel entstanden.

## **1.1 Prognostische Parameter in der Rezidivdiagnostik des PCA**

Um jeden Patienten individuell richtig zu therapieren, wäre es notwendig das morphologische Korrelat des PSA-Anstiegs zu identifizieren. Die Unterscheidung zwischen lokalem und systemischem Progress ist hierbei essentiell. Genau hier liegt die Problematik der Therapie des biochemischen Rezidivs des Prostatakarzinoms; keine der konventionellen bildgebenden diagnostischen Methoden ist in der Lage, zuverlässig zwischen lokaler und systemischer Tumorprogression zu unterscheiden. Dies gilt insbesondere für Patienten mit leicht erhöhten PSA-Werten.

Der Anstieg eines postoperativ nicht messbaren PSA-Wertes kann dem klinisch manifesten Therapieversagen um Monate bis Jahre vorausgehen. Nach einer Untersuchung von Pound et al., die annähernd 2000 Männer umfasst, kam es im Mittel erst acht Jahre nach der ersten PSA-Erhöhung zu einem klinischen Progress, nach durchschnittlich weiteren fünf Jahren sind die Patienten ihrer Erkrankung erlegen[68]. Aus diesem Dilemma heraus sind verschiedene Nomogramme entstanden, mit denen versucht wird, aufgrund von prä- und posttherapeutischen Parametern eine bereits erfolgte systemische



Manifestation der Erkrankung mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit vorauszusagen. Dabei wird auch nach der Art der Vorbehandlung unterschieden, beispielsweise ob die Patienten primär prostatektomiert oder radiotherapeutisch behandelt wurden. Pound, Partin und Walsh haben einen Algorithmus für postoperative Patienten entwickelt, der anhand drei gegebener Parameter, Gleason Score, T-Stadium und PSA-Wert die Wahrscheinlichkeit für eine organbegrenzte Erkrankung, den Kapseldurchbruch sowie für einen Samenblasen- und Lymphknotenbefall angibt. Die Höhe des PSA-Wertes ist in Bereiche gestaffelt, für die es unterschiedliche Tabellen gibt. Dargestellt ist beispielhaft die Partin-Tabelle für Patienten mit PSA-Werten von 0,0-2,5 ng/ml.

**Abbildung 1:** Partin-Tabelle 1: PSA von 0,0 bis 2,5 ng/ml

<b>Organbegrenzte Erkrankung (Wahrscheinlichkeit in %)</b>				
<b>Gleason-Summe</b>	<b>T-Werte = immer klinisches Stadium</b>			
	<b>T1c</b>	<b>T2a</b>	<b>T2b</b>	<b>T2c</b>
2 bis 4	95 (89-99)	91 (79-98)	88 (73-97)	86 (71-97)
5 bis 6	90 (88-93)	81 (77-85)	75 (69-81)	73 (63-81)
3+4=7	79 (74-85)	64 (56-71)	54 (46-63)	51 (38-63)
4+3=7	71 (62-79)	53 (43-63)	43 (33-54)	39 (26-54)
8 bis 10	66 (54-76)	47 (35-59)	37 (26-49)	34 (21-48)
<b>Kapseldurchbruch (Wahrscheinlichkeit in %)</b>				
<b>Gleason-Summe</b>	<b>T1c</b>	<b>T2a</b>	<b>T2b</b>	<b>T2c</b>
2 bis 4	5 (1-11)	9 (2-21)	12 (3-27)	14 (3-29)
5 bis 6	9 (7-12)	17 (13-21)	22 (17-28)	24 (17-33)
3+4=7	17 (13-23)	29 (23-36)	35 (28-43)	36 (26-48)
4+3=7	25 (18-34)	40 (30-49)	45 (35-56)	45 (32-59)
8 bis 10	28 (20-38)	42 (32-53)	46 (35-58)	47 (33-61)
<b>Samenblasenbefall (Wahrscheinlichkeit in %)</b>				
<b>Gleason-Summe</b>	<b>T1c</b>	<b>T2a</b>	<b>T2b</b>	<b>T2c</b>
2 bis 4	0	0	0	0
5 bis 6	0 (0-1)	1 (0-2)	2 (0-3)	1 (0-4)
3+4=7	2 (1-5)	5 (1-9)	6 (2-12)	5 (1-13)
4+3=7	2 (1-5)	4 (1-9)	5 (1-11)	5 (1-12)
8 bis 10	4 (1-10)	7 (2-16)	9 (2-20)	8 (2-19)
<b>Lymphknotenbefall (Wahrscheinlichkeit in %)</b>				
<b>Gleason-Summe</b>	<b>T1c</b>	<b>T2a</b>	<b>T2b</b>	<b>T2c</b>
2 bis 4	0	0	0	0
5 bis 6	0	0 (0-1)	1 (0-2)	1 (0-4)
3+4=7	1 (0-2)	2 (0-5)	4 (0-10)	6 (0-18)
4+3=7	1 (0-4)	3 (0-8)	6 (0-14)	9 (0-26)
8 bis 10	1 (0-4)	3 (0-9)	6 (0-16)	10 (0-27)

Häufig werden auch die sogenannten Kattan-Nomogramme angewandt, von denen es verschiedene, validierte Versionen für unterschiedliche Situationen (prä- und postoperativ sowie post-Radiotherapie) gibt[34-37].

Momentan beschäftigen sich zahlreiche Studien damit Faktoren zu identifizieren, die zu einem Versagen der lokalen perkutanen Strahlentherapie führen- mit zum Teil unterschiedlichen Resultaten. Übereinstimmend scheinen die Infiltration der Samenblasen, die oft mit anderen Risikofaktoren assoziiert ist, und ein Gleason-Score > 6 die Wahrscheinlichkeit für eine bereits generalisierte Erkrankung zu erhöhen und damit die Prognose der Patienten zu verschlechtern[5,27].

Von zentraler Bedeutung scheint die Höhe des PSA-Wertes zu Beginn der Therapie zu sein: Nach einer Studie von Wu et al. profitieren am ehesten Patienten, deren PSA-Wert vor Bestrahlungsbeginn unter 2,5 ng/ml liegt von einer lokalen Radiotherapie. In dieser Gruppe fand sich bei 52% der Patienten nach der Bestrahlung ein PSA-Wert unterhalb der Nachweisgrenze, während dies nur bei 8% der Patienten mit einem höheren Ausgangswert erreicht werden konnte[101].

Für einen frühen Einsatz einer Strahlenbehandlung der Prostataloge und damit gegen die Wait-and-see Strategie sprechen auch die Daten von Forman et al.: Bei 83% der Patienten mit einem PSA-Wert <2 ng/ml konnte dieser durch eine lokale Radiotherapie wieder unter die Nachweisgrenze gesenkt werden, dies gelang nur bei 33% der Patienten mit einem Ausgangs-PSA-Wert >2 ng/ml[16].

Im Gegensatz hierzu gehen die Meinungen bezüglich der unterschiedlichen prognostischen Bewertung eines postoperativ persistierenden PSA-Wertes und dem Anstieg eines postoperativ zunächst nicht messbaren PSA-Wertes auseinander: Link et al. erreichten eine komplette Remission nur bei 9% der Patienten mit persistierend erhöhtem PSA-Wert, gegenüber 60% mit späterem PSA-Anstieg[46].

Auch die Daten von Coetzee et al. unterstützen die Ansicht, dass ein persistierend erhöhter PSA-Wert eher Ausdruck einer bereits systemischen Manifestation der Erkrankung ist[9]. Morris et al. hingegen veröffentlichten dem widersprechende Daten. In ihrem Patientenkollektiv erreichten die Männer mit persistierend erhöhten PSA-Werten nach lokaler Strahlenbehandlung den PSA-Bereich unterhalb der Nachweisgrenze zwar später, aber zu einem annähernd gleichen Prozentsatz wie die Patientengruppe mit bereits postoperativen PSA-Werten unterhalb der Nachweisgrenze[51].

Auch der prognostische Wert der PSA-Verdopplungszeit ist umstritten. Nach Partin et al. spricht eine kurze PSA-Verdopplungszeit (<4 Monate) eher für eine systemische Manifestation der Erkrankung als für einen lokalen Prozess. Andere Autoren konnten diese Beobachtung nicht bestätigen[63,108].

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass zum aktuellen Zeitpunkt keine ausreichend validierten prognostischen Kriterien existieren, die bei biochemischem Rezidiv nach Primärtherapie mit ausreichender Sicherheit auf eine systemische Manifestation der Erkrankung hinweisen, beziehungsweise diese ausschließen.

Daher birgt das derzeitige Vorgehen, die Therapieentscheidung aufgrund prognostischer Kriterien zu treffen, einige Unsicherheiten. Mangels definitiver Diagnose besteht einerseits die Gefahr, Patienten

mit bereits systemischem Tumorprogress mit einer lokalen strahlentherapeutischen Behandlung des Beckens unnötig zu strapazieren. Andererseits werden möglicherweise Patienten zu früh der rein palliativen Hormontherapie zugeführt, obwohl das Korrelat des PSA-Relapses strahlentherapeutisch noch kurativ zu behandeln wäre.

Zusätzliche Bedeutung erhält die exakte Lokalisationsdiagnostik maligne infiltrierter Lymphknoten vor dem Hintergrund der Diskussion um den Nutzen einer großflächigen Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege. Auch in dieser Frage gibt es derzeit kein allgemein akzeptiertes, standardisiertes Vorgehen. Studien belegen, dass einige Patienten von der großflächigen Bestrahlung des kleinen Beckens definitiv profitierten[64,73], andererseits wird eine erhebliche Zunahme an Nebenwirkungen beobachtet[80].

Zur individuellen Abwägung des Benefits und der Nebenwirkungen der Therapie wäre daher eine verlässliche, exakte Darstellung der malignen Lymphknoten wünschenswert; diese könnten in der Intensitätsmodulierten Radiotherapie dann gezielt in das Bestrahlungsfeld integriert werden.

Zur Zeit gibt es in allen diagnostischen Bereichen Bestrebungen Wege aus dem Dilemma der Diagnostik des rezidivierenden Prostatakarzinoms zu finden. Im folgenden Kapitel gebe ich einen Überblick über einige vielversprechende Entwicklungen in der Diagnostik des Prostatakarzinomrezidivs und diskutiere ihre Wertigkeit und Limitationen im jeweiligen Einsatzbereich.

## 1.2 Aktuelle Entwicklungen in der Rezidivdiagnostik des PCA

### 1.2.1 Magnetresonanztomographie (MRSI)

In allen Bereichen der Diagnostik des rezidivierenden Prostatakarzinoms wird nach Möglichkeiten geforscht, Prostatakarzinomgewebe als Ursache des PSA-Anstiegs früher darzustellen. Von einer Weiterentwicklung der MRT berichten Heerschap et al[26]. Sie überprüften den Nutzen und die Effektivität der protonenassoziierten Magnetresonanztomographie (MRSI), welche die Konzentration verschiedener Metabolite in der Prostata detektieren kann. In karzinomatös verändertem gegenüber gesundem Prostatagewebe steigt der Cholingehalt, wohingegen der Citragehalt abnimmt[43]. Die Ursache hierfür vermutet man zum einen in der Konversion des Zellstoffwechsels der Tumorzellen von Citrat produzierendem zu Citrat konsumierendem Metabolismus[10] sowie zum anderen in dem erhöhten Zellmembranstoffwechsel des proliferierenden, malignen Gewebes[66]. Die Spektroskopie hat außerdem gezeigt, dass die Konzentration des Polyamins Spermin, ein vermeintlicher Hemmstoff der PCA-Genese, in Prostatakarzinomgewebe außergewöhnlich niedrig ist, dies wurde auch histopathologisch bestätigt[6].

Die MRSI wird erfolgreich in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms eingesetzt. In einer Studie von Scheidler et al. hatte die Kombination aus MRT und MRSI einen höheren positiven prädiktiven Wert und eine höhere Sensitivität in der Detektion von PCA-Gewebe als die MRT allein[77]. Laut Yu et al. bestätigt sich dieses sogar, wenn die Untersuchungen von einem unerfahrenen Radiologen durchgeführt werden[103].

Über die MRSI in der Rezidivdiagnostik nach Radiotherapie gibt es nur sporadische Berichte. Nach Bestrahlung sind in der MRSI durch die Apoptose/Nekrose der Zellen in den meisten Volumenelementen (Voxel) kaum noch Metabolite detektierbar. Tumorverdächtige Areale kennzeichnen sich im MRSI durch Cholin als einzigem nachweisbarem Stoff.

Kürzlich veröffentlichten Coakley et al. eine Studie, in der sie den Einsatz der Magnetresonanztomographie und der MRT mit endorektaler Spule bei 21 Patienten mit biochemischen Rezidiv nach radiotherapeutischer Behandlung eines PCA verglichen. Für die MRSI errechnete sich eine signifikant bessere diagnostische Qualität. Nach Meinung der Autoren ist ihr Einsatz bei biochemischem PCA-Rezidiv nach Radiotherapie gerechtfertigt[9].

Eine Überlegenheit der Sensitivität in der Detektion von Lokalrezidiven bei Patienten mit biochemischen Rezidiv nach Strahlentherapie der MRSI (77%) gegenüber der MRT (68%), der Biopsie (48%) und der digitalen rektalen Untersuchung (16%) stellen auch Pucar et al. fest. Wobei die Spezifität der MRSI im Vergleich zu den anderen Untersuchungsmethoden mit 78% zu nahezu 90% deutlich niedriger ist. Nach den für die Magnetresonanztomographie verwendeten Kriterien wurde metabolisch verändertes, gutartiges Drüsengewebe fälschlicherweise oft als Tumorgewebe eingestuft[105]. Der Einsatz der Magnetresonanztomographie in der primären Diagnostik des Prostatakarzinoms ist den vorliegenden Studien nach sinnvoll. Die Wertigkeit dieser, den ersten Ergebnissen nach viel-

versprechenden Untersuchungsmethode in der Rezidivdiagnostik des PCA kann erst nach weiteren Studien abschließend beurteilt werden.

### **1.2.2 Weitere Entwicklungen in der Magnetresonanztomographie**

Im Bereich der MRT wird ständig an Weiterentwicklungen zur Verbesserung der diagnostischen Qualität geforscht. Eine neue Methode, um den Kontrast zwischen gutartigem und malignem Gewebe in der Magnetresonanztomographie zu verstärken, ist die diffusionsgewichtete MRT (DWI). Grundlage dieses Verfahrens ist, dass die Bewegung des Wassers im Gewebe von biologischen Barrieren, wie Zellmembranen, beeinflusst wird. Hierdurch ist es mit Hilfe der DWI möglich, Veränderungen in der Zellstruktur darzustellen. Die beim Prostatakarzinom charakteristischerweise dicht gepackten zellulären Elemente reduzieren die Schwingungen des Wassers. Im Tierversuch konnte so Tumorgewebe deutlich besser abgegrenzt werden als in normalen T2-gewichteten Aufnahmen[88]. Kürzlich bestätigten sich diese ersten positiven Ergebnisse an kleinen Patientenkollektiven[89].

Auch die BOLD-MRT (Blood Oxygenation Level Dependent) ist eine Entwicklung, die funktionelle und anatomische Informationen eines Gewebes erfasst. Taylor et al. erzielten mit dieser Untersuchung erste positive Ergebnisse[90]. Sowohl die DWI als auch die BOLD-MRT müssen sich vor einem klinischen Einsatz erst in weiteren Studien beweisen.

### **1.2.3 Radioimmunszintigraphie**

ProstaScint (CT-356 oder capromab pentitide) ist ein monoklonaler Antikörper, der sich spezifisch an intrazelluläre Epitope des prostataspezifischen Antigens (PSMA) bindet. PSMA ist ein 100kd schweres Glykoprotein und wird von nahezu allen Prostatakarzinomen exprimiert[91,92]. Wobei schlecht differenzierte und hormonrefraktäre Karzinome, sowie Metastasen eine höhere PSMA-Dichte an der Zelloberfläche aufweisen.

Es gibt keine Kreuzreaktion mit dem PSA und im Gegensatz zu dem prostataspezifischen Antigen wird PSMA unter Hormontherapie nicht herunterreguliert[31,87]. Der Antikörper ist gebunden an das radioaktive <sup>111</sup>Indium, dessen Halbwertszeit drei Tage beträgt. Die Verbindung wird intravenös injiziert, anschliessend wird nach 30 Minuten, sowie nach 90 und 120 Stunden eine Single Photon Emission Computertomography (SPECT) angefertigt, welches die Lokalisation des Antikörpers im Blut (nach 30 min.), bzw. an den Prostatakarzinomzellen (nach 90 und 120 Std.) darstellt.

Theoretisch sollte es möglich sein, Prostatakarzinomzellen mit ProstaScint sehr spezifisch aufzuspüren. Allerdings sind die klinischen Resultate durchwachsen. Die Sensitivität variiert zwischen 44 und 92%, bei publizierten Spezifitäten zwischen 36 und 86%[15].

In einer retrospektiven Studie zeigten Seltzer et al., dass sowohl die helikale Computertomographie, wie auch die FDG-PET eine höhere Treffsicherheit in der Detektion von Metastasen aufwiesen als der mit <sup>111</sup>Indium markierte Antikörper[83]. Zudem sind falsch-positive Tracer-Aufnahmen bei Neurofibromatose, Nierenzellkarzinomen, Beckennieren, Lymphomen, Myolipomen und Meningiomen

beschrieben[31,81,93,106,108]. Außerdem kann die physiologische Traceraufnahme im roten Knochenmark der Wirbelsäule zu falsch-positiven Ergebnissen verleiten.

Zusammenfassend wird der Einsatz von ProstaScint kontrovers diskutiert. Die suboptimale Bildqualität des Antikörper-Imaging, häufige falsch-positive und falsch-negative Ergebnisse sowie der Mangel an anatomischen Landmarken sind die wichtigsten Limitationen.

Die Beobachtung, dass ProstaScint sich ausschließlich an intrazelluläre Anteile des PSMA- Glykoproteins bindet, welche nur bei apoptotischen oder nekrotischen Zellen zugänglich sind, führte zu der Entwicklung eines Antikörpers, der in der Lage ist, sich an extrazelluläre Anteile von PSMA zu binden[47]. Kürzlich erzielten Smith-Jones und Mitarbeiter mit der radiomarkierten Variante dieses Antikörpers ( $^{111}\text{In}$ -J591 und  $^{131}\text{J}$ -J591) im Tierversuch sehr gute Ergebnisse[87]. Der neue extern-bindungsfähige Antikörper ist laut dieser experimentellen Arbeiten besser in der Lage gut durchblutete Areale, wie Lymphknoten und Knochenmetastasen des Prostatakarzinoms darzustellen.

Die Arbeitsgruppe von Schettino untersuchte die diagnostische Qualität der Radioimmunszintigraphie mit ProstaScint und Fusion dieser Aufnahmen mit CT/ MRT. Die zusätzliche anatomische Information aus CT/MRT führte zu signifikant besseren Ergebnissen.

Die klinische Erprobung der neuen extern-bindenden Antikörper bleibt abzuwarten. Möglicherweise wird die Radioimmunszintigraphie in Zukunft in der Diagnose und Therapie gerade auch in Kombination mit anatomischen Informationen durch Fusion oder parallele Akquisition eine größere Rolle spielen. Zu dem jetzigen Zeitpunkt scheinen die Ergebnisse des in zahlreichen klinischen Studien untersuchten, monoklonalen, an die intrazelluläre Domäne des PSMA-bindenden Antikörpers ProstaScint trotz einiger positiver Studien[15,74] zu wenig zuverlässig. So ist laut Ponsky et al. die Gefahr zu groß, dass die Lymphknotensituation aufgrund der vielen falsch positiven Resultate überbewertet wird[67]. Auch Bermejo et al. halten den Einsatz von ProstaScint nicht für sinnvoll. In ihrer Studie mit 31 Patienten, deren, durch ProstaScint detektierte Läsionen histologisch überprüft wurden, errechneten sie eine Spezifität von lediglich 42%[4].

#### **1.2.4 Lymphszintigraphie**

Die Ausbreitung des Tumors auf die Lymphknoten ist ein die Prognose und Therapie entscheidend beeinflussender Faktor. Leider ist es trotz der Entwicklung einer Vielzahl von Beurteilungskriterien bisher nicht möglich, Lymphknotenmetastasen mit Hilfe konventioneller diagnostischer Methoden (CT/MRT/TRUS) verlässlich darzustellen oder auszuschließen.

Vielversprechende Ansätze, um die unzureichenden Möglichkeiten in der Lymphknotendiagnostik des PCA zu verbessern, liefert ein neues Staging-Verfahren, die Lymphszintigraphie mit intraoperativer Gamma-Sonden-Messung.

Diese Untersuchung basiert auf dem von Cabanas 1977 beschriebenen Prinzip des Schild-Wächterlymphknotens (Sentinel-lymph-node, SLN). Es beruht auf der inzwischen als sicher geltenden Hypo-

these, daß eine Lymphknotenmetastasierung primär in die ersten Lymphknotenstationen erfolgt und erst danach eine Streuung in nachgeschaltete Knoten stattfindet.

Bei der Lymphszintigraphie erhalten die Patienten am Vortag der pelvinen Lymphadenektomie eine transrektal sonographisch gesteuerte, intraprostatiche Applikation eines mit  $^{99m}\text{Tc}$  markierten Kolloids. Nach 15 Minuten, sowie nach 2,5 Stunden wird eine Lymphszintigraphie durchgeführt. Intraoperativ erfolgt dann mit Hilfe der Gamma-Sonde die Identifikation des Schild-Wächterlymphknotens.

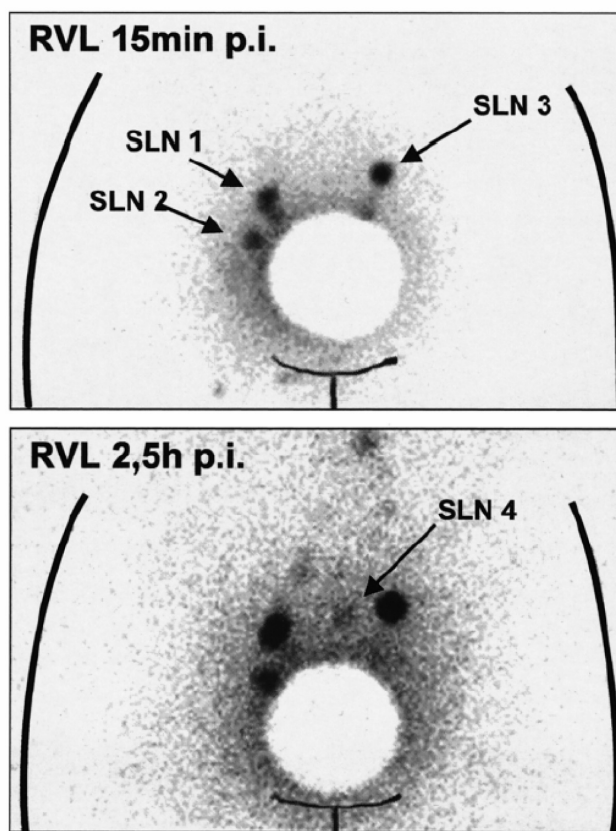
Gute Ergebnisse mit der Lymphszintigraphie, kombiniert mit intraoperativer Gamma-Sonden-Messung publizierte 2002 eine Forschergruppe aus Augsburg. Wawroschek et al. untersuchten 117 Patienten mit bioptisch gesichertem Prostatakarzinom.

