

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie
(Direktor: Prof. Dr. Klaus-Peter Jünemann)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**KLINISCHE BEDEUTUNG DER
POSITRON-EMISSIONS-TOMOGRAPHIE/COMPUTERTOMOGRAPHIE
IN DER DIAGNOSTIK DES PROSTATAKARZINOMREZIDIVES**

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

vorgelegt von
DIANA HEIMANN
aus Kappeln

Kiel 2015

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie
(Direktor: Prof. Dr. Klaus-Peter Jünemann)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**KLINISCHE BEDEUTUNG DER
POSITRON-EMISSIONS-TOMOGRAPHIE/COMPUTERTOMOGRAPHIE
IN DER DIAGNOSTIK DES PROSTATAKARZINOMREZIDIVES**

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

vorgelegt von
DIANA HEIMANN
aus Kappeln

Kiel 2015

1. Berichterstatter: Prof. Dr. K.-P- Jünemann, Klinik für Urologie und Kinderurologie

2. Berichterstatter: Prof. Dr. N. Maass, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.2016

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Rezidiv eines Prostatakarzinoms	1
1.2.	Kriterien und Diagnostik eines Prostatakarzinomrezidiv	2
1.2.1.	Anamnese und Tastuntersuchung	2
1.2.2.	PSA-Wert	2
1.2.3.	Bildgebung	3
1.2.4.	Histologie	5
1.2.5.	Nomogramme	6
1.3.	Behandlung des Prostatakarzinomrezidives	6
1.3.1.	Active surveillance	7
1.3.2.	Salvage-Operation	7
1.3.3.	Hormontherapie	9
1.3.4.	Chemotherapie	10
1.3.5.	Salvage-Radiotherapie	10
1.3.6.	Salvage-Kryochirurgie	11
1.3.7.	Bisphosphonate	11
2.	Fragestellung	12
3.	Material und Methoden	13
3.1.	Studie	13
3.2.	Patienten	13
3.3.	Untersuchungsmethode PET/CT	14
3.4.	Szintigraphie	14
3.5.	PSA-Wert	15
3.6.	Salvage-Operation	16
3.7.	Histologie	17
3.8.	Hormontherapie	17
3.9.	Datenanalyse	17

4.	Ergebnisse	19
4.1.	PET/CT-Befund	19
4.2.	Histologiebefund	19
4.3.	Vergleich PET/CT und Histologie	21
4.4.	Spezifität, Sensitivität, PPW und NPW	21
4.5.	Lokalisation der Lymphknotenmetastasen	22
4.6.	D'Amico-Klassifikation	23
4.7.	Einfluss des präoperativen PSA-Wertes	24
4.8.	Einfluss einer ADT	25
4.9.	Einfluss des Gleason-Scores	26
4.10.	Einfluss des TNM-Stadiums	27
4.11.	Vergleich PET/CT und Knochenszintigraphie	28
5.	Diskussion	30
5.1.	Stellenwert des PET/CT in der Diagnostik des Prostatakarzinomrezidives	30
5.2.	Validierung der Studie	31
5.3.	Diskussion der Ergebnisse	32
5.3.1.	Vergleich PET/CT und Histologie	32
5.3.2.	Lokalisation	34
5.3.3.	Einfluss des Risikowertes nach D'Amico	34
5.3.4.	Einfluss des präoperativen PSA-Wertes	35
5.3.5.	Einfluss einer ADT	36
5.3.6.	Einfluss des Gleason-Scores	36
5.3.7.	Einfluss des TNM-Stadiums	37
5.3.8.	Knochen-Szintigraphie	38
5.4.	Schlussfolgerung	39
6.	Zusammenfassung	41
7.	Literatur	43
8.	Abkürzungsverzeichnis	54
9.	Anhang	55
10.	Danksagung	56
11.	Lebenslauf	57

1. Einleitung

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Tumorerkrankung des Mannes in Deutschland [1]. Pro Jahr sterben etwa 12.000 Menschen im Verlauf der Erkrankung in diesem Organ. Damit ist das Prostatakarzinom bei Betrachtung aller Krebserkrankungen die dritthäufigste Todesursache bei Männern [1].

Es gilt die Überlebenschance der Betroffenen durch optimale Diagnostik und Behandlung zu verbessern.

1.1. Rezidiv eines Prostatakarzinoms

In Deutschland liegt die Inzidenz des signifikanten Prostatakarzinom jährlich bei 58.000. Inzidenz und Mortalität sind auffallend divergierend. Es sind vorwiegend ältere Patienten betroffen, das Diagnosealter ist im Mittel 68 Jahre [2]. Über 80% der Patienten mit Prostatakarzinom sind 60 Jahre oder älter, in der Altersgruppe liegt die Morbidität bei 400/100.000 Einwohnern [3]. Das Vorkommen des sogenannten insignifikanten, d.h. ein klinisch nicht manifest gewordenes Prostatakarzinom (latentes Prostatakarzinom), das zufällig bei Obduktionen gefunden wird, ist wesentlich höher. Nach Yin et al. lässt sich insgesamt bei 33% der 60 bis 69-jährigen und bei 46% der 70- bis 81-jährigen Männern ein solches insignifikantes Karzinom nachweisen [4].

Die Wahrscheinlichkeit nach primär kurativer Behandlung, sei es durch Bestrahlung oder Prostatektomie, ein Rezidiv des Prostatakarzinoms zu entwickeln, liegt laut Reske et al. bei 15-23% [5]. Der weitaus überwiegende Teil der Prostatakarzinome sind Adenokarzinome, andere seltenere maligne Tumoren sind das Basalzellkarzinom, das duktales Karzinom, neuroendokrine Tumore, Urothelkarzinome, Plattenepithelkarzinome und maligne Lymphome [6;7].

Hämatogene und lymphogene Metastasierung sind neben dem lokalen infiltrativen Wachstum Malignitätskriterien von Krebserkrankungen. Das Prostatakarzinom metastasiert auf hämatogenem Weg vorwiegend ossär, so vor allem in lumbale und thorakale Wirbelkörper, proximalen Femur, Humerus, Becken, Rippen, Sternum und Schädel. Bei der Mehrzahl der Patienten, die an einem Prostatakarzinom sterben, liegen Metastasen im Skelettsystem des Rumpfes vor. Lymphogene Metastasierung beginnt in die lokalen Lymphknoten (iliakal, obturatorisch und präsakral).

Die diagnostischen apparativen Möglichkeiten bei einem PSA-Progress (Prostata-spezifisches Antigen) nach einer Therapie zur Unterscheidung zwischen Lokalrezidiv und systemischer Manifestation sind begrenzt. Dadurch ist das Therapie-Management schwierig.

1.2. Kriterien und Diagnostik des Prostatakarzinomrezidives

1.2.1. Anamnese und Tastuntersuchung

Knochenmetastasen können sich durch Schmerzen im Skelettsystem äußern und sind bei bekannter Prostatakarzinomerkrankung abklärungsbedürftig. Anamnestisch können sich weiterhin Flankenschmerzen durch Stauungsnieren bei Abflussbehinderung durch lokoregionäre Metastasen zeigen. Mittels rektaler-digitaler Untersuchung ist es unter Umständen möglich ein lokales Rezidiv in der Prostataloge zu tasten. Ein neu aufgetretener Knoten sollte den Untersuchenden daher aufmerksam werden lassen [8].

Allerdings konnten Öbeck et al. zeigen, dass lediglich bei wenigen prostatektomierten Patienten mit kleinem PSA-Wert ein auffälliger Tastbefund vorliegt [9]. Patienten mit Rezidiv können durch B-Symptomatik bzw. paraneoplastisches Syndrom auffallen, d.h. durch Symptome, die primär nicht durch Primärtumor oder Metastasen ausgelöst werden. Hierzu zählen Fieber, Kachexie, Thrombophilie, Leukozytose und Anämie.

1.2.2. PSA-Wert

In der Diagnostik eines Rezidives ist Erhöhung des Tumormarkers PSA ein bedeutsamer Parameter. Der PSA-Wert ist nicht karzinomspezifisch, jedoch ist es ein ausschließlich in der Prostata gebildetes Glykoprotein zur Verflüssigung des Samenkoagulum.

Bei Gesunden spricht man von einer Erhöhung bei einem Wert, der über den Referenzwert von 4 ng/ml liegt [8]. Nach erfolgter Prostatektomie sollte der PSA jedoch unter der Nachweisgrenze liegen, da eine PSA-Erhöhung nur durch einen Residualtumor oder eine Metastase zustande kommen kann. Definitionsgemäß liegt ein biochemisches Rezidiv bei einer PSA-Erhöhung von über 0,2 ng/ml nach Prostatektomie vor [8]. Ein Rezidiv nach einer Bestrahlung als Initialtherapie liegt vor, wenn der PSA mehr als 2 ng/ml über dem PSA-Nadir, dem niedrigsten gemessenen Wert, liegt [8]. Dabei müssen die Werte durch eine zweite Messung bestätigt werden [10].

Es werden die Anstiegsgeschwindigkeit und Verdopplungszeit des PSA-Werts bestimmt, um die Wachstumsdynamik des Tumors zu überprüfen. Dabei ist eine schnelle Verdopplungszeit eher hinweisend auf ein systemisches Rezidiv, wohingegen eine langsame Verdopplungszeit eher für ein Lokalrezidiv hinweisend ist [11].

1.2.3. Bildgebung

Ein derzeit nicht standardmäßig durchgeführtes Verfahren zur Gewebecharakterisierung vor einer Biopsie von Prostatamaterial, wenn initial keine Prostatektomie durchgeführt wurde, ist das HistoScanning. Hierbei wird vor einer Gewebeentnahme verdächtig erscheinendes Gewebe im sonographischen Bild per Computer farblich markiert, um eine bioptische Probenentnahme gezielt aus dem verdächtigen Bereich zu ermöglichen [12].

Eine weitere Technik ist das computergestützte Ultraschall CTRUS-anna, das ebenso wie das HistoScanning computergesteuert verdächtige Regionen innerhalb der Prostata sichtbar macht, damit eine gezielte Probenentnahme erfolgen kann [13].

Als Standarduntersuchung zur Detektion von Skelett-Metastasen des Prostatakarzinoms dient die Skelettszintigraphie mit hoher Sensitivität bei geringer Spezifität. Dabei wird ein gesteigerter Mineralstoffwechsel in von Metastasen befallenen Knochenarealen mittels 99-Technetium-Phosphatverbindungen sichtbar gemacht [14]. Eine Szintigraphie sollte nach der EAU (European Association of Urology) bei einem schlecht differenziertem Tumor (nach Gleason-Score) und PSA über 10 ng/ml angewendet werden. Bei einem Tumor mit einem niedrigeren PSA und einem Gleason-Score unter 7 ist das Vorkommen von Knochenmetastasen eher selten (in 1,3% der Fälle) [8].

Die Computertomographie allein ist zum Nachweis von Lymphknotenmetastasen nicht geeignet, da nur ein sehr ausgedehnter Befund sichtbar wird. Mittels der zur Zeit nicht allgemein gebräuchlichen Methode des PET/CT (Positronen-Emissions-Tomographie Computertomographie) können möglicherweise sowohl Lymphknotenmetastasen, als auch ossäre Metastasen festgestellt werden. Hierbei wird dem Patienten ein radioaktiv markierter Tracer intravenös injiziert, der in tumorösen Geweben vermehrt verbraucht wird. Dadurch findet eine Anreicherung in diesem Gewebe statt.

Eine ADT (Androgen Deprivation Therapy) – wenn vorliegend - ist vier Wochen vor der PET/CT abzusetzen, um einen möglichen Einfluss der Therapie auf das Ergebnis des PET/CT zu vermeiden.

Es gibt verschiedene Tracer, die in der Tumordiagnostik Anwendung finden. Die Verwendung von ¹⁸F-FDG ([¹⁸F]-2Fluor-2desoxyglucose) wird bei verschiedenen Tumorarten, u.a. bei niedrig malignen Hirntumoren und niedrig malignen NHL (Non-Hodgkin-Lymphome) erfolgreich eingesetzt. Das Prinzip ist der höhere Glukoseverbrauch in stoffwechselaktiven Zellen, wie in Tumorzellen. Ein Nutzen in der Prostatakrebs-Diagnostik wurde von mehreren Autoren, u.a. von Sanz et al. und Liu et al. n widerlegt [15;16]. Als potentiell geeigneter Tracer steht derzeit das Cholin auf dem Prüfstand. Wie in der Tabelle 1 im Anhang gezeigt, hat Cholin-PET in bisherigen Studien bezüglich Prostatakarzinomrezidiv zu divergenten Ergebnissen geführt. Dabei wurde die Detektionsrate häufig mit der Höhe des PSA-Wert in Bezug gesetzt analysiert und als sinnvolle diagnostische Methode bewertet [17]. Picchio et al. empfehlen eine Anwendung des Cholin-PET/CT erst ab einem PSA-Wert von 1 ng/ml [18]. In anderen Studien, so bei Schiavina et al. konnte gezeigt werden, dass die Sensitivität der Cholin-PET/CT-Untersuchung sehr gering, bei 41,1%, liege [19].

Jedoch ist bisher nicht auf Spezifität und Sensitivität im Vergleich zur Histologie geprüft worden, bei der auch in der PET/CT negatives Gewebe histologisch untersucht wurde.

Als Tracer wird Cholin mit [¹¹C] oder [¹⁸F] radiomarkiert. Cholin ist ein Molekül, das für die Zellmembran-Synthese benötigt wird. Durch die erhöhte Zellteilungsrate und den erhöhten Stoffwechsel in tumorösem Gewebe wird Cholin in Tumorzellen vermehrt verbraucht und akkumuliert dort. Das lässt sich in der PET nachweisen. Zu bedenken ist, dass Cholin auch in entzündetem Gewebe und bei benigner Prostatahyperplasie vermehrt umgesetzt wird.

Insgesamt gilt zu zeigen, ob Cholin-PET hilfreich in der Detektion von Rezidiven ist. Parallel zur PET wird eine CT-Untersuchung durchgeführt. Eine Bildfusion von PET und CT kann eine erhöhte Markerkonzentration in dem entsprechenden anatomischen Kontext darstellen. Diese Methode findet bei anderen Krebserkrankungen teilweise breite Anwendung, so unter anderem bei Hirntumoren, Lungen- und Mediastinal-Neoplasien, gynäkologischen und urologischen Malignomen, wie Brust- und Blumentumoren [20].

1.2.4. Histologie

Primär wird das Prostatakarzinom nach einer Stanzbiopsie in verschiedene Stadien eingeteilt. Dazu bedient man sich zum einen dem TNM-System und zum anderen dem Gleason-Scoring. Das TNM-System der UICC (Union internationale contre le cancer) bezieht mehrere Aspekte in die Bewertung des Tumorstadiums ein [21]. T beschreibt den Primärtumor, bei dem man TX (Tumor nicht beurteilbar), T0 (kein Anhalt für Primärtumor) und T1-4 hinsichtlich der Ausbreitung unterscheidet.

N beurteilt die Infiltration der regionären Lymphknoten, hierbei steht NX für nicht beurteilbar, N0 keine Lymphknotenmetastasen und N1 für das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen.

Zum Lymphknoten-Staging empfiehlt die EAU (European Association of Urology) in den Leitlinien derzeit ausschließlich die Sentinel-Lymphknotendisektion und die ausgedehnte Lymphadenektomie, da diese Methode im Vergleich zu bildgebenden Verfahren die höchste Sensitivität gezeigt hat [22;23].

