Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Nuklearmedizin
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Sven Norbert Reske

^{11}C-Cholin-PET/CT zur Prädiktion des Outcomes nach lokaler Strahlentherapie des biochemischen Rezidivs des Prostatakarzinoms

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

vorgelegt von
Susanne Moritz
aus Schönaich bei Stuttgart
2011

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Sven Norbert Reske

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Rainer Küfer

Tag der Promotion: 15.06.2012

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG 1

1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms 1

1.2 Staging 1

1.3 Definition und Zeitverlauf des biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie 2

1.4 Lokalrezidiv oder systemische Progression bei biochemischem Rezidiv 3

1.5 Diagnostik bei PSA-Progress nach RPX 3

1.6 ^{11}C-Cholin-PET/CT (CPC) 4
1.6.1 Biochemisches Wirkungsprinzip von Cholin 4
1.6.2 ^{11}C-Cholin-PET/CT (CPC) in der Rezidivdiagnostik 5

1.7 Therapie des PSA-Progresses 6
1.7.1 Wait-and-see-Strategie 6
1.7.2 Perkutane Salvage-Strahlentherapie (SRT) 7
1.7.3 Antihormonelle Therapie 7

1.8 Zielsetzung 8

2 MATERIAL UND METHODEN 9

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien 9
2.1.1 Einschlusskriterien 9
2.1.2 Ausschlusskriterien 10

2.2 Erfasste Variablen 10
2.2.1 Allgemeine Patientenangaben 10
2.2.2 Tumorbezogene Daten 10
2.2.3 Daten zur PET/CT-Untersuchung (CPC) 10
2.2.4 Daten zur Salvage-Strahlentherapie (SRT) 10
2.2.5 PSA-Verlauf nach Salvage-Strahlentherapie (SRT) 11

2.3 ^{11}C-Cholin-PET/CT-Untersuchung (CPC) 11
2.3.1 ^{11}C-Cholin-PET/CT 11
2.3.2 Befundkriterien 11

2.4 Perkutane Salvage-Strahlentherapie (SRT) 12
2.4.1 Technik und Bestrahlungsplanung 12
2.4.2 Zielvolumen 13

2.5 Statistische Auswertung 13

3 ERGEBNISSE 15

3.1 Übersicht 15

3.2 Daten aller Patienten 15
3.2.1 Alter 15
3.2.2 Gleason-Score des Primärtumors 15
3.2.3 Einteilung des pathohistologischen Tumor-Stadiums (pT) des Primärtumors 15
3.2.4 PSA-Werte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, post-RPX und vor SRT 16

3.3 ^{11}C-Cholin-PET/CT (CPC) -Befund 18

3.4 Salvage-Radiotherapie (SRT) 23
3.4.1 Dosisapplikation auf die ehemalige Prostataloge 23

3.5 PSA-Verlauf nach Salvage-Strahlentherapie (SRT) 24
3.5.1 Gruppe 1 (n = 11): Patienten mit Komplettremission nach SRT 26
3.5.2 Gruppe 2 (n = 16): Patienten mit PSA-Progress (> 0,2 ng/ml) nach SRT 26

3.6 Gegenüberstellung von Gruppe 1 und Gruppe 2 28
3.6.1 Patientendaten Gruppe 1 (n = 11): Patienten mit Komplettremission nach SRT 31
3.6.2 Patientendaten Gruppe 2 (n = 16): Patienten mit PSA-Progress nach SRT 32
3.6.3 ^{11}C-Cholin-PET/CT-Befunde von Gruppe 1 und 2 33

4 DISKUSSION 35

5 ZUSAMMENFASSUNG 45

6 LITERATURVERZEICHNIS 47

ANHANG 55

DANKSAGUNG 60

LEBENSLAUF 61

Abkürzungsverzeichnis

^{11}C	Radioaktiv markierter Kohlenstoff
^{18}F	Radioaktiv markiertes Fluorid
99mTc	99mTechnetium
A.	Arterie
anti-^{18}F-FACBC	anti-1-amino-3-^{18}F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid
CPC	^{11}C-Cholin-PET/CT
CT	Computertomographie
cT	Klinisches Stadium
DRE	Digitale Rektale Untersuchung
EAU	Europäische Gesellschaft für Urologie
ED	Erstdiagnose
G	Grading
GD	Gesamtdosis
Gy	Gray
Histo	Histologische Sicherung
HT	Hormonentzug/Hormontherapie
ICRU	International Comission on Radiation Units and Measurements
IMRT	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie
LK	Lymphknoten
LR	Lokalrezidiv
Mbq	Megabequerel
Mon	Monate
MRT	Magnetresonanztomographie
ND	Nebendiagnose
OP	Operation
PCA	Prostatakarzinom
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
ProstaScint	Immunszintigraphie mit ^{111}Indium-Cabpromad-Pendetid
PSA	Prostataspezifisches Antigen
pT	Pathohistologisches Tumorstadium
R	Resektionsrand
ROI	Region of interest
RPX	Radikale Prostatektomie
SM	Skelettmetastase
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
SRT	Salvage-Strahlentherapie
SUV	Standardized uptake value
TNM	Tumor/Nodus/Metastase
TRUS	Transrektaler Ultraschall
UICC	International Union Against Cancer
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Das Adenokarzinom der Prostata ist inzwischen in Europa und den USA neben bestimmten Hauttumoren der häufigste maligne Tumor [21]. In den USA wurden im Jahr 2004 über 230110 neue Prostatakarzinome diagnostiziert [60]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwa 69 Jahren [67]. In Deutschland ist das Prostatakarzinom (PCA) mit 25,4% die häufigste Krebserkrankung des Mannes. Pro Jahr sterben 12.000 Patienten an den Folgen eines PCAs. Bis zum Jahr 2050 wird der Anteil der über 60-Jährigen auf das Doppelte (ca. 28 Millionen Männer) anwachsen und somit ist eine Zunahme der Prostatakarzinome in gleichem Umfang zu erwarten [21]. Die Inzidenz des PCA steigt in Deutschland kontinuierlich an, die Mortalitätsrate zeigt allerdings nur einen geringen Anstieg. Dies ist auf die sensitiveren Möglichkeiten in der konventionellen, urologischen und labortechnischen Diagnostik zurückzuführen [63].

In den letzten Jahrzehnten hat sich die Technik der urologisch operativen Intervention erheblich verbessert, so dass beim organbegrenzten PCA tumorspezifische 10-Jahres-Überlebensraten von bis zu 90 % in ausgewählten Studien erreicht wurden [16].

Trotzdem bleibt nach erfolgter Primärtherapie ein signifikantes Risiko ein Rezidiv zu erleiden. Bei Patienten mit PCA kommt es innerhalb von 10 Jahren nach radikaler Prostatektomie (RPX) in 20-50% [23, 30] und nach primärer Strahlentherpaie in 30-40% zu einem Rezidiv [10, 64]. Einer Second-line-Behandlung werden sich 16-35% der Patienten nach RPX innerhalb 5 Jahren unterziehen müssen [4, 62].

1.2 Staging

Um national und international Patienten einheitlich therapieren zu können, wurde ein allgemein gültiges Klassifikationssystem eingeführt und zuletzt 2009 modifiziert.

Die Stadieneinteilung des PCA erfolgt mit Hilfe der T(umor)N(odus)M(etastasen)- Klassifikation (UICC 2002) [74] (Anhang 1).

Das lokal begrenzte PCA umfasst die Stadien T1-2N0M0. Die Stadien T3-4N0M0 werden als lokal fortgeschrittene Prostata-Karzinome zusammengefasst. Als fortgeschrittenes bzw. metastasierendes PCA werden die Stadien N1-3 und/oder M1 bezeichnet.