**Tab. 1** SLN-Nachweis durch präoperative Lymphszintigraphie

SLN-Nachweis	Patienten
positiv	114
negativ	3
Gesamtzahl	117

**Tab. 2** Intraoperativer SLN-Nachweis mit Gammasonde

SLN-Nachweis	Patienten
positiv (1 mit bilateralen Makrometastasen)	112 + 1
negativ	1
Gesamtzahl	114



**Abbildung 2:** Nachweis von Schild-Wächterlymphknoten durch präoperative Lymphszintigraphie in Kombination mit intraoperativer Gammasondenmessung; aus Wawroschek et al[94].

Bei drei der 117 Patienten konnte kein Sentinel-Lymphknoten identifiziert werden, bei diesen Männern war in der Vorgeschichte eine transurethrale Prostataresektion vorgenommen worden. Bei 113 von den übrigen 114 Patienten konnten intraoperativ ein oder mehrere Sentinel-Lymphknoten lokalisiert werden. 28 Patienten hatten pelvine Lymphknotenmetastasen; in 15 Fällen (53,4%) waren diese ausschließlich in den Sentinel-Lymphknoten lokalisiert[94].

Verifizieren sich diese positiven Ergebnisse in weiteren Studien, könnte diese Untersuchungsmethode möglicherweise dazu beitragen, die pelvine Staging-Lymphadenektomie beim Prostatakarzinom ent-

scheidend zu verbessern und auf die Schild-Wächterlymphknoten zu beschränken. Ein weiterer interessanter Aspekt dieser Studie ist, dass ein Großteil der von Wawroschek und Mitarbeitern aufgespürten maligne-infiltrierten Lymphknoten durch die pelvine Lymphadenektomie nicht entfernt worden wären. So befanden sich 76%, bzw. 36% der positiven SLN außerhalb der Minimalvariante bzw. Standardvariante der pelvinen Lymphadenektomie.

In einer 367 Patienten umfassenden Studie aus der Schweiz wurde eine Korrelation zwischen der Anzahl, der durch erweiterte pelvine Lymphadenektomie entfernten, maligne-infiltrierten Lymphknoten und der Dauer des PSA-freien Überleben und des Gesamtüberlebens nachgewiesen. Patienten mit nur einer Lymphknotenmetastase (39%) blieben nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 45 Monaten deutlich häufiger ohne Anzeichen eines biochemisch oder klinisch Rezidivs, als Patienten mit zwei oder mehr befallenen Lymphknoten (14% bzw. 10%)[3].

Die Korrelation der Anzahl der resezierten Lymphknoten mit der Rezidivhäufigkeit der Patienten, sowie die Beobachtung, dass einige der prostektomierten Patienten mit nur minimalem Lymphknotenbefall, ohne eine adjuvante Therapie erhalten zu haben, auch nach über 10 Jahren keinen PSA-Relapse aufweisen, legt die Vermutung nahe, dass Lymphknoten Filterstationen auch für entartete Zellen darstellen und die Exzision/ Bestrahlung einzelner Lymphknoten durchaus die systemische Ausbreitung des Tumors verhindern kann[97].

Ganswindt und Mitarbeiter aus Tübingen entwickelten vor diesem Hintergrund eine vielversprechende Behandlungsstrategie für Hochrisikopatienten[18]. Sie testeten die Durchführbarkeit der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) mit Einbeziehung des, durch SPECT festgestellten, individuellen Sentinel-Lymphabflusses der Patienten.

Bei allen sechs, seit 2003 therapierten Patienten, konnten Sentinel-Lymphknoten lokalisiert und in das individuelle Bestrahlungsfeld miteingeschlossen werden. Bei 4 der 6 Patienten wären die Sentinel-Lymphknoten, mehrheitlich aufgrund der perirektalen Lokalisation, ohne SPECT nicht in das Bestrahlungsfeld integriert worden.

Die Langzeitergebnisse sind abzuwarten, doch möglicherweise wird dieser Behandlungsansatz aus Tübingen, durch den gezielten Einschluss der Sentinel-Lymphknoten in das Bestrahlungsfeld, dazu beitragen, das kurative Potential der Radiotherapie bei Prostatakarzinompatienten der Hochrisikogruppe zu verbessern.

### **1.2.5 MRT mit superparamagnetischen Nanopartikeln**

Eine aktuelle Entwicklung zur Optimierung der diagnostischen Qualität der MRT in der Lymphknotenbeurteilung ist die Kombination dieser Untersuchung mit der intravenösen Injektion von eisenoxidhaltigen, lymphotropen, superparamagnetischen Nanopartikeln.

Diese relativ neue Klasse von MRT-Kontrastmitteln wurde in den 80er Jahren für die Lymphographie entwickelt und seither in einigen klinischen Studien untersucht[2,23].



Für die MRT mit superparamagnetischen Nanopartikeln werden zwei Magnetresonanztomographien im Abstand von 24 Stunden durchgeführt. Die erste Untersuchung gibt Aufschluss über die Lokalisation und Größe der Lymphknoten, der zweite Scan ermöglicht die Dignitätsbeurteilung der Lymphknoten aufgrund ihrer Kontrastmittelanreicherung.

Das Kontrastmittel Ferumoxtran-10 wandert nach Injektion von den Gefäßen ins Interstitium und wird über die Lymphgefäße zu den Lymphknoten transportiert. Dort wird es an Makrophagen gebunden und verursacht hierdurch eine Reduktion der Signalintensität im T2-gewichteten MRT. Das Ausmaß der Signalreduktion ist abhängig von der Dosis des applizierten Kontrastmittels und der Pulssequenz des MRT[30].

Wenn ein Lymphknoten teilweise oder völlig von Tumorgewebe infiltriert ist, führt dies zu einer verringerten Kontrastmittelanreicherung; die Reduktion des Signalverhaltens bleibt aus. Dabei kann vom Grad der Signalreduktion auf das Ausmaß der Tumordinfiltration geschlossen werden.

Harisinghani et al. veröffentlichten 2003 sehr gute Ergebnisse vom Einsatz der MRT mit Ferumoxtran-10. Sie testeten das Verfahren bei 80 Prostatakarzinompatienten. Diese wurden mit dem MRT vor und 24 Stunden nach der Injektion der Nanopartikel untersucht und erhielten eine Lymphadenektomie, bzw. Biopsie suspekter Lymphknoten. Anschließend wurden die Ergebnisse der Bildgebung mit der Pathohistologie verglichen. Von den 334 operierten Lymphknoten wiesen 63 (19%) Metastasen auf, davon zeigten 45 Lymphknoten (71%) keine typischen Zeichen für Malignität im MRT und wären daher in der konventionellen Bildgebung nicht aufgespürt worden.

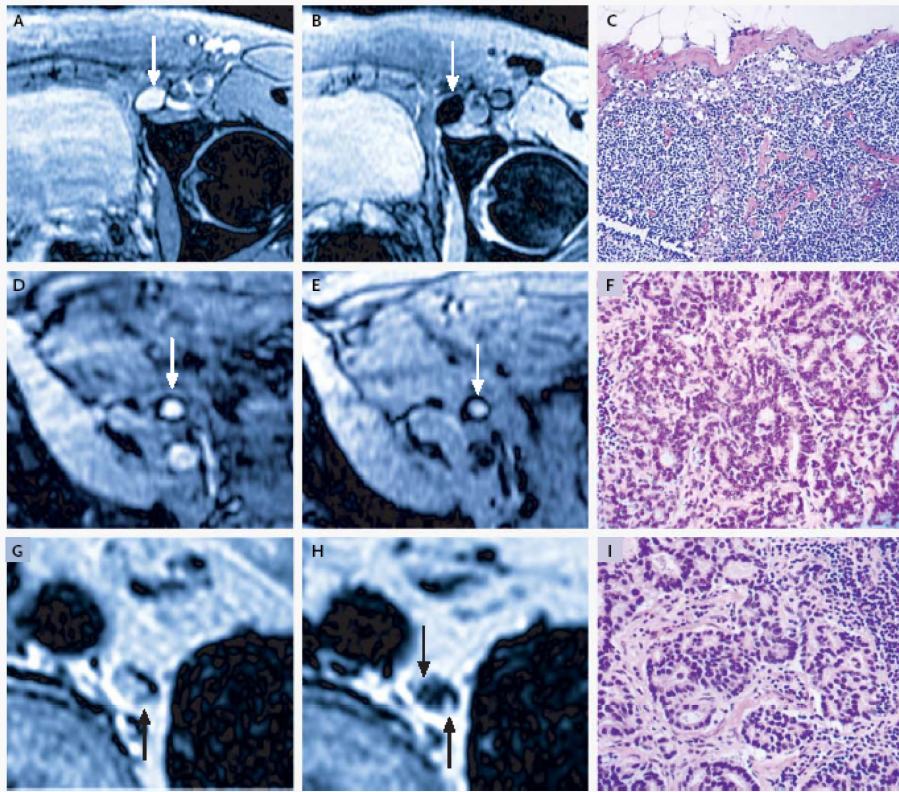
Harisinghani und Mitarbeiter identifizierten mit ihrer neuen Untersuchungsmethode alle Patienten mit Lymphknotenmetastasen. Bei der Node-to-node Analyse ergab sich für die MRT in Kombination mit den lymphotropen paramagnetischen Nanopartikeln eine signifikant höhere Sensitivität von 90,5%, als mit der MRT allein(35,4%)[23].

Auch Aznai et al.[2] berichten von sehr guten Ergebnissen der MRT mit eisenoxidhaltigen, lymphotropen, superparamagnetischen Nanopartikeln in einer Phase-III-Multicenter-Studie zu der Beurteilung von Lymphknotenmetastasen verschiedener primärer Tumoren. Sie geben eine Sensitivität, Spezifität von jeweils 85 Prozent an. Im Rahmen der Studie untersuchten Aznai und Mitarbeiter weiterhin, ob zur Beurteilung der Lymphknotenmalignität zwei Magnetresonanztomographien notwendig sind. Bei separater Beurteilung von prä- und post-Kontrastmittelaufnahmen und Magnetresonanztomographien nach KM-Gabe allein stellten sie keinen signifikanten Unterschied in der diagnostischen Qualität der Untersuchung fest.

Zu diesem Ergebnis kommen auch Harisinghani et al. in einer nachfolgenden Untersuchung[24]. Weitere Studien hierzu sind abzuwarten, jedoch scheint die Beurteilung der Lymphknotensituation auch mit nur einer MRT mit Ferumoxtran-10 zuverlässig möglich. Die berichteten falsch negativen Ergebnisse sind wahrscheinlich, ähnlich wie es bei der Positronenemissionstomographie vermutet wird, auf Mikrometastasen mit einer Größe unterhalb der Geräteauflösung zurückzuführen. Zu falsch

positiven Resultaten kommt es z.B. bei reaktiver Hyperplasie, nodaler Lipomatose und zu niedrigen Dosen von Ferumoxtran-10.

**Abbildung 3:** Nicht-invasive Detektion von Lymphknotenmetastasen des Prostatakarzinoms



Verglichen mit der konventionellen MRT (Bild A) zeigt die 24 Stunden nach Administration von lymphotropen superparamagnetischen Nanopartikeln durchgeführte MRT (Bild B) eine deutliche Signalreduktion in einem normalen Lymphknoten rechts iliakal (Pfeil). Bild C zeigt den korrespondierenden histologischen Befund (HE  $\times 125$ ). Das konventionelle MRT zeigt eine hohe Signalintensität in einem nicht vergrößerten, iliakalen Lymphknoten, der komplett mit Tumorgewebe angefüllt ist (Pfeil in Bild D). Die Signalintensität des Knotens bleibt hoch (Pfeil in Bild E). Bild F zeigt den korrespondierenden histologischen Befund (HE  $\times 200$ ). Das konventionelle MRT zeigt eine hohe Signalintensität in einem retroperitonealem Lymphknoten mit Mikrometastasen (Pfeil in Bild G). Ein MRT mit lymphotropen superparamagnetischen Nanopartikeln demonstriert zwei hyperintense Foci (Pfeile in Bild H) innerhalb des Knotens, die Metastasen von 2mm Größe entsprechen. Die korrespondierende histopathologische Analyse (Bild I, HE  $\times 200$ ) bestätigt Prostatakarzinomzellen in dem Lymphknoten; aus Harisinghani [23].

Bleibt festzuhalten, dass die Magnetresonanztomographie mit dem Kontrastmittel Ferumoxtran-10 nach aktueller Studienlage eine sehr effektive Untersuchungsmethode zur Beurteilung der Lymphknotensituation auch im Bereich des Prostatakarzinomrezidivs sein kann. Ähnlich wie bei der Lymphszintigraphie mit intraoperativer Gammasondenmessung können maligne Lymphknoten mit hoher Sensitivität und Spezifität aufgespürt werden.

Im Gegensatz zur Positronenemissionstomographie mit  $^{11}\text{C}$ -Acetat sind diese Untersuchungen jedoch unspezifisch für das Prostatakarzinom und nur für die Beurteilung der Lymphknotendignität geeignet.

Es kann keine Aussage über die lokale Tumorausdehnung bzw. ein Rezidiv des Primärtumors oder Metastasen in Knochen oder Bindegewebe gemacht werden. Weiterhin untersuchen beide Methoden nur die lokale Situation im kleinen Becken. Die Detektion von befallenen regionalen Lymphknoten hilft zwar bei der Frage der adjuvanten Bestrahlung der Lymphabflusswege, bzw. ermöglicht es regionale, maligne infiltrierte Lymphknoten in das Bestrahlungsfeld der Radiotherapie mit einzubeziehen; eine systemische Tumormanifestation kann durch die MRT mit eisenoxidhaltigen, lymphotropen, superparamagnetischen Nanopartikeln sowie durch die Lymphszintigraphie aber nicht, oder nur mit großem Aufwand (zusätzliche Magnetresonanztomographien) ausgeschlossen oder verifiziert werden. Damit bleibt ein zentrales Problem in der Diagnostik des biochemischen PCA-Rezidives unbeeinflusst.

### **1.2.6 Entwicklungen auf molekularer Ebene**

Mit der Hoffnung ihre Erkenntnissen könnten eines Tages dazu beitragen, die Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms entscheidend zu verbessern, forschen weltweit unzählige Arbeitsgruppen daran, die Prozesse der Kanzerogenese sowie den Mechanismus der Metastasierung auf molekularer Ebene zu verstehen und darzustellen.

Eine Arbeitsgruppe aus Maryland, USA untersuchte zum Beispiel den lange vermuteten Zusammenhang zwischen der Expression zweier Schlüsselakteure der Apoptose, p53 und Bcl-2, in Prostata-Azinizellen und dem Ansprechen auf eine strahlentherapeutische Behandlung. Sie fanden eine deutliche Korrelation zwischen der vermehrten Expression der beiden Proteine und einem Versagen der Radiotherapie[78].

Faktoren zu identifizieren, die ein Versagen der Radiotherapie vorhersagen können, war auch das Ziel der Arbeitsgruppe von Mackey und Borkowski aus Baltimore. Sie untersuchten den Zusammenhang zwischen der Expression von Bcl-2 und Bax, einem weiteren Regulatorprotein der Apoptose. Mackey und Borkowski fanden eine deutliche Korrelation zwischen dem Verhältnis von Bcl-2 und Bax (beide Proteine wirken antagonistisch) sowie Non-Respondern der Radiotherapie[50].

Khor und Desilvio, die den gleichen Zusammenhang untersuchten, bestätigten die Ergebnisse der Arbeitsgruppe aus Baltimore nicht. Sie konnten keinen Zusammenhang zwischen der Bcl-2/Bax Ratio und Versagern der Radiotherapie feststellen. Allerdings führten sie ihre Studie bei Patienten mit lokal fortgeschritteneren Tumoren durch, wodurch die Ergebnisse möglicherweise beeinflusst wurden[38].

Ray et al. untersuchten einen möglichen Zusammenhang zwischen der Expression von E-Cadherin und dem Versagen einer Salvage-Radiotherapie nach Prostatektomie. Laut ihren Ergebnissen, die sich bisher aber auf ein kleines Patientenkollektiv von 37 Fällen stützen, gibt es auch hier eine Korrelation. Patienten mit einer abweichenden E-Cadherin Expression sprachen seltener auf eine Salvage-Radiotherapie an[69]. Auch die Ergebnisse der Arbeitsgruppe von Ohmori aus Japan unterstützen die Annahme eines Zusammenhangs zwischen der E-Cadherin Expression und aggressiveren, frühmetastasierenden Tumoren[56].

---

Allgemein akzeptiert scheint inzwischen der Zusammenhang zwischen der Tumorgenese und einem Mangel an den sogenannten Miss-Match-Repair-Proteinen zu sein; diese sind körpereigene Proteine, die Basenfehlpaarungen, welche beim Ablesen und Kopieren der DNS häufig vorkommen, reparieren. Im Gegensatz dazu hat eine Forschergruppe aus North Carolina festgestellt, dass das Prostatakarzinom häufig mit einer erhöhten Konzentration von PM-2, einem Miss-Match-Repair-Protein, assoziiert ist[54].

Zahlreiche Untersuchungen zum prognostischen Wert der Konzentration bzw. der Expression für viele verschiedene Stoffe, finden aktuell auf molekularer Ebene statt. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind bisher, obwohl teilweise vielversprechend, noch allesamt in einem experimentellen Stadium. Die tatsächliche prognostische Aussagekraft und die klinische Durchführbarkeit müssen erst in weiteren Studien und an größeren Patientenkollektiven erprobt werden.

## 2 Fragestellung

### **Die 11C-Acetat PET in der Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms, eine prospektive Studie am AKH Wien:**

- Wie sind die bisherigen Erfahrungen mit der Positronenemissionstomographie in der Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms?
- Ist das morphologische Substrat des biochemischen Rezidivs mit der 11C-Acetat PET frühzeitig zuverlässig darstellbar? Wie hoch ist die Sensitivität und die Spezifität der Untersuchung?
- Können mit der 11C-Acetat PET neben Lokalrezidiven und Lymphknotenmetastasen auch Skelettmestasen detektiert werden?
- Ist das Ergebnis der 11C-Acetat PET von der Höhe des PSA-Wertes zum Zeitpunkt der Untersuchung abhängig?
- Werden die Resultate der 11C-Acetat PET durch eine Hormontherapie beeinflusst?
- Kann die Zuverlässigkeit der 11C-Acetat PET durch Fusion der Bilder mit CT/MRT verbessert werden?
- Haben die Erkenntnisse aus der 11C-Acetat PET mit Image-Fusion Einfluss auf das weitere, individuelle, therapeutische Vorgehen bei den Patienten?

## **3 Patienten und Methode**

### **3.1 Patienten**

Am AKH Wien wurde ab Januar 2001 in der Klinik für Strahlentherapie und in der Klinik für Nuklearmedizin eine prospektive Studie zur Untersuchung der diagnostischen Zuverlässigkeit und klinischen Praktikabilität der Positronenemissionstomographie mit dem Tracer  $^{11}\text{C}$ -Acetat bei Prostatakarzinompatienten mit biochemischen Rezidiv begonnen. Die Durchführung, Auswertung und Befundung der nuklearmedizinischen Untersuchungen fand in der Klinik für Nuklearmedizin statt, die Daten wurden freundlicherweise für diese Dissertation zur Verfügung gestellt.

Für diese Arbeit wurde ein Teilkollektiv von 45 konsekutiven Patienten mit histologisch verifiziertem Adenokarzinom der Prostata und steigenden PSA-Werten nach Primärtherapie ausgewertet. Diese klinisch nicht symptomatischen Patienten wurden zwischen Januar 2001 und August 2002 untersucht. Bei allen Patienten wurde eine PET mit dem Tracer  $^{11}\text{C}$ -Acetat sowie weitere radiologische und nuklearmedizinische Untersuchungen durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten möglichst am selben, bzw. darauffolgenden Tag. In keinem Fall betrug der Zeitraum zwischen der PET und den übrigen Untersuchungen mehr als zwei Wochen.

Im Fall einer suspekten oder pathologischen Anreicherung von  $^{11}\text{C}$ -Acetat in der PET wurde ein CT der betroffenen Region durchgeführt. Bestand der Verdacht auf ein Lokalrezidiv oder einen tumorös infiltrierten regionalen Lymphknoten wurde zusätzlich ein MRT des Beckens angefertigt.

Einundreißig der 45 Patienten wurden primär radikal prostatektomiert, 14 wurden primär radiotherapeutisch behandelt, darunter drei Patienten mit Brachytherapie. Das mittlere Alter der Patienten betrug 65,4 Jahre (48-86 Jahre), der mittlere PSA-Wert betrug 29,68 ng/ml (n=45) bei Diagnosestellung und 8,62 ng/ml (n=44), bzw. 378,00 ng/ml (n=1) zum Zeitpunkt der PET.

In der Studie sind Patienten mit Tumoren aller klinischen und pathologischen Stadien c/p T 1-4 vertreten; 28 Patienten erhielten eine Hormontherapie.

Die Patientendaten sind im Einzelnen in Tabelle 1-4 aufgeführt. Alle Patienten wurden über die Studie informiert und haben schriftlich ihre Einwilligung gegeben.