M steht für Fernmetastasen, MX nicht beurteilbar, M0 keine Fernmetastasen, bei einem M1-Befund liegen Fernmetastasen vor [21].

Das Gleason-Score-System besteht aus zwei Ziffern, wobei die erste Ziffer das häufigste und die zweite Ziffer das zweithäufigste Wuchsmuster beschreibt. Dabei werden ausschließlich Werte angezeigt, die mehr als 5% des Tumolvolumens ausmachen (5%-Regel). Die Zahlen stehen für den Grad an Differenzierung, 1 steht für eine gute Differenzierung, 5 für die schlechteste. Insgesamt ergibt sich aus den beiden Ziffern eine Gesamtbeurteilung, z.B. 1+1=2. Die Gesamtzahlen 2-4 beschreiben einen gut differenzierten Tumor (entspricht dem T1-Statium im TNM-Klassifikationssystem), 5-6 mittelgradig differenziert (entspricht T2), 7 mittelgradig bis schlecht differenziert (im TNM T2-3), dabei unterscheidet man hinsichtlich der Prognose weiterhin 7a (3+4), von 7b (4+3). 8 - 10 zeigt einen schlecht differenzierten Tumor (T3) [24].

Bei einem hohen initialen Gleason-Score (<7) ist laut DGU (Deutsche Gesellschaft für Urologie) ein späteres Auftreten von Metastasen wahrscheinlicher [25]. Ein höherer Gleason-Score ist laut Albertsen et al. mit einer höheren Prostatakrebs bedingten Mortalität assoziiert (Gleason 2-4: 8%, Gleason 8-10: 93%;) [26].

Je nach initialer Therapie kann ein Rezidiv pathohistologisch beurteilt werden. Um Knochenmetastasen histologisch nachzuweisen wird Knochengewebe biopsiert. Lymphknotenmetastasen können im Rahmen eines laparoskopischen, Roboter-assiierten Lymphknotenstaging oder nach einer offen chirurgischen Lymphadenektomie histopathologisch untersucht und durch das TNM-System klassifiziert werden. Nach Leitlinien der DGU sollte ein Rezidiv nach primärer Bestrahlungstherapie biopsisch gesichert werden bevor eine Lokalthherapie Anwendung findet [26].

1.2.5. Nomogramme

Nomogramme dienen dem klinischen Staging des Prostatakarzinoms. Durch die mangelhafte Zuverlässigkeit bildgebender Verfahren dominiert das klinische Stadium die Therapieentscheidung. Anhand der Partin-Tabellen kann das Risiko für Lymphknotenmetastasierung, Samenbläscheninfiltration und extraprostatiches Wachstum abgeschätzt werden. Die Partin-Tabelle bedient sich dem Primärstadium (TNM), Gleason-Score und PSA-Wert.

Das Kattan-Nomogramm beinhaltet ebenfalls die Charakteristika des TNM, PSA-Konzentration und Gleason-Summe. Dabei entstehen unterschiedliche Folgerungen zur Vorhersage eines progressionsfreien Überlebens, je nach initialer Therapie, ob es sich um Prostatektomie oder Strahlentherapie handelte [27;28;29].

Die D'Amico-Klassifikation teilt die Patienten mit Prostatakarzinom in drei Risikogruppen (low, intermediate and high risk) ein, an einem biochemisches Rezidiv zu leiden. Diese Einteilung folgt anhand von PSA-Höhe, Gleason-Summe, TNM-Stadium und Anzahl an positiven Stanzbiopsien [30].

1.3. Behandlung des Prostatakarzinomrezidives

Die Behandlungsentscheidung für oder gegen eine bestimmte Therapie hängt von der Aggressivität des Tumors sowie der Lebenserwartung und dem Patientenwunsch ab. Risiko und Nutzen werden individuell für jeden Patienten abgewogen. Die Art der Therapie ist von der Art des Rezidives abhängig, d.h. ob ein lokales Rezidiv, ein Befall der regionären Lymphknoten oder ein systemischer Befall mit Fernmetastasen vorliegt.

1.3.1. Active surveillance

Im Falle eines langsamen Tumorwachstums kann bei regelmäßigen Kontrollen zunächst der natürliche Verlauf der Erkrankung abgewartet werden. Bei einer geringer und langsamer PSA-Erhöhung (<0,2 ng/ml, Verdopplungszeit <10 Monate) bleiben laut Amling et al. 50% der Patienten ohne weiteren PSA-Anstieg [31]. Ein Gleason-Score unter 8 ist dabei nach Pound et al. ein günstiger Faktor für ein nicht zu erwartendes Auftreten von Metastasen [32].

Besonders ältere Patienten profitieren häufig von der überwachenden Strategie, da unter Umständen eine strapaziöse Behandlung vermieden werden kann.

1.3.2. Salvage-Operationen

Bei primär durch Bestrahlung versorgten Patienten gilt die radikale Prostatektomie weitläufig als beste Therapieoption [33]. Engel et al. zeigen, dass auch Patienten mit bereits lymphknotenpositiven Tumorstadium von einer Entfernung der Prostata profitieren. In dessen Studie wurden Patienten mit positivem Lymphknotenstatus nach vollständiger Prostatektomie und unvollständiger Prostatektomie verglichen. So konnte eine 5-Jahres-Überlebensrate von 84% bei Totaloperation, einem 5-Jahres-Überleben von 60% bei unvollständiger Prostatektomie gegenübergestellt werden [34]. Die Prostata wird zusammen mit Organkapsel sowie den Vesiculae seminales entfernt. Am häufigsten findet die offene Operationsmethode mit retropubischen Zugang mit medianem Unterbauchschnitt Anwendung.

Alternativ zur offenen Operationsmethode ist die minimal invasive Methode möglich, bei der Roboter-assistiert gearbeitet wird. Hierbei werden nach Silberstein et al. vergleichbare postoperative Ergebnisse angegeben [35].

Es folgt die Lymphadenektomie der lokoregionären Lymphknoten. Die Resektion umfasst in der Regel die umliegenden Lymphknoten um die Vasae iliacae externae, das in der Fossa obturatoria um den N. obturatorius und um die Vasae iliacae internae gelegene Gewebe. Zum Teil werden zusätzlich die Lymphknoten um die Vasae iliacae communes bis zu der Kreuzung mit dem Urether entfernt. Weingärtner et al. empfehlen mindestens 20 Lymphknoten zu entfernen [36]. Osmonov et al. empfehlen basierend auf ihrer Studie mindestens 18 Lymphknoten an folgenden Lymphknotenstationen zu entfernen („Kieler Schema“): Aa. iliacae communes, Aa. iliacae internae, Marcill'sches Dreieck, sowie sakral (s. Abb. 1, S. 16) [23]. Auch in einer Studie von Joslyn et al. konnte eine Korrelation zwischen einer höheren Anzahl der entfernten Lymphknoten und einem längeren

Überleben gezeigt werden, wobei in der Studie mindestens vier Lymphknoten entfernt wurden [37].

Zur Erhöhung der Sensitivität kann eine Sentinel-Lymphadenektomie durchgeführt werden. Dabei wird vor der Operation ein radioaktiver Tracer in die Prostata eingebracht, der sich dann in der Lymphstrombahn der Prostata verteilt. Der Tracer wird anschließend intraoperativ durch eine Gamma-Sonde detektiert. Die Tracerkonzentration ist am höchsten im Schildwächter-Lymphknoten (Sentinel lymph node), also der ersten Lymphknotenstation des Tumors. Es folgt die selektive Lymphadenektomie [38]. Mittels dieser Methode konnte von Wawroschek et al. gezeigt werden, dass häufig befallene Lymphknoten außerhalb der standardmäßig resezierten Regionen vorliegen [38].

Vor einer Prostatektomie erfolgt eine stanzbiopsische Sicherung eines Lokalrezidives, dabei muss bei der histologischen Untersuchung die Morphologie des durch die Strahlung veränderten Gewebes beachtet werden. Bei der Salvage-Prostatektomie kommt es u.a. in dem durch die Radiatio vorgeschädigten Gewebe zu höheren Komplikationsraten als bei primärer Prostata-Entfernung hinsichtlich postoperativer Potenz und Kontinenz [39].

Rigatti et al. berichten von der Behandlung von Patienten mit Rezidiv bei Zustand nach primärer Prostatektomie durch eine ausgedehnte pelvine/retroperitoneale Salvage-Lymphadenektomie, die bei Patienten mit positiven Cholin-PET/CT-Signal durchgeführt wurde [40]. Dabei waren 35% der Patienten rezidivfrei [40]. Die EAU empfiehlt in den Leitlinien 2012 bei einem moderaten und hohen Risiko für Lymphknotenmetastasen eine ausgedehnte Lymphadenektomie gegenüber einer begrenzten Lymphadenektomie, da bei letzterer mindestens die Hälfte der betroffenen Lymphknoten übersehen werden [8]. Bei Hochrisikopatienten kann laut Briganti et al. und deren daraufhin aktualisiertes Nomogramm bei einer ausgedehnten Lymphadenektomie eine hohe Wahrscheinlichkeit für positive Lymphknoten erwartet werden [41].

1.3.3. Androgendeprivationstherapie

Es wurde gezeigt, dass Androgene das Fortschreiten einer Prostatakarzinomerkrankung fördern, nutzt man bereits als Erstlinientherapie bei inoperablen Patienten eine suppressive Androgentherapie zur Inhibition des Tumorfortschreitens als palliative Maßnahme [42]. Dabei konnte dargestellt werden, dass sich eine frühe Intervention besser auf das Gesamtüberleben und die Progression der Erkrankung auswirkt als eine späte Anwendung [43].

Eine Androgendeprivation kann medikamentös oder durch eine operative Maßnahme erfolgen, wobei sowohl operative, als auch medikamentöse Maßnahmen ein Absinken des Testosteronspiegels erzielen. Chirurgische Intervention umfasst die ein- oder zweiseitige Orchiectomie. Medikamentöse Möglichkeiten bieten LHRH-Agonisten (Leuprorelin/Goserelin/Buserelin/Triptorelin) oder GnRH-Blocker (Abarelix/Degarelix) sowie die weiblichen steroidalen Sexualhormone Östrogene und DES (Diethylstilbestrol). Weiterhin kommen antiandrogene Medikamente (u.a. Flutamid/Cyproteronacetat) zum Einsatz, deren Wirkmechanismus eine Blockierung des Androgenrezeptors darstellt.

Nach Loblaw et al. ist die Therapie mit LHRH-Agonisten oder Orchiectomie als Monotherapie empfehlenswert, antiandrogene Therapeutika sollten demnach eher als zweite Wahl genutzt werden und steroidale Medikamente als Monotherapeutika nicht angewendet werden [44]. In einer Metaanalyse des Lancet wird bei maximaler kombinierter Blockade der Androgenwirkung gegenüber einer Monotherapie bei fortgeschrittenem rezidiviertem Prostatakarzinom eine Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate von 2–3% angegeben [45].

Als Kastrationslevel wird eine Testosteronkonzentration von 20 bis maximal 50 ng/ml angegeben [46]. Mögliche Nebenwirkungen einer solchen Therapiemaßnahme sind die Abnahme der Libido und der körperlichen Leistungsfähigkeit. Osmonov et al. geben an, dass bei 80% der Patienten, bei denen Lymphknotenmetastasen vorhanden sind, ein HRPC (Hormone resistant prostate cancer) vorliegt [47].

1.3.4. Chemotherapie

Als Maßnahme bei kastrationsresistenten Rezidiven wird die zytostatische Therapie mit palliativer Zielsetzung durchgeführt. Dabei führt eine Chemotherapie bei wenigen Patienten zum Erfolg im Sinne einer Besserung der Symptome [48]. Eine Chemotherapie wird begonnen bei einem schnellem PSA-Anstieg und tumorbedingten Schmerzen. Anwendung finden Docetaxel - ein Taxan-Zytostatikum - in Kombination mit Prednisolon oder Estramustin [49]. Zusätzlich wird Abirataron bei dem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom verabreicht, bei dem klassische Hormontherapie kein Erfolg brachte. Abirataron wirkt über eine Hemmung der Androgenbiosynthese. Cersosimo et al. geben an, dass Abirataron bei kastrationsresistenten Patienten unter Behandlung mit Docetaxel die Sterbewahrscheinlichkeit um 35% reduziert [50].

Der begrenzte Nutzen einer zytostatischen Therapie muss mit dem hohen Nebenwirkungspotential durch systemische Zytotoxizität abgewogen werden.

1.3.5. Salvage-Radiotherapie

Es finden Teletherapie (perkutane Hochenergietherapie) und Brachytherapie (lokale Therapie) Anwendung. Empfohlen wird die perkutane Bestrahlung bei einem PSA <0,6 ng/ml zu beginnen und die Strahlendosis mit mindestens 64 Gy durchzuführen [51]. Es müssen zunächst Fernmetastasen ausgeschlossen werden, um einen Therapieerfolg zu gewährleisten [52]. Bei einem initialen pN0-Stadium werden die Lymphabflusswege nicht mitbestrahlt.

In bisher ausschließlich retrospektiven Analysen konnte gezeigt werden, dass eine Verbesserung der Überlebenszeit gegenüber der Strategie des active surveillance erreicht werden kann [53]. Akute und späte Nebenwirkungen der Bestrahlung lassen sich vor allem gastrointestinal und urogenital nachweisen. Nach Baxter et al. besteht bei Bestrahlung ein erhöhtes Risiko für eine Entwicklung eines Malignoms im Rektum [54]. Bei der Brachytherapie wird der strahlende Körper transperineal in die Prostataloge eingebracht. Es wird von einer Korrelation der eingebrachten Strahlendosis und Ausmaß der Rezidivfreiheit berichtet [55].

1.3.6. Salvage-Kryochirurgie

Die Kryochirurgie als Therapieoption bedient sich des Mechanismus der Einfrierung von malignen Zellen bei -40°C . Es werden 12-15 Kryo-Nadeln sonographisch kontrolliert in die Prostata eingebracht [56]. Durch die Kälte werden die Zellmembranen zerstört und die dadurch geschädigten Zellen apoptotisch entfernt. Long et al. geben eine ähnliche Erfolgsrate an wie bei einer Radiatio, allerdings sei die Impotenzrate nach kryochirurgischen Eingriffen höher [57]. Pisters et al. berichten in ihrer Studie zu dem Krankheitsverlauf nach Salvage-Kryotherapie: Hierbei hätte bei 31% der Patienten der PSA-Wert unter der Nachweisgrenze gelegen [58]. Die DGU lehnt eine Empfehlung der Kryo-Salvage-Behandlung ab [25].

1.3.7. Bisphosphonate und Denosumab

Ist das Prostatakarzinom bereits ossär metastasiert, so werden Bisphosphonate oder der humane monoklonale Antikörper Denosumab zum Schutz vor pathologischen Frakturen und zur Reduktion von Schmerzen durch die Läsionen am Skelett verabreicht [59]. Desweiteren nehmen Morgans et al. an, dass Bisphosphonate durch die Reduktion des Knochenabbaus eine tumorassoziierte Hyperkalziämie und deren Komplikationen, wie eine Spinalkanalstenose, verringern [59].

