

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik

# Implikationen des [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin PET/CT Signals für die Strahlentherapieplanung bei lokalisierten Prostatakarzinomen

Christina Margareta Wendl

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

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

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

Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. B. J. Krause

2. Univ.-Prof. Dr. G. Multhoff

Die Dissertation wurde am 18. 05. 2010 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 20. 10. 2010 angenommen.



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1	Epidemiologie des Prostatakarzinoms . . . . .	5
1.2	Diagnostische Methoden . . . . .	6
1.2.1	Klinische Diagnostik . . . . .	6
1.2.2	Transrektale Ultrasonografie . . . . .	7
1.2.3	Biopsie und histologische Diagnostik . . . . .	8
1.2.4	Computertomographie . . . . .	9
1.2.5	Magnetresonanztomographie und Magnetresonanzspektroskopie . . . . .	9
1.2.6	Positronenemissionstomographie . . . . .	10
1.3	Strahlentherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms . . . . .	13
1.3.1	Interstitielle Brachytherapie . . . . .	13
1.3.2	Perkutane Strahlentherapie . . . . .	14
1.4	Problemstellung . . . . .	15
1.5	Ziel der Arbeit . . . . .	16
<b>2</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	<b>17</b>
2.1	Patienten . . . . .	17
2.2	Studienprotokoll . . . . .	18
2.3	Methoden . . . . .	19
2.3.1	Positronenemissionstomographie mit [ <sup>11</sup> C]Cholin . . . . .	19
2.3.2	Computertomographie . . . . .	19
2.3.3	Histopathologische Aufarbeitung . . . . .	20
2.3.4	Bildfusion . . . . .	22
2.3.5	Bildanalyse . . . . .	24
2.3.6	Statistik . . . . .	26
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>27</b>
3.1	Standardized Uptake Values . . . . .	27
3.2	Volumetrie . . . . .	31
3.3	Tumorkonfiguration . . . . .	32
3.4	Benigne Prostataveränderungen . . . . .	34
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>36</b>
4.1	Stellenwert der [ <sup>11</sup> C]Cholin PET/CT in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms . . . . .	36
4.2	Diskussion der Resultate vor dem Hintergrund der existierenden Literatur . . . . .	40
4.3	Limitationen der Methode und Methodendiskussion . . . . .	43
4.4	Implikationen der Ergebnisse für die Strahlentherapieplanung bei lokalisierten Prostatakarzinomen . . . . .	47

5	Zusammenfassung	48
A	Bildbeilage	50
B	Abkürzungsverzeichnis	78
	Literaturverzeichnis	79

# Kapitel 1

## Einleitung

Die perkutane Strahlentherapie des Prostatakarzinoms ist neben der radikalen Prostatektomie und der interstitiellen Brachytherapie eine der kurativen Therapieoptionen beim primären Prostatakarzinom. Ziel der perkutanen Strahlentherapie ist die Applikation ausreichend hoher tumorschädlicher Dosen bei gleichzeitig bestmöglicher Schonung umgebender Risikoorgane. Für die Erarbeitung eines optimalen Strahlentherapiekonzeptes zur Behandlung eines Prostatakarzinompatienten wäre daher eine möglichst genaue Kenntnis der Größe und besonders der Lokalisation des Tumors innerhalb der Prostata von Bedeutung.

Für die Tumordetektion stehen den zur Zeit gängigen diagnostischen Verfahren wie Magnetresonanztomographie und Computertomographie neue Methoden der funktionellen Tumorbildgebung wie Magnetresonanzspektroskopie (MRS) und Positronenemissionstomographie (PET) gegenüber.

Besonders die [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin-PET/CT hat in der Prostatakarzinomdiagnostik in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen. Die Eignung dieser Methode zur Primärdiagnostik wurde in bisherigen Studien jedoch nur im 1-dimensionalen Raum untersucht, mit entsprechend kontroversen Ergebnissen. Die Koregistration im Sinne einer Fusion von PET-Bildgebung und histopathologischen Daten in einem dreidimensionalen Raum (3D Raum) wurde erstmals im Rahmen dieser Dissertation durchgeführt. Die Ergebnisse sollten im Hinblick auf die Verwendbarkeit für die Planung einer intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) mit „Dose-Painting“ untersucht werden, ein Strahlentherapiekonzept mit bewusst inhomogener Dosisverteilung innerhalb des Bestrahlungsfeldes mit dem Ziel einer verbesserten Tumorkontrolle bei gleichzeitiger Entlastung von Risikostrukturen.

### 1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Das große wissenschaftliche Interesse im Bezug auf das Prostatakarzinom, seine Entstehung, seine Diagnostik und seine Therapie, liegt in der Häufigkeit dieses Tumors und der mit ihm verbundenen signifikanten Morbidität und Mortalität begründet. Laut einer Schätzung der Dachdokumentation Krebs am Robert Koch-Institut (RKI) handelt es sich beim Prostatakarzinom um das häufigste Karzinom des deutschen Mannes [77].

Zu Beginn des Jahres 2007 wurde vom RKI, in Zusammenarbeit mit dem Statistischen Bundesamt, ein Themenheft mit Informationen über die epidemiologische Lage in Deutschland herausgegeben. Mit einem Anteil von 20% verwies das Prostatakarzinom darin Darm- und Lungenkrebs mit 16 bzw. 15% auf die Plätze zwei und drei in der Rangliste der Krebsneuerkrankungen bei Männern. Schätzungen zufolge werden jährlich 49.000 neue Prostatakarzinomfälle in Deutschland diagnostiziert. Demzufolge kann von einer Inzidenz von 120 pro 100.000 Männer ausgegangen werden. Hinzu kommen jedoch noch diejenigen Fälle, bei denen post mortem, im Rahmen

einer Autopsie, ein histologisch apparentes Prostatakarzinom gesichert werden kann, obwohl zu Lebzeiten keine klinischen Symptome vorhanden waren. Dies können, je nach Altersgruppe, bis zu zwei Drittel der männlichen Verstorbenen sein.

Diese Umstände und die stetig steigende Lebenserwartung legen nahe, dass auch in den kommenden Jahren mit einem weiteren Anstieg der Inzidenz des Prostatakarzinoms gerechnet werden kann.

Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass eine genetische Prädisposition zur Erkrankung an einem Prostatakarzinom besteht. Demnach erkranken schwarze Männer häufiger an einem Prostatakarzinom als ihre weißen oder asiatischen Bevölkerungsgenossen [5]. Neben genetischen Faktoren scheinen auch molekulare Veränderungen, chronische Entzündungsvorgänge in der Prostata sowie Umweltfaktoren eine Rolle zu spielen [14; 77].

Aber das Prostatakarzinom ist nicht nur das häufigste Karzinom des Mannes, es ist auch mit einer hohen Mortalität verbunden. Die Sterberate wird für das Jahr 2002 mit 24 pro 100 000 Männer angegeben. Mit 10% der Krebstodesfälle gilt das Prostatakarzinom nach Lungen- und Darmkrebs als dritt häufigste Todesursache.

Bei Betrachtung der altersspezifischen Erkrankungsraten kann festgestellt werden, dass mit steigendem Erkrankungsalter auch das Mortalitätsrisiko zunimmt. So sind etwa 96% der Patienten, die im Rahmen einer Prostatakarzinomerkrankung versterben, älter als 60 Jahre. Das mittlere Sterbealter wurde mit 78 Jahren angegeben.

## 1.2 Diagnostische Methoden

Zur Primärdiagnostik bzw. dem Staging des Prostatakarzinoms stehen verschiedene Methoden zur Verfügung, die im Folgenden näher vorgestellt werden sollen.

### 1.2.1 Klinische Diagnostik

Bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom erfolgt zunächst die klinische Untersuchung der Prostata. Die beiden Säulen der klinischen Diagnostik sind die digital-rektale Untersuchung (DRU) sowie die laborchemische Bestimmung des prostata-spezifischen Antigens (PSA) im Blut. Bei Auffälligkeiten im Bezug auf die Untersuchung werden weitere diagnostische Schritte angeschlossen.

Entscheidend für die Diagnostizierbarkeit des Prostatakarzinoms mittels der verschiedenen Untersuchungsmethoden ist vor allem dessen Lage innerhalb der Prostata. Anatomisch wird die Vorsteherdrüse in eine periphere und eine zentrale Zone unterteilt, wobei die zentralen Anteile aus periurethralem glandulärem Gewebe und der Übergangszone, die äußeren Areale aus zentralen und peripheren Anteilen bestehen. Der Großteil der Adenokarzinome, nämlich 70%, entsteht in der peripheren Zone, wohingegen nur etwa 30% der Tumoren in den zentralen Anteilen ihren Ursprung haben.

#### Digital-rektale Untersuchung

Bei der DRU wird allein durch das Palpieren von rektal der klinische Status der Prostata erhoben, weshalb es sich hierbei um eine untersucherabhängige Methode handelt. Der Palpierende beurteilt dabei die Beschaffenheit der Vorsteherdrüse im Hinblick auf Knotenbildung, Asymmetrie oder Verhärtungen. Aufgrund anatomischer Gegebenheiten können jedoch lediglich die lateralen sowie posterioren Anteile der Prostata beurteilt werden, in welcher etwa 85% der Karzinome lokalisiert sind. Der ventrale Teil der Prostata kann mit der DRU nicht erreicht und damit nicht beurteilt werden.

Ein weiterer großer Nachteil der digitalen Untersuchung ist die fehlende Möglichkeit, kleinere Karzinome zu entdecken, sprich solche, die laut TNM-Klassifikation dem Stadium T1 zugeordnet werden können [61]. Deshalb befinden sich die durch DRU entdeckten Karzinome meist schon in einem fortgeschrittenen Stadium.

In Folge dieser Einschränkungen ist ein Einsatz der DRU als alleinige Methode zur Diagnose eines Prostatakarzinoms als nicht sinnvoll zu erachten [22].

### Prostata-spezifisches Antigen

Aufgrund der Tatsache, dass 40% der Karzinome nicht tastbar, aber mittels PSA-Test nachweisbar sind, wird die Palpation der Prostata durch die Bestimmung des PSA-Wertes ergänzt [10]. Hierbei handelt es sich um eine 34 kDa schwere Serin-Protease, welche von den Prostataepithelzellen produziert wird und deren Aufgabe in der Verflüssigung des Ejakulates besteht [59].

Als abnorm wird aktuell ein PSA-Wert über 4.0 ng/ml angenommen ([10]). Bei Werten zwischen 4 und 10 ng/ml besteht ein etwa 20%-iges Risiko ein Prostatakarzinom zu haben. Liegt der gemessene Wert über 10 ng/ml, kann in 35-40% ein Tumor diagnostiziert werden [18]. Es wird zudem davon ausgegangen, dass eine PSA-Erhöhung einer klinischen Erkrankung bereits Jahre voraus gehen kann [20].

Da das PSA nicht nur von malignen Zellen synthetisiert wird, sondern auch von gesundem Prostataepithel, kommt es bei der Bestimmung dieses Glykoproteins nicht selten zu falsch-positiven Werten. Besonders häufig kann ein solch fehlerhaftes Ergebnis im Rahmen einer benignen Prostatahyperplasie (BPH) oder einer Prostatitis beobachtet werden, aber auch andere Ereignisse wie beispielsweise kurz zuvoriges Radfahren, eine urologische Manipulation oder die Einnahme bestimmter Arzneimittel (Finasterid, LHRH-Analoga, Antiandrogene) können mit einer kurzzeitigen PSA-Erhöhung einhergehen [8; 23].

Große randomisierte Studien ([2; 16]) konnten trotz hoher Neuerkennungsrate keinen eindeutigen Nutzen der Früherkennung durch PSA-Wert-Bestimmung feststellen. Grund dafür war die hohe Zahl an Neudiagnosen von insignifikanten Karzinomen, die ohne Screeninguntersuchung für die Patienten möglicherweise nie klinisch relevant geworden wären [8].

Ein suspekter Tastbefund in der DRU stellt, unabhängig vom gemessenen PSA-Wert, eine absolute Indikation zur weiteren Abklärung mittels Prostatastanzbiopsie dar. Auch eine isolierte PSA-Werterhöhung über 4 ng/ml muss mittels Biopsie weiter abgeklärt werden.

#### 1.2.2 Transrektale Ultrasonografie

Seit dem Entwicklungsbeginn der transrektalen Ultrasonografie (TRUS) im Jahr 1968 ([95]) bis heute wurden zahlreiche Studien über die Einsatzmöglichkeiten und die Effizienz dieser bildgebenden Methode durchgeführt. Etabliert ist die Methode seit längerem für die Volumenbestimmung der Prostata und die optische Führung bei der transrektalen Stanzbiopsie [85].

Der Einsatz der TRUS als alleiniges primäres diagnostisches Mittel bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom ist jedoch umstritten.

Ursächlich hierfür ist das Fehlen charakteristischer sonographischer Zeichen, welche spezifisch für ein Karzinom wären. Zur Diagnostik eines Tumors wird vor allem die Echogenität der Prostata beurteilt, wobei echoarme Bereiche als suspekt gelten. Studien haben aber gezeigt, dass sich nur etwa die Hälfte aller Karzinome im TRUS echoarm darstellen, die andere Hälfte ist nur schwach echoarm, echogleich oder sogar echoreich.

Darüber hinaus verfügt die transrektale Ultrasonografie über eine mangelnde Spezifität, wenn es um die Interpretation echoarmer Areale geht. Differentialdiagnostisch kommen sowohl Prostatitis als auch prostatiche intraepitheliale Neoplasien (PIN) in Betracht. Aber auch der Muskelmantel

der ejakulatorischen Ausführungsgänge kann als echoarmer Bereich imponieren [51].

Zudem ist es dem Untersucher mit dieser Methode lediglich möglich, Karzinome der peripheren Zone zu detektieren, welche, wie bereits erwähnt, nur etwa 70% aller Karzinome ausmachen [104].

Aber nicht nur die fehlende Spezifität und Sensitivität limitieren die Aussagekraft der TRUS, sondern auch die Abhängigkeit der Ergebnisse von der Erfahrung des Untersuchers sowie dem verwendeten Ultraschongrafiegerät [43].

Leider haben die jüngsten technischen Versuche, die Aussagekraft der TRUS mittels Hinzufügen eines Farbdopplers zu verbessern, die Wertigkeit dieser Methode in der Diagnostik des Prostatakarzinoms nicht wesentlich verbessern können [51].

### 1.2.3 Biopsie und histologische Diagnostik

Zum heutigen Standard bei der Diagnostik des Prostatakarzinoms gehört im Falle eines vorangegangenen suspekten Tastbefunds oder einer abnormen PSA-Erhöhung die ultraschallgesteuerte transrektale Stanzbiopsie.

Nur die Biopsie ermöglicht im Falle einer Raumforderung eine exakte Aussage über deren Dignität. Diese wiederum entscheidet über das weitere diagnostische und auch therapeutische Vorgehen.

Die Vorsteherdrüse mit ihren zwei Lobi kann, einem Konsensus folgend, in fünf Zonen unterteilt werden: Anteriores fibromuskuläres Stroma sowie periurethrale, transitoriale, zentrale und periphere Zone. Die bevorzugte Lokalisation des Adenokarzinoms ist mit 70% die periphere Zone, seltener betroffen sind die transitoriale Zone mit 20% sowie die zentrale Zone mit 10% [43].

Alle Adenokarzinome der Prostata haben ihren Ursprung in der peripheren androgenabhängigen Zone. Von dort aus ist es dem Tumor dann möglich, ins Zentrum des Organs einzuwachsen und/oder die Kapsel zu durchbrechen und das periprostatice Fett- und Bindegewebe sowie die Samenblasen zu infiltrieren [59].

Zur Erhöhung der bioptischen Trefferquote wird heute, anstatt der früher üblichen Sextantenbiopsie mit Entnahme von je drei Stanzen aus beiden Prostataseitenlappen (apikal, medial und basal), eine Entnahme von mindestens 10 Biopsiezylindern aus der peripheren Zone empfohlen. Um mit 90%-iger Sicherheit ein Karzinom zu entdecken haben Djavan et al. eine Tabelle entworfen, aus welcher sich die benötigte Anzahl von Stanzzyindern in Abhängigkeit vom Alter des Patienten und dem Prostatavolumen ermitteln lässt [19]. Sollte es zu zwei negativen Stanzserien bei persistierender suspekter Befundkonstellation kommen, kann die Maximalvariante, eine Sättigungsbiopsie, in Anästhesie durchgeführt werden [65].

Die gewonnenen Stanzzyylinder werden von einem Pathologen hinsichtlich Dignität und Ausdehnung des Tumors innerhalb des prostatiscen Gewebes beurteilt. Leider kommt es im Rahmen dieser histopathologischen Aufarbeitung aufgrund begrenzten Untersuchungsmaterials und eventuell nur spärlich vorhandenem malignem Zellmaterial nicht selten zu Fehldiagnosen [23]. Da falsch-negative Ergebnisse mit 30-40% sehr häufig sind, gibt es eine hohe Re-Biopsie-Rate [6]. Verantwortlich für die hohe Fehlerquote ist nicht nur die Lage der Karzinome, sondern auch die Größe der untersuchten Prostata [94].

Die histologische Aufarbeitung des Stanzmaterials erbringt in 95% die Diagnose eines Adenokarzinoms, dessen Ursprung im Drüsengewebe der Prostata liegt. Andere Formen sind sehr selten. Eine einheitliche Klassifizierung wird durch das Nebeneinander verschiedener histologischer Muster erschwert, welches insbesondere bei großen Tumoren häufig zu finden ist. Deshalb wird anstatt des sonst histopathologisch üblichen Gratings (G1 bis G4) im Falle des Adenokarzinoms der Prostata das sogenannte Gleason-Grading angewandt. Dabei erfolgt die Beurteilung des Tumorgewebes nicht nach zytologischen Merkmalen, sondern anhand des präsentierten Drüsenmusters



[59]. Bei dieser Art des Gradings können fünf Grundmuster unterschieden werden, wobei Gleason eins für hochdifferenziert und Gleason fünf für sehr niedrig differenziert bzw. anaplastisch steht. Für pluriforme Wachstumsmuster kann, im Gegensatz zu uniformen Mustern, zudem ein sogenannter Gleason-Score errechnet werden. Dieser ergibt sich aus der Summe des vorherrschenden sowie des am zweit häufigsten vorkommenden Wachstumsmusters des Tumors [46].

Angaben bezüglich der Tumorstadien erfolgen gemäß der TNM-Klassifikation des American Joint committee (AJCC) und der Union Internationale Contre le Cancer (UICC). Zusammengesetzt wird diese Einteilung aus der Tumorausdehnung (T), sowie dem Lymphknoten- (N) und Fernmetastasenstadium (M). Ein nicht-palpables Karzinom wird als T1 bezeichnet. Von einem T2-Stadium spricht man, wenn das Karzinom die Prostatakapsel noch nicht überschritten hat, ganz im Gegenteil zum T3-Stadium, bei welchem bereits ein Kapseldurchbruch stattgefunden hat. Ein T4-Stadium hingegen besagt, dass das Prostatakarzinom bereits benachbarte Strukturen, mit Ausnahme der Samenblasen, infiltriert hat [99].

Mit Hilfe von TNM-Klassifikation und Gleason-Grading ist es möglich, eine Abschätzung bezüglich der Prognose des Patienten zu geben und das weitere Therapieprozedere zu bestimmen.

#### 1.2.4 Computertomographie

Die Computertomographie (CT), welche in der Primärdiagnose zahlreicher Tumoren von großer Wichtigkeit ist, spielt in der Diagnostik des Prostatakarzinoms keine bedeutende Rolle. Ursächlich hierfür ist die eingeschränkte Auflösung in weichteilgeweblichen Arealen, wodurch Karzinome der Prostata nur unzureichend dargestellt werden können [104]. Erst bei Kapselüberschreitung und fortgeschrittener Weichteilinfiltration ist es möglich, Prostatakarzinome mit der CT sichtbar zu machen. Für die Beurteilung des lokalen Tumorstadiums verfügt die CT aber nicht über eine ausreichende Sensitivität und Spezifität [97].

In Folge der unzureichenden Visualisierung von lokalisierten Tumoren der Prostata wird diese bildgebende Methode bei Prostatakarzinompatienten heute nur noch zur Beurteilung von Lymphknotenstatus, Fernmetastasierung und zur strahlentherapeutischen Planung eingesetzt [43; 51].

#### 1.2.5 Magnetresonanztomographie und Magnetresonanzspektroskopie

Da sowohl die TRUS als auch die CT beim Primärstaging des Prostatakarzinoms Limitationen aufwiesen, wurden alternative bildgebende Verfahren im Hinblick auf ihre Anwendbarkeit bei der Prostatakarzinomvisualisierung untersucht. Mit ihrer höheren Auflösung im Weichteilbereich weckte die Magnetresonanztomographie (MRT) die Hoffnung, umfassendere diagnostische Möglichkeiten als die vorher beschriebenen Techniken zu bieten.

##### Magnetresonanztomographie

Zur besseren Darstellung der Prostata in der MRT wird die Benutzung einer Endorektalspule empfohlen. White et al. bescheinigen der endorektalen MRT bessere Ergebnisse als der TRUS in der Beurteilung des lokalen Tumorstadiums [98].

Das Untersuchungsprotokoll sollte sowohl eine T1- (Spin-Gitter-Relaxationszeit) wie auch eine T2-gewichtete Sequenz (Spin-Spin-Relaxationszeit) umfassen. Bei diesen Relaxationszeiten handelt es sich um gewebespezifische Zeitkonstanten, welche die unmittelbare Rückkehr der Protonenspins nach der Anregung in den Grundzustand beschreiben. Eben diese Relaxationszeiten ermöglichen durch den von ihnen erzeugten speziellen Bildcharakter eine Beurteilung der unterschiedlichen Gewebe [98].

Obwohl in der axialen T1-gewichteten Sequenz keine Darstellung der zonalen Anatomie der Prostata möglich ist, können eventuell vorhandene postbiopsische Hämorrhagien sichtbar gemacht

werden, durch welche ein Tumor in der T2-Sequenz getarnt werden könnte [42]. Neben Fettgewebe und Melanin erscheinen hämorrhagische Areale in der T1-Wichtung hyperintens, sprich signal angehoben gegenüber dem Umgebungsgewebe [71].

Eine bessere Darstellung der Prostatazonen gelingt mit den axialen und koronaren T2-gewichteten Sequenzen. Tumorgewebe sollte, im Gegensatz zur peripheren Zone, welche sich normalerweise signalreich darstellt, hypointens imponieren. Leider ist die Hypointensität nicht spezifisch für ein Karzinom, denn auch eine Prostatitis oder radiogene Veränderungen können eine Signalarmut herbeiführen [104]. Durch eine fortgeschrittene BPH, welche die periphere Zone komprimiert, kann die Signalintensität der peripheren Zone ebenfalls verändert sein, was die Karzinomsuche zusätzlich erschwert [43].

Mit Ausnahme der bereits erwähnten Hämorrhagien, welche durch einen Vergleich mit der T1-gewichteten Bildserie erkannt werden können, ist eine genauere Differenzierung im Bezug auf hypointense Areale ohne Biopsie nicht möglich.

Aufgrund der oben aufgeführten Limitationen ist die MRT nur in sehr begrenztem Umfang zur Diagnostik des lokalisierten Prostatakarzinoms geeignet, ermöglicht jedoch Aussagen über ein extrakapsuläres Wachstum sowie das Vorliegen einer Samenblaseninfiltration [11].

### Magnetresonanztomographie

Wegen der Limitationen der MRT in der Primärdiagnostik von Prostata Tumoren wurde nach ergänzenden Methoden gesucht, welche die Aussagekraft der MRT verbessern könnten.

Dies gelang mit Hilfe der endorektalen MRS. Durch die Analyse des biochemischen Profils hinsichtlich der metabolischen Aktivität, welche unter Zuhilfenahme eines endogenen Markers (z.B. Cholin, Zitrat oder Kreatinin) dargestellt wird, ermöglicht es diese Untersuchungstechnik, normales Prostatagewebe von maligne verändertem Gewebe zu unterscheiden [51]. Dabei lassen sich in Tumorgewebe signifikant höhere Cholin Spiegel als in gesundem Prostatagewebe, Geweben mit BPH oder Prostatitis als Zeichen einer vermehrten Cholinanreicherung registrieren [79; 104].

Doch trotz Kombination der beiden Verfahren ist die Detektionsrate von primären Prostatakarzinomen mittels MRT und MRS begrenzt [96; 100]. Somit scheinen diese nicht zur Planung einer IMRT mit Dose-Painting geeignet zu sein.

### 1.2.6 Positronenemissionstomographie

Mit der Einführung der Positronenemissionstomographie wurde es erstmals möglich, biochemische und physiologische Abläufe verschiedener Erkrankungen *in-vivo* zu untersuchen und zu quantifizieren. Anfang der 90er Jahre des vergangenen Jahrhunderts erfolgte zunehmend der Einzug der PET in die klinische Routinediagnostik von Tumoren [56].

Bei der PET handelt es sich um ein bildgebendes Verfahren, das Schnittbilder von lebenden Organismen erzeugt, indem es die Verteilung radioaktiv markierter Substanzen im Körper sichtbar macht und damit biochemische und physiologische Funktionen abbildet. Mit Hilfe dieser Untersuchungstechnik können zum Beispiel Stoffwechselfvorgänge im Körper ohne Gewebentnahme lokalisiert und quantifiziert werden. Durch Kombination der PET mit der Computertomographie (PET/CT) wird eine genauere Zuordnung der Stoffwechselfvorgänge zu anatomischen Strukturen möglich. Diese hochentwickelte Untersuchungstechnik wird klinisch unter anderem bei Tumoren des Gehirns, der Lunge, bei Brustkrebs, bei Darmkrebs, bei Knochentumoren, Hauttumoren, bei Lymphknotenkrebs sowie beim Prostatakarzinom eingesetzt [26].

Die für die Untersuchung verwendeten radioaktiv markierten Substanzen werden als Tracer bezeichnet. Nach Einbringung dieser körpereigenen oder körperfremden Substanzen in den lebenden Organismus nehmen selbige zum Beispiel am Stoffwechsel teil und ermöglichen so die Untersuchung von Stoffwechselprozessen.

Physikalisch gesehen nutzt die PET die Charakteristik der bei der Positronenvernichtung entstehenden Gammastrahlung: zwei Gammaquanten werden jeweils mit einer Energie von 511keV unter  $180^\circ$  emittiert. Die Registrierung aller Ereignisse innerhalb eines sehr kurzen Zeitfensters (Koinzidenzfenster) erfolgt mittels einander gegenüberliegender Detektorpaare. Aus den Daten entlang der dadurch im Raum definierten Linie (Koinzidenzlinie) wird ein Aktivitätsverteilungsmuster mit Hilfe von Rekonstruktionsalgorithmen mit einer räumlichen Auflösung von 3-6 mm rekonstruiert [42; 84].

Für die Diagnostik des Prostatakarzinoms stehen verschiedene Radionuklide zur Verfügung. Zu den am häufigsten auf ihren Nutzen hin untersuchten Tracern im Rahmen der Prostatakarzinomdiagnostik zählen [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorodeoxyglucose ([ $^{18}\text{F}$ ]FDG), [ $^{11}\text{C}$ ]Azetat sowie [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin.

### Positronenemissionstomographie mit [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorodeoxyglucose

Aufgrund des hohen Glucoseverbrauchs von Tumoren ist [ $^{18}\text{F}$ ]FDG der am häufigsten in der Tumordiagnostik verwendete PET-Tracer. Empfehlungen zur Anwendung von [ $^{18}\text{F}$ ]FDG gibt es für die Primärdiagnostik von Tumoren der Kopf-Hals-Region, der Lunge, des Pankreas und Tumoren unklarer Herkunft (carcinoma of unknown primary, CUP) sowie das Staging von Mammakarzinomen, Tumoren des Gastrointestinaltraktes (Kolonkarzinom, kolorektale Tumoren), Schilddrüsentumoren sowie Lymphomen [26; 27].

Die FDG-PET Bildgebung macht sich den erhöhten regionalen Glucosemetabolismus und die damit einhergehende gesteigerte anaerobe Glykolyse schnell wachsender Tumorzellen, welche häufig eine Überexpression der Glucosetransportmoleküle *GLUT<sub>1</sub>* und *GLUT<sub>3</sub>* aufweisen, zunutze. Da FDG nach der Phosphorylierung durch die Hexokinase, deren Aktivität ebenfalls erhöht ist, nicht weiter verstoffwechselt werden kann, akkumuliert es in der Zelle und erlaubt damit die kontrastreiche Darstellung des Tumorgewebes [50; 84].

Entscheidend für das Anreicherungsverhalten ist die Abhängigkeit der FDG-Aufnahme vom Differenzierungsgrad der Zellen, wobei entdifferenzierte Zellen mehr FDG aufnehmen als differenzierte. Dies konnte anhand eines Zellmodells nachgewiesen werden, in dem langsam wachsende LNCaP-Zellen eine weniger starke Glucoseutilisation zeigten als schnell wachsende DU145 Prostatakarzinomzellen [72]. Da es sich beim Prostatakarzinom in den meisten Fällen um einen Tumor mit differenziertem Zellmuster handelt ist FDG nicht als Tracer zur Prostatakarzinomdetektion geeignet.

Auch die vermehrte Anreicherung von FDG in den Ureteren, der Blase und der Urethra, die wiederum zu einer Maskierung der Aufnahme im Prostatakarzinom führen kann, stellt eine Limitation dar [56].

Problematisch ist darüber hinaus die schlechte Differenzierbarkeit zwischen benigner Prostatahyperplasie und Karzinomen [56].

Aufgrund der oben aufgeführten Einschränkungen ist [ $^{18}\text{F}$ ]FDG nicht für die Diagnostik, das Staging oder die Rezidivdiagnostik von Prostatakarzinomen geeignet [50].

### Positronenemissionstomographie mit [ $^{11}\text{C}$ ]Azetat

Bei Azetat handelt es sich um ein Vorläufermolekül der Fettsäuresynthese, dessen Aufnahme-mechanismus in das Tumorgewebe noch nicht genau geklärt ist. Ansätzen zufolge ist die Tracer-aufnahme abhängig vom Oxygenierungsgrad des umgebenden Gewebes sowie von vermehrten Lipidanreicherungen durch schnelles Zellwachstum [3; 102]. Beim Prostatakarzinom konnte ein Anstieg der Fettsäuresynthese und eine Überexpression des Schlüsselenzyms Fettsäuresynthase nachgewiesen werden [90].

Gegenüber FDG hat [ $^{11}\text{C}$ ]Azetat den Vorteil, nicht über die Nieren ausgeschieden zu werden und sich nur wenig in der Blase anzureichern. Daher kann eine Tracerakkumulation in der Prostata leichter abgegrenzt werden. Zudem zeigt [ $^{11}\text{C}$ ]Azetat gegenüber [ $^{18}\text{F}$ ]FDG ein besseres Anreicherungsverhalten in Prostatakarzinomzellen und ist diesem somit in der Diagnostik des

Prostatakarzinoms deutlich überlegen [64].

Ein Nachteil von Azetat jedoch ist, wie schon bei FDG, die fehlende Unterscheidbarkeit zwischen benignen prostatistischen Veränderungen und Karzinomgewebe [47].

Aufgrund der mangelhaften Spezifität scheint [ $^{11}\text{C}$ ]Azetat nach aktuellem Wissensstand zum selektiven Nachweis des primären Prostatakarzinoms ebenfalls nicht geeignet [84].

### Positronenemissionstomographie mit [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin

Die Einführung von [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin in die Diagnostik des Prostatakarzinoms erfolgte 1998 durch Hara et al., die in einer Studie an 10 Patienten zeigen konnten, dass dieser Tracer in der Lage ist, Prostataatumoren und deren Metastasen erfolgreicher darzustellen als FDG [35]. Heerschap et al. fanden bereits 1997 mit Hilfe der 1H-Magnetresonananzspektroskopie heraus, dass sowohl im Prostatakarzinom wie auch in anderen soliden Tumoren die CholinKonzentration signifikant höher ist als in normalem Gewebe [38].

Ähnlich wie bei [ $^{11}\text{C}$ ]Azetat ist der Metabolismus des Cholins noch nicht komplett erforscht, jüngste Ergebnisse zeigen jedoch, dass der Cholintransport in Prostatakarzinomzellen sowohl auf einer transporter-vermittelten als auch auf einer diffusions-ähnlichen Komponente basiert [62].

Cholin ist eine quartäre Ammoniumbase, die Zellen als Vorläufermolekül für die Biosynthese von Phospholipiden dient. Verantwortlich für die Anreicherung des Tracers in malignem Gewebe ist zum einen der vermehrte Transport des Cholins über einen hochaffinen Cholintransporter vom Blut in die malignen Zellen, zum anderen die vermehrte Synthese von Phosphatidylcholin (Lecithin), einem Phospholipid, welches wichtiger Bestandteil zellulärer Membranen ist. Diese gesteigerte Phosphatidylcholinsynthese wird durch eine Überexpression von Cholin kinase (CK), einem Enzym des Cholin-Stoffwechsels, verursacht. In einer Vergleichsstudie an normalen sowie malignen Zellen aus Lunge, Kolon sowie Prostata konnte gezeigt werden, dass in Tumorzellen, anders als in gesundem Gewebe, eine vermehrte Aufnahme von Cholin über den Cholintransporter sowie eine Überexpression von Cholin kinase stattfindet [73].

Physiologisch wird [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin in den Speicheldrüsen, der Lunge, der Leber, den Nieren und den Nebennieren sowie im Interstitium aufgenommen [35; 74; 84].

Neben gutem Anreicherungsverhalten in Karzinomarealen bietet [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin den Vorteil einer geringen renalen Exkretion mit verminderter Aktivität in den Ureteren sowie der Blase [35; 48]. Damit ist, im Gegensatz zu FDG, mit diesem Tracer eine bessere Darstellung von Tumoren im kleinen Becken, insbesondere in der Prostata, möglich.

Vielversprechende Studienergebnisse liegen bereits für den Einsatz der [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin-PET/CT in der Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms vor. Mehrere Arbeitsgruppen konnten zeigen, dass bei einem Wiederanstieg des PSA-Wertes nach Tumorresektion eine PET/CT-Untersuchung mit [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin wichtige Hinweise auf das Vorliegen oder Nicht-Vorliegen eines Rezidivs geben kann. Insbesondere für das weitere therapeutische Vorgehen kann die PET/CT entscheidend sein, da sie zwischen einem Lokalrezidiv, einem regionalen Rezidiv oder Fernmetastasen unterscheiden helfen kann. Gute Detektionsraten konnten bereits vor einigen Jahren für einen PSA größer 2.3 ng/ml nachgewiesen werden [67; 101]. Jüngste Studien zur Diagnostik bei PSA-Rezidiv bescheinigten der [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin-PET/CT darüber hinaus bei PSA-Werten kleiner 1 ng/ml eine 35%-ige Trefferquote [49]. Bezüglich der Frage, inwieweit eine Anwendung der [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin PET/CT für die Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms sinnvoll ist, herrscht aktuell noch Uneinigkeit zwischen den einzelnen Studiengruppen. Insbesondere die Möglichkeit der Unterscheidbarkeit von benignen und malignen Prozessen mittels [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin PET/CT wird kontrovers diskutiert.

In einer Studie von Farasad et al. sollte die Korrelation histologischer und bildgebender Daten Aufschluss darüber geben, ob die [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin PET/CT zur Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms geeignet ist. An einem Kollektiv von 36 Patienten mit bioptisch gesichertem Prostatakarzinom wurde, basierend auf Ergebnissen der Sextantenbiopsie, eine histologische Analyse

im Hinblick auf Prostatakarzinom, Prostatitis, BPH und intraepitheliale Neoplasie der Prostata (HGPN) durchgeführt. Insgesamt ergab sich eine Sensitivität von 66% sowie eine Spezifität von 81% für die Erkennung des primären Prostatakarzinoms. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Karzinomarealen und HGPN konnte nicht nachgewiesen werden [24]. Auch die Arbeitsgruppe um De Jong konnte eine hohe [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin-Aufnahme in Arealen mit BPH nachweisen [13].

Reske et al. wiederum kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass eine Unterscheidung von Prostatakarzinomgewebe und benignen prostatistischen Veränderungen (BPH, Prostatitis, HGPN) anhand der unterschiedlich hohen SUV-Werte möglich sei [74].

Insgesamt scheint, den bisherigen Ergebnissen zufolge, ein Einsatz der [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin PET/CT in der klinischen Routinearbeit bei der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms nicht indiziert zu sein.

### 1.3 Strahlentherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms

Die perkutane Strahlentherapie stellt neben der operativen Therapie und der Brachytherapie eine der primären kurativen Behandlungsmodalitäten für Patienten mit einem Adenokarzinom der Prostata dar [63]. Gegenüber der chirurgischen Resektion bietet sie den Vorteil der Organschonung und der nicht-invasiven Behandlung komorbider Patienten [30]. Ein Nachteil besteht jedoch in der hohen Strahlenbelastung von Harnblase und Rektum und den damit verbundenen möglichen Komplikationen.

Ziel jeder Bestrahlung ist die bestmögliche Erfassung des Tumorgewebes. Nach dem ICRU Report 50 (International Commission on Radiation Units and Measurements) unterscheidet man bei der strahlentherapeutischen Planung folgende Zielvolumina: gross tumor volume (GTV; entspricht dem makroskopischen Tumor), clinical target volume (CTV; makroskopischer und mikroskopischer Tumorbefall), planning target volume (PTV; CTV unter Beachtung von Lagerungsungenauigkeit und Organverschieblichkeit), treated volume und irradiated volume [42]. Besonders wichtig für die Erstellung von Bestrahlungsplänen ist dabei die möglichst realitätsgetreue Darstellung des GTV in der Bildgebung, da anhand dieses Volumens das CTV und nachfolgend auch das PTV und damit die zu bestrahlende Region festgelegt werden. Retrospektive Studien haben gezeigt, dass ein direkter Zusammenhang zwischen lokaler Tumorkontrolle, mittlerem rezidivfreiem Überleben und Zieldosis in der Prostata besteht.

In der radiotherapeutischen Behandlung des primären Prostatakarzinoms sind prinzipiell zwei verschiedene Verfahren zu unterscheiden: Zum einen die Teletherapie (perkutane Strahlentherapie), bei der die Strahlenquelle außerhalb des Körpers liegt und ein Fokus-Haut-Abstand über 10 cm eingehalten wird, zum anderen die Kurzdistanztherapie (Brachytherapie), bei welcher die Strahlenquelle über Seeds direkt in oder an den Tumor herangebracht wird [46].