### **3.2 Die Positronenemissionstomographie**

#### **3.2.1 Prinzip**

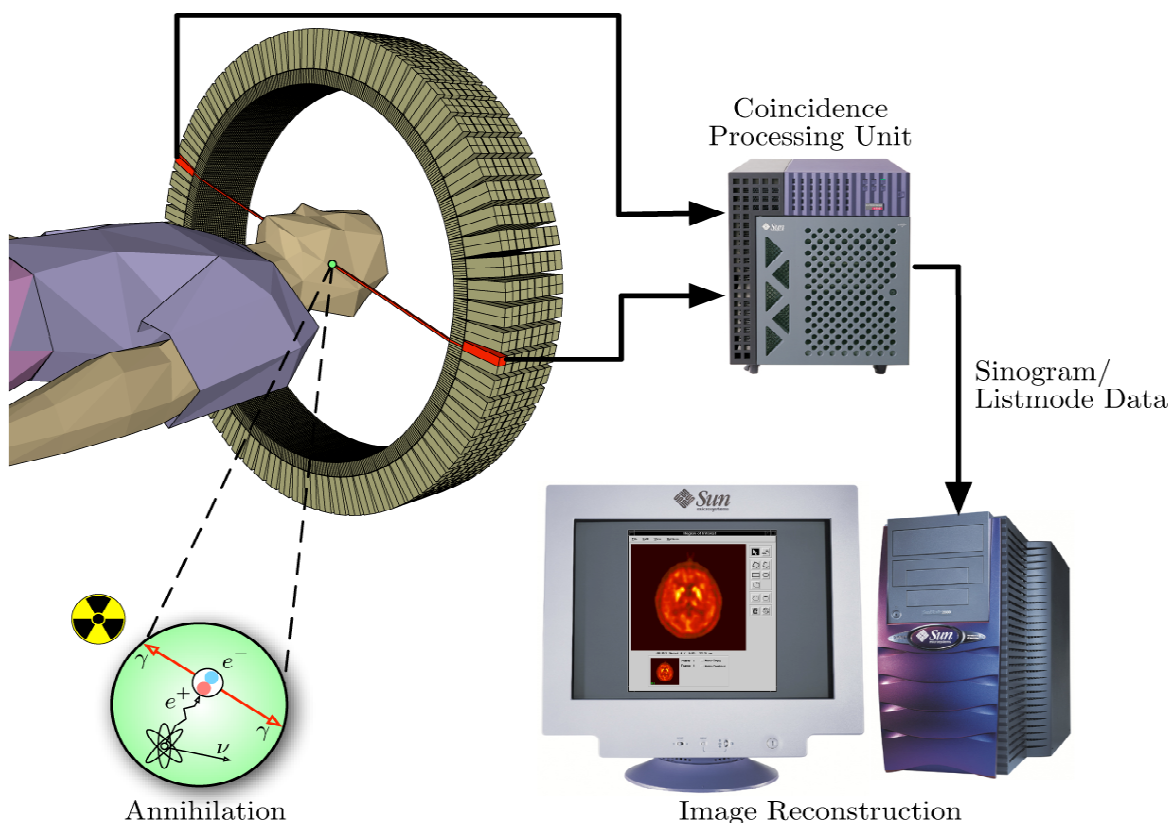
Die Positronenemissionstomographie ist ein nuklearmedizinisches Untersuchungsverfahren, bei dem radioaktiv markierte Tracer zur Darstellung spezifischer physiologischer Vorgänge eingesetzt werden. Die PET gestattet eine dreidimensionale Wiedergabe von Aktivitätsverteilungen. Positronenstrahler, z.B.  $^{11}\text{C}$ -Acetat, haben einen Überschuss an Protonen im Kern. Protonen und Neutronen im Kernverband haben die Möglichkeit, ihre charakteristischen Eigenschaften auszutauschen, wobei Elektronen bzw. Positronen (Teilchen mit positiver Elementarladung, das in allen übrigen physikalischen Eigen-

schaften mit dem Elektron übereinstimmt) aus dem Kern emittiert werden und das ganze System in einen stabilen Zustand übergeht. Protonenüberschuss führt also zur Positronenemission.

Positronen sind nicht beständig, da sie sich sofort mit einem der in Materie zahlreich vorhandenen Elektronen vereinigen. Dabei wird die gesamte Masse der beiden Partner in Strahlungsenergie umgewandelt. Die bei dieser Paarvernichtung in Form von zwei Photonen von je 511 keV freiwerdende Energie beträgt demnach 1,022 MeV. Photonen der Energie 511 keV treten also immer unmittelbar nach der Positronenemission auf.

Grundlage für die Positronenemissionstomographie ist die Tatsache, dass die beiden Positronen stets unter einem Winkel von 180 Grad, also in entgegengesetzter Richtung emittiert werden. Die PET-Kamera registriert also jeweils zwei Gammaquanten pro Ereignis. Als Messsystem wird ein Ring aus Detektoren verwendet. Einander gegenüber liegende Detektoren registrieren dann gleichzeitig eine Absorption, wenn die Quanten aus demselben Rekombinationsereignis stammen. In Schnittbildtechnik wird die räumliche Aktivitätsverteilung abgebildet.

**Abbildung 4:** Prinzip der Positronenemissionstomographie



Der einfachste und ergiebigste Weg Positronenstrahler zu erzeugen, ist die direkte Protonenanlagerung. Dazu muss die elektrostatische Abstoßung zwischen den positiv geladenen Protonen und dem ebenfalls positiv geladenen Kern überwunden werden, wozu nur sehr energiereiche Protonen imstande sind. Solche energiereichen Protonen können in Teilchenbeschleunigern, z.B. dem Zyklotron herge-

stellt werden. Wegen des großen Aufwandes ihrer Erzeugung sind zyklotron-produzierte Radionuklide teuer. Trotzdem gewinnen sie in der Nuklearmedizin zunehmend an Bedeutung. Die Ursache hierfür liegt neben ihrer Kurzlebigkeit (geringe Strahlenbelastung und gute Dosierbarkeit) vor allem darin, dass Positronenstrahler Radioisotope von im Körper ubiquitären Elementen wie Kohlenstoff, Stickstoff und Fluor sind. Dadurch wird die Forderung in idealer Weise erfüllt, dass eine radioaktive Markierung das biochemische Verhalten eines Moleküls nicht verändern darf.

### **3.2.2 Radiochemie**

Zur Herstellung von  $^{11}\text{C}$ -Acetat wird zunächst im Zyklotron (18/9 Zyklotron IBA, Louvain-la-Neuve, Belgium) der Positronenstrahler  $^{11}\text{C}$  durch Protonenbombardement mit  $^{14}\text{N}_2$  produziert. Aus dem resultierenden  $^{11}\text{CO}_2$  wird dann durch die so genannte Grignard-Reaktion  $^{11}\text{C}$ -Acetat. Hierbei wird das  $^{11}\text{CO}_2$  nach dem Protonenbombardement in einer Lösung aus Methylmagnesiumbromid (0,3M) in Tetrahydrofuran aufgefangen. Die darin erfolgte Reaktion wird durch Zugabe von 150  $\mu\text{l}$  Wasser gestoppt und das Produkt bei  $120^\circ\text{C}$  unter Heliumbegasung zum Trocknen gebracht. Schließlich wird 17% Phosphorsäure hinzugefügt und das  $^{11}\text{C}$ -Acetat bei  $150^\circ\text{C}$  mit Hilfe eines Heliumstromes und unter Zugabe von Wasser in eine Vorlage aus PGS-Puffer destilliert. Es folgt die sterile Filtration für den medizinischen Gebrauch. Die spezifische radiologische Aktivität beträgt 7,4 GBq/ $\mu\text{mol}$ .

## **3.3 Datenerhebung**

### **3.3.1 PET mit dem Tracer $^{11}\text{C}$ -Acetat**

Die PET wurde mit der GE Advance (General Electric, Milwaukee, WI), die mit einem axialen Beobachtungsfeld von 15,2 cm ausgestattet ist, ausgeführt. Die Daten unterliegen einer Attenuations-Korrektur, die die Schwächung der emittierten Photonen durch das Gewebe berechnet. Dies ist für die Quantifizierung, aber auch für die adäquate Darstellung kleiner Herde notwendig. Die Schwächungskorrektur basiert auf Grundlage einer zuvor durchgeführten Transmissionsmessung, hierbei wird mit einer externen Strahlenquelle ein, zu den Emissionstomogrammen korrespondierender, Datensatz durch den Positronen-Tomographen akquiriert. Zur Attenuations-Korrektur verwendete man eine Standard Pin-Source von 68 Ge.

Bei den ersten 15 Patienten wurde die PET bei leerer Blase durchgeführt. Alle nachfolgenden Patienten wurden aufgrund besserer Abgrenzbarkeit der Blase von umgebenden Strukturen, mit gefüllter Blase durchgeführt. Über ca. zehn Sekunden wurde  $^{11}\text{C}$ -Acetat mit einer Dosis von 740-MBq über eine Cubitalvene injiziert. Nach 15 Minuten wurden bei jedem Patienten vier Ganzkörperscans vom mittleren Oberschenkel bis zum Kopf in liegender Position durchgeführt. Die attenuations-korrigierten Daten wurden mit Hilfe des Hanning-Filters (Cutoff von 12) und iterativen Algorithmen aufbereitet und in koronarer, transaxialer und sagittaler Ebene dargestellt.



### **3.3.2 Computertomographie**

Die Computertomographien wurden durchgeführt mit einem Spiral-CT der dritten Generation (SOMATOM plus, Siemens, Erlangen). Die Patienten erhielten vor dem Scan oral und intravenös Kontrastmittel. Es wurden axiale Schnittbilder des kleinen Beckens beginnend von drei Zentimeter unterhalb der Symphysis pubis im Abstand von acht Millimetern angefertigt.

Im Verlauf wurden, aufgrund suspekter Traceranreicherungen in der PET, bei einigen Patienten gezielte Aufnahmen mit einer Schichtdicke von 4 mm über dem kleinen Becken oder Lymphknoten anderer Lokalisation erstellt.

### **3.3.3 Magnetresonanztomographie**

Die MRT wurde durchgeführt mit einem offen konfigurierten 0.2 Tesla MRT- System (MAGNETOM open Viva, Siemens). Es wurden T2-gewichtete Schnittbilder (axial, sagittal, koronar) sowie mindestens eine T1-gewichtete Serie jeweils vor und nach Applikation von Gadolinium von dem Becken und von in der PET aufgefallenen, suspekten Lymphknoten anderer Lokalisation angefertigt.

### 3.4 Bildfusion PET mit CT/MRT

Sowohl die OSEM rekonstruierten PET-Aufnahmen, als auch die CT /MRT-Bilder, die im PACS System kodiert sind, wurden elektronisch in das DICOM- Format umgewandelt und in ein kommerzielles IT-System (Windows NT) transferiert. Aufnahmen mit morphologischen (CT, MRT) und metabolischen (PET) Informationen wurden in einer Datenbank abgelegt. Sie können mit einem im AKH Wien entwickelten Software-Tool [49], in jeglichen, willkürlich ausgewählten Schnittebenen zusammen dargestellt werden. Die Bildfusion erfolgt dabei durch die synergistische Auswertung der parallel gefertigten Aufnahmen nach exaktem Aufeinanderlegen derselben, wobei man sich an anatomischen Landmarken und der physiologischen Tracer-Verteilung in den oberen Abdominalorganen orientiert.

### 3.5 Datenanalyse

Die Positronenemissionstomographien wurden zunächst in transaxialen, koronaren und sagittalen Rekonstruktionen von unabhängigen Nuklearmedizinern visuell auf dem Computer-Display interpretiert. Anschließend fand eine 3D-Fusion der PET mit CT/MRT statt. Diese fusionierten Aufnahmen wurden von einem erfahrenen Radiologen und Strahlentherapeuten beurteilt. Kriterien für die Interpretation waren u.a. Lokalisation, Form und Intensität der erhöhten Traceraufnahme. Eine fokale Aktivitätssteigerung, also stärkere Aufnahme von  $^{11}\text{C}$ -Acetat, in Nachbarschaft zur Blase, in regionalen oder nicht-regionalen Lymphknoten sowie im Skelettsystem wurde als pathologisch bewertet und nach folgendem Schema eingeteilt:

L = Lokalrezidiv

LN = regionale Lymphknotenmetastase

LN\* = nicht regionale Lymphknotenmetastase

B = Knochenmetastase

neg = negativer Befund, kein Anhalt für Tumorgewebe

Nach Fusion von  $^{11}\text{C}$ -Acetat PET und CT/MRT wurden Lymphknoten mit fokal gesteigerter Traceranreicherung als maligne bewertet, selbst wenn sie die radiologischen Kriterien für Malignität nicht entsprachen.

#### 3.5.1 Auswertung der Gütekriterien

Die Sensitivität eines diagnostischen Tests ist definiert als Verhältnis von richtig positiven Befunden zur Anzahl der Betroffenen. Sie beschreibt die Wahrscheinlichkeit für einen pathologischen Testbefund bei Vorliegen eines bestimmten Merkmals, in diesem Fall Rezidiv, Residuum oder Metastasen des Prostatakarzinoms. Grundlage für die Berechnung der Sensitivität und Spezifität als Gütekriterien eines diagnostischen Tests ist eine Referenzuntersuchung, mit der sich die Krankheit mit Sicherheit nachweisen bzw. ausschließen lässt, um hierdurch die Testergebnisse als richtig oder falsch positiv/negativ bewerten zu können.

Für die Diagnostik bei PSA-Relapse nach erfolgter Primärtherapie des PCA existiert diese sichere Referenzuntersuchungsmethode nicht, da alle bisherigen Testverfahren ihrerseits eine entsprechend niedrige Sensitivität haben.

Nach radikaler Prostatektomie wird der PSA-Wert zum „echten“ Tumormarker und ist als Referenz etabliert. Auch nach Radiotherapie des primären Prostatakarzinoms ist der PSA-Wert als Tumormarker verwendbar, doch muss der absolute PSA-Wert im Verhältnis zum PSA-Nadir individuell bewertet werden.

Mit Ausnahme von drei Patienten, mit extrem niedrigen PSA-Wert zum Zeitpunkt der PET, haben wir alle von uns durchgeführten PET Untersuchungen mit negativem Befund, trotz negativer Biopsie der Prostataloge in zwei Fällen, als falsch negativ bewertet, da wir die PET ausschließlich bei Patienten mit biochemischem Rezidiv durchgeführt haben und das morphologische Substrat des PSA-Anstiegs daher nicht gefunden werden konnte.

Die Spezifität ist definiert als das Verhältnis von richtig negativen Befunden zur Anzahl der Nichtmerkmalsträger. Sie beschreibt wieviel Patienten mit positivem Testbefund richtig positiv, also Träger des untersuchten Merkmals sind. Die Verifikation der positiven PET Befunde ist in dieser Studie, abgesehen von acht Patienten, deren in der PET detektierte Läsionen biopsiert und bis auf eine Ausnahme bestätigt wurden, in der Regel nur indirekt über den Abfall des PSA-Wertes nach Therapie (Bestrahlung) der detektierten Läsion gegeben.

Im weiteren Verlauf der Studie am AKH Wien wurde verstärkt darauf geachtet in der PET detektierte Läsionen auch histologisch zu verifizieren. Die Berechnung der Spezifität für das in dieser Arbeit ausgewertete Teilkollektiv erscheint bei acht histologisch untersuchten Patienten nicht sinnvoll. Um dennoch eine Einschätzung der Spezifität der <sup>11</sup>C-Acetat zu vermitteln, führe ich daher die Ergebnisse der histologischen Überprüfungen eines von Wachter et al.[95] im weiteren Verlauf der Studie untersuchten und publizierten Subkollektivs an. Hier wurde bei 17 Patienten eine histologische Untersuchung der PET Befunde vorgenommen (siehe S.45).

## 4 Ergebnisse der 11C-Acetat PET und Bildfusion mit CT/MRT

Die Charakteristika aller 45 Patienten, des im Rahmen dieser Arbeit ausgewerteten Teilkollektivs, der am AKH Wien durchgeführten Studie zur Untersuchung der 11C-Acetat PET bei Prostatakarzinompatienten mit biochemischen Rezidiv, sind im Folgenden tabellarisch dargestellt. In der Tabelle 1: „PET negativ“ sind die Patienten aufgeführt, bei denen nach Beurteilung der 11C-Acetat PET nach Fusion mit CT/MRT nur die physiologische Tracerverteilung festgestellt werden konnte. Die übrigen Patienten mit pathologischen Anreicherungen von 11C-Acetat, die auf ein Lokalrezidiv oder Metastasen in Lymphknoten oder Skelett schließen lassen, sind je nach der Lokalisation der Traceranreicherung, in drei Gruppen eingeteilt:

In Tabelle 2: „Positive 11C-Acetat PET; lokal und systemisch“ sind alle Patienten mit Traceranreicherungen sowohl im Bereich der Prostataloge, als auch außerhalb des kleinen Beckens aufgeführt.

Tabelle 3: „Positive 11C-Acetat PET; außerhalb des kleinen Beckens“ beinhaltet ausschließlich Patienten mit Fernmetastasen ohne lokales Fortschreiten des Tumors, wohingegen in Tabelle 4:

„Positive 11C-Acetat PET; lokal“ Patienten mit nur lokaler Tumorprogression enthält.

Alle Tabellen sind nach dem gleichen Schema aufgebaut. Aufgeführt wird das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der PET, ihr jeweiliges Tumorstadium (Tu-Stadium) und ihr PSA-Wert (PSA ini.) zum Zeitpunkt der primären Therapie, sowie die erfolgte Therapie:

RPE = radikale Prostatektomie;

RT = Radiotherapie;

LDR = Low-dose-rate Brachytherapie;

HDR = High-dose-rate Brachytherapie;

T+HDR = Tele-RT u. HDR;

HT = Hormontherapie;

OE = Orchiektomie;

TURP = transurethrale Resektion;

CrT = Cryotherapie.

Weiterhin sind noch der PSA-Wert der Patienten zum Zeitpunkt der PET (PSA ex.) und die Ergebnisse der jeweiligen Bildgebungen aufgelistet, wobei die Spalte CT/MRT/TRUS die Befunde dieser drei Untersuchungen der Übersichtlichkeit halber zusammenfaßt.

Zudem sind die Resultate der evtl. erfolgten Skelettszintigraphien (SCT) und Biopsien (Histo) aufgeführt:

L = Lokalrezidiv

LN = regionale Lymphknotenmetastase

LN\* = nicht regionale Lymphknotenmetastase

B = Knochenmetastase

neg = negativer Befund, kein Anhalt für Tumorgewebe

In den Tabellen wird zwischen den Ergebnissen der ausschließlichen Beurteilung der PET und der PET nach Fusion mit CT oder MRT mit Hilfe des DICOM- Viewers unterschieden. Fett gedruckt sind jene Befunde der Spalte „PET-Fusion“, die in der ausschließlichen Beurteilung der PET nicht eindeutig zu erkennen, bzw. gar nicht erkannt oder falsch interpretiert wurden.

#### 4.1 Negative 11C-Acetat PET

Bei sechs von 45 Patienten liefert die alleinige Beurteilung 11C-Acetat PET ein negatives Ergebnis. Bei diesen Männern fand trotz erhöhter PSA-Werte nach vorangegangener Therapie nur die physiologische Traceranreicherung statt. Das morphologische Korrelat des biochemischen Rezidivs konnte durch die 11C-Acetat PET nicht gefunden werden. Nach Fusion der 11C-Acetat PET mit CT/MRT kamen zu dieser Patientengruppen noch vier weitere Patienten hinzu. Bei diesen vier Patienten bestand bei der alleinigen Beurteilung der 11C-Acetat PET der Verdacht auf ein Lokalrezidiv (Pat 2,6,9), bzw. eine regionale Lymphknotenmetastase (Pat 3). Nach Fusion der PET mit CT/MRT konnten die Läsionen jedoch als benigne Anreicherung in der Blase (Pat 2,6,9), bzw. in einer Darmschlinge (Pat 3) identifiziert werden.

Insgesamt sind in der Gruppe „PET negativ“ zehn Patienten im Alter von 57-75 Jahren (M= 65 Jahre), mit Tumoren der Stadien T2a- T3b und mittlerem PSA-Wert vor definitiver Therapie von PSA ini = 11,78 ng/ml. (n=9) und von PSA ini = 230,00 ng/ml (n=1) vertreten.

Zum Zeitpunkt der PET hatten die Patienten einen mittleren PSA-Wert von 1,4 ng/ml, wobei dieser bei sechs Patienten unter 1 ng/ml lag.

Weder in der radiologischen Bildgebung, noch in der Skelettszintigraphie gab es bei acht der zehn Patienten Hinweise auf Tumorgewebe, die den steigenden PSA-Wert der Männer erklären würden. Lediglich bei zwei Patienten wurden verdächtige Strukturen im Prostatagebiet (Patient 3), bzw. in einem Lymphknoten (Patient 9) im CT und MRT festgestellt.

Bei drei Patienten mit negativen PET Befunden wurde eine Biopsie der Prostataloge vorgenommen, die jedoch ebenfalls negativ ausfiel.

**Tabelle 1: PET negativ**

Patient	Alter	Therapie	Tu-Stadium	PSA ini.	PSA ex.	PET	PET Fusion	CT/MRT/TRUS	SCT	Histo
1	61	RPE	pT2b N0R0	10,69	0,99	neg	Neg	neg	Neg	
2	62	RPE	pT2 N0R0	16,00	0,89	L	<b>Neg</b>	neg		
3	68	RPE	pT2b N0M0		1,00	LN	<b>Neg</b>	LN, L	Neg	
4	57	RPE	pT2b MX	6,00	0,62	neg	Neg	neg	Neg	
5	57	RT	G III	230,00	4,50	neg	Neg	neg	Neg	
6	67	RPE,RT,HT		7,27	0,62	L	<b>Neg</b>	neg		
7	66	RPE,HT	pT3bN0	17,10	3,14	neg	Neg	neg	Neg	neg
8	73	RPE,HT	pT3aN0MX	9,10	1,40	neg	Neg	neg	Neg	neg
9	64	RPE	pT3aN0M0	15,55	0,17	L	<b>Neg</b>	LN*		neg
10	75	RT,HT	cT2a	12,51	0,70	neg	Neg	neg		

## 4.2 Positive 11C-Acetat PET Ergebnisse; lokal und systemisch

Bei zehn von 45 Patienten (22,2 %) fand sich in der PET sowohl eine lokale, als auch eine systemische Tumorprogression. Die Männer dieser Gruppe hatten primär Tumoren der Stadien T1c bis T4 bei einem mittleren PSA ini = 9,52 ng/ml. Zum Zeitpunkt der PET hatten sie ein mittleres Alter von m= 70,7 Jahren (63-86 Jahre), der mittlere PSA-Wert betrug mPSA ex = 10,29 ng/ml (n=9) bzw. mPSA ex = 378,00 ng/ml (n=1).

In der PET wurde achtmal eine fokale Mehrspeicherung in der Prostataloge mit Verdacht auf ein Lokalrezidiv, sowie zwei auffällige regionale Lymphknoten festgestellt. Weiterhin zeigten sich in der PET bei sechs Patienten Mehrspeicherungen von 11C-Acetat in nicht regionalen Lymphknoten.

Sowohl die lokalen, wie auch die systemischen Tumorabsiedlungen wurden in den radiologischen Untersuchungen, soweit diese angefertigt wurden, festgestellt. In einem Fall erfolgte die Biopsie der in der PET auffälligen Struktur; das Lokalrezidiv wurde histologisch bestätigt. Acht Patienten hatten für Knochenmetastasen typische fokale Mehrspeicherungen von 11C-Acetat im Skelettsystem, welche, soweit durchgeführt, durch die Skelettszintigraphie bestätigt wurden.