2. Fragestellung

Eine zuverlässige diagnostische Methode Lymphknotenmetastasen bei Prostatakarzinom zu erkennen und zu lokalisieren wird dringend benötigt, um eine geeignete Therapie gewährleisten zu können. Eine Methode für eine solche Diagnostik ist die kombinierte radiologische Untersuchungsmethode von Cholin-PET und CT. Ob diese geeignet ist, Lymphknotenmetastasen genau zu lokalisieren, soll im Rahmen dieser Arbeit erörtert werden, indem der radiologische mit dem histologischen Befund verglichen wird. Es sollen in dieser Arbeit die Spezifität und Sensitivität sowie PPV (Positiver Prädiktiver Vorhersagewert) und NPV (Negativer Prädiktiver Vorhersagewert) dieser Methode festgestellt werden.

Zusätzlich wird die Aussagekraft des PET/CT hinsichtlich mehrerer Parameter überprüft, indem der Einfluss auf die Detektionsrate durch die Höhe des PSA-Wertes, Gleason-Scores, D'Amico-Klassifikation, TNM-Stadium und einer hormonsuppressiven Therapie zum Zeitpunkt der PET/CT untersucht wird.

Weiterhin soll geprüft werden ob die Cholin-PET/CT-Untersuchungsmethode bei Skelett-Metastasen mit der derzeitigen Standardmethode der Knochen-Szintigraphie vergleichbar valide ist.

Ziel dieser Studie ist, durch die erlangten Erkenntnisse die Frage zu beantworten, ob eine Cholin-PET/CT-Untersuchung weitläufig einen Einfluss auf die Therapieentscheidung bei rezidiviertem Prostatakarzinom haben kann.

3. Material und Methoden

3.1. Studie

Es handelt sich um eine retrospektive Datenanalyse der Krankheitsgeschichten von 49 Patienten mit rezidiviertem Prostatakarzinom, bei denen zwischen 2004 und 2012 eine Salvage-Lymphadenektomie an der Universitätsklinik Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Institut für Urologie und Kinderurologie durchgeführt wurde.

3.2. Patienten

Es wurden 49 Patienten (n=49) in die Studie eingeschlossen. Hierbei handelt es sich um Männer, geboren in den Jahren 1931 bis 1955, bei denen in den Jahren 1993 bis 2011 die Erstdiagnose Prostatakarzinom gestellt wurde.

Die Diagnosestellung folgte bei allen Patienten durch die histologische Sicherung eines Adenokarzinoms und wurde zum Teil in anderen Häusern durchgeführt. Zur Anonymisierung wurde jedem Patienten eine Zahl zwischen 1 und 49 zugeordnet. Alle Patienten waren primär bereits mit kurativer Zielsetzung behandelt worden. Bei zehn von 49 Patienten wurde eine Radiatio gewählt, bei 39 von 49 Patienten wurde primär eine radikale Prostatektomie durchgeführt. 32 der 39 prostatektomierten Patienten wurden im Krankheitsverlauf bestrahlt. Bei allen 49 Patienten wurde im Laufe der Krankheitsgeschichte ein biochemisches Rezidiv im Sinne eines PSA-Anstieges festgestellt. Daraufhin wurde bei allen Patienten eine PET/CT-Untersuchung veranlasst, mit der Zielsetzung Lymphknotenmetastasen zu erkennen. Im Anschluss wurden die primär bestrahlten Patienten mit einer Salvage-Prostatektomie mit ausgedehnter Lymphadenektomie behandelt.

Die Salvage-Operation der primär prostatektomierten Patienten bestand ebenfalls aus einer ausgedehnten Lymphadenektomie nach dem „Kiel template“ nach Osmonov et al. [47]. Bei 38 der 49 Patienten wurde zusätzlich eine Skelettszintigraphie durchgeführt. Das TNM-Stadium der Patienten lag zwischen T1c und T4. Beim Gleason-Scoring kamen Werte zwischen 4 und 10 vor. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 65 Jahren zum Zeitpunkt der Salvage-Operation (Range 52–76 Jahre).

3.3. Untersuchungsmethode PET/CT

Nach der primären Behandlung und dem folgenden PSA-Anstieg wurden alle Patienten mittels PET/CT auf das Vorliegen von Metastasen untersucht. Bei der PET wird den Patienten zunächst ein markiertes Pharmakon (hier schwach radioaktiv-markiertes Cholin) intravenös injiziert. Bei 44 Patienten fand [18F]-Cholin Anwendung, bei zwei Patienten [11C]-Cholin, und bei drei Patienten wurde eine SPECT/CT-Untersuchung durchgeführt. Die verabreichten Radionukleotide emittieren Positronen, die mit Elektronen im Körper interagieren, wodurch Photonen ausgesendet werden. Diese werden durch Detektoren registriert und es kommt eine dreidimensionale Darstellung der Aktivitätsverteilung zustande. Cholin ist ein Molekül, dass in allen Zellen als Phosphatidylcholin in Zellmembranen vorkommt und bei vermehrter Stoffwechselaktivität vermehrt umgesetzt wird.

Die Markierung des Tracers verändert die biologischen Eigenschaften des Moleküls nicht, sodass ein regelrechter Stoffwechsel beobachtet wird. In maligne entarteten Zellen besteht eine erhöhte Stoffwechselleistung, da Zellmembranmaterial vermehrt gebildet wird. Es kann daher eine erhöhte Tracerkonzentration in tumorösen Gewebe gemessen werden, die sich jedoch anatomisch nicht ausreichend genau lokalisieren lässt. Dazu wird die PET-Darstellung mit einem CT-Bild fusioniert, um eine hohe Ortsauflösung zu bekommen, die die Lokalisation der Traceranreicherung des PET anatomisch detailliert darzustellen vermag. Die Befunde der PET/CT-Darstellungen wurden im Rahmen dieser Studie ausgewertet.

3.4. Szintigraphie

Bei 38 Patienten wurde eine Knochen-Szintigraphie durchgeführt. Somit konnte ein Vergleich der Detektionsrate von ossären Metastasen durch die derzeitige Standarduntersuchung der Skelettszintigraphie mit derjenigen durch PET/CT angestellt werden.

3.5. PSA-Wert

Der Blutwert totales PSA (tPSA) vor dem PET/CT bzw. Salvage-Operation wurde analysiert, um dessen Relevanz für die Detektionsrate des PET/CT darzustellen. Die Messung des PSA erfolgte im Institut für Klinische Chemie, des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel. Die Bestimmung des PSA erfolgt durch ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) ein – antikörperbasiertes Nachweisverfahren.

Tab. 2: PSA-Werte

PSA bei Erstdiagnose	
Mittelwert	20,83 ng/ml
Median	14,42 ng/ml
Range	4,60 - 76,00 ng/ml
PSA vor PET/CT und Salvage-Operation	
Mittelwert	5,67 ng/ml
Median	2,89 ng/ml
Range	0,21 - 22,89 ng/ml

3.6. Salvage-Operation

Bei allen Patienten wurde eine ausgedehnte pelvine Lymphadenektomie nach dem „Kieler Schema“ durchgeführt. Dabei findet nach transperitonealem Zugang die Präparation und Darstellung der pelvinen Gefäßstrukturen statt. Es werden im Anschluss systematisch von kranial nach kaudal folgende Lymphknotenstationen entsprechend der anatomischen Regionen entfernt (s. Abb. 1):

- (1) paraaortal,
- (2) interiliacal (zwischen Aa. iliaca communes dextrae et sinistrae),
- (3) A. iliaca communis bds.,
- (4) Region um das Promotorium,
- (5) Marcill'sches Dreieck,
- (6) A. iliaca interna bds.,
- (7) Fossa obturatoria,
- (8) A. iliaca externa bds.,
- (9) sakral.

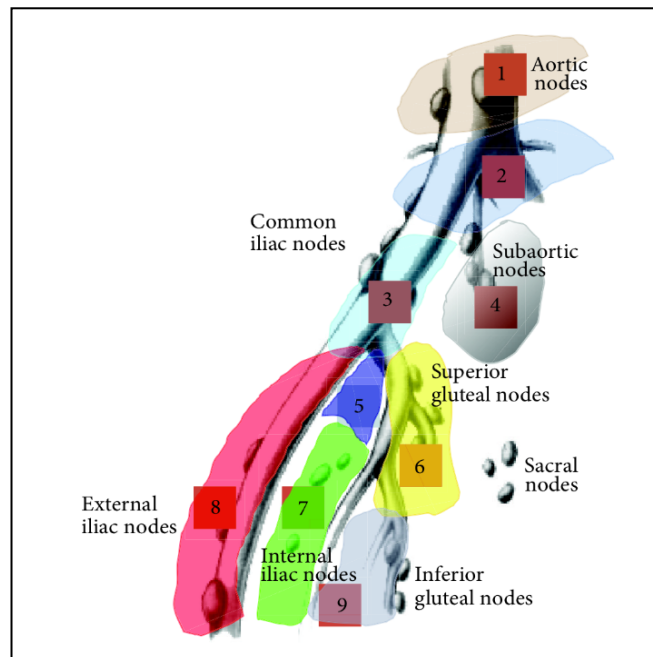


Abb. 1: Ausgedehnte Lymphadenektomie: „Kiel template“. Grünes Areal = Region, die üblicherweise operiert wird. Die anderen Farben zeigen den Ausdehnungsgrad der Operation an [47].

3.7. Histologie

Nach den Salvage-Operationen wurde das entnommene Gewebe im Institut für Pathologie, UKSH, Campus Kiel histologisch analysiert und befundet. Es wurde untersucht, ob sich in den entnommenen Lymphknoten Metastasen des bekannten Prostatakarzinoms nachweisen lassen. Somit wurde das Tumorstadium je nach Lymphknotenstatus nach TNM-Kriterien neu festgelegt. Die histopathologischen Befunde konnten anschließend mit den Befunden der PET/CTs verglichen werden.

Zur Lokalisation der Metastasen wurde zur besseren Übersichtlichkeit ausschließlich zwischen pelvinen Lymphknoten rechts, links oder beidseits im kleinen Becken oder das Vorliegen von Fernmetastasen unterschieden.

3.8. Androgendeprivationstherapie

31 der 49 Patienten wurden einer supressiven Hormontherapie unterzogen. Davon war bei 25 der 31 Patienten die ADT der Salvage-Operation vorausgegangen. Die Detektionsrate dieser Patienten wurde mit den Patienten, die vor der Operation keine Hormontherapie erhalten hatten, verglichen.

3.9. Datenanalyse

Spezifität und Sensitivität sind Maße für die Leistungsfähigkeit einer diagnostischen Methode.

Die Sensitivität ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Testung tatsächlich Betroffene (in diesem Fall das Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen) positiv testet, also die richtig-positiven herausfiltert. Sie ist bestimmt durch das Verhältnis der korrekterweise als positiv erkannten Patienten zu der Anzahl der insgesamt Betroffenen. Die Sensitivität eines Verfahrens beschreibt folglich die Fähigkeit Risikopatienten für den betrachteten Sachverhalt zu messen.

Die Spezifität hingegen ist ein Maß für die Wahrscheinlichkeit eines Verfahrens, dass tatsächlich Nichtbetroffene (hier nicht mit Lymphknotenmetastasen befallen) als negativ detektiert werden, also die in der Methode als richtig-negativ erkannten Patienten. Sie ist definiert als das Verhältnis der Anzahl der richtig-negativ erkannten Patienten zur Anzahl aller Nichtbetroffenen. Damit Spezifität beschreibt die Fähigkeit des Verfahrens risikofreie Patienten zu detektieren.

Vorhersagewerte sind Parameter zur Bestimmung der Aussagekraft des erzielten Ergebnisses.

Der Positive Prädiktive Wert stellt den Teil der Probanden mit positivem Testergebnis dar, die histologisch mit Lymphknotenmetastasen befallen sind. Der Negative Prädiktive Wert zeigt den Anteil der zu testenden Personen mit negativem PET/CT-Befund an, bei denen auch histologisch keine Lymphknotenmetastasen vorhanden sind.

Zur übersichtlichen Darstellung bedient sich diese Studie der Vierfeldertafel, dadurch werden die Ergebnisse der Testung dem tatsächlichen Sachverhalt gegenüber gestellt.

Die Erhebung der Daten erfolgte nach Durchsicht der Patientenakten aller Patienten, die sich in dem genannten Zeitraum einer Salvage-Operation bei Rezidiv eines Prostatakarzinoms unterzogen.

Es wurde eine Datenbank in einer Excel©-Tabelle erstellt. Diese beinhaltet:

- Geburtsdatum der Patienten,
- Jahr der Erstdiagnose Prostatakarzinom,
- PSA-Werte zu Zeitpunkt der Diagnose, des Rezidives, nach Salvage-OP,
- D'Amico-Klassifikation,
- Gleason-Score,
- TNM-Stadium.

Desweiteren wurde erfasst, ob eine Prostatektomie, Bestrahlungstherapie und/oder Hormontherapie Anwendung fand. Überdies wurde die PET/CT-Untersuchung (Datum und Befund) dokumentiert, sowie die Resultate der Salvage-Operation (Datum, histologischer Befund, Tumorklasse nach TNM) und bei 38 Patienten der Befund der Knochen-Szintigraphie.

4. Ergebnisse

4.1. PET/CT-Befund

Bei acht der vorliegenden 49 Befunde liegt bei der Untersuchung auf Lymphknotenmetastasen ein unauffälliger PET/CT-Befund vor (16,3%). Ein positiver Befund im Sinne eines Hinweises auf Lymphknotenmetastasen findet sich bei 41 von 49 Patienten (83,7%).

4.2. Histologiebefund

Der primäre Gleason-Score bei Erstdiagnose liegt im Mittel bei 7,4 (Range 2–10). Nach Entnahme der pelvinen Lymphknoten und der histologischen Untersuchung ergibt sich in 22 Fällen, dass keine Metastasen (44,9%) in den entnommenen Lymphknoten vorliegen (pN0), der mittlere PSA-Wert bei diesen Patienten liegt bei 8,76 ng/ml. In 27 Fällen sind Lymphknotenmetastasen nachweisbar (55,1%). Die positiven Befunde sind unter Angabe der Anzahl der Tumor-befallenen Lymphknoten in Tabelle drei dargestellt.

Tab. 3: Lymphknoten-Stadium nach TNM-Klassifikation der Patienten mit positivem Histologiebefund (die fehlenden Nummern entsprechen den Histologie o.B.).

Patient Nr.	Lymphknotenstatus	(LNs+/ alle resezierten LNs)
1	pN1	(1 / 6)
2	pN1	(9 / 19)
5	pN1	(2 / 15)
10	pN1	(4 / 9)
15	pN1	(5 / 17)
16	pN1	(1 / 14)
19	pN1	(1 / 6)
20	pN1	(10 / 11)
22	pN1	(keine Details angegeben)
23	pN1	(3 / 17)
25	pN1	(3 / 26)
26	pN1	(8 / 14)
28	pN1	(4 / 5)
30	pN1	(3 / 23)
31	pN1	(9 / 19)
32	pN1	(12 / 13)
33	pN1	(keine Details angegeben)
38	pN1	(8 / 18)
39	pN1	(14 / 17)
40	pN1	(keine Details angegeben)
41	pN1	(3 / 25)
43	pN1	(3 / 22)
44	pN1	(42 / 76)
46	pN1	(keine Details angegeben)
47	pN1	(4 / 32)
48	PN1	(5 / 16)
49	pN1	(1 / 24)

4.3. Vergleich PET/CT und Histologie

Tabelle vier zeigt die prozentuale Verteilung bei Vergleich von Histologie und Bildgebung. In 46,9% der Fälle liegt ein richtig-positives Ergebnis vor, d.h. ein positiver Befund im PET/CT konnte durch die Untersuchung des Gewebes bestätigt werden. Bei 36,7% der Patienten lag dagegen ein positiver Befund in der Bildgebung vor, der durch die Histologie nicht bestätigt werden konnte (falsch-positiver Wert). 8,2% der Ergebnisse zeigen eine Übereinstimmung der Untersuchungsmethoden, in denen beide negativ sind, d.h. ein durch das PET/CT angenommenes Fehlen von Metastasen konnte durch die histopathologische Untersuchung bestätigt werden (richtig-negativ). In 8,2% der Fälle zeigt das PET/CT ein negatives Ergebnis, wohingegen in den Gewebeproben Metastasen nachgewiesen sind (falsch-negativer Wert).