Für das Grading des PCAs hat sich weltweit das Gleason-Grading (Gleason-Score) entsprechend der Konsensuskonferenz der WHO von 2002 durchgesetzt, das inzwischen nach

einer überarbeiteten Version angewandt wird [18] (Anhang 2).
Bezüglich der Entwicklung eines Rezidivs wird das lokal begrenzte PCA in Risikogruppen eingeteilt [15]:

• Niedriges Risiko: PSA (Prostataspezifisches Antigen) 10 ng/mL und Gleason-Score 6 und klinische Tumor-Kategorie (cT-Kategorie) 1c oder 2a
• Intermediäres Risiko: PSA > 10ng/ml bis 20 ng/mL oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie 2b
• Hohes Risiko: PSA > 20 ng/mL oder Gleason-Score 8 oder cT-Kategorie 2c [15, 80], (möglicherweise ist hier die Hinzunahme der Tumorkategorie cT3 sinnvoll)

Die Parameter PSA, Gleason-Score und cT-Kategorie sind die Basis von Nomogrammen. Zur Einschätzung der 5-Jahres-Rate für das progressionsfreie Überleben nach radikaler Prostatektomie kann das Nomogramm von der Arbeitsgruppe Kattan et al. herangezogen werden [41]. Mit Hilfe der Partin-Tabellen kann das Risiko einer Samenblaseninfiltration, einer Lymphknotenmetastasierung sowie das Risiko für ein extraprostatisches Wachstum abgeschätzt werden [53]. Mit Hilfe der Roach-Formel (Risiko des Lymphknotenbefalls in Prozent = 2/3 PSA + (Gleason-6) * 10) kann das Lymphknotenrisiko abgeschätzt werden [66]. Liegt das Risiko über 15% kann eine Bestrahlung der Beckenlymphknoten zu einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens führen [66].

1.3 Definition und Zeitverlauf des biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie

Die Diagnose eines Rezidivs erfolgt primär biochemisch durch den Nachweis eines PSA-Anstiegs. Das PSA sollte nach RPX innerhalb von 6 Wochen unter die Nachweisgrenze fallen [76]. Die Definition eines Rezidivs über einen einzelnen PSA-Wert ist schwer möglich, da auch benignes Drüsengewebe verbleiben kann und Messungs-Ungenauigkeiten im Niedrig-PSA-Bereich auftreten können. Ein PSA-Anstieg nach RPX kann entweder durch ein Lokalrezidiv (LR) oder durch Metastasen bedingt sein [17]. Dabei geht der PSA-Anstieg einer klinischen Progression um Jahre voraus und nur ein Teil der Patienten kommt nach RPX in eine klinische Progression [49]. Laut der S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms (2009) und nach Empfehlung der aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Urologie (EAU) wurde als geeignete Definition des re-

levanten PSA-Rezidivs nach RPX ein in mindestens 2 Messungen bestätigter PSA-Wert > 0,2 ng/ml (gemessen im Abstand von mindestens 2 Wochen) festgelegt [1, 22, 17, 34, 58, 78].
Die Entwicklung des biochemischen Rezidivs zur klinisch manifesten Erkrankung folgt voraussehbaren Gesetzmäßigkeiten, wie Pound et al. [58] zeigen konnte:
In einem Kollektiv von 315 Patienten aus einem Gesamtkollektiv von 1997 Patienten radikal prostatektomierter Männer lag die mediane Zeit des Auftretens des Rezidivs bei 2,3 Jahren. Die Zeit bis zur Entwicklung klinisch manifester Metastasen betrug 8 Jahre nach Auftreten des biochemischen Rezidivs. Die Zeit bis zum karzinomverursachten Tod nach Beginn einer metastasierenden Erkrankung betrug 5 Jahre [58].
Ein Gleason-Score > 8, ein Zeitintervall < 2 Jahre zwischen RPX und Auftreten des Rezidivs und eine PSA-Verdopplungszeit von < 10 Monaten waren wesentliche Risikofaktoren für die Entwicklung einer metastasierenden Erkrankung. Bei Nachsorgezeiten von 10-15 Jahren zeigen nur ca. 20-40% der Patienten ein Fortschreiten zur klinischen Progression [73].

1.4 Lokalrezidiv oder systemische Progression bei biochemischem Rezidiv

Bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach primärer kurativ intendierter Therapie und lokaler Therapieoption soll eine Differenzierung zwischen lokalem und systemischem Rezidiv angestrebt werden. In ca. 50% der Fälle liegt ein LR vor und in 50% eine metastasierende Erkrankung mit oder ohne Lokalrezidiv [4].
Zur Differenzierung eines Lokalrezidivs von einer systemischen Progression werden folgende Faktoren herangezogen: Eine biochemische Progression > 3 Jahre nach RPX, eine langsame PSA-Verdopplungszeit (11 Monaten), ein Gleason-Score 6 sowie ein Stadium pT3apN0, pTxR1 korrelieren mit einem lokalen Rezidiv [34].
Auf eine systemische Progression weist ein biochemisches Rezidiv innerhalb der ersten zwei Jahre nach RPX, eine kurze PSA-Verdopplungszeit (4-6 Monate), ein Gleason-Score > 7 sowie ein Tumorstadium pT3b, pTXN1 hin [17, 34, 58, 69].

1.5 Diagnostik bei PSA-Progress nach RPX

Bei asymptomatischen Patienten nach kurativ intendierter Therapie soll die Bestimmung des Serum-PSA zur Nachsorge kombiniert mit einer digital rektalen Untersuchung (DRE) eingesetzt werden. Diese soll nach 3, 6 und 12 Monaten nach RPX durchgeführt werden. Bis drei Jahre nach RPX sollten Kontrollen halbjährlich, dann jährlich erfolgen [34].

In der Abklärung eines möglichen Lokalrezidivs ist die DRE aufgrund der unmöglichen Differenzierung zwischen benignem Narbengewebe und dem Tumorrezidiv im Anastomosenbereich nur von begrenztem Wert [49]. Für transrektalen Ultraschall (TRUS) gesteuerte Biopsien wird eine Sensitivität von 25-54% angegeben [4] und stellt daher eine ungenaue Methode zum Nachweis eine Lokalrezidivs dar. Eine bioptische Sicherung eines biochemischen Rezidivs nach RPX wird daher nach der neuen S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms nicht empfohlen [17, 51]. Das gilt insbesondere für den niedrigen PSA-Bereich (< 1 ng/ml), in dem z.B. die Indikation zur Salvage-Strahlentherapie (SRT) gestellt werden kann [17].

Für die kontrastmittelverstärkte Computertomographie (CT) wurde erst im fortgeschrittenen Stadium des Lokalrezidivs bei einer PSA-Anstiegsgeschwindikeit von > 20 ng/ml pro Jahr eine befriedigende Sensitivität gefunden [4]. Beim frühen LR und beginnender Lymphknoten (LK)-filialisierung hat die CT nur eine geringe Sensitivität. Nur 5-20% aller Patienten mit Metastasen wiesen messbare Läsionen auf [49]. Die Ergebnisse der CT beim LK-Staging, das allein auf dem Durchmesser der LK (> 1,5 cm metastasensuspekt) beruht, sind unbedeutend. Die Detektionsrate von LK-Metastasen ist mit einer Sensitivität von 42% und einer Spezifität von 82% unbefriedigend [35].

Ermutigende Resultate wurden für die Magnetresonanztomographie (MRT) mit endorektaler Spule, für die Kernspinspektroskopie sowie in besonderem Maße für die dynamic contrast-enhanced MRT erzielt [11, 12, 57, 71]. Da die MRT bei niedrigen PSA-Werten (< 0,5 ng/ml) nicht sensitiv genug und zu ungenau ist, wird sie nicht routinemäßig empfohlen [34]. Bei der Suche nach LK-Metastasen stellt die MRT aufgrund der niedrigen Sensitivität und Spezifität einen geringen diagnostischen Wert dar. Die intratumorale Gabe von supraparamagnetischen Eisenoxyden in Kombination mit der MRT könnte hilfreich sein die Sensitivität zu verbessern [33].

1.6 ^{11}C-Cholin-PET/CT (CPC)

1.6.1 Biochemisches Wirkungsprinzip von Cholin

Cholin ist eine quartäre Ammoniumverbindung, die als Substrat für die Membransynthese in allen menschlichen Zellen benötigt wird. Cholin wird durch die zytosolische Cholinkinase phosphoryliert und zu Phosphatidylcholin verestert. Phosphatidylcholin ist ein essentieller Bestandteil von Zellmembranen [68]. Aus MRT-Untersuchungen ist bekannt, dass Cholinkonzentrationen im PCA sowie in einigen anderen Karzinomen gesteigert sind [44].