**Tabelle 2: Positive 11C-Acetat PET; lokal und systemisch**

Pat-ient	Al-ter	Therapie	Tu-Stadium	PSA Ini.	PSA ex.	PET	PET Fusion	CT/MRT/TRUS	SCT	His-to
11	67	RPE,RT	pT2bN0M0	19	27,0	L, B	L, B	L,B,LN*	B	
12	74	RPE,RT	T2a N0M0		14,0	LN, LN*	LN, LN*	L, LN*		L
13	73	RT	cT1c	8,9	3,30	L, LN*	L, LN*	L		
14	70	Turp,RPE,RT	pT3b N1		0,7	L, B	L, B	L	B	
15	86	RPE, HT	T3-4		378	L,LN*,B	L,LN*,B	LN*		
16	71	RT,HT	T2cNXM0	9,5	24,3	L,LN*,B	L,LN*,B	L,LN*,B	B	
17	74	RT,HT		6,7	0,29	L,LN*,B	L,LN*,B	L,LN*		
18	63	RPE,HT,RT	pT3cN0M0		12,10	LN,LN*,B	LN,LN*,B	LN		
19	70	RPE, RT, HT	pT3c		2,10	L, B	L, B	L	B	
20	59	RPE,RT,HT	pT3aN0M0	3,5	8,9	L, B	L, B	B	B	

## 4.3 Positive 11C-Acetat PET Ergebnisse außerhalb des kleinen Beckens

Bei zehn der 45 an der Studie teilnehmenden Prostatakarzinompatienten mit biochemischem Rezidiv (22,2 %) ergab der PET Befund ausschließlich systemische Läsionen, das heißt Metastasen in Lymphknoten oder Knochen, ohne lokale Tumorprogression.

In dieser Patientengruppe befinden sich Männer mit Tumoren der Stadien T2b bis T3b und einem mittleren PSA ini = 31,06 ng/ml bei definitiver Therapie. Zum Zeitpunkt der PET waren sie im Alter zwischen 54 und 76 Jahren (m=63,6 Jahre) und hatten einen mittleren PSA-Wert von PSA ex = 11,36 ng/ml.

Bei drei Patienten (21,22,29) fanden sich in der PET für Metastasen typische fokale Mehrspeicherungen sowohl in nicht regionalen Lymphknoten, als auch im Skelettsystem. Fünf Patienten wiesen

pathologische Anreicherungen von 11C-Acetat nur in den Knochen auf (23,25,26,27,30), bei zwei Patienten bestand der Verdacht auf Tumorgewebe in einzelnen, nicht regionalen Lymphknoten (24,28).

Der Verdacht auf metastatischen Befall des Skelettsystems und der Lymphknoten, aufgrund der Anreicherung von 11C-Acetat in der PET, bestätigte sich bei dieser Patientengruppe in allen Fällen durch entsprechende Befunde der radiologischen Diagnostik und der Knochenszintigraphie, soweit diese Untersuchungen durchgeführt wurden.

**Tabelle 3: Positive 11C-Acetat PET; außerhalb des kleinen Beckens**

Pa-tient	Al-ter	Therapie	Tu-Stadium	PSA ini.	PSA ex.	PET	PET Fusion	CT/MRT/TRUS	SCT	Histo
21	74	RT,HT		47,0	8,94	LN*,B	LN*,B	neg	B	
22	58	RPE,HT	T2b		24,9	LN*,B	LN*,B	LN*,B	B	
23	76	RT,CrT,HT	T3	80,0	14,0	B	B	neg	neg	
24	58	RPE,RT,HT	pT2a		0,97	LN*	LN*	LN*		
25	61	RPE,RT,HT	pT3bN1	6,30	17,8	B	B	B	B	
26	56	RPE,RT	pT3bN0	24,8	14,0	B	B	neg	B	
27	54	RPE,HT		50,0	5,60	B	B	B	B	
28	67	RPE	pT3aN0M0	9,18	0,89	LN*	LN*	neg	neg	
29	64	RPE,RT,HT	pT3bN0MX	11,20	21,50	LN*, B	LN*,B	LN*,B		
30	68	RPE,HT		20,0	5,00	B,LN*	B	B	B	

#### 4.4 Positive 11C-Acetat PET Ergebnisse; lokal

Bei 15 der 45 Patienten, also bei 33,3 %, zeigte sich in der PET ausschließlich ein lokales Fortschreiten des Tumors. Der pathologischen Anreicherung von 11C-Acetat lag entweder eine Metastase in einem regionalen Lymphknoten des kleinen Beckens oder ein Lokalrezidiv zu Grunde. Die Männer mit nur lokaler Tumorphprogression hatten bei der PET ein mittleres Alter von 63,4 Jahren und einen mittleren PSA-Wert von mPSA ex = 10,83 ng/ml. Der Mittelwert des PSA-Wertes bei definitiver Therapie betrug mPSA ini = 14,95 ng/ml (n=8), bzw. mPSA ini = 150,00 ng/ml (n=1). Vertreten waren Tumoren der Stadien T1c bis T3c. In der PET wurden 12 Lokalrezidive und fünf Metastasen in regionalen Lymphknoten des kleinen Beckens festgestellt, bis auf zwei Fälle (39,44) wurden diese Läsionen auch in der radiologischen Bildgebung, soweit erstellt, deutlich. Bei drei Patienten (31,34,45) gibt es zudem eine histologische Bestätigung des PET Befundes.

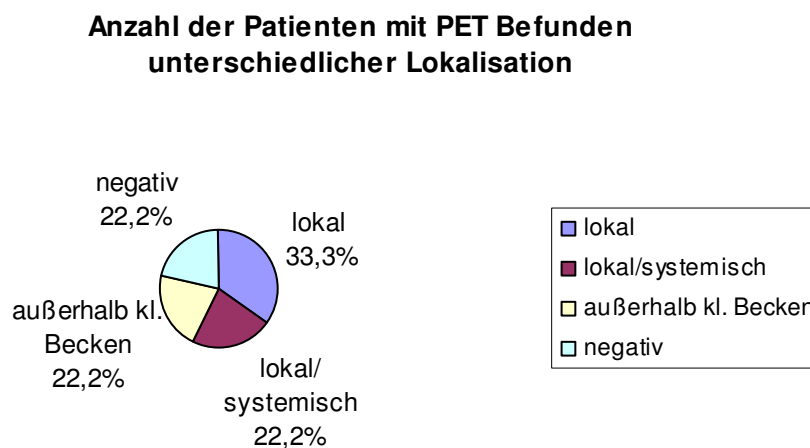
**Tabelle 4: Positive 11C-Acetat PET; lokal**

Pa-tient	Al-ter	Therapie	Tu-Stadium	PSA ini.	PSA ex.	PET	PET Fusion	CT/ MRT/ TRUS	SCT	Histo
31	74	LDR,RT,HT	T2	6,11	23,70	LN	LN	LN	Neg	LN
32	70	LDR, HT	T1c	11,80	4,40	L	L	L,LN		
33	70	RPE,RT,HT	T2		1,70	L	L	L	Neg	neg
34	54	RPE,RT,HT	pT3bN0M0	4,90	5,55	LN,B	LN	LN		L
35	59	RPE			7,1	L,LN	L	L		
36	63	RPE, HT			55,40	L	L	L		
37	56	RPE, HDR	pT2bN0		2,48	L	L	L		
38	74	RT,HT		51,00	7,50	L	L	L	B	
39	62	RPE			1,57	L	L	neg		
40	66	RPE,RT,HT	pT3aNx	3,86	0,70	L	L	L		
41	57	LDR	T1c	8,08	7,60	L,LN	L,LN	L		
42	63	RT,HDR			30,00	L,LN	L,LN	L		
43	48	RPE,RT,T+HDR	pT2N0M0	21,30	6,60	neg	L	L,LN		
44	59	RT,HT		150,0	1,27	L	L	neg		
45	76	RT,HT	cT2a	12,51	6,90	LN	LN	LN		LN

#### 4.5 Vergleichende Gegenüberstellung der Befunde nach der Lokalisation

Die Lokalisation, des in der PET lokalisierten Tumorgewebes, ist von therapeutischer Relevanz und ist daher in der Abbildung 6 noch einmal zur besseren Übersicht zusammengefasst dargestellt:

*Abbildung 5: Vergleichende Gegenüberstellung der PET Befunde nach Lokalisation*



33,3% der Patienten haben ausschließlich ein Lokalrezidiv und können entsprechend mit kurativer Intention lokal radiotherapiert werden. 22,2% der Patienten mit lokalen sowie systemischen Tumormanifestationen erhalten eine individuell erstellte Kombination aus systemisch ausgerichteter Hormontherapie sowie lokaler Strahlentherapie der einzelnen Läsionen. Bei Patienten mit Tumormanifestationen, die ausschließlich außerhalb des kleinen Beckens lokalisiert sind, kann auf eine lokale



Therapie verzichtet werden. Patienten mit negativem PET Befund werden, wie bisher, nach dem, durch Nomogramme ermittelten, wahrscheinlichsten Ort der Tumormanifestation therapiert.

## **4.6 Vergleichende Gegenüberstellung der PET Befunde nach der Art der Tumormanifestation**

Bei den 45 in Tabelle 1-4 aufgeführten Patienten ergab die PET nach Fusion bei insgesamt elf Patienten suspekte Mehrspeicherungen in nicht regionalen Lymphknoten, bei sieben Patienten Traceranreicherungen in regionalen Lymphknoten. Dazu kommen 20 in der PET erkennbare Lokalrezidive. Bei 16 Patienten zeigten sich für Knochenmetastasen typische Mehrspeicherungen von 11C-Acetat im Skelettsystem.

### **4.6.1 Lymphknotenmetastasen**

In CT/MRT und TRUS fanden sich in acht Fällen suspekt vergrößerte, nicht regionale Lymphknoten, bei sieben Patienten bestätigte sich der Verdacht auf tumoröse Infiltration des nicht regionalen Lymphknoten in der PET. Bei einem Patienten (Patient 9) wurde durch die PET der Verdacht auf eine Lungenmetastase (CT) ausgeschlossen.

Bei drei Patienten (13,18,28; rot unterlegt) wurden durch die 11C-Acetat PET nicht regionale Lymphknoten aufgespürt, die sich in keiner anderen Bildgebung darstellten.

### **4.6.2 Lokale Tumorprogression**

Durch die 11C-Acetat PET mit Bildfusion konnte bei 25 Patienten eine lokale Tumorprogression in Form eines Lokalrezidivs oder eines befallenen regionalen Lymphknotens detektiert werden. Diese Läsionen waren bei 22 Patienten auch in den radiologischen Bildgebungen sichtbar. Bei Patient 3 zeigte sich in den radiologischen Untersuchungen der Verdacht einer lokalen Tumorprogression, die in der PET nicht festgestellt werden konnte. Bei vier Patienten (15,20,39,44; gelb unterlegt) stellte sich die lokale Tumorprogression ausschließlich in der PET dar.

### **4.6.3 Knochenmetastasen**

In der PET stellte man bei 16 Patienten osseäre Metastasen fest. Bei elf Patienten stimmten die Befunde mit denen der Skelettszintigraphie überein. Bei Patient 37 wurde die verdächtige Anreicherung in der SCT durch die PET nicht bestätigt. In einem Fall (Patient 23) fand sich in der PET eine für Knochenmetastasen typische Tracerakkumulation im fünften Lendenwirbel, die jedoch weder im CT/MRT noch in der Skelettszintigraphie feststellbar war.

In den radiologischen Bildgebungen stellte man lediglich bei acht Patienten tumorsuspekten Läsionen im Skelettsystem fest, allerdings handelt es sich bei CT/MRT und TRUS im Gegensatz zu PET und SCT auch nicht um Ganzkörperaufnahmen, so dass Knochenmetastasen in einigen Fällen schon aufgrund ihrer Lokalisation nicht in CT oder MRT Becken- und Abdomenaufnahmen festgestellt werden können. Einen Sonderfall stellt der in Abbildung 12 dargestellte Patient dar (siehe 4.9).

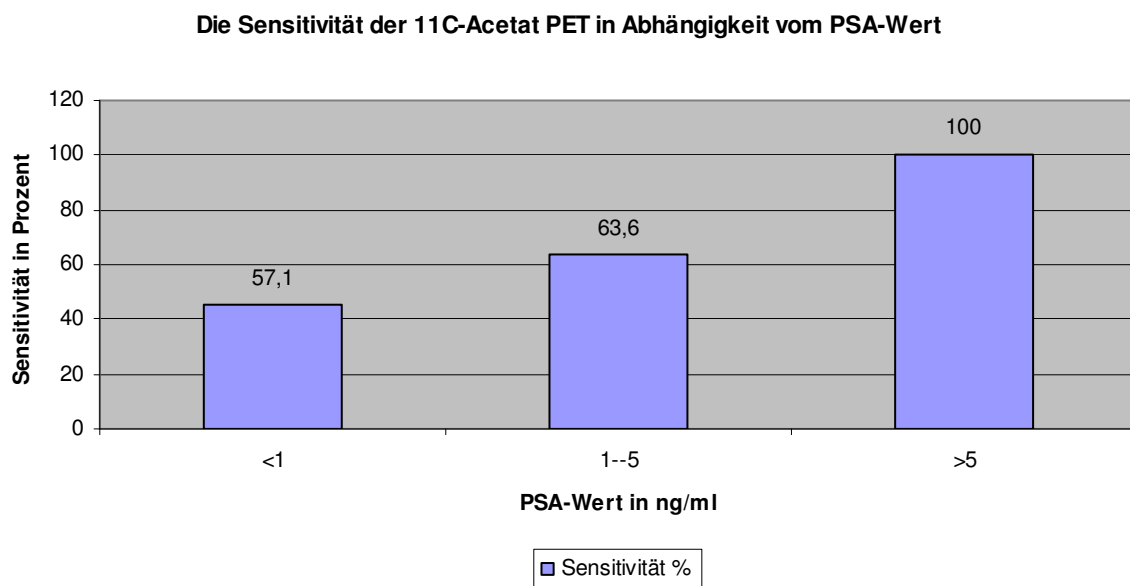
## 4.7 Sensitivität

Sieben der zehn negativen PET Befunde müssen definitiv als falsch negativ bewertet werden. Bei zwei strahlentherapeutisch behandelten Patienten mit extrem niedrigen PSA-Wert von 0,62 bzw. 0,7 ng/ml (Pat 6 und 10) und Pat 9, der bei einem PSA von 0,17 ng/ml nach RPE untersucht wurde, muss der weitere Verlauf erst zeigen, ob wirklich ein Rezidiv des PCA vorliegt. Es errechnet sich bei sieben von 42 Patienten mit falsch negativem Testbefund eine Sensitivität von 83,3%.

## 4.8 PSA-Abhängigkeit der Befunde

Das gesamte Patientenkollektiv hat zum Zeitpunkt der Untersuchung mit der 11C-Acetat PET einen mittleren PSA-Wert von  $PSA_{ex} = 8,62$  ng/ml (n=44) bzw.  $PSA_{ex} = 378,00$  ng/ml (n=1). Wie aus der Abbildung 7 deutlich ersichtlich, hängt die Sensitivität der 11C-Acetat PET vom PSA-Wert der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung ( $PSA_{ex}$ ) ab.

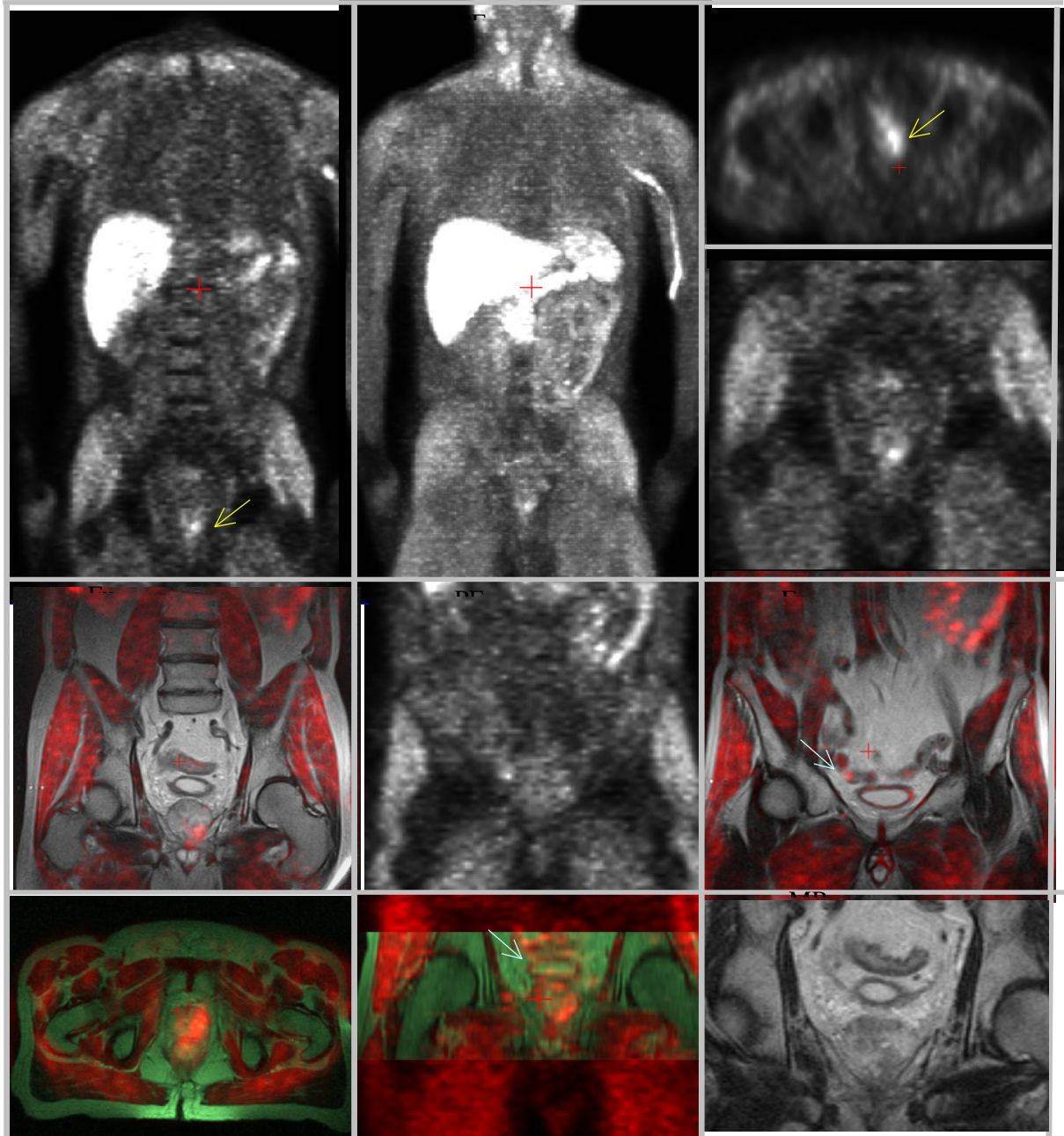
Ist der PSA-Wert des Patienten größer als 5 ng/ml (n=24) beträgt die Sensitivität 100%. Bei Patienten mit PSA-Werten zwischen 1 und 5 ng/ml (n=11) liegt die Sensitivität bei 63,6 %, in der Gruppe mit PSA kleiner 1 ng/ml (n=7) reduziert sich die Sensitivität auf 57,1%.



**Abbildung 6:** Die Sensitivität der 11C-Acetat PET in Abhängigkeit vom PSA-Wert der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung

## 4.9 Bilder und Befunde ausgewählter Patienten

Abbildung 7



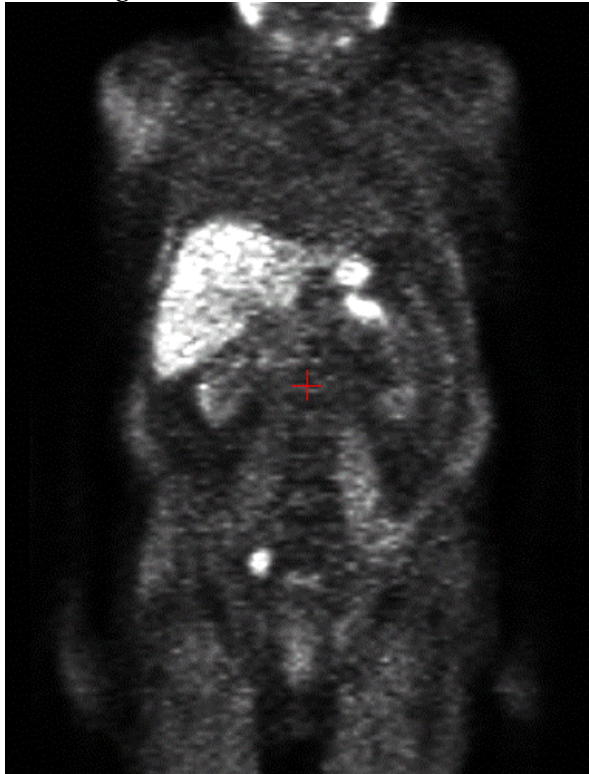
Die Abbildung 7 zeigt die 11C-Acetat PET sowie fusionierte Aufnahmen der PET mit dem MRT eines 70-jährigen Patienten mit Zustand nach Brachytherapie im Sep 2000 (Gleason 4, T1c, PSA ini = 11,8 ng/ml) und biochemischem Rezidiv (Pat 32). Zum Zeitpunkt der PET im Dez 2001 betrug der PSA-Wert 4,4 ng/ml. Die 11C-Acetat PET demonstriert eine Tracerakkumulation in unteren Bereich der Prostata. Ausserdem besteht eine für Lymphknotenmetastasen verdächtige fokale Anreicherung des Tracers im rechten periprostatatischen Bereich.

Nach Image Fusion bestätigt sich der Verdacht auf ein lokales Rezidiv in der Prostata. Die suspekte Tracerakkumulation im rechten periprostatatischen Bereich kann als benigne Anreicherung in einer Darmschlinge identifiziert werden.

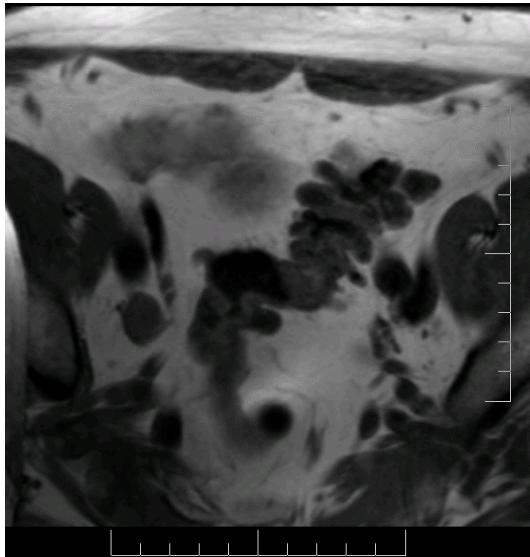
Abbildung 7 veranschaulicht auch die physiologische Verteilung von 11C-Acetat in der PET: Diese ist charakterisiert durch eine sehr hohe Anreicherung des Tracers in der Leber, dem Nierenparenchym,

der Milz, dem Pankreas und durch das Pankreassekret auch im Darm. Geringfügige Anreicherungen des Tracers finden sich in Muskel, Herz und Lungen.