Tab. 4: Vierfeldertafel zum Vergleich der Ergebnisse von PET/CT und Histologiebefund.

	Histologie positiv (27)	Histologie negativ (22)
PET/CT positiv (41)	23 / 49 (46,9%)	18 / 49 (36,7%)
PET/CT negativ (8)	4 / 49 (8,2%)	4 / 49 (8,2%)

4.4. Spezifität, Sensitivität, Positiver Prädiktiver Wert und Negativer Prädiktiver Wert

Im Folgenden entspricht positiv = Lymphknotenmetastasen vorhanden und negativ = keine Metastasen. Insgesamt liegt bei 22 Patienten ein negativer Histologiebefund vor (pN0 = 44,9%). Dabei sind fünf dieser histologisch Metastasen freien Patienten auch im PET/CT als negativ beschrieben.

27 Patienten wiederum sind histopathologisch gesichert als positiv befundet (pN1 = 55,1%), 23 Patienten davon sind im PET/CT-Befund ebenfalls als positiv bewertet.

Nach Anwendung der Formeln

- Spezifität = richtig-negative / (richtig-negative + falsch-positive)
- Sensitivität = richtig-positive / (richtig-positive + falsch-negative)
- PPV = richtig-positive / (richtig positive + falsch positive)
- NPV = richtig-negative / (richtig-negative + falsch-negative),

ergeben sich folgende Ergebnisse:

- Spezifität = $4 / (4 + 18)$ = 18,2%
- Sensitivität = $23 / (23 + 4)$ = 85,2%
- PPV = $23 / (23 + 18)$ = 56,1%
- NPV = $4 / (4 + 4)$ = 50,0%.

4.5. Lokalisation der Lymphknotenmetastasen

Bei den in Bildgebung und Histologie 23 von 49 übereinstimmenden Fällen, den richtig-positiven Ergebnissen, wurde ein Vergleich der Lokalisation der Befunde durchgeführt, um die örtliche Präzision der Detektionsfähigkeit des PET/CT festzustellen.

Die Beschreibung der Lokalisation im PET/CT wich deutlich von der histologisch bestätigten Lokalisation der Metastasen ab. Bei neun von 23 Patienten stimmte die Lokalisation im Seitenvergleich überein (39,1%), es lagen positive Befunde sowohl in der Bildgebung als auch in der histologischer Untersuchung der pelvinen Lymphknoten rechts oder links vor. Dabei ist bei zwei Patienten die Metastasierung linksseitig (8,7%), bei vier rechtsseitig (17,4%) und bei weiteren drei Patienten (13,0%) lagen beidseitig Lymphknotenmetastasen vor. Fernmetastasen konnten nicht übereinstimmend detektiert werden.

Vergleicht man die Fälle mit korrekter Lokalisation mit dem gesamten Patientengut, so ergibt sich, dass die Lokalisation in 9 von 49 Fällen richtig erkannt wurde (18,4%), d.h. sowohl PET/CT, als auch Histologie sind positiv. Weiterhin zeigte sich, dass 32 Patienten falsch-positiv, 4 falsch-negativ und 4 richtig-negativ waren (s. Tab. 5). Bei einer Anzahl von insgesamt 9 richtig-positiven und 4 richtig-negativen ergibt sich bei der Berechnung der Spezifität, Sensitivität, PPV und NPV:

- Spezifität = $4 / (4+40)$ = 9,1%
- Sensitivität = $9 / (9+4)$ = 69,2%
- PPV = $9 / (9 + 32)$ = 21,9%
- NPV = $4 / (4 + 4)$ = 50,0%.

Tab. 5: Vergleich der PET/CT-Befunde und histologischer Analyse bei Beachtung der korrekten Lokalisation der Lymphknotenmetastasen.

	Histologie positiv (13)	Histologie negativ (36)
PET/CT positiv (41)	9/49 (18,4%)	32/49 (65,3%)
PET/CT negativ (8)	4/49 (8,2%)	4/49 (8,2%)

4.6. D'Amico-Klassifikation

Unter Einbeziehung der Werte: präoperativer (vor der Salvageoperation) PSA, Gleason-Score, sowie TNM-Stadium zählen keine Patienten zu der niedrigen, sechs Patienten zu der intermediären Risikogruppe, 43 Patienten zählen zu der Hochrisiko-Gruppe. Bei der Auswertung der beider Gruppen (s. Tab. 6) ergibt sich für die Patienten mit intermediate risk eine Spezifität und Sensitivität von 25,0% und 50,0%. Für die Patienten mit high risk ergibt sich eine ähnlich hohe Spezifität von 16,6% und eine deutlich höhere Sensitivität von 88,0%. Auch der PPV ist in der Gruppe mit hohem Risiko höher (59,4% gegenüber 25,0%). Der NPV ist bei beiden Gruppen 50,0%.

Tab. 6: Vergleich der Risikogruppen nach D'Amico.

	intermediate-risk (6)	high-risk (43)
richtig-positiv	1 / 6 (16,7%)	22 / 43 (51,1%)
falsch-positiv	3 / 6 (50,0%)	15 / 43 (34,9%)
richtig-negativ	1 / 6 (16,7%)	3 / 43 (7,0%)
falsch-negativ	1 / 6 (16,7%)	3 / 43 (7,0%)
Spezifität	25,0%	16,6%
Sensitivität	50,0%	88,0%
PPV	25,0%	59,4%
NPV	50,0%	50,0%

4.7. Einfluss des präoperativen PSA-Wertes

Der PSA-Wert vor PET/CT und Salvage-Operation zeigt bei den richtig-positiven Ergebnissen einen Mittelwert von 9,43 ng/ml, bei den falsch-positiven 2,08 ng/ml. Bei den richtig negativen Fällen liegt der PSA bei 0,97 ng/ml und bei den falsch negativen 3,34 ng/ml.

Nach Analyse und Aufteilung der Ergebnisse in verschiedene PSA-Bereiche (≥ 5 ng/ml; ≥ 2 - < 5 ng/ml; ≥ 1 - < 2 ng/ml; < 1 ng/ml) konnten diese mit der Spezifität (18,2%) und Sensitivität (85,2%) der gesamten Kohorte verglichen werden (s. Tabelle 7).

- PSA ≥ 5 ng/ml (mean: 11,89 ng/ml) n=19: Das PET/CT war in keinem Fall richtig-negativ, in 15 Fällen richtig-positiv, in drei Fällen falsch-positiv und falsch-negativ in einem Fall. Somit ergeben sich eine Spezifität von 0 und eine Sensitivität von 93,8%.
- PSA ≥ 2 - < 5 ng/ml (mean: 3,49 ng/ml) n=8: Das PET/CT war in keinem Fall richtig-negativ, in vier Fällen richtig-positiv, in zwei Fällen falsch-positiv und falsch-negativ in zwei Fällen. Somit ergeben sich eine Spezifität von 0 und eine Sensitivität von 66,7%.
- PSA ≥ 1 - < 2 ng/ml (mean 1,51 ng/ml) n=12: Das PET/CT war in zwei Fällen richtig-negativ, in vier Fällen richtig-positiv, in sechs Fällen falsch-positiv und falsch-negativ in 0 Fällen. Somit ergeben sich eine Spezifität von 25,0% und eine Sensitivität von 100%.
- PSA < 1 ng/ml (mean 0,68 ng/ml) n=10: Das PET/CT war in zwei Fällen richtig-negativ, in keinem Fall richtig-positiv, in sieben Fällen falsch-positiv und falsch-negativ in einem Fall. Somit ergeben sich eine Spezifität von 22,2% und eine Sensitivität von 0.

Tab. 7: PSA-spezifische Ergebnisse der Untersuchungsmethoden.

	PSA \geq 5 ng/ml	2 \leq PSA < 5ng/ml	1 \leq PSA < 2ng/ml	PSA < 1 ng/ml
richtig-positiv	15 / 19 (78,9%)	4 / 8 (50,0%)	4 / 12 (33,3%)	0 / 10 (0)
falsch-positiv	3 / 19 (15,8%)	2 / 8 (25,0%)	6 / 12 (50,0%)	7 / 10 (70,0%)
richtig-negativ	1 / 19 (5,3%)	0 / 8 (0)	2 / 12 (16,7%)	2 / 10 (20,0%)
falsch-negativ	0 / 19 (0)	2 / 8 (25,0%)	0 / 12 (0)	1 / 10 (10,0%)
Spezifität	0	0	25,0%	22,2%
Sensitivität	93,8%	66,7%	100%	0
PPV	83,3%	66,7%	66,6%	0
NPV	100%	0	100%	66,7%

4.8. Einfluss einer ADT

Insgesamt wurden 25 Patienten vor der Operation hormonell behandelt, dabei wurde die Hormontherapie bis maximal vier Wochen vor dem Operationsdatum angewendet. Verglichen werden die ausschließlich nicht androgensupprimierten Patienten mit denjenigen, die eine suppressive Therapie erhielten. Es zeigte sich, dass unter Hormontherapie geringfügig mehr richtig-positive Befunde vorliegen (48,0% gegenüber 45,8%). Die richtig-negativen (8,0% zu 8,3%), sowie falsch-positive (36,0% zu 37,5%) sind ebenso nahezu gleich wie die falsch-negativen (8,0% zu 8,3%). Bei dem Vergleich der Spezifität und Sensitivität zeigt sich im Hinblick auf die Spezifität kein Unterschied (beide 18,2%), und auch die Sensitivität unter Hormontherapie und ohne ist etwa gleich (85,7% bzw. 84,6%). Der NPV ist identisch (50,0% zu 50,0%), der PPV ähnlich hoch (57,1% zu 55,5%).

Die Ergebnisse der Patienten, bei denen vor der PET/CT-Untersuchung bzw. vor Salvage-Operation eine Androgendeprivation Anwendung fand, divergieren geringfügig gegenüber denjenigen zum Gesamtergebnis aller Patienten.

Tab. 8: Ergebnisse bei Vergleich mit und ohne Hormontherapie.

	mit ADT (n=25)	ohne ADT (n=24)	Gesamt
richtig-positiv	12 / 25 (48,0%)	11 / 24 (45,8%)	23 / 49 (46,9%)
falsch-positiv	9 / 25 (36,0%)	9 / 24 (37,5%)	18 / 49 (36,7%)
richtig-negativ	2 / 25 (8,0%)	2 / 24 (8,3%)	4 / 49 (8,2%)
falsch-negativ	2 / 25 (8,0%)	2 / 24 (8,3%)	4 / 49 (8,2%)
Spezifität	18,2%	18,2%	18,2 %
Sensitivität	85,7%	84,6%	85,2 %
PPV	57,1%	55,5%	56,1 %
NPV	50,0%	50,0%	50,0 %.

4.9. Einfluss des Gleason-Scores

Ein Score von 2–4 (G1 nach TNM; gut differenziert) lag bei drei Patienten. Bei allen lag ein positiver PET/CT-Befund und ein negativer Histologiebefund vor. Somit lagen die falsch-positiv-Rate und die falsch-negativ-Rate bei 66,7% und 33,3%. Die richtig-positiv-Rate, richtig-negativ-Rate, sowie Spezifität und Sensitivität sind gleich. Der präoperative PSA-Wert lag bei den Patienten im Mittel bei 2,5 ng/ml.

Bei sechs Patienten lag ein mittelgradig-differenzierter Tumor (G2 bei Gleason 5–6) vor. Der durchschnittliche präoperative PSA-Wert lag bei diesen Patienten bei 3,6 ng/ml. Bei den sechs Patienten fand sich ein positiver PET/CT-Befund, der jedoch nur bei zwei Patienten durch die histologische Untersuchung bestätigt werden konnte. Damit ist die falsch-positiv-Rate 66,7% und die falsch-negativ-Rate 0%. Richtig-positiv sind 33,3% und richtig-negativ 0. Die Spezifität ist 0 und die Sensitivität ist 33,3%.

Ein mittelgradig bis schlecht differenzierter Tumor (G2-3 bei Gleason-Score 7) fand sich bei 18 Patienten. Der präoperative mittlere PSA-Wert war 8,02 ng/ml. In vier Fällen zeigte das PET/CT ein negatives Ergebnis, in 14 Fällen war die Untersuchung positiv. Die Histologie zeigte in sechs Fällen keine Metastasen und ist in zwölf Fällen positiv. Es sind zehn der PET/CT-Befunde richtig-positiv (55,6%), vier falsch-positiv (22,2%), zwei richtig-negativ und zwei falsch-negativ (je 11,1%). Daraus ergeben sich eine Sensitivität von 83,3% und eine Spezifität von 33,3%.

Schlecht differenzierte Tumore kamen in 22 von 49 der Fälle vor. Hierbei liegt der Gleason-Score bei 8–10 (G3). Dabei ist der durchschnittliche PSA-Wert präoperativ 4,69 ng/ml. Von den 22 Patienten liegt bei 18 Patienten ein positiver PET/CT-Befund, bei vier Patienten ein negativer Befund vor. Die Histologie zeigt bei zwölf Patienten Metastasen an, bei neun liegen keine vor. Die richtig-positiv-Rate ist 11 / 22 (50,0%), falsch-positiv sind sieben Befunde (31,8%), richtig-negativ zwei und falsch-negativ zwei (je 9,1%). Damit ist die Spezifität 22,2%, die Sensitivität liegt bei 84,6%.

Tab. 9: Vergleich der PET/CT-Ergebnisse in verschiedenen Gleason-Score-Gruppen.

	Gleason 8-10 (n=22)	Gleason 7 (n=18)	Gleason 5-6 (n=6)	Gleason 2-4 (n=3)
richtig-positiv	11 / 22 (50,0%)	10 / 18 (55,6%)	2 / 6 (33,3%)	0
falsch-positiv	7 / 22 (31,8%)	4 / 18 (22,2%)	4 / 6 (66,7%)	2 / 3 (66,7%)
richtig-negativ	2 / 22 (9,1%)	2 / 18 (11,1%)	0	0
falsch-negativ	2 / 22 (9,1%)	2 / 18 (11,1%)	0	1/3 (33,3%)
Spezifität	22,2%	33,3%	0	0
Sensitivität	84,6%	83,3%	33,3%	0

4.10. Einfluss des präoperativen TNM-Stadiums

Bei zwei Patienten lag bei Diagnosestellung des Prostatakarzinoms nach TNM-Kriterien ein pT1-Stadium vor. Bei diesen Patienten fanden sich im Vergleich des PET/CT und der Histologie eine richtig-positiv-Rate und eine falsch-positiv-Rate von 50,0%, richtig-negativ und falsch-negativ waren jeweils 0. Es ergibt sich eine Spezifität von 50,0% und eine Sensitivität von 0.