Malignes Gewebe weist eine starke Proliferation auf und hat somit einen erhöhten Bedarf an Zellmembranen, weshalb sich Cholin dort vermehrt anreichert. Cholin wird größtenteils zu Betain in Leber und Niere abgebaut. Eine verstärkte Anreicherung findet sich in Leber, Niere und Blase, Pankreas und im Darm, sowie in Geweben, die aufgrund von entzündlichen Veränderungen eine erhöhte Zellwandsyntheserate aufweisen [32, 59].

1.6.2 ^{11}C-Cholin-PET/CT (CPC) in der Rezidivdiagnostik

^{11}C-/^{18}F-Cholin-PET/CT oder ^{11}C-Acetat werden in ca. 60-70% der Lokalrezidive intensiv gespeichert und können somit in der Lokalisationsdiagnostik des rezidivierenden PCAs mit biochemischem Rezidiv eingesetzt werden [61]. In mehreren Studien wurden Detektionssensitivitäten zur Lokalisation des Lokalrezidivs zwischen 38 und 98% gefunden [57, 60]. Mit steigenden PSA-Werten nimmt die CPC-Detektionsrate zu [45, 56, 62, 64, 69] und korreliert wahrscheinlich mit der PSA-Serumkonzentration [61]. Die PSA-Verdopplungszeit zum Zeitpunkt der CPC stellt einen sensitiven Vorhersagewert für positive PET/CT-Befunde dar [6, 26, 57]. Einige Autoren empfehlen bei einer PSA-Verdopplungszeit < 3 Monate auch bei niedrigen PSA-Werten eine CPC durchzuführen [57]. Patienten mit einem initialen pN1- oder pT3b/pT4-Stadium haben ein erhöhtes Risiko für einen positiven CPC-Befund [25]. Ein Nomogramm wurde publiziert, das die Wahrscheinlichkeit für einen positiven CPC-Befund vorhersagt: Die Parameter Alter, PSA, PSA-Verdopplungszeit, Gleason-Score, Zeit bis zum PSA-Progress und das pathologische Stadium sagen mit einer Wahrscheinlichkeit von 81% den PET/CT-Befund vorher [25]. Zum jetzigen Zeitpunkt wird die CPC zur Detektion eines Lokalrezidivs oder zur Definition des Zielvolumens einer SRT in den aktuellen Leitlinien für das Prostatakarzinom der EAU (2010) insbesondere bei PSA-Werten < 1 ng/ml nicht routinemäßig empfohlen [34]. Zur Differenzierung zwischen einem Lokalrezidiv und einer systemischen Progression ist sie aber in Hinblick für die weitere Therapieplanung sehr hilfreich.

Die Fusionsbildgebung mit CPC und MRT erlaubt eine Lokalisation des LRs mit höherer Empfindlichkeit als mit DRE/TRUS bereits bei PSA-Werten < 0,5-1 ng/ml [60]. Hierbei ist die Kombination von CPC mit MRT-basierten Perfusionsuntersuchungen besonders vielversprechend und hat ein hohes Potenzial zur Lokalisation des klinisch okkulten biochemischen Rezidivs in einem relativ frühen Stadium.

Das nodale, lokoregionäre Rezidiv kann sehr intensiv ^{11}C-Cholin speichern und mittels der PET/CT häufig detektiert werden [60, 65, 69]. Mit dem PET Tracer anti-1-amino-3-^{18}F-

fluorocyclobutane-1-carboxylic acid (anti-^{18}F-FACBC) konnte ein intensiver uptake in Lymphknotenmetastasen erzielt werden und zeigte im Vergleich zur Immunszintigraphie mit ^{111}Indium-Cabpromad-Pendetid (ProstaScint) SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) eine bessere Detektionsrate [42].

Bezüglich der Detektion von Knochenmetastasen hat sich die Ganzkörperuntersuchung mittels MRT gegenüber der CT und Knochenszintigraphie als überlegen erwiesen [36]. Sie wird allerdings aufgrund des zeitlichen Aufwands und der schlechteren Verfügbarkeit bisher nicht routinemäßig durchgeführt. Die Ganzkörperskelettszintigraphie ist beim Vorliegen einer entsprechenden Klinik oder Risikokonstellation (PSA-Anstiegsgeschwindigkeit > 0,5 ng/ml/Monat) indiziert. In einer Studie von Gomez et al. betrug der niedrigste PSA-Wert mit Nachweis von Knochenmetastasen unter Androgendeprivation 7,0 ng/ml [29].

Bei asymptomatischen Patienten mit biochemischem Rezidiv sollte nach Empfehlung der S3 Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms (2009) bei einem PSA-Wert < 10 ng/ml keine Knochenszintigraphie durchgeführt werden [17, 29]. Die Skelettszintigraphie mit 99mTc-markierten Phosphonaten stellt seit Jahren die Standardmethode zur Abklärung einer Skelettmetastasierung des PCAs dar. Even Sapir et al konnten in einer prospektiven Studie an 44 Patienten mit einem hohen Risiko einer Skelettmetastasierung beim Initialstaging eine sichere Abklärung des Skelettbefalls durch ^{18}F-Natriumfluorid-PET/CT erzielen. Die ^{18}F-Natriumfluorid-PET/CT erwies sich gegenüber der Szintigraphie und der SPECT-Technik deutlich überlegen [20]. Ebenso lassen sich mittels ^{11}C-Cholin PET/CT nach Primärtherapie Skelettmetastasen nachweisen [57, 84]. Dies ist somit für die weitere Therapieplanung von Nutzen.

1.7 Therapie des PSA-Progresses

1.7.1 Wait-and-see-Strategie

Der natürliche Verlauf bei PSA-Rezidiv nach RPX kann ohne jede Therapieintervention sehr langfristig sein und in vielen Fällen werden Patienten mit PSA-Progression keine klinisch relevanten Symptome entwickeln. Die von Pound publizierte Serie [58] zeigte an einem Kollektiv von Patienten mit PSA-Rezidiv, die nicht behandelt wurden, für folgende Patienten signifikant weniger Fernmetastasen: PSA-Verdopplungszeit nach RPX > 10 Monate, Auftreten des PSA-Rezidivs > zwei Jahre nach RPX, primärer Gleason-Score < 8. Als mögliche Kandidaten für ein abwartendes Verhalten können ältere Patienten mit primär günstigem Risikoprofil und den oben genannten Parametern angesehen werden [17].

1.7.2 Perkutane Salvage-Strahlentherapie (SRT)

Die SRT ist die einzige kurativ intendierte Therapieoption beim PSA-Progress nach RPX. Je nach Risikokonstellation erreichen zwischen 30% und 70% der Patienten durch eine SRT (mit mindestens 66 Gy) eine biochemische Progressionsfreiheit nach 3-4 Jahren [77].
Die SRT sollte als Therapieoption nach RPX bei PSA-Anstieg aus dem Nullbereich in der Kategorie pN0/Nx angeboten werden. Bei initial nodalnegativem PCA ist eine Bestrahlung der Lymphabflusswege nicht indiziert. Als Dosis für die perkutane SRT werden mindestens 66 Gy empfohlen [5, 85]. Die Rate an späten Nebenwirkungen > Grad 2 bei der SRT ist bei Verwendung moderner Bestrahlungstechniken gering [40].
Es wird empfohlen, die Therapie bereits bei einem PSA-Wert < 0,5 ng/ml zu beginnen [77, 85]. Folgende Faktoren geben einen Hinweis für ein lokal begrenztes Rezidiv und sind mit einem Therapieansprechen der PSA-Progression bei SRT assoziiert:
PSA-Wert vor SRT < 1 ng/ml, PSA-Anstiegsgeschwindigkeit vor SRT < 2 ng/ml pro Jahr, PSA-Verdopplungszeit nach Primärtherapie > 12 Monate, Intervall bis zum PSA-Rezidiv > 2-3 Jahren, Gleason-Score < 8, keine Samenblasen- oder Lymphknotenbeteiligung, R1-Resektion [17, 24, 39, 47] .
Die Behandlung des persistierenden PSA-Werts (oberhalb des definierten Nullbereichs) nach RPX kann nach den oben genannten Prinzipien der Behandlung des PSA-Rezidivs erfolgen. Der persistierende PSA-Wert kann durch die Belassung benigner Prostatazellen z.B. im Bereich des Apex im Rahmen der primären RPX oder durch Tumorpersistenz bedingt sein [8, 17, 77, 85].