**Abbildung 8**



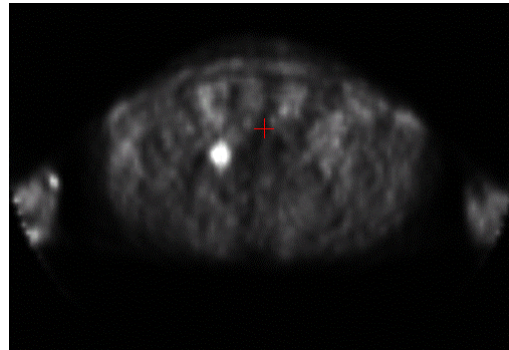
**Bild 1**



**Bild 3**

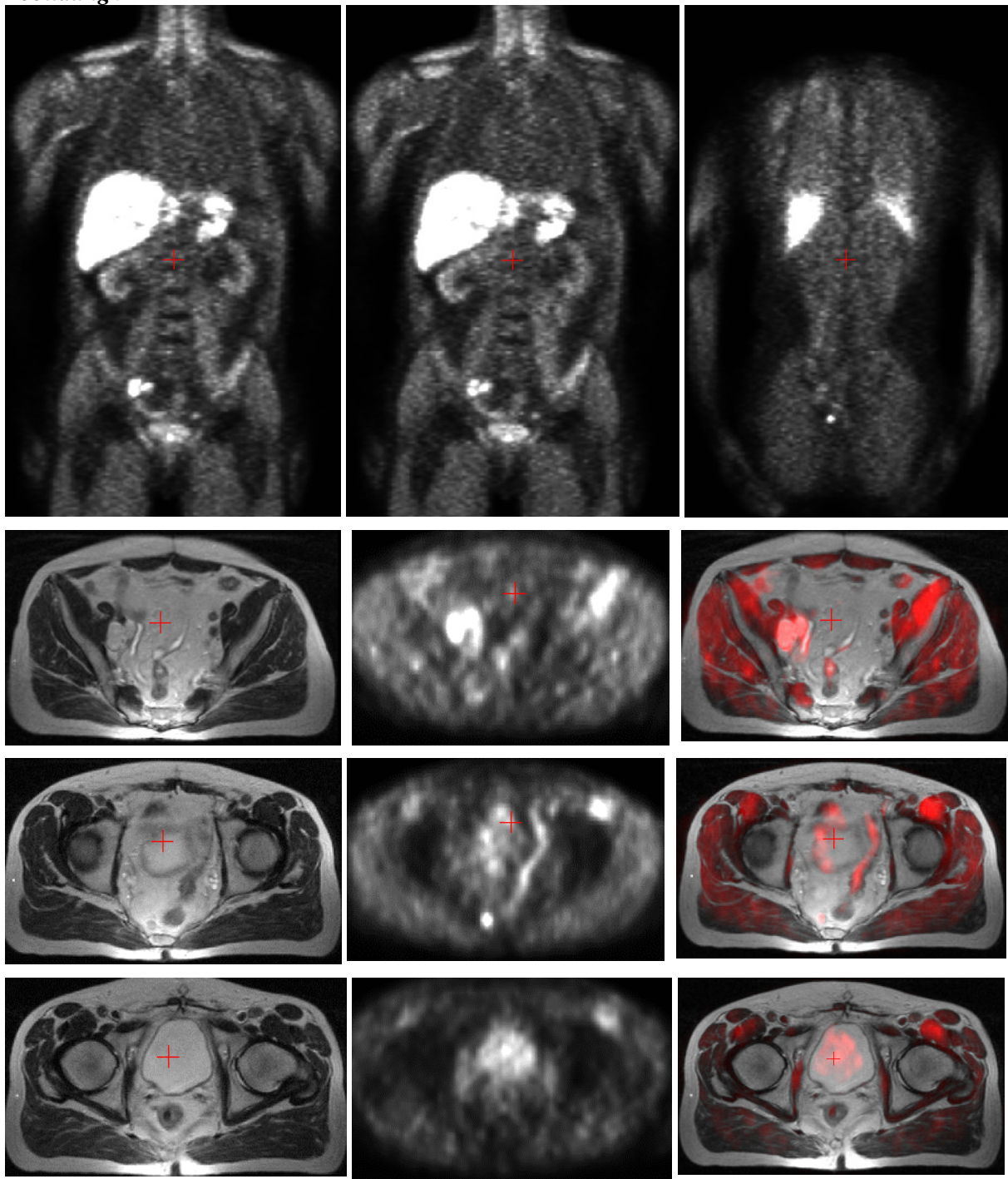


**Bild 2**



**Bild 4**

**Abbildung 8** zeigt die  $^{11}\text{C}$ -Acetat PET von Patient 31. Es handelt sich um einen 74-jährigen Patienten nach Brachytherapie eines organbegrenzten PCA im November 1999 (Gleason 4, Grading II, PSA ini = 6,11ng/ml) und biochemischem Rezidiv mit kontinuierlichem PSA-Anstieg und kurzer PSA-Verdopplungszeit. Zum Zeitpunkt der PET (Okt 2001) betrug der PSA-Wert 23,7 ng/ml. Sowohl in frontaler (Bild 1), sagittaler (Bild 2) und axialer Projektion (Bild 4) ist eine deutliche fokale Anreicherung von  $^{11}\text{C}$ -Acetat im Bereich der rechten Leiste sichtbar. Im korrespondierenden MRT (Bild 3) ist das morphologische Korrelat, ein vergrößerter Lymphknoten rechts iliakal (obturatorische Gruppe), auszumachen. Der Befund wurde histologisch gesichert.

**Abbildung 9**

**Abbildung 9** zeigt die 11C-Acetat PET in frontaler Projektion (obere Bildreihe), sowie transversale Schnitte des korrespondierenden MRT, der 11C-Acetat PET und die Fusion der transversalen Schnitte von MRT und 11C-Acetat PET (untere Bildreihen) eines 50-jährigen Patienten, der im Juni 1999 primär prostatektomiert wurde (Gleason 9). Ein Jahr nach RPE kam es zum biochemischen Rezidiv unter Hormontherapie, dass mit biochemischer Vollremission lokal radiotherapiert wurde.

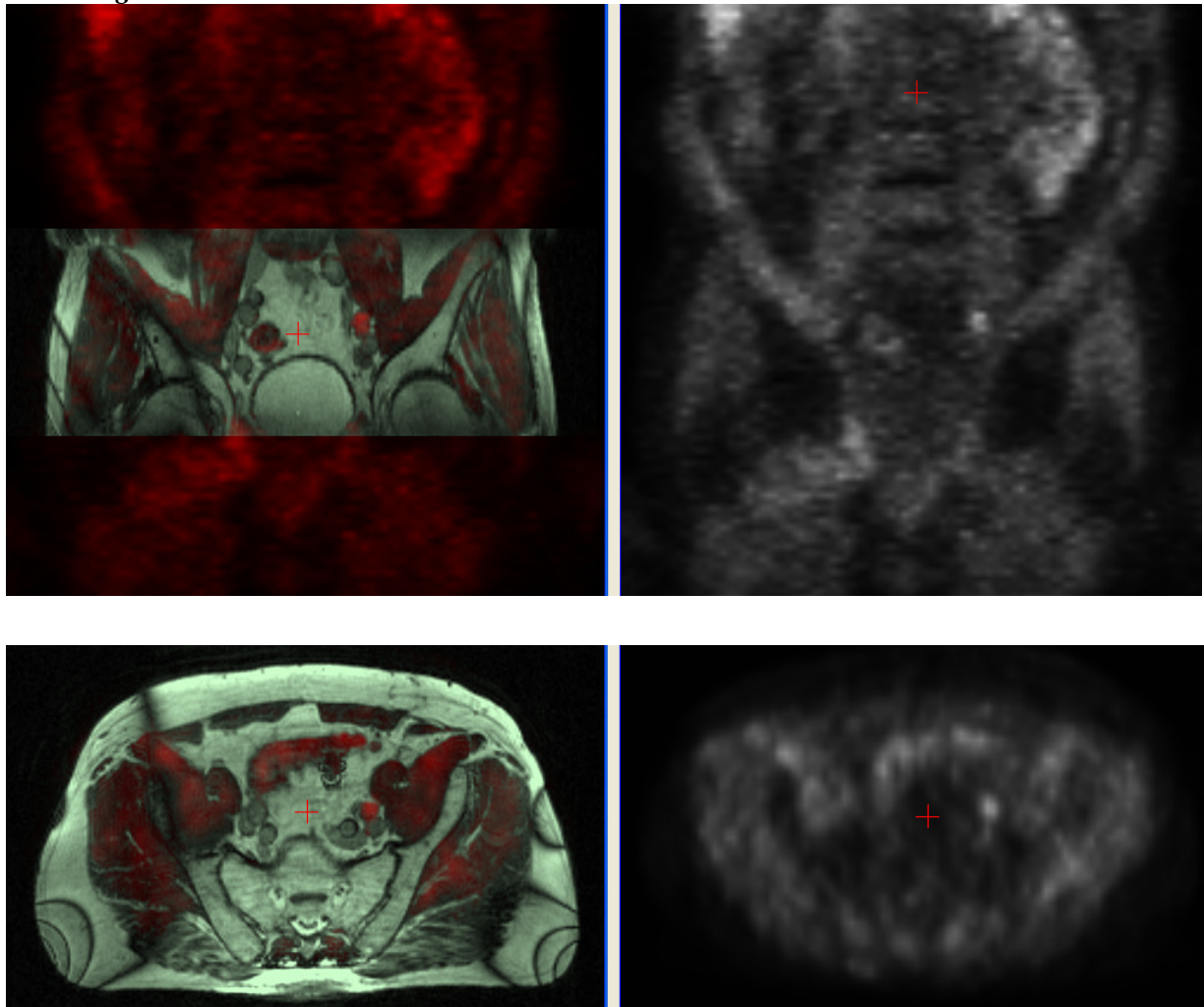
Im Sep 2002 führten wir aufgrund von erneutem biochemischem Rezidiv (PSA= 5,1 ng/ml) eine 11C-Acetat PET durch. Es stellte sich ein radiologisch unauffälliger Lymphknoten (Durchmesser = 7mm) rechts iliakal dar, der sich direkt benachbart zu einer Darmschlinge projizierte, und erst durch Fusion der PET mit dem MRT von dieser unterschieden, und als maligner Lymphknoten identifiziert werden konnte. Weiterhin detektierten wir durch die Fusion der PET mit dem MRT einen malignen

perirektalen Lymphknoten. Auch dieser Lymphknoten ist in der alleinigen Beurteilung der PET als physiologische Anreicherung von 11C-Acetat im Rektum fehlinterpretiert worden.

Nach Fusion konnten wir ein Lokalrezidiv bei diesem Patienten ausschließen. Suspekte Traceranreicherungen im Bereich der Prostataloge konnten durch die Bildfusion, als benigne Mehrspeicherung in Blase und Darmschlingen identifiziert werden.

Trotz aggressiver Erkrankung (Gleason 9) handelt es sich durch gezielte lokale Therapie der Korrelate des jeweiligen PSA-Anstiegs (Lokalrezidiv, Lymphknoten) bei diesem Patienten weiterhin um eine lokoregionäre Erkrankung (Der Patient ist nicht im Studienkollektiv enthalten).

**Abbildung 10**

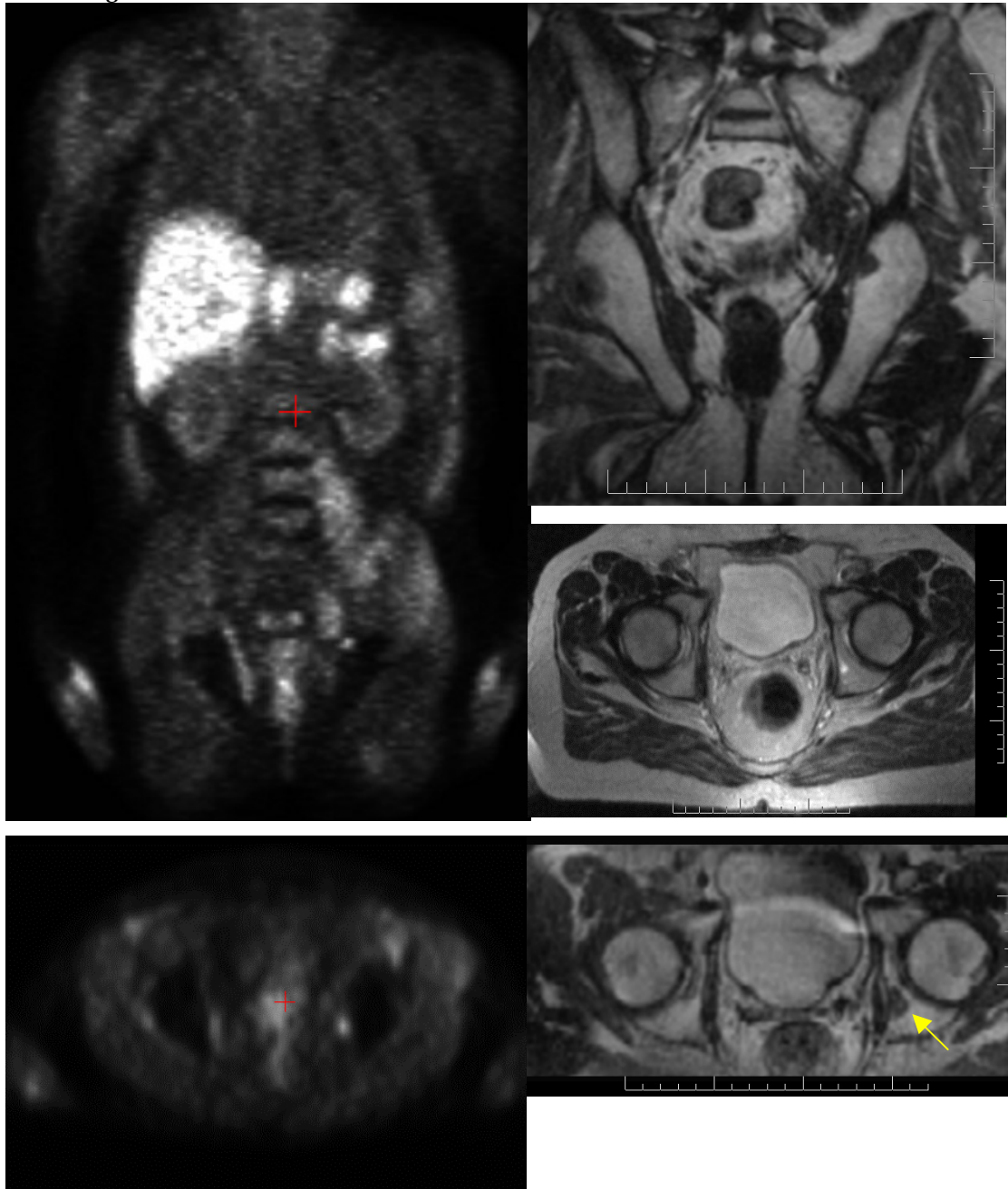


**Abbildung 10** zeigt die 11C-Acetat PET Aufnahme (rechts oben frontale, rechts unten axiale Projektion) sowie die Fusion der PET mit dem MRT (links oben frontale, links unten transversale Schnittebene) eines 67-jährigen Patienten. Nach RPE im Dezember 1999 wurde im September 2001 bei diesem Patienten ein Lokalrezidiv sowie eine maligne Infiltration eines lokalen Lymphknoten festgestellt. Der lokale Tumorprozess konnte am AKH Wien mit anschließender PSA-Remission erfolgreich radiotherapeutisch behandelt werden.

Im Dezember 2002 führten wir aufgrund erneut steigender PSA-Werte obige 11C-Acetat PET durch (Abbildung 10). Es stellte sich eine fokale Traceranreicherung im Bereich der linken Leiste dar, die sich durch Fusion der PET mit dem MRT einem Lymphknoten der Gruppe der linken A. iliaca com. zuordnen lässt. Eine fraglich pathologische Anreicherung von 11C-Acetat rechts supravvesikal konnte mit Hilfe der zusätzlichen anatomischen Information durch Fusion mit dem MRT als physiologische Anreicherung in den Darmschlingen identifiziert werden.

*Der maligne Lymphknoten links iliakal wurde gezielt radiotherapeutisch behandelt mit signifikanter PSA-Regression im Verlauf. (Der Patient ist nicht im Studienkollektiv enthalten).*

**Abbildung 11**



**Feb 2002**

**März 2002**

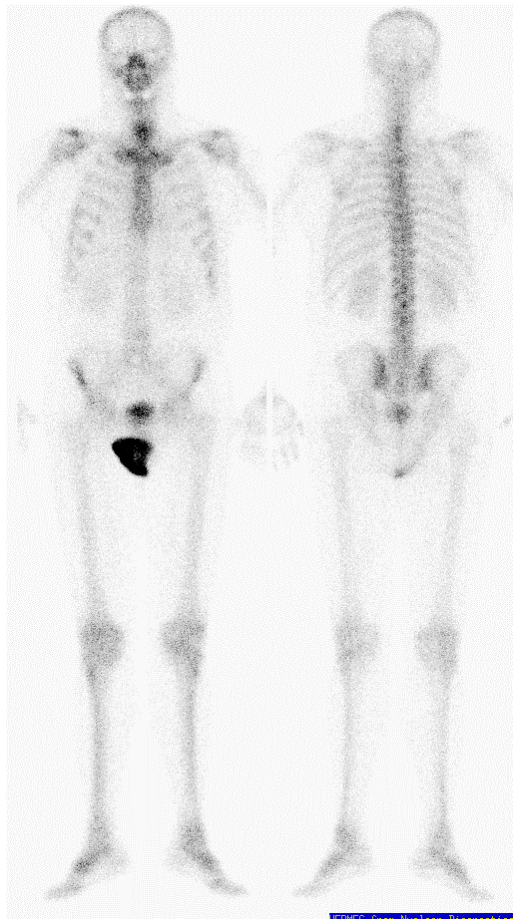
*Die Abbildung 11 zeigt die <sup>11</sup>C-Acetat PET von Patient 20; ein 59-jähriger Patient mit Zustand nach RPE im Sept 1999 (T 3a, Gleason 6, PSA ini =3,5ng/ml). Der Patient hatte im Jan 2000 ein Lokalrezidiv, das mit PSA-Vollremission erfolgreich am AKH Wien bestrahlt wurde. Im Verlauf erlitt der Patient einen weiteren PSA-Anstieg unter laufender Hormontherapie.*

*In der <sup>11</sup>C-Acetat PET vom Feb 2002 stellt sich eine fokale Traceranreicherung in der Prostataloge sowie im Bereich der linken Leiste dar, die durch zusätzliche Betrachtung des MRT als Knochenmetastase im Os ilium auf Höhe des Acetabulums identifiziert werden konnte. Die*

*Skelettmastase stellte sich wohl in der PET, nicht aber in einer im gleichen Monat angefertigten Skelettszintigraphie dar (Abb. 12).*

*Erst im Nov 2002 konnte die Knochenmetastase auch in einer erneut angefertigten Skelettszintigraphie identifiziert werden (Abb.13).*

**Abbildung 12**



**Feb 2002**

**Abbildung 13**



**Nov 2002**



## 5 Diskussion

Trotz früherer Diagnose und stetiger Verbesserung der Qualität der therapeutischen Versorgung kommt es bei einem erheblichen Teil der Prostatakarzinom-Patienten zu einem Tumorrezidiv. Sowohl die Behandlung des primären Prostatakarzinoms, als auch des PSA-Relapses nach bereits erfolgter Primärtherapie, erfordern eine exakte Abschätzung der Tumorausdehnung. Die Untersuchungsmethode mit der höchsten Sensitivität für eine Tumorprogression nach erfolgter Primärtherapie ist die Bestimmung des PSA-Wertes.

Aufgrund des PSA-Rezidivs kann jedoch nicht differenziert werden zwischen einem Lokalrezidiv, regionalen Lymphknotenmetastasen oder einer bereits systemischen Manifestation des Tumors. Die bisher zur Diagnostik verwendeten, konventionell radiologisch-bildgebenden Verfahren TRUS, CT und MRT ermöglichen diese Beurteilung unglücklicherweise auch nur unzureichend. Sie alle können nur anatomische Veränderungen des tumorösen Gewebes erfassen. Das biochemische Rezidiv geht der morphologisch sichtbaren Manifestation von Metastasen oder Rezidiven jedoch häufig um Jahre voraus[19].

Da jedoch gerade die frühzeitige Behandlung eines Lokalrezidivs die besten Erfolgsaussichten hat, werden die Patienten aktuell häufig aus einer diagnostischen Grauzone heraus therapiert. Bei der Auswahl der Therapie orientiert man sich aktuell an Nomogrammen, die aufgrund klinischer Parameter der Patienten und der Anstiegsgeschwindigkeit des PSA-Wertes mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit für oder gegen eine bereits erfolgte systemische Tumormanifestation sprechen.

Zur Zeit gibt es in allen diagnostischen Bereichen Bestrebungen, diese Mängel in der Diagnostik des PCA-Rezidivs auszugleichen und durch die Darstellung des morphologischen Korrelats des biochemischen Rezidivs eine verlässliche Basis für die Therapieentscheidung zu schaffen.

### 5.1 Die Positronenemissionstomographie

Mit der PET versucht man, die durch Neoplasie veränderten zellulären Strukturen, aufgrund der damit assoziierten, metabolischen Charakteristika zu erfassen. Als Positronenstrahler kommen in der PET beim PCA  $^{18}\text{F}$ - (Fluor) und  $^{11}\text{C}$ - (Kohlenstoff) markierte Verbindungen zum Einsatz, sie können in drei Stoffklassen eingeteilt werden:

1. [ $^{18}\text{F}$ ] 2-Fluor-2-desoxyglukose ( $^{18}\text{F}$ -FDG), als Maß des Glukoseverbrauchs
2. eine Reihe von  $^{11}\text{C}$ - und  $^{18}\text{F}$ -markierten Aminosäuren und Cholinderivaten als Tracer für die Proteinsynthese
3.  $^{11}\text{C}$ -Acetat als Molekül, welches in den Fettstoffwechsel einfließt

Die Positronenemissionstomographie mit dem radioaktiv markierten Tracer  $^{18}\text{F}$ -Fluorodesoxyglukose (FDG) hat sich bei der Detektion sehr vieler Tumoren bereits bewährt und ist als effektive Methode zur Tumordiagnostik weithin anerkannt. Der Einsatz der  $^{18}\text{F}$ -FDG PET in der Diagnostik des PCA erzielte jedoch keine befriedigenden Ergebnisse[14,25,48,76].