Ein pT2-Stadium wiesen 14 Patienten auf. Dabei sind im PET/CT 13 Patienten und in der Histologie acht Patienten positiv im Sinne eines Metastasen-Nachweises. Es ergibt sich eine richtig-positiv-Rate von 50,0%, richtig-negativ waren keine, falsch-positiv 42,9% und die falsch-negativ-Rate liegt bei 7,1%. Folglich ist die Sensitivität 87,5% und die Spezifität ist 0.

Im pT3-Stadium befanden sich bei Diagnosestellung 31 Patienten. Davon waren im PET/CT sechs Patienten ohne Befund und im histologischen Befund 13 Patienten ohne Lymphknotenmetastasen. 48,4% (15/31) der PET/CT-Befunde waren richtig-positiv, 9,7% (3 / 31) richtig-negativ, 32,2% (10/31) falsch-positiv und ebenfalls 9,7% falsch-negativ. Die Spezifität ist damit 23,1% und die Sensitivität 83,3%.

Zwei Patienten hatten einen pT4-Tumor. Im PET/CT sind beide Befunde positiv, in der Histologie war ein Befund positiv. Richtig-positiv und falsch-positiv waren jeweils 50% (1 / 2), richtig-negativ und falsch-negativ keiner. Es ergibt sich eine Sensitivität von 0 und eine Spezifität von 50%.

Tab. 10: Ergebnisse in verschiedenen TNM-Stadien.

	pT1 (2)	pT2 (14)	pT3 (31)	pT4 (2)
richtig-positiv	1 / 2 (50,0%)	7 / 14 (50,0%)	15 / 31 (48,4%)	1 / 2 (50,0%)
falsch-positiv	1 / 2 (50,0%)	6 / 14 (42,9%)	10 / 31 (32,2%)	1 / 2 (50,0%)
richtig-negativ	0	0	3 / 31 (9,7%)	0%
falsch-negativ	0	1 / 14 (7,1%)	3 / 31 (9,7%)	0%
Spezifität	50,0%	0	23,1%	50,0%
Sensitivität	0	87,5%	83,3%	0

4.11. Vergleich PET/CT und Knochenszintigraphie

Bei 38 Patienten wurde neben der PET/CT zusätzlich eine Knochenszintigraphie durchgeführt. Von diesen 38 Patienten hatten acht Patienten laut Szintigraphie-Befund Knochenmetastasen (21,0%). Bei zwei der 38 Patienten ist durch die PET/CT-Untersuchung der Verdacht auf ossäre Metastasen gestellt worden. Einer der verdächtigen Befunde in der PET/CT konnte durch die Knochen-Szintigraphie bestätigt werden. Es ergibt sich eine richtig-positiv-Rate von 50,0%, richtig-negativ waren 80,6%. Falsch-negativ sind 19,4 % und falsch positiv 50,0% (s. Tabelle 8).

Tabelle 11: Vierfeldertafel zum Vergleich der Ergebnisse von Knochen-Szintigraphie und PET/CT hinsichtlich Knochenmetastasen.

	Knochenszintigraphie pos. (8)	Knochenszintigraphie neg. (30)
PET/CT positiv (2)	1 / 2 (50,0%)	1 / 2 (50,0%)
PET/CT negativ (36)	7 / 36 (19,4%)	29 / 36 (80,6%)

Es ergibt sich aus der in Kapitel 4.4. genannten Formeln:

- Spezifität = $\frac{29 \text{ (PET/CT und Szintigraphie unauff.)}}{30 \text{ (Knochen-Szintigraphie unauff.)}}$ = 96,7%
- Sensitivität = $\frac{1 \text{ (PET/CT und Szintigraphie auff.)}}{8 \text{ (Knochen-Szintigraphie auff.)}}$ = 12,5%
- PPV = $\frac{1 \text{ (PET/CT und Szintigraphie auff.)}}{(1 \text{ (PET/CT und Szintigraphie auff.)} + 1 \text{ (falsch-positiv)})}$ = 50,0%
- NPV = $\frac{29 \text{ (PET/CT und Szintigraphie unauff.)}}{(29 \text{ (PET/CT und Szintigraphie unauff.)} + 7 \text{ (falsch-negativ)})}$ = 80,6%.

5. Diskussion

Die in dieser Arbeit gestellt Fragen können anhand diverser literarischer Quellen im folgenden Kapitel und der im Rahmen dieser Studie gewonnenen Ergebnisse diskutiert und beurteilt werden.

5.1. Stellenwert des PET/CT in der Diagnostik des Prostatakarzinomrezidives

Derzeit gibt es keine eindeutige Leitlinie in der Diagnostik des Prostatakarzinomrezidives, die die Anwendung des PET/CT zur Detektion von Lymphknotenmetastasen festlegt.

Die EAU lehnt eine Empfehlung des PET/CTs aufgrund der mangelnden Datenlage zu diesem Zeitpunkt ab [8]. Dennoch berichten mehrere Autoren über eine hohe Detektionsfähigkeit dieser diagnostischen Methode. So berichten Scattoni et al. über hohe Detektionsraten auch bei niedrigen PSA-Werten. Allerdings sei nach Angabe der Autoren die Detektionsfähigkeit durch eine unzureichende Entdeckung von mikroskopisch kleinen Metastasen limitiert [63]. Weiterhin berichten Schiavina et al., dass die Sensitivität (in dessen Arbeit angegeben als 60%) des PET/CTs hinsichtlich der Detektionsfähigkeit von Lymphknotenmetastasen zwar gering sei, dennoch besser abschneidet als die Verwendung klinischer Nomogramme. Demnach sei zwar die Sensitivität gleich niedrig, jedoch die Spezifität höher (hier 100%) als die der Nomogramme [19]. In einer Studie von Soyka et al. wurde gezeigt, dass das Ergebnis einer PET/CT-Untersuchung zu einer Veränderung des Behandlungsplans führen kann; so wurde hiernach bei 14% der Patienten das Behandlungsziel aufgrund der Ergebnisse in der Bildgebung geändert. Daraufhin kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass eine PET/CT-Untersuchung helfen kann, eine geeignete Behandlungsmethode auszuwählen [17]. In einer Studie nach Tuncel et al. führte die PET/CT insgesamt bei 24% der Patienten zu einer Änderung der Therapie [64].

Rybalov et al. postulieren hingegen, dass die Genauigkeit der Entdeckung von Metastasen zu klein sei, um Cholin-PET/CT als großflächigen Screening-Test für Patienten mit rekurrentem Prostatakarzinom anzuwenden [65]. Salminen et al. weisen aufgrund ihrer Studienergebnisse darauf hin, dass vor allem negative Befunde im PET/CT hinsichtlich Lymphknotenmetastasen wegen der unzuverlässigen Ergebnisse vorsichtig zu beurteilen seien [66]. Die DGU übermittelt, dass weder die PET/CT, noch andere bildgebende

Verfahren als Alternativen zur Biopsie einzustufen sind [25]. In einer Übersichtsarbeit von Zengerling et al. erklären die Autoren, dass die Indikationsstellung zur PET/CT zum einen wegen der hohen Kosten und zum anderen wegen der nicht immer validen Ergebnisse kritisch gestellt werden sollte [67]. Weiterhin könnte nach Murphy et al. die Werte an falschen Ergebnissen verringert werden, wenn eine verbesserte Schulung der beurteilenden Radiologen über die normale und pathologische Verteilung der PET-Tracer stattfand [68]. Eine mögliche Begründung für die nicht allgemein angewandte Nutzung des PET/CT zur Detektion von Lymphknotenmetastasen finden Even-Sapir et al. in einer eingeschränkten Verfügbarkeit der Methode [69].

Piccio et al. empfehlen die Anwendung der PET/CT-Darstellung zwar nicht standardmäßig, aber schreiben dieser einen Nutzen in der individualisierten Therapie eines Prostatakarzinomrezidives zu [18].

Die verschiedenen Ergebnisse der Untersuchungen des PET/CTs weiterer Autoren finden sich in Tabelle 1 im Anhang.

5.2. Validierung der Studie

Eine begrenzte Objektivität der Studie kommt durch die Tatsache zustande, dass die PET/CT-Untersuchung in unterschiedlichen Häusern erfolgte. Möglich ist, dass es zu Unterschieden in der Beurteilung durch die verschiedenen beurteilenden Radiologen gekommen ist [70].

Da bei der Untersuchung potentiell malignen Gewebes die histologische Untersuchung als Goldstandard gilt, kann hier eine Begrenzung der Beurteilbarkeit erfasst werden, da es unmöglich ist alle im PET/CT-Befund als negativ deklarierten Gewebe histologisch zu untersuchen. So ist es möglich, dass bereits tumoröses Gewebe in einem Lymphknoten vorhanden ist, obwohl die PET/CT-Untersuchung negativ ist, da die Metastase zu wenig Masse aufweist, um in der Bildgebung sichtbar zu werden.

Dennoch muss festgestellt werden, dass eine Lymphadenektomie häufig als limitierte oder semi-limitierte Lymphadenektomie durchgeführt wird, bei der nicht alle Lymphknoten des kleinen Beckens entfernt werden. Dadurch entgeht ein Teil des Gewebes einer histologischen Diagnostik. Nach der aktuellen Methode nach Osmonov et al., nach der mindestens 18 Lymphknoten entfernt werden sollen [47], wurde in dieser Untersuchung radikaler und vor allem systematischer vorgegangen als es bisher allgemein üblich ist. Hierbei wurde beobachtet, dass die Anzahl der resezierten Lymphknoten entscheidend ist.

Die systematische Vorgehensweise in festgelegten Grenzen durch einen transperitonealen Zugang mit einem Vorgehen von kranial nach kaudal ist die beste Möglichkeit einen erfolgreichen Eingriff zu realisieren. Durch die hohe Anzahl an entfernten Lymphknoten ergibt sich in dieser Studie eine höhere Reliabilität, da es auch bei Patienten mit negativer PET/CT-Untersuchung zu einer histologischen Beurteilung der Lymphgewebe kam. Diese Studie ist zuverlässiger als bisher veröffentlichte Studien zu dem Thema, bei der ausschließlich Lymphknoten untersucht wurden, die im PET/CT als Lymphknotenmetastasen verdächtig beurteilt wurden, da hier auch falsch-negative PET/CT-Ergebnisse aufgedeckt werden können. Die Beurteilung von Fernmetastasen, die außerhalb des hier standardisiert untersuchten Bereiches der Lymphadenektomie liegen, bleibt schwierig zu beurteilen.

Weiterhin zu beachten ist, dass diese Studie sowohl Patienten betrachtet, die primär prostatektomiert wurden, als auch Patienten die primär mit einer Radiatio behandelt wurden. Ob die primäre Therapieentität einen Einfluss auf die Detektionsfähigkeit des PET/CT hat, bleibt weiterhin zu klären.

5.3. Diskussion der Ergebnisse

5.3.1. Vergleich von PET/CT und Histologie

Bei dem Vergleich des Bildgebungsbefundes und des histologischen Befundes in der vorliegenden Studie fällt eine hohe Zahl an Patienten auf, die falsch-positiv deklariert wurde (36,7%). In einer ähnlichen Größenordnung findet sich der Anteil der richtig-positiv entdeckten Metastasen (46,9%). Es wird festgestellt, dass das PET/CT insgesamt häufiger einen positiven Befund anzeigt, als einen negativen Befund, dabei ist die Rate an richtigen und falschen Ergebnissen etwa gleich. Fraglich ist, ob die PET/CT-Untersuchung generell Lymphknoten als positiv überschätzt. Die falsch-positiv beurteilten Patienten würden in der Folge einer fehlerhaften Therapiemaßnahme unterzogen, denn obwohl in der Histologie keine Metastasen nachweisbar waren, würden sie unter Umständen aufgrund des PET/CTs als Lymphknotenmetastasen-befallen behandelt werden. Daher muss ein positives Ergebnis im PET/CT kritisch beurteilt werden und sollte nicht einziger Anlass für den nächsten Therapieschritt sein. Wichtig ist der Anteil der falsch-negativen Ergebnisse im PET/CT. Bei 8,2% der Patienten zeigte das PET/CT ein Fehlen von Lymphknotenmetastasen an, obwohl in der Histologie betroffene Lymphknoten

nachgewiesen werden konnten. Somit würden potentiell resektable Lymphknoten ebenso unentdeckt, wie unbehandelt bleiben.

Anhand der gewonnenen Daten konnte eine Spezifität von 22,7% und eine Sensitivität von 85,1% errechnet werden. Bei einer solchen Datenverteilung mit einer deutlich höheren Sensitivität als Spezifität wird eher eine Überschätzung des Anteils von positiven Ergebnissen angenommen. Es zeigt sich eine Überschätzung des Anteils derer Patienten, die als mit Lymphknotenmetastasen befallen befundet werden, gegenüber der Anzahl der Patienten, bei denen auch histologisch ein Befund vorliegt. Die hohe Spezifität kommt durch die Tatsache zustande, dass die Auswahl des Patientenkollektives ohnehin ausschließlich auf Patienten fiel, die bereits im Vorfelde einen PSA-Anstieg vorwiesen, also per definitionem im biochemischen Rezidiv waren. Die Vorhersagewerte der Untersuchung sind beide gering (PPV: 56,0% und NPV: 50,0%) und weisen auf die hohe Unzuverlässigkeit der Methode hin.

Zu anderen Ergebnissen (Sensitivität 9,4%, Spezifität 99,7%) kommen Budiharto et al., die in ihrer Studie ebenfalls die Histologie nach einer ausgedehnten Lymphadenektomie durchführten, sodass die Autoren die PET/CT (sowieso MR-DWI) definitiv nicht als Methode zur Detektion von Lymphknotenmetastasen empfehlen [71]. Schilling et al. berichten aufgrund ihrer Studie, bei der laparoskopisch die im PET/CT positiv befundenen Lymphknoten reseziert wurden, dass die Ergebnisse vor allem durch den kleinen positiv-prädiktiven Wert von 70% kritisch beurteilt werden müssen [72].

Zu beachten als weiterer denkbarer Einflussfaktor auf die Detektionsfähigkeit der PET/CT ist die Größe der detektierbaren Lymphknotenmetastasen. So deklarieren Husarik et al., dass die Limitierung bei 2µg/l läge, worunter Metastasen kein Signal im PET/CT auslösen würden [73].

5.3.2. Lokalisation

In dieser Studie zeigt sich eine deutliche Einschränkung der Fähigkeit des PET/CTs die Lokalisation der Metastasen korrekt darzustellen.

Bei 60,9% der 23 richtig-positiven Befunde im PET/CT lag keine Übereinstimmung vor. Folglich ergibt sich ein äußerst geringer Anteil von 18,4% aller Patienten (9 / 49) bei denen der positive PET/CT-Befund durch die Lokalisation des Befundes durch die pathologische Untersuchung bestätigt wird, also 9 von 41 positiven PET/CT-Befunden (21,9%). Spezifität und Sensitivität sind bei Betrachtung der richtigen Lokalisation deutlich niedriger (9,1% und 69,2%).

Dieser Anteil scheint zu gering, als dass darauf eine Therapieentscheidung getroffen werden sollte. So kann die Bildgebung nicht die einzige Begründung für eine Lymphknotenresektion in dem signalgebenden Gebiet sein. Es sollte daher bei dem dringenden Verdacht auf potentiell resektable Lymphknotenmetastasen eine ausgedehnte Lymphadenektomie nach dem Kieler Schema erfolgen, auch wenn einige Regionen im PET/CT negativ waren.