#### 1.3.1 Interstitielle Brachytherapie

Die Entwicklung potenter radioaktiver Isotope sowie die Einführung der TRUS haben zu einer Bedeutungszunahme der Brachytherapie in der Behandlung des Prostatakarzinoms geführt. Diese Bestrahlungstechnik macht sich den sehr steilen Dosisabfall bei zunehmendem Abstand von der Quelle zu Nutzen, welcher durch Applikation einer radioaktiven Substanz direkt in das zu bestrahlende Areal ermöglicht wird. Dabei können zwei Verfahren unterschieden werden: zum einen die Low-Dose-Rate (LDR)-Brachytherapie mit radioaktiven Seeds, die permanent im Patienten verbleiben, zum anderen die im Afterloading-Verfahren durchgeführte High-Dose-Rate

(HDR)-Brachytherapie, bei der eine kleine, radioaktive Quelle temporär in den Patienten eingebracht wird.

Eine alleinige Brachytherapie ist bei Prostatakarzinomen mit niedrigem Risikoprofil möglich wohingegen bei Tumoren mit höherem Rückfallrisiko eine Kombination mit perkutaner Radiotherapie zur Erhöhung der Strahlendosis (Boost) in der Prostata als sinnvoll erachtet wird [1].

### 1.3.2 Perkutane Strahlentherapie

Von den perkutanen Bestrahlungsverfahren finden beim Prostatakarzinom hauptsächlich die 3D-konformale Radiotherapie (3D-CRT) sowie die intensitäts-modulierte Radiotherapie Anwendung.

Der Unterschied zwischen beiden Bestrahlungskonzepten ist, dass bei der IMRT, anders als bei der 3D-CRT, die Bestrahlungsfelder in kleine Subfelder unterteilt werden, was eine Modulation des Photonenflusses ermöglicht. Dies hat den Vorteil, dass trotz höherer Dosis (Boost) im Zielvolumen eine bessere Schonung von Risikoorganen möglich ist. Grundlage für die Anwendung einer solchen IMRT ist jedoch eine exakte Definition des PTV, was wiederum eine suffiziente Tumordetektion vor der Planung voraussetzt [15].

Im Folgenden sollen die beiden perkutanen Bestrahlungsplanungskonzepte kurz vorgestellt werden:

#### 3D-konformale Radiotherapie

Diese Bestrahlungsmethode gilt in Deutschland derzeit als Standard für die Bestrahlung der Prostata, wobei Dosen zwischen 70 und 78 Gy appliziert werden. Die 3D-konformale Radiotherapie wird auf der Basis eines mittels Planungs-CT erfassten 3D-anatomischen Datensatzes geplant. Durch die Summation von homogenen Feldern unterschiedlicher Einstrahlungsrichtung ist es möglich, die Dosisverteilung zu optimieren und damit die Strahlenbelastung von Harnblase und Rektum zu reduzieren.

Neben einer genauen Zielvolumenerfassung ermöglicht eine 3D-konformale Strahlentherapie eine homogene Dosisescalation im gesamten PTV, wodurch die tumorizide Wirkung der Strahlentherapie und damit die Tumorkontrolle verstärkt werden können [25; 33; 60; 69; 91].

Allerdings steigt mit Erhöhung der Zieldosis über einen bestimmten Wert hinaus wieder die Rektumtoxizität. Eine weitere Dosisescalation ist somit erst bei Verbesserung der Dosiskonformität möglich [1; 7].

#### Intensitäts-modulierte Radiotherapie

Bei der IMRT handelt es sich um eine Weiterentwicklung der 3D-konformalen Technik. Durch dieses neue Verfahren kann das Bestrahlungsfeld in mehrere Subfelder unterteilt werden, was wiederum eine Modulation des Photonenflusses innerhalb der einzelnen Felder ermöglicht. Besonders in der Behandlung des Prostatakarzinoms bietet die IMRT damit entscheidende Vorteile gegenüber der konventionellen Radiotherapie [1; 15; 92; 103].

Das ungleichmäßig verteilte Strahlenfeld wird mittels Modulatoren (Multileaf Kollimator), welche im Strahlengang platziert werden, produziert. Durch den Einsatz dieser Modulatoren ist eine individuelle Anpassung des Bestrahlungsfeldes an die anatomischen Gegebenheiten des Patienten möglich.

Der entgeltigen Bestrahlung geht immer eine inverse Bestrahlungsplanung voraus. Entsprechend

den medizinischen Erfordernissen werden der Planungssoftware hierfür bestimmte Werte vorgegeben: die Konturen des Zielvolumens und der Risikoorgane, die Solldosis im Zielvolumen, die Toleranzdosen der Risikoorgane sowie bestimmte mathematisch-physikalische Größen. Anhand dieser Werte errechnet die Software die bestmögliche Intensitätsverteilung im Tumor sowie die optimale Einstrahlrichtung [1; 46; 92].

Ein weiterer Vorteil der IMRT wird mit dem Begriff des „Dose-Painting“ umschrieben. Darunter versteht man die Applikation mehrerer Teildosen innerhalb des zu bestrahlenden Zielvolumens mit dem Ziel einer maximalen tumoriziden Dosis im GTV. Grundvoraussetzung für die Anwendbarkeit dieses Konzeptes ist die verlässliche Anzeige von Tumorealen.

Hierfür können sowohl anatomische, metabolische, funktionelle, physiologische als auch phänotypische Informationen aus nicht-invasiver biologischer Bildgebung herangezogen werden.

Speziell in der Bestrahlungsplanung des Prostatakarzinoms ist allen voran die Lage des Tumors innerhalb der Prostata von Interesse, da die Kenntnis der Tumorkontrolle eine verbesserte Schonung von Blase und Rektum bei maximaler lokaler Tumorkontrolle ermöglicht.

Die mittels biologischer Bildgebung gewonnenen Informationen können darüber hinaus zum Beispiel Aufschluss über schnell wachsende Tumoranteile oder hypoxische Areale geben. Durch erhöhte Strahlendosis in diesen Arealen könnte zusätzlich eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle bewirkt werden [30; 32].

Geeignete Bildmodalitäten für die Planung der intensitäts-modulierten Radiotherapie sind MRT, MRS und PET.

Den Fortschritten in der Strahlentherapieplanung hinsichtlich Präzision und Dosisescalation stehen die niedrige Sensitivität und Spezifität der traditionellen bildgebenden Verfahren für die Prostatakarzinomdiagnostik gegenüber. Aufgrund der aktuell noch vorhandenen Limitationen in der Erfassung des GTV muss zur Zeit noch die gesamte Prostata in das Hochdosisareal der Bestrahlungsplanung miteinbezogen werden. Eine verlässlichere Tumorbildung würde eine Fokussierung der Dosis auf die definitiven Tumoranteile unter Zuhilfenahme des Dose-Painting-Konzeptes ermöglichen.

## 1.4 Problemstellung

Zur Heilung des lokalisierten Prostatakarzinoms stehen heute die radikale Prostatektomie sowie die Strahlentherapie zur Verfügung.

Ziel der Bestrahlung ist eine gute lokale Tumorkontrolle und eine lange rezidivfreie Überlebenszeit zu erwirken, was durch die Applikation einer möglichst hohen Strahlendosis im makroskopischen Tumoreal (GTV) erreicht werden soll. Dabei gilt es, zur Minimierung der Schädigung von gesundem Gewebe, die benachbarten Risikoorgane (Blase, Rektum) bestmöglich zu schonen.

Ein Konzept für die perkutane Strahlentherapie, mit dem eine Dosisescalation im Tumor bei guter Schonung der angrenzenden Risikostrukturen erreicht werden kann, ist die intensitäts-modulierte Radiotherapie. Mit Hilfe der vorausgehenden inversen Bestrahlungsplanung kann in verschiedenen Arealen des Bestrahlungsfeldes die angestrebte Dosis gewählt werden, auf deren Basis die Planungssoftware dann die bestmögliche Fluenzverteilung im Tumor ermittelt. Mittels Dose-Painting, einer Spezialität der IMRT, kann darüber hinaus eine unterschiedliche Dosisverteilung in den Subfeldern innerhalb des PTV erreicht werden, mit dem Zweck, einen zusätzlichen Boost in Hochrisikorealen zu applizieren.

Grundvoraussetzung für diese Art der Bestrahlungsplanung ist jedoch die genaue Kenntnis der Tumorkontrolle innerhalb des Zielorgans.

Mit den traditionellen bildgebenden Verfahren TRUS, CT und MRT ist eine genaue Darstellung

des Tumolvolumens jedoch nur unzureichend möglich.

[ $^{11}\text{C}$ ]Cholin hat sich bereits in vielen Studien als vielversprechender Tracer für das Adenokarzinom der Prostata erwiesen. Insbesondere in der Rezidivdiagnostik bei Wiederanstieg des PSA-Wertes könnte es ein wichtiges diagnostisches Werkzeug werden, um Lokalrezidive und Fernmetastasen zu detektieren [49; 67; 101].

Die Nützlichkeit der [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin PET/CT für die Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms wird in der aktuellen Literatur kontrovers diskutiert.

Einige Studien bemängeln eine geringe Sensitivität und Spezifität der Methode bei der Detektion von Karzinomarealen innerhalb der Prostata [24; 28; 80]. Viele Arbeitsgruppen bescheinigen der [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin PET/CT jedoch eine gute Detektionsrate bei der Primärdiagnostik [12; 52; 53; 58; 75; 89; 100].

Um die Wertigkeit der [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin PET/CT für die Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms evaluieren zu können ist eine Überprüfung der Übereinstimmung von postoperativem histologischem Material und *in-vivo* PET/CT-Daten nötig. Dies geschah in den bisher veröffentlichten Studien entweder durch Vergleich von TRUS-gesteuerten Biopsiedaten [24; 28; 52; 53; 58; 80] und PET- bzw. PET/CT-Daten oder durch visuellen Abgleich von histologischen Schnitten und PET- bzw. PET/CT-Daten [75; 82; 88; 100], jedoch stets im eindimensionalen Raum.

Zum Zeitpunkt der Abfassung dieser Dissertation gab es potentiell keine Studie, welche die Wertigkeit der [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin PET/CT mittels computergestützter Koregistrierung postoperativer histologischer Schnitte mit dem PET/CT-Bilddatensatz im 3-D Raum evaluiert hat.

## 1.5 Ziel der Arbeit

Im Rahmen dieser Dissertation soll überprüft werden, ob die Lokalisation von Prostatakarzinomen innerhalb der Prostata mittels [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin PET/CT möglich ist. Hierfür wird mittels Koregistrierung histologischer Großflächenschnitte mit metabolisch-anatomischen Bilddaten (PET/CT) die Aussagekraft der Cholinanreicherung im Bezug auf die Detektion von Karzinomarealen in der Prostata überprüft.

Ziel soll die Entwicklung eines Algorithmus sein, der unter Zuhilfenahme des Standardized Uptake Value (SUV) eine automatisierte Tumordelineation mit der [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin PET/CT erlaubt. Falls dies möglich ist soll anschließend überprüft werden, inwiefern [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin für das Prinzip des Dose-Paintings im Rahmen der intensitäts-modulierten Radiotherapie genutzt werden kann.



# Kapitel 2

## Patienten und Methoden

### 2.1 Patienten

Es wurden 28 Patienten mit bioptisch gesichertem primärem Adenokarzinom der Prostata in die Studie aufgenommen. Alle Patienten unterzogen sich in der Urologischen Klinik der Technischen Universität München im Zeitraum März 2006 bis Mai 2007 einer radikalen retropubischen Prostatektomie (RRP).

Einschlusskriterien dieser Studie waren:

- Patienten mit histologisch gesichertem Prostatakarzinom, die zur radikalen Prostatektomie mit Lymphadenektomie anstanden,
- Palpables Prostatakarzinom,
- Vorliegen einer unterschriebenen Einverständniserklärung des Patienten,
- OP innerhalb von 4 Wochen nach der [<sup>11</sup>C]Cholin-PET/CT-Untersuchung.

Ausschlusskriterien hingegen waren:

- Hormontherapie innerhalb der letzten 6 Monate,
- Letzte Prostatastanzbiopsie weniger als 4 Wochen zurückliegend,
- Externe Bestrahlung des kleinen Beckens innerhalb der letzten 6 Monate,
- Begleitende entzündliche Darmerkrankung innerhalb der letzten 6 Monate,
- Vorliegen einer anderen malignen Tumorerkrankung innerhalb der letzten 5 Jahre mit Ausschluss von nicht-melanotischen Hauttumoren.

Die in die Studie aufgenommenen Patienten hatten ein medianes Alter von  $65.6 \pm 3.5$  Jahren (Spanne 54-76). Die histopathologische Untersuchung der Prostatektomiepräparate ergab bei 26 Patienten ein Prostatakarzinom im Stadium pT2 und bei zwei Patienten im Stadium pT3. Bei insgesamt vier der untersuchten Patienten konnte ein Befall regionaler Lymphknoten nachgewiesen werden.

Im Bezug auf das Grading wurde bei 20 Patienten das Prostatakarzinom dem Differenzierungsgrad G2 (= mäßiggradig differenziert) zugeordnet, sieben Patienten zeigten einen schlecht differenzierten Tumor (G3). Bei einem Patienten wurde keine histologische Differenzierung angegeben.

Pat.-Nr.	Alter	pT	pN	Gleason	Grading	initialer PSA-Wert
01	60	pT2a	pN0	3+3	G2	4.98
02	54	pT2a	pN0	2+3	G2	3.72
03	59	pT2a	pN0	3+3	G2	1.53
04	70	pT2b	pN0	3+3	G2	u.
05	66	pT2b	pN0	3+3	G2	13.20
06	61	pT2b	pN0	3+3	G2	13.30
07	66	pT2c	pN0	3+3	G2	3.95
08	63	pT2c	pN0	3+3	u.	4.10
09	72	pT2c	pN0	3+4	G3	4.92
10	68	pT2c	pN0	3+3	G2	4,00
11	68	pT2c	pN0	3+4	G3	6.10
12	56	pT2c	pN1	4+3	G3	38.76
13	78	pT2c	pN0	3+3	G2	4.89
14	68	pT2c	pN0	3+4	G2	5.00
15	67	pT2c	pN0	3+3	G2	3.45
16	76	pT2c	pN0	5+4	G3	10.63
17	73	pT2c	pN0	3+3	G2	3.81
18	68	pT2c	pN0	3+3	G2	6.79
19	58	pT2c	pN0	3+3	G2	6.40
20	63	pT2c	pN0	3+3	G2	3.87
21	71	pT2c	pN0	3+3	G2	6.10
22	61	pT2c	pN0	3+3	G2	5.50
23	74	pT2c	pN1	3+4	G3	15.96
24	67	pT2c	pN0	3+3	G2	4.74
25	71	pT2c	pN0	3+3	G2	3.70
26	59	pT2c	pN0	3+3	G2	17.04
27	59	pT3b	pN1	3+4	G3	14.22
28	73	pT3b	pN1	4+4	G3	5.95

Tabelle 2.1: *Charakteristika der Patienten mit Prostatakarzinom*; u. = unbekannt

Das histopathologische Staging erfolgte nach der UICC TNM-Klassifikation für maligne Tumoren [99], das histologische Grading sowohl nach dem WHO-System [61] als auch nach dem Gleason Grading System [29]. Dabei zeigte sich ein medianer Gleason-Score von  $6.5 \pm 0.5$  (Spanne 5-9).

Der initiale mediane PSA-Wert lag bei  $8.02 \pm 7.45$  ng/ml (Spanne 1.53-38.76).

Tabelle 2.1 zeigt eine Aufstellung aller Studienpatienten.

## 2.2 Studienprotokoll

Für die vorliegende Studie wurde ein Protokoll erstellt, das durch die örtliche Ethikkommission geprüft und akzeptiert wurde. Jeder Patient wurde ausführlich aufgeklärt und gab eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie.

## 2.3 Methoden

### 2.3.1 Positronenemissionstomographie mit [<sup>11</sup>C]Cholin

#### Synthese von [<sup>11</sup>C]Cholin

Die Herstellung des verwendeten [<sup>11</sup>C] erfolgte im RDS 112 Zyklotron der Nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik der Technischen Universität München.

Die Synthese von [<sup>11</sup>C]Cholin wurde, bis auf kleine Modifikationen, nach der Methode von Hara et al. [37] durchgeführt.

[<sup>11</sup>C]CO<sub>2</sub> diente als Ausgangssubstanz und wurde durch katalytische Gasphaseniodierung über [<sup>11</sup>C]CH<sub>4</sub> zu [<sup>11</sup>C]CH<sub>3</sub>I umgewandelt. Anschließend wurde [<sup>11</sup>C]CH<sub>3</sub>I durch eine „Light-CM cartridge“ mit N,N-dimethylethanolamin (25 µl) geschleust. Die Säule wurde mit 10 ml EtOH gereinigt, gefolgt von 10 ml Wasser. Zuletzt wurde das Produkt mit isotonischer Kochsalzlösung (2-5 ml 0.9% igen NaCl) durch einen feinporigen Filter (Millex GS, 0.22 µm) von der Patrone in ein steriles Gefäß hinein abgewaschen.

Die Qualitätskontrolle erfolgte durch Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC; LiChrosorb RP18, 250 x 4.6mm; 1 mM Naphthalein-2-Schwefelsäure, 50 mM M H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 1.5 ml/min).

#### PET/CT-Untersuchung

Der PET-Scan wurde zeitlich zwischen *low dose* CT und diagnostischem CT durchgeführt.

Die PET/CT-Untersuchung erfolgte am Biograph Sensation 16 Scanner (Siemens) an der Nuklearmedizinischen Klinik der Technischen Universität München im 3D-Modus. Das PET/CT-Gerät vereint eine ACCEL PET-Kamera mit einem 16-Zeilen Multidetektor-CT. Die ACCEL PET-Kamera besitzt auf Lutetium-Oxyorthosilikat (LSO) beruhende Detektoren und hat ein axiales Sichtfeld von 16.2 cm.

Für die PET-Untersuchung wurden fünf Minuten vor Beginn der Bildakquisition im Mittel  $710.69 \pm 55.36$  MBq (Spanne 544-816) [<sup>11</sup>C]Cholin als Bolus in eine Unterarmvene injiziert.

Die Messungen erfolgten in kaudokranieller Richtung (3D-Modus, 128 x 128 Matrix). Pro Bettposition wurde eine Aufnahmezeit von 3 Minuten benötigt, wobei eine Betteinstellung 47 transversale Schichten mit einer Einzelschichtdicke von 3.37 mm lieferte.

Mittels Rekonstruktion, Schwächungskorrektur und Anwendung eines Glättungsfilters (Gauß-Filter) erhielt man eine räumliche Auflösung in axialer bzw. transaxialer Richtung von 5 mm.

Voraussetzung für die Durchführung der PET/CT-Untersuchung war die von den Patienten einzuhaltende sechsstündige Nahrungskarenz. Hierdurch sollte eine ernährungsbedingte Schwankung des Aminosäurespiegels im Blut vermieden werden.

Die PET-Bilddaten wurden zusammen mit den CT-Datensätzen mittels mobilem Datenträger (CD-ROM) im DICOM-Format in das Bildfusionsprogramm der Strahlentherapie transferiert. Der Import der PET/CT-Daten erfolgte mit Hilfe des Programms *PatXfer 5* (Firma BrainLAB), wobei die Daten vom DICOM-Format in BrainLAB-spezifische xBrain-Dateien umgewandelt wurden. Abschließend standen die PET/CT-Daten im Bildfusionsprogramm *iPlan RT Image 4.0 β SUV* der Firma BrainLAB zur Koregistrierung mit dem histologischen Schnittserienblock (*in-vitro* CT) zur Verfügung.

### 2.3.2 Computertomographie

#### Computertomographie in-vivo

Vor dem PET-Scan wurde 5 Minuten nach Injektion des Tracers bei jedem Patienten eine Computertomographie mit verminderter Strahlenintensität (*low dose*; 26 mAs, 120 kV, 0.5 sec pro

Rotation, 5 mm Schichtdicke) zur Schwächungskorrektur der Emissionsaufnahme und zur morphologischen Korrelation der PET-Befunde durchgeführt. Zu diesem Zweck erhielten alle Patienten eine orale Kontrastierung (Telebrix 300 mg).

Im Anschluss an den PET-Scan wurde eine diagnostische CT (240 mAS, 120 kV, axial FOV of 600 mm, matrix of 512 x 512, 0.5 sec pro Rotation, 5 mm Schichtdicke) in der portalen Phase 80 Sekunden nach intravenöser Injektion eines Kontrastmittels (100-150 ml Imeron 300) und mit rektaler Füllung (Ultraschallgel) durchgeführt.

### Computertomographie in-vitro

Zur Korrektur des Neigungswinkels im 3-D Raum zwischen präoperativem Bildmaterial und histopathologischen Schnitten wurde postoperativ eine *in-vitro*-Computertomographie (Siemens Somatom Plus4; Klinik für Strahlentherapie der TU München) der entnommenen Prostatae durchgeführt.

Zu diesem Zweck wurden die zuvor in Formalin fixierten Organe (Pathologisches Institut München rechts der Isar) in einem eigens für die Studie entwickelten „Localizer“ fixiert. Dieses röntgenstrahl-durchlässige Trägerobjekt, auf welchem der Pathologe die Prostatae mit Kunststoffringen befestigte, erlaubte eine der *in-vivo* Situation (Patient auf dem Rücken liegend) ähnliche Positionierung der Prostata im Raum.

Als externe Orientierungsmarker für den anschließenden Zuschnitt dienten die radiodensen Kunststoffringe, welche die Prostata auf dem Trägerobjekt fixierten: Diese wurden in einem Abstand von 1.0 cm in kranio-kaudaler Orientierung bogenförmig über das Präparat ziehend befestigt. Dabei wurde vereinbarungsgemäß der kraniale Pol der Prostata mit den Samenblasen (soweit erhalten) zwischen dem ersten und dem zweiten Ring platziert.

Nach erfolgter Fixation wurde die Computertomographie mit 0.5 cm Schichtdicke durchgeführt, wobei die CT auf Höhe des ersten Ringes beginnen musste und die übrigen Kunststoffringe auf jedem zweiten Schnitt zu sehen sein sollten. Anschließend erfolgte, den Ringen als Schnitthilfe folgend, der Zuschnitt der Prostata in 0.5 cm Abständen, parallel zur Schichtführung in der *in-vitro*-CT.

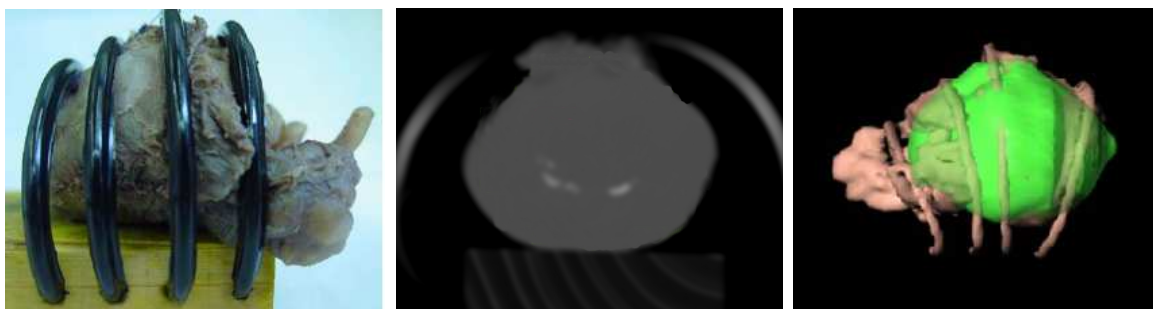


Abbildung 2.1: Von links nach rechts: Foto eines Prostataektomiepräparates im Localizer, *in-vitro*-CT, 3D Ansicht in BrainLAB

### 2.3.3 Histopathologische Aufarbeitung

Zu Beginn der Studie bestand die Notwendigkeit, eine Methode zu entwickeln, welche die Koregistration histologischer Schnitte mit PET-Datensätzen ermöglichte.

Die grundlegende Schwierigkeit bestand darin, dass beim routinemäßigen Zuschnitt der Prostatektomiepräparate die Achsenkipfung, welche die Prostatae im in-vivo Datensatz (PET/CT-Datensatz) aufweisen, außer Acht gelassen wird. Für die Beurteilung der Tumordetektionsfähigkeit der  $^{11}\text{C}$ Cholin PET/CT mittels Fusion mit der Histologie ist die Wahl der gleichen Schnittebene bei beiden Untersuchungen die wichtigste Voraussetzung.

Um eine möglichst korrekte Überlagerung von Histologie und PET/CT erreichen zu können entwickelte das Institut für Pathologie in Zusammenarbeit mit der Medizinischen Physik der Klinik für Strahlentherapie eine Vorrichtung (Localizer), in welcher die Prostatektomiepräparate nach zuvor festgelegten Kriterien in einer der in-vivo Situation angelehnten Position fixiert werden konnten (siehe Abbildung 2.1). Im Anschluss daran wurden die Präparate zusammen mit dem Localizer nochmals im CT gescannt. Diese *in-vitro*-CTs dienten dann als Basis für die Koregistrierung von histologischen Schnitten und PET/CT-Datensätzen im 3-D Raum.

Im Anschluss an die *in-vitro*-CT (vgl. 2.3.2) wurden die Prostatae, den Kunststoffringen des Localizers als Schritthilfe folgend, in 0.5 cm dicke Scheiben geschnitten. Die Außenseite jeder Scheibe wurde vor Anfertigung der Schnitte auf der linken Seite mit gelber, auf der rechten Seite mit schwarzer Tusche eingefärbt, um eine eindeutige Seitenzuordnung bei der nachfolgenden histopathologischen Untersuchung zu gewährleisten.

Die so eingefärbten Blöcke wurden entwässert und in Paraffin eingegossen. Vom fertigen Paraffinblock wurden mit dem Mikrotom 2-4  $\mu\text{m}$  dünne Schichten geschnitten, in ein warmes Wasserbad verbracht und dort auf die vorher beschrifteten Objektträger aufgezogen. Danach erfolgte die Trocknung im Wärmeschrank und die anschließende Einfärbung der Schnitte mit der Übersichtsfärbung Haematoxylin-Eosin (HE).

Abschließend erfolgte durch den Pathologen unter mikroskopischer Kontrolle die Konturierung der Tumorareale am histologischen Schnitt.

Die histopathologischen Schnitte wurden unter Zuhilfenahme eines Scanners digitalisiert und mit dem Programm Photoshop (Version 3.0.7, Firma Adobe) in Originalgröße als Bitmap-Dateien abgespeichert.

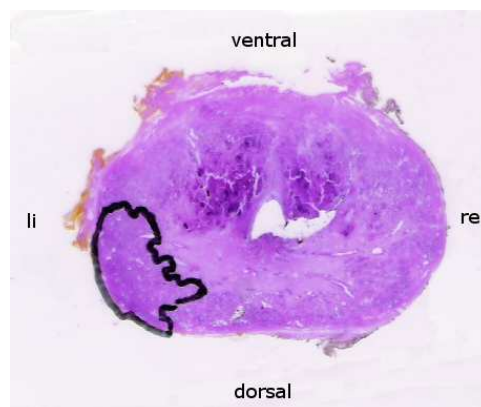


Abbildung 2.2: Beispiel für ein histologisches Schnittpräparat

### 2.3.4 Bildfusion

Die Bildfusion wurde im Programm *iPlan RT Image 4.0  $\beta$  SUV* der Firma BrainLAB vorgenommen. Hierfür wurden alle zur Koregistrierung benötigten Daten im DICOM-Format in das Programm importiert: PET-, diagnostische CT-Daten sowie die histopathologischen Großflächenschnitte.

Zur Übersicht über die einzelnen Arbeitsschritte soll das Schaubild 2.3 dienen.

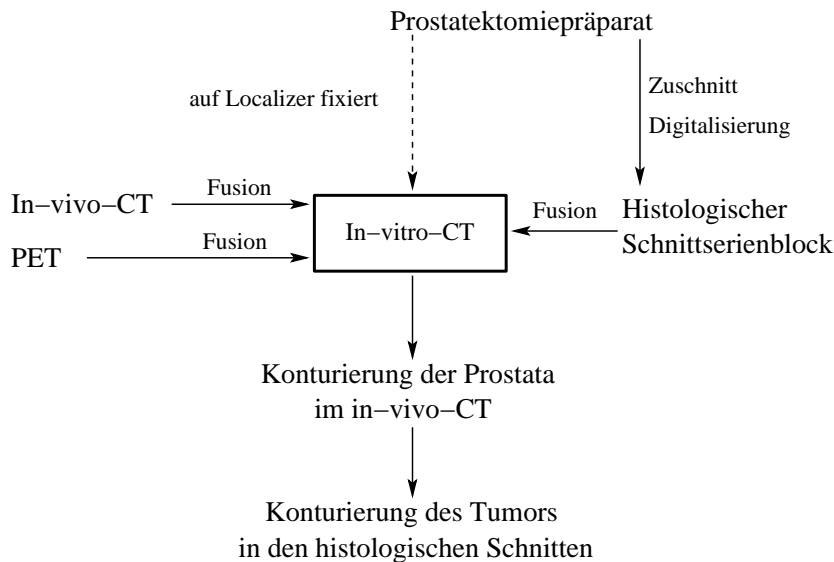


Abbildung 2.3: Übersichtsgrafik zur Bildfusion

#### Integration pathologischer Schnitte in *iPlan RT Image 4.0 $\beta$ SUV*

Der Ablauf zur Anfertigung der Schnittpräparate wurde im Abschnitt 2.3.3 beschrieben.

Voraussetzung für die Integration der histologischen Daten in das Programm *iPlan RT Image 4.0  $\beta$  SUV* war eine Umwandlung der digitalisierten Schnitte in Schwarzweißbilder sowie eine Vereinheitlichung der Datengröße (Paint Shop Pro 6.0, Firma Corel).

Um die geforderte einheitliche Dateigröße erreichen zu können, wurde der Umfang jedes Prostataschnittpräparates im Bildbearbeitungsprogramm *Paint Shop* manuell mit einem Zeichentool konturiert und anschließend digital ausgeschnitten. Die Prostatabilder wurden dann einzeln als Ebene in stets gleich große transparente Bildrahmen eingesetzt, wobei die Zentrierung des eingefügten Materials im Rahmen automatisch erfolgte.

Das anschließende Speichern und Nummerieren der histologischen Bilder erfolgte in aufsteigender Richtung der Präparatserie von kaudal nach kranial. Nur durch diese Bearbeitungsschritte konnte eine korrekte Ausrichtung des histologischen Bildblockes in der späteren Fusion mit PET und CT gewährleistet werden.

Mit Hilfe der Software *OpenMind* (Firma BrainLAB) wurden die gescannten und bearbeiteten Schnittbilder abschließend in Originalgröße als xBrain-Datei in das Bildfusionsprogramm *iPlan RT Image 4.0  $\beta$  SUV* importiert. Hierfür wurden die einzelnen Schnitte jeder Prostata analog der *in-vitro-CT* in einem Abstand von 0.5 cm zu jeweils einer Bildserie (vergleichbar mit einer CT) verknüpft.

### Koregistration Histopathologie, *in-vitro*-CT und PET/CT

In *iPlan RT Image 4.0 β SUV* wurden anschließend die pathologischen Schnitte mit den PET/CT-Daten koregistriert, wobei die *in-vitro*-CT der Prostata als „Referenzkoordinatensystem“ diente. Für eine möglichst exakte Bildfusion standen sowohl für PET und CT als auch für die histologische Bildserie transversale, koronare und sagittale Ansichten zur Verfügung.

Die Koregistration aller Datensätze erfolgte manuell. Als Orientierungspunkte dienten dem Fusionierenden die anatomische Kontur der Prostata sowie der Verlauf und die Lage der Harnröhre innerhalb der Prostata.

Die *in-vitro*-CT diente als Basis, auf die alle übrigen Bilddatensätze (PET, *in-vivo*-CT, Histologie) fusioniert wurden. Außer der *in-vitro*-CT, welche den starren Fixpunkt darstellte, konnten alle Bilddatensätze dreidimensional im Raum gekippt und rotiert werden. Ziel war es, diese Bilddatensätze im 3D-Raum so auf die *in-vitro*-CT anzupassen, dass sowohl die histologischen Schnitte als auch die PET und die *in-vivo*-CT möglichst optimal mit der *in-vitro*-CT zur Deckung kamen. So sollte die Rotation und Kippung der *in-vivo*-Prostata virtuell nachvollzogen werden und damit die Wahrscheinlichkeit einer anatomisch korrekten Ausrichtung bzw. Überlagerung von Histologie und PET erhöht werden.

Zuerst erfolgte die Verknüpfung von *in-vitro*-CT sowie *in-vivo*-CT und PET.

Daran anschließend wurden auch die histologischen Bilder mit der *in-vitro*-CT koregistriert. Dadurch, dass alle Datensätze die *in-vitro*-CT als Basis hatten, waren letztendlich auch die histologischen Schnitte mit der PET und dem *in-vivo*-CT verknüpft bzw. virtuell überlagert (Abbildung 2.4).

Ein Größenunterschied zwischen *in-vitro*- und *in-vivo*-CT wurde in variabler Weise registriert und, falls für den Fusionsprozess notwendig, durch manuelle Korrektur kompensiert.

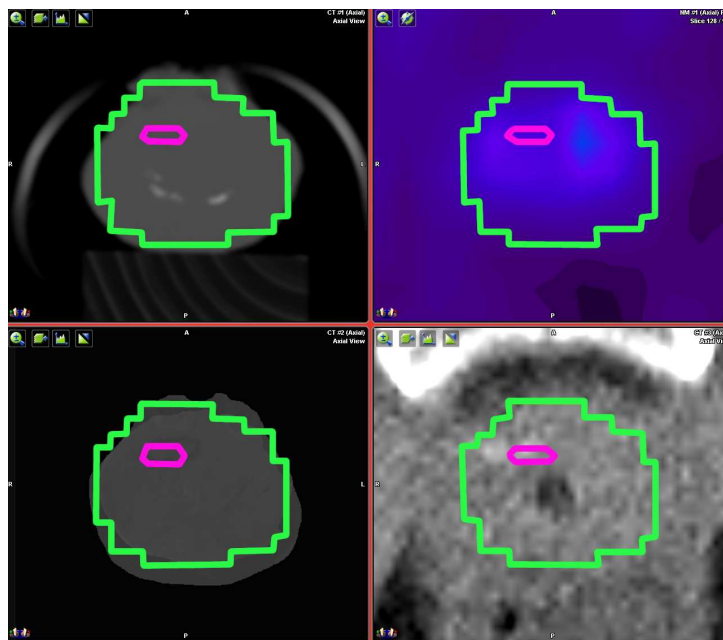


Abbildung 2.4: Bildfusion mit einzelnen Komponenten. Rechts oben PET, links daneben *in-vitro*-CT, links unten histologischer Schnitt, rechts unten *in-vivo*-CT

### Datenvergleich: Pathologie versus [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin PET/CT

Wie im Absatz 2.3.3 beschrieben wurden die Tumorgrenzen auf jedem histologischen Schnitt von einem Pathologen manuell konturiert. Diese Markierungen waren auch in den digitalisierten Schnittpräparaten noch gut sichtbar.

In der Fusionssoftware *iPlan RT Image 4.0  $\beta$  SUV* wurden diese Tumorbegrenzungslinien mit Hilfe eines virtuellen Zeichentools in jedem histologischen Schnitt manuell erneut nachgefahren. Die dadurch entstandenen dreidimensionalen interessierenden Bereich (regions of interest; hier  $\text{ROI}_{\text{Histo}}$ ) wurden aufgrund der zuvor durchgeführten Koregistrierung der Bilddatensätze auch auf die PET-Bildserie projiziert.

Parallel dazu wurden in einem weiteren Schritt Areale der Prostata mit pathologischer [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin-Aufnahme in jedem Schnitt der PET-Bildserie mittels eines virtuellen Zeichentools konturiert ( $\text{ROI}_{\text{Cholin}}$ ). Als Cut-off wurde ein SUV-Wert von  $\geq 3.3$  festgelegt, wobei dieser Wert in Anlehnung an alle bisher verwendeten Schwellwerte in der Literatur zum Thema Cholin PET/CT beim Prostatakarzinom gewählt wurde [28; 52; 75; 80]. Alle Regionen innerhalb der Prostata, die einen  $\text{SUV} \geq 3.3$  aufwiesen, wurden in der Auswertung folglich als Tumor gewertet. Wie zuvor konnten die im PET markierten ROIs durch die Koregistrierung der Daten auch auf den histologischen Bildern sichtbar gemacht werden.

Anzumerken ist hier, dass es sich bei den eingezeichneten Regionen immer um die minimalen Grenzen (Minimalflächen) handelt, was auf die grobe, rasterartige Auflösung der PET zurückzuführen ist.

Abschließend wurden die beiden konturierten Areale ( $\text{ROI}_{\text{Histo}}$  und  $\text{ROI}_{\text{Cholin}}$ ) hinsichtlich der Lage des  $\text{SUV}_{\text{max}}$  sowie der sich überschneidenden Volumenanteile überprüft.

### 2.3.5 Bildanalyse

#### Erfassung der Standardized Uptake Values

Zur Quantifizierung der [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin-Anreicherung in malignem und normalem Prostatagewebe wurden jeweils in beiden Arealen die Standardized Uptake Values bestimmt, wobei sowohl die maximalen als auch die mittleren SUVs ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ,  $\text{SUV}_{\text{mean}}$ ) ausgelesen wurden. Hierfür diente ebenfalls das Programm *iPlan RT Image 4.0  $\beta$  SUV*. Es galt die Frage zu klären, ob der  $\text{SUV}_{\text{max}}$ - bzw. der  $\text{SUV}_{\text{mean}}$ -Wert verlässliche Aussagen über die Tumorkonfiguration innerhalb der Prostata erlaubt.

Der SUV-Wert beschreibt die Nuklidanreicherung unter Berücksichtigung von Nuklid-Zerfall, der injizierten Dosis und dem Patientengewicht. Voraussetzung hierfür ist die Umrechnung der im Patienten gemessenen Aktivitätswerte in tatsächliche Aktivitätskonzentrationen. Die Berechnung erfolgt nach folgender Formel:

$$\text{SUV} = \text{Aktivitätskonzentration (MBq/g)} \times \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{applizierte Aktivität (MBq)}}$$

Bei homogener Verteilung ist der SUV-Wert definitionsgemäß gleich 1 [83].