Ein grundsätzliches Problem dieses Tracers besteht in dessen renaler Elimination, welche eine Beurteilung des kleinen Beckens nur unter fortlaufender Blasenspülung ermöglicht. Weiterhin zeigen die Patienten mit PCA individuell stark variierende <sup>18</sup>F-FDG-Anreicherungen. Dies ist Ausdruck eines unterschiedlich hohen Glukosekonsums, der möglicherweise in der histologischen Heterogenität des Prostatakarzinoms begründet liegt.

Insgesamt ist die Glucoseaufnahme und damit die Anreicherung von <sup>18</sup>F-FDG von Prostatakarzinomzellen im Vergleich zu anderen Tumoren aufgrund des eher langsamen Wachstums des PCA eher gering. Auch die Hoffnungen bei Wiederanstieg des PSA nach zunächst erfolgreicher Primärtherapie mit der <sup>18</sup>F-FDG PET eine frühzeitige Lokalisation des Relapses zu erhalten, haben sich nicht erfüllt [28,65,79].

Für die Diagnostik des PCA wäre also ein spezifischerer Tracer wünschenswert. Gute Ergebnisse liefert hier der Einsatz von <sup>11</sup>C-Acetat und <sup>11</sup>C-Cholin. Diese Tracer, die schon seit Jahren erfolgreich zur Herzmuskel-, Pankreas- und Nierenbeurteilung eingesetzt werden [84,85], wurden kürzlich für die Verwendung der Prostatakarzinomdiagnostik entdeckt.

Die klinische Bedeutung von radioaktiv markierten Aminosäuren in der Diagnostik des PCA wurde bisher nur sporadisch untersucht. Erste Studien bescheinigen gute Ergebnisse für <sup>11</sup>C-Methionin; bei diesem Tracer konnte eine Überlegenheit beim Aufspüren von Knochen- und Weichteilmetastasen gegenüber dem <sup>18</sup>F-FDG gefunden werden [55]. Am häufigsten wurde der, von Hara et al. zur Diagnostik des PCA eingeführte, Radiotracer <sup>11</sup>C-Cholin mit seinen <sup>18</sup>F-Abkömmlingen (<sup>18</sup>FEC und <sup>18</sup>FMC) untersucht [21,39,41,44,65]. Pathophysiologisch konnte die Magnetresonanzspektroskopie beim PCA, im Gegensatz zum normalen Prostatagewebe und der BPH, erhöhte Konzentrationen von Cholin, inkorporiert in membranständige Phospholipide, nachweisen [103]. Der Nachteil der kurzlebigeren <sup>11</sup>C-Markierung (<sup>11</sup>C hat eine Halbwertszeit von 20,3 min, <sup>18</sup>F von 110 min) wird durch den Vorteil aufgewogen, dass <sup>11</sup>C-Cholin im Unterschied zu den <sup>18</sup>F-markierten Cholininen nicht renal eliminiert wird. Eine Untersuchung der Prostataloge mit <sup>18</sup>FEC oder <sup>18</sup>FMC muss entweder zu einem sehr frühen Zeitpunkt (Aktivitätsanstieg in der Blase nach 5-8 min) oder unter fortlaufender Blasenspülung (wie beim <sup>18</sup>F-FDG) erfolgen [22].

In drei Studien zur Anwendung von <sup>11</sup>C-Cholin mit 10, 23 und 100 Patienten hatte dieser Tracer sehr gute Detektionsraten und war damit <sup>18</sup>F-FDG im Aufspüren von Lokalrezidiven und Metastasen in Lymphknoten und Skelett überlegen [21,41,65].

## **5.2 Metabolismus von <sup>11</sup>C-Acetat**

Der Radiotracer <sup>11</sup>C-Acetat wird schon seit langem erfolgreich in der Nuklearkardiologie zur Beurteilung der metabolischen Aktivität des Herzmuskels eingesetzt. Später wurde er an Erkrankungen von Nieren und Pankreas untersucht und dazu verwendet, nasopharyngeale und ovariale Tumoren darzustellen [84,85]. Trotz der vielfältigen Verwendung von <sup>11</sup>C-Acetat in der PET ist der

Aufnahmemechanismus des Radiotracers, sowie dessen Verstoffwechslung nicht abschließend geklärt.

Anders als <sup>18</sup>F-FDG wird <sup>11</sup>C-Acetat nicht über die Niere ausgeschieden. Zellexperimentell ergab sich, dass <sup>11</sup>C-Acetat sowohl im Zytosol, als auch in den Mitochondrien der Zellen durch die Acetyl-CoA-Synthetase in Acetyl-Coenzym-A eingebaut wird. Acetyl-CoA ist metabolisches Substrat für die Synthese von Cholesterol und Fettsäuren und dient zur Energiegewinnung im Citratzyklus.

Neuere Studien zum Acetatmetabolismus legen nahe, dass <sup>11</sup>C-Acetat in Tumorzellen aufgrund der Kinetik der Traceraufnahme und -abgabe (Krebszellen sind charakterisiert durch eine schnelle <sup>11</sup>C-Acetat Akkumulation und langsamer Elimination) im Gegensatz zu Herzmuskelzellen, nicht zur Energiegewinnung sondern zum Membranaufbau verwendet wird.

Dementsprechend konnten Yoshimoto et al. in ihrer Studie, in welcher sie die Aufnahme von <sup>14</sup>C-Acetat und Desoxyglukose von verschiedenen Tumorzelllinien im Vergleich zu nicht malignen Fibroblasten untersuchten, feststellen, dass <sup>14</sup>C-Acetat in Tumorzellen hauptsächlich in die lipidlösliche Fraktion eingebaut wird. Hierbei wird aus Acetyl-CoA vor allem Phosphatidylcholin produziert, welches einen der Hauptbausteine für den Aufbau von Zellmembranen darstellt[102].

Bei der Synthese von Phosphatidylcholin ist die Cholinase ein Schlüsselenzym. Untersuchungen haben gezeigt, dass die Cholinase-Aktivität von Mäusefibroblasten ansteigt, wenn diese durch Onkogene transformiert werden. Diese, durch maligne Transformation hervorgerufene Veränderung im Phosphatidylcholin-Metabolismus erklärt möglicherweise die Akkumulation von <sup>11</sup>C-Acetat in Tumorzellen. Yoshimoto et al. stellten weiterhin eine deutlich positive Korrelation zwischen <sup>14</sup>C-Acetat Anreicherung und dem Wachstum der beobachteten Zellen fest, dabei war die Tumor-to-normal-Ratio bei <sup>14</sup>C-Acetat wesentlich höher als bei Desoxyglukose. Dies erklärt möglicherweise die höhere Sensitivität von <sup>11</sup>C-Acetat in der Detektion von PCA-Zellen gegenüber <sup>18</sup>F-FDG.

### **5.3 Bisherige Erfahrungen mit <sup>11</sup>C-Acetat**

Shreve et al setzten 1995 die PET mit <sup>11</sup>C-Acetat als erste bei Patienten mit Prostatakarzinom ein. Es gelang ihnen bei 18 Männern sowohl primäre Tumoren, als auch deren Metastasen darzustellen [84,85].

Später erforschten die Arbeitsgruppen von Oyama, Japan und Kotzertke, Ulm das Potential von <sup>11</sup>C-Acetat in der Diagnostik des PCA. Oyama et al. berichten von einer sehr hohen Sensitivität der <sup>11</sup>C-Acetat PET sowohl für den Lokalbefall als auch bei der Detektion von Knochen- und Lymphknotenmetastasen allerdings bei einer sehr kleinen Patientenpopulation mit stanziobiologisch verifiziertem PCA vor Ersttherapie. Zusätzlich war das <sup>11</sup>C-Acetat in ihrer Studie der <sup>18</sup>F-FDG PET deutlich überlegen [59].

Kotzertke et al. untersuchten den Wert von <sup>11</sup>C-Acetat in der Lokalisationsdiagnostik des PSA-Relapses. Sie überprüften 31 Patienten mit biopsisch bestätigtem Lokalrezidiv; lediglich bei drei von

18 Patienten ließ sich dieses in der 11C-Acetat PET nicht darstellen, wobei das Tumolvolumen in zwei Fällen unter 0,5 ml lag[40].

Auch Oyama et al. untersuchten das Potential von 11C-Acetat bei Patienten mit biochemischem PCA-Rezidiv. In ihrer Studie untersuchten sie 46 Patienten mit der 11C-Acetat und 18F-FDG PET; 27 von 46 PET Untersuchungen mit 11C-Acetat waren positiv, während nur 8 der 46 Positronenemissionstomographien mit dem Tracer 18F-FDG Tumorgewebe entdeckten. Weiterhin fanden sie eine positive Korrelation zwischen PSA-Wert zum Zeitpunkt der Untersuchung und positiven PET Ergebnissen, so hatten 13 von 22 Patienten mit einem Serum- PSA >3 ng/ml positive PET- Befunde, wohingegen nur bei einem von 24 Männern mit einem PSA Wert <3 ng/ml ein morphologisches Korrelat des PSA-Anstiegs gefunden werden konnte[61].

Kotzertke und Mitarbeiter veröffentlichten im Januar 2003 eine weitere Studie. Hier untersuchten sie zwölf Männer mit primärem PCA und PSA-Rezidiv sowohl mit der 11C-Acetat PET, als auch der 11C-Cholin PET. Obwohl beträchtliche Unterschiede in der Biokinetik zwischen 11C-Cholin und 11C-Acetat festgestellt wurden, hatten beide Tracer die gleiche Wertigkeit beim Nachweis von Knochen- und Lymphknotenmetastasen sowie Primärtumoren. Sie versagten beide bei der Detektion eines kleinen Lokalrezidivs und eines befallenen, histologisch verifizierten Lymphknotens. Aufgrund der identischen Aussagekraft der beiden Tracer schlossen die Autoren, dass keine der beiden Methoden gegenüber der anderen bevorzugt werden sollte[39].

Kürzlich wurden zwei weitere Studien zum Einsatz von 11C-Acetat bei Patienten mit Prostatakarzinomrezidiv veröffentlicht. Sandblom et al., und Albrecht und Mitarbeiter testeten das Verfahren bei 20 beziehungsweise 32 Patienten mit biochemischem Rezidiv und erzielten gute Ergebnisse in der Detektion von Lokalrezidiven, regionalen, tumorinfiltrierten Lymphknoten und systemischen Läsionen [1,75].

Reske und Mitarbeiter aus Ulm veröffentlichten im Herbst letzten Jahres eine Übersichtsarbeit, in der sie die oben genannten PET-Studien mit 11C-Acetat sowie einige weitere mit dem Tracer 11C-Cholin detailliert aufführten und bewerteten. Die meisten Autoren fanden mit den Tracern 11C-Acetat und 11C-Cholin, die auch nach Ansicht von Reske und Mitarbeitern in der Diagnostik des Prostatakarzinomrezidivs als gleichwertig anzusehen sind, bei 60-70 % der Patienten positive Rezidivlokalisationen, sowie eine negative Korrelation zwischen dem PSA-Wert und der Sensitivität der PET. Bei PSA-Werten unterhalb von 1 ng/ml waren Lokalrezidive schwer lokalisierbar; die Detektionswahrscheinlichkeit betrug zwischen 50-60 %. Damit entsprechen unsere eigenen Ergebnisse mit der 11C-Acetat PET ziemlich genau den Erfahrungen anderer Arbeitsgruppen.

Übereinstimmend berichteten auch Reske und Mitarbeiter vom Benefit der Bildfusion der 11C-Acetat/11C-Cholin PET mit der Computertomographie, bzw. insbesondere bei der Detektion von kleineren Lokalrezidiven, mit der MRT[70].

## 5.4 Knochenmetastasen in der PET

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Skelettmastasen wird derzeit aufgrund der Höhe des PSA-Wertes abgeschätzt. Zur Abklärung schnell steigender PSA-Werte oder der für Metastasen typischen Knochenschmerzen wird initial häufig ein Knochenszintigramm durchgeführt. Generell legt ein biochemisches Rezidiv bei negativem Knochenszintigramm eine lokale Tumordprogression nahe und wird entsprechend lokal therapiert, während Patienten mit Knochenmetastasen systemisch behandelt werden.

Aufgrund der niedrigen Spezifität der Skelettszintigraphie ist es jedoch in den meisten Fällen notwendig, die Befunde durch andere Untersuchungsmodalitäten zu verifizieren. Bislang verwendete man hierzu die MRT, da sich viele Umstände, die ein falsch positives Knochenszintigramm verursachen, mit dieser Untersuchung, bedingt durch die detaillierte anatomische Information, abklären lassen.

Auch die Positronenemissionstomographie eignet sich dazu die Dignität suspekter Knochenläsionen zu überprüfen. Sie gibt Aufschluss über die metabolische und biologische Aktivität der Metastasen und ermöglicht darüber hinaus eine Verlaufsbeobachtung.

In einer Studie von Morris et al. war es möglich, mit der 18F-FDG PET zwischen aktiven und inaktiven Knochenmetastasen zu unterscheiden[51]. Nach Bestrahlung der Skelettmastasen, Chemo- oder Hormontherapie ist der Therapieerfolg an Verminderung der Größe und Anzahl der Tumorabsiedlungen in der PET darstellbar. Wohingegen die Metastasen in der SCT auch nach Reduktion des Tumorgewebes unverändert sichtbar bleiben, da sich im Skelettszintigramm alle Umbauvorgänge, und damit auch der Heilungsprozess, unspezifisch darstellen.

In unserem Kollektiv konnten wir in der 11C-Acetat PET bei 16 Patienten Skelettmastasen detektieren. Die Läsionen stellten sich, bis auf zwei Fälle, auch in parallel durchgeführten Skelettszintigraphien dar. Auch andere Arbeitsgruppen berichten von einer hohen Sensitivität der 11C-Acetat PET bei der Detektion von Knochenmetastasen; bei Kotzertke und Mitarbeiter fanden sich in ihrer 31 Patienten umfassenden Studie fünf für Knochenmetastasen typische Läsionen in der PET, die alle durch einen Knochenscan bestätigt wurden[40].

In der bereits zitierten Studie von Oyama et al. kamen sechs von sieben im SCT nachgewiesenen Skelettmastasen auch in der 11C-Acetat PET zur Darstellung. Im Vergleich dazu stellten sich in der 18F-FDG PET nur vier der sieben Läsionen dar[59].

## 5.5 Gütekriterien eines diagnostischen Tests

Bei zehn der 45 Patienten konnten wir in der PET lediglich die physiologische Verteilung des Tracers feststellen. Zum Zeitpunkt der PET hatten diese Patienten einen mittleren PSA-Wert von 1,4 ng/ml, wobei dieser bei sechs Patienten unter 1 ng/ml lag.

Bei sieben dieser zehn Patienten muss das Ergebnis der 11C-Acetat PET, trotz ebenfalls negativer Biopsie der Prostataloge in zwei Fällen, definitiv als falsch negativ bewertet werden; Das morpholo-

gische Korrelat des biochemischen Rezidivs konnte nicht aufgespürt werden. Dies entspricht einer Sensitivität von 83,3%.

Bei den verbleibenden drei Patienten mit negativem PET Befund und einem PSA-Wert von 0,62 bzw. 0,70 ng/ml nach Radiotherapie (Pat 6 und 10) und einem weiteren Patienten, bei dem nach RPE bei einem PSA-Wert von 0,17 ng/ml eine PET durchgeführt wurde sind weitere Untersuchungen im Verlauf abzuwarten, bevor sich beurteilen lässt, ob die PET Ergebnisse falsch negativ sind.

Die PSA-Abhängigkeit der Sensitivität der Untersuchung wird in der Abbildung 7 deutlich. Es errechnet sich für die Patientengruppe mit einem PSA  $\geq 5$  ng/ml eine hohe Sensitivität von 100%, für die Patienten mit einem PSA zwischen 1 und 5 ng/ml (n=11) liegt die Sensitivität bei 63,6%. In der Gruppe mit PSA kleiner 1 ng/ml reduziert sich die Sensitivität auf 57,1%.

Dies erscheint auf den ersten Blick gering, bei diesen niedrigen PSA-Werten haben aufgrund des geringen Tumorzellvolumens aber auch die konventionell-bildgebenden radiologischen Verfahren und die Biopsie eine geringe Sensitivität.

So konnte in einem Patientenkollektiv von Djavan und Mitarbeitern nur bei 10% der Patienten mit einem geringen PSA-Anstieg histologisch ein Lokalrezidiv, und in nur 5% der Fälle radiologisch oder histologisch Fernmetastasen nachgewiesen werden[13].

Kane et al. kommen zu ähnlichen Ergebnissen. In ihrem Patientenkollektiv lag die Wahrscheinlichkeit, bei Patienten mit einem biochemischen Rezidiv den Ort der Tumorprogression zu entdecken bei 9,4% für die Skelettszintigraphie und bei 14% für die Computertomographie in den ersten 3 Jahren mit biochemischer Tumoraktivität[32].

Insgesamt hatten zehn Patienten unseres Kollektives einen PSA  $\leq 1$  ng/ml, immerhin wurde bei vier dieser Patienten mit extrem niedrigem PSA-Wert in der PET eine Läsion entdeckt. Bei elf weiteren Patienten lag der PSA zwischen 1 bis 5 ng/ml, hier fand sich bei sieben Männern ein morphologisches Korrelat zum biochemischen Rezidiv.

Die Berechnung der Spezifität der <sup>11</sup>C-Acetat PET ist mit unserem Studiendesign nicht möglich. Hierzu wäre eine Untersuchung notwendig, die das Vorhandensein von Tumorzellen sicher bestätigt oder ausschließt, um so die Befunde der <sup>11</sup>C-Acetat PET als richtig oder falsch positiv/ negativ einordnen zu können. Durch die histologische Untersuchung der positiven PET Befunde kann aber zumindest ein Eindruck über die Zuverlässigkeit der <sup>11</sup>C-Acetat PET gegeben werden. Eine histologische Überprüfung der positiven PET Befunde wurde bei dem hier ausgewerteten Teilkollektiv nur bei acht Patienten durchgeführt. Die in der PET detektierte Läsionen wurden biopsiert und bestätigten sich bis auf eine Ausnahme (Pat 33). Hier erhärtete sich der Verdacht auf ein Lokalrezidiv im transrektalen Ultraschall durch die PET, trotzdem konnte in der Biopsie kein Tumor gefunden werden. Aufgrund des PSA-Wertes von 1,7 ng/ml ist das Vorliegen eines Lokalrezidivs jedoch hochwahrscheinlich.

Im weiteren Verlauf der Studie am AKH Wien wurde verstärkt darauf geachtet in der PET detektierte Läsionen auch histologisch zu verifizieren. In der von Wachter et al. publizierten, oben bereits zitier-

ten Arbeit, wurde die histologische Überprüfung der PET Läsionen in 17 Fällen vorgenommen. Bei allen sechs überprüften, in der PET als tumorös infiltriert beurteilten Lymphknoten, bestätigte sich dieser Befund in der Histologie, auch eine Weichteilmetastase in der Lunge wurde bioptisch bestätigt. Viermal bestätigte sich der Verdacht auf ein Lokalrezidiv durch eine positive Biopsie, in einem Fall stellte sich ein in der Biopsie identifiziertes Lokalrezidiv nicht in der PET dar. Bei drei Patienten mit negativer PET wurde auch in der Biopsie kein Lokalrezidiv detektiert. Bei einem weiteren Patienten konnte ein in der PET detektiertes Lokalrezidiv nicht bioptisch bestätigt werden. In einem Fall bestätigte sich eine suspektae Traceranreicherung in der Thyroidea in der Biopsie nicht.

Insgesamt waren die Ergebnisse der <sup>11</sup>C-Acetat PET und der histologischen Untersuchung in 14 von 17 Fällen kongruent. Damit ist die <sup>11</sup>C-Acetat PET unter dem Vorbehalt, eine Aussage über die Spezifität nur eingeschränkt treffen zu können, eine zuverlässige Untersuchungsmethode in der morphologischen Abklärung des biochemischen Prostatakarzinomrezidivs.

## 5.6 Limitationen

Entsprechend der Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen waren kleine bis mikroskopische Läsionen auch in unserem Patientenkollektiv mit der <sup>11</sup>C-Acetat PET schwer darstellbar[40,59].

Dies ist zum einen durch die begrenzte Auflösung der derzeitigen PET-Kameras begründet, welche momentan bei noch ungefähr 5-8 mm liegt. Zum anderen werden Traceranreicherungen möglicherweise durch die Änderung des Signal-to-noise-Verhältnisses verschleiert, die den Kontrast zwischen pathologischen Anreicherungen des Tracers zur physiologischen radiologischen Aktivität des umliegenden Gewebes verstärken soll.

Auch ist in einigen Fällen die anatomische Einordnung einer pathologischen Tracerakkumulation, bzw. deren Abgrenzung zu physiologischen Anreicherungen von <sup>11</sup>C-Acetat im Darm sowie in der Harnblase schwierig.

Insbesondere zu Beginn der Studie gab es mit dieser Abgrenzung Probleme, da wir die PET zunächst bei entleerter Blase durchgeführt haben. Eine gut gefüllte Blase verhindert jedoch nicht nur das "Herabrutschen" von Darmschlingen ins kleine Becken, wodurch fokale Traceranreicherungen im Dünndarm mit pathologischen Lymphknoten verwechselt werden könnten, es erleichtert auch die Unterscheidung zwischen Traceransammlung in der Blase und pathologischer Anreicherung in der Prostata.

Übereinstimmend mit Berichten anderer Arbeitsgruppen fand sich auch bei uns in seltenen Fällen radiologische Aktivität in der Blase. Die Ursache für die gelegentliche Elimination von <sup>11</sup>C-Acetat über die Nieren ist bisher nicht bekannt, möglicherweise ist bei einigen Patienten die tubuläre Rückresorption vermindert.

Kato et al. berichten von einem verzögerten Aktivitätsanstieg in der Blase, sodass die Beurteilung des kleinen Beckens selbst bei gelegentlicher Anreicherung von <sup>11</sup>C-Acetat in den ableitenden Harnwegen, in einem Zeitfenster von 5-10 Minuten unbeeinträchtigt bleibt[33].

In unserer Studie war durch die Fusion der PET Bilder mit CT/ MRT deren Beurteilung auch bei radioaktiver Aktivität in der Blase uneingeschränkt möglich.