5.3.3. Einfluss des Risiko-Wertes nach D'Amico

Es wurde bisher keine Untersuchung zu dem Einfluss den D'Amico-Risikos veröffentlicht. Anhand der vorliegenden Studie zeigt sich, dass viele der Patienten, die ein Rezidiv erleiden, sich präoperativ bereits in einem der Gruppe des hohen Risikos befinden (außer 6 Patienten mit mittlerem Risiko). Das beeinflusst die Frage nach dem Einfluss des präoperativen D'Amico-Stadiums dahingehend, dass es keine homogene Verteilung zwischen den drei möglichen Gruppen gibt. Die Ergebnisse weisen jedoch darauf hin, dass bei Vergleich der Intermediate- und High-risk-Gruppen, die Ergebnisse hinsichtlich Spezifität, Sensitivität, PPV und NPV in der High-risk-Gruppe höher sind. Es zeigt sich vor allem eine höhere Treffsicherheit hinsichtlich der richtig-positiven und falsch-negativen und falsch-positiven Werte. Ebenso sind Sensitivität und Spezifität deutlich höher.

5.3.4 Einfluss des präoperativen PSA-Wertes

Die Werte der in der vorliegenden Studie gewonnenen Erkenntnisse zeigen niedrigere Detektionsraten, also richtig-positiven Ergebnisse (78,9%, 50,0%, 33,0% und 0% bei ≥ 5 ng/ml, ≥ 2 -<5 ng/ml, ≥ 1 -<2 ng/ml und ≤ 1 ng/ml) als bisher veröffentlichte Studien zu dem Thema. Auffällig ist der deutlich höhere mittlere PSA-Wert bei Patienten, bei denen histologisch Lymphknotenmetastasen nachgewiesen wurden gegenüber negativen Gewebeproben (8,76 ng/ml gegenüber 1,88 ng/ml).

In diversen Veröffentlichungen konnte gezeigt werden, dass die Detektionsfähigkeit des PET/CT bei Prostatakarzinomrezidiv bei kleineren PSA-Werten geringer ist, als bei höheren Werten. Schillaci et al. empfehlen die Anwendung bei Patienten mit einem PSA >2 ng/ml [74]. Demnach lägen die Detektionsraten bei PSA ≤ 1 ng/ml bei 20%, 1 -<2 ng/ml 55%, bei 2-4 ng/ml 80% und bei >4 ng/ml bei 87%.

Graute et al. legen eine eindeutige Grenze von 1,74 ng/ml fest, worüber eine PET/CT-Untersuchung eine hohe Detektionsfähigkeit besaß, hier wird eine Spezifität von 74% und eine Sensitivität von 82% angegeben [75]. Giovacchini et al. geben sogar an, dass ein positives PET/CT-Signal mithilfe der PSA-Anstiegsgeschwindigkeit besser beurteilt werden könne, wonach ein PSA-Velocity von >1 ng/ml/y die Detektionsrate erhöhe [76].

Derart hohe Zahlen zur PSA-Abhängigkeit können in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Hier ist das beste Ergebnis bei einem PSA ≥ 1 -<2 ng/ml wobei selbst hier bei einer Sensitivität von 100% die Spezifität nur bei 25% liegt. Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass die Methode des PET/CT den Anteil der Lymphknotenmetastasen im Bereich von PSA-Werten ≥ 1 ng/ml eher überschätzt.

Bertagna et al. berichten insgesamt von einer höheren Aussagekraft (Sensitivität 76,8% und Spezifität 92,5%) bei einem PSA-Cutoff von 1,26 ng/ml [77]. Der Cutoff-Wert denjenigen Wert, ab dem das Testverfahren sinnvoll ist. Demnach ist bei niedrigeren Werten kein zuverlässiges Ergebnis zu erwarten. Rinnab et al. kommen durch ihre Studie zu der Erkenntnis, dass eine PET/CT-Untersuchung zwar im Falle eines erneuten definitiven PSA-Anstieges eine nützliche Methode sein kann, jedoch insgesamt durch die hohe falsch-positiv Rate lediglich ein kleiner Teil der Patienten tatsächlich von dieser Methode profitiert [78]. Castellucci et al. halten fest, dass die falsch-negativ-Rate der PET/CT-Darstellung verringert werden kann, wenn ausschließlich Patienten, die neben einem hohem PSA, auch einen hohen PSA-Velocity und hohe PSA-Doublingtime aufweisen, gescannt werden [79]. Im Gegensatz zu anderen Autoren postulieren Castellucci et al. aufgrund einer anderen Studie, dass die Anwendung des PET/CT auch bei niedrigen

PSA-Werten (<1,5 ng/ml) gute Detektionsraten erzielt, und demzufolge im Falle eines biochemischen Rezidives bereits sehr früh durchgeführt werden sollte, vorausgesetzt der Anstieg des PSA-Wertes sei dynamisch [80]. Aufgrund von vorherigen Studien empfehlen Rinnab et al. einen PET/CT-Scan gerade bei kleinen PSA-Werten (<2,5 ng/ml) [81].

Insgesamt kann festgehalten werden, dass ein Zusammenhang zwischen PSA-Wert und der Detektionsrate vorhanden ist. Eine Empfehlung, bei welchem konkreten PSA-Wert-Bereich eine PET/CT-Durchführung anzustreben ist, steht jedoch weiterhin aus.

5.3.5. Einfluss einer ADT

Anhand der vorliegenden Studie lässt sich feststellen, dass eine präoperative ADT einen äußerst geringen Effekt auf die Detektionsfähigkeit der PET/CT hat. Die richtig-positiv Rate und richtig-negativ Rate sowie die Sensitivität sind sehr ähnlich zu denen ohne Hormontherapie, die Spezifität ist gleich.

Fuccio et al. stellten in ihrer Studie fest, dass eine Androgendeprivation im Vorfeld einer PET/CT-Untersuchung im Vergleich zu nicht hormontherapierten Patienten die Detektionsfähigkeit signifikant einschränke. Diese Einschränkung der Detektion liegt demnach an einer geringeren Cholin-Aufnahme in tumoröse Zellen unter Androgendeprivation [82].

Zusätzlich zur PSA-Abhängigkeit geben García et al. die Art der Primärtherapie als Prädiktionsfaktor für die Detektionsfähigkeit des PET/CT, hiernach sei die Sensitivität bei chirurgischer Intervention höher, wohingegen eine Hormontherapie-Anwendung keinen Einfluss hätte [83].

5.3.6. Einfluss des Gleason-Scores

Die Ergebnisse der Patientengruppe mit einem gut differenzierten Tumor ist bei einer Anzahl von drei der 49 Patienten nicht valide und somit nicht beurteilbar. Bei mittelgradig differenzierten Tumoren sind Spezifität und Sensitivität niedrig (0 und 33,3%). Auffällig ist die hohe Anzahl an falsch-positiven Befunde im PET/CT und eine günstige falsch-negativ Rate von 0. Folglich wurden keine Patienten mit Lymphknotenmetastasen übersehen, jedoch wurden 66,6% fehlerhaft als von Metastasen befallen befundet.

Bei einem Gleason-Score von 7 finden sich die höchste Sensitivität und Spezifität (83,3% und 33,3%). Es wurde jedoch in 11,1% der Fälle ein in der Histologie positiver Befund durch das PET/CT übersehen. In 55,5% der Fälle findet sich ein richtig-positiver Befund, somit ist der Wert größer, als bei Betrachtung aller Patienten (46,9%). Insgesamt ist zu betonen, dass die PET/CT-Untersuchung bei einem Gleason-Score 7 am zuverlässigsten ist, hier sind Spezifität und Sensitivität mit 83,3% und 33,3% am größten. Zu bedenken ist jedoch der Einfluss des PSA-Wertes, da der PSA vor der PET/CT-Untersuchung in der Gruppe mit Gleason 7 durchschnittlich mit 8,02 ng/ml der höchste in den zu vergleichenden Gruppen ist.

Bei schlecht differenzierten Tumoren liegen die Ergebnisse in einem ähnlichen Bereich wie Gleason 7. Bei der vergleichenden Betrachtung des gesamten Patientenguts zeigt ein etwas höherer Anteil richtig-positive sowie richtig-negative und falsch-negative Befunde. Dahingegen ist der Anteil falsch-positiver Befunde etwas kleiner (31,8% gegenüber 28,5%). Dennoch ist der Einfluss auf Spezifität und Sensitivität sehr gering zu sein und ist den Ergebnissen der gesamten Kohorte sehr ähnlich (22,2% und 84,6%). Insgesamt reduziert ein Gleason-Score unter 7 die Zuverlässigkeit der PET/CT-Untersuchung.

Diese Ergebnisse zeigen, dass die Höhe des initialen Gleason-Score kaum einen eindeutigen Einfluss auf die Detektionsfähigkeit hat.

5.3.7. Einfluss des TNM-Stadiums

Die Patientengruppen mit pT1- und pT4-Stadium sind nicht aussagekräftig, da hier lediglich jeweils zwei Patienten eingeschlossen werden konnten. Bei der Patientengruppe mit pT2-Stadium liegt die Spezifität bei 0, es konnte kein Patient richtig-negativ getestet werden. Bei einer hohen Anzahl richtig-positiver Ergebnisse findet sich im Gegensatz dazu eine relativ hohe Sensitivität (87,3%). Bessere Resultate bezüglich der Spezifität, jedoch zu Ungunsten der Sensitivität liefert die Patientenkohorte mit einem initialen pT3-Stadium (Spezifität 23,1% und Sensitivität 83,3%).

Zusammenfassend lässt sich anhand dieser Ergebnisse kein wesentlicher Einfluss des TNM-Stadiums auf die Detektionsfähigkeit der PET/CT-Untersuchung feststellen.

5.3.8. Knochen-Szintigraphie

Die Bedeutung der PET/CT in der Detektion von Knochenmetastasen im Vergleich zur herkömmlichen Methode der Knochen-Szintigraphie bleibt weiterhin unklar.

Bei den 38 Patienten der vorliegenden Studie mit einer positiven Knochen-Szintigraphie hatte auch das PET/CT Knochenmetastasen aufgewiesen. Es wurde jedoch eine richtig-positiv Rate von nur 50,0% herausgearbeitet. Weiterhin ist die falsch-negativ Rate mit 19,4% zu hoch, als dass darauf die Diagnosestellung erfolgen sollte. Viele Patienten mit potentiellen ossären Metastasen übersehen würden. Die auffallend kleine Sensitivität von 12,5% zeigt, dass die Detektionsfähigkeit niedrig ist, wenn nur eine geringe Anzahl von Patienten tatsächlich von ossären Metastasen betroffen ist. Die hohe Spezifität von 97,7% begründet sich durch die hohe Zahl an Bildgebungsbefunden, die keinen Verdacht auf Knochenmetastasen aufwiesen.

Even-Sapir et al. geben eine Spezifität und Sensitivität von je 100% an [84]. Picchino et al. veröffentlichten, dass die Sensitivität der PET/CT mit 89% zwar niedriger, jedoch die Spezifität von 98-100% höher war als die der herkömmlichen Bildgebung. Dadurch kommen die Autoren zu der Schlussfolgerung, dass die Knochenszintigraphie zwar nicht ersetzbar ist, jedoch ein positives Ergebnis in der PET/CT ein Vorliegen von Metastasen relativ zuverlässig voraussagt [85]. Ebenso geben Beheshti et al. an, dass die PET/CT zwar vielversprechende Ergebnisse in der Detektionsfähigkeit von Knochenmetastasen liefere, jedoch weitere Untersuchungen zur klinischen Bedeutung erforderlich seien [86]. Fuccio et al. erachten die Verwendung der PET/CT-Untersuchung auf ossäre Metastasen als sinnvoll, um bei einem Einzelbefund in der Knochen-Szintigraphie potenzielle weitere Metastasen aufzudecken [87]. Withofs et al. geben eine Abhängigkeit von der Lokalisation der Knochenmetastasen an. Demnach soll die PET/CT bei Becken- und lumbalen Wirbelsäulenmetastasen signifikant bessere Ergebnisse liefern und im Gesamtergebnis ebenfalls genauere Ergebnisse erzielen als die herkömmliche Knochen-Szintigraphie [88]. Gu et al. geben an, dass eine benigne fibröse Dysplasie einen Knochenmetastasenherd nachahmen kann und dann fälschlicherweise ebenfalls ein positives PET/CT-Signal hervorrufen kann [89].

Folglich eignet sich die PET/CT im Vergleich zur Knochenszintigraphie nicht zur Aufdeckung von Knochenmetastasen. Abschließend bleibt jedoch festzuhalten, dass das Studiendesign in der vorliegenden bezüglich der Knochenmetastasen nicht die gleiche Validität besitzt, wie die Betrachtung der Lymphknotenmetastasen. Es wurde an dieser Stelle ausschließlich ein Verfahren anhand des Anderen beurteilt und keine breite histologische Untersuchung auch an potentiell nicht betroffenem Gewebe angestellt.

5.4. Schlussfolgerung

Anhand der durch die vorliegende Studie erhobenen Ergebnisse und durch die vergleichende Betrachtung mit den Ergebnissen anderer Studien zu dem Thema aus der neueren Literatur können folgende Schlussfolgerungen gezogen werden:

Eine eindeutige Aussage über die klinische Bedeutung der PET/CT-Diagnostik in der Detektion von Lymphknotenmetastasen kann nicht getroffen werden.

Es kann kein maßgeblicher Einfluss die Detektionsrate des PET/CTs durch das initiale Tumorstadium, weder durch das Gleason-System, noch durch das TNM-System festgestellt werden. Ferner ist hier kein schwerwiegender Einfluss der Höhe des PSA-Werts feststellbar. Abweichende Ergebnisse sind dazu bei aktuellen Studien vorherrschend und die tatsächliche Bedeutung bleibt folglich auch an dieser Stelle ungeklärt. Im Ansatz zeigt sich jedoch, dass die Kombination aus PSA, Gleason und TNM (D'Amico-Klassifikation) durchaus zu einer Erhöhung der statistischen Parameter führen kann: Jedoch sind die Gruppen in der vorliegenden Studie nicht homogen verteilt, sodass weitere umfassendere Studien erforderlich sind, um ein Urteil diesbezüglich fällen zu können.

Überdies kann kein relevanter Einfluss einer vorangegangenen antiandrogenen Therapie auf die Präzision der PET/CT-Bilder herausgestellt werden.

Bei der Untersuchung von Knochenmetastasen im Vergleich zur herkömmlichen Knochenszintigraphie ist festzustellen, dass die Ergebnisse beider Verfahren häufig unterschiedliche Befunde zeigen. Die Knochenszintigraphie ist der Goldstandard in der Diagnostik von Knochenmetastasen und das PET/CT ist diesem Verfahren mit ihren dargestellten Defiziten unterlegen. Daher ist die PET/CT derzeit nicht das Mittel der Wahl in der Diagnostik von ossären Metastasen.

Die Ergebnisse hinsichtlich der Diagnostik und Lokalisation von Lymphknotenmetastasen sind in der vorliegenden Studie nicht eindeutig genug, sodass eine generelle Empfehlung zur Anwendung bei Verdacht auf Lymphknotenmetastasen ausgesprochen werden kann. Jedoch kann sie auch nicht generell als nicht in Betracht kommend zurückgewiesen werden.