#### Tumorkonfiguration

Es erfolgte eine Einteilung der Prostatakarzinome nach visuellen Gesichtspunkten, wobei die Histopathologie als Grundlage diente.

Es wurden vier Subgruppen unterschieden: unifokale, multifokale, schalenförmige und sehr kleine (Mikrokarzinome) Tumoren. Mit dieser Einteilung sollte überprüft werden, ob ein Zusammenhang zwischen Darstellbarkeit der Tumoren im [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin PET/CT und deren Form oder Größe besteht.



### Quantifizierung der Übereinstimmung von histologischem Tumorumfang und PET-Signal

Neben den oben genannten Analyseparametern sollte validiert werden, inwieweit die [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin PET/CT in der Lage ist, die Ausdehnung eines Tumors innerhalb der Prostata zu erfassen. Dies sollte durch Ermittlung verschiedener Volumina und deren Schnittmengen am fusionierten Bildmaterial überprüft werden.

Als maligne im Sinne eines Prostatakarzinoms wurden in unserer Studie Prostataareale mit einem SUV-Wert  $\geq 3.3$  gewertet. Der von uns gewählte Cut-off Wert (Schwellwert) orientierte sich dabei an den in bisherigen Studien definierten SUV-Grenzwerten für Malignität im PET beim Prostatakarzinom. Dementsprechend kennzeichneten alle SUV-Werte unterhalb dieses Cut-offs Normalgewebe [81].

Die Datenanalyse konnte ebenfalls in *iPlan RT Image 4.0  $\beta$  SUV* erfolgen. Dafür errechnete das Programm aus den vom Untersucher manuell markierten Flächen und dem Abstand zwischen den einzelnen Bildschichten (0.5 cm) dreidimensionale virtuelle Volumina.

Im Einzelnen wurden folgende Volumina bestimmt:

- $V_C$ : das Volumen pathologischer Cholin-Aufnahme in der Prostata ( $\text{ROI}_{\text{Cholin}}$ ); Cut-off:  $\text{SUV} \geq 3.3$
- $V_T$ : Histologisch definiertes Tumorumfang ( $\text{ROI}_{\text{Histo}}$ )
- $V_{T \cap C}$ : Schnittvolumen; entspricht Arealen mit Überlappung von pathologischer Cholin-Aufnahme und histologisch gesichertem Tumor
- $V_{C \setminus T}$ : in Fällen, in denen die pathologische Cholin-Anreicherung die histologischen Tumorumfang überschritt, wurde die Größe des Areals mit pathologischer Cholin-Anreicherung außerhalb des histologischen Tumorumfangs bestimmt
- $V_{T \setminus C}$ : in Fällen, in denen die histologischen Tumorumfang die pathologische Cholin-Aufnahme überschritten, wurde die Größe des Areals mit histologisch gesichertem Tumor außerhalb der pathologischen Cholin-Anreicherung bestimmt

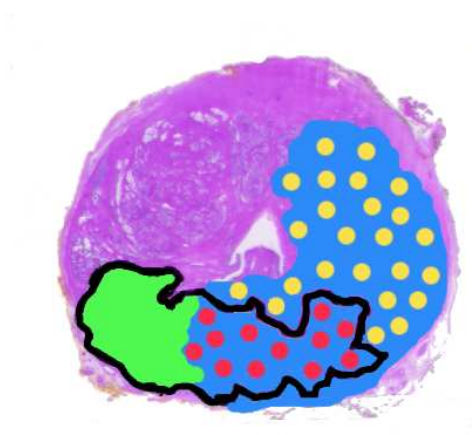


Abbildung 2.5: Volumenmodell: Schwarz umrandete Fläche:  $V_T$ ; blaue Fläche:  $V_C$ ; rote Punkte:  $V_{T \cap C}$ ; gelbe Punkte:  $V_{C \setminus T}$ ; grüne Fläche  $V_{T \setminus C}$

Der Anteil am Tumor, der von der Cholin PET/CT richtig als Prostatakarzinomregion erkannt wurde, wurde mit Hilfe folgender mathematischer Formel bestimmt:  $\frac{V_{T \cap C}}{V_T}$

### 2.3.6 Statistik

Alle erhobenen Daten wurden in Excel-Tabellen eingegeben. Alle Mittelwerte wurden mit einer Standardabweichung (standard deviation; SD) angegeben, welche ebenfalls mit dem Programm Microsoft Excel berechnet wurde (Microsoft, Redmond, USA).

Zur volumetrischen Analyse der Prostatae und der Tumoren sowie zur Ermittlung der SUV-Werte wurde die Software *iPlan RT Image 4.0 β SUV* (Firma BrainLAB) herangezogen.

Alle weiteren statistischen Berechnungen erfolgten mit Hilfe der SPSS-Software (IBM, Version 17) unter Verwendung des T-Tests sowie des exakten Tests nach Fisher. Für beide Tests wurde ein Signifikanzniveau von  $p = 0.05$  festgelegt.

# Kapitel 3

## Ergebnisse

### 3.1 Standardized Uptake Values

Die ermittelten SUV-Werte der Patienten, sowohl für normales als auch für malignes Prostatagewebe, können der Tabelle 3.1 entnommen werden. Diejenigen Areale, in denen die SUV-Werte auslesen wurden, wurden durch die histopathologische Analyse festgelegt.

**SUV<sub>max</sub>** Der mittlere SUV<sub>max</sub> in normalem Prostatagewebe betrug für alle 28 Patienten  $5.5 \pm 1.9$  (Spanne 3.0-13.0), für Tumorgewebe ergab sich ein mittlerer SUV<sub>max</sub>-Wert von  $5.0 \pm 2.5$  (Spanne 2.5-16).

Die Auswertung der Lage der SUV<sub>max</sub> der gesamten Prostata ergab, dass sich bei 14 der 28 Patienten der Bereich mit der maximalen Tracer-Aufnahme im histologisch definierten Tumorareal befand (Pat. 4, 5, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 21, 27, 28). Dies entspricht einem Anteil von 50% der untersuchten Patienten. Konsekutiv befand sich bei 14 Patienten (50%) der SUV<sub>max</sub> außerhalb des histologischen Tumorareals (Pat. 1, 2, 3, 6, 7, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26). Für diese Subgruppe der 14 Patienten mit SUV<sub>max</sub> im Tumor ergab sich ein mittlerer SUV<sub>max</sub> für Tumorgewebe von  $6.24 \pm 2.48$  (Spanne 4-16) sowie im Prostatanormalgewebe von  $5.95 \pm 2.31$  (Spanne 4-13).

Die Abbildung 3.1 stellt eine grafische Gegenüberstellung der SUV<sub>max</sub>-Werte im Tumorareal und im prostatistischen Normalgewebe aller 28 Patienten dar. Ein Punkt entspricht jeweils einem Patienten.

Punkte, die sich oberhalb der Gerade befinden zeigen an, dass der SUV<sub>max</sub> sich im histologischen Tumorareal befindet. Die Punkte unterhalb der Gerade bedeuten hingegen, dass der SUV<sub>max</sub> im Normalgewebe und nicht im Tumorgewebe liegt. Bei denjenigen Patienten, bei denen der SUV<sub>max</sub> im Tumor und im Normalgewebe gleich ist, liegen die Punkte genau auf der Geraden. Entsprechend der obigen Ausführung zeigt die Analyse aller 28 Patienten nur bei 3 Patienten einen höheren SUV<sub>max</sub> im Tumorgewebe als im Normalgewebe. Bei 14 Patienten waren die ermittelten SUV<sub>max</sub>-Werte im Normalgewebe höher als im Tumorgewebe (SUV<sub>max</sub> nicht im Tumorareal). Die restlichen 11 Patienten zeigten sowohl im Normalgewebe wie auch im Tumorgewebe einen identisch hohen SUV<sub>max</sub>-Wert.

Weder in der Gesamtgruppe noch in der Subgruppe derjenigen 14 Patienten, bei denen das SUV<sub>max</sub> im Tumor lag (Abbildung 3.2), waren im T-Test die SUV<sub>max</sub>-Werte im Tumor statistisch signifikant höher als im Prostatanormalgewebe (p-Wert = 0.375) (siehe Tabelle 3.2).

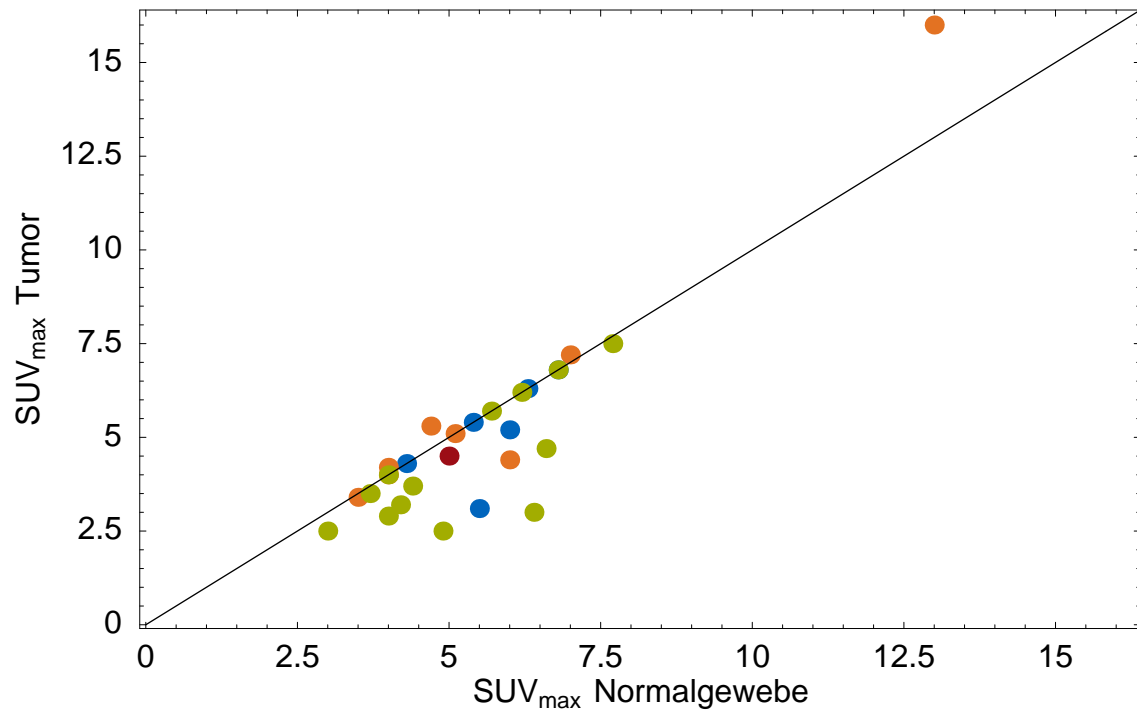


Abbildung 3.1: Gegenüberstellung von SUV<sub>max</sub>-Werten im Tumor und im prostatistischem Normalgewebe; Farbkodierung Tumorformen: multifokal (●), unifokal (●), Mikrokarzinom (●), schalenförmig (●)

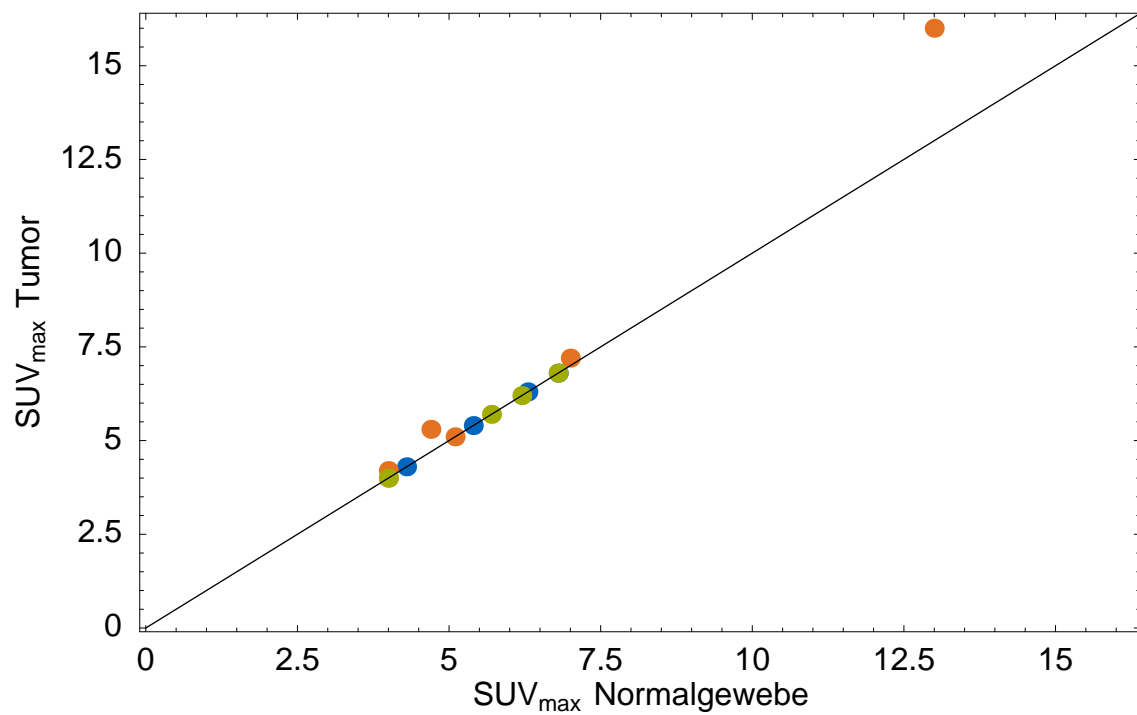


Abbildung 3.2: Gegenüberstellung von SUV<sub>max</sub>-Werten im Tumor und im Prostatanormalgewebe für die 14 Patienten mit SUV<sub>max</sub> im Tumor

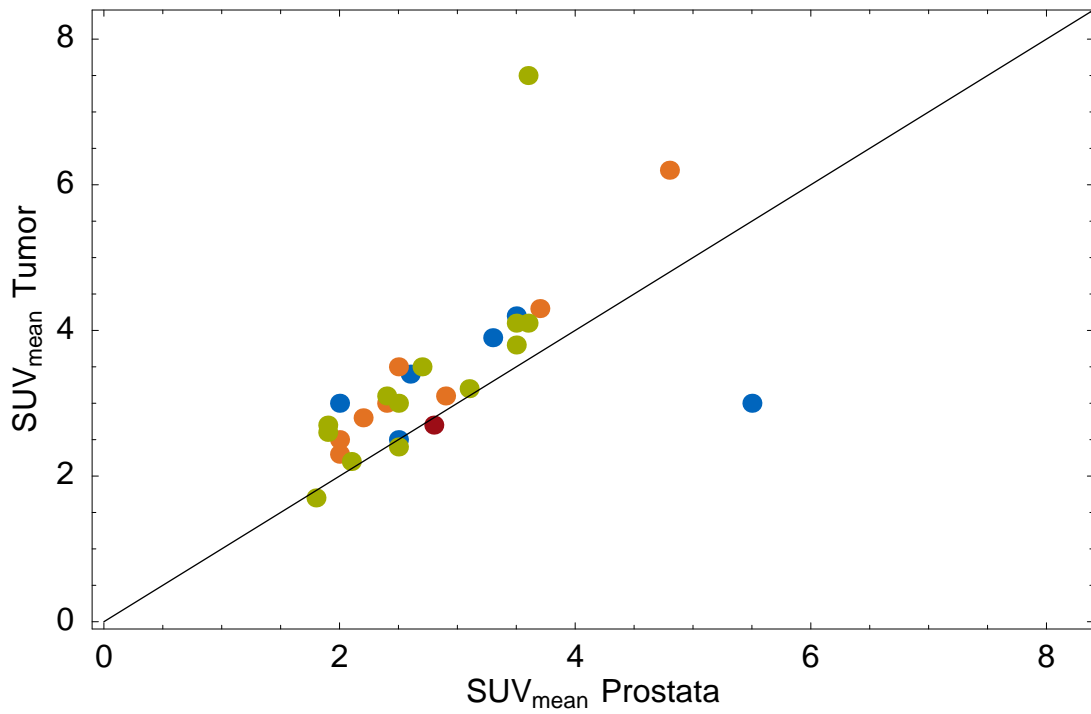


Abbildung 3.3: Gegenüberstellung von  $SUV_{\text{mean}}$ -Werten im Tumor und in der gesamten Prostata; Farbkodierung Tumorformen: multifokal (●), unifokal (●), Mikrokarzinom (●), schalenförmig (●)

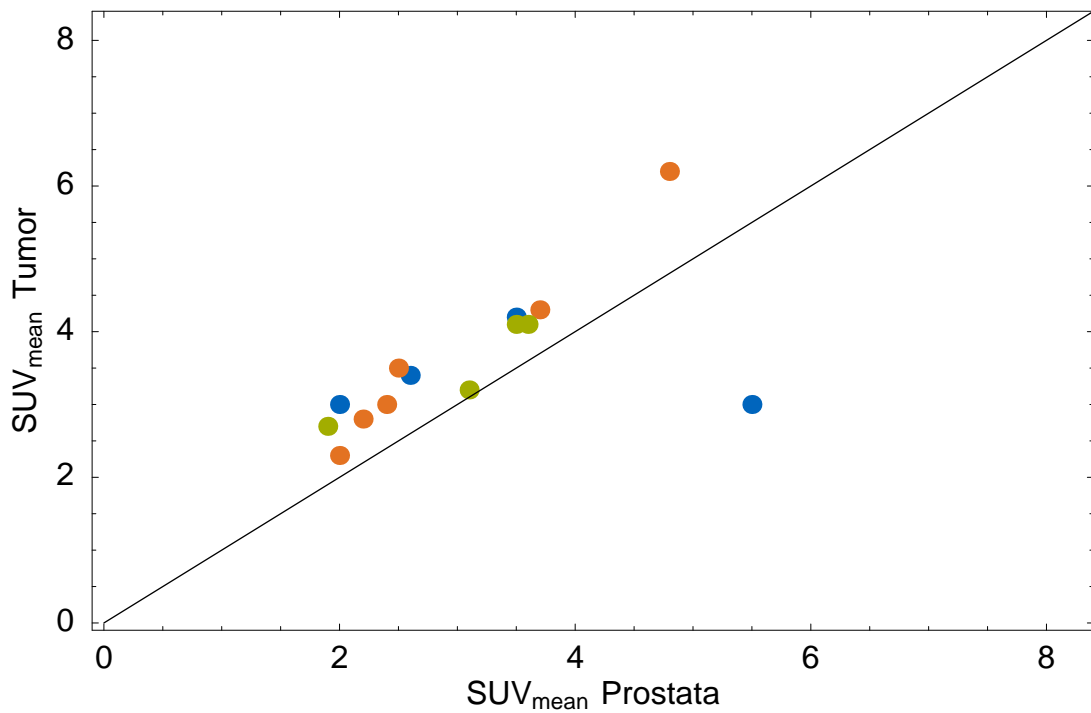


Abbildung 3.4: Gegenüberstellung von  $SUV_{\text{mean}}$ -Werten im Tumor und im Prostatanormalgewebe für die 14 Patienten mit  $SUV_{\text{max}}$  im Tumor

Pat.	V <sub>T</sub> [cm <sup>3</sup> ]	V <sub>C</sub> [cm <sup>3</sup> ]	SUV <sub>mean</sub> Prostata	SUV <sub>mean</sub> Tumor	SUV <sub>max</sub> Normalg.	SUV <sub>max</sub> Tumor	Form	PET
01	0.2	0.9	2.1	2.1	4.9	2.5	3	–
02	0.1	34.9	3.6	7.5	7.7	7.5	3	–
03	0.8	0.0	1.8	1.7	3.0	2.5	3	–
04	5.7	16.5	3.7	4.3	7.2	7.2	1	+
05	2.1	3.0	2.5	3.5	4.7	5.3	1	+
06	2.6	0.0	2.0	2.5	3.5	3.4	1	–
07	2.0	6.5	3.3	3.9	6.0	5.2	2	–
08	1.6	0.5	2.0	3.0	4.3	4.3	2	+
09	2.4	4.2	2.6	3.4	5.4	5.4	2	+
10	0.6	12.0	3.5	4.1	5.7	5.7	3	+
11	0.6	13.7	3.6	4.1	6.2	6.2	3	+
12	2.5	7.7	5.5	3.0	6.3	6.3	2	+
13	0.8	0.5	1.9	2.7	4.0	4.0	3	+
14	1.5	0.3	2.0	2.3	4.0	4.0	2	+
15	3.8	1.2	2.4	2.9	4.2	4.2	1	+
16	5.0	2.3	2.2	2.8	5.1	5.1	1	+
17	0.2	15.6	2.7	3.5	6.4	3.0	3	–
18	0.1	0.6	2.4	3.1	4.2	3.2	3	–
19	1.0	3.6	2.5	2.5	5.5	3.1	2	–
20	1.2	2.6	2.8	2.7	5.0	4.5	4	–
21	0.5	11.5	3.1	3.2	6.8	6.8	3	+
22	0.6	14.8	3.5	3.8	6.6	4.7	3	–
23	2.4	8.0	2.9	3.1	6.0	4.4	1	–
24	0.4	1.4	2.5	3.0	4.4	3.7	3	–
25	0.3	0.9	2.5	2.4	3.7	3.5	3	–
26	0.3	0.1	2.0	2.6	4.0	3.0	3	–
27	12.0	18.7	3.5	4.2	6.8	6.8	1	+
28	7.0	37.7	4.8	6.2	13.0	16.0	1	+

Tabelle 3.1: *Histologisches Tumolvolumen, Volumen der pathologischen Cholinanreicherung, SUV-Werte und Tumorformen*; Pat. = Patientennummer, V<sub>T</sub> = Volumen Tumor, V<sub>C</sub> = Volumen Cholin bei SUV  $\geq$  3.3, SUV<sub>mean</sub> Prostata = mittlerer SUV-Wert im gesamten Prostatagewebe, SUV<sub>mean</sub> Tumor = mittlerer SUV-Wert im Tumoreal, SUV<sub>max</sub> Normalg. = maximaler SUV-Wert im normalen Prostatagewebe, SUV<sub>max</sub> Tumor = maximaler SUV-Wert innerhalb des Tumoreals, Form = Tumorform (1 = unifokal, 2 = multifokal, 3 = Mikrokarzinom, 4 = schalenförmig), PET = SUV<sub>max</sub> der gesamten Prostata (+) im histologischen Tumoreal, (–) außerhalb des histologischen Tumoreals befindlich

**SUV<sub>mean</sub>** Der mittlere SUV<sub>mean</sub>-Wert im Prostatagesamtgewebe lag im Gesamtkollektiv bei  $2.9 \pm 0.9$  (Spanne 1.8-5.5). Der mittlere SUV<sub>mean</sub>-Wert im histologischen Tumorgewebe betrug  $3.4 \pm 1.2$  (Spanne 1.7-7.5). In der Subgruppe der 14 Patienten mit SUV<sub>max</sub> im Tumor war der mittlere gemessene SUV<sub>mean</sub> im Tumor  $3.56 \pm 0.98$  (Spanne 2.8-6.2) sowie im Prostatagesamtgewebe  $3.15 \pm 1.02$  (Spanne 1.9-5.5).

In der Abbildung 3.3 sind nach dem oben erläuterten Schema die SUV<sub>mean</sub>-Werte von histologischem Tumoreal und Prostatagesamtgewebe für die Gruppe der 28 Patienten gegeneinander aufgetragen.

Dabei zeigt sich, dass bei 23 Patienten der SUV<sub>mean</sub> im Tumorgewebe höher ist als im Prosta-

tagesamtgewebe. Lediglich vier Prostatae weisen einen höheren  $SUV_{\text{mean}}$  im Prostatagesamtgewebe als im Tumorgewebe auf. Bei einem Patienten ist der Wert für beide Areale identisch. In der Subgruppe ist es sogar nur ein Patient, der einen höheren  $SUV_{\text{mean}}$  im Gesamtgewebe aufweist. Dementsprechend zeigen 13 der 14 Patienten einen höheren  $SUV_{\text{mean}}$  im Tumorgewebe (Abbildung 3.4).

Insgesamt erbrachte der Vergleich der  $SUV_{\text{mean}}$ -Werte im Tumor mit denen im Prostatagesamtgewebe mittels T-Test für beide Gruppen (Gesamt- und Subgruppe) einen statistisch signifikant höheren  $SUV_{\text{mean}}$  im Tumorareal im Vergleich zum Prostatagesamtgewebe (Tabelle 3.2).

	$SUV_{\text{max}}$ Tumor vs. $SUV_{\text{max}}$ Normalgew.	$SUV_{\text{mean}}$ Tumor vs. $SUV_{\text{mean}}$ Prostata
28 Patienten	0.093	0.003
Subgruppe	0.375	0.006

Tabelle 3.2: T-Test: Überprüfung der statistischen Signifikanz (p-Werte) der  $SUV_{\text{max}}$ - bzw.  $SUV_{\text{mean}}$ -Werte im Tumor im Vergleich zum gesunden Prostatagewebe (bei  $SUV_{\text{mean}}$ : Gesamtprostatagewebe); Analyse für alle 28 Patienten sowie für die Subgruppe der 14 Patienten mit  $SUV_{\text{max}}$  im Tumor

## 3.2 Volumetrie

Bei allen Patienten wurde eine volumetrische Analyse durchgeführt, um zu überprüfen, wie groß der Anteil der Überschneidung von PET-Signal und Tumolvolumen bei einem bestimmten, zuvor festgelegten  $SUV$  Cut-off Wert (in diesem Fall  $SUV \geq 3.3$ ) ist (vgl. Abbildung 2.5). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.3 dargestellt.

Im Mittel zeigt sich bei allen untersuchten Prostatae, unter Berücksichtigung des gewählten Schwellwertes, ein Cholin-speicherndes Volumen von  $3.3 \pm 9.8\text{cm}^3$  (Spanne 0-37.7).

Bei 20 der 28 untersuchten Prostatae konnte ein Schnittvolumen zwischen PET-Signal und histologischem Tumorareal registriert werden.

Für die Überschneidung von histologischem Tumorareal und PET-Signal ( $V_{T \cap C}$ ) ergab sich ein durchschnittliches Volumen von  $1.2 \pm 2.3\text{cm}^3$  (Spanne 0.1-9.4).

Bei der Erhebung der Volumen derjenigen Areale, die eine pathologische Cholinanreicherung innerhalb der Prostata aufweisen, dabei aber keine Schnittmenge mit dem histologischen Tumolvolumen zeigen ( $V_{C \setminus T}$ ), wurde im Mittel ein Wert von  $7.0 \pm 9.2\text{cm}^3$  (Spanne 0.1-34.8) gemessen. Das mittlere Volumen derjenigen histologisch erfassten Tumoranteile, die keine vermehrte Cholinanreicherung im Sinne einer Überschreitung des Cut-off-Wertes zeigen ( $V_{T \setminus C}$ ), lag bei  $1.0 \pm 0.9\text{cm}^3$  (Spanne 0.1-3.5).

Im Gesamtkollektiv konnte beim gewählten Schwellwert ein Anteil des Tumors von 30% ( $\pm 28$ ) korrekt durch den Tracer identifiziert werden ( $P_T$ )(Spanne 0-100).

Für die Gruppe der 14 Patienten mit  $SUV_{\text{max}}$  im Tumor betrug der Anteil des richtig erkannten Tumors durch die PET/CT 49% (Spanne 8-70) und lag somit höher als beim Gesamtpatientenkollektiv.

Eine exakte Überschneidung von PET-Signal und histologischem Tumorareal ( $V_{T \cap C}$ ) ergab sich bei einem der 28 Patienten (1/28).

Fünf der 28 Patienten wiesen ein Schnittvolumen von Tumor und PET ( $V_{T \cap C}$ )  $\geq 50\%$  auf

(5/28).

Bei acht Patienten waren das histologisch markierte Tumolvolumen und das Areal mit pathologischer Cholinanreicherung vollständig voneinander separiert, so dass keine Überschneidung zwischen  $V_C$  und  $V_T$  registriert werden konnte. Sechs dieser Patienten gehörten zur Gruppe der Mikrokarzinome und jeweils ein Patient zur Gruppe der unifokalen bzw. multifokalen Tumoren.

Pat.	$V_{T \cap C}$ [cm <sup>3</sup> ]	$V_{C \setminus T}$ [cm <sup>3</sup> ]	$V_{T \setminus C}$ [cm <sup>3</sup> ]	$P_T$
01	0.0	0.9	0.2	0.00
02	0.1	34.8	0.0	1.00
03	0.0	0.0	0.8	0.00
04	3.9	12.6	1.5	0.68
05	0.8	2.2	1.2	0.38
06	0.0	0.0	2.6	0.00
07	0.8	6.0	0.7	0.40
08	0.3	0.2	1.3	0.19
09	1.0	3.2	1.3	0.42
10	0.4	11.6	0.2	0.67
11	0.4	13.3	0.1	0.67
12	0.9	6.8	0.9	0.36
13	0.3	0.2	0.5	0.38
14	0.2	0.1	1.3	0.13
15	0.6	0.7	2.7	0.16
16	1.0	1.3	2.5	0.20
17	0.0	15.6	0.2	0.00
18	0.0	0.6	0.1	0.00
19	0.0	3.6	1.0	0.00
20	0.1	2.5	1.1	0.08
21	0.2	11.4	0.2	0.40
22	9.4	14.4	0.2	0.78
23	0.6	7.4	1.8	0.25
24	0.1	1.3	0.4	0.13
25	0.0	0.9	0.3	0.00
26	0.0	0.1	0.3	0.00
27	8.4	10.3	3.5	0.70
28	3.4	34.3	1.3	0.49

Tabelle 3.3: *Virtuell ermittelte Volumina*;  $V_{T \cap C}$  = Schnittvolumen histologischer Tumor mit PET-Signal,  $V_{C \setminus T}$  = Volumen mit pathologischer Cholin-Anreicherung außerhalb des histologischen Tumorareals,  $V_{T \setminus C}$  = Volumen mit histologischem Tumorareal außerhalb der pathologischen Cholin-Anreicherung,  $P_T$  = Korrekte Anreicherung im histologisch ermittelten Tumorareal

### 3.3 Tumorkonfiguration

Beim visuellen Vergleich der histologischen Schnitte zeigten sich vier führende Tumorkonfigurationen (siehe Abbildung 3.5): Es erfolgte daher eine Zuteilung aller 28 Patienten zu einer der vier Gruppen (Tabelle 3.5), die sich wie folgt definierten:



- unifokales Prostatakarzinom: nicht mehr als ein Tumorfokus in der gesamten Prostata
- Mikrokarzinom der Prostata: alle Tumoren, die ein Volumen  $\leq 1.0 \text{ cm}^3$  aufweisen
- multifokales Prostatakarzinom: alle Tumoren mit mehr als einem Fokus; gelegentliches Konfluieren einzelner Herde zu einem größeren Gesamtherd
- schalenförmige Prostatakarzinome: Alle Tumoren, die sich am Rand der peripheren Zone der Prostata befinden;

Die Zuordnung der Karzinome zu einer bestimmten Gruppe diene vorrangig der Beantwortung der Frage, ob und inwiefern die Tumorkonfiguration die Darstellbarkeit des Prostatakarzinoms in der  $[^{11}\text{C}]\text{Cholin PET/CT}$  beeinflusst.

Die Übersichtstabelle 3.1 zeigt, dass in der Gruppe aller 28 Patienten das Mikrokarzinom mit 13 Patienten und 46% (Pat. 1, 2, 3, 10, 11, 13, 17, 18, 21, 22, 24, 25, 26) die am häufigsten repräsentierte Tumorform war. Danach folgten mit acht Patienten und 29% die unifokalen Tumoren (Pat. 4, 5, 6, 15, 16, 23, 27, 28). Sechs Patienten (Pat. 7, 8, 9, 12, 14, 19) wiesen eine multifokale Tumorlokalisation auf, was einem Prozentsatz von 28% entspricht. Eine Sonderstellung nahm der Patient Nr. 20 ein, dessen Tumor eine schalenförmige Konfiguration aufwies und der damit nicht in die drei übrigen Kategorien einzuordnen war.

Mit abnehmender Häufigkeit gelang eine Detektion der Tumoren im Sinne einer Lokalisation des  $\text{SUV}_{\text{max}}$  im Tumor bei Patienten mit unifokalen Karzinomen (75%), multifokalen Karzinomen (66.7 %) und solchen mit Mikrokarzinomen (30 %). Der einzige Patient mit einem schalenförmig konfigurierten Tumor zeigte die maximale Cholinanreicherung ebenfalls außerhalb des histologischen Tumorareals (Tabelle 3.4).

In der Subgruppe der Patienten mit Übereinstimmung von histologischem Tumor und  $\text{SUV}_{\text{max}}$  waren wie bereits in der Gesamtgruppe am häufigsten unifokale Tumoren zu finden (sechs Patienten = 42.9%). Die multifokalen Tumoren sowie die Mikrokarzinome hingegen waren seltener vertreten mit jeweils nur vier Patienten (28.6%). Kein Patient der Subgruppe wies eine schalenförmige Konfiguration auf.

Der exakte Test nach Fisher konnte trotz der Tendenz hin zur besseren Detektierbarkeit unifokaler und multifokaler Tumoren keine statistische Signifikanz der Verteilung zwischen Form und  $\text{SUV}_{\text{max}}$  im Tumor (= PET positiv) nachweisen (p-Wert = 0.132).

	Anzahl Tumorform (n=28)	PET positiv	Anteil PET positiv in %
unifokal	8	6	75.0
multifokal	6	4	66.7
Mikrokarzinom	13	4	30.8
schalenförmig	1	0	0

Tabelle 3.4: Zusammenhang zwischen Tumorkonfiguration und Detektierbarkeit mittels  $[^{11}\text{C}]\text{Cholin PET/CT}$  (PET positiv =  $\text{SUV}_{\text{max}}$  im Tumor)

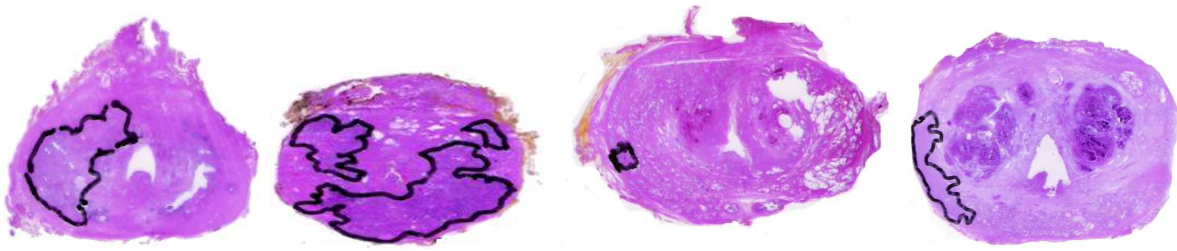


Abbildung 3.5: Tumorformen

### 3.4 Benigne Prostataveränderungen

Der Tabelle 3.5 ist zu entnehmen, dass neben dem Karzinom auch andere intraprostatiche histologische Veränderungen nachgewiesen werden konnten. Nur bei drei Patienten wurden keine benignen prostatistischen Veränderungen gefunden (Pat. Nr. 4, 15, 21). 21 Patienten zeigten in der histologischen Auswertung Areale mit benigner Prostatahyperplasie (Pat. Nr. 1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28). Bei neuen Patienten konnten Areale mit high-grade prostatistischen intraepithelialen Neoplasien (HGPIN) nachgewiesen werden (Pat. Nr. 5, 8, 11, 14, 16, 19, 23, 27, 28). Zwei Patienten hatten Zellveränderungen im Sinne einer chronischen Prostatitis (Pat. Nr. 6, 26).

Da es sich bei den registrierten Veränderungen um diffuse Prozesse handelt, konnte diesen keine exakte Lokalisation innerhalb der Prostata zugewiesen werden.

Pat. Nr.	Benigne Prostataveränderungen
01	BPH in beiden Prostatalappen
02	BPH in beiden Prostatalappen
03	BPH in beiden Prostatalappen
04	<i>keine</i>
05	HGPIN links lateral, BPH in beiden Prostatalappen
06	Chronische Prostatitis in beiden Prostatalappen
07	BPH in beiden Prostatalappen
08	Herdförmig HGPIN um Tumor herum
09	BPH in beiden Prostatalappen
10	BPH in beiden Prostatalappen
11	BPH und HGPIN in beiden Prostatalappen
12	BPH in beiden Prostatalappen
13	BPH in beiden Prostatalappen
14	HGPIN in Karzinomumgebung
15	<i>keine</i>
16	HGPIN in beiden Prostatalappen
17	BPH in beiden Prostatalappen
18	BPH in beiden Prostatalappen
19	BPH und HGPIN in beiden Prostatalappen
20	BPH in beiden Prostatalappen
21	<i>keine</i>
22	BPH in beiden Prostatalappen
23	BPH und HGPIN in beiden Prostatalappen
24	BPH in beiden Prostatalappen
25	BPH und HGPIN in beiden Prostatalappen
26	BPH und Prostatitis in beiden Prostatalappen
27	BPH und HGPIN in beiden Prostatalappen
28	BPH und HGPIN in beiden Prostatalappen

Tabelle 3.5: *Benigne prostatistische Veränderungen*

# Kapitel 4

## Diskussion

Die Positronenemissionstomographie wird in den letzten Jahren unter Einsatz unterschiedlicher Tracer zunehmend für die Diagnostik zahlreicher Tumoren eingesetzt. So wurde auch in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms die Wertigkeit diverser Tracer für die PET und PET/CT evaluiert, wobei [ $^{11}\text{C}$ ] sowie [ $^{18}\text{F}$ ] markierte Cholinderivate als hoffnungsvollste Tracer gelten [35; 36].

Die der Arbeit zugrunde liegende prospektive, nicht randomisierte, monozentrische Studie sollte die mögliche Wertigkeit der [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin-PET/CT Bildgebung für die Tumorumfangdefinition in der Strahlentherapieplanung des primären Prostatakarzinoms im Hinblick auf eine Dosisescalation (Boost) im GTV evaluieren. Die Arbeitshypothese unserer Studie war, dass durch das Hinzuziehen funktioneller zur anatomischen Bildgebung eine selektivere Darstellung des Tumorgewebes in der Prostata möglich sei. Für den Patienten wäre im Falle einer Bestätigung dieser Hypothese ein Nutzen der [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin PET/CT für die Planung einer intensitäts-modulierten Radiotherapie mit „Dose-Painting“ das Ziel. Durch die IMRT könnte ein geringeres Maß an Bestrahlungskomplikationen und eine bessere lokale Tumorkontrolle erreicht werden.