Die wesentliche Limitation unserer Untersuchung besteht in der fehlenden histologischen Verifikation der PET Befunde bei der überwiegenden Anzahl der Patienten. Die histologische Überprüfung einer größeren Anzahl von PET Befunden wäre wünschenswert; unsere Patienten wurden aber in den meisten Fällen bestrahlt, so dass die Biopsie der betreffenden Strukturen eine invasive Mehrbelastung bedeutet hätte und für uns damit nicht gerechtfertigt war. Eine Möglichkeit für ein zukünftiges Studiendesign bestünde in der histologischen Untersuchung jeder, in der PET detektierten Läsion. Dieses würde jedoch zum einen eine Mehrbelastung der Patienten bedeuten und erhebliche Kosten verursachen.

Weiterhin ist die Sensitivität der histologischen Untersuchung ebenfalls eingeschränkt und taugt daher nicht als Referenzuntersuchung, um das Vorhandensein von Tumorzellen sicher auszuschließen. Nach einer Übersichtsarbeit zu diesem Thema aus den USA, in der Lymphknotengefrierschnitte von 110 Patienten reevaluiert wurden, beträgt die Sensitivität der histologischen Untersuchung im Aufspüren von kleineren Läsionen ungefähr 67 Prozent[11]. Zu diesem Zeitpunkt ist keine der etablierten Untersuchungsmethoden einschliesslich der histologischen Untersuchung sensitiv genug, um Mikrometastasen des PCA in Stadien zuverlässig aufzuspüren, in denen noch eine kurative strahlentherapeutische Behandlung möglich ist.

Eine weitere Limitation unserer Studie ist die Anzahl der teilnehmenden Patienten. Für eine abschliessende statistische Beurteilung der Wertigkeit der 11C-Acetat PET mit Image Fusion in der Diagnostik des PCA Rezidivs ist eine größere Anzahl von Patienten notwendig.

Auch fehlen die Ergebnisse des Einsatzes 11C-Acetat PET bei einer gesunden Vergleichsgruppe. Dieses stellt ein inhärentes Problem radiologischer und nuklearmedizinischer Studien dar. Bei Patienten ohne Anzeichen für einen Tumor eine PET durchzuführen wäre zwar aus wissenschaftlichen Gründen von Interesse, würde diese jedoch einer nicht gerechtfertigten Strahlendosis aussetzen.

## **5.7 Einfluss der antihormonellen Therapie auf die 11C-Acetat PET**

Von der Behandlung des PCA ist bekannt, dass die Androgendeprivation einen erheblichen Einfluss auf den Zellstoffwechsel bis hin zur Apoptose hat. Diese Tatsache findet in den Ergebnissen verschiedener Studien, die bei der 18F-FDG PET eine Verminderung der Traceranreicherung in PCA-Zellen unter Androgenentzug feststellten, eine Bestätigung[25,65,76].

Der Einfluss der therapeutischen Hormonablation auf die 11C-Acetat PET wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Weckesser et al. legen z.B. aufgrund ihrer Untersuchungen eine Beeinflussung des 11C-Acetat Metabolismus im Sinne einer Reduktion des Lipidstoffwechsels und damit der 11C-Acetatakkumulation in den PCA-Zellen durch die antihormonelle Therapie nahe[98]. Allerdings basieren ihre Annahmen auf einer sehr kleinen Patientengruppe. Bei fünf Männern mit metastasiertem PCA war bei drei Patienten ohne Androgendeprivation die Darstellung der Metastasen mit 11C-Acetat



möglich, bei den beiden übrigen Patienten, die GnRH-Analoga erhielten, waren die PET Befunde falsch negativ. Zudem ist der kausale Zusammenhang zwischen negativer PET und HT in der Studie von Weckesser et al. in keiner Weise belegt.

In unserem Kollektiv haben 60% der Patienten eine antihormonelle Therapie erhalten. Beginn und Ende der Hormondeprivation sowie Dosierung der Medikamente oder Art und Weise der Therapie sind in unserem Fall nicht ausreichend dokumentiert, um eine definitive Aussage über den Zusammenhang zwischen Hormonablation und 11C-Acetat-Anreicherung, bzw. die Störung derselben, treffen zu können.

Aufgrund der zahlreichen positiven PET Befunde trotz antihormoneller Therapie (n= 23) ist von einer negativen Beeinflussung der 11C-Acetat Anreicherung in den PCA-Zellen aber eher nicht auszugehen. Diese Annahme wird von einer experimentellen Studie des Japaners Oyama und Mitarbeitern gestützt, in der sie gesunden männlichen Ratten, sowie Mäusen mit PCA, Östrogen- und Testosteronderivate injizierten. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass eine Testosterondeprivation zwar den Glucose-, nicht aber den Acetatstoffwechsel der Prostatakarzinomzellen reduziert[60]. Somit vermindere die therapeutische Hormonablation die FDG-Anreicherung in der PET, die Befunde der 11C-Acetat PET blieben unbeeinflusst.

## **5.8 Bedeutung der Bildfusion von 11C-Acetat PET und CT/MRT**

Unsere Studie demonstriert die Notwendigkeit, exakte anatomische Informationen aus der konventionellen Bildgebung mit funktionellen Informationen über die metabolische Aktivität des Gewebes zu kombinieren. Bei 15 von 45 Patienten (33,3 %) oder bei 24 von 54 Läsionen (44,4%), davon 13 in der Prostataloge/ periprostatistischen Region, sieben Skelettmetastasen und vier nicht regionale, maligne Lymphknoten, war die alleinige Beurteilung der PET Befunde nicht eindeutig möglich. Erst durch die Ergänzung zusätzlicher anatomischer Information durch die Image Fusion mit CT oder MRT konnten die Befunde bestätigt oder reklassifiziert werden.

Im Juni 2006 veröffentlichten Wachter et al. eine Arbeit, in der zum Teil Patienten aus dem in dieser Dissertation ausgewerteten Teilkollektiv der Studie am AKH Wien, und weitere im Verlauf untersuchte Patienten, ausgewertet wurden. Die bisherigen positiven Erfahrungen zum Einsatz der 11C-Acetat PET in der PCA-Rezidivdiagnostik bestätigten sich auch in der Untersuchung von Wachter und Mitarbeitern. Insbesondere wurde deutlich, dass durch die softwaregestützte Fusion der PET mit CT oder MRT die Genauigkeit und Aussagekraft der Untersuchung erheblich steigt. Insgesamt untersuchten Wachter und Mitarbeiter 50 Patienten mit biochemischem Rezidiv; bei alleiniger Auswertung der 11C-Acetat PET konnte bei fünf Patienten (10 %) nur die physiologische Traceranreicherung festgestellt werden, bei 13 Patienten (26 %) waren die PET Befunde uneindeutig und bei 32 Patienten (64 %) pathologisch.

Durch die Image Fusion konnten fünf der 14 uneindeutigen, von den insgesamt 51 Läsionen (10 %) als definitiv benigne und neun (18 %) als pathologisch eingestuft werden. Die Bildfusion ermöglichte

die präzise anatomische Lokalisation von 37 der 51 Läsionen (73%)[95]. Wachter et al. bestätigen den hohen Stellenwert der Bildfusion von 11C-Acetat PET und CT/MRT. Sie heben in ihrer Studie aber die Patienten, bei denen sich die PET Befunde durch die Auswertung der Fusionsbilder änderten, getrennt hervor. Daher sind die Zahlen mit dem hier ausgewerteten Kollektiv nicht direkt vergleichbar. Auch Schöder et al. untersuchten den zusätzlichen Informationsgewinn durch Integration anatomischer Daten in die PET. In ihrer Studie verglichen zwei erfahrene Nuklearmediziner attenuationskorrigierte 18F-FDG PET Bilder mit PET/CT Aufnahmen eines kombinierten PET/CT Scanner. Nach Schöder et al. reduzierte sich die Anzahl von PET Befunden mit nicht eindeutig einzuordnenden Läsionen durch die kombinierten Aufnahmen signifikant[79].

## **5.9 Einfluss auf das Patienten-Management**

Bei sieben Patienten des im Rahmen dieser Dissertation ausgewerteten Teilkollektivs wurden die Bestrahlungsfelder für die externe Radiotherapie aufgrund der Kenntnis der exakten Lokalisation der maligne infiltrierte Lymphknoten und dem Ausschluss von Fernmetastasen durch die 11C-Acetat PET modifiziert. Bei zwei der sieben Patienten (41 und 42; grün unterlegt) wurden diese malignen Lymphknoten in einem CT, welches zur Bestrahlungsplanung routinemäßig durchgeführt wird, nicht aufgespürt.

Bei einem Patienten konnte ein suspekter Befund in der Skelettszintigraphie durch die 11C-Acetat PET als definitiv maligne eingestuft werden. Bei drei weiteren Patienten stellten sich in der PET maligne infiltrierte Lymphknoten außerhalb des kleinen Beckens dar, die sich in keiner anderen radiologischen Bildgebung markierten (13,18,28; rot unterlegt).

Alle vier Patienten erhielten statt einer belastenden und kostspieligen lokalen Radiotherapie, von der sich wegen der bereits systemischen Tumormanifestation nicht profitiert hätten, eine individuell ausgerichtete Kombinationsbehandlung aus systemischer Hormontherapie und strahlentherapeutischer Behandlung der einzelnen durch die PET aufgespürten Tumormanifestationen.

Insgesamt verbesserten die Ergebnisse der 11C-Acetat PET und Fusion mit CT/MRT die diagnostische Qualität bei 33,3% der Patienten, bzw. 44,4% der Läsionen; das weitere Vorgehen wurde bei elf von 45 Patienten (24,4%) beeinflusst.

In einer Untersuchung von Bar-Shalom et al. verbesserte der Einsatz eines kombinierten PET/CT Scanners die Qualität der Diagnose bei 49% der Patienten und beeinflusste das weitere Vorgehen in 19% der Krebspatienten[110].

## 6 Zusammenfassung

Jedes Jahr erleiden 3000-10000 Männer in Deutschland ein biochemisches Prostatakarzinomrezidiv. Derzeit ist es im Frühstadium der Rezidiverkrankung, bei gering erhöhten PSA-Werten, nicht möglich zuverlässig zwischen lokaler und systemischer Tumorprogression zu unterscheiden. Lokalrezidive können häufig strahlentherapeutisch kurativ behandelt werden. Der Erfolg der Radiotherapie lokaler Tumorrezidive hängt vor allem von dem frühzeitigem Einsatz ab. Patienten mit PSA-Werten kleiner 2,5 ng/ml profitieren besonders. Daher werden derzeit Patienten ohne gesicherte Diagnose aufgrund prognostischer Parameter entweder mit kurativer Intention lokal radiotherapiert oder z.B. bei schnell ansteigendem PSA-Wert, in der Annahme einer schon stattgehabten Metastasierung, der palliativen therapeutischen Hormonablation zugeführt. Da die Gefahr besteht, Patienten mit einer lokalen Therapie unnötig zu strapazieren sowie Patienten mit lokalen Tumoren fälschlicherweise von einer potentiell kurativen Therapie auszuschließen, gibt es in allen Bereichen der Diagnostik Bestrebungen, die Mängel in der Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms auszugleichen.

Mit dem Ziel, den klinischen Wert der <sup>11</sup>C-Acetat PET in der Rezidivdiagnostik des PCA sowie den zusätzlichen Benefit der Bildfusion der PET mit CT/MRT festzustellen, wurde am AKH Wien eine prospektive Studie mit 45 Prostatakarzinompatienten mit biochemischem Rezidiv nach Primärtherapie durchgeführt. Alle Patienten erhielten eine Ganzkörper-Positronenemissionstomographie mit dem Tracer <sup>11</sup>C-Acetat und zusätzliche Untersuchungen (CT/ MRT/ Skelettszintigraphie). Zur exakten anatomischen Lokalisation pathologischer Traceranreicherungen wurde eine Bildfusion der PET mit CT und MRT durchgeführt. Ausgewertet wurde für diese Arbeit ein Teilkollektiv von 45 konsekutiven Patienten.

Die <sup>11</sup>C-Acetat PET detektierte 54 Läsionen: 20 Lokalrezidive, sieben regionale Lymphknoten, 11 nicht regionale Lymphknoten, sowie 16 Skelettmetastasen. Bei elf Patienten (24,4%) änderten die PET Ergebnisse die Auswahl bzw. die Durchführung der Therapie: Bei sieben Patienten konnten regionale Lymphknoten gezielt in das Bestrahlungsfeld eingeschlossen werden (bei zwei der sieben Patienten wurden diese malignen Lymphknoten in der Computertomographie nicht aufgespürt). Vier Patienten wurden aufgrund ausgedehnter systemischer Läsionen in der PET palliativ therapiert.

In unserem Kollektiv haben 60% der Patienten eine antihormonelle Therapie erhalten. Aufgrund der zahlreichen positiven PET Befunde trotz Hormonablation (n= 23) ist von einer negativen Beeinflussung der <sup>11</sup>C-Acetat Anreicherung in den PCA-Zellen eher nicht auszugehen.

Bei acht Patienten wurden die <sup>11</sup>C-Acetat PET Ergebnisse histologisch bestätigt. Hierin besteht die wesentliche Limitation unsere Studie: Die Verifikation der pathologischen Befunde durch eine größere Anzahl histologischer Überprüfungen wäre wünschenswert.

Eine weitere zuverlässige aber invasive Methode zur Beurteilung des Lymphknotenstatus, zumindest im kleinen Becken, scheint die Lymphszintigraphie mit intraoperativer Gamma-Sonden-Messung zu sein. Wawroschek et al erzielten hier beeindruckende Ergebnisse. Unter anderem zeigte sich, dass

Lymphknotenmetastasen sich häufig auf die Sentinel-Lymphknoten beschränken, diese aber bei 36% der Patienten außerhalb der Standardvariante der pelvinen Lymphadenektomie lokalisiert sind. Mit einer hohen Sensitivität von 85- 90,5% ist auch die MRT mit dem lymphotropen, superparamagnetischen Kontrastmittel Ferumoxtran-10 eine interessante Methode zur Beurteilung der Lymphknotendignität auch ausserhalb des kleinen Beckens. Allerdings ist sie für PCA-Gewebe unspezifisch. Ferner kann keine Aussage über ein Lokalrezidiv des Primärtumors oder Metastasen in Knochen oder Bindegewebe gemacht werden. Der Positronenstrahler 18F-FDG erzielt in der PCA-Diagnostik keine befriedigenden Ergebnisse.

Unsere Studie demonstriert die Notwendigkeit, exakte anatomische Informationen aus der konventionellen Bildgebung mit funktionellen Informationen über die metabolische Aktivität des Gewebes zu kombinieren. Bei 24 von 54 Läsionen (44,4%) waren die 11C-Acetat PET Befunde nicht eindeutig. Erst die Ergänzung zusätzlicher anatomischer Information durch die Bildfusion mit CT oder MRT ermöglichte die Unterscheidung zwischen physiologischer und tumorbedingter maligner Anreicherung von 11C-Acetat.

Die Sensitivität der 11C-Acetat PET beträgt für 42 der 45 aufgeführten Patienten mit biochemischem PSA-Rezidiv 83,3%. Sie ist abhängig vom PSA-Wert. Bei PSA-Werten  $<1\text{ng/ml}$ ,  $<5\text{ ng/ml}$  und  $>5\text{ng/ml}$  steigt die Sensitivität von 57,1% auf 63,6%, auf 100%.

Nach unserer Erfahrung ist der kombinierte Einsatz der PET und Bildfusion mit CT/MRT in der morphologischen Abklärung des biochemischen Rezidivs des Prostatakarzinoms sehr hilfreich. Die Methode, die Ursache der PSA-Erhöhung bei Prostatakarzinompatienten nach Primärtherapie durch die Durchführung der 11C-Acetat PET und retrospektive Fusion dieser Aufnahmen mit CT/MRT aufzuspüren, erscheint im klinischen Alltag sinnvoll und durchführbar. Bei 24% der untersuchten Patienten konnte die Therapie durch die Ergebnisse der PET mit Bildfusion optimiert werden. Insbesondere ermöglichte es uns die gezielte Radiotherapie von Lymphknotenmetastasen bei solitären befallenen Lymphknoten in kurativer Intention. Bei in der PET detektierten multiplen systemischen Tumorabsiedlungen erfolgte eine individuell gestaltete Kombination von Radiotherapie und anti-hormoneller Therapie. Resultate weiterer Studien sind abzuwarten.

## Literaturverzeichnis

1. Albrecht S, Buchegger F, Soloviev D, Zaidi H, Veas H, Khan HG, Keller A, Bischof Delaloye A, Ratib O, Miralbell R : <sup>11</sup>C-Acetate PET in the early evaluation of prostate cancer recurrence. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; Jul 11
2. Aznai Y, Piccoli CW, Outwater EK, Stanford W, Bluemke DA, Nurenberg P, Saini S, Maravilla KR, Feldman DE, Schmiedl UP, Brunberg JA, Francis IR, Harms SE, Som PM, Tempany CM: Evaluation of neck and body metastases to nodes with ferumoxtran-10 enhanced MR-Imaging: phase III safety and efficacy study. *Radiology* 2003; 228: 777-788
3. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE: Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol.* 2003 Mar; 169(3): 849-54
4. Bermejo CE, Coursey J, Basler J, Austenfeld M, Thompson I: Histologic confirmation of lesions identified by Prostatecint scan following definitive treatment. *Urol Oncol* 2003 Sep-Oct; 21(5): 349-52
5. Chawla AK, Thakral HK, Zietman AL, Shipley WU: Salvage radiotherapy after radical prostatectomy for prostate adenocarcinoma: analysis of efficacy and prognostic factors. *Urology* 2002 May; 59 (5): 726-731
6. Cheng LL, Wu C, Smith MR, Gonzalez RG: Nondestructive Quantitation of spermine in human prostate tissue samples using HRMAS <sup>1</sup>H NMR spectroscopy at 9.4 T. *FEBS Lett* 2001; 494: 112-116
7. Cher ML, Bianco FR Jr, Lam JS: Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. *J Urol* 1998; 160: 1387-1391
8. Coakley FV, Teh HS, Qayyum A, Swanson MG, Lu Y, Roach M 3rd, Pickett B, Shinohara K, Vigneron DB, Kurhanewicz J: Endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging for locally recurrent prostate cancer after external beam radiation therapy: preliminary experience. *Radiology.* 2004 Nov; 233(2): 441-8. Epub 2004 Sep 16.
9. Coetzee LJ, Hars V, Paulson DF: Postoperative prostate antigen as prognostic indicator in patients with margin- positive prostate cancer, undergoing adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy. *Urology* 1998; 158: 1436-1440
10. Costello LC, Franklin RB: Citrate metabolism of normal and malignant prostate epithelial cells. *Urology* 1997; 50: 3-12
11. Davis GL: Sensitivity of frozen section examination of pelvic lymph nodes for metastatic prostate carcinoma. *Cancer* 1995; 76: 66-668
12. De Jong IJ, Pruijm J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJA: Visualization of Prostate Cancer with <sup>11</sup>-Choline Positron Emission Tomography. *Eur Urol* 2000; 42: 18-23

13. Djavan B: PSA-Verlauf nach radikaler Prostatektomie. Onko-logisch, österreichische Krebsgesellschaft (1999)
14. Effert PJ, Bares R, Handt S, Wolff JM, Bull U, Jakse G: Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with 18 fluorine-labeled deoxyglucose. *J Urol* 1996; 155: 994-998
15. Elgamal AA, Troychak MJ, Murphy GP.: Prostascint may enhance identification of prostate cancer recurrences after prostatectomy, radiation or hormon therapy: Analysis of 136 Scans of 100 patients. *Prostate* 1998; 37: 261-269
16. Forman JD, Meetze K, Pontes E: Therapeutic irradiation for patients with an elevated post-prostatectomy prostate specific antigen level. *J Urol* 1998;158: 1436-1440
17. Foster LS, Jajodia P, Fournier G Jr, Shinohara K, Carroll P, Narayan P: The value of prostate specific antigen and transrectal ultrasound guided biopsy in detecting prostatic fossa recurrences following radical prostatectomy. *J Urol* 1993; 149: 1024-1028
18. Gansuwnidt U, Paulsen F, Corvin S, Eichhorn K: Intensity modulated radiotherapy for high risk prostate cancer based on sentinel lymph node SPECT imaging for target volume definition. *BMC Cancer* 2005; 28 (5): 91
19. Garnick MB, Fair WR: Combating prostate cancer. *Sci Am* 1998; 279: 44-53
20. Hara T : 18F-Fluorocholine a new oncologic PET tracer. *J Nucl Med* 2000 ; 42: 1815-1817
21. Hara T, Kosaka N, Kishi H : PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. *J Nucl Med* 1998; 39: 990-95
22. Hara T, Kosaka N, Kishi H: Development of 18 F Fluoroethylcholine for cancer imaging with PET: synthesis, biochemistry and prostate cancer imaging. *J Nucl Med* 2002; 43: 187-99
23. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, van de Kaa CH, de la Rosette J, Weissleder R.: Noninvasive detection of clinically occult lymphnode metastasis in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 2491-99
24. Harisinghani MG, Deserno W, Hahn PF, Barentsz J, de la Rosette J, Saini S, Marten K, Weissleder R: MR lymphangiography for detection of minimal nodal disease in patients with prostate cancer: does postcontrast imaging alone suffice for accurate characterization? *Radiology* 2002; 252: 350
25. Hautzel H, Müller-Mattheis V, Herzog H, Roden W, Coenen HH, Ackermann R, Müller-Gärtner HW, Krause BJ: Die 11C-Acetat-Positronenemissionstomographie beim Prostatakarzinom. *Urologe A* 2002; 41: 569-76
26. Heerschap A, Jager GJ, van der Graaf M, Barentsz JO, de la Rosette A, Oosterhof GO, Ruijter ET, Ruijs SH: In vivo proton MR spectroscopy reveals altered metabolite content in malignant prostate tissue. *Anitcancer Res* 1997 May-Jun; 17 (3A): 1455-60
27. Höcht S, Wiegel T, Schostak M, Hinkelbein W: Adjuvant and Salvage Radiotherapy after radical prostatectomy. *Onkologie* 2002; 25: 201-206