1.7.3 Antihormonelle Therapie

Bei Hinweis auf eine systemische Progression ist eine frühe antihormonelle Therapie indiziert um die Häufigkeit klinischer Metastasen zu reduzieren [48].

1.8 Zielsetzung

Die einzige kurative Therapie bei einem biochemischen Rezidiv stellt die Salvage-Strahlentherapie (SRT) dar. Diese ist nur dann sinnvoll und geht mit optimalen Ergebnissen einher, wenn eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Lokalrezidivs besteht. Umso wichtiger ist die Differenzierung zwischen lokalem und systemischem Rezidiv für die Entscheidung zur Durchführung einer Salvage-Strahlentherapie (SRT). Die Effizienz von ^{11}C-Cholin-PET/CT (CPC) in der Rezidivdiagnostik des PCA wurde in mehreren Studien untersucht und ist gut belegt. Viele Studien beschreiben das Outcome der Patienten nach SRT bei biochemischer Progression des PCA nach RPX.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei 27 Patienten mit PSA-Progress nach radikaler Prostatektomie eine CPC veranlasst. Alle Patienten erhielten nach CPC eine Salvage-Strahlentherapie und wurden über einen Zeitraum von 75,5 Monaten (Median) regelmäßig telefonisch kontaktiert, um den aktuellen PSA-Wert sowie den Krankheitsverlauf zu ermitteln.

Bisher wurde die Beziehung zwischen den Befunden der CPC zum Outcome nach SRT des Lokalrezidivs des PCA nicht untersucht. Es sollte deshalb in einer Pilotstudie die Aussagekraft der CPC bei PSA-Progress für die Response einer Strahlentherapie prospektiv untersucht werden.

2 Material und Methoden

In dieser prospektiven Pilotstudie wurden 27 Patienten mit biochemischem Rezidiv (PSA-Anstieg > 0,2 ng/ml) eines Prostatakarzinoms (PCA) nach radikaler Prostatektomie oder mit persistierendem PSA-Wert nach RPX mit einer Salvage-Strahlentherapie (SRT) behandelt.
Bei allen Patienten wurde vor SRT eine ^{11}C-Cholin-PET/CT-Untersuchung (CPC) durchgeführt.
Die CPC wurde mit einem PET/CT-Scanner (GE Discovery LS) in Standardtechnik durchgeführt. Als Radiotracer wurde ^{11}C-Cholin verwendet. Die CPC wurde im Zeitraum von November 2002 bis Oktober 2004 durchgeführt. Alle Patienten waren zum Zeitpunkt der CPC hormonnaiv.
Außer der CPC wurde keine andere Bildgebung (CT, MRT, Knochenszintigraphie) vor Durchführung der SRT angewendet. Die SRT wurde bei allen Patienten in der Klinik für Strahlentherapie der Universität Ulm durchgeführt.

Die Patientenbetreuung fand entweder durch die Strahlentherapeuten oder durch die jeweils behandelnden Urologen statt. Alle Patienten wurden in regelmäßigen Abständen, letztmalig im August 2010, telefonisch kontaktiert, um die PSA-Werte und den klinischen Verlauf zu erheben. Das onkologische Outcome wurde mittels dieser Parameter ermittelt. Als SRT-Response wurde ein PSA-Wert 0,5 ng/ml bis zum Studienende nach SRT [14, 50] definiert. Als erneute PSA-Progression wurde die Definition nach Stephenson et al. angewendet. Ein PSA-Anstieg > 0,2 ng/ml nach Erreichen des PSA-Nadirs wurde als Progress gewertet [34, 78]. Patienten mit persistierendem PSA oberhalb des definierten Null-Bereichs nach RPX wurden nach den gleichen Prinzipien der Behandlung eines PSA-Rezidivs therapiert [17]. Die Zeit bis zum biochemischen Rezidiv nach SRT wurde als Intervall zwischen dem Bestrahlungsende und dem PSA-Anstieg (> 0,2 ng/ml) definiert.

2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

2.1.1 Einschlusskriterien

- Histologisch gesichertes Prostatakarzinom
- Uneingeschränktes Altersspektrum

- Karnowsky-Index > 70% [19]
- Patienten nach radikaler Prostatektomie (RPX) als Primärtherapie
- Patienten mit erneutem PSA-Anstieg nach erfolgter Primärtherapie (> 0,2 ng/ml) [13, 34, 78] oder mit persistierendem PSA-Wert nach RPX [17] (PSA-Wert oberhalb des definierten Nullbereichs nach der ersten PSA-Kontrolle)

2.1.2 Ausschlusskriterien

- Fehlende Einverständniserklärung für die CPC
- Fehlende Einverständniserklärung für eine strahlentherapeutische Behandlung
- Patienten mit nicht vollständig durchgeführter Strahlentherapie
- Patienten mit fehlendem Krankheitsverlauf nach der Strahlentherapie

2.2 Erfasste Variablen

2.2.1 Allgemeine Patientenangaben

- Geburtsdatum
- Zeitpunkt der Erstdiagnose (Zeitpunkt der stanzbioptischen Sicherung)
- Patientenalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose
- Patientenalter zum Zeitpunkt des biochemischen Rezidivs
- Zeitpunkt RPX bis zum biochemischen Rezidiv

2.2.2 Tumorbezogene Daten

- TNM-Stadium [74, 87] (Anhang 1)
- Gleason-Score [27] (Anhang 2)
- PSA zum Zeitpunkt der Erstdiagnose/Stanzbiopsie
- PSA nach radikaler Prostatektomie

2.2.3 Daten zur PET/CT-Untersuchung (CPC)

- Datum der CPC
- Art des Radiotracers
- Applikationsmenge des Radiotracers
- Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung
- PSA zum Zeitpunkt der Untersuchung

2.2.4 Daten zur Salvage-Strahlentherapie (SRT)

- Zeitintervall (Beginn und Ende) der SRT

- Zielvolumenkonzept
- Dosiskonzept (Gesamtreferenzdosis der Zielorgane, applizierte Einzeldosis)
- Bestrahlungstechnik
- PSA vor Strahlentherapie

2.2.5 PSA-Verlauf nach Salvage-Strahlentherapie (SRT)

- PSA-Werte nach SRT bis zum Studienende (August 2010)
- PSA-Progress nach SRT: PSA-Anstieg > 0,2 ng/ml nach dem Erreichen des PSA-Nadir [34, 78]
- SRT-Response: PSA-Wert 0,5 ng/ml bis Studienende nach SRT [14, 50]
- Zeitintervall bis zum biochemischen Rezidiv nach SRT (Intervall zwischen Bestrahlungsende und PSA-Anstieg (> 0,2 ng/ml))

2.3 ^{11}C-Cholin-PET/CT-Untersuchung (CPC)

2.3.1 ^{11}C-Cholin-PET/CT

Das ^{11}C-Cholin-PET/CT vereinigt die funktionale PET-Bildgebung und die anatomische CT-Bildgebung. Durch die Kombination dieser Geräte kann somit zur gleichen Zeit eine erhöhte Stoffwechselaktivität durch die PET-Komponente sowie Größenveränderungen von Organen durch die CT-Komponente dargestellt werden.

Cholin wurde nach der „loop methylation method of Wilson“ synthetisiert [86]. Die Patienten wurden mit einem integrierten PET/CT-Scanner (Discovery LS; GE Healthcare) in nüchternem Zustand (5-8h) nach intravenöser Verabreichung von ^{11}C-Cholin untersucht. Die PET-Aufnahme wurde 5-10 Minuten nach der Injektion von Cholin vom distalen Rand des Beckenbodens ausgehend mit einer Aquisitionszeit von je 3 Minuten/Tischposition durchgeführt. Contrast-enhanced Computertomographie wurde mit 120 ml nichtionischem Kontrastmittel (Ultravist; Schering) als Bolusgabe durchgeführt. Der Rekonstruktionsalgorithmus für die intgrierte PET/CT-Bildgebung betrug 4,25 mm [62].