### 4.1 Stellenwert der [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin PET/CT in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Studien zur Evaluierung der Nutzbarkeit der [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin PET bzw. PET/CT für die Primärdiagnostik des lokalisierten Prostatakarzinoms durchgeführt. Die verschiedenen Arbeitsgruppen gelangten jedoch bezüglich der Frage der Wertigkeit zu kontroversen Ergebnissen.

Viele der bisher veröffentlichten Studien kamen zu dem Schluss, dass die [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin PET bzw. PET/CT eine vielversprechende Methode für die Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms sei. Im Folgenden sollen die entsprechenden Arbeiten kurz vorgestellt werden:

Im Jahr 2002 wurde eine Studie der Arbeitsgruppe um I.J. de Jong veröffentlicht, in die 25 Patienten mit histologisch gesichertem Prostatakarzinom sowie 5 Patienten mit einer BPH eingeschlossen wurden [12]. Es erfolgte eine Korrelation der postoperativen histologischen Daten mit der PET-Bildgebung.

Für die Gruppe mit BPH ergab sich ein  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  von 2.3 (Spanne 1.3 - 2.3), für die Karzinompatienten ein  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  von 5.0 (Spanne 2.4-9.5). Als richtig positiv wurden alle Fälle gewertet, in denen mit bloßem Auge eine Anreicherung innerhalb der Prostata in der PET registriert werden konnte. Bei Patienten mit histologisch gesichertem Prostatakarzinom konnte bei 24 von 25 Patienten der Tumor als fokale Anreicherung in der PET Untersuchung visualisiert werden.

Lediglich bei einem Patienten reicherte die gesamte Prostata an. Als Limitationen der Studie erwiesen sich die nicht-strukturierte Analyse der Prostata sowie die fehlenden anatomischen Referenzdaten (CT, MRT).

Auch Sutinen et al. bestätigen [<sup>11</sup>C]Cholin PET in ihrer Studie von 2003, in der sie 14 Tumorpatienten sowie 5 Patienten mit BPH untersuchten, eine gute Visualisierung von malignen intraprostatatischen Arealen beim primären Prostatakarzinom [89]. Die Verifizierung der PET-Ergebnisse erfolgte dabei mittels visuellem Abgleich mit einer separat durchgeführten Computertomographie und den postoperativ angefertigten histologischen Schnitten. Jedoch ergab sich mit einem  $SUV_{\text{mean}}$  von  $5.6 \pm 3.2$  beim Prostatakarzinom und einem Wert von  $3.5 \pm 1.0$  bei BPH kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen benignen und malignen Prozessen. Die Auswertung des gewonnenen Bildmaterials erfolgte durch Festlegung von ROIs in der PET, die anschließend mit der Computertomographie sowie der Histologie visuell verglichen wurden. Ein statistischer Zusammenhang zwischen Gleason-Score oder dem Differenzierungsgrad konnte nicht nachgewiesen werden.

An einem Kollektiv von 17 Patienten führten Kwee et al. 2005 eine Studie über die Lokalisierbarkeit von Prostatakarzinomen mittels [<sup>18</sup>F]Fluorocholin PET durch [52]. Der Vergleich mit den Ergebnissen der Sextantenbiopsie erbrachte einen signifikant höheren  $SUV_{\text{max}}$ -Wert für Tumorgewebe als für benignes Prostatagewebe (5.5 vs. 3.3;  $p < 0.001$ ). Bei einem SUV Cut-off von 3.3 erreichte die [<sup>18</sup>F]Fluorocholin PET eine Sensitivität von 93% sowie eine Spezifität von 48%. Die niedrige Spezifität führte die Arbeitsgruppe auf die hohe Fehlerquote der Biopsie sowie eine mögliche Mehranreicherung in Arealen mit BPH zurück.

Einen anderen Weg schlug im Jahr 2005 die Arbeitsgruppe um T. Yamaguchi ein [100]. Sie evaluierte in einer Studie an 20 Patienten die Nützlichkeit der [<sup>11</sup>C]Cholin PET im Vergleich zur MR-Spektroskopie in der Diagnostik von primären Tumorerkrankungen bei Prostatakarzinompatienten. Als Referenz dienten die postoperativen histopathologischen Ergebnisse. Asymmetrischer Traceruptake (Seitenlokalisierung) in Form eines hohen  $SUV_{\text{max}}$  in der PET galt dabei als indirekter Tumornachweis. Mit dieser Auswertungsmethode ergab sich für die PET eine diagnostische Sensitivität von 100%, wobei letztendlich nur in 13 der 20 Patienten eine Übereinstimmung von histologischen Daten und PET-Signal nachgewiesen werden konnte. Die MR-Spektroskopie erreichte in dieser Studie lediglich eine Sensitivität von 65% (Cho/Cr-Level), wobei auch hier nur bei 50% eine nachgewiesene Übereinstimmung mit der Histologie vorlag. Kritisch anzumerken ist noch, dass der Vergleich mit der Histologie nicht als Goldstandard galt (fokale Anreicherung in der PET bzw. pathologisches Cho/Cr-Level galten als Tumornachweis) und dass der Vergleich mit den histologischen Schnitten der Prostatektomiepräparate lediglich im Bezug auf die Haupttumormasse (primäre Läsion) und unter Angabe einer Lappenseite (rechts vs. links) erfolgte. Demzufolge wurden multifokale Tumoren, die möglicherweise beide Prostatalappen befallen hatten, nicht als solche gewertet.

2006 veröffentlichte die Arbeitsgruppe um A. Kwee ihre Studienergebnisse über die Nützlichkeit der Zwei-Phasen [<sup>18</sup>F]Cholin PET bei der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms [53]. Die 17 Patienten erhielten dabei ein initiales PET sieben Minuten nach Tracergabe sowie ein zweites Ganzkörper PET nach 57 min. Anschließend erfolgte eine separate Auswertung der beiden Untersuchungen im Vergleich mit den Ergebnissen der postoperativen Histologie (14 Patienten) bzw. der vorher durchgeführten Sextantenbiopsie (drei Patienten). Ermittelt wurden dabei ein Retentionsindex in %, basierend auf den  $SUV_{\text{max}}$ -Werten für benigne und maligne Regionen ( $(SUV_{\text{max}} [1\text{h nach Injektion}] - SUV_{\text{max}} [7\text{min nach Injektion}]) / SUV_{\text{max}} [7\text{min nach Injektion}]$ ), sowie ein Quotient für das Verhältnis von „Benigne zu Maligne“ (ebenfalls anhand der  $SUV_{\text{max}}$ -Werte). Schlussendlich konnte gezeigt werden, dass es zwischen den beiden PET-Scans zu einem Anstieg der  $SUV_{\text{max}}$  in malignen Arealen kam (7.6 auf 8.6, Retentionsindex +14%), wohingegen bei benignen Regionen ein Rückgang der  $SUV_{\text{max}}$  zu verzeichnen war (4.8 auf 3.9, -17%). Der „Benigne-zu-Maligne“-Quotient steigerte sich von 1.4 auf 1.8 zwischen dem ersten

und dem zweiten PET-Scan ( $p=0.003$ ). Dennoch gelang aufgrund der heterogenen Ergebnisse keine sichere Differenzierung zwischen benignen und malignen Arealen.

In einer Studie aus dem selben Jahr kam die Arbeitsgruppe Reske et al. aufgrund der Untersuchungsergebnisse von 26 Patienten zu dem Schluss, dass es mit Hilfe der [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin PET/CT möglich sei, Areale mit Prostatakarzinombefall innerhalb des Organs zu detektieren [75]. Dementsprechend wurde eine Sensitivität von 81% sowie eine Spezifität von 87% ermittelt. Die Autoren verglichen die Cholin-PET/CT-Daten von 26 Patienten mit den Ergebnissen der postoperativen Histopathologie, wobei sie bei 26 der 26 Patienten einen Tumor in der [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin-PET/CT nachweisen konnten. Anders als die vorangegangenen Studien legten sich die Autoren daher fest, dass anhand der SUV-Werte sogar eine Unterscheidung zwischen normalem Prostatagewebe, BPH, chronischer Prostatitis und Karzinomarealen möglich sei. Aber auch diese Studie offenbarte Probleme: eine schlechte Detektionsrate von kleinen Tumoren (Mikrokarzinomen), weshalb die Autoren hauptsächlich den Vergleich von PET/CT und Haupttumormasse vornahmen, sowie eine fast 20%ige falsch-negativ Rate beim Vergleich mit der Histologie. Diese führten die Autoren wiederum ausschließlich auf die falsche Wahl der Schnittebene zurück.

Anhand eines Vergleiches von [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin PET/CT und TRUS-gesteuerter Stanzbiopsie beschäftigte sich die Gruppe um G. Martorana 2006 mit der Frage, welches der beiden Verfahren besser für das Primärstaging von Prostatakarzinomen geeignet ist [58]. Dabei wurden 43 Patienten mit beiden Verfahren untersucht und im Anschluss die jeweiligen Ergebnisse mit den postoperativen histopathologischen Daten verglichen. Es wurden allerdings nur Tumoreale mit einem Durchmesser von 0.5 cm oder größer in die Beurteilung mit einbezogen, um der Auflösungsfähigkeit der PET zu entsprechen. Am Ende ergab sich für die Cholin PET/CT eine Sensitivität von 66% und eine Spezifität von 84%, wobei die niedrige Sensitivität dafür spricht, dass die Tumorgöße häufig nicht richtig erfasst werden konnte. Dies wiederum könnte einen zu niedrig gewählten SUV-Thresholds als Ursache haben (Cut-off-Wert unbekannt). Die TRUS-gesteuerte Biopsie war mit einem Wert von 61% für die Sensitivität zwar unterlegen, konnte jedoch durch eine höhere Spezifität von 97% überzeugen.

Neben den Fürsprechern der Methode gab es jedoch auch zahlreiche Arbeitsgruppen, die die [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin PET/CT als ungeeignet für die Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms ansahen. Auch diese Artikel sollen nachfolgend kurz zusammengefasst werden:

In einer Studie von Yoshida et al. von 2005 wurden von insgesamt 13 Patienten mit Prostatakarzinom auch sechs im Rahmen des primären Stagings mit [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin PET untersucht [101]. Dabei zeigten fünf der sechs Patienten eine fokale Anreicherung in der Prostata. Die restlichen Patienten hatten sich bereits einer Therapie unterzogen und erhielten die Untersuchung im Zuge der Verlaufskontrolle. In der Gruppe mit neu diagnostiziertem Prostatakarzinom wurden die Ergebnisse auf Basis der postoperativen Histopathologie analysiert. Dabei wurde ein  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  von 4.21 (Spanne 2.99-6.2) in Tumorgewebe und ein  $\text{SUV}_{\text{mean}}$  von 2.99 (Spanne 2.27-3.68) in Normalgewebe ermittelt. Insgesamt kam die Studie zu dem Ergebnis, dass die Methode sich nur bedingt zum primären Staging eignen würde, da kein nennenswerter Unterschied der SUV-Werte von Geweben mit BPH und solchen mit Prostatakarzinom nachzuweisen war.

In einer Arbeit der Gruppe um D. Schmid aus dem Jahre 2005 wurden erstmals Ergebnisse zur Nutzung von [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorocholin PET/CT ( $^{18}\text{F}$ -FCH) in der Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms veröffentlicht [82]. Im Rahmen dieser Studie wurden 10 Patienten mit neu diagnostiziertem Prostatakarzinom (sowie neun Patienten nach Therapie) untersucht. Nur bei einem der 10 Patienten konnte eine Übereinstimmung von histologisch gesichertem Tumor und PET-Signal festgestellt werden, bei den übrigen Patienten dieser Gruppe gab es sowohl in malignem Gewebe als auch in solchem mit BPH eine Anreicherung von [ $^{18}\text{F}$ ]FCH. Damit konnte kein eindeutiger Nutzen der [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorocholin PET/CT für die Primärdiagnostik des Prostatakarzinoms nachgewiesen werden.

Eine Arbeit aus dem Jahr 2006 von M. Farsad et al. untersuchte anhand von 36 Patienten die

Korrelation von [<sup>11</sup>C]Cholin PET/CT mit histologischer Step-Section Analyse (Sextantenanalyse) [24]. Dabei ergab sich beim Vergleich von histologischen Schnitten der gesamten Prostata mit der PET/CT-Bildgebung in 94 von 143 Sextanten eine Übereinstimmung bezüglich maligner Areale. Als problematisch erwies sich erneut die hohe Fehlerquote durch benigne Prostataveränderungen wie BPH und Prostatitis. Insgesamt lag die Sensitivität der [<sup>11</sup>C]Cholin PET/CT in dieser Studie bei 66% sowie die Spezifität bei 81%.

Auch Scher et al. gelangten 2006 durch eine Biopsie-gestützte Untersuchung von 58 Patienten zu dem Ergebnis, dass in der [<sup>11</sup>C]Cholin PET/CT eine Unterscheidung zwischen gesundem Gewebe und Karzinombezirken aufgrund des häufigen Nebeneinander von malignen und benignen Prozessen oft nur schwer möglich sei [80]. Zu dieser Schlussfolgerung kam die Gruppe durch den Vergleich der mittleren SUV<sub>max</sub>-Werte von primär malignem Gewebe ( $4.3 \pm 1.7$ ) mit den entsprechenden Werten benigner Veränderungen ( $3.3 \pm 0.9$ ) unter Verwendung eines SUV-Thresholds von 3.3. Mit Hilfe der Patientendaten wurde von Scher et al. eine Sensitivität von 86.5% und eine Spezifität von 61.9% für die [<sup>11</sup>C]Cholin PET/CT errechnet.

An 19 Patienten mit primärem Prostatakarzinom und geplanter Prostatektomie sowie sechs Patienten mit antiandrogener Hormontherapie untersuchten Giovacchini et al. 2008 mit Hilfe der Sextantenanalyse, inwieweit die [<sup>11</sup>C]Cholin PET/CT in der Lage sei, den Primärtumor zuverlässig zu detektieren [28]. Darüber hinaus überprüften sie, ob ein Zusammenhang zwischen Detektierbarkeit und dem PSA-Wert, Tumorstadium oder der Einnahme von antiandrogenen Präparaten bestand. Basierend auf einem SUV Cut-off von 2.5 ergab sich für die Methode eine Sensitivität von 70% sowie eine Spezifität von 43%. Eine Korrelation zwischen SUV<sub>max</sub> und PSA oder Tumorstadium konnte nicht nachgewiesen werden. Jedoch zeigt sich eine statistisch signifikante negative Korrelation zwischen SUV<sub>max</sub> und antiandrogener Therapie. Aufgrund ihrer Ergebnisse schlussfolgerte die Arbeitsgruppe, dass die [<sup>11</sup>C]Cholin PET/CT nicht zur Primärdiagnostik oder zum lokalen Staging des Prostatakarzinoms geeignet sei.

In einer Arbeit von M. Souvatzoglou et al. evaluierte die Studiengruppe an 43 Patienten die [<sup>11</sup>C] Cholin PET/CT bezüglich der Primärdetektion des lokalisierten Prostatakarzinoms [88]. Insbesondere die Frage nach einer Abhängigkeit der Detektion von der Tumorkonfiguration sollte dabei beantwortet werden.

Die Ergebnisse zeigten einen eindeutigen Zusammenhang zwischen primärer Detektion und der Tumorkonfiguration, wobei kleine (< 5mm) und zum Teil auch schalenförmige Tumoren nicht detektiert werden konnten. Dies wurde hauptsächlich auf den Partialvolumeneffekt zurückgeführt. Darüber hinaus zeigte die Gruppe, dass, wie bereits bei einigen anderen Studiengruppen, eine Unterscheidung zwischen Prostatakarzinomen und Arealen mit benignen Veränderungen mittels [<sup>11</sup>C]Cholin PET/CT nicht möglich sei.

Insgesamt kam die Arbeitsgruppe zu dem Schluss, dass die [<sup>11</sup>C]Cholin PET/CT aufgrund der unzureichenden Genauigkeit nicht für eine Nutzung als primäres Diagnoseverfahren im initialen Staging des Prostatakarzinoms geeignet sei.

In Zusammenschau der oben aufgeführten Literaturquellen zeigen sich zwei wesentliche Einflussfaktoren für die mangelhafte Detektionsfähigkeit von intraprostatitischen Tumorerläsionen mittels Cholin PET/CT: Zum einen die Tumorgröße (limitierte Sensitivität), zum anderen das häufige Nebeneinander von benignen und malignen Prozesse in den untersuchten Prostatae (limitierte Spezifität).

## 4.2 Diskussion der Resultate vor dem Hintergrund der existierenden Literatur

In Zusammenschau all unserer Ergebnisse muss festgestellt werden, dass die zu untersuchende Arbeitshypothese nicht bestätigt werden konnte da eine Detektion von Prostatakarzinomarealen mittels [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin PET/CT nicht zuverlässig möglich war. Dabei sind die zugrundeliegenden Probleme der [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin PET/CT die nur begrenzten Detektionsfähigkeit von Tumorarealen innerhalb der Prostata und die fehlende Möglichkeit Prostatakarzinomareale von anderen Entitäten zu unterscheiden.

Im Folgenden sollen die einzelnen Ergebnisse der Arbeit vor dem Hintergrund der existierenden Literatur (siehe Abschnitt 4.1) mit einem Hauptaugenmerk auf Methodik diskutiert werden.

### **SUV<sub>max</sub>/SUV<sub>mean</sub> für die Detektion von intraprostatatischen Tumorarealen**

Ein quantitativer Parameter zur Abschätzung der Cholinaufnahme ist der SUV. Für unsere Studie haben wir sowohl die maximalen als auch die mittleren SUV-Werte in zuvor histologisch bestimmten ROIs verwendet, um beide Werte auf ihre Aussagefähigkeit im Bezug auf die Detektion von malignen intraprostatatischen Läsionen zu überprüfen.

Bei 14 der 28 Patienten ergab die SUV-Wert-Analyse eine Übereinstimmung von SUV<sub>max</sub> der gesamten Prostata und histologisch definiertem Tumorareal, was einer Detektionsrate von 50% entspricht (Abbildung 3.1, 3.2). Dabei waren die SUV<sub>max</sub>-Werte weder in der Gesamt- noch in der Subgruppe von Patienten mit SUV<sub>max</sub> im Tumor im Karzinomareal statistisch signifikant höher als im normalen Prostatagewebe ( $p=0.093$  bzw.  $0.375$ , siehe Tabelle 3.2).

Auffällig war zudem die große Varianz in der Lage der SUV<sub>max</sub>-Werte. Bei sechs Patienten (Pat. Nr. 1, 3, 17, 18, 19, 20), die keine Übereinstimmung mit dem Tumorareal zeigten, waren der SUV<sub>max</sub> und das histologische Tumorareal sogar vollständig voneinander separiert (unterschiedliche Lappenseiten).

Insbesondere aufgrund der niedrigen Trefferquote von 50% (14 Patienten mit SUV<sub>max</sub> im Tumor) kann der SUV<sub>max</sub> nicht als Grundlage für die Planung einer IMRT mit Dose-Painting dienen.

Der SUV<sub>mean</sub> ist zwar bei bekanntem, histologisch gesichertem Tumorareal ein probates Mittel um die Traceraufnahme innerhalb des Tumorareals mit der Aufnahme in Normalgewebe zu vergleichen, dennoch kann der Wert nicht als Hilfsinstrument für die Detektion des Tumorareals dienen, da dieser ohne Kenntnis des histologischen Tumorareals nicht ermittelt werden kann.

Zudem wurde in vielen Fällen eine Mehranreicherung von Cholin in Arealen mit benignen Veränderungen gefunden, was ebenfalls zu eine Erhöhung des SUV<sub>mean</sub> außerhalb des Prostatakarzinomareals führte. Ein Heranziehen der SUV<sub>mean</sub>-Werte zur Lokalisationsbestimmung des Prostatakarzinoms und die Planung einer IMRT auf Grundlage dieser Werte ist daher nicht als sinnvoll anzusehen.

### **3D-Volumenanalyse zur Bestimmung des Tumolvolumens**

Neben der SUV-Wert-Analyse wurde im Rahmen unserer Studie auch eine Volumenanalyse durchgeführt (Absatz 3.2). Dabei galt es insbesondere die Frage zu klären, in welchem Maße die [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin PET/CT in der Lage ist, Tumorareale in ihrer gesamten Ausdehnung zu erfassen. Wie bereits im Abschnitt 2.3.5 erläutert wurde kein eigener SUV Cut-off definiert, sondern der Wert ( $\text{SUV} \geq 3.3$ ) in Anlehnung an alle bisher verwendeten Schwellenwerte anderer Arbeitsgruppen gewählt.

Leider zeigte die Analyse, dass der vom Tracer richtig identifizierte Anteil am Tumor im Mittel lediglich 30% betrug, so dass konsekutiv ein Tumoranteil von 70% nicht detektiert werden konnte. Für die Gruppe der Patienten, deren SUV<sub>max</sub> im Tumorareal lag, ergab sich ein etwas höherer Anteil an richtig erkanntem Tumorgewebe von 49%. Eine zuverlässige Anzeige der Tumorareale in ihrer Ausdehnung als Basis zur Planung einer IMRT gelang also mittels [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin PET/CT



nicht.

### Variabilität der Tumorgröße in Abhängigkeit vom Threshold

Vier Arbeitsgruppen sahen die Tumorgröße als einen der Gründe für den Anteil an falsch-negativen Ergebnisse ihrer Analysen [24; 58; 75; 88]. Die mangelhafte Detektierbarkeit von Mikrokarzinome, die einen Durchmesser kleiner einem Zentimeter aufweisen, kann vor allem auf den Partialvolumeneffekt (PVE) zurückgeführt werden. Dieser beinhaltet zwei unterschiedliche Phänomene: Zum einen den Effekt der Unschärfe durch die begrenzte räumliche Auflösung des bildgebenden Systems (PET: 5mm), zum anderen den Glättungseffekt durch die Überlagerung mehrerer Bilder, dem so genannten „Image sampling“. Je kleiner das Tumolvolumen, desto deutlicher die Unterbewertung der Traceraufnahme und desto kleiner folglich der SUV-Wert. Einen Vorschlag zur Verringerung dieses Einflussfaktors konnte jedoch keine der genannten Arbeitsgruppen liefern. Die Gruppe um S. Reske ging sogar soweit, den entstehenden Fehler als vernachlässigbar einzustufen, solange der Tracer in der Lage sei, die Haupttumormasse richtig zu detektieren [75]. Diese Vorgehensweise erweist sich jedoch in unserem Patientenkollektiv als nicht sinnvoll, da 54% unserer Patienten ausschließlich ein Mikrokarzinom mit einem 3D-Volumen  $\leq 1.0\text{cm}^3$  aufwiesen, welche der Detektion nach der Methode von Reske et al. entgangen wären. Eine mögliche Verbesserung der Tumordetektion und der Volumendefinition könnte durch die Änderung des Cut-off-Wertes herbeigeführt werden.

Je nach Höhe des gewählten Wertes verändert sich auch die Größe des als benigne oder maligne eingestuft Areal. Dementsprechend verändern sich auch die Werte der Volumenanalyse grundlegend: Bei Wahl eines niedrigeren Cut-off-Wertes vergrößert sich der Threshold mit konsekutiver Steigerung der Wahrscheinlichkeit einer Überschneidung von histologischem Tumorareal und malignitätssuspekter PET-Region. Bei 20 der 28 Patienten war jedoch bereits bei dem von uns gewählten Cut-off das Areal mit pathologischer Cholinanreicherung größer als das histologische Karzinomareal, so dass durch ein Absenken des Wertes die Differenzierung des Tumorareals nochmals erschwert worden wäre. Zudem befand sich der Tumor bei neun (Pat. Nr. 1, 3, 17, 18, 19, 20, 22, 23, 25) der von uns untersuchten Prostatae (33%) so weit vom pathologischen Cholinuptake entfernt, dass auch eine Verminderung des Cut-off-Wertes um bis zu 0.3 zu keiner Überschneidung zwischen histologischem Tumorareal und dem Areal mit pathologischer Aufnahme geführt hätte. Bei einer Erhöhung des Cut-off-Wertes käme es spiegelbildlich zu einer Verkleinerung des pathologischen Cholinareals, was wiederum die Wahrscheinlichkeit eines Schnittvolumens weiter reduzieren würde.

Ob die Festlegung eines verlässlichen Cut-off-Wertes möglich ist, muss in weiterführenden Untersuchungen geklärt werden.

### Verminderte Spezifität durch erhöhte SUV-Werte benigner und maligner Gewebeareale

In einigen der genannten  $^{11}\text{C}$ Cholin PET/CT Studien erwies sich die mangelnde Spezifität des Tracers als führendes Problem bei der Prostatakarzinomdiagnostik.

Hauptsächlich verantwortlich hierfür scheint nach Ansicht vieler Autoren das häufige Nebeneinander von Karzinomen und benignen prostatistischen Veränderungen wie BPH, Prostatitis und HGPIN und die fehlende Möglichkeit, diese Veränderungen mittels  $^{11}\text{C}$ Cholin PET/CT zu unterscheiden [24; 53; 81; 82; 89; 100].

Als problematisch erwies sich dabei die Tatsache, dass Regionen mit hohem  $\text{SUV}_{\text{max}}$  nicht selten benigne Prostataveränderungen zeigten, wo Karzinomgewebe zu erwarten gewesen wäre. Zwar wiesen zwei Studien einen signifikant höheren  $\text{SUV}_{\text{max}}$ -Wert in Tumorgewebe als in Geweben mit BPH nach [75; 81], die überwiegende Anzahl der Studien konnten jedoch lediglich eine Tendenz zu höheren SUV-Werten in Karzinomen erkennen, ohne Nachweis einer statistischen Signifikanz [24; 53; 89; 100; 101].

Eine spezielle Analyse der benignen Veränderungen hinsichtlich ihrer genauen Lage und deren

Auswirkung auf die Cholinanreicherung war nicht Bestandteil unserer Studie, jedoch zeigten die histologischen Befundberichte, dass lediglich in drei untersuchten Prostatae (Pat. Nr. 4, 15 und 21) keine benignen Veränderungen im Sinne einer BPH, einer Prostatitis oder einer HGPIN vorhanden waren.

Darüber hinaus war bei 20 der von uns untersuchten Prostatae das Volumen der Cholinanreicherung deutlich höher als das histologisch definierte Tumolvolumen, was neben dem gewählten Cut-off auch auf eine vermehrte Cholinspeicherung in Arealen mit benignen prostaticen Veränderungen zurückgeführt werden könnte. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch die Arbeitsgruppe um M. Souvatzoglou et al. [88]. Ursache für die vermehrte Anreicherung von Cholin in benignen Arealen könnte wie auch beim Prostatakarzinom eine gesteigerte Cholinaufnahme der Zellen sein.

Bei Patient Nummer zwei beispielsweise ließ sich histologisch lediglich ein sehr kleines Tumoreal im rechten Prostatalappen nachweisen, das Areal mit pathologischer Cholinanreicherung umfasste jedoch beide Lappen des Organs und erreichte ein Volumen von  $34.9 \text{ cm}^3$ . Selbiges galt für den Patienten Nummer 11, der ebenfalls ein großes Areal mit pathologischer Aufnahme außerhalb des histologischen Tumoreals aufwies.

Eine sichere Bestätigung der Hypothese, dass benigne prostatiche Veränderungen ebenfalls einen erhöhten Cholinuptake verursachen können, konnte zwar mittels der von uns gesammelten Daten nicht erbracht werden; es ist jedoch eine Tendenz hin zu deutlich höheren Cholinvolu- men im Vergleich zu den Tumolvolumen zu erkennen.

#### **Abhängigkeit der Karzinomdetektion in der Prostata von der Tumorkonfiguration**

Neben den benignen intraprostaticen Veränderungen weisen unsere Ergebnisse deutlich auf eine Abhängigkeit der Detektierbarkeit des Karzinomareals bzw. der Karzinomareale in der Prostata von der Tumorkonfiguration hin.

Mikrokarzinome wurden in unserem Patientenkollektiv deutlich seltener richtig durch die [ $^{11}\text{C}$ ] Cholin PET/CT erkannt als unifokale oder multifokale Tumoren. Ursächlich hierfür scheint vor allem der Partialvolumeneffekt zu sein. Zwar erwies sich der Zusammenhang nicht als statistisch signifikant, es konnte jedoch eine deutliche Tendenz hin zur Negativdetektion bei Mikrokarzinomen registriert werden, wie bereits in der Studie von Souvatzoglou et al. gezeigt wurde [88]. Auch Farsad et al. sowie Martorana et al. wiesen für Tumoren  $<5\text{mm}$  eine schlechte Detektionsrate nach [24; 58]. Die nicht nachweisbare statistische Signifikanz der Ergebnisse sind hauptsächlich auf die geringe Fallzahl (Patientenanzahl) zurückzuführen.

Problematisch an der Abhängigkeit der Detektion von der Tumorkonfiguration ist die Tatsache, dass eine Selektion der Patienten nach diesem Kriterium vor der Operation nicht möglich ist. Patienten, die von der Methode profitieren könnten (unifokale Tumoren), können somit präoperativ nicht herausgefiltert werden. Da jedoch Mikrokarzinome in der Bevölkerung möglicherweise relativ häufig sind (13 von 28 Patienten unserer Studie, 76% der Patienten bei Martorana et al. [58]), erscheint die [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin PET/CT bei limitierter Genauigkeit als primäres Diagnoseverfahren für Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom und damit zur Planung einer IMRT mit Dose-Painting nicht geeignet.

#### **Erhöhte Cholinaufnahme über das histologische Tumolvolumen hinaus**

Wie bereits weiter oben in diesem Abschnitt erläutert, konnte bei 20 der 28 untersuchten Patienten eine vermehrte Cholinanreicherung weit über das histologisch definierte Tumoreal registriert werden. Ursächlich dafür scheint vor allem die gleichermaßen vermehrte Cholinspeicherung in Arealen mit benignen und malignen Veränderungen zu sein. Darüber hinaus besteht eine Abhängigkeit der Größe dieser Areale vom gewählten Cut-off. Problematisch ist diese vermehrte Cholinspeicherung in benignen und malignen Arealen insofern, als eine vorherige Selektion des Patientengutes, welche von einer Cholin PET/CT zur Strahlentherapieplanung profitieren würden, nicht möglich ist. Eine eventuelle Folge dieser Mehrspeicherung könnte eine

Überbewertung des Tumervolumens und konsekutiv eine falsche Therapieentscheidung sein. Insbesondere die Planung einer Strahlentherapie im Sinne einer IMRT mit Dose-Painting ist ohne Kenntnis des tatsächlichen Tumervolumens nicht sinnvoll.

## 4.3 Limitationen der Methode und Methodendiskussion

### Bildfusion

Für den Vergleich von histologischen Daten mit der PET-Bildgebung erforderte unsere Studie eine Fusion mehrerer unterschiedlicher Bilddatensätze im 3-dimensionalen Raum.

Eine erste Schwierigkeit bestand darin, den PET-Datensatz mit der Computertomographie (*in-vivo/in-vitro*), welche die entsprechenden anatomischen Daten lieferte, sowie der Histologie in einem 3D Raum zu fusionieren. Die Fusion aller Datensätze erfolgte per Hand und unter Nutzung der Prostatakantur sowie der Lage und dem Verlauf der Harnröhre innerhalb der Prostata als Leitstrukturen (siehe Absatz 2.3.4). Einige Patienten wiesen dabei einen insgesamt niedrigen Cholin-Uptake auf, so dass die Prostata im PET nicht als Mehranreicherung zur Darstellung kam, wodurch die Qualität der Fusion im Bezug auf die Prostata bei diesen Patienten nicht sicher beurteilt werden konnte.

Am anfälligsten für Methodenfehler ist im Bezug auf den gesamten Auswertungsprozess der Vorgang der Fusion von histologischen Bilddaten und metabolisch-anatomischen Daten (PET/CT). Hierbei müssen folgende Einflussfaktoren bedacht werden: zum einen die Intraobserver-Variabilität, welche bei manueller Durchführung eines Arbeitsschrittes vorhanden ist, zum anderen Schrumpfung durch Formalinfixierung, Verformung durch Zuschnitt sowie Kippung und Rotation. Diese letztgenannten sollen im Folgenden genauer erörtert werden:

#### *Schrumpfung*

Eine erste mögliche Formveränderung, welche die Prostatektomiepräparate in variabler Weise erfahren, ist die Organschrumpfung im Zuge der histopathologischen Formalinfixierung.

Bekannterweise kommt es, insbesondere durch die mehrtägige Fixation der Prostata in Formalinlösung, zu einer hauptsächlich osmotisch bedingten Organschrumpfung, die letztendlich zu einer nicht-uniformen Deformierung der Prostata führt [54]. Durch die Veränderung der ursprünglichen Prostataform könnte es in begrenztem Maße zu einer Abweichung der *in-vivo*- von der *in-vitro*-Bildgebung kommen, was wiederum die Qualität der Fusion beeinflussen könnte.

Bezüglich der Organschrumpfung bei Formalinfixation von Prostatae zeigte eine schwedische Arbeitsgruppe an einem Kollektiv von 142 Prostatektomiepatienten, dass der mittlere Schrumpfungsgrad einer Prostata im Bezug auf das Volumen bei etwa 15% liegt [45]. Die entsprechende Abweichung der *in-vivo* von der *in-vitro*-Bildgebung, welche durch Schrumpfung zustande kam, wurde bei unserer Datenanalyse manuell korrigiert.

#### *Verformung*

Ein weiterer, schwer zu kalkulierende äußere Einflussfaktor scheint die Deformation des Prostatektomiepräparates während der histologischen Aufarbeitung zu sein.

Für den Grad der Verformung ist vor allem die Distorsion des Organs beim Schneiden desselben von Bedeutung. Eine gewisse Verformung könnte daneben auch im Rahmen der Fixation der Prostatektomiepräparate mit Kunststoffringen auf dem Trägerobjekt vor der *in-vitro*-CT stattgefunden haben.

Insgesamt konnte jedoch keine wesentliche Beeinflussung des Fusionvorganges durch Verformung registriert werden, so dass diese nicht separat in unsere Analyse und die Auswertung miteinbezogen wurde. Eventuelle Größenunterschiede zwischen den einzelnen Fusionskomponenten wurden, falls nötig, individuell durch manuelle Korrektur kompensiert.

### *Rotation und Kippung*

Ein weiterer äußerer Einflussfaktor, der zu einer wesentlichen Veränderung der Ergebnisse führen könnte, ist die räumliche Ausrichtung der histologischen Großflächenschnitte im 3D-Raum bei der Fusion mit dem *in-vivo*-Computertomogramm.

Um eine optimale Fusion zu erzielen, ist eine korrekte Ausrichtung des histologischen Schnittblocks in allen drei Raumebenen anzustreben, was durch eine gewisse Kippung sowie gegebenenfalls auch eine Rotation der *in-vivo* Prostata in situ erschwert wird.

Um insbesondere die mögliche Kippung nachvollziehen zu können, wurde in unserer Studie der im Methodenteil (Kapitel 2.3.4) vorgestellte Localizer verwendet, der zu einer Verbesserung des Fusionsprozesses führen sollte. Da die Prostatektomiepräparate stets in der selben Weise (anterior-posterior, kranial-kaudal) auf dem Localizer platziert wurden, war die grundsätzliche Ausrichtung im Raum bereits gesichert und folglich die erforderliche Feinjustierung im Sinne von Kippung und Rotation wesentlich erleichtert. Die entgültige Abstimmung der histologischen Daten mit dem PET-Datensatz erfolgte durch maximales zur Deckung bringen der anatomischen Prostatagrenzen in der *in-vitro*-, der *in-vivo*-CT, der Histologie sowie der PET. Der Grad der Beeinflussung des Fusionsergebnisses durch unzureichend genaues anatomisches Matching als Teil der Intraobserver-Variabilität (ein Auswerter für Fusion und Konturierung der Volumina) konnte durch den von uns eingeführten Localizer deutlich reduziert werden.

Bei zwei Patienten, Nr. 6 und Nr. 28 konnte jedoch trotz korrekter Fusion der einzelnen Datensätze keine entgültig zufriedenstellende Überlagerung in einer (Pat. Nr. 6) bzw. zwei (Pat. Nr. 28) Schichten erreicht werden. Dennoch führte dieses Problem in beiden Fällen nicht zu einer Beeinträchtigung der Datenauswertung.

Zusammenfassend ist eine Beeinflussung der Resultate durch die oben genannten Faktoren nicht auszuschließen. Im Rahmen der Fusion wurde jedoch versucht, durch individuelle manuelle Korrektur eine Optimierung der Überlappung von Histologie und PET-Signal im Sinne einer anatomisch korrekten Überlagerung herbeizuführen.

### **Anfertigung der histologischen Schnitte**

Neben der oben bereits ausführlich erläuterten Verformung während des Zuschnitts der Prostatae kann es zu merklichen Unterschieden bei der Überlagerung von *in-vivo* und *in-vitro*-Bildgebung aufgrund von Unterschieden in der Schnitthöhe kommen. Grund dafür ist die differente Schichtdicke von 5mm in der *in-vivo*-CT versus 2-4  $\mu\text{m}$  Einzelschichtdicke in der histologischen Schnittserie. Da beim Anfertigen der histologischen Großflächenschnitte nicht zuverlässig immer die erste Schicht des in Paraffin gebetteten Blocks verwertet werden konnte ist ein Unterschied von maximal 5mm zwischen CT-Schicht und histologischem Schnitt möglich. Auch diese Abweichung wurde während des Fusionsprozesses individuell mittels manueller Korrektur ausgeglichen.

Nicht ausgeschlossen werden konnte das Vorliegen weiterer kleinster Tumoren innerhalb der 5mm dicken Paraffinblöcke, die bei der histologischen Schnittgewinnung möglicherweise unentdeckt geblieben sind. Diese wiederum könnten ebenfalls zu einer Veränderung des [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin PET/CT Signals geführt haben, ohne dass diese „Mikrokarzinome“ histologisch gesichert werden konnten.

### **Benigne prostatiche Veränderungen**

Wie schon in der Resultatediskussion erläutert (Abschnitt 4.1) kann es als erwiesen angesehen werden, dass benigne prostatiche Veränderungen zu einer erhöhten Cholinaufnahme und damit zu einer verminderten Spezifität führen können. Dies konnte bereits durch zahlreiche anderen Arbeitsgruppen gezeigt werden ([24; 75; 80; 89; 100]).