28. Hofer C, Laubenbacher C, Block T, Breul J, Hartung R, Schwaiger M: Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography useless for the detection of local recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol* 1999; 36 (1): 31-35
29. Hricak H, White S, Vigneron D, Kurhanewicz J, Kosco A, Levin D, Weiss J, Narayan P, Carroll PR: Carcinoma of the prostate gland: MR Imaging with pelvic phased array coil versus integrated endorectal- pelvic- phased- array- coils. *Radiology* 1994; 193: 703-709
30. Hudgins PA, Aznai Y, Morris MR, Lucas MA: Ferumoxtran- 10, a superparamagnetic iron oxide as a magnetic resonance enhancement agent for imaging lymph nodes : a phase II dose study. *AJNR*. 2002; 23: 649-656
31. Kahn D, Williams RD, Manyak M, Haseman MK, Seldin DW, Libertino JA, Maguire RT: 111 Indium-capromab pendetide in the evaluation of patients with residual or recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. The Proscint study Group. *J Urol* 1998; 159: 2041-2046
32. Kane CJ, Amling CL, Jonstone PA: Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology* 2003; 61: 607-611
33. 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 hyperplasia: comparison with prostate cancer. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: 1492-95
34. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT: A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 766–771.
35. Kattan MW, Potters L, Blasko JC, Beyer DC, Fearn P, Cavanagh W, Leibel S, Scardino PT: Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer. *Urology* 2001; 58: 393–399.
36. Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT: Postoperative nomogram for disease recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1499–1507.
37. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Cho D, Scardino PT, Fuks Z, Leibel SA: Pretreatment nomogram that predicts 5-year probability of metastasis following three-dimensional conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4568–4571.
38. Khor LY, Desilvio M, Li R, McDonnell TJ, Hammond ME, Sause WT, Pilepich MV, Okunieff P, Sandler HM, Pollack A: Bcl-2 and bax expression and prostate cancer outcome in men treated with radiotherapy in Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Sep 1; 66(1): 25-30.
39. Kotzerke J, Volkmer BG, Glatting G, van den Hoff J, Gschwend JE, Messer P, Reske SN, Neumaier B: Intraindividuell comparison of 11C-Acetate and 11C choline PET for detection of metastases of prostate cancer. *Nuklearmedizin* 2003; 42: 25-30

40. Kotzerke J, Volkmer BG, Neumaier B, Gschwend JE, Hautmann RE, Reske SN: Carbon-11-acetate positron emission tomography can detect local recurrence of prostate cancer. *Eur J Med* 2002; 29: 1380-84
41. Kotzertke J, Prang J, Neumaier B, Volkmer B, Guhlmann A, Kleinschmidt K, Hautmann R, Reske SN: Experience with carbon-11 choline positron emission tomography in prostate carcinoma. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1415-19
42. Kramer S, Gorich J, Gottfried HW, Riska P, Aschoff AJ, Rilinger N, Brambs HJ, Sokiranski R: Sensitivity of computed tomography in detecting local recurrence of prostatic carcinoma following radical prostatectomy. *Br J Radiol* 1997; 70: 995-999
43. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H, Narayan P, Carroll P, Nelson SJ: Three dimensional 1-H MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high spatial resolution (0,24-0,7cm<sup>3</sup>). *Radiology* 1996; 198: 795-805
44. Langen KJ, Börner AR, Müller-Mattheis V, Hamacher K, Herzog H, Ackermann R, Coenen HH: Uptake of cis-4-18-F-fluoro-L-proline in urologic tumors. *J Nucl Med* 2001 ; 42: 752-54
45. Lightner DJ, Lange PH, Reddy PK, Moore L: Prostate specific antigen and local recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 1990; 144: 921-926
46. Link P, Freiha FS, Stamey TA: Adjuvant radiation therapy in patients with detectable prostate specific antigen following radical prostatectomy. *J Urol* 1991; 145: 532-534
47. Liu H, Moy P, Kim S, Xia Y, Rajasekaran A, Navarro V, Knudsen B, Bander NH: Monoclonal antibodies to the extracellular domain of prostate-specific membrane antigen also react with tumor vascular endothelium. *Cancer Res* 1997; 57: 3629-3634
48. Liu JJ, Zafar MB, Lai YH, Segall GM, Terris MK: Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in diagnosis and staging of clinically organ-confined prostate cancer. *Urology* 2001; 57: 108-11
49. Lorang TH: Organization and visualization of medical images in radiotherapy. Vienna, Austria, Technische Universität Wien 2001; 595,189 II Diss, 2001
50. Mackey TJ, Borkowski A, Amin P, Jacobs SC, Kyprianou N: Bcl-2/bax ratio as a predictive marker for therapeutic response to radiotherapy in patients with prostate cancer. *Urology*. 1998 Dec;52(6):1085-90.
51. Morris MM, Dalow KC, Zietman AL: Adjuvant and salvage irradiation following radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 731-736
52. Nicolas V, Beese M, Keulers A, Bressel M, Kastendieck H, Huland H: MR tomography in prostatic carcinoma: comparison of conventional and endorectal MRT. *Rofo* 1994 Oct; 161(4): 319-26.
53. Nicolas V: Stellenwert der Magnetresonanztomographie: Aus: Prostatakarzinom Urologische und Strahlentherapeutische Aspekte, Springer (1999).



54. Norris AM, Woodruff RD, D'Agostino RB Jr, Clodfelter JE, Scarpinato KD: Elevated levels of the mismatch repair protein PMS2 are associated with prostate cancer: Prostate. 2006 Oct ;16: 1767-1771
55. Nunez R, Macapinlac HA, Yeung HW, Akhurst T, Cai S, Osman I, Gonen M, Riedel E, Scher HI, Larson SM: Combined 18F-FDG and 11C methionine PET scans in patients with newly progressive metastatic prostate cancer. J Nucl Med 2002 ; 43: 46-55
56. Ohmori H, Fujii K, Sasahira T, Ukai R, Ikeda M, Kobayashi K, Maruyama A, Kuniyasu H: Determinants for prediction of malignant potential by metalloproteinase:E-cadherin ratio in prostate core needle biopsy.Pathobiology. 2006; 73(2): 98-104.
57. Oyama N, Akino H, Suzuki Y, Kanamaru H, Ishida H, Tanase K, Sadato N, Yonekura Y and Okada K : FDG PET for evaluation of the change of glucose metabolism in prostate cancer after androgen ablation.Nucl Med Commun 2001; 22: 923-29
58. Oyama N, Akino H, Suzuki Y, Kanamaru H, Sadato N, Yonekura Y, Okada K: The increased accumulation of 18-fluorodeoxyglucose in untreated prostate cancer. Jpn J Clin Oncol 1999; 29; 623-629
59. Oyama N, Hironobu A, Kanamaru H, Suzuki Y, Muramoto S, Yonekura Y, Sadato N, Yamamoto K, Okada K: 11C-Acetate PET Imaging prostate cancer. J Nucl Med 2002; 43: 181-86
60. Oyama N, Kim J, Jones LA: MicroPET assessment of androgenic control of glucose and acetate uptake in the rat and a prostate cancer tumor model. Nucl Med Biol 2002; 29 (8) Nov: 783-90
61. Oyama N, Miller TR, Dehdashti F, Siegel BA, Fischer KC, Michalski JM, Kibel AS, Andriole GL, Picus J, Welch MJ: 11C-Acetate PET imaging of prostate cancer: Detektion of recurrent disease at PSA relapse. J Nucl Med 2003; 44 (4): 549
62. Parra O, Wolf RM, Huben RP: The use of transrectal ultrasound in the detection and evaluation of local pelvic recurrences after a radical urological pelvic operation. J Urol; 144: 707-709
63. Patel A, Dorey F, Franklin J: Recurrence patterns after radical retropubic prostatectomy: Clinical usefulness of prostate specific antigen doubling time and log slope prostate specific antigen. J Urol 1997; 158: 1441-1445
64. Perez CA, Michalski J, Brown KC, Lockett MA: Non-randomized evaluation of pelvic lymph node irradiation in localized carcinoma of the prostate. Int J Rad Oncol Bio Phys; 36: 573-584
65. Picchio M, Messa C, Landoni G, Gianolli L, Sironi S, Brioschi M, Matarrese M, Matei DV, De Cobelli F, Del Maschio A, Rocco F, Rigatti P, Fazio F : Value of 11C Choline PET for re-staging prostate cancer: a comparison with 18 FDG PET. J Urol 2003; 169(4): 1337-1340
66. Podo F: Tumor phospholipid metabolism. NMR Biomed 1999; 12: 413-439
67. Ponsky LE, Cherullo EE, Starkey R, Nelson D, Neumann D, Zippe CD: Indium-111 capromab pentetide.Prostate Cancer Prostatic Dis. 2002; 5(2):132-5.
68. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA 1999; 281:1591-1597.

69. Ray ME, Mehra R, Sandler HM, Daignault S, Shah RB: E-cadherin protein expression predicts prostate cancer salvage radiotherapy outcomes. *J Urol* 2006 Oct; 176(4 Pt 1): 1409-14; discussion 1414.
70. Reske SN, Blumstein NM, Glatting G: PET und PET/CT in der Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms. *Urologe* 2006; 45: 1240-1250
71. Ritter MA, Allen GW, Howard AR, Jarrard DF: Management of prostate cancer recurrences after radiation therapy-brachytherapy as a salvage option: *Cancer* 2007; Aug 8
72. Robert Koch Institut;  
[http://www.rki.de/cln\\_006/nn\\_226994/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Datenbankabfragen/Trends/trends\\_\\_node.html\\_\\_nnn=true](http://www.rki.de/cln_006/nn_226994/DE/Content/GBE/DachdokKrebs/Datenbankabfragen/Trends/trends__node.html__nnn=true)
73. Roberts T, Roach 3<sup>rd</sup>: The evolving role of pelvic raditation therapy. *Semin Radiat Oncol* 2003; 13 (2): 109-120
74. Rosenthal SA, Haseman MK, Polascik TJ: Utility of capromab pendetide (ProstaScint) imaging in the management of prostate cancer. *Tech Urol.* 2001 Mar; 7(1): 27-37.
75. Sandblom G, Sörensen J, Lundin N, Häggman M: PET with 11C-Acetate for tumor detection and localization in patients with PSA- relapse after radical prostatectomy. *Urol* 2006; 67(5): 996-1000
76. Sanz G, Robles GE, Gimenez M: Positron emission therapy with 18 fluorine labeled deoxyglucose: utility in localized and advanced prostate cancer. *BJU Int* 1999 ; 84: 1028-31
77. Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, Yu KK, Sokolow DL, Huang LR, Zaloudek CJ, Nelson SJ, Carroll PR, Kurhanewicz J: Prostate Cancer: Localization with three- dimensional MR spectroscopic imaging- clinicopathologic study. *Radiology* 1999; 213: 473-480
78. Scherr DS, Vaughan ED Jr, Wei J, Chung M, Felsen D, Allbright R, Knudsen BS: BCL-2 and p53 expression in clinically localized prostate cancer predicts response to external beam radiotherapy. *J Urol* 1999 Jul; 162(1): 12-6; discussion 16-7.
79. Schoder H, Herrman K, Gonen M, Hricak H, Eberhard S, Scardino P, Scher HI, Larson SM: 18 FDG PET for the detection of disease in patients with prostatic antigen relapse after radical prostatectomy. *Clin Can Res* 2005; Jul 1; 11(13): 4761-4769
80. Schultheiss TE, Lee WR, Hunt MA: Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 1997; 37: 3-11
81. Scott DL, Halkar RK, Fischer A: False positive 111 Indium capromab pendetide scan due to benign myelolipoma. *J Urol* 2001; 165: 910-911
82. Sella T, Schwartz LH, Swindle PW, Onyebuchi CN, Scardino PT, Scher HI, Hricak: Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR- Imaging. *Radiology* 2004; 231: 379-385
83. Seltzer MA, Barbaric Z, Belldegrun A, Naitoh J, Dorey F, Phelps ME, Gambhir SS, Hoh CK: Comparison helical computerized tomography, positron emission tomography and monoclonal

- antibody scans for evaluation of lymph node metastases in patients with prostate specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer. *J Urol* 1999; 162: 1322-1328
84. Shreve P, Chiao PC, Humes HD, Schwaiger M, Gross MD: Carbon-11-actatate PET imaging in renal disease. *J Nucl Med* 1995; 36: 1595-1601
  85. Shreve P, Gross MD: Imaging of the pancreas and related diseases with PET carbon-11-acetate. *J Nucl Med* 1997 Aug; 38 (8): 1305-10
  86. Silverman JM, Krebs TL: 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* 1997; 168: 615- 632
  87. Smith- Jones PM, Vallabhajosula S, Navarro V, Bastidas D, Goldsmith SJ, Bander NH: Radiolabeled monoclonal antibodies specific to the extracellular domain of prostate-specific membrane antigen: Preclinical studies in nude mice bearing LNCaP human prostate tumor. *J Nucl Med* 2003; 44: 610-617
  88. Song SK, Garabedian EM, Gordon JI, Milbrandt J, Ackermann JJ: Improved magnetic resonance imaging detection of prostate cancer in a transgenic mouse model. *Cancer Res* 2002; 62: 1555-1558
  89. Tanimoto A, Nakashima J, Kohno H, Shinmoto H, Kuribayashi S: Prostate cancer screening: the clinical value of diffusionweighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2007 Jan; 25(1): 146-52
  90. Taylor MJ, Baddeley H, Goodchild KA, Powell ME, Thoumine M, Culver LA, Stirling JJ, Saunders MI, Hoskin PJ, Phillips H, Padhani AR, Griffiths JR: BOLD MRI of human tumor oxygenation during carbogen breathing. *J Magn Reson Imaging* 2001; 14: 153-163
  91. Troyer JK, Beckett ML, Wright GL Jr.: Detection and characterization of the prostate-specific membrane antigen (PSMA) in tissue extracts and body fluids. *Int J Cancer* 1995; 62: 552-558
  92. Troyer JK, Beckett ML, Wright GL Jr.: Location of prostate-specific membrane antigen in the LNCaP prostate carcinoms cell line. *Prostate* 1997; 30: 232-242
  93. Valliappan S, Joyce JM, Myers DT: Possible false positive metastastaic prostate cancer on an In-111 capromab penditide scan as a result of a pelvic kidney. *Clin Nucl Med* 1999; 24: 984-985
  94. Vogt H, Wawroschek F, Wengenmair H, Wagner T, Kopp J, Gröber S, Dorn R, Heidenreich P: Sentinel lymph node diagnosis in prostatic carcinoma: II. Biokinetics and dosimetry of <sup>99m</sup>Tc-Nanocolloid after intraprostatic injection *Nuklearmedizin*. 2002 Apr; 41(2): 95-101
  95. Wachter S, Tomek S, Kurtaran A, Wachter-Gerstner N, Djavan B, Becherer A, Pötter R, Dudczak R, Mitterhauser M, Dobrozemsky G, Li S, Pötter R, Dudczak R, Kletter K: <sup>11</sup>C-Acetate Positron Emission Tomography Imaging and Image Fusion With Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in Patients With Recurrent Prostate Cancer. *Journ of Clin Oncol* 2006; 24: 16

96. Wang L, Hricak H, Kattan MW, Schwartz LH, Eberhardt SH, Chen HN, Scardino PT: Combined endorectal and phased-array MRI in the prediction of pelvic lymph node metastasis in prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 743-748
97. Weckermann D, Goppelt M, Dorn R, Wawroschek F, Harzmann R: Incidence of positive lymph nodes in patients with prostate cancer, a PSA level of <10ng/ml and biopsy Gleason score of < or = 6, and their influence on PSA progression free survival after radical prostatectomy. *BJU Int* 2006 Jun; 97: 1173-1178
98. Weckesser E, Stief CG, Otto D: Erste Erfahrungen mit <sup>11</sup>C Acetat-PET bei Patienten mit Prostatakarzinomen. *Nuklearmedizin* 2001; 40: A 32-33
99. Wiegel T, Steiner U, Hinkelbein W: Adjuvante Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie-Indikationen, Ergebnisse, Nebenwirkungen. *Strahlenther Onkol* 1997; 173: 309-315
100. Wilkinson BA, Hamdy FC: State-of-the-art staging in prostate cancer. *BJU Int.* 2001 Mar; 87(5): 423-30.
101. Wu J, King S, Montana GS, McKinstry CA, Anscher MS: The efficacy of postprostatectomy radiotherapy in patients with an isolated elevation of serum specific antigen. *Int J Radiat Oncol Bio Phys* 1995; 32: 317-23
102. Yoshimoto M, Waki A, Yonekura Y: Characterization of acetate metabolism in tumor cells in relation to cell proliferation: acetate metabolism in tumor cells. *Nucl Med Biol* 2001; 28: 117-122
103. Yu KK, Hricak H: Imaging prostate cancer. *Radiol Clin North Am* 2000; 38: 59-85
104. Yu KK, Scheidler J, Hricak H, Vigneron SJ, Zaloudek CJ, Males RG, Nelson SJ, Carroll PR, Kurhanewicz J: Prostate Cancer: Prediction of extracapsular extension with endorectal MR imaging and three dimensional proton MR spectroscopy imaging. *Radiology* 1999; 213: 481-488
105. Zakian KL, Pucar D, Shukla-Dave A, Hricak H, Moskowitz CS, Kuroiwa K, Olgac S, Eboru LE, Scardino PT, Koutcher JA: Prostate cancer: correlation of MR imaging and MR spectroscopy with pathologic findings after radiation therapy-initial experience. *Radiology.* 2005 Aug; 236(2): 545-53.
106. Zanzi L, Stark R: detection of a Non- Hodgkins lymphoma by capromab pentitide scintigraphy (ProstaScint) in a patient with prostate carcinoma. *Urology* 2002; 60: 514
107. Zietman AL, Edelstein RA, Coen JJ: Radical Prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate: The influence of preoperative and pathologic findings on biochemical disease-free outcome. *Urology* 1994; 43: 828- 833
108. Zoller H, Cadeddu JA, Partin AW, Weese TL: Long term results of radiation therapy for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy. *J Urol* 1998; 159: 173-178
109. Zucker RJ, Bradley YC: Indium 111 capromab pentitide (ProstaScint) uptake in meningioma. *Clin Nucl Med* 2001; 26: 568-569

- 
110. Zym H, Bar-Shalom R, Yefremov N, Guralnik L, Gaitini D, Frenkel A, Kuten A, Altman H, Keidar Z, Israel O.: Clinical performance of PET/CT in evaluation of cancer: Additional value for diagnostic imaging and patient management. *J Nucl Med* 2003; 44: 1200-1209

## Abkürzungsverzeichnis

AKH Wien	Allgemeines Krankenhaus der Stadt Wien
Acetyl-CoA	Acetyl- Coenzym A
BPH	Beningne Prostatahyperplasie
BOLD MRT	Blood Oxygenation Level Dependent MRT
CrT	Kryotherapie
CT	Computertomographie
cT	klinisch ermittelte Tumorausdehnung
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DRU	Digitale Rektale Untersuchung
DWI	Diffusionsgewichtete MRT
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormon
HE	Hämatoxylin- Eosin
HDR	High Dose Rate Brachytherapie
HT	Therapeutische Hormonablation
keV	Kilo-Elektronenvolt
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
L	Lokalrezidiv
LDR	Low Dose Rate Brachytherapie
LN	Regionale Lymphknotenmetastase
LN	Nicht regionale Lymphnotenmetastase
B	Knochenmetastase
MBq	Mega- Becquerel
MeV	Mega- Elektronenvolt
MRSI	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
neg	Negativer Befund, kein Anhalt für Tumorgewebe
OE	Orchiektomie
PCA	Prostatakarzinom
PET	Positronenemissionstomographie
PLND	Pelvine Lymphadenektomie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PSA ini	Initiales PSA
PSA ex	PSA zum Zeitpunkt der Untersuchung
PSMA	Membranständiges Prostata-spezifisches Antigen

---

pT	pathologisch gesicherte Ausdehnung des Tumors
RPE	Radikale Prostatektomie
RT	Radiotherapie
SCT	Skelettszintigraphie
SLN	Sentinel Lymph Node
SPECT	Single Photon Emission Computertomography
T+HDR	Telradiotherapie in Kombination mit HDR
TRUS	Transrektaler Ultraschall
TURP	Transurethrale Resektion
11C-Acetat	Acetat mit radioaktivem Isotop des Kohlenstoffs
11C-Cholin	Cholin mit radioaktivem Isotop des Kohlenstoffs
11C-Methioin	Methionin mit radioaktivem Isotop des Kohlenstoffs
18F-Cholin	Cholin mit radioaktivem Isotop des Fluors
18F-FDG	Fluorodesoxyglucose mit radioaktivem Isotop des Fluors

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1</b> Partin-Tabelle 1: PSA von 0,0 bis 2,5 ng/ml; aus www.KISP.de; (Stand: 3. Januar 2005) :	5
<b>Abbildung 2</b> Nachweis von Schild-Wächterlymphknoten durch präoperative Lymphszintigraphie in Kombination mit intraoperativer Gammasondenmessung; aus Wawroschek et al [94]	11
<b>Abbildung 3</b> Nicht-invasive Detektion von Lymphknotenmetastasen des Prostatakarzinoms; aus Harisinghani [23]	14
<b>Abbildung 4</b> Prinzip der Positronenemissionstomographie aus: <a href="http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c1/PET-schema.png">http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c1/PET-schema.png</a>	19
<b>Abbildung 5</b> Vergleichende Gegenüberstellung der PET Befunde nach Lokalisation; erstellt von B.Heitmann	27
<b>Abbildung 6</b> Die Sensitivität der 11C-Acetat PET in Abhängigkeit vom PSA-Wert der Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung; erstellt von B.Heitmann	29
<b>Abbildung 7</b> Befunde aus dem AKH Wien; erstellt von B.Heitmann und S.Wachter	30
<b>Abbildung 8</b> Befunde aus dem AKH Wien; erstellt von B.Heitmann und S.Wachter	31
<b>Abbildung 9</b> Befunde aus dem AKH Wien; erstellt von B.Heitmann und S.Wachter	32
<b>Abbildung 10</b> Befunde aus dem AKH Wien; erstellt von B.Heitmann und S.Wachter	33
<b>Abbildung 11:</b> Befunde aus dem AKH Wien; erstellt von B.Heitmann und S.Wachter	34
<b>Abbildung 12 und 13:</b> Befunde aus dem AKH Wien; erstellt von B.Heitmann und S.Wachter	35

## Tabellen

<b>Tabelle 1:</b> PET negativ; erstellt von B. Heitmann	24
<b>Tabelle 2:</b> Positive 11C-Acetat PET; lokal und systemisch; erstellt von B. Heitmann	25
<b>Tabelle 3:</b> Positive 11C-Acetat PET; außerhalb des kleinen Beckens; erstellt von B. Heitmann	26
<b>Tabelle 4:</b> Positive 11C-Acetat PET; lokal; erstellt von B. Heitmann	27



## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt:

Herrn Prof. Dr. med., Dr.med.univ.(H), C.sc.(H) G. Kovács

Für die verlässliche und hilfreiche Zusammenarbeit

Herrn Prof. Dr. med. S. Wachter

Für die exzellente Betreuung und das hervorragende Arbeitsklima

Herrn Prof. R. Pötter und der Klinik für Strahlentherapie der Universität Wien

Für die Ermöglichung der wissenschaftlichen Tätigkeit und Unterstützung

Herrn Prof. Dudczak und der Klinik für Nuklearmedizin

Für die Durchführung, Auswertung und Befundung der nuklearmedizinischen Untersuchungen  
und die freundliche Erlaubnis, diese für die Dissertation verwenden zu dürfen

Meinen Eltern

Für die Unterstützung meiner Ausbildung und Ihren Blick fürs Wesentliche