2.3.2 Befundkriterien

Die PET/CT-Bilder wurden visuell durch erfahrene Nuklearmediziner ohne Kenntnis klinischer Daten und Ergebnisse früherer Untersuchungen beurteilt.

Die Kriterien für die Diagnose eines Lokalrezidivs war ein erhöhter ^{11}C-Cholin-Uptake retrovesikal und prärektal, der mindestens zweifach so hoch sein musste wie der Uptake-Value im perirektalen Weichteil- oder Fettgewebe. Dieser wurde durch den Standardized Uptake Value (SUV) festgelegt. Der SUV Wert ist ein dimensionsloser Parameter, der die relative Verteilung des Radiopharmazeutikons beschreibt. Dieser relative Parameter bezieht die in einem Gewebevolumen durch „region of interest“ (ROI) erhaltenen mittleren Aktivitätswerte auf die injizierte Aktivitätsmenge und auf das Körpergewicht des Patienten.

Jeder fokal erhöhte Uptake, der sich in pelvinen oder paraaortalen Lymphknoten zeigte, wurde unabhängig von der Größe der Lymphknoten als lokoregionäre- oder Fernmetastasierung gewertet. Der ^{11}C-Cholin-Uptake inguinaler, mediastinaler und hilärer Lymphknoten wurde als unspezifisch eingestuft. Knochenmetastasen wurden bei Patienten mit typischen sklerotischen Läsionen und/oder gesteigertem fokalem ^{11}C-Cholin-Uptake angenommen [62].

2.4 Perkutane Salvage-Strahlentherapie (SRT)

2.4.1 Technik und Bestrahlungsplanung

Bei allen Patienten wurde ein Einzeiler Spiral-CT (Picker 5000) des Beckens mit einem Vorschub von 3 bis 5 mm und einer Schichtdicke von ebenfalls 3 bis 5 mm durchgeführt. Die Patienten wurden angehalten, mit gefüllter Blase zur CT-Planung zu erscheinen. Die Bearbeitung der CT-Schichten erfolgte an der Workstation Voxel Q mit einem kommerziellen Softwarepaket (AcQSim, Firma Picker). Für alle Patienten erfolgte danach am Planungssystem Cadplan (Firma Varian) die Errechnung der Bestrahlungspläne. Zur Anwendung kamen entweder eine Vier-Felder-Technik mit opponierenden anterioren/posterioren (0°/180°) und zwei lateralen Feldern (90°/270° Wichtung 1, keine Keilfilter) oder eine Fünf-Felder-Technik mit einem anterioren Feld (0°), zwei schräg dorsalen Feldern (135°und 225°) und zwei lateralen Feldern (90 ° und 270° Wichtung 1, keine Keilfilter). Dosiert wurde auf den Referenzpunkt im Isozentrum (100%). Die 95%-Isodose musste definitionsgemäß das Planungszielvolumen umschließen. Über die Beam's-eye-view-Technik wurde eine individuelle Feldformung mit Anpassung an das Planungszielvolumen zur Verwendung von Multileaf-Kollimatoren vorgenommen. Die Bestrahlungspläne wurden von Physikern berechnet, die Erfahrung bei der Anwendung von 3D-Bestrahlungstechniken in der täglichen Routine haben.

Die Patienten wurden mit einem Linearbeschleuniger (Clinac 2300 C, FirmaVarian) behandelt.

2.4.2 Zielvolumen

Es galten die Maßgaben nach der International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) 50 bzw. 62 [9].
Bei der Bestrahlung des suspizierten Loaklrezidivs bzw. der Prostataloge wurde als Zielvolumen die ehemalige Prostataloge gewählt. Eine Bestrahlung der Lymphabflusswege fand nicht statt.
Bei einem Patienten wurde der in der CPC verdächtige Lymphknoten in das Zielvolumen mit eingeschlossen.

2.5 Statistische Auswertung

Die PSA-Werte sind zu definierten Zeitpunkten mit ihren Mittelwerten, Minimum und Maximum und Standardabweichung angegeben.
Für die statistischen Werte Mittelwert, Median und Standardabweichung wurde das Programm Microsoft Excel 2008 verwendet.
Statistische Analysen wurden mittels des Programms SPSS durchgeführt.

Die PSA-Werte der Patienten vor und nach der Strahlentherapie wurden mit dem Wilcoxon-Test auf Signifikanz überprüft, um die Wirkung der Therapie darzulegen. Der Test nach Wilcoxon ist ein nichtparametrischer Test zum Vergleich von Verteilungen zweier gepaarter Variablen und berücksichtigt die Größe der Differenzen zwischen den zu untersuchenden Variablen. Unterschiede wurden bei einem p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angesehen. PSA-Werte bei CPC-positivem Befund im Vergleich zu den Werten bei negativem Befund wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test auf Signifikanz überprüft.
Für den Vergleich beider Gruppen (Patienten, die auf die Strahlentherapie ansprachen und Patienten, die eine Progression nach SRT entwickelten) wurde ebenfalls der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Verglichen wurden folgende Parameter: Alter bei Erstdiagnose, Zeit zwischen CPC und RPX, PSA vor SRT, PSA nach SRT, PSA-Nadir nach SRT, Monate bis PSA-Nadir nach SRT, PSA zu verschiedenen Zeitpunkten während des Follow-up.

Der Mann-Whitney-U-Test ist ein nichtparametrischer Test, der der Überprüfung zweier unabhängiger Verteilungen dient. Als signifikant galt ein p-Wert < 0,05.
Das biochemische progressionsfreie Überleben wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier Kurve dargestellt. Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode können Überlebenswahrscheinlichkeiten und die Überlebenskurve geschätzt werden.
Zum statistischen Vergleich von Kaplan-Meier-Kurven wurde der Log-Rang Test eingesetzt. Dieser nichtparametrische Test gilt als Standardverfahren in der Überlebenszeitanalyse für einfache Gruppenvergleiche. Als Signifikanzniveau galt $p < 0,05$.
Zum Vergleich der CPC-Befunde der Patienten, die auf die SRT ansprachen und denen, die einen erneuten PSA-Progress nach SRT aufwiesen, wurde der Exakte Test von R.A. Fischer angewandt. Mit dem Exakten Test nach R.A. Fisher kann die Häufigkeit des Erfolgs zweier Behandlungsgruppen insbesondere bei kleinen Stichprobengrößen mit Hilfe einer 2 * 2 Tafel (Vierfeldertafel) verglichen werden. Als Signifikanzniveau galt ebenfalls $p < 0,05$.

3 Ergebnisse

3.1 Übersicht

Bei allen Patienten (n = 27) wurde nach Diagnosestellung des PCA als Primärtherapie eine radikale Prostatovesikulektomie (RPX) durchgeführt. Postoperativ kam es zu einem erneuten PSA-Anstieg (> 0,2 ng/ml) oder der PSA-Wert persistierte, weshalb eine PET/CT-Diagnostik (CPC) veranlasst wurde. Bei allen Patienten wurde dann eine perkutane Salvage-Strahlentherapie (SRT) als Therapiemaßnahme durchgeführt. Alle Patienten waren postoperativ und zum Zeitpunkt der CPC bzw. vor der SRT hormonnaiv.
Die mittlere applizierte Dosis von ^{11}C-Cholin lag bei 900 ± 125 MBq.
Das mittlere Zeitintervall zwischen der CPC und dem SRT-Beginn war mit 4,67 Wochen (1-18 Wochen) kurz.
Das mittlere Follow-up lag bei 75,4 Monaten ± 8,6 (44-90 Monate, Median 75,5 Jahre).

3.2 Daten aller Patienten

Die Patientencharakteristik der 27 Patienten ist in Tabelle 1 zusammengefasst.

3.2.1 Alter

Das durchschnittliche Alter lag zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei 63,2 ± 7,3 Jahren (47-77 Jahre, Median 63 Jahre).
Das durchschnittliche Alter bei biochemischem Progress zum Zeitpunkt der CPC betrug 68,3 Jahre ± 7,9 Jahren (51-82 Jahre, Median 69 Jahre).