In unserem Patientenkollektiv befanden sich lediglich drei Patienten, bei denen im histologischen Befundbericht keine gutartigen Veränderungen nachgewiesen werden konnten. Eine regionale Zuordnung der benignen Prostataveränderungen wurde bei unseren Patienten nicht durchgeführt, da eine genaue Eingrenzung des jeweils betroffenen Areals aus pathologischer Sicht zumeist nicht möglich war. Grund hierfür war die oft diffuse Verteilung und das Nebeneinander unterschiedlicher benignen, aber auch maligner Veränderungen.

Eine eindeutige Zuordnung der Regionen mit pathologischem Cholin-Signal allein zu malignen Gewebeveränderungen war auch in unserer Studie nicht möglich (Kapitel 3.2), da die teils großflächigen Areale mit pathologischer Anreicherung oft um ein Vielfaches größer waren als das tatsächliche Tumoreal. Von einer zusätzlichen Anreicherung in Regionen mit benignen Prozessen ist somit auch in unserem Patientenkollektiv auszugehen, insbesondere bei den 14 Patienten mit  $SUV_{max}$  außerhalb des Tumoreals.

### Tumorkonfiguration

Eine weitere Einflußgröße, die aufgrund unserer Ergebnisse eine große Bedeutung bei der Detektierbarkeit von Prostatakarzinomen zuspriecht, ist die Tumorkonfiguration.

Beim Betrachten der Aufschlüsselung der Tumorformen unserer Patienten konnte festgestellt werden, dass neun der 13 Karzinome (70%), die aufgrund ihrer geringen Größe der Gruppe der Mikrokarzinome zugerechnet wurden, der Detektion durch den Tracer entgingen. Wie bereits im vorhergehenden Abschnitt erläutert (Abschnitt 4.1) wurde dieser Umstand auch schon von anderen Arbeitsgruppen beobachtet [24; 58; 88].

Als Hauptursache für die verminderte Detektierbarkeit kleiner Karzinome sehen auch wir vor allem den Partialvolumeneffekt, der zu einer Unterbewertung sehr kleiner Tumoren im Sinne eines verminderten SUV-Wertes führt.

Von den übrigen Tumorkonfigurationen konnten die unifokalen Tumoren in 75% richtig detektiert werden, multifokale Tumoren hingegen nur in 66.7%. Patient Nummer 20, dessen Tumor eine schalenförmige Konfiguration aufwies, entging ebenfalls der Detektion. Neben der Tumorkonfiguration spielt der Partialvolumeneffekt jedoch auch bei diesen Tumorkonfigurationen eine gewisse Rolle.

Aufgrund der kleinen Patientenfallzahl konnte keine statistische Signifikanz im Hinblick auf einen Zusammenhang zwischen Tumorform und Detektierbarkeit nachgewiesen werden. Es zeigte sich jedoch eine Trend hin zur Zunahme der Trefferquote mit Größe und Singularität der Tumorfoci.

### Stichprobenumfang

Aufgrund der begrenzten Zahl von 28 Patienten kann eine Abweichung der von uns ermittelten Daten von der Grundgesamtheit nicht ausgeschlossen werden. Diese Abweichung wird als Stichprobenfehler bezeichnet. Eine Korrektur der Werte im Hinblick auf diesen Fehler wurde nicht vorgenommen.

### SUV-Berechnungsalgorithmus

Die von der Nuklearmedizinischen Klinik des Klinikums rechts der Isar bereitgestellten PET/CT-Daten wurden mittels CD-ROM in das Softwareprogramm *iPlan RT Image 4.0  $\beta$  SUV* der Firma BrainLAB importiert (Abschnitt 2.3.4). Dabei errechnete die BrainLAB-Software aus den Rohdaten eigenständig eigene SUV-Werte anhand eines programmierten Algorithmus. In einem

internen Vergleich der  $SUV_{\max}$ -Werte aus dem iPlan-Programm mit den Originalwerten der PET/CT-Untersuchung (TrueD-Software, Firma Siemens) konnte eine konsequente Abweichung der iPlan-Werte von den Originalwerten beobachtet werden, wobei die originalen  $SUV_{\max}$ -Werte stets etwa 10% oberhalb der von der BrainLAB-Software ausgegebenen Werte lagen (siehe Tabelle 4.1). Von einer Beeinflussung des Fusionsergebnisses durch diese Abweichung ist jedoch nicht auszugehen, da es sich hierbei um einen systematischen Fehler handelte.

Pat.-Nr.	$SUV_{\max}^{\text{NucMed}}$	$SUV_{\max}^{\text{BrainLAB}}$
1	-	4.9
2	8.5	7.7
3	3.3	3.0
4	7.6	7.2
5	5.6	5.3
6	3.6	3.5
7	6.7	6.0
8	4.5	4.3
9	6.1	5.4
10	6.2	5.7
11	6.9	6.2
12	6.9	6.3
13	-	4.0
14	4.2	4.0
15	4.6	4.2
16	5.4	5.1
17	7.0	6.4
18	4.7	4.2
19	6.3	5.5
20	5.7	5.0
21	7.6	6.8
22	7.5	6.6
23	6.4	6.0
24	4.6	4.4
25	3.9	3.7
26	4.4	4.0
27	7.1	6.8
28	18.4	16.0

Tabelle 4.1: Vergleich der  $SUV_{\max}$ -Werte der BrainLAB-Software *iPlan SUV* mit den TrueD-Daten (Firma Siemens).

### Wahl des Cut-off-Wertes

Da die von uns erhobenen Daten nicht für die Bestimmung eines Cut-off-Wertes geeignet waren, dieser jedoch zur suffizienten Bewertung der SUV-Werte von großem Nutzen war, wählten wir, wie bereits im Methodenteil erwähnt, unseren Cut-off-Wert in Anlehnung an die bisherigen Schwellenwerte von bereits veröffentlichten Studien zum Thema [28; 52; 75; 80]. Entsprechend dieses Wertes werteten wir Prostataareale mit einem SUV-Wert  $\geq 3.3$  als maligne im Sinne eines Prostatakarzinoms, alle SUV-Werte unterhalb dieses Cut-offs zeigten hingegen Normalgewebe

an.

Eine Änderung des Cut-off-Wertes führt konsekutiv zu einer Vergrößerung bzw. Verkleinerung des Thresholds, was wiederum die tumorsuspekten Regionen in variabler Weise beeinflusst.

Dementsprechend ist die Beurteilung der [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin PET/CT-Bildgebung im Hinblick auf die Ausdehnung von intraprostatistischen Tumoren entscheidend abhängig von der Wahl des Schwellenwertes.

#### **4.4 Implikationen der Ergebnisse für die Strahlentherapieplanung bei lokalisierten Prostatakarzinomen**

Die Ergebnisse unserer Auswertung zeigten, dass allein mittels [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin PET/CT keine verlässliche Aussage über die Tumorlokalisierung und die Ausdehnung getroffen werden kann.

Ziel unserer Studie war es, die Frage zu klären, inwieweit es möglich ist, mittels der [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin PET/CT die Lokalisation des Primärtumors bei Prostatakarzinompatienten zu bestimmen. Im Falle einer Bestätigung unserer Arbeitshypothese, nämlich dass die Cholin-PET/CT in der Lage gewesen wäre, intraprostatistische Tumoren selektiv darzustellen, hätten wir die Ergebnisse auf die Planung einer intensitäts-modulierten Strahlentherapie mit Dose-Painting angewandt.

Eine Bestimmung des zu bestrahlenden Volumens (Zielvolumen) mit Hochdosisapplikation im Tumor auf Basis dieser Methode scheint aber nicht möglich, so dass die Anfertigung entsprechender Bestrahlungspläne erfolgte.

# Kapitel 5

## Zusammenfassung

Bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom, die eine primäre Therapie in Form einer perkutanen Bestrahlung erhalten sollen, erfolgt die Bestrahlungsplanung aktuell anhand der CT, eventuell unter Zuhilfenahme der MRT. Derzeitige Behandlungskonzepte sehen dabei eine homogene Bestrahlung der Prostata mit Dosen von 70 bis 78 Gy vor. Im Rahmen der Bestrahlungsplanung werden zwei wichtige Ziele verfolgt: zum einen die bestmögliche lokale Tumorkontrolle, zum anderen die maximale Schonung der angrenzenden Risikostrukturen (Blase, Rektum). Eine Bestrahlungstechnik, die diese Kriterien optimal erfüllt, ist die intensitäts-modulierte Radiotherapie, welche durch Segmentierung des Bestrahlungsfeldes in mehrere Subfelder eine Modulation der Fluenz im PTV erlaubt. Dadurch können Gebiete mit einer hohen Anzahl von Tumorzellen oder Areale mit besonders resistenten Zellen gezielt mit einer höheren Dosis behandelt werden (Dose-Painting) ohne vermehrte Strahlendosis im Bereich der Risikostrukturen. Eine Grundvoraussetzung für die Anwendbarkeit dieser Technik wäre jedoch im Falle des Prostatakarzinoms eine exakte Kenntnis der Tumorlokalisierung und -konfiguration.

Die bildgebenden Verfahren CT und MRT sind aufgrund ihrer limitierten Spezifität und Sensitivität nicht dazu geeignet, als Grundlage für die Planung einer Hochdosisstrahlentherapie beim Prostatakarzinom zu dienen.

Das Ziel dieser Arbeit war, zu evaluieren, inwiefern die [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin PET/CT dazu beitragen kann, durch die Kombination aus anatomischer und metabolischer Information die Detektion und Lagebestimmung des primären Prostatakarzinoms zu verbessern. Als Goldstandard für die Bestimmung der Tumorlokalisierung wurde die Histopathologie genutzt, die schrittweise mit den PET/CT-Daten im 3D Raum fusioniert und koregistriert wurde (*iPlan RT Image 4.0  $\beta$  SUV*, Firma BrainLab). Die aus der Studie gewonnenen Erkenntnisse sollten dann in einem zweiten Schritt auf die Strahlentherapieplanung angewendet werden. Ziel sollte es sein zu prüfen, ob es möglich wäre, Bestrahlungspläne im Sinne einer intensitäts-modulierten Radiotherapie mit Dose-Painting auszuarbeiten.

Insgesamt wurden 28 Patienten in die Studie eingeschlossen, die ein primäres, lokalisiertes Prostatakarzinom hatten und einer radikalen retropubischen Prostatektomie zugeführt werden sollten. Zu Studienzwecken erhielten die Patienten vier Wochen vor Operation ein [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin PET/CT. Zur besseren Korrelation der Histologie mit dem PET/CT-Bilddatensatz wurde vom resezierten Prostatektomiepräparat eine CT angefertigt (in-vitro-CT), wobei die Präparate nach gleichbleibendem Schema in einem speziellen Localizer positioniert untersucht wurden. Anschließend wurden die entnommenen Prostatae auf einer Sextantenbasis histologisch aufgearbeitet. Die gewonnenen Großflächenschnitte wurden dann mittels eines Flachbildscanners digitalisiert.

Das vorhandene Bildmaterial, die [ $^{11}\text{C}$ ]Cholin PET/CT, die in-vitro-CT und die histologischen Schnitte wurden anschließend mit Hilfe einer Fusionssoftware (*iPlan RT Image 4.0  $\beta$  SUV*) der Firma BrainLAB miteinander verknüpft und koregistriert, so dass am Ende die Histologie und



das PET/CT bestmöglich anatomisch korrekt überlagert waren.

Die Auswertung erfolgte unter vier Gesichtspunkten: der Lokalisationsanalyse mittels  $SUV_{max}$ , der Volumenanalyse, der möglichen Auswirkung von benignen Veränderungen sowie der Tumorkonfiguration auf die Detektionsfähigkeit.

Bei der Lokalisationsanalyse mittels  $SUV_{max}$  wurde überprüft, ob sich das Areal mit der maximalen Anreicherung innerhalb der Prostata, das heisst der  $SUV_{max}$  innerhalb des histologisch markierten Tumorareals befand oder nicht.

Die Volumenanalyse sollte zeigen, welcher Anteil am Tumor richtig als solcher durch das  $[^{11}C]$ Cholin PET/CT erkannt wird. Als tumorsuspekt wurden jene Areale im PET eingestuft, die einen  $SUV \geq 3.3$  aufwiesen.

Darüber hinaus sollte die Frage geklärt werden, ob eine Abhängigkeit der Detektionsfähigkeit der  $[^{11}C]$ Cholin PET/CT von der Tumorkonfiguration besteht. Hierfür erfolgte eine Bestimmung der führenden Tumorkonfiguration in der Histologie, wobei folgende Gruppen unterschieden wurden: unifokale (8 Patienten), multifokale (6 Patienten) und schalenförmige Tumoren (1 Patient) sowie Mikrokarzinome  $\leq 1.0 \text{ cm}^3$  (13 Patienten).

Lediglich bei 14 der 28 untersuchten Prostatae befand sich das  $SUV_{max}$  im Tumor, wobei die  $SUV_{max}$ -Werte weder in der Gesamtgruppe noch in der Subgruppe (=14 Patienten mit  $SUV_{max}$  im Tumor) im Tumor statistisch signifikant höher waren als im normalen Prostatagewebe. Auch die  $SUV_{mean}$  erlaubten keine selektive Detektion von Tumorarealen.

Die Analyse der Volumina ergab, dass im Gesamtpatientenkollektiv im Mittel ein Tumoranteil von 30% richtig durch die  $[^{11}C]$ Cholin PET/CT erkannt wurde, bei den 14 Patienten mit  $SUV_{max}$  im Tumor lag der Wert bei 49%.

Bei der Analyse der Traceraufnahme in Arealen mit benignen Veränderungen zeigte sich, dass selbige eine wichtige Rolle im Bezug auf die mangelhafte Spezifität der Methode spielen. Bei zahlreichen der von uns untersuchten Patienten zeigte sich eine, die histologische Tumorausdehnung deutlich überschreitende pathologische Anreicherung von Cholin, wobei bei 25 aller 28 Patienten benigne Veränderungen im histopathologischen Befund beschrieben waren.

Eine Beeinflussung der Ergebnisse durch das Nebeneinander benigner und maligner Veränderungen ist wie bereits bei vielen Arbeitsgruppen zuvor auch in unserer Studie anzunehmen.

Neben den benignen Veränderungen scheint auch die Tumorkonfiguration die Detektierbarkeit des Prostatakarzinoms durch  $[^{11}C]$ Cholin PET/CT maßgeblich zu beeinflussen. Bei 75% (6/8) der unifokalen Tumoren lag das  $SUV_{max}$  im karzinomatösen Gewebe, bei den multifokalen Tumoren waren es 66.7% (4/6), bei den Mikrokarzinomen 30.8% (4/13) sowie bei den schalenförmigen Tumoren 0% (0/1). Aufgrund der geringen Patientenzahl erwies sich der Zusammenhang im exakten Test nach Fisher zwar nicht als statistisch signifikant ( $p=0.132$ ), es konnte jedoch eine deutliche Tendenz hin zur verminderten Detektion bei Mikrokarzinomen registriert werden.

Unseres Wissens nach ist dies die erste Studie zur Verwendung der  $[^{11}C]$ Cholin PET/CT beim primären Prostatakarzinom, die mittels software-gestützter Koregistrierung von PET/CT und Histologie im 3-dimensionalen Raum die Wertigkeit der Methode für die Primärdiagnostik des lokalisierten Prostatakarzinoms untersucht hat.

Zur GTV-Delineation beim Prostatakarzinom als Basis einer intensitäts-modulierten Strahlentherapie mit Dose-Painting scheint die Methode aufgrund der limitierten Detektion von Tumoren zum aktuellen Zeitpunkt nicht geeignet.