Eine Therapieplanung ausschließlich basierend auf den Ergebnissen der PET/CT ist durch die hohe Anzahl an falsch-positiven und falsch-negativen Ergebnisse nicht empfehlenswert. Vor allem durch die Ungenauigkeit der Methode die Metastasen korrekt zu lokalisieren ist die Anwendung risikoreich. Es müssen nicht nur die Kosten für Diagnostik und die eventuell resultierende Therapie bedacht werden, sondern auch die individuelle Konsequenz für den Patienten mit seiner körperlichen Identität. Zu beachten sind außerdem weitere negative Nebenwirkungen der PET/CT-Untersuchung, sowohl durch die Strahlenexposition als auch durch das ADT-freies Intervall vor der Untersuchung.

Derzeit gibt es keine bessere bildgebende Methode in der Detektion von Lymphknotenmetastasen bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom. Zu fordern ist zukünftig eine Bildgebungsmethode, mit der die Diagnostik von Metastasen an Reliabilität gewinnt.

Um dem Problem der aktuellen Situation zu begegnen, ist es unseres Erachtens sinnvoll die „Kieler Prinzipien“ zu beachten, die auf den Erfahrungen in der Rezidivchirurgie beruhen.

Da es derzeit keine bessere Methode der Diagnostik von Lymphknotenmetastasen gibt, sollte die PET/CT Anwendung finden. Sobald eine verbesserte oder bessere Methode publiziert wird, sollte sorgfältig geprüft werden, ob diese als möglicher Ersatz dienen kann. Es ist nicht ausreichend ausschließlich die Lymphknotenregionen mit positivem PET/CT-Signal zu entfernen. Die vorliegende Untersuchung zeigte, dass hinsichtlich der korrekten Lokalisation der Lymphknotenmetastasen die Spezifität mit 9,1% und die Sensitivität mit 69,2% sehr gering ist.

Es ist anzustreben bei der Salvage-Lymphadenektomie nach einem festen Schema („Kieler Schema“) vorzugehen, da anderenfalls durch die hohe falsch-negativ Rate das Risiko gegeben ist, dass Lymphknotenmetastasen im Operationssitus zurück bleiben.

Für eine bessere Aussagekraft werden weitere Studien benötigt, die eine prospektive Betrachtung mit einer höheren Patientenzahl beinhalten sollte.

6. Zusammenfassung

Hintergrund

Es soll die die Fähigkeit des Cholin-PET/CTs analysiert werden Lymphknotenmetastasen bei rezidiviertem Prostatakarzinom zu detektierten. Zusätzlich soll der Einfluss des PSA-Werts und eine stattgehabte hormonellen Therapie auf die Detektionsrate dargestellt werden.

Methoden

Es wurden 49 Patienten mit biochemisch rezidiviertem Prostatakarzinom (PSA >0,2 ng/ml) in die Studie eingeschlossen. Zur Diagnostik wurde bei den Patienten ein Cholin-PET/CT veranlasst. Anschließend wurde eine ausgedehnte pelvine Lymphadenektomie durchgeführt. Bei den 10 Patienten bei denen zuerst eine Radiatio angewendet worden war, wurde in diesem Schritt die Prostata total entfernt. Der PET/CT- und histopathologische Befund der resezierten Lymphknoten wurden verglichen und statistisch analysiert in Bezug auf die Spezifität, Sensitivität, PPV und NPV. Weiterhin in Bezug auf die Übereinstimmung der Lokalisation der Metastasen. Zusätzlich wurde die Detektionsrate des PET/CT in Abhängigkeit des PSA-Wertes vor der PET/CT und des Tumorstadiums geprüft und der Einfluss einer vorangegangenen Androgendeprivation untersucht.

Ergebnisse

Das PET/CT war in 83,6% der Fälle positiv. In der Gewebeanalyse der entnommenen Lymphknoten konnten bei 55,1% Lymphknotenmetastasen festgestellt werden. Insgesamt lag bei 46,9% ein richtig-positives Ergebnis vor, die falsch-positiv Rate lag bei 36,7%. Richtig-negativ waren 8,2% der PET/CT-Befunde und falsch-negativ ebenfalls 8,2%. Somit ergibt sich eine Spezifität von 18,2% und eine Sensitivität von 85,2%, der PPV ist 56,1% und der NPV 50,0%. In der Analyse der Lokalisation zeigt sich, dass insgesamt bei 18,4% die Lokalisation von PET/CT und Histologie übereinstimmt. Spezifität, Sensitivität, PPV und NPV sind bei korrekter Lokalisation 9,1%, 69,2%, 21,9% und 50,0%. Als Übereinstimmung-Kriterien gelten die Seite im kleinen Becken, sowie ein Vorliegen von Fernmetastasen. Die Untersuchung der PSA-Abhängigkeit ergab bei einem PSA ≥ 5 ng/ml eine Spezifität von 0 und eine Sensitivität von 93,8%. Bei einem PSA ≥ 2 -<5 ng/ml lag die Spezifität ebenfalls bei 0 und die Sensitivität bei 66,7%. Bei einem PSA ≥ 1 -<2 ng/ml war die Spezifität 25% und Sensitivität 100% und bei PSA <1 ng/ml ist sie Spezifität 22,2% und die Sensitivität 0. Bei 25 Patienten wurde vor der PET/CT-Untersuchung eine Androgendeprivation durchgeführt. Bei den Patienten ohne ADT waren Spezifität,

Sensitivität, PPV und NPV 18,2%, 84,6%, 55,5% und 50,0%, ähnlich mit ADT 18,2%, 85,7%, 57,1% und 50,0%. In der Detektion von Knochenmetastasen im Vergleich zur Szintigraphie sind Spezifität, Sensitivität, PPV und NPV 96,7%, 12,5%, 50,0% und 80,6%.

Schlussfolgerung

Die Zuverlässigkeit der Cholin-PET/CT zur Detektion von Lymphknotenmetastasen ist durch eine hohe falsch-positiv Rate und hohe falsch-negativ Rate limitiert. Die Lokalisation der Lymphknotenmetastasen kann durch die PET/CT-Untersuchung bei hoher Fehlerwahrscheinlichkeit nicht suffizient festgestellt werden. Der Einfluss einer deprimierenden hormonellen Therapie verändert die Aussagekraft der PET/CT nicht. Die Befunde bei Patienten mit niedrigem PSA-Wert sind mit etwas höheren Fehlerquoten assoziiert. In der Detektion von Knochenmetastasen ist die PET/CT der Szintigraphie weiterhin deutlich unterlegen.

Durch die in dieser Studie erlangten Ergebnisse ergeben sich folgende Schlussfolgerungen: Es gibt keine etablierte Alternative zur Cholin-PET/CT in der Detektion von Lymphknotenmetastasen bei rezidiviertem Prostatakarzinom. Es ist nicht ausreichend ausschließlich diejenigen Lymphknoten zu reseziieren, die in der Bildgebung signalgebend sind. Deswegen sollte eine Salvage-Lymphadenektomie nach einem festen Schema („Kieler Schema“) erfolgen, damit keine Lymphknotenmetastasen im Operations situs belassen werden.

7. Literatur

- [1] Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID). 2008. Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. 6. Aufl. Berlin: RKI.
- [2] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA. 2013. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010. National Cancer Institute. Bethesda, MD. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/. [04.11.2013].
- [3] Pienta KJ. 1998. Etiology, epidemiology and prevention of carcinoma of the prostate. In: Walsh PC, Retik A, Stamey, TA, Vaughan EJ. Campbell's Urology. 7. Aufl. Philadelphia: Saunders, 2489–96.
- [4] Yin M, Bastacky M, Chandran U, Becich MJ, Dhir RM. 2008. Prevalence of incidental prostate cancer in the general population: A study of healthy organ donors. *J Urol.* 179(3):892-5.
- [5] Reske SN, Blumstein NM, Glatting G. 2006. PET and PET/CT in relapsing prostate carcinoma. *Urologe A.* 45(10):1240,1242-4,1246-8,1250.
- [6] Komura K, Inamoto T, Tsuji M, Ibuki N, Koyama K, Ubai T, Azuma H, Katsuoka Y. 2010. Basal cell carcinoma of the prostate: unusual subtype of prostatic carcinoma. *Int J Clin Oncol.* 15(6):594-600.
- [7] Grignon DJ. 2004. Unusual subtypes of prostate cancer. *Mod Pathol.* 17(3):316-27.
- [8] Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F. 2010. Guidelines on Prostate Cancer. EAU Guidelines. Barcelona: EAU.
- [9] Öbek C, Neulander E, Sadek S, Soloway MS. 1999. Is there a role for digital rectal examination in the follow up of patients after radical prostatectomy? *J Urol.* 162(3 Pt 1):762-4.

- [10] Horwitz EM, Thames HD, Kuban DA, Levy LB, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Sandler HM, Shipley WU, Zelefsky MJ, Hanks GE, Zietman AL. 2005. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multiinstitutional pooled analysis. *J Urol*. 173(3):797-802.
- [11] Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. 1999. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 281(17):1591-7.
- [12] Hamann MF, Hamann C, Schenk E, Al-Najar A, Naumann CM, Jünemann KP. 2013. Computer-aided (HistoScanning) biopsies versus conventional transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: do targeted biopsy schemes improve the cancer detection rate? *Urology*. 81(2):370-5.
- [13] Loch T. 2007. Computerized transrectal ultrasound (C-TRUS) of the prostate: detection of cancer in patients with multiple negative systematic random biopsies. *World J Urol*. 25(4):375-80.
- [14] Graefen, M. 2006. Prostatakarzinom. In: Hautmann R, Huland H. *Urologie*. 3. Aufl. Heidelberg: Springer Verlag, 238-50.
- [15] Sanz G, Robles GE, Gimenez M, Arocena J, Sánchez D, Rodriguez-Rubio F, Rosell D, Richter JA, Berián JM. 1999. Positron emission therapy with 18fluorine labeled deoxyglucose: utility in localized and advanced prostate cancer. *BJU Int*. 84(9):1028-31.
- [16] Liu IJ, Zafar MB, Lai YH, Segall GM, Terris MK. 2001. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in diagnosis and staging of clinically organ-confined prostate cancer. *Urology*. 57(1):108-11.
- [17] Soyka JD, Muster MA, Schmid DT, Seifert B, Schick U, Miralbell R, Jorcano S, Zaugg K, Seifert HH, Veit-Haibach P, Strobel K, Schaefer NG, Husarik DB, Hany TF. 2012. Clinical impact of 18F-choline PET/CT in patients with recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 39(6):936-43.

- [18] Picchio M, Briganti A, Fanti S, Heidenreich A, Krause BJ, Messa C, Montorsi F, Reske SN, Thalmann GN. 2011. The role of choline positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with prostate-specific antigen progression after radical treatment of prostate cancer. *Eur Urol.* 59(1):51-60.
- [19] Schiavina R, Scattoni V, Castellucci P, Picchio M, Corti B, Briganti A, Franceschelli A, Sanguedolce F, Bertaccini A, Farsad M, Giovacchini G, Fanti S, Grigioni WF, Fazio F, Montorsi F, Rigatti P, Martorana G. 2008. 11C-choline positron emission tomography/computerized tomography for preoperative lymph-node staging in intermediate-risk and high-risk prostate cancer: comparison with clinical staging nomograms. *Eur Urol.* 54(2):392-401.
- [20] Treglia G, Giovannini E, Di Franco D, Calcagni ML, Rufini V, Picchio M, Giordano A. 2012. The role of positron emission tomography using carbon-11 and fluorine-18 choline in tumors other than prostate cancer: a systematic review. *Ann Nucl Med.* 26(6):451-61.
- [21] Wittekind C, Meyer HJ. 2010. *TNM Klassifikation maligner Tumoren.* 7. Auflage. Weinheim: Wiley-VCH.
- [22] Hautmann S, Beitz S, Naumann M, Lützen U, Seif C, Stübinger SH, van der Horst C, Braun PM, Leuschner I, Henze E, Jünemann KP. 2008. Extended sentinel lymph node dissection in radical prostatectomy for prostate cancer: a study in the Kiel risk population. *Urologe A.* 47(3):299-303.
- [23] Osmonov DK, Boller A, Aksenov A, Naumann M, Jünemann KP. 2013. Intermediate and high risk prostate cancer patients: Clinical significance of extended lymphadenectomy. *Urologe A.* 52(2):240-5.
- [24] Epstein JI. 2010. An update of the Gleason grading system. *J Urol.* 183(2):433-40.
- [25] Wirth M, Weißbach L, Ackermann R, Alberti W, Albrecht C, Göckel-Beininga B, Fröhner M, Hinkelbein W, Miller K, Rübber H, Wiegel T, Wolff J, Wörmann B. 2009. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. Düsseldorf: DGU, 120-30.

- [26] Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. 1998. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 280(11):975-80.
- [27] Kattan MW, Potters L, Blasko JC, Beyer DC, Fearn P, Cavanagh W, Leibel S, Scardino PT. 2001. Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachytherapy in prostate cancer. *Urology*. 58(3):393-9.
- [28] Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. 1998. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 90(10):766-71.
- [29] Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Cho D, Scardino PT, Fuks Z, Leibel SA. 2003. Pretreatment nomogram that predicts 5-year probability of metastasis following three-dimensional conformal radiation therapy for localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 21(24):4568-71.
- [30] Kita Y, Inoue T, Shimizu Y, Kamba T, Yoshimura K, Ogawa O. 2012. Subclassification of the D'Amico's high risk group to predict biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Hinyokika Kyo*. 58(7):319-24.
- [31] Amling CL, Blute ML, Bergstralh EJ, Seay TM, Slezak J, Zincke H. 2000. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol*. 164(1):101-5.
- [32] Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. 1999. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*. 281(17):1591-7.
- [33] Oderda M, Joniau S, Spahn M, Gontero P. 2012. Debulking surgery in the setting of very high-risk prostate cancer scenarios. *BJU Int*. 110(6 Pt B):E192-8.
- [34] Engel J, Bastian PJ, Baur H, Beer V, Chaussy C, Gschwend JE, Oberneder R, Rothenberger KH, Stief CG, Hölzel D. 2010. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol*. 57(5):754-61.

- [35] Silberstein JL, Su D, Glickman L, Kent M, Keren-Paz G, Vickers AJ, Coleman JA, Eastham JA, Scardino PT, Laudone VP. 2013. A case-mix-adjusted comparison of early oncological outcomes of open and robotic prostatectomy performed by experienced high volume surgeons. *BJU Int.* 111(2):206-12.
- [36] Weingärtner K, Ramaswamy A, Bittinger A, Gerharz EW, Vöge D, Riedmiller H. 1996. Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. *J Urol.* 156(6):1969-71.
- [37] Joslyn SA, Konety BR. 2006. Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology.* 68(1):121-5.
- [38] Wawroschek F, Wagner T, Hamm M, Weckermann D, Vogt H, Märkl B, Gordijn R, Harzmann R. 2003. The influence of serial sections, immunohistochemistry, and extension of pelvic lymph node dissection on the lymph node status in clinically localized prostate cancer. *Eur Urol.* 43(2):132-6.
- [39] Heidenreich A, Richter S, Thüer D, Pfister D. 2010. Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. *Eur Urol.* 57(3):437-43.
- [40] Rigatti P, Suardi N, Briganti A, Da Pozzo LF, Tutolo M, Villa L, Gallina A, Capitanio U, Abdollah F, Scattoni V, Colombo R, Freschi M, Picchio M, Messa C, Guazzoni G, Montorsi F. 2011. Pelvic/retroperitoneal salvage lymph node dissection for patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence and nodal recurrence detected by [11C]choline positron emission tomography/computed tomography. *Eur Urol.* 60(5):935-43.
- [41] Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, Bianchi M, Sun M, Freschi M, Salonia A, Karakiewicz PI, Rigatti P, Montorsi F. 2012. Updated Nomogram Predicting Lymph Node Invasion in Patients with Prostate Cancer Undergoing Extended Pelvic Lymph Node Dissection: The Essential Importance of Percentage of Positive Cores. *Eur Urol.* 61(3):480-7.
- [42] Boustead G, Edwards SJ. 2007. Systematic review of early vs deferred hormonal treatment of locally advanced prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int.* 99(6):1383-9.