3.2.2 Gleason-Score des Primärtumors

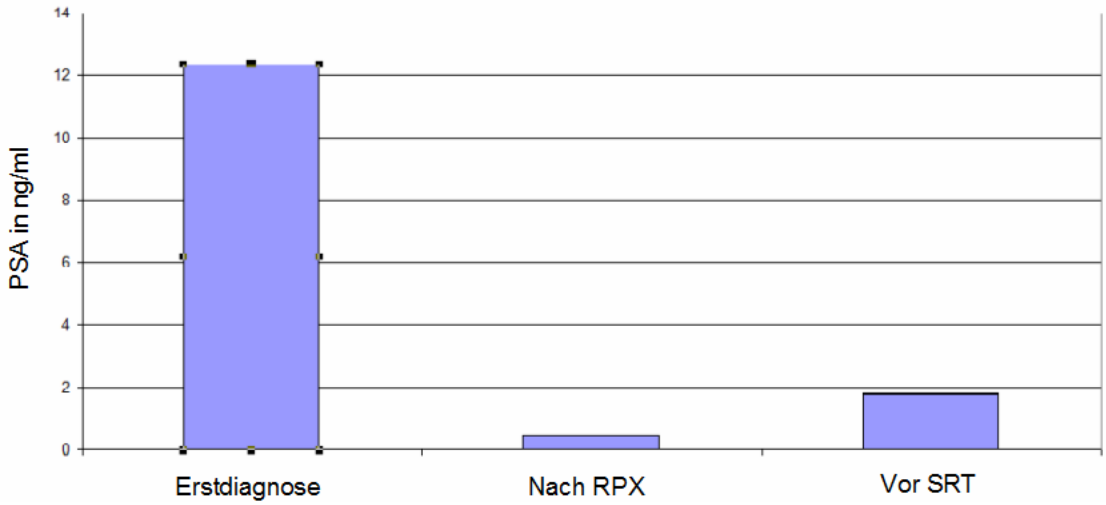
Bei 14 von 27 Patienten wurde ein Gleason-Scoring (Anhang 2) vorgenommen. Bei 13 von 27 Patienten war kein Gleason-Score eruierbar. Zwei von 15 Patienten wiesen einen Gleason-Score von 8 und damit einen schlechten Differenzierungsgrad auf. Bei 10 Patienten lag ein Gleason-Score < 7 vor. Zwei Patienten hatten einen Gleason-Score von 7.

3.2.3 Einteilung des pathohistologischen Tumor-Stadiums (pT) des Primärtumors

Bei der Mehrzahl der Patienten (63%, 17 von 27) lagen lokal fortgeschrittene pathohistologische Tumorstadien vor (pT3a n = 9; pT3b n = 5; pT3c n = 2; pT4a n = 1). Bei 33% (9 von 27) wurden pT2a-2c Karzinome festgestellt (pT2a n = 3; pT2b n = 2; pT2c n = 4). Ein Patient wies ein frühes Tumorstadium (pT1a n = 1) auf.

3.2.4 PSA-Werte zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, post-RPX und vor SRT

Der mittlere PSA-Serumwert zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug bei 24 von 27 Patienten 12,37 ng/ml ± 6,4 ng/ml (4,48-30 ng/ml, Median 10,55 ng/ml), bei 3 von 27 war der initiale PSA-Wert nicht eruierbar. Nach erfolgter operativer Therapie kam es bei 21 von 27 Patienten zu einem PSA-Abfall auf einen mittleren PSA-Wert von 0,46 ng/ml ± 1,27 ng/ml (0,0-5,9 ng/ml). Nach einer mittleren Zeit von 58,9 ± 43,1 Monaten (1-156 Monate, Median 61 Monate) wurde bei allen 27 Patienten bei biochemischem Rezidiv (4 mit persistierendem PSA nach RPX) die Indikation zur Salvage-Strahlentherapie gestellt. Der PSA-Wert vor Strahlentherapie (siehe Abbildung 1) betrug im Mittel 1,83 ng/ml ± 1,7 ng/ml (0,32-6,73 ng/ml, Median 1,3 ng/ml).



PSA = Prostataspezifisches Antigen; RPX = Radikale Prostatektomie; SRT = Salvage-Strahlentherapie

Abbildung 1: Vergleich der mittleren PSA-Werte (ng/ml) des Patientenkollektivs (n = 27) bei Erstdiagnose des Prostatakarzinoms (n = 24, n = 3 unbekannt), nach radikaler Prostatektomie (n = 21, n = 6 unbekannt) und vor Salvage-Strahlentherapie (n = 27) an der Uniklinik Ulm.

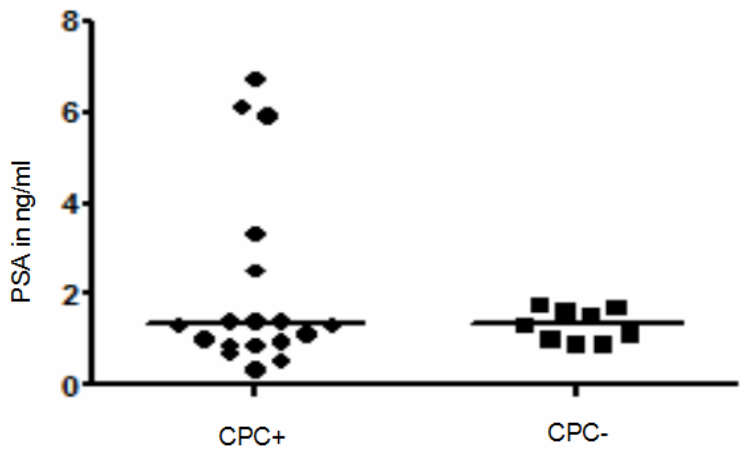
Tabelle 1: Aufstellung der Patientencharakteristik der 27 Patienten mit biochemischem Rezidiv eines Prostatakarzinoms vor Durchführung einer Salvage-Strahlentherapie an der Uniklinik Ulm

CPC = ^{11}C-Cholin-PET/CT; G = Grading; PSA = Prostataspezifisches Antigen; R = Resektionsrand; RPX = radikale Prostatektomie; SRT = Salvage-Strahlentherapie; TNM = Tumor/Nodus/Metastase; x = unbekannt;
Kursiv geschrieben = Patienten mit Nachweis von Lymphknoten im PET/CT
Unterstrichen = ein Patient mit Nachweis einer Knochenmetastase im PET/CT

Patient	Alter bei RPX	TNM-Stadium; Resektionsrand (R)	Gleason-Score, Grading (G)	PSA in ng/ml prä-RPX	PSA in ng/ml post-RPX	PSA in ng/ml prä-SRT	Zeit (Mon) RPX bis CPC
1	72	pT2bpN0MX	8 (5+3); G2-3	12	< 0,1	0,97	46
2	63	pT3apN0M0	6 (3+3); G2	6,4	< 0,1	0,9	73
3	51	pT3cpN0M0	x	14,6	0,15	0,99	102
4	56	pT2cpN0M0	x; G1	10,9	0,1	0,9	83
5	65	pT3apN0M0	x	9,3	x	1,6	90
6	64	pT3bpN0M0	x	x	x	1,4	108
7	63	pT3bpN0M0	x	30	x	1,3	108
8	64	pT2apN0M0	6 (3+3); G2	12,9	0,1	1,75	72
9	63	pT3apN0M0	x	10	0,02	1,3	66
10	65	pT3apN0M0	x	8,99	< 0,1	1,7	136
11	73	pT2apN0M0	x; G2	16,2	x	2,5	108
12	54	pT3apN0M0	x; G3	24,4	0,15	1,5	10
13	63	pT3apN0Mo R1	4 (2+2); G 1-2	5	0,13	0,54	35
14	*70*	*pT3bpN0MX R1*	*3 (2+1); G2*	*13,6*	*0*	*0,84*	*25*
15	61	pT1apN0M0	x	16	0,5	6,73	156
16	69	pT3apN0M0	4 (2+2); G2-3	7	0,037	1,1	61
17	70	pT2bpN0M0	x	x	x	1,4	37
18	*57*	*pT2cpN1M0*	*7 (4+3); x*	*10*	*0,8*	*1,4*	*4*
19	*65*	*pT2cpN0M0 R0*	*6 (3+3); G2*	*5*	*0,03*	*0,324*	*14*
20	63	pT4apN0M0 R1	8 (4+4); G3a	4,48	0,7	0,7	1
21	67	pT3bpN0M0	3 (2+1); x	x	x	6,1	31
22	62	pT3bpN0Mx R1	7 (3+4); G2	16,6	5,9	5,9	4
23	73	pT3apN0M0	6 (2+4); G2	10,2	0,087	1,1	85
24	77	pT2cpN0Mx Rx	6 (2+4); G1-2	19	0,36	1,3	10
25	47	pT2apN0M0	5 (2+3); G2	8,2	0,07	0,85	41
26	*50*	*pT3cpN0MX*	*x; G2-3*	*6*	*0,13*	*0,94*	*63*
27	60	pT3apN0M0	x	20	< 0,1	3,33	20