# Anhang A

## Bildbeilage

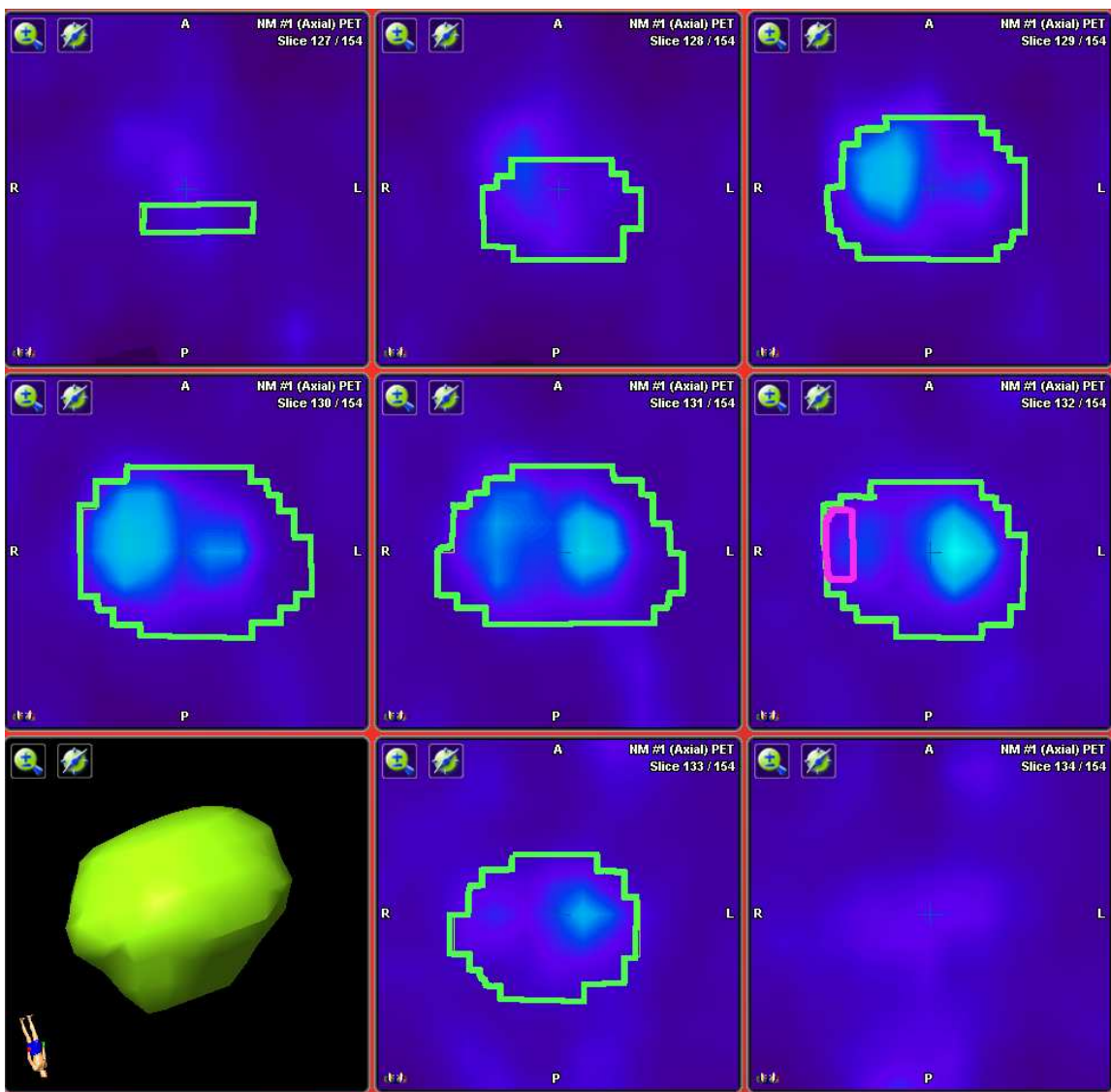


Abbildung A.1: Fusion Patient 01

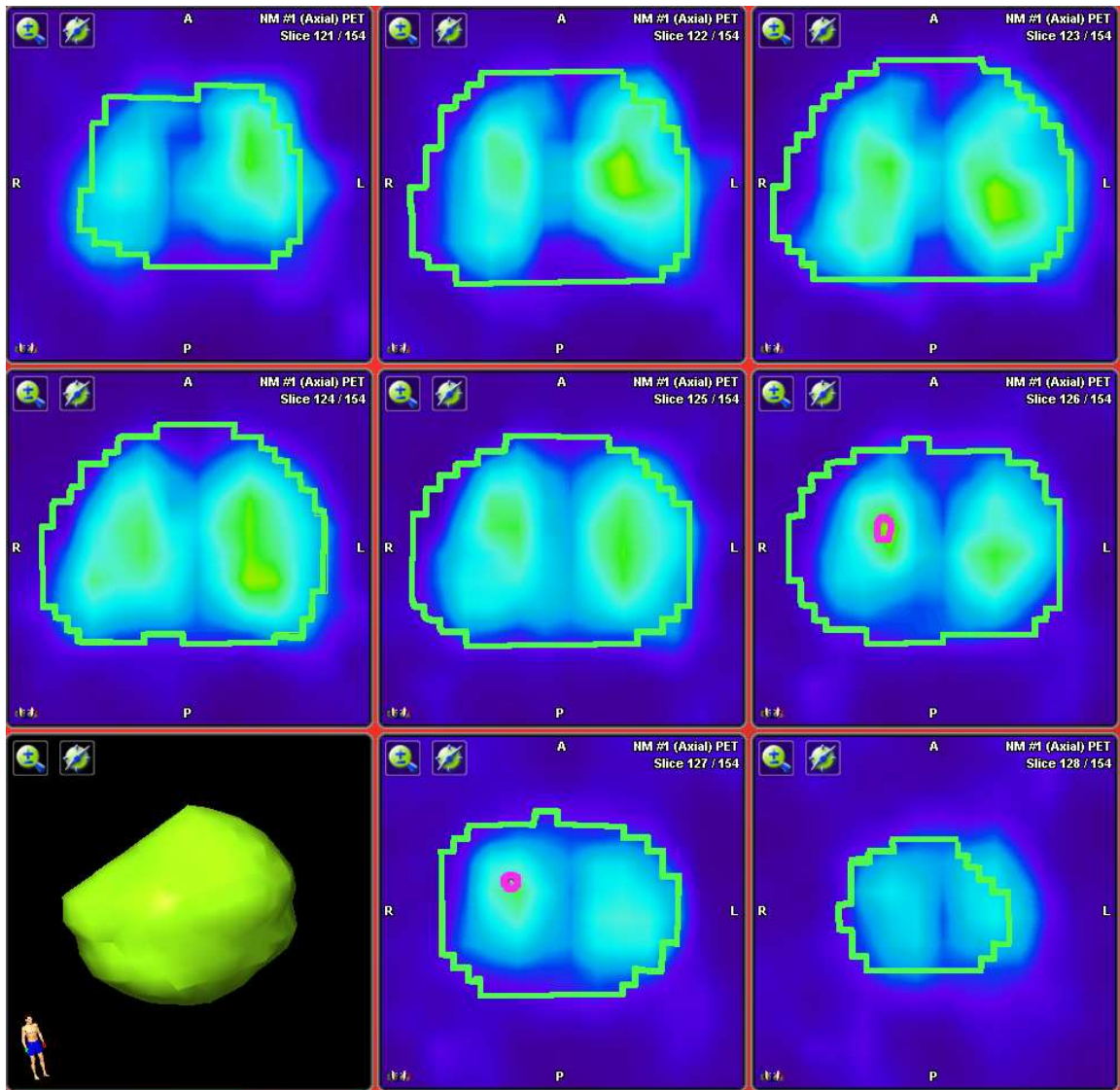


Abbildung A.2: Fusion Patient 02

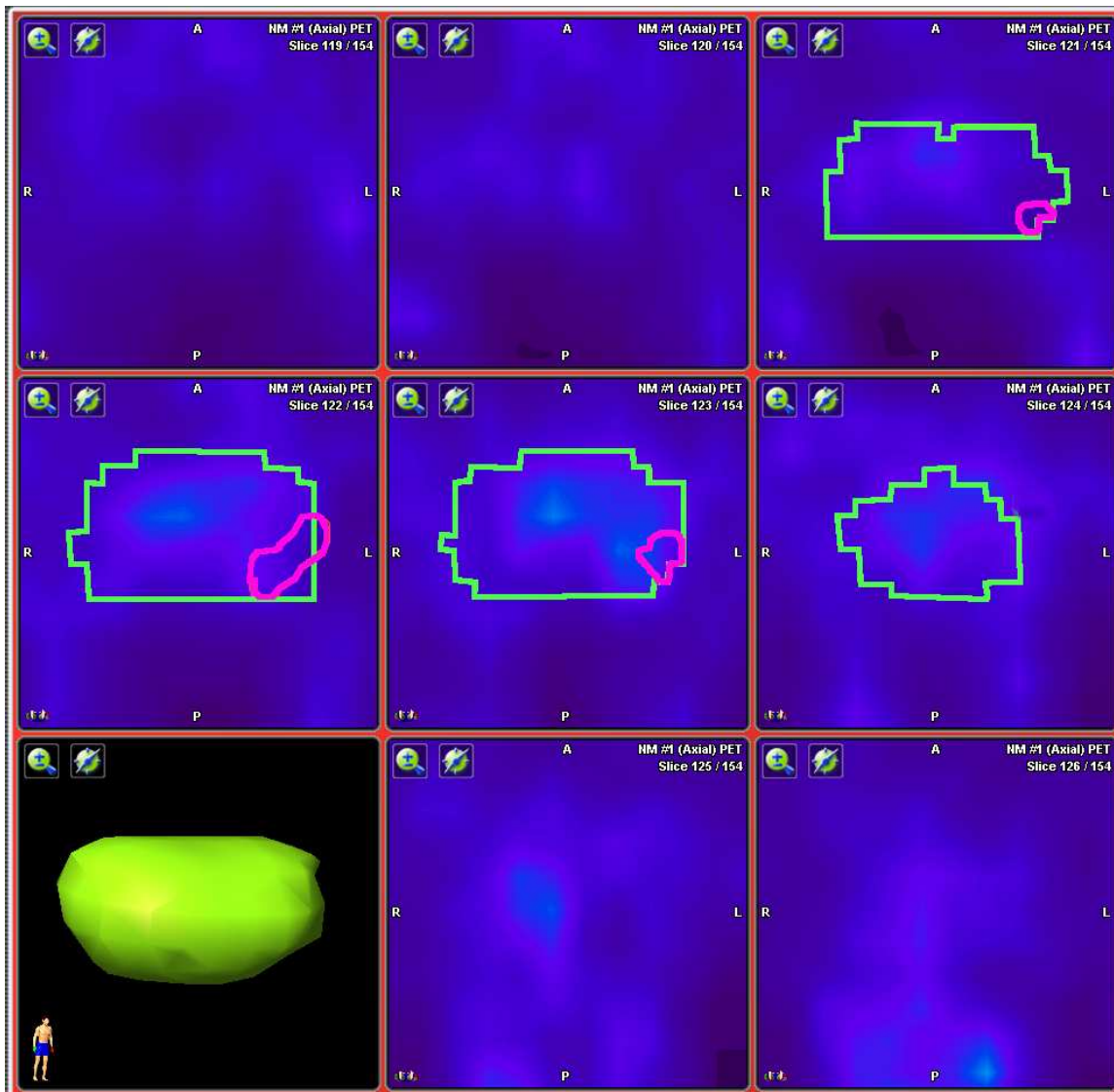


Abbildung A.3: Fusion Patient 03

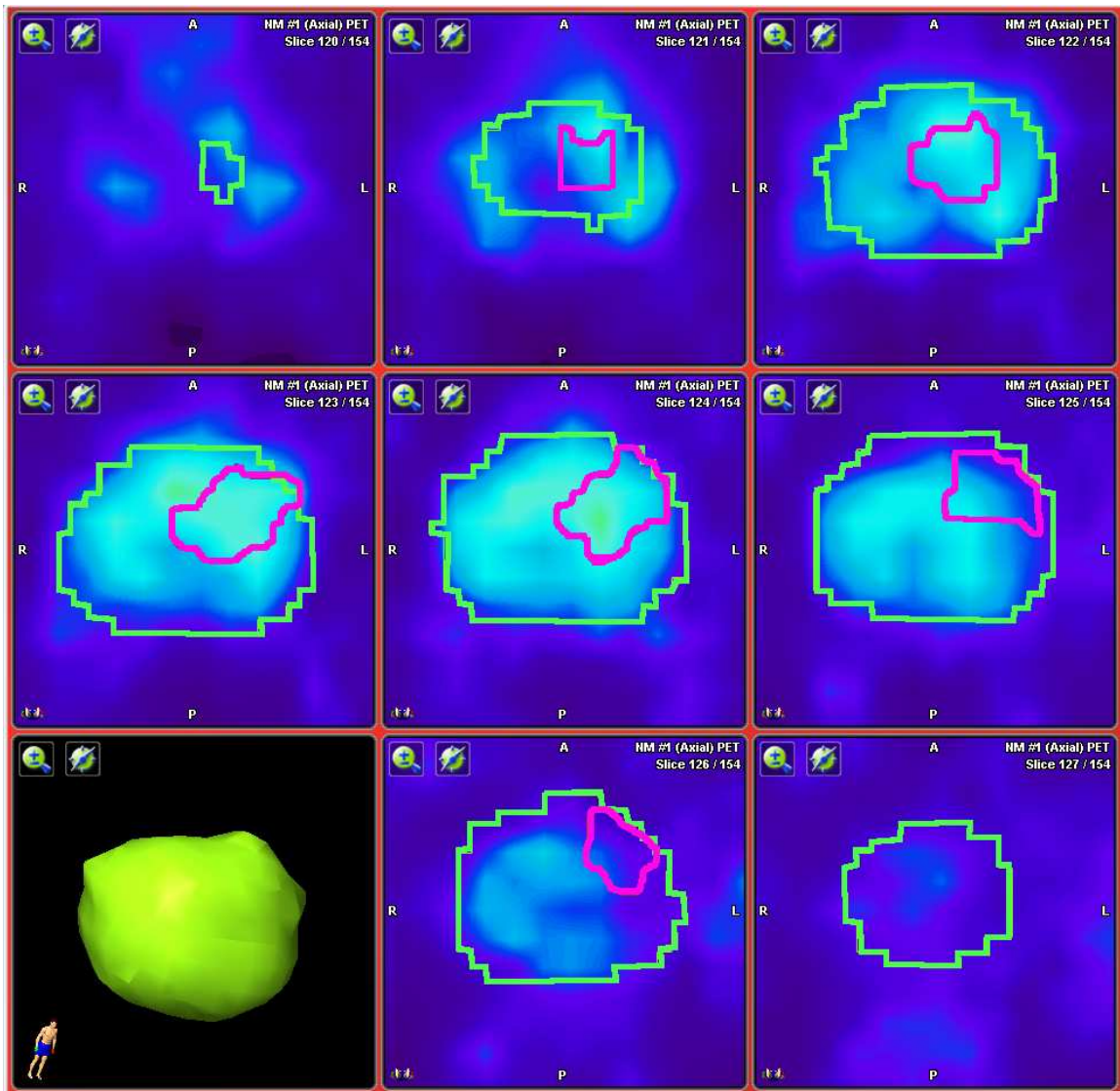


Abbildung A.4: Fusion Patient 04

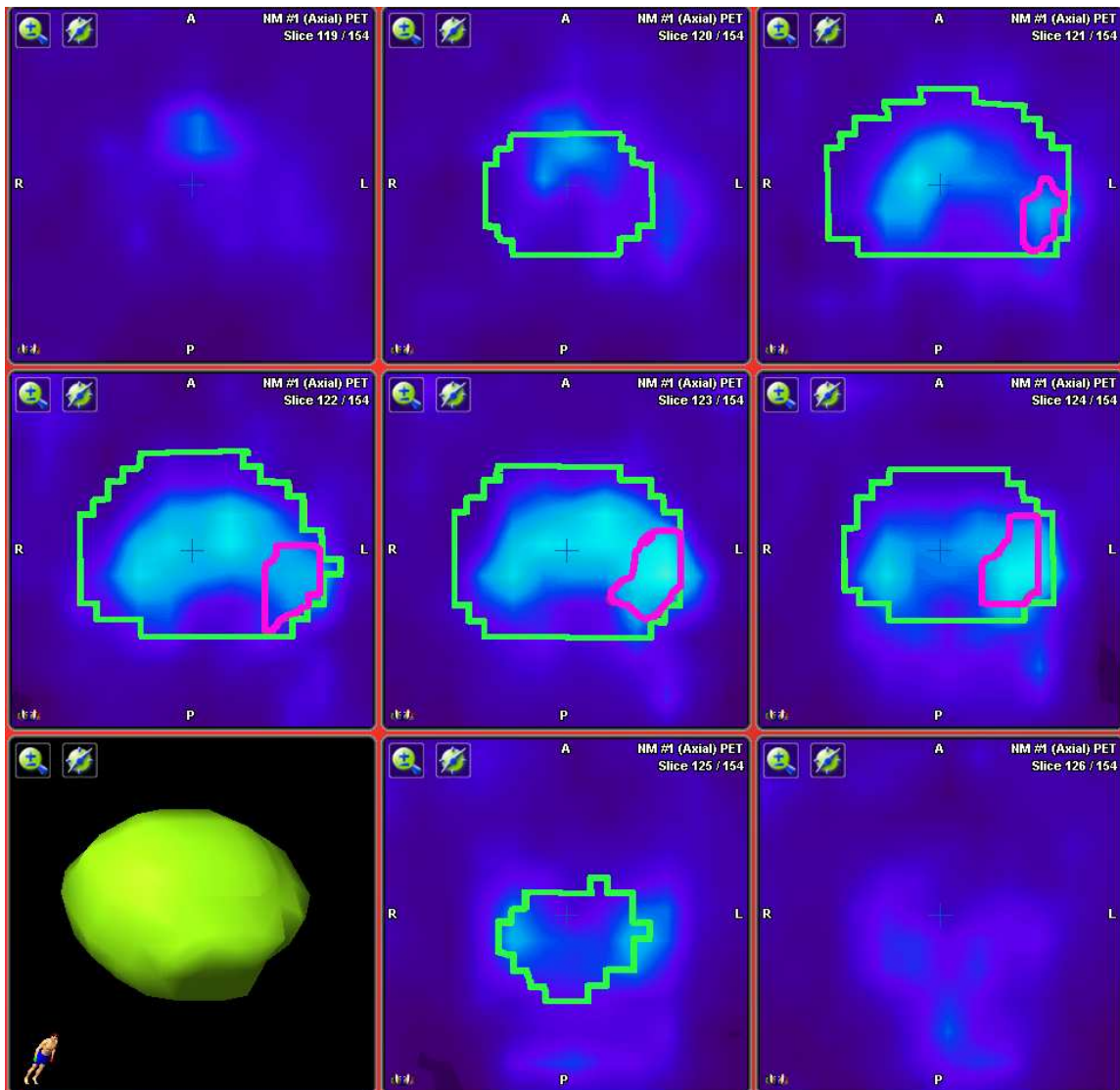


Abbildung A.5: Fusion Patient 05

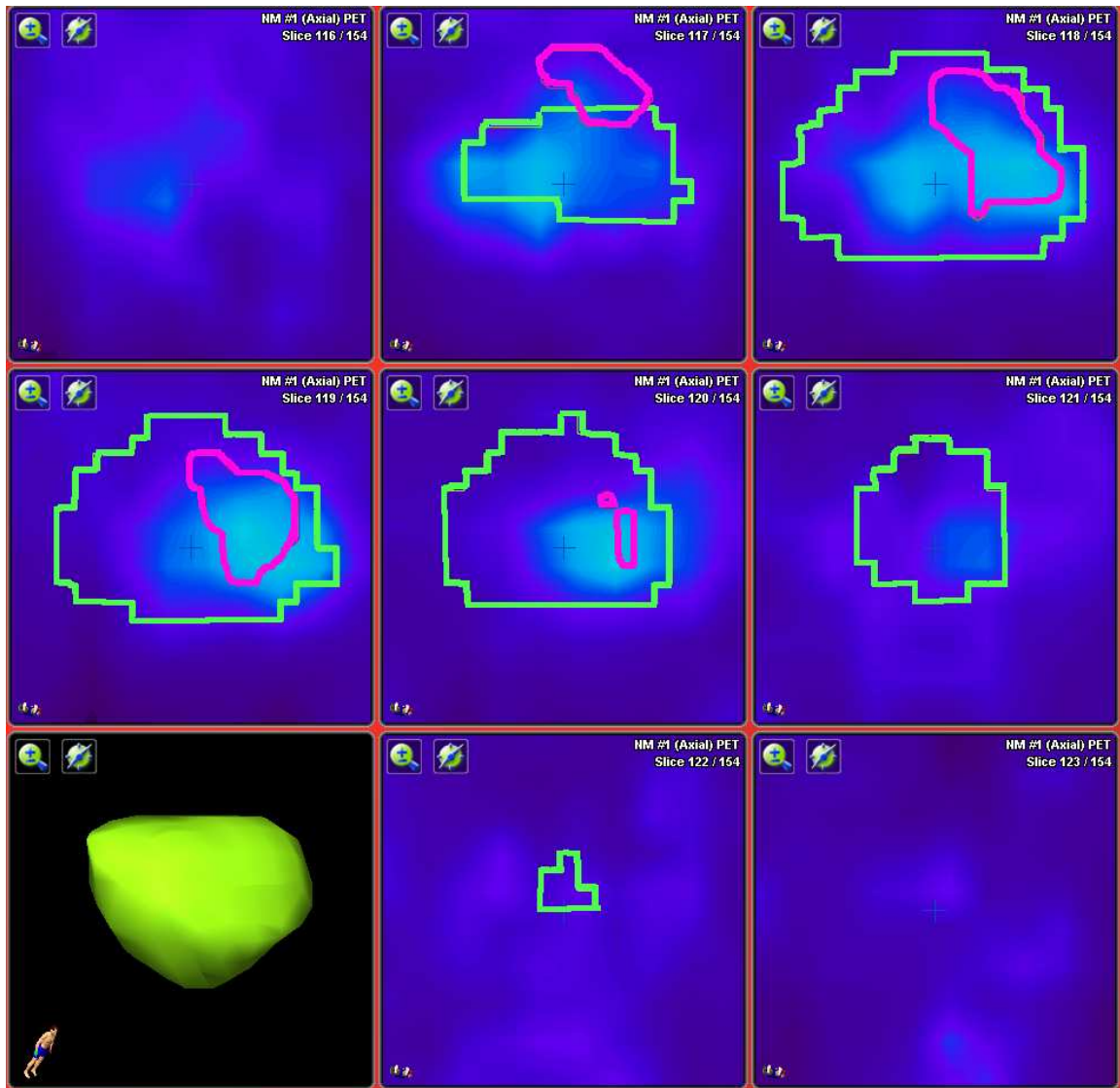


Abbildung A.6: Fusion Patient 06

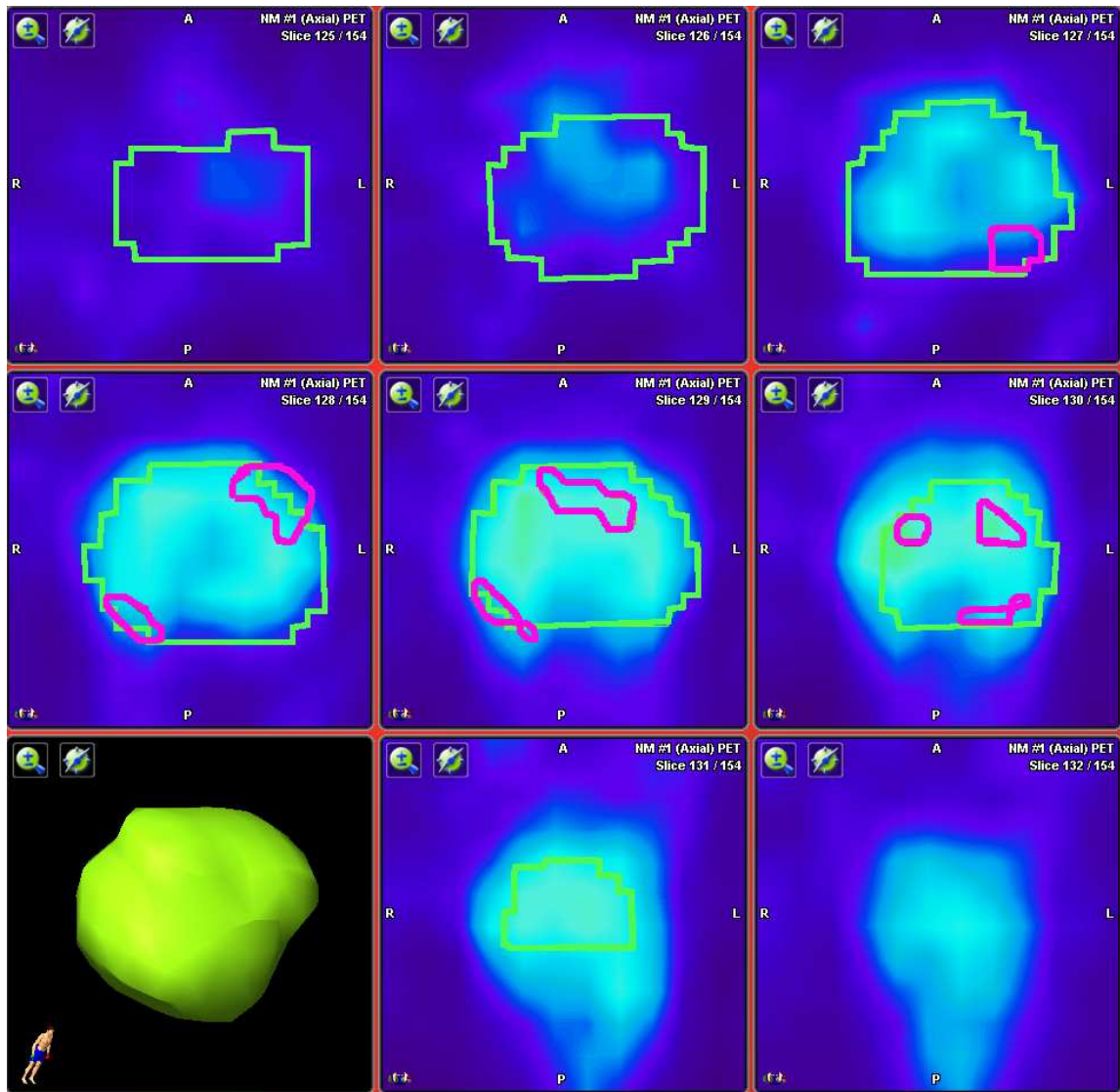


Abbildung A.7: Fusion Patient 07



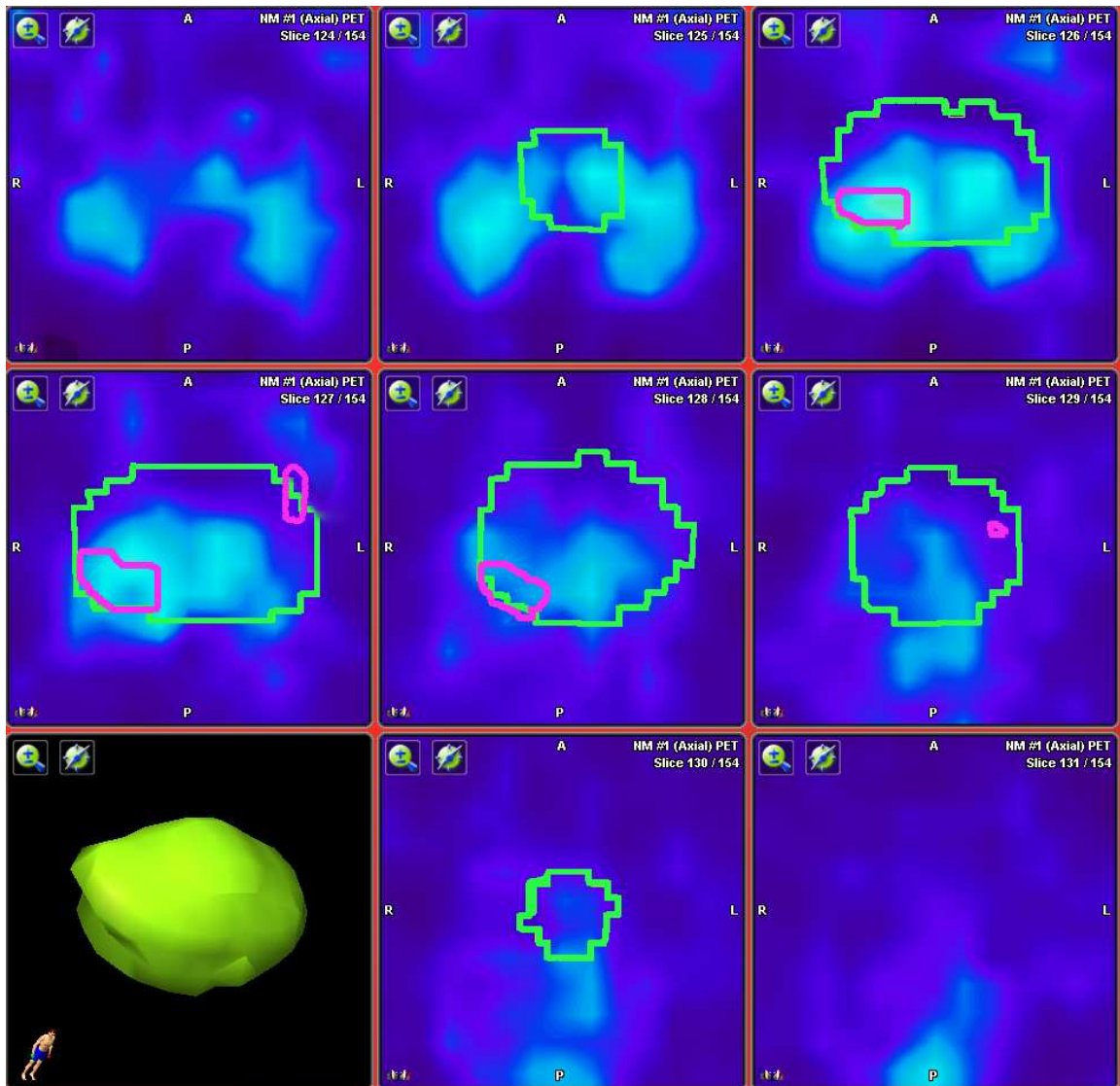


Abbildung A.8: Fusion Patient 08

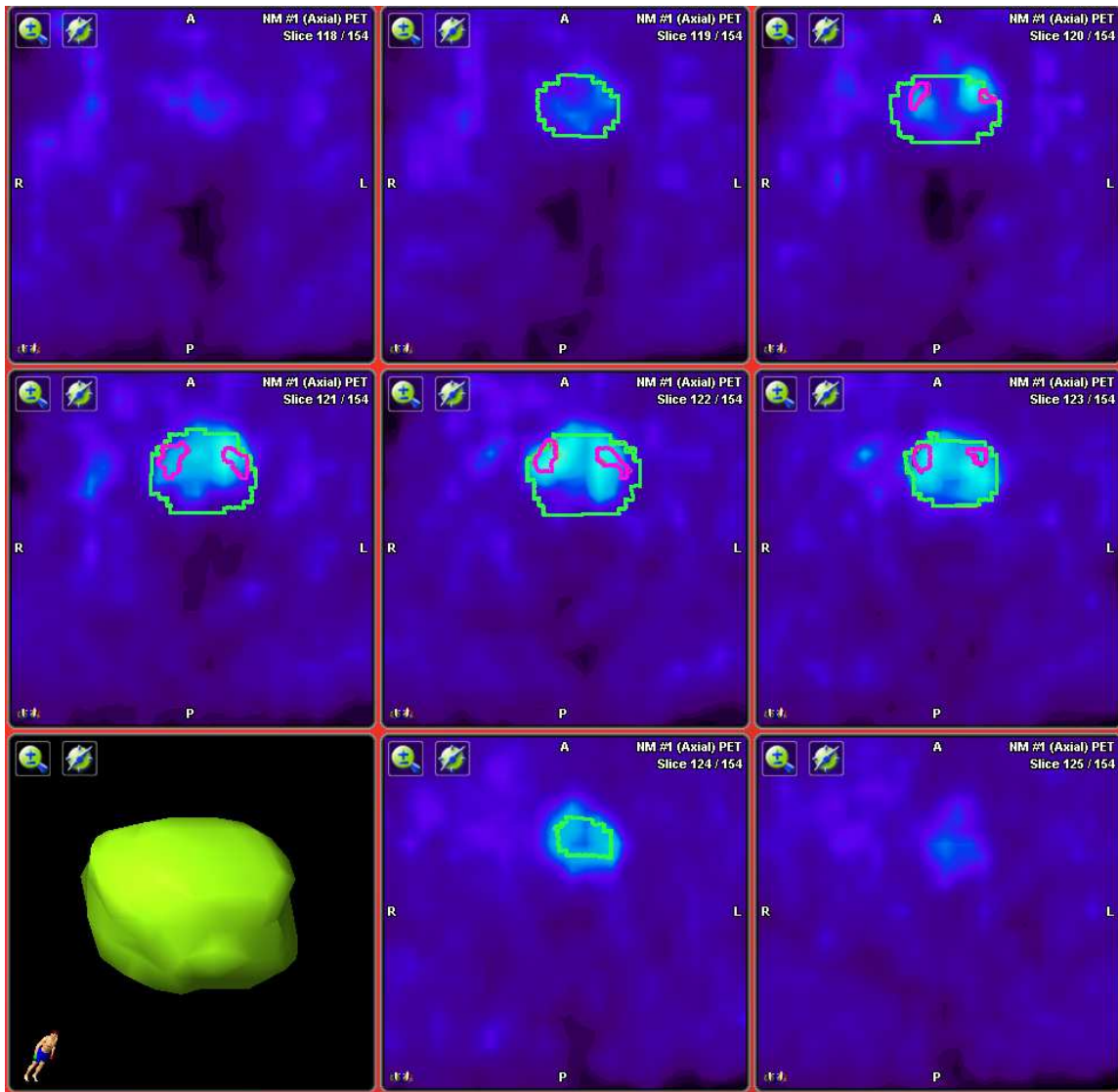


Abbildung A.9: Fusion Patient 09

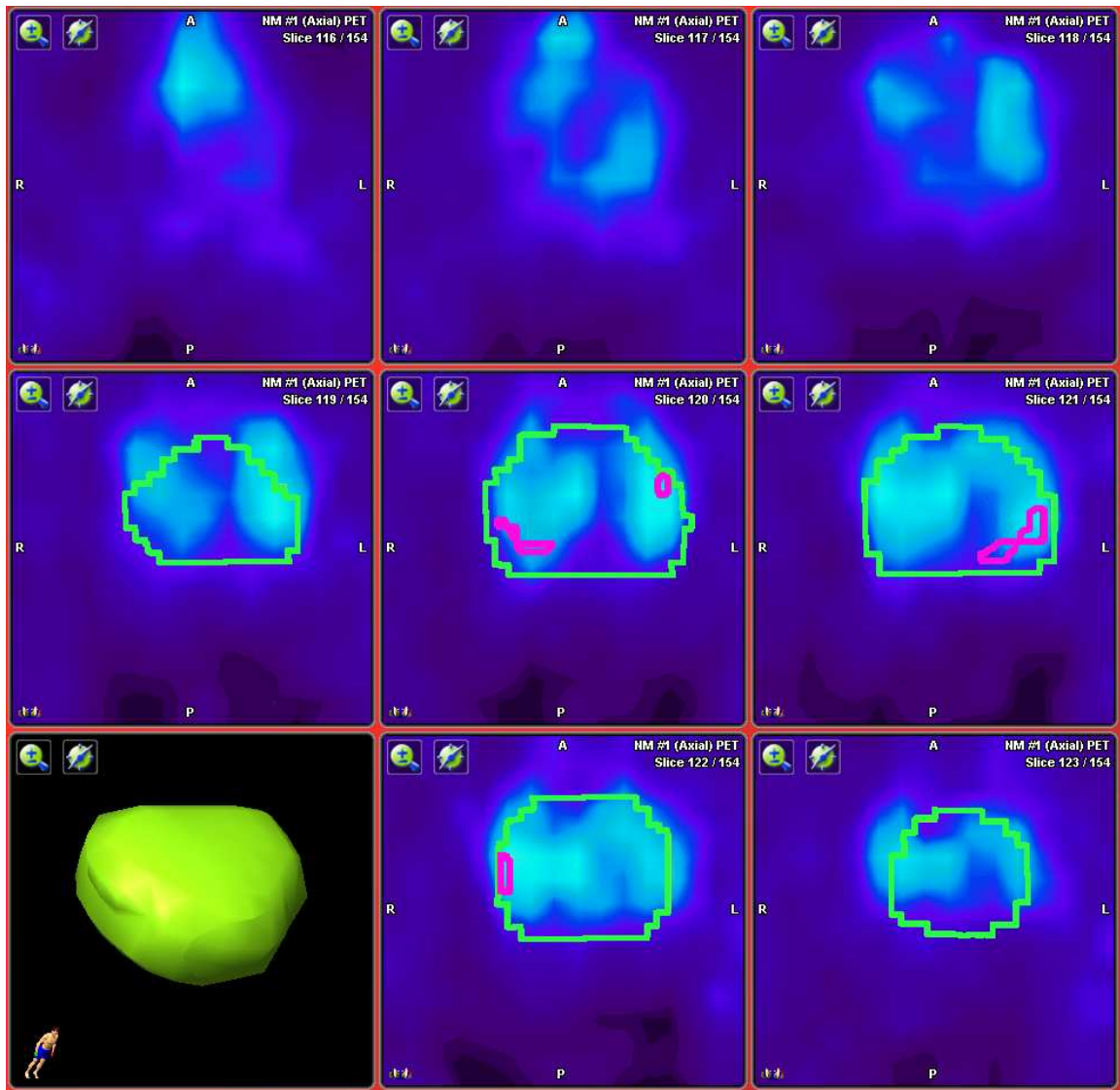


Abbildung A.10: Fusion Patient 10

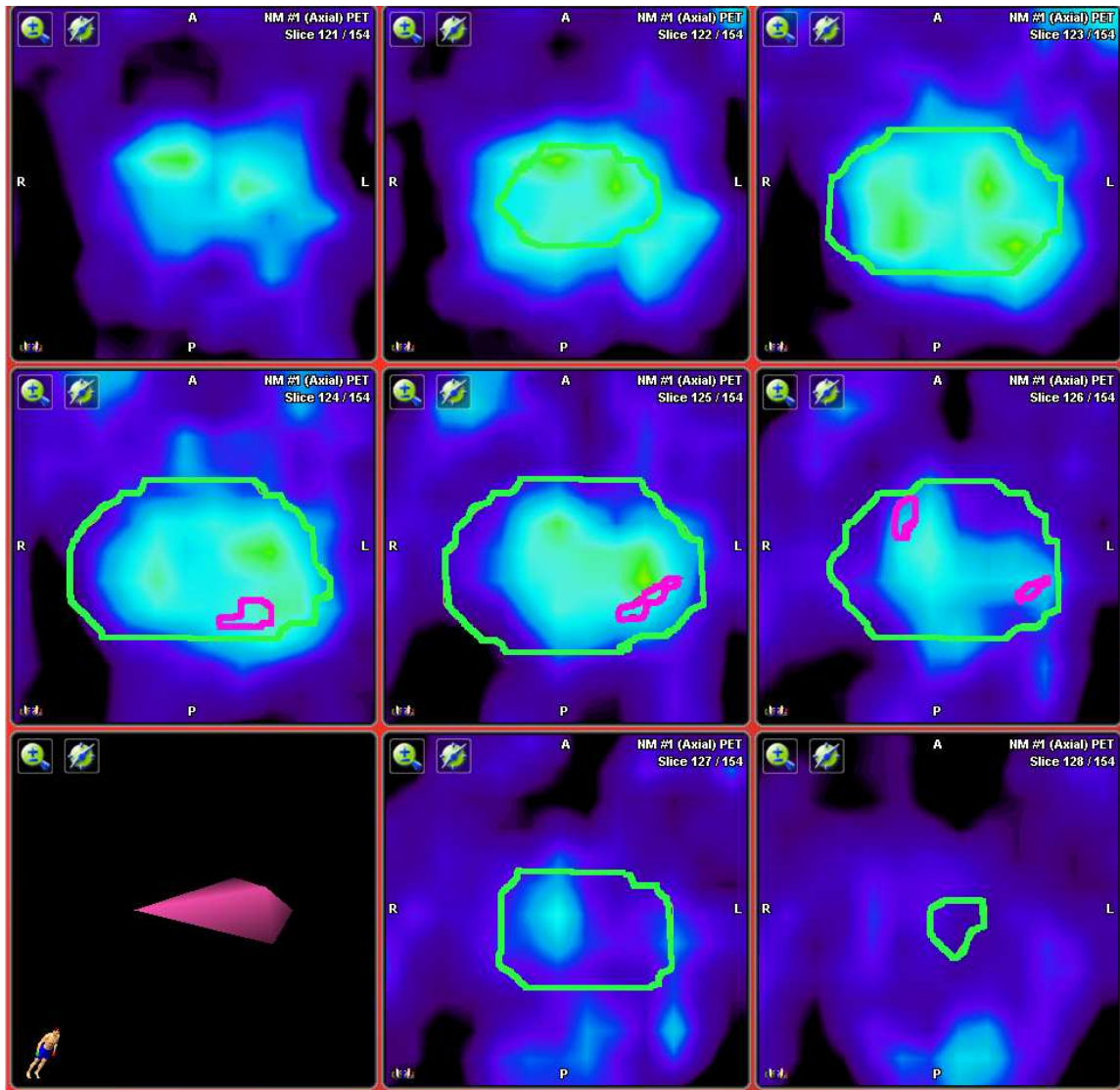


Abbildung A.11: Fusion Patient 11

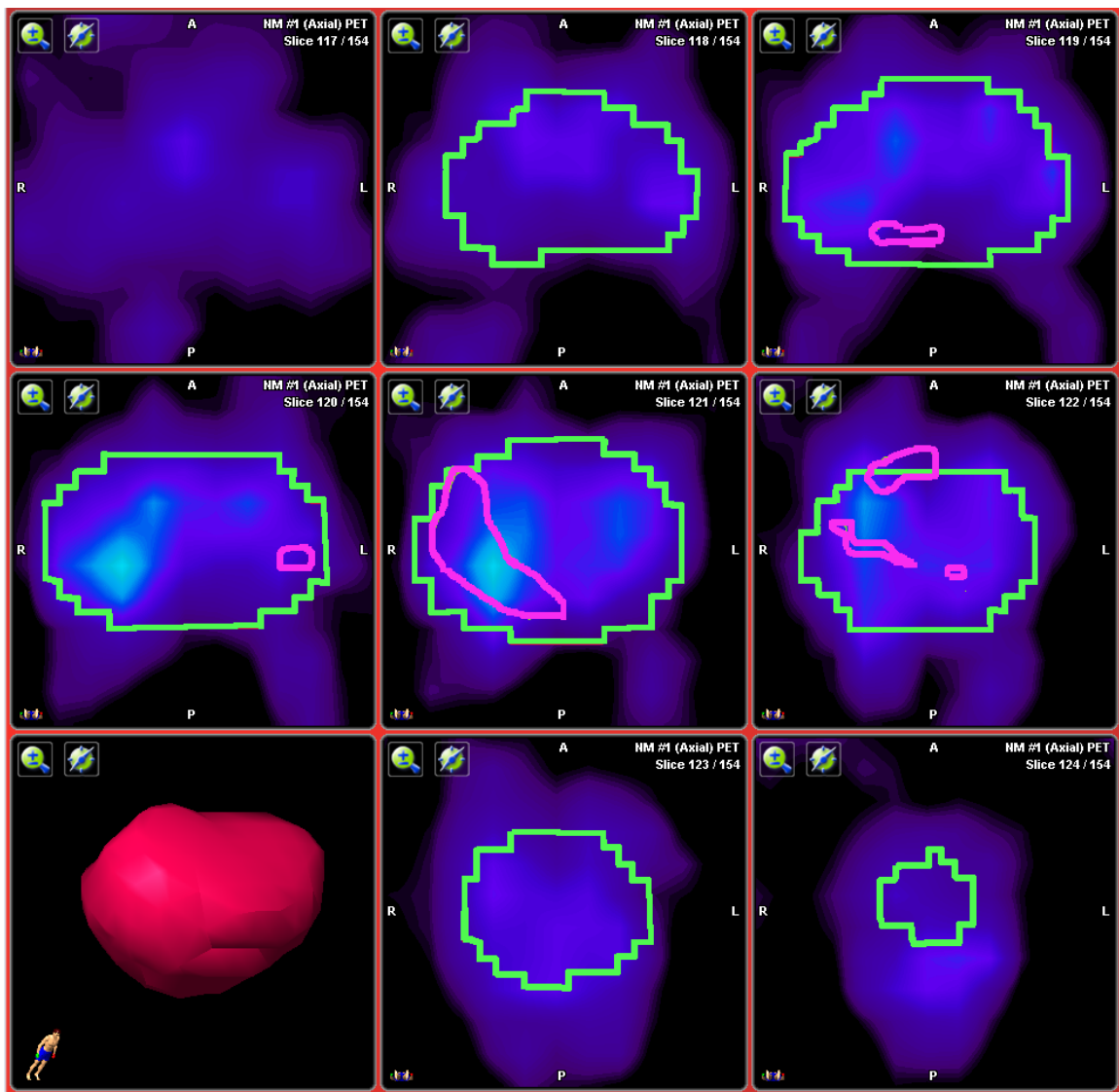


Abbildung A.12: Fusion Patient 12

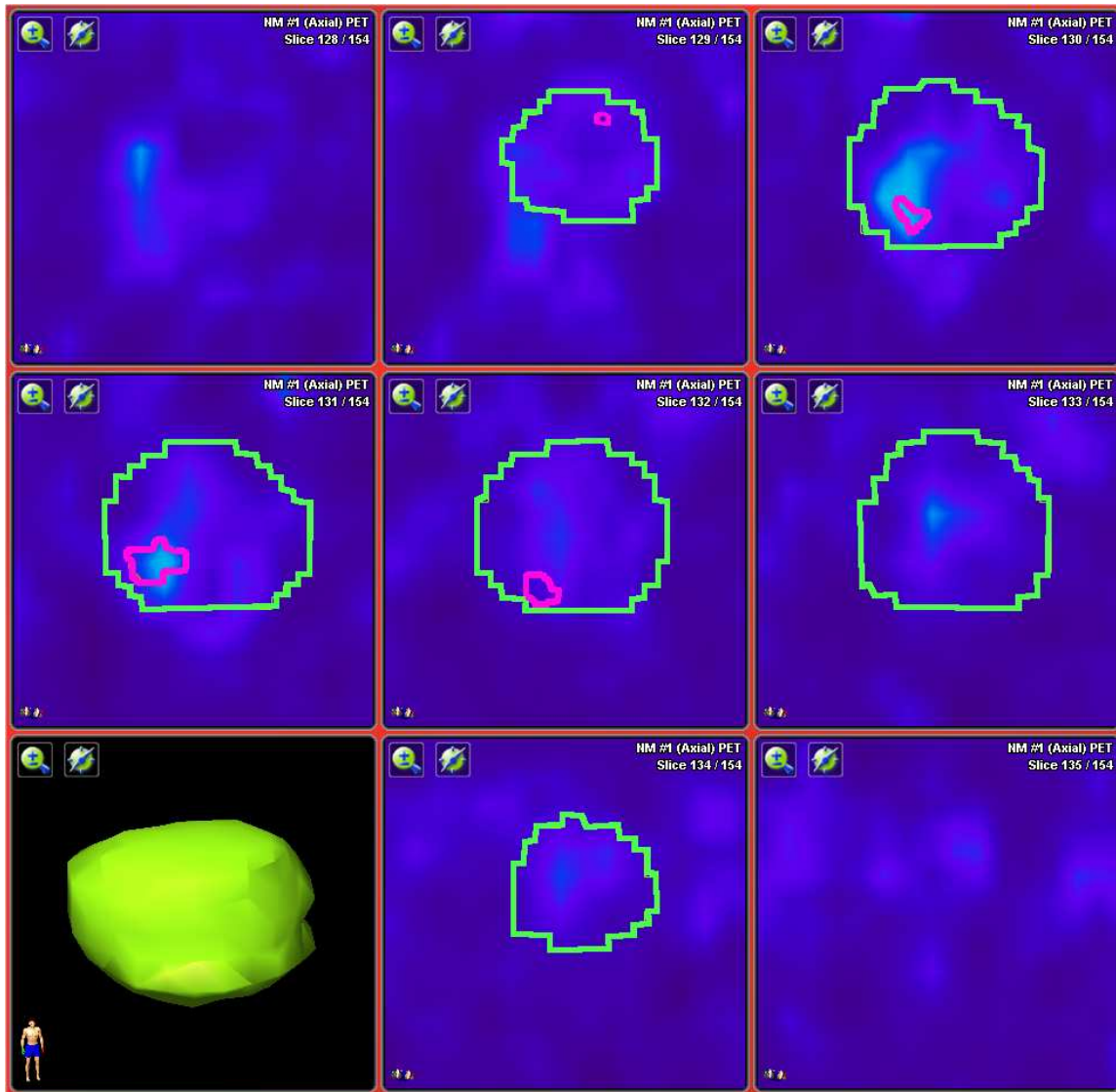


Abbildung A.13: Fusion Patient 13

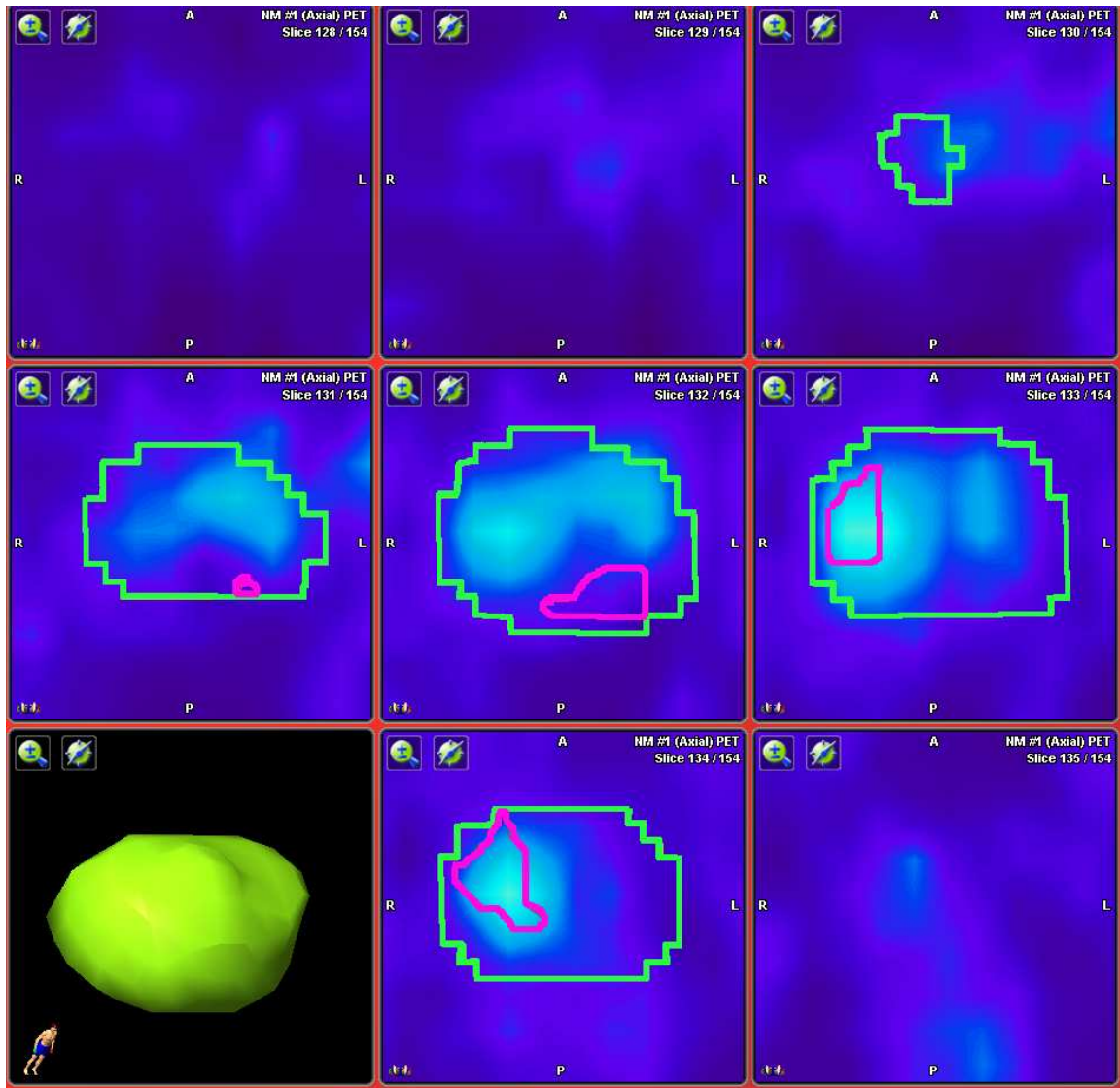


Abbildung A.14: Fusion Patient 14

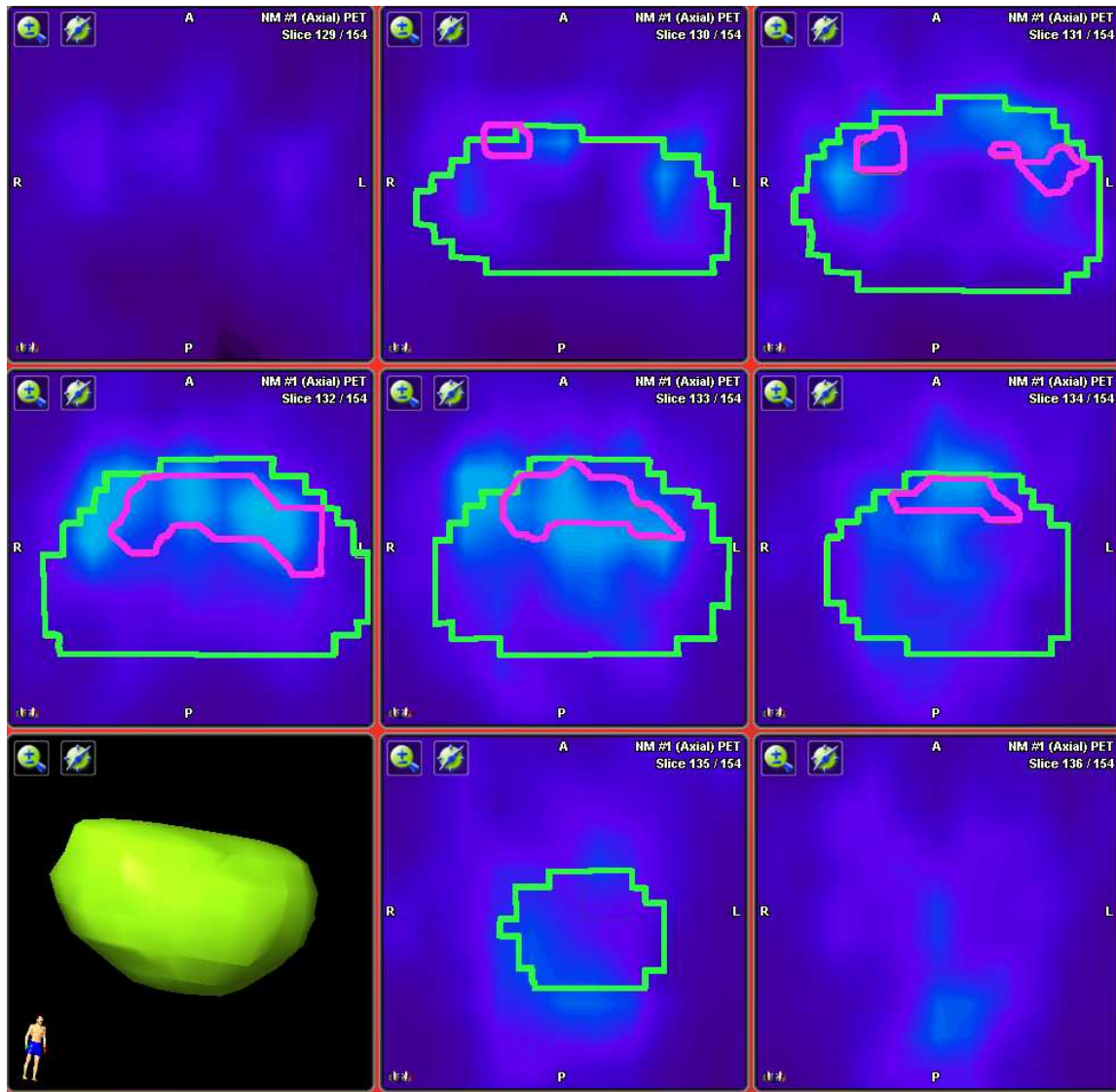


Abbildung A.15: Fusion Patient 15



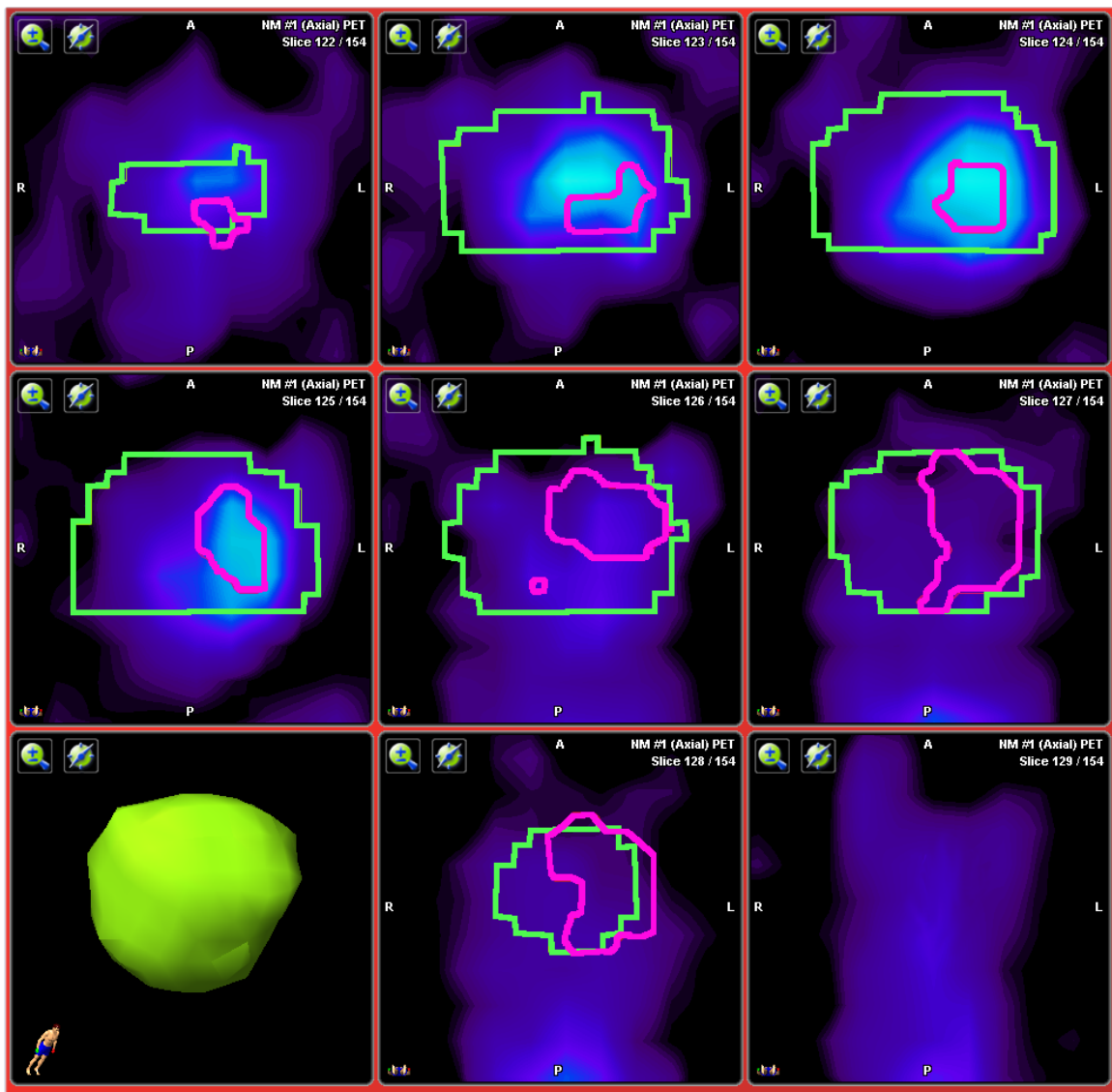


Abbildung A.16: Fusion Patient 16

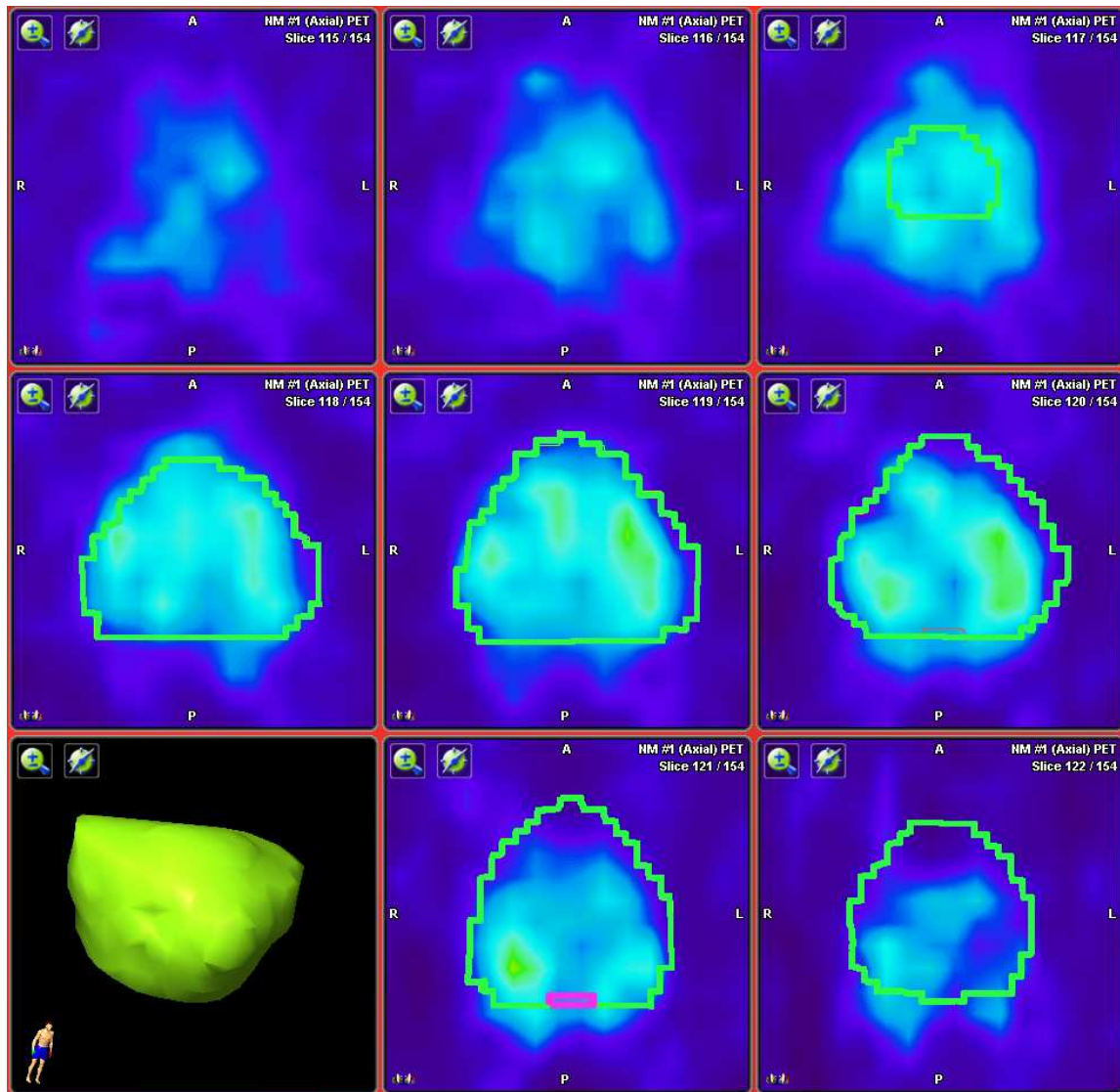


Abbildung A.17: Fusion Patient 17

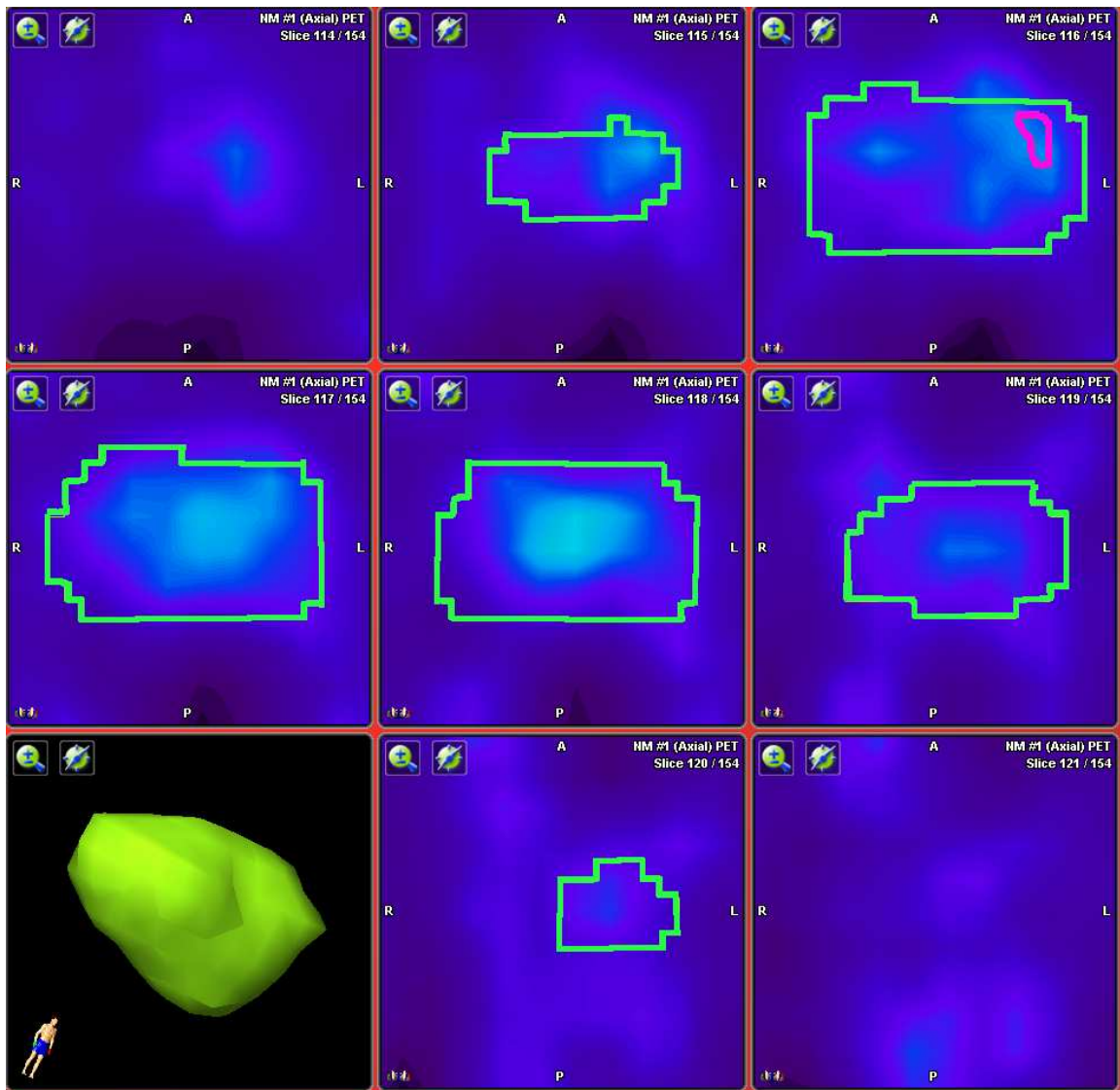


Abbildung A.18: Fusion Patient 18

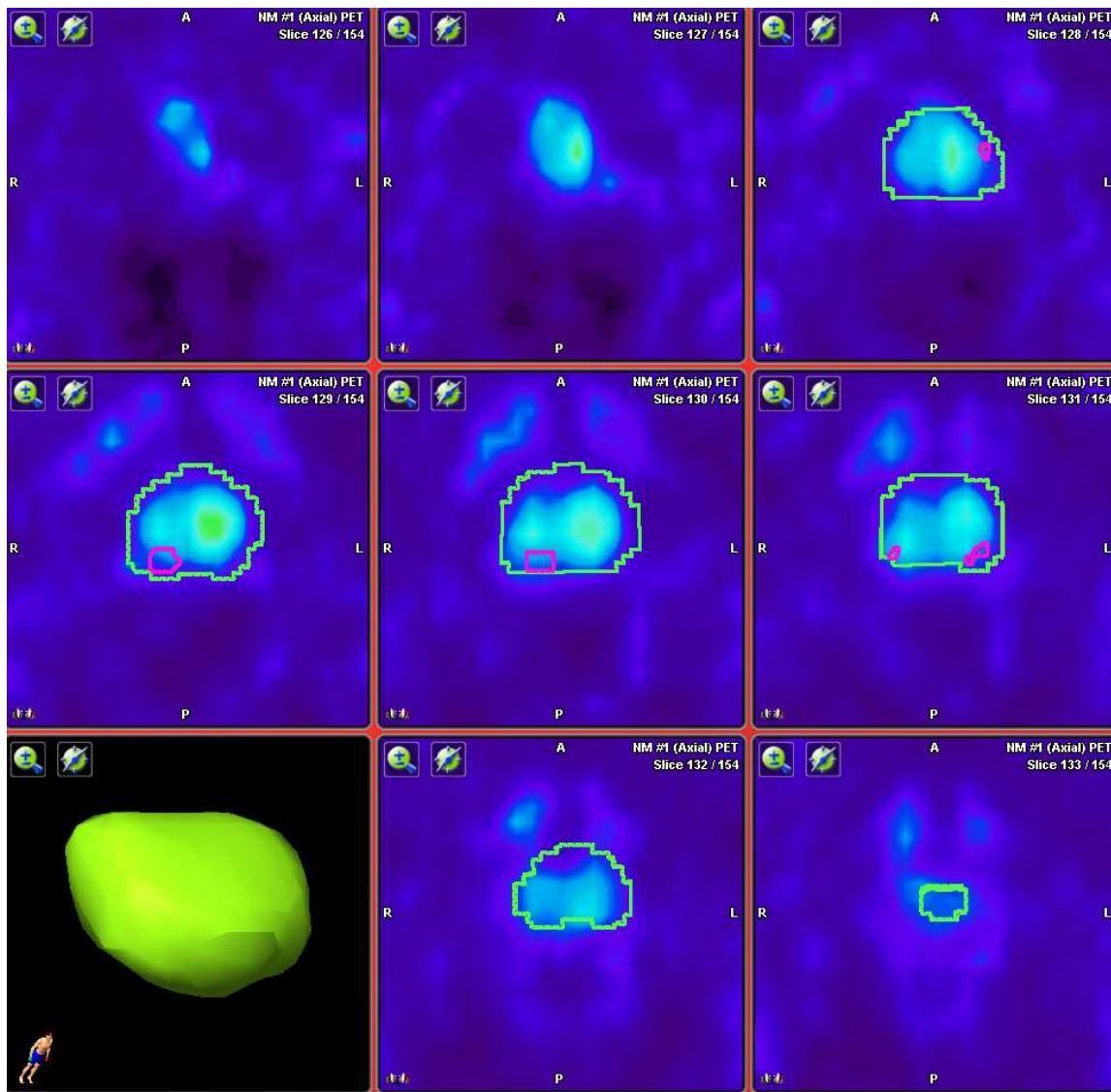


Abbildung A.19: Fusion Patient 19

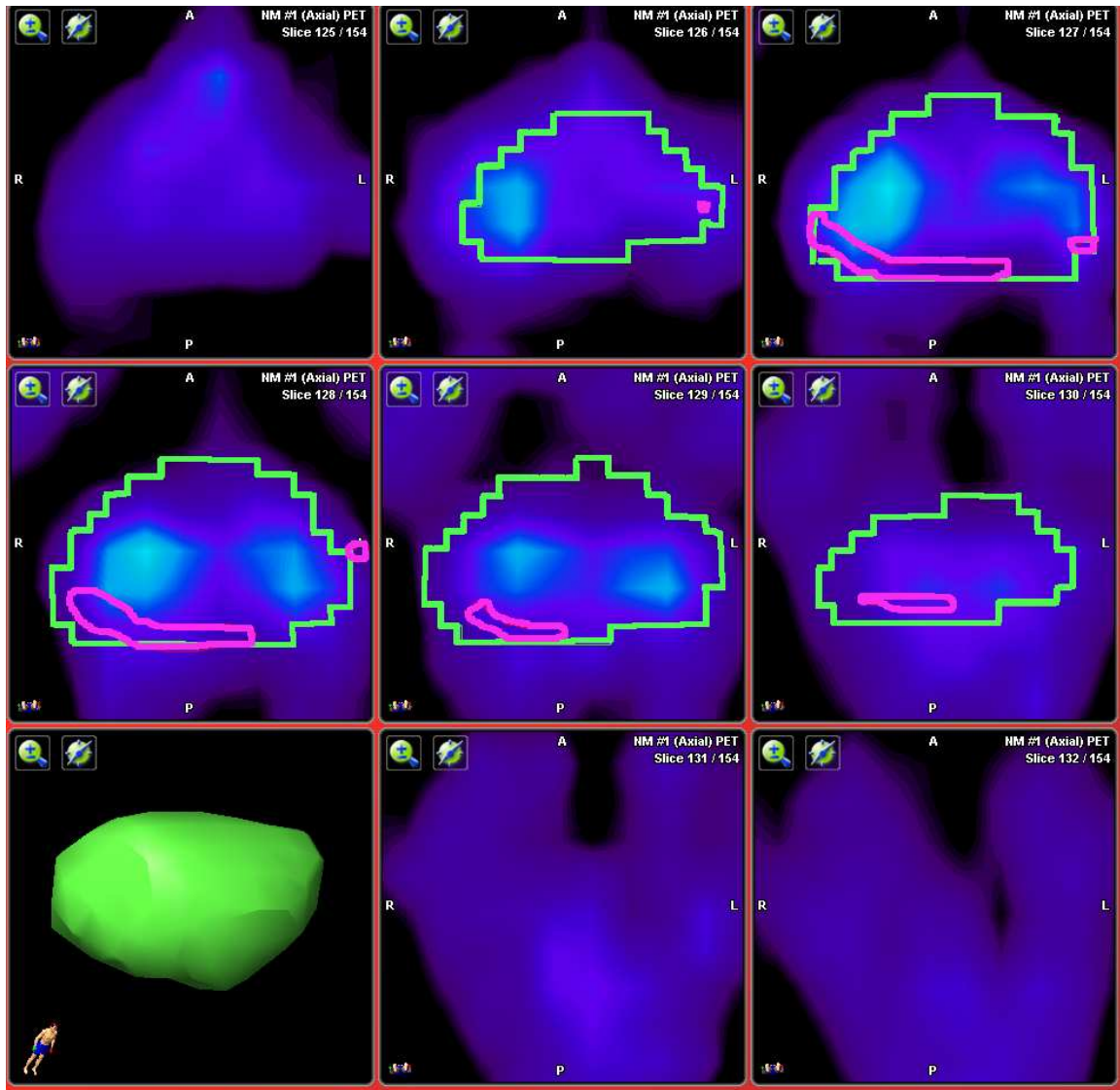


Abbildung A.20: Fusion Patient 20

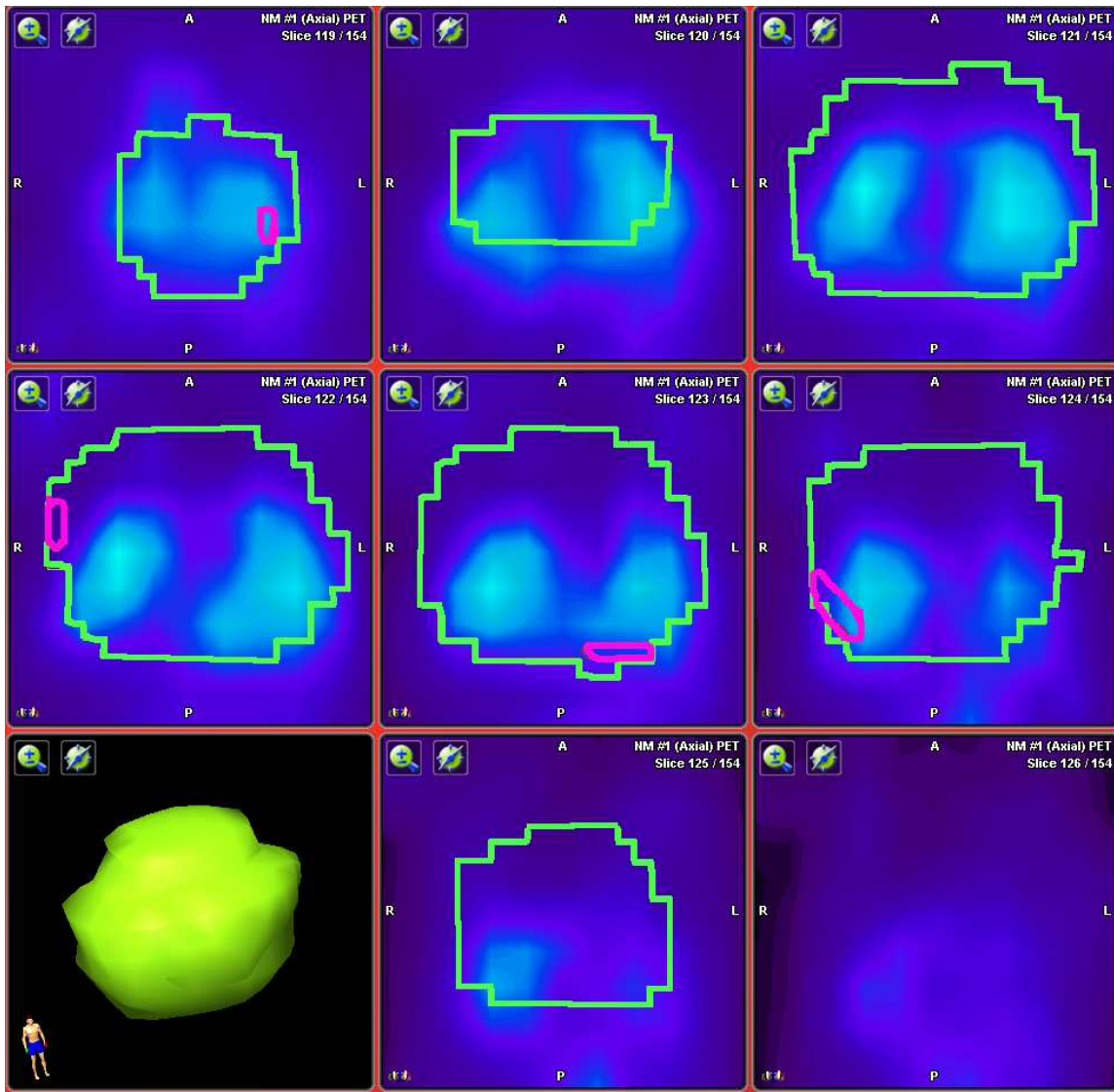


Abbildung A.21: Fusion Patient 21

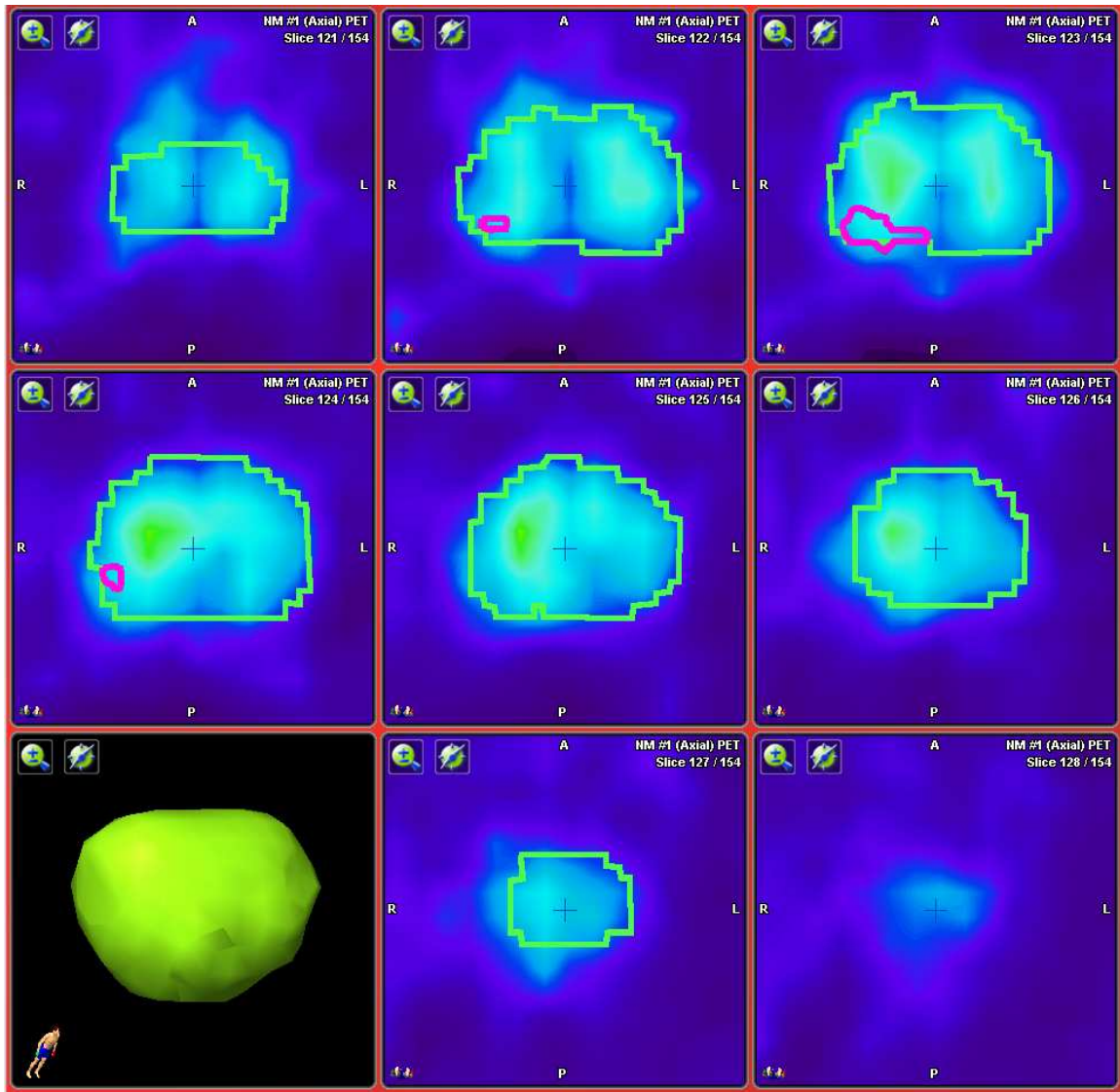


Abbildung A.22: Fusion Patient 22

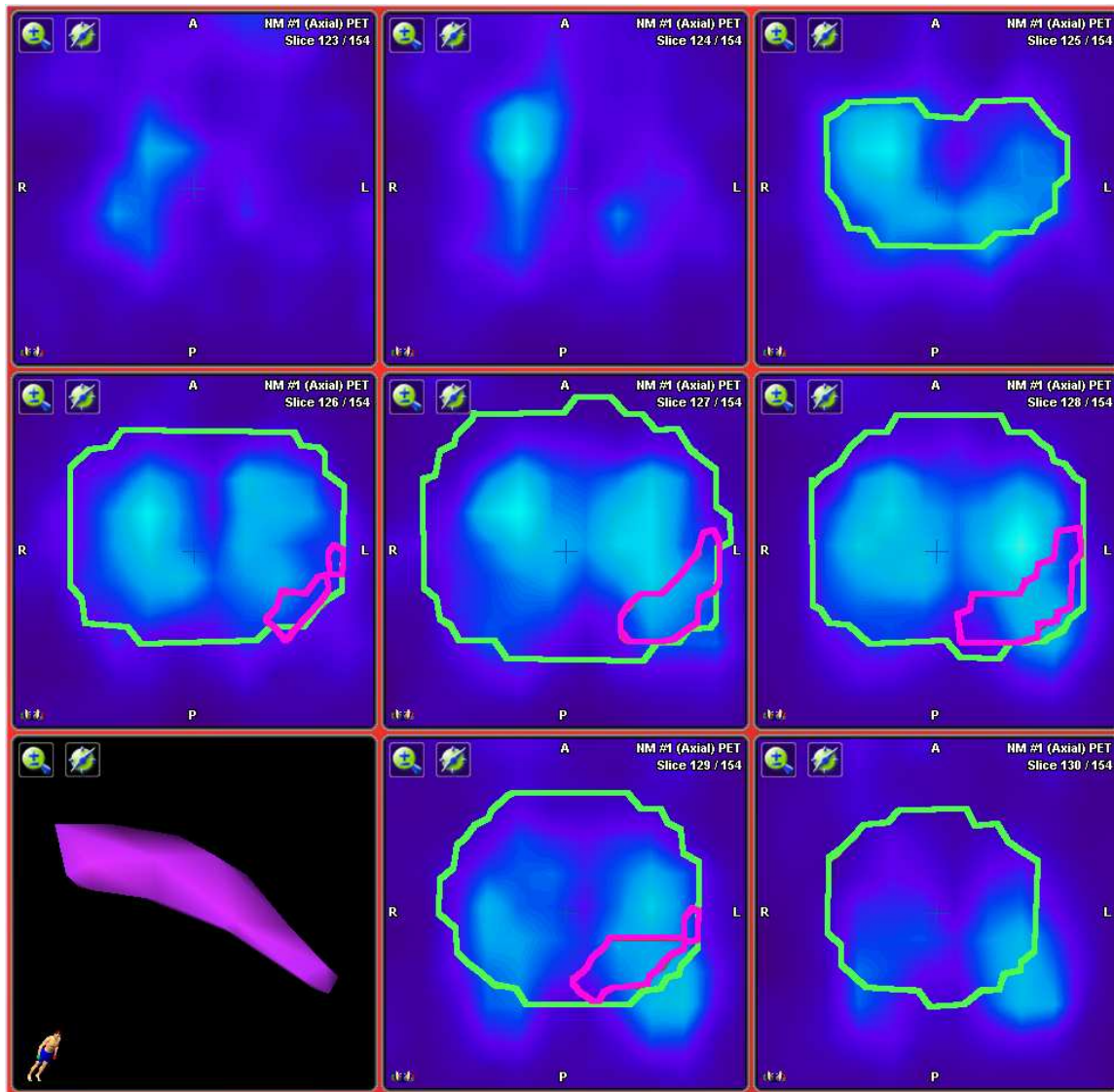


Abbildung A.23: Fusion Patient 23



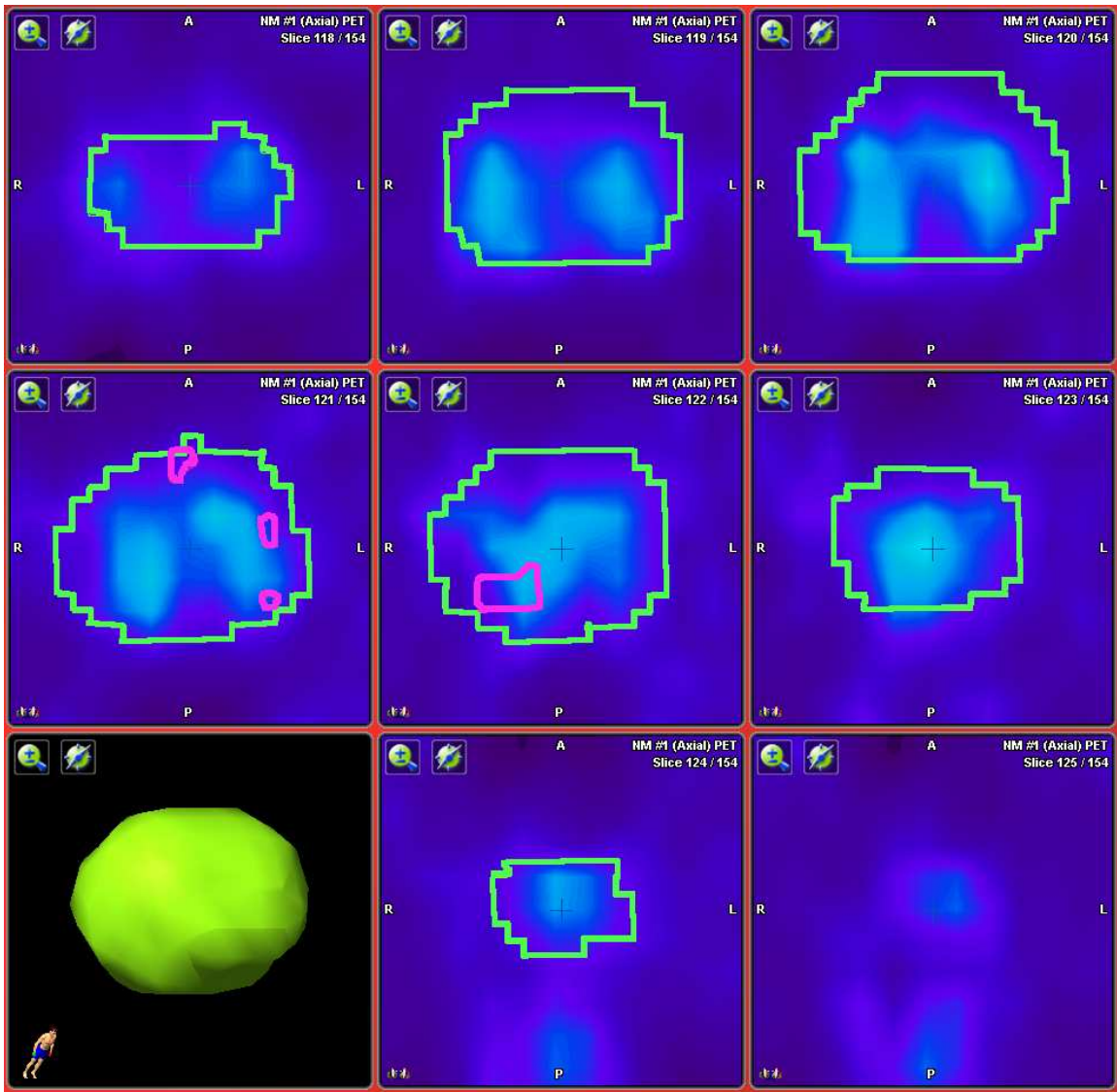


Abbildung A.24: Fusion Patient 24

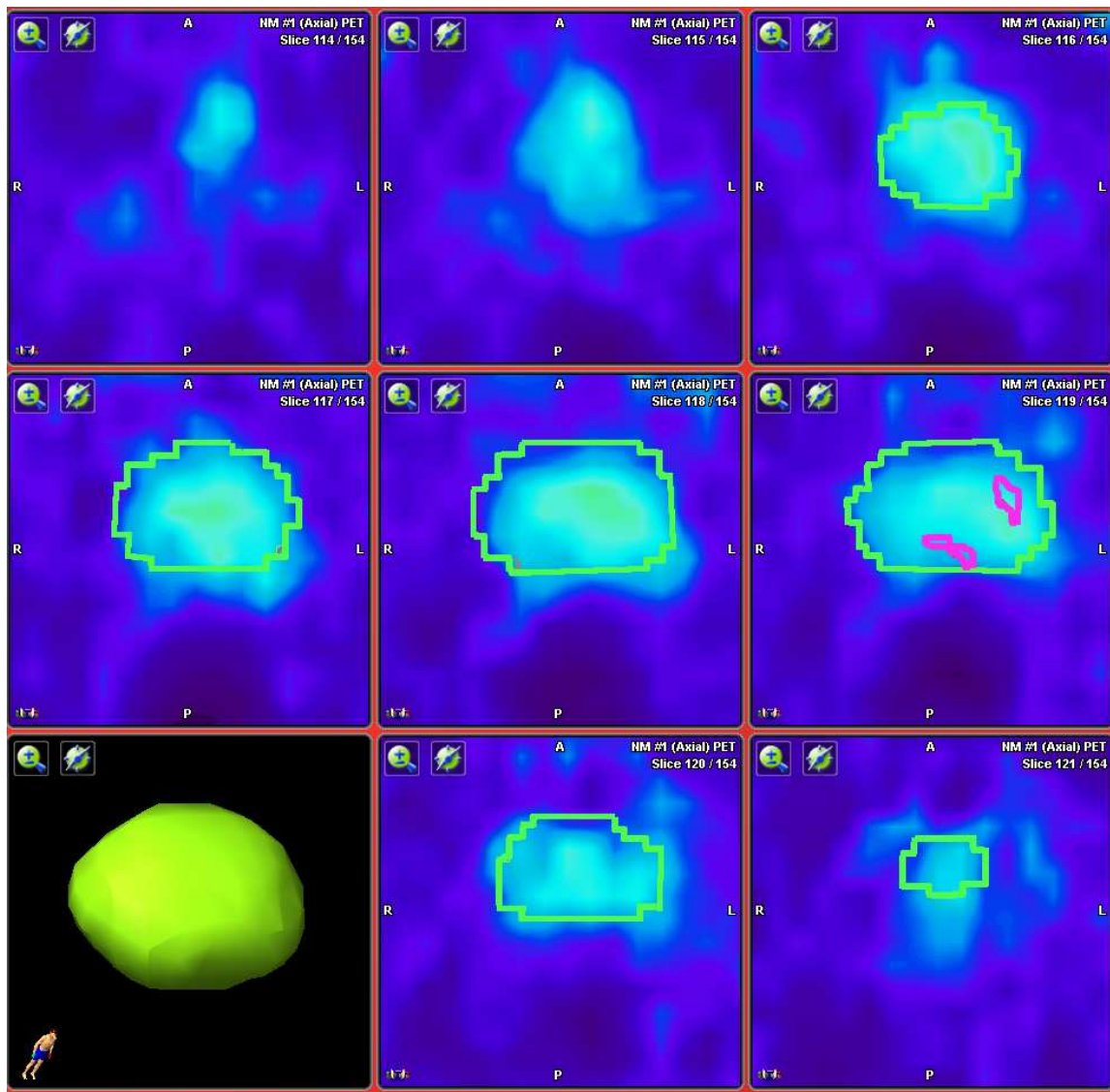


Abbildung A.25: Fusion Patient 25

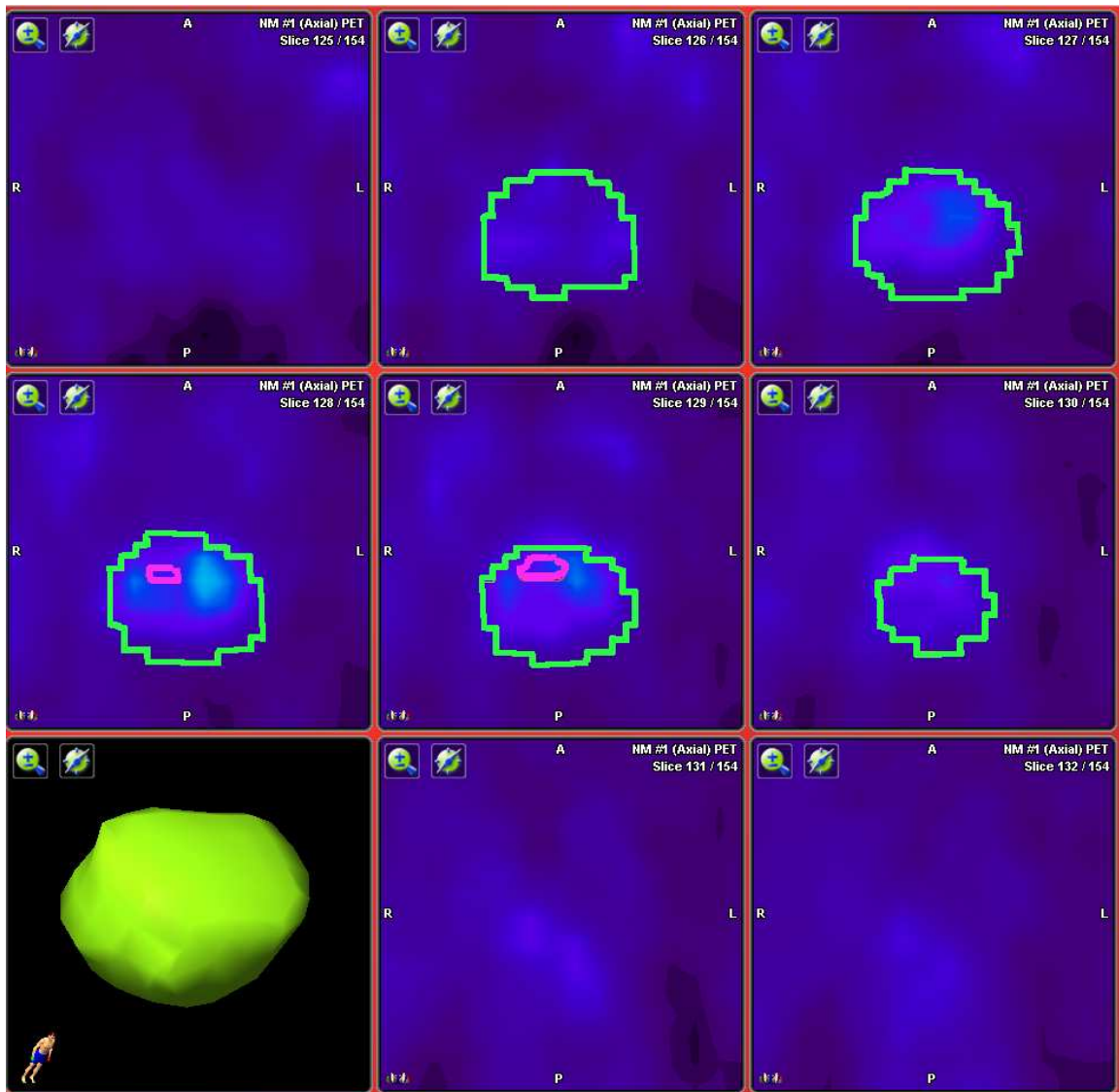


Abbildung A.26: Fusion Patient 26

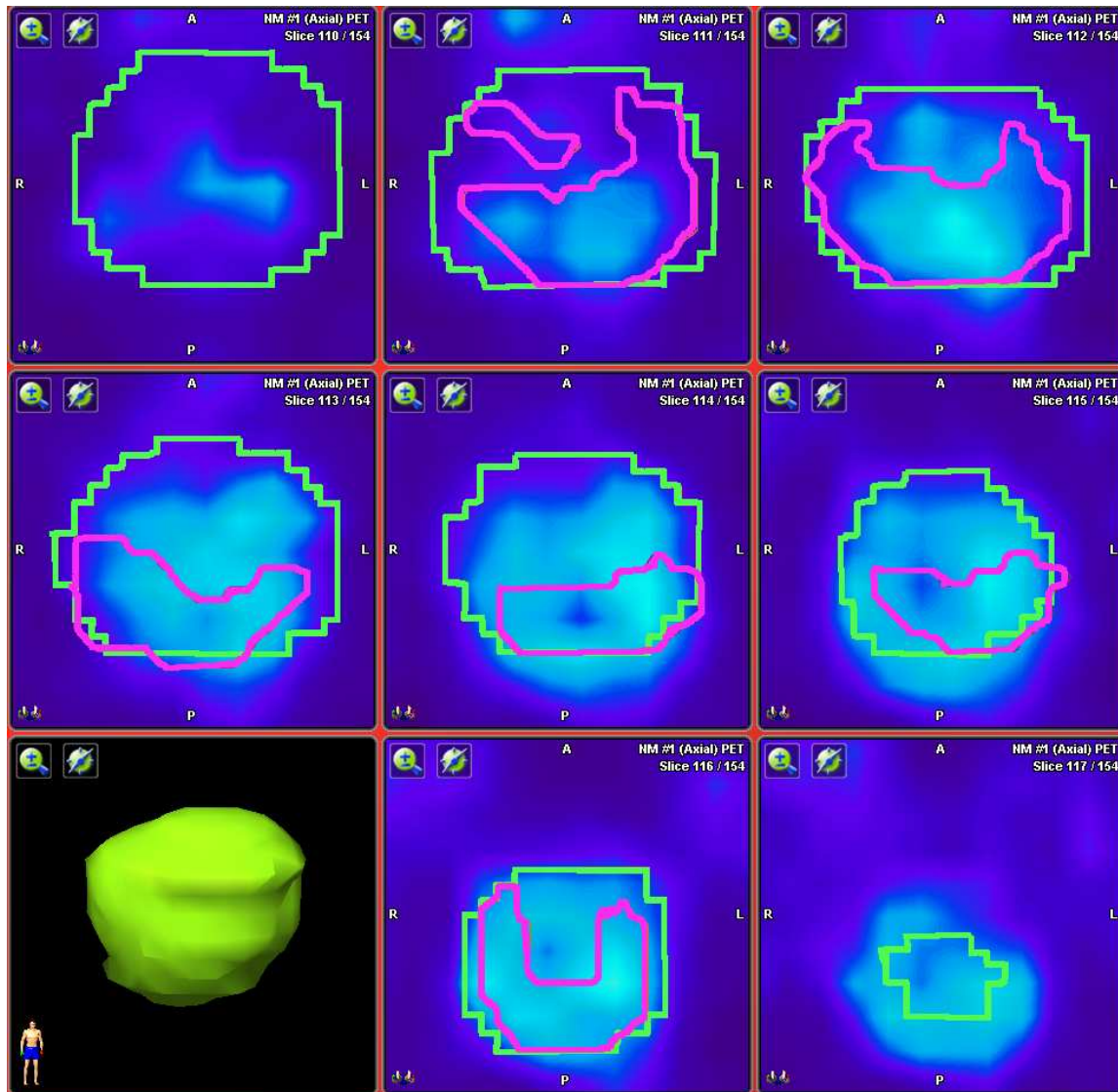


Abbildung A.27: Fusion Patient 27

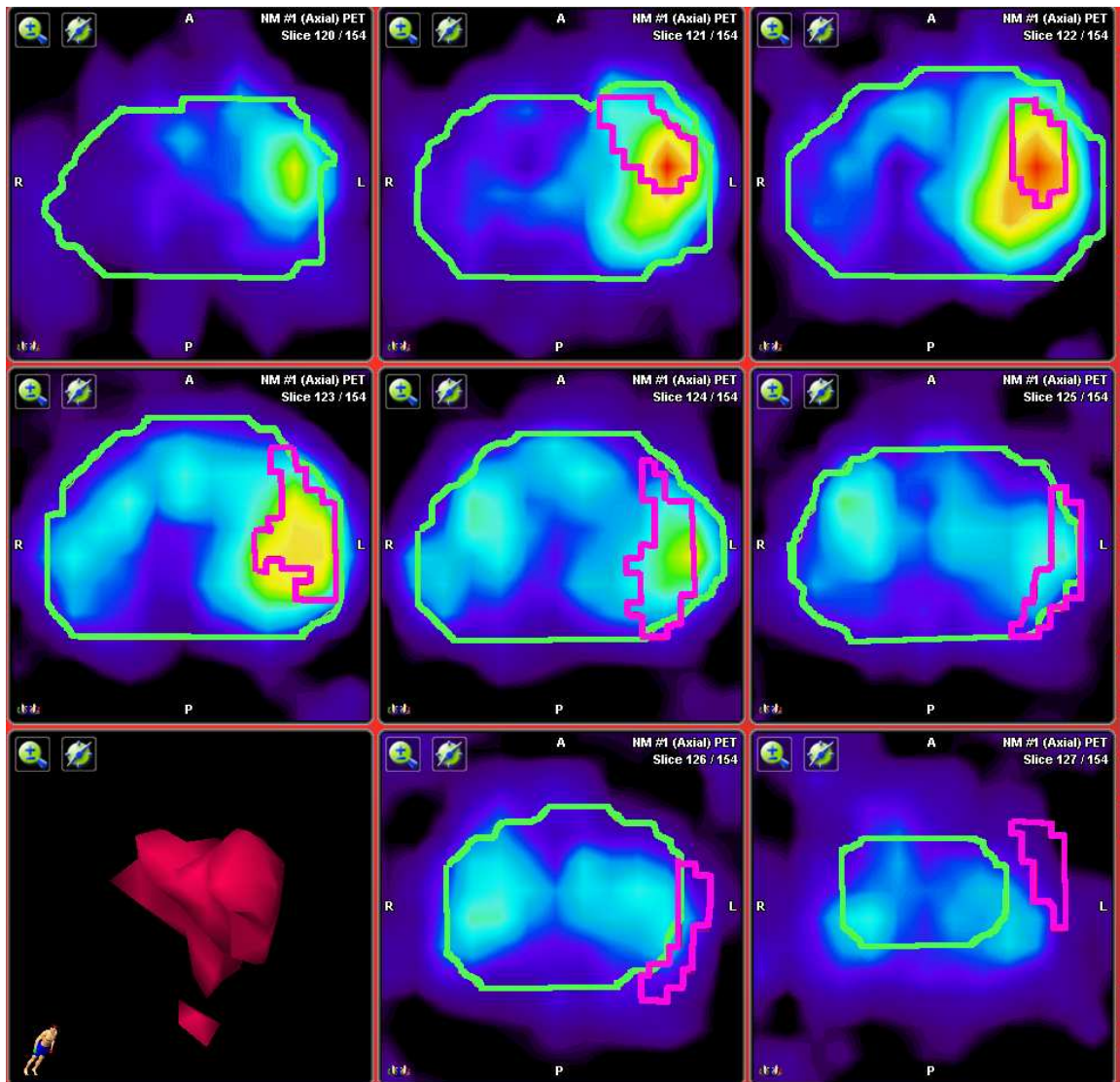


Abbildung A.28: Fusion Patient 28

## Anhang B

# Abkürzungsverzeichnis

3D-CRT	3D-conformal radiotherapy (3D-konformale Strahlentherapie)
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BTV	Biological target volume (Biologisches Zielvolumen)
CT	Computertomographie
CTV	Clinical target volume (Klinisches Zielvolumen)
CUP	Carcinoma of unknown primary (Tumor unbekanntes Ursprungs)
DRU	Digital-rektale Untersuchung
FDG	Fluordesoxyglucose
GLUT	Glucosetransporter
GTV	Gross tumor volume (makroskopisches Tumolvolumen)
HDR	High-dose-rate (Brachytherapie)
HE	Hämatoxylin-Eosin (Färbung)
HGPIN	High-grade prostatic intraepithelial neoplasia
IMRT	Intensitäts-modulierte Radiotherapie
LDR	Low-dose-rate (Brachytherapie)
MRS	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronenemissionstomographie
PET/CT	Positronenemissionstomographie/Computertomographie
PIN	Prostatische intraepitheliale Neoplasie
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PVE	Partialvolumeneffekt
PTV	Planning target volume (Planungszielvolumen)
ROI	Region of interest (Bereich von Interesse)
RRP	Radikale retropubische Prostatektomie
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SUV	Standardized Uptake Value
TRUS	Transrektale Ultrasonografie
WHO	World Health Organisation

# Literaturverzeichnis

- [1] D. Aebersold, F. Behrensmeier, and B. Isaak, *Die Strahlentherapie beim Prostatakarzinom: Technologische Fortschritte und Behandlungsoptimierung*, *Onkologie* **4** (2005), 6–9.
- [2] G.L. Andriole, E.D. Crawford, R.L. 3rd. Grubb, S.S. Buys, D. Chia, T.R. Church, M.N. Fouad, E.P. Gelmann, P.A. Kvale, D.J. Reding, J.L. Weissfeld, L.A. Yokochi, B. O'Brien, J.D. Clapp, J.M. Rathmell, T.L. Riley, R.B. Hayes, B.S. Kramer, G. Izmirlian, A.B. Miller, P.F. Pinsky, P.C. Prorok, J.K. Gohagan, C.D. Berg, and PLCO Project Team., *Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial*, *N Engl J Med* **360** (2009), 1310–1319.
- [3] J. Armbrecht, D. Buxton, and H. Schelbert, *Validation of [1-<sup>11</sup>C]acetat as a tracer for noninvasive assessment of oxidative metabolism with positron emission tomography in normal, ischemic, postischemic, and hyperemic canine myocardium.*, *Circulation* **81** (1990), 1594–1605.
- [4] N. Bagshaw, T. Cox, and G. Ray, *Status of radiation treatment of prostate cancer at Stanford University*, *NCI Monogr* **7** (1988), 47–60.
- [5] C.R. Baquet, J.W. Horm, T. Gibbs, and P. Greenwald, *Socioeconomic factors and cancer incidence among blacks and whites*, *J Natl Cancer Inst* **83** (1991), 551–557.
- [6] H. Beerlage, T. De Reijke, and J. de la Rosette, *Considerations regarding prostate biopsies*, *Eur Urol* **34** (1998), 303–312.
- [7] A.I. Blanco and J.M. Michalski, *Dose escalation in locally advanced carcinoma of the prostate*, *Semin Radiat Oncol* **13** (2003), 87–97.
- [8] C. Börgmann, H. Loertzer, H.-J. Luboldt, P. Hammerer, P. Fornara, M. Graefen, and H. Rübber, *PSA—Quo vadis?*, *Urologe* **48** (2009), 1008–1017.
- [9] A.J. Breeuwsmma, J. Pruijm, M.M. Jongen, A.J. Suurmeijer, W. Vaalburg, R.J. Nijman, and I.J. de Jong, *In vivo uptake of [<sup>11</sup>C]-Choline does not correlate with cell proliferation in human prostate cancer*, *Eur J Nucl Med* **32** (2005), 668–673.
- [10] W.J. Catalona, J.P. Richie, F.R. Ahmann, M.A. Hudson, P.T. Scardino, R.C. Flanigan, T.L. Dekernion, J.B. Ratliff, L.R. Kavoussi, B.L. Dalkin, W.B. Waters, M.T. Macfarlane, and P.C. Southwick, *Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6630 men*, *J Urol* **151** (1994), 1283–1290.
- [11] R.V. Chandra, S. Heinze, R. Dowling, C. Shadbolt, A. Costello, and J. Pedersen, *Endorectal magnetic resonance imaging staging of prostate cancer*, *ANZ J Surg* **77** (2007), 860–865.

- [12] I.J. de Jong, J. Pruijm, P.H. Elsinga, W. Vaalburg, and H.J. Mensink, *Visualization of Prostate Cancer with  $^{11}\text{C}$ -Choline Positron Emission Tomography*, Eur Urol **42** (2002), 18–23.
- [13] I.J. de Jong, J. Pruijm, P.H. Elsinga, W. Vaalburg, and H.J. Mensink,  *$^{11}\text{C}$ -Choline Positron Emission Tomography for the Evaluation after Treatment of Localized Prostate Cancer*, Eur Urol **44** (2003), 32–39.
- [14] A.M. De Marzo, W.G. Nelson, W.B. Isaacs, and J.I. Epstein, *Pathological and molecular aspects of prostate cancer*, Lancet **361** (2003), 955–964.
- [15] G. De Meerleer, L.A. Vakaet, De Gerssem, C. De Wagter, B. De Naeyer, and W. De Neve, *Radiotherapy of prostate cancer with or without intensity modulated beams: a planning comparison*, Int J Radiat Oncol Biol Phys **47** (2000), 639–648.
- [16] S.H. de Vries, R. Postma, R. Raaijmakers, S. Roemeling, S. Otto, H.J. de Koning, and F.H. Schröder, *Overall and disease-specific survival of patients with screen-detected prostate cancer in the european randomized study of screening for prostate cancer, section rotterdam*, Eur Urol **51** (2007), 366–374.
- [17] B. Djavan and M. Margreiter, *Biopsy standards for detection of prostate cancer*, World J Urol **25** (2007), 11–17.
- [18] B. Djavan, V. Ravery, A. Zlotta, P. Dobronski, M. Dobrovits, M. Fakhari, C. Seitz, M. Susani, A. Borkowski, L. Boccon-Gibod, C.C. Schulman, and M. Marberger, *Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop?*, J Urol **166** (2001), 1679–1683.
- [19] B. Djavan, M. Remzi, and M. Marberger, *When to biopsy and when to stop biopsying*, Urol Clin North Am **30** (2003), 253–262.
- [20] G. Draisma, R. Boer, S.J. Otto, I.W. van der Cruijssen, R.A. Damhuis, F.H. Schröder, and H.J. de Koning, *Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*, J Natl Cancer Inst **95** (2003), 868–878.
- [21] P.J. Effert, R. Bares, S. Handt, J.M. Wolff, U. Büll, and G. Jakse, *Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with  $^{18}\text{F}$ fluorine-labeled deoxyglucose*, J Urol **155** (1996), 994–998.
- [22] W.J. Ellis, M.P. Chetner, Preston, and M.K. Brawer, *Diagnosis of prostatic carcinoma: The yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography*, J Urol **52** (1994), 1520–1525.
- [23] J.I. Epstein, *The Lower Urinary Tract and Male Genital System. In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Kumar, V. and Abbas, A. and Fausto, N. (Ed.), 7th ed., ch. 68, pp. 1023–1058, Elsevier/Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, (2005).*
- [24] M. Farsad, R. Schiavina, P. Castellucci, C. Nanni, B. Corti, G. Martorana, R. Canini, W. Grigioni, S. Boschi, M. Marengo, C. Pettinato, E. Salizzoni, N. Monetti, R. Franchi, and S. Fanti, *Detection and Localization of Prostate Cancer: Correlation of  $^{11}\text{C}$ -Choline PET/CT with Histopathologic Step-Section Analysis*, J Nucl Med **46** (2005), 1642–1649.
- [25] J. Fischer and J. Moulder, *The steepness of the dose-response curve in radiation therapy. Theoretical considerations and experimental results*, Radiology **117** (1975), 179–184.



- [26] J.W. Fletcher, B. Djulbegovic, Heloisa P.S., B.A. Siegel, V.J. Lowe, G.H. Lyman, R.E. Coleman, R. Wahl, J.C. Paschold, N. Avril, L.H. Einhorn, W.W. Suh, D. Samson, D. Delbeke, M. Gorman, and A.F. Shields, *Recommendations on the Use of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET in Oncology*, *J Nucl Med* **49** (2008), 480–508.
- [27] S.S. Gambhir, J. Czernin, J. Schwimmer, D.H. Silverman, R.E. Coleman, and M.E. Phelps, *A tabulated summary of the FDG PET literature*, *J Nucl Med* **42** (2001), 1–93.