- [43] Wilt T, Nair B, MacDonald R, Rutks I. 2002. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* (1):CD003506.
- [44] Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, Somerfield MR, Ben-Josef E, Mendelson DS, Middleton R, Sharp SA, Smith TJ, Talcott J, Taplin M, Vogelzang NJ, Wade JL 3rd, Bennett CL, Scher HI; American Society of Clinical Oncology. 2007. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol.* 25(12):1596-605.
- [45] Prostate Cancer Trialists Collaboration Group. 2000. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet.* 355(9214):1491-8.
- [46] Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. 2000. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology.* 56(6):1021-4.
- [47] Osmonov DK, Aksenov AV, Boller A, Kalz A, Heimann D, Janssen I, Jünemann KP. 2014. Extended salvage pelvic lymph node dissection in patients with recurrent prostate cancer. *Adv Urol.* 2014:321619.
- [48] Winkvist E, Waldron T, Berry S, Ernst DS, Hotte S, Lukka H. 2006. Non-hormonal systemic therapy in men with hormone-refractory prostate cancer and metastases: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care's Genitourinary Cancer Disease Site Group. *BMC Cancer.* 6:112.
- [49] Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moinpour C, Kohli M, Benson MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. 2004. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *New Engl J Med.* 351(15):1513-20.
- [50] Cersosimo RJ. 2012. New agents for the management of castration-resistant prostate cancer. *Ann Pharmacother.* 46(11):1518-28.
- [51] Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. 2009. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 74(5):1405-18.

- [52] Jerezek-Fossa BA, Orecchia R. 2007. Evidence-based radiation oncology: Definitive, adjuvant and salvage radiotherapy for non-metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol.* 84(2):197-215.
- [53] Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, Walsh PC. 2008. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA.* 299(23):2760-9.
- [54] Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. 2005. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology.* 128(4):819-24.
- [55] Machtens S, Baumann R, Hagemann J, Warszawski A, Meyer A, Karstens JH, Jonas U. 2006. Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. *World J Urol.* 24(3):289-95.
- [56] Fahmy WE, Bissada NK. 2003. Cryosurgery for prostate cancer. *Arch Androl.* 49(5):397-407.
- [57] Long JP, Bahn D, Lee F, Shinohara K, Chinn DO, Macaluso JN Jr. 2001. Five-year retrospective, multi-institutional pooled analysis of cancer-related outcomes after cryosurgical ablation of the prostate. *Urology.* 57(3):518-23.
- [58] Pisters LL, von Eschenbach AC, Scott SM, Swanson DA, Dinney CP, Pettaway CA, Babaian RJ. 1997. The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate. *J Urol.* 157(3):921-5.
- [59] Morgans AK, Smith MR. 2012. Bone-targeted agents: preventing skeletal complications in prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 39(4):533-46.
- [60] Komura K, Inamoto T, Tsuji M, Ibuki N, Koyama K, Ubai T, Azuma H, Katsuoka Y. 2010. Basal cell carcinoma of the prostate: unusual subtype of prostatic carcinoma. *Int J Clin Oncol.* 15(6):594-600.
- [61] Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA, Catalona WJ. 2004. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol.* 172(3):910-4.

- [62] Osmonov DK, Wang C, Hoenle J, Aksenov A, Hamann C, Naumann CM, Juenemann KP. 2011. Extended lymphadenectomy "step by step" in patients undergoing radical prostatectomy. *Urology*. 77(4):969-74.
- [63] Scattoni V, Picchio M, Suardi N, Messa C, Freschi M, Roscigno M, da Pozzo L, Bocciardi A, Rigatti P, Fazio F. 2007. Detection of lymph-node metastases with integrated [11C]choline PET/CT in patients with PSA failure after radical retropubic prostatectomy: results confirmed by open pelvic-retroperitoneal lymphadenectomy. *Eur Urol*. 52(2):423-9.
- [64] Tuncel M, Souvatzoglou M, Herrmann K, Stollfuss J, Schuster T, Weirich G, Wester HJ, Schwaiger M, Krause BJ. 2008. [(11)C]Choline positron emission tomography/computed tomography for staging and restaging of patients with advanced prostate cancer. *Nucl Med Biol*. 35(6):689-95.
- [65] Rybalov M, Breeuwsma AJ, Pruijm J, Leliveld AM, Rosati S, Veltman NC, Dierckx RA, De Jong IJ. 2012. [11C]choline PET for the intraprostatic tumor characterization and localization in recurrent prostate cancer after EBRT. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 56(2):202-8.
- [66] Salminen E, Hogg A, Binns D, Frydenberg M, Hicks R. 2002. Investigations with FDG-PET scanning in prostate cancer show limited value for clinical practice. *Acta Oncol*. 41(5):425-9.
- [67] Zengerling F, Schrader AJ, Schrader M, Jentzmik F. 2012. Diagnostic relevance of choline-PET/CT in patients with prostate cancer. *Aktuelle Urol*. 43(1):49-54.
- [68] Murphy RC, Kawashima A, Peller PJ. 2011. The utility of 11C-choline PET/CT for imaging prostate cancer: a pictorial guide. *AJR Am J Roentgenol*. 196(6):1390-8.
- [69] Even-Sapir E, Mishani E, Flusser G, Metser U. 2007. 18F-Fluoride positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography. *Semin Nucl Med*. 37(6):462-9.
- [70] Murphy RC, Kawashima A, Peller PJ. 2011. The utility of 11C-choline PET/CT for imaging prostate cancer: a pictorial guide. *AJR Am J Roentgenol*. 196(6):1390-8.

- [71] Budiharto T, Joniau S, Lerut E, Van den Bergh L, Mottaghy F, Deroose CM, Oyen R, Ameye F, Bogaerts K, Haustermans K, Van Poppel H. 2011. Prospective evaluation of ¹¹C-choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases. *Eur Urol.* 60(1):125-30.
- [72] Schilling D, Schlemmer HP, Wagner PH, Böttcher P, Merseburger AS, Aschoff P, Bares R, Pfannenbergl C, Ganswindt U, Corvin S, Stenzl A. 2008. Histological verification of ¹¹C-choline-positron emission/computed tomography-positive lymph nodes in patients with biochemical failure after treatment for localized prostate cancer. *BJU Int.* 102(4):446-51.
- [73] Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, John H, Giger OT, Gelet A, Cservenyák T, Hany TF. 2008. Evaluation of [(18)F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 35(2):253-63.
- [74] Schillaci O, Calabria F, Tavolozza M, Caracciolo CR, Finazzi Agrò E, Miano R, Orlacchio A, Danieli R, Simonetti G. 2012. Influence of PSA, PSA velocity and PSA doubling time on contrast-enhanced ¹⁸F-choline PET/CT detection rate in patients with rising PSA after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 39(4):589-96.
- [75] Graute V, Jansen N, Ubleis C, Seitz M, Hartenbach M, Scherr MK, Thieme S, Cumming P, Klanke K, Tiling R, Bartenstein P, Hacker M. 2012. Relationship between PSA kinetics and [¹⁸F]fluorocholine PET/CT detection rates of recurrence in patients with prostate cancer after total prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 39(2):271-82.
- [76] Giovacchini G, Picchio M, Parra RG, Briganti A, Gianolli L, Montorsi F, Messa C. 2012. Prostate-specific antigen velocity versus prostate-specific antigen doubling time for prediction of ¹¹C choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Clin Nucl Med.* 37(4):325-31.
- [77] Bertagna F, Abuhilal M, Bosio G, Simeone C, Rossini P, Pizzocaro C, Orlando E, Finamanti M, Biasiotto G, Rodella C, Cosciani Cunico S, Giubbini R. 2011. Role of ¹¹C-choline positron emission tomography/computed tomography in evaluating patients affected by prostate cancer with suspected relapse due to prostate-specific antigen elevation. *Jpn J Radiol.* 29(6):394-404.

- [78] Rinnab L, Mottaghy FM, Simon J, Volkmer BG, de Petriconi R, Hautmann RE, Wittbrodt M, Egghart G, Moeller P, Blumstein N, Reske S, Kuefer R. 2008. [11C]Choline PET/CT for targeted salvage lymph node dissection in patients with biochemical recurrence after primary curative therapy for prostate cancer. Preliminary results of a prospective study. *Urol Int.* 81(2):191-7.
- [79] Castellucci P, Fuccio C, Nanni C, Santi I, Rizzello A, Lodi F, Franceschelli A, Martorana G, Manferrari F, Fanti S. 2009. Influence of trigger PSA and PSA kinetics on 11C-Choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. *J Nucl Med.* 50(9):1394-400.
- [80] Castellucci P, Fuccio C, Rubello D, Schiavina R, Santi I, Nanni C, Allegri V, Montini GC, Ambrosini V, Boschi S, Martorana G, Marzola MC, Fanti S. 2011. Is there a role for ¹¹C-choline PET/CT in the early detection of metastatic disease in surgically treated prostate cancer patients with a mild PSA increase <1.5 ng/ml? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 38(1):55-63.
- [81] Rinnab L, Mottaghy FM, Blumstein NM, Reske SN, Hautmann RE, Hohl K, Möller P, Wiegel T, Kuefer R, Gschwend JE. 2007. Evaluation of [11C]-choline positron-emission/computed tomography in patients with increasing prostate-specific antigen levels after primary treatment for prostate cancer. *BJU Int.* 100(4):786-93.
- [82] Fuccio C, Schiavina R, Castellucci P, Rubello D, Martorana G, Celli M, Malizia C, Profitos MB, Marzola MC, Pettinato V, Fanti S. 2011. Androgen deprivation therapy influences the uptake of 11C-choline in patients with recurrent prostate cancer: the preliminary results of a sequential PET/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 38(11):1985-9.
- [83] García JR, Soler M, Blanch MA, Ramírez I, Riera E, Lozano P, Pérez X, Delgado E, Carrio I, Lomeña F. 2009. PET/CT with (11)C-choline and (18)F-FDG in patients with elevated PSA after radical treatment of a prostate cancer. *Rev Esp Med Nucl.* 28(3):95-100.
- [84] Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. 2006. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med.* 47(2):287-97.

- [85] Picchio M, Spinapolice EG, Fallanca F, Crivellaro C, Giovacchini G, Gianolli L, Messa C. 2012. [11C]Choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 39(1):13-26.
- [86] Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, Nader M, Hammer J, Loidl W, Pirich C, Fogelman I, Langsteger W. 2010. The use of F-18 choline PET in the assessment of bone metastases in prostate cancer: correlation with morphological changes on CT. *Mol Imaging Biol*. 12(1):98-107.
- [87] Fuccio C, Castellucci P, Schiavina R, Santi I, Allegri V, Pettinato V, Boschi S, Martorana G, Al-Nahhas A, Rubello D, Fanti S. 2010. Role of 11C-choline PET/CT in the restaging of prostate cancer patients showing a single lesion on bone scintigraphy. *Ann Nucl Med*. 24(6):485-92.
- [88] Withofs N, Grayet B, Tancredi T, Rorive A, Mella C, Giacomelli F, Mievis F, Aerts J, Waltregny D, Jerusalem G, Hustinx R. 2011. ¹⁸F-fluoride PET/CT for assessing bone involvement in prostate and breast cancers. *Nucl Med Commun*. 32(3):168-76.
- [89] Gu CN, Hunt CH, Lehman VT, Johnson GB, Diehn FE, Schwartz KM, Eckel LJ. 2012. Benign fibrous dysplasia on [(11)C]choline PET a potential mimicker of disease in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Ann Nucl Med*. 26(7):599-602.
- [90] Farsad M, Schiavina R, Castellucci P, Nanni C, Corti B, Martorana G, Canini R, Grigioni W, Boschi S, Marengo M, Pettinato C, Salizzoni E, Monetti N, Franchi R, Fanti S. 2005. Detection and localization of prostate cancer: correlation of (11)C-choline PET/CT with histopathologic step-section analysis. *J Nucl Med*. 46(10):1642-9.
- [91] Kjölhede H, Ahlgren G, Almquist H, Liedberg F, Lyttkens K, Ohlsson T, Bratt O. 2014. ¹⁸F-fluorocholine PET/CT compared with extended pelvic lymph node dissection in high-risk prostate cancer. *World J Urol*. 32(4):965-70.

8. Abkürzungsverzeichnis

PET	Positronen-Emissions-Tomographie
CT	Computertomographie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
LN	Lymphnode
EAU	European Association of Urology
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
ADT	Androgen deprivation therapy
HRPC	Hormone resistant prostate cancer
UICC	Union internationale contre le cancer
LHRH	Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormon

9. Anhang

Tabelle 1: Vergleich der PET/CT-Ergebnisse verschiedener Autoren.

Autoren	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
Farsad et al. [90]	66,0%	81,0%	87,0%	55,0%
Castellucci et al. [80]	93,0%	74,0%	60,0%	96,0%
Schiavina et al. [19]	41,4%	99,8%	94,4%	97,2%
Budiharto et al. [71]	9,4%	99,7%	75,0%	91,0%
Kjölhede et al. [91]	33,0%	92,0%	76,0%	65,0%

10. Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Jünemann für die Überlassung des Themas dieser Doktorarbeit in der Klinik für Urologie und Kinderurologie im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel.

Herzlichst danke ich Herrn Dr. Osmonov für die intensive Unterstützung und kompetente Betreuung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

11. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Diana Heimann
Geburtsdatum	12.01.1990
Geburtsort	Kappeln
Staatsangehörigkeit	Deutsche

Bildungsweg

Juni 2009	Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife mit dem der Note 1,6 an der Klaus-Harms-Schule in Kappeln
Oktober 2009	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Goethe Universität Frankfurt
September 2011	Abschluss des ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung mit der Note 2,5
Oktober 2011	Fortsetzung des klinischen Studienabschnitts an der CAU Kiel
Oktober 2014	Abschluss des zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung mit der Note 2
Mai 2015 – Mai 2016	Praktisches Jahr 1. Tertial: Gynäkologie UKSH Kiel 2. Tertial: Innere Medizin Städt. Krankenhaus Eckernförde 3. Tertial: Chirurgie Städt. Krankenhaus Kiel
vorraus. Frühjahr 2016	Abschluss des Studiums der Humanmedizin mit Staatsexamen nach neuer Approbationsordnung

Veröffentlichungen

- Osmonov DK, Heimann D, Janssen I, Aksenov AV, Kalz A, Jünemann KP. 2014. Sensitivity and specificity of PET/CT regarding the detection of lymph node metastases in prostate cancer recurrence. SpringerPlus. 3:340.
- Osmonov DK, Aksenov AV, Heimann D, Naumann CM, Jünemann KP. 2013. PET-CT in recurrent prostate cancer. European Urology Supplements.12(1):e358.
- Osmonov DK, Aksenov AV, Boller A, Kalz A, Heimann D, Janssen I, Jünemann KP. 2014. Extended salvage pelvic lymph node dissection in patients with recurrent prostate cancer. Adv Urol. 2014:321619.