3.3 ^{11}C-Cholin-PET/CT (CPC) -Befund

Bei 66,7% (18 von 27) der Patienten konnte ein positiver CPC-Befund (Lokalrezidiv (LR), Lymphknoten (LK) oder ossäre Metastase) bei einem mittleren PSA von 2,09 ± 2,04 ng/ml (0,32-6,73 ng/ml, Median 1,3 ng/ml) erhoben werden. Bei 33,3 % (9 von 27) zeigte sich bei einem mittleren PSA von 1,30 ± 0,35 ng/ml (0,9-1,75 ng/ml, Median 1,3 ng/ml) kein bildmorphologisches Korrelat.
Es konnte kein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test: p = 0,44) zwischen den PSA-Werten der CPC positiven und negativen Befunde gezeigt werden (siehe Abbildung 2).



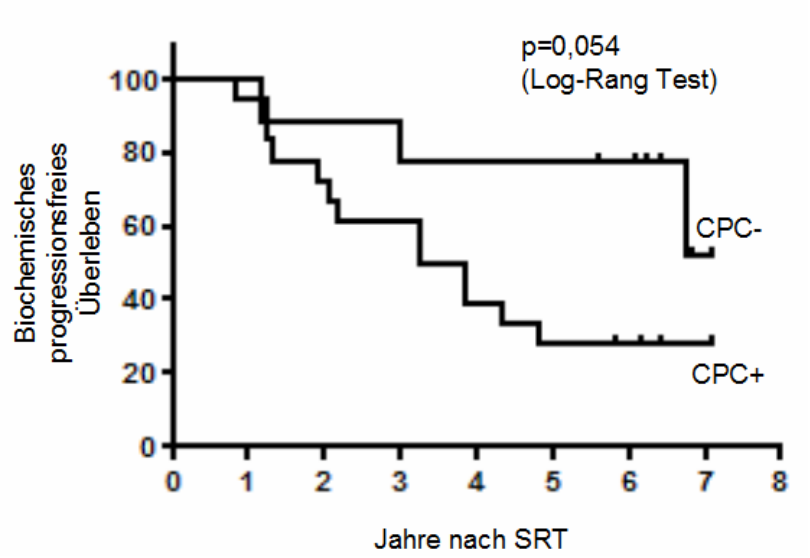
CPC = ^{11}C-Cholin-PET/CT; CPC + = positiver Befund; CPC - = negativer Befund; PSA = Prostataspezifisches Antigen

Abbildung 2: Vergleich der PSA-Werte (ng/ml) bei ^{11}C-Cholin-PET/CT (CPC) - negativen Befunden (n = 9) mit CPC- positiven Befunden (n = 18) zum Zeitpunkt der CPC bzw. vor Salvage-Strahlentherapie (Uniklinik Ulm) der Patienten (n = 27) mit biochemischem Rezidiv nach radikaler Prostatektomie. Es konnte kein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test: p = 0,44) festgestellt werden.

Bei 13 von 27 (48%) der Patienten konnte in der CPC bei einem mittleren PSA von 2,52 ± 2,26 ng/ml (0,54-6,73 ng/ml, Median 1,3 ng/ml) ein Lokalrezidiv nachgewiesen werden.
Bei 4 von 27 (15%) Patienten konnten mittels der CPC bei einem mittleren PSA-Wert von 0,88 ng/ml ± 0,44 (0,32-1,4 ng/ml, Median 0,89) pathologische Lymphknoten (LK) dargestellt werden. Die Lokalisation der Lymphknoten befand sich an folgenden Stellen:
Patient 1: Stadium pT3bpN0MX R1, Gleason 3, PSA-Wert prä-RPX 13,6 ng/ml.
CPC-Befund: vergrößerte (2,3 cm) iliakale LK, Cholin positiv.

Patient 2: Stadium pT2cpN1M0, Gleason 7, PSA-Wert prä-RPX 10 ng/ml.
CPC-Befund: LK präsakral und LK an der Arteria (A.) iliaca rechts (5,7 mm auf Schnittebene des Kopfes), Cholin positiv.
Patient 3: Stadium pT2cpN0M0 R0, Gleason 6, PSA-Wert prä-RPX 5 ng/ml.
CPC-Befund: LK (12 mm) parailiakal links, vorderes Acetabulum, Cholin positiv.
Patient 4: Stadium pT3cpN0MX, PSA-Wert prä-RPX 6 ng/ml.
CPC-Befund: gering vergrößerter LK, direkt pararektal links auf Höhe des Os sacrum mit ca. 8 mm Durchmesser, Cholin positiv. Grenzwertig großer LK an der A. iliaca rechts und präsakral.
Bei Patient Nr. 2 lag eine pN1-Situation vor, bei den anderen Patienten eine pN0-Situation. Zwei Patienten wiesen einen präoperativ erhöhten PSA-Wert von 10 ng/ml auf, zwei Patienten < 10 ng/ml. Zwei der vier Patienten hatten ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium. Keiner dieser als positiv gewerteten LK wurde histologisch gesichert.
Bei einem der 27 Patienten zeigte sich in der CPC eine Skelettmetastase (im CT-Knochenfenster deutliche Osteolyse in der Symphyse rechts mit deutlich fokaler Cholin-Mehrspeicherung). Dieser Patient wies ein initiales pT2b-Stadium auf und der PSA-Wert zum Zeitpunkt der CPC betrug 1,4 ng/ml. Der präoperative PSA-Wert und der Gleason-Score waren bei diesem Patienten nicht bekannt.

Tabelle 2 und 3 zeigen die CPC-Befunde sowie die PSA-Verläufe nach SRT der 11 Patienten, die auf die SRT ansprachen und der 16 Patienten mit PSA-Progress nach SRT.
In Abbildung 3 ist das progressionsfreie Überleben hinsichtlich des CPC-Befundes (positiv/negativ) dargestellt. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen CPC positivem versus negativem Befund ($p = 0,054$), jedoch trotz der kleinen Fallzahl ein deutlicher Trend zu einem besseren Outcome bei negativem CPC-Befund vor lokaler SRT.



CPC = ^{11}C-Cholin PET/CT; CPC + = positiver Befund; CPC - = negativer Befund; SRT = Salvage-Strahlentherapie

Abbildung 3: Die beiden Kaplan-Meier Kurven stellen das biochemische progressionsfreie Überleben der 27 Patienten mit biochemischem Rezidiv des Prostatakarzinoms nach Salvage-Strahlentherapie an der Uniklinik Ulm hinsichtlich des prätherapeutischen ^{11}C-Cholin-PET/CT (CPC) -Befundes (positiv (n = 18) vs. negativ (n = 9)) dar. Die mediane Zeit bis zum biochemischen Rezidiv ist in Jahren angegeben (3,54 Jahre bei CPC positivem Befund, undefiniert bei negativem Befund). Der statistische Vergleich der beiden Kaplan-Meier Kurven erfolgte mit dem Log-Rang Test (nicht signifikant, p = 0,054).