- [28] G. Giovacchini, M Picchio, E. Coradeschi, V. Scattoni, V. Bettinardi, C. Cozzarini, M. Freschi, F. Fazio, and C. Messa,  *$^{[11\text{C}]}$ Cholin uptake with PET/CT for the initial diagnosis of prostate cancer: relation to PSA levels, tumor stage and anti-androgenic therapy*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **35** (2008), 1065–1073.
- [29] D.F. Gleason, *Histologic grading and staging of prostatic carcinoma. In: Urologic pathology: The prostate. Tannenbaum, M. (Ed.)*, 1st ed., pp. 171–198, Lea and Febiger, Philadelphia, (1977).
- [30] A.L. Grosu, M. Molls, F.B. Zimmermann, H. Geinitz, F. Nüsslin, M. Schwaiger, and C. Nieder, *High-Precision Radiation Therapy with Integrated Biological Imaging and Tumor Monitoring*, *Strahlenther Onkol* **182** (2006), 361–368.
- [31] A.L. Grosu, M Piert, W.A. Weber, B. Jeremic, M. Picchio, U. Schratzenstaller, F.B. Zimmermann, M. Schwaiger, and M. Molls, *Positron Emission Tomography for Radiation Treatment Planning*, *Strahlenther Onkol* **181** (2005), 483–499.
- [32] M. Guckenberger and M. Flentje, *Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT) of Localized Prostate Cancer*, *Strahlenther Onkol* **183** (2007), 57–62.
- [33] G. Hanks, K. Martz, and J. Diamond, *The effect of dose on local control of prostate cancer*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **15** (1988), 1299–1305.
- [34] G.E. Hanks, A. Hanlon, W. Pinover, E.M. Horwitz, R.A. Price, and T. Schultheiss, *Dose selection for prostate cancer patients based on dose comparison and dose response studies*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **46** (2000), 823–832.
- [35] T. Hara, N. Kosaka, and H. Kishi, *PET Imaging of Prostate Cancer Using Carbon-11-Choline*, *J Nucl Med* **39** (1998), 990–995.
- [36] T. Hara, N. Kosaka, and H. Kishi, *Development of  $^{18}\text{F}$ -Fluoroethylcholine for cancer imaging with PET: synthesis, biochemistry, and prostate cancer imaging*, *J Nucl Med* **43** (2002), 187–199.
- [37] T. Hara, N. Kosaka, Shinoura, and T. Kondo, *PET imaging of brain tumor with  $^{[11\text{C}]}$ -Choline*, *J Nucl Med* **38** (1997), 842–847.
- [38] A. Heerschap, G.J. Jaeger, M. van der Graaf, J.O. Barentsz, J.J. de la Rosette, G.O. Oosterhof, E.T. Ruijter, and S.H. Ruijs, *In vivo proton MR spectroscopy reveals altered metabolite content in malignant prostate tissue*, *Anticancer Res* **17** (1997), 1455–1460.
- [39] C. Hofer, C. Laubenbacher, T. Block, J. Breul, R. Hartung, and M. Schwaiger, *Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography is useless for the detection of local recurrence after radical prostatectomy*, *Eur Urol* **36** (1999), 31–35.
- [40] C.K. Hoh, MA. Seltzer, J. Franklin, J.B. deKernion, M.E. Phelps, and A. Belldegrun, *Positron emission tomography in urological oncology*, *J Urol* **159** (1998), 347–356.

- [41] A. Hoogendam, F. Buntinx, and H.C. de Vet, *The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis*, *Fam Pract* **16** (1999), 621–626.
- [42] R. Hünerbein, *Radiologische Verfahren. In: Duale Reihe Radiologie, Reiser, M. and Kuhn, F.P. and Debus, J. (Ed.)*, 1st ed., ch. 4, pp. 67–96, Thieme, Stuttgart, (2004).
- [43] J. Husband and S. Sohaib, *Prostate cancer. In: Imaging in Oncology, Husband J. and Reznek R. (Ed.)*, 2nd ed., ch. 18, pp. 375–399, Taylor and Francis Group, London, (2004).
- [44] K. Ito, J. Kubota, T. Yamamoto, K. Suzuki, Y. Fukabori, K. Kurokawa, and H. Yamanaka, *Long term follow-up of mass screening for prostate carcinoma in men with initial prostate specific antigen levels of 4.0 ng/ml or less*, *Cancer* **91** (2001), 744–751.
- [45] S. Jonmarker, A. Vldman, A. Lindberg, M. Hellström, and L. Egevad, *Tissue shrinkage after fixation with formalin injection of pros-tatectomy specimens*, *Virchows Arch* **449** (2006), 297–301.
- [46] J. Karstens, M. Bremer, Meyer, A. Warszawski, and F. Bruns, *Strahlentherapie und Radioonkologie aus interdisziplinärer Sicht*, 4. ed., Lehmanns Media, (2005).
- [47] T. Kato, E. Tsukamoto, Y. Kuga, T. Takei, T. Shiga, N. Shinohara, C. Katoh, K. Nakada, and N. Tamaki, *Accumulation of [<sup>11</sup>C]acetate in normal prostate and benign prostatic hyperplasia: comparison with prostate cancer*, *Eur J Nucl Med* **29** (2002), 1492–1495.
- [48] J. Kotzerke, J. Prang, B. Neumaier, B. Volkmer, A. Guhlmann, K. Kleinschmidt, R. Hautmann, and S.N. Reske, *Experience with carbon-11 choline positron emission tomography in prostate carcinoma*, *Eur J Nucl Med* **27** (2000), 1415–1419.
- [49] B.J. Krause, M. Souvatzoglou, M. Tuncel, K. Herrmann, A.K. Buck, C. Praus, T. Schuster, H. Geinitz, U. Treiber, and M. Schwaiger, *The detection rate of [<sup>11</sup>C]Cholin-PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **35** (2008), 18–23.
- [50] B.J. Krause, M. Tuncel, M. Souvatzoglou, A.K. Buck, U. Treiber, and M. Schwaiger, *Prostatakarzinom. In: Nuklearmedizinische Onkologie, Krause B.J. and Buck A. and Schwaiger M. (Ed.)*, 1st ed., pp. 189–206, Hüthing Jehle Rehm, Landsberg, (2007).
- [51] V. Kundra, *Prostate Cancer Imaging*, *Semin Roentgenol* **41** (2006), 139–149.
- [52] S.A. Kwee, M.N. Coel, Lim, and J.P. Ko, *Prostate cancer localization with <sup>18</sup>Fluorine Fluorocholine positron emission tomography*, *J Urol* **173** (2005), 252–255.
- [53] S.A. Kwee, H. Wei, I. Sesterhenn, D. Yun, and M.N. Coel, *Localization of Primary Prostate Cancer with Dual-Phase [<sup>18</sup>F]-Fluorocholine PET*, *J Nucl Med* **47** (2006), 262–269.
- [54] G. Lang, *Histotechnik: Praxislehrbuch für die Biomedizinische Analytik*, 1st ed., Springer, Wien, (2006).
- [55] C. Ling, J. Humm, S. Larson, H. Amols, Z. Fuks, S. Leibel, and J.A. Koutcher, *Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): Biological imaging and biological conformality*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **47** (2000), 551–560.

- [56] I.J. Liu, M.B. Zafar, Y.H. Lai, G.M. Segall, and M.K. Terris, *Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in diagnosis and staging of clinically organ-confined prostate cancer*, *Urology* **57** (2001), 108–111.
- [57] J.A. Lyons, P. Kupelian, D. Mohan, C.A. Reddy, and E.A. Klein, *Importance of high radiation doses (72 Gy or greater) in the treatment of stage T1-T3 adenocarcinoma of the prostate*, *Urology* **55** (2000), 85–90.
- [58] G. Martorana, R. Schiavina, B. Corti, M. Farsad, E. Salizzoni, E. Brunocilla, A. Bertaccini, F. Manferrari, P. Castellucci, S. Fanti, R. Canini, W.F. Grigioni, and A. D’Errico Grigioni, *<sup>11</sup>C-Choline positron emission tomography/computerized tomography for tumor localization of primary prostate cancer in comparison with 12-core biopsy*, *J Urol* **176** (2006), 954–960.
- [59] G. Mikuz, *Männliche Geschlechtsorgane. In: Pathologie, Böcker, W. and Denk H. and Heinz, U. (Ed.)*, 3rd ed., ch. 38, pp. 875–901, Elsevier, München, (2004).
- [60] J. Moore, J. Hendrey, and R. Hunter, *Dose-incidence curves for tumor control and normal tissue injury, in relation to the response of clonogenic cells*, *Radiother Oncol* **1** (1983), 143–157.
- [61] F.K. Mostofi, I. Sesterhenn, and L.H. Sobin, *International histological classification of tumours, No.22. Histological typing of prostate tumors*, WHO (1980), 7–26.
- [62] S.A. Müller, K. Holzapfel, C. Seidl, U. Treiber, B.J. Krause, and R. Senekowitsch-Schmidtke, *Characterization of choline uptake in prostate cancer cells following bicalutamide and docetaxel treatment*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **36** (2009), 1434–1442.
- [63] National Institutes of Health Consensus Development Panel, *Consensus statement: the Management of Clinically Localized Prostate Cancer*, NCI Monogr **7** (1988), 3–6.
- [64] N. Oyama, H. Akino, H. Kanamaru, Y. Suzuki, S. Muramoto, Y. Yonekura, N. Sadato, K. Yamamoto, and K. Okada, *<sup>11</sup>C-acetate PET imaging of prostate cancer*, *J Nucl Med* **43** (2002), 181–186.
- [65] J. Palisaar, T. Eggert, M. Graefen, A. Haese, and H. Huland, *Ultraschallgesteuerte transrektale Prostatastanziopsien. Indikation, Technik, Ergebnisse und Komplikationen*, *Urologe* **42** (2003), 1188–1195.
- [66] M. Picchio, C. Crivellaro, Giovacchini, L. Gianolli, and C. Messa, *PET-CT for treatment planning in prostate cancer*, *Q J Nucl Med Mol Imaging* **53** (2009), 245–268.
- [67] M. Picchio, C. Landoni, L. Gianolli, L. Gianolli, S. Sironi, M. Brioschi, M. Matarrese, D.V. Matei, F. De Cobelli, A. Del Maschio, F. Rocco, P. Rigatti, and F. Fazio, *Value of [<sup>11</sup>C]Choline-positron emission tomography for restaging prostate cancer: a comparison with [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography*, *J Urol* **169** (2003), 1337–1340.
- [68] M. Picchio, C. Landoni, C. Messa, L. Gianolli, M. Matarrese, F. De Cobelli, A.D. Maschio, and F. Fazio, *Positive [<sup>11</sup>C]Choline and Negative [<sup>18</sup>F]FDG with Positron Emission Tomography in Recurrence of Prostate Cancer*, *Am J Roentgenol* **179** (2002), 482–484.
- [69] M. Pilepich, J.M. Krall, W.T. Sause, R.J. Johnson, H.H. Russ, G.E. Hanks, C.A. Perez, M. Zininger, and K.L. Martz, *Prognostic factors in carcinoma of the prostate—analysis of RTOG Study 75-06*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **13** (1987), 339–349.

- [70] A. Pollack, G. Zagars, G. Starkschall, J.A. Antolak, J.J. Lee, E. Huang, A.C. von Eschenbach, D.A. Kuban, and I. Rosen, *Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase iii randomized trial*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **53** (2002), 1097–1105.
- [71] E. Pretorius, *Introduction to Imaging Modalities. In: Radiology Secrets, Pretorius, E. and Solomon, J. (Ed.)*, 2nd ed., ch. 1, pp. 9–32, Mosby/Elsevier, Philadelphia, (2006).
- [72] R.S. Purohit, K. Shinohara, M.V. Meng, and P.R. Carroll, *Imaging clinically localized prostate cancer*, *Urol Clin North Am* **30** (2003), 279–293.
- [73] A. Ramírez de Molina, A. Rodríguez-González, R. Gutiérrez, L. Martínez-Piñeiro, J. Sánchez, F. Bonilla, R. Rosell, and J. Lacal, *Overexpression of choline kinase is a frequent feature in human tumor-derived cell lines and in lung, prostate, and colorectal human cancers*, *Biochem Biophys Res Commun* **296** (2002), 580–583.
- [74] S. Reske, N.M. Blumstein, and G. Glatting, *Weiterentwicklung der PET und des PET/CT beim Prostatakarzinom*, *Urologe* **45** (2006), 707–714.
- [75] S.N. Reske, N.M. Blumstein, B. Neumaier, H.W. Gottfried, F. Finsterbusch, D. Kocot, P. Müller, G. Glatting, and S. Perner, *Imaging prostate cancer with  $^{11}\text{C}$ -Choline PET/CT*, *J Nucl Med* **47** (2006), 1249–1254.
- [76] L. Rinnab, N.M. Blumstein, F.M. Mottaghy, R.E. Hautmann, R. Küfer, K. Hohl, and S.N. Reske,  *$^{11}\text{C}$ -Choline positron-emission tomography/computed tomography and transrectal ultrasonography for staging localized prostate cancer*, *Br J Urol* **99** (2007), 1421–1426.
- [77] V. Rohde, A. Katalinic, J. Wasem, and P. Aidelsburger, *Prostataerkrankungen*, Robert Koch Institut, (2007), Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 36.
- [78] S. Roivainen, A. Forsback, T. Grönroos, P. Lehtikainen, M. Kähkönen, E. Sutinen, and H. Minn, *Blood metabolism of [methyl- $^{11}\text{C}$ ]-Choline; implications for in vivo imaging with positron emission tomography*, *Eur J Nucl Med* **27** (2000), 25–32.
- [79] J. Scheidler, H. Hricak, D.B. Vigneron, K.K. Yu, D.L. Sokolov, L.R. Huang, C.J. Zaloudek, S.J. Nelson, P.R. Carroll, and J. Kurhanewicz, *Prostate Cancer: Localization with three-dimensional Proton MR spectroscopic imaging—clinicopathologic study*, *Radiology* **213** (1999), 473–480.
- [80] B. Scher, M. Seitz, W. Albinger, R. Tiling, M. Scherr, H.C. Becker, M. Souvatzoglou, F.J. Gildehaus, Wester H.J., and S. Dresel, *Value of  $^{11}\text{C}$ -choline PET and PET/CT in patients with suspected prostate cancer*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **34** (2007), 45–53.
- [81] H.I. Scher, J.T. Isaacs, M.J. Zelefsky, and P.T. Scardino, *Prostate cancer. In: Clinical Oncology, Abeloff, M., Armitage, J., Lichter, A. and Niederhuber, J. (Ed.)*, 2nd ed., ch. 68, pp. 1823–1884, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000.
- [82] D.T. Schmid, H. John, R. Zweifel, T. Cservenyak, G. Westera, G.W. Goeres, G.K. von Schulthess, and T.F. Hany, *Fluorocholine PET/CT in Patients with Prostate Cancer: Initial Experience*, *Radiology* **235** (2005), 623–628.
- [83] O. Schober and W. Heindel, *PET-CT, Referenzreihe Radiologie*, p. 36, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2007.
- [84] M. Schwaiger, *Nuklearmedizin*, 1st ed., Thieme-Verlag, 2007.

- [85] J. Sedelaar, P.L. Vijverberg, T.M. De Reijke, J.J. de la Rosette, P.J. Kil, J.G. Braeckman, and A.J. Hendrikx, *Transrectal Ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: state of the art and perspectives*, *Eur Urol* **40** (2001), 275–284.
- [86] W.U. Shipley, G.R. Jr. Prout, N.M. Coachman, P.L. McManus, E.A. Healey, A.F. Althausen, N.M. Heney, E.C. Parkhurst, H.H. 2nd. Young, and J.W. Shipley, *Radiation therapy for localized prostate carcinoma: Experience at the Massachusetts General Hospital (1973-1981)*, *NCI Monogr* **7** (1988), 67–73.
- [87] M. Soret, S.L. Bacharach, and I. Buvar, *Partial-Volume Effect in PET Tumor Imaging*, *J Nucl Med* **48** (2007), 932–945.
- [88] M. Souvatzoglou, S. Schwarzenboeck, G. Weirich, T. Maurer, T. Schuster, K. Herrmann, H. Kübler, U. Treiber, H.J. Wester, J. Gschend, M. Schwaiger, and B.J. Krause, *Die Sensitivität der Cholin-C-11 PET/CT bezüglich der Primärdetektion des Prostatakarzinoms in der Prostata ist abhängig von der Tumorkonfiguration*, *Nuklearmedizin* **48** (2009), A15 Abstrakt.
- [89] E. Sutinen, M. Nurmi, A. Roivainen, M. Varpula, T. Tolvanen, P. Lehtikainen, and H. Minn, *Kinetics of [<sup>11</sup>C]Choline uptake in prostate cancer: a PET study*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **31** (2004), 317–324.
- [90] J. Swinnen, T. Roskams, S. Joniau, H. Van Poppel, R. Oyen, L. Baert, W. Heyns, and G. Verhoeven, *Overexpression of fatty acid synthase is an early and common event in the development of prostate cancer*, *Int J Cancer* **98** (2001), 19–22.
- [91] R. Ten Haken, C. Perez-Tamayo, R.J. Tesser, D.L. McShan, B.A. Fraass, and A.S. Lichter, *Boost treatment of the prostate using shaped, fixed fields*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **16** (1989), 193–200.
- [92] C. Thilmann, U. Oelfke, P. Huber, and J. Debus, *Intensitätsmodulierte Strahlenbehandlung - neue Perspektiven für die Tumorthherapie*, *Deutsches Ärzteblatt* **48** (2006), 3268–3273.
- [93] J. Thornbury, D. Ornstein, P. Choyke, C.P. Langlotz, and J.C. Weinreb, *Prostate Cancer: What Is the Future Role for Imaging?*, *Am J Roentgenol* **176** (2001), 17–22.
- [94] R. Uzzo, J. Wei, R. Waldbaum, A.P. Perlmutter, J.C. Byrne, and E.D. Jr. Vaughan, *The influence of prostate size on cancer detection*, *Urology* **46** (1995), 831–836.
- [95] H. Watanabe, *History and applications of transrectal ultrasonography of the prostate*, *Urol Clin North Am* **16** (1989), 617–622.
- [96] A. Wefer, O. Hricak, F. Vigneron, F.V. Coakley, Y. Lu, J. Wefer, U. Mueller-Lisse, P.R. Carroll, and J. Kurhanewicz, *Sextant localization of prostate cancer: comparison of sextant biopsy, magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopic imaging with step section histology*, *Urology* **164** (2000), 400–404.
- [97] K. Weingärtner and H. Riedmiller, *Prostatakarzinom - Radikale Prostatektomie, neoadjuvante und adjuvante Therapiemodalitäten*, *Urologe* **38** (1998), 186–193.
- [98] S. White, H. Hricak, R. Forstner, J. Kurhanewicz, D.B. Vigneron, C.J. Zaloudek, J.M. Weiss, P. Narayan, and P.R. Carroll, *Prostate Cancer: Effect of Postbiopsy Hemorrhage on Interpretation of MR Images*, *Radiology* **195** (1995), 385–390.

- [99] C. Wittekind, F. Bootz, and H.J. Meyer, *TNM. Klassifikation maligner Tumoren*, 6th ed., Springer, Berlin, (2005).
- [100] T. Yamaguchi, J. Lee, H. Uemura, T. Sasaki, N. Takahashi, T. Oka, K. Shizukuihi, H. Endou, Y. Kubota, and T. Inoue, *Prostate cancer: a comparative study of  $^{11}\text{C}$ -Choline PET and MR imaging combined with proton MR spectroscopy*, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **32** (2005), 742–748.
- [101] S. Yoshida, K. Nakegomi, S. Goto, M. Futatsubashi, and T. Torizuka,  $^{11}\text{C}$ -Choline Positron Emission Tomography in Prostate Cancer: Primary Staging and Recurrent Site Staging, *Urol Int* **74** (2005), 214–220.
- [102] M. Yoshimoto, A. Waki, Y. Yonekusa, N. Sadato, T. Murata, N. Omata, N. Takahashi, M.J. Welch, and Y. Fujibayashi, *Characterization of acetate metabolism in tumor cells in relation to cell proliferation: acetate metabolism in tumor cells*, *Nucl Med Biol* **28** (2001), 117–122.
- [103] M. Zelefsky, S.A. Leibel, P.B. Gaudin, G.J. Kutcher, N.E. Fleshner, E.S. Venkatramen, V.E. Reuter, W.R. Fair, C.C. Ling, and Z. Fuks, *Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **41** (1998), 491–500.
- [104] M. Zelefsky, R. Valicenti, K. Goodman, and C.A. Perez, *Male genitourinary tumors, Prostate cancer. In: Principles and Practices of Radiation Oncology*, Perez, C. and Halperin, E. and Brady, L. Schmidt-Ullrich, R. (Ed.), 4th ed., ch. 58, pp. 1692–1762, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, (2004).

# Danksagung

Mein größter Dank gilt zu allererst Prof. Dr. Bernd Joachim Krause von der nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik für seine kontinuierliche Unterstützung, die stete Diskussionsbereitschaft und die gute Zusammenarbeit während der Studienphase. Ohne seine Hilfe hätte diese Dissertation nicht angefertigt werden können.

Darüber hinaus möchte ich mich herzlich bei Frau Univ. Prof. Dr. med. Anca-Ligia Grosu, ehemals Oberärztin an der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der TU München, jetzt Lehrstuhlinhaberin an der Klinik für Strahlenheilkunde der Universität Freiburg, für die Überlassung des Themas und für die ausgezeichnete Betreuung im ersten Abschnitt der Arbeit bedanken.

Des Weiteren gilt mein Dank Herrn Priv.-Doz. Hans Geinitz, Oberarzt der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie der TU München, der mir insbesondere in strahlentherapeutischen Fragestellungen immer hilfreich zur Seite stand.

Frau Dipl.-Phys. Dr. Vesna Jacob danke ich für die kompetente und umfassende Unterstützung in der Arbeit mit der Fusionssoftware.

Zudem danke ich Herrn Priv.-Doz. Dr. Gregor Weirich vom Institut für Pathologie und Pathologische Anatomie für die Bereitstellung der histologischen Daten und die große Mithilfe bei der Erstellung der in-vitro-CTs.

Große Dankbarkeit möchte ich vor allem auch meiner Familie aussprechen, meinen Eltern Helga und Wolfgang-Peter Wendl sowie meinem Bruder Manuel, auf deren Unterstützung ich während meines gesamten Studiums und auch während der Entstehung dieser Dissertation stets bauen konnte.

Von ganzem Herzen danke ich auch meinem Freund Johannes Eiglsperger, ohne dessen Geduld, unermüdliche Aufmunterungen und Hilfe, auch bei technischen und statistischen Problemen, diese Doktorarbeit nicht vollendet hätte werden können.

Zum Dank verpflichtet bin ich nicht zuletzt allen Mitarbeitern der nuklearmedizinischen Klinik und Poliklinik sowie der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie, die an der Durchführung und der Untersuchungen der Studie beteiligt waren.