Tabelle 2: CPC-Befund, PSA-Werte, Strahlentherapie-Dosis, Follow-up und Therapie nach SRT der Patienten (n=11) mit dauerhafter Response (PSA-Wert 0,5 ng/ml) auf die Salvage-Strahlentherapie (Uniklinik Ulm) des biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie des Prostatakarzinoms

CPC = ^{11}C-Cholin-PET/CT; GD = Gesamtdosis; Histo + = histologisch gesichert; LK = Lymphknoten; LR = Lokalrezidiv; Mon = Monate; PSA = Prostataspezifisches Antigen; SRT = Salvage-Strahlentherapie; x = unbekannt;

Roach-Formel: Risiko des Lymphknotenbefalls in % = 2/3 * PSA + 10 * (Gleason-Summe – 6)

(Gleason-Score und PSA-Werte siehe Tabelle 1 Patient Nr. 1-11)

Nr.	PSA in ng/ml prä-SRT	PSA in ng/ml post-SRT	PSA-Nadir in ng/ml (Mon nach SRT)	Letztes PSA in ng/ml (Mon nach SRT)	CPC-Befund	Lokalisation	Risiko des LK-Befalls nach der Roach-Formel (%)	GD der Prosta-ta in Gy	Follow - up in Monaten	Thera-pie nach SRT
1	0,97	0,73	0,08 (64)	0,08 (64)	negativ		>15	66,6	67	keine
2	0,9	0,1	0,003 (35)	< 0,03 (70)	negativ; Histo +		<15	66,6	77	keine
3	0,99	0,3	0,01 (71)	0,01 (71)	diskret positiv	Anastomosenrezidiv, rechts paraurethral	x	64,8	77	keine
4	0,9	0,05	0,02 (39)	0,06 (81)	negativ		x	64,8	82	keine
5	1,6	0,95	0,001 (81)	0,001 (81)	negativ; Histo +		x	64,8	85	keine
6	1,4	0,99	0,01 (42)	0,1 (63)	positiv	LR paravesical rechts	x	66,6	74	keine
7	1,3	0,3	0,01 (63)	0,01 (63)	positiv	LR rechts parau-rethral	x	64,8	77	keine
8	1,75	0,1	0,03 (9)	0,03 (73)	negativ		<15	66,6	75	keine
9	1,3	0,04	0,01 (4)	0,04 (60)	positiv	LR rechts para-bis retrovesical	x	70,2	70	keine
10	1,7	0,41	0,012 (23)	0,17 (62)	negativ; Histo +		x	66,6	73	keine
11	2,5	0,12	0,12 (26)	0,3 (83)	diskret positiv	Anastomosenrezidiv	x	64,8	85	keine

Tabelle 3: CPC-Befund, PSA-Werte, SRT-Dosis, Follow-up und Therapie nach SRT der Patienten (n=16) mit PSA-Progression > 0,2 ng/ml nach Erreichen des PSA-Nadir nach Salvage-Strahlentherapie (Uniklinik Ulm) des biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie des Prostatakarzinoms

A. iliaca = Arteria iliaca; CPC = ^{11}C-Cholin-PET/CT; GD = Gesamtdosis; Histo + = histologisch gesichert; HT = Hormontherapie; LK = Lymphkoten; LR = Lokalrezidiv; Mon = Monate; PSA = Prostataspezifisches Antigen; SRT = Salvage-Strahlentherapie; x = unbekannt

Kursiv geschrieben = Patienten mit Nachweis von Lymphknoten im PET/CT

Unterstrichen = ein Patient mit Nachweis einer Knochenmetastase im PET/CT

Roach-Formel: Risiko des Lymphknotenbefalls in % = 2/3 * PSA + 10 * (Gleason-Summe – 6)

(Gleason-Score und PSA-Werte siehe Tabelle 1 Patient Nr. 12-27)

Nr.	PSA in ng/ml prä-SRT	PSA in ng/ml post-SRT	PSA-Nadir in ng/ml (Mon nach SRT)	PSA-Progress > 0,2 ng/ml ab Nadir (Mon nach SRT)	Letztes PSA in ng/ml (Mon nach SRT)	CPC-Befund	Lokalisation	Risiko des LK-Befalls nach der Roach-Formel (%)	GD der Prostata in Gy	Follow-up in Monaten	Therapie nach SRT
1	1,5	0,5	0,2 (15)	1,8	1,8 (81)	negativ		x	66,6	83	keine
2	0,54	0,2	0,2 (3)	0,46 (49) 0,58 (54)	0,6 (63)	diskret positiv	Anastomosenrezidiv	<15	66,6	76	keine
3	*0,8*	*0,6*	*0,1 (11)*	*0,6 (26) 0,8 (35)*	*1,2 (56)*	*positiv*	*Mehrere vergößerte LK iliakal, Cholin positiv*	*<15*	*64,8*	*56*	*keine*
4	6,7	1,5	0,04 (16)	0,27 (39) 0,6 (49) 1,1 (74)	2,0 (85)	positiv, Histo +	LR retrovesical rechts	x	70,2	86	keine
5	1,1	1	0,19 (8)	0,46 (25) 0,9 (39) 2,0 (57)	1,9 (75)	positiv	Anastomosenrezidiv	<15	66,6	75	keine
6	*1,4*	*1,4*	*1,4 (3)*	*2,4 (15) 4,8 (28)*	*6,0 (47)*	*positiv*	*Skelettmetastase symphysär rechts, oberer Schambeinast*	x	*64,8*	*75*	*keine; Patient hat Demenz*
7	*1,4*	*0,6*	*0,6 (9)*	*0,96 (23)*	*2,0 (66)*	*positiv*	*Präsakraler LK, LK der A.iliaca interna rechts (Cholin positiv)*	*>15*	*70,2*	*69*	*keine*
8	*0,32*	*0,31*	*0,041 (18)*	*0,31 (52) 0,33 (58)*	*0,58 (72)*	*positiv*	*LK parailiakal links vorderes Acetabulum, Cholin positiv*	*<15*	*66,6*	*75*	*keine*
9	0,7	0,1	0,1 (3)	0,38 (58)	0,43 (77)	positiv	Anastomosenrezidiv	>15	64,8	77	HT 60 Monate nach SRT
10	6,1	1	x	4,05 (46) 0,19 (55)	2,91 (62)	diskret positiv	LR retrovesical	x	68,4	74	Intermittierend HT 42 Monate nach SRT
11	5,9	5,5	0,061 (25)	0,59 (39) 1,18 (51)	< 0,03 (78)	positiv	Anastomosenrezidiv	>15	66,6	78	HT 60 Monate nach SRT
12	1,1	0,3	0,1 (6)	1,1 (36)	6,9 (52)	negativ		<15	66,6	59	Keine; 2009 verstorben Aortendissektion

13	1,3	0,9	0,73 (3)	2,4 (14) 0,01 (21) 0,2 (64)	0,01 (68)	negativ		<15	66,6	74	HT 15 Mon nach SRT
14	0,8	0,9	0,843 (3)	2,1 (15) 4 (22) 0,002 (69)	2,55 (76)	diskret positiv	LR	<15	66,6	76	HT 22 Monate nach SRT; LK-Exstirpation 15 Monate nach SRT
15	*0,94*	*0,7*	*0,29 (6)*	*1,21 (10)* *3,54 (15)* *0,02 (23)*	*0,04 (89)*	*positiv*	*LK pararektal links Höhe Os sacrum + 1 LK A.iliaca externa rechts grenzwertig groß + präsakraler LK, Cholin positiv*	*x*	*66,6*	*90*	*HT 15 Monate nach SRT*
16	3,33	1,6	0,6 (7)	0,8 (16) 5,5 (38) 0,6 (50) 1,5 (60)	3,4 (65)	diskret positiv	LR rechts dorsal retro- bis infravesical	x	64,8	67	HT 48 Monate nach SRT

3.4 Salvage-Radiotherapie (SRT)

Der mittlere Bestrahlungszeitraum betrug 54,78 ± 4,0 Tage (49-65 Tage, Median 55 Tage). Kein Patient hat die SRT-Serie vorzeitig abgebrochen.

3.4.1 Dosisapplikation auf die ehemalige Prostataloge

Die Gesamtdosis bezüglich der Prostataloge lag zwischen 64,8 und 70,2 Gy bei einer mittleren applizierten Dosis von 66,47 ± 1,7 Gy. Die fraktionierte Einzeldosis betrug 1,8 Gy. 14 von 27 Patienten erhielten auf die Prostataloge eine Gesamtbestrahlungsdosis von 66,6 Gy, 9 von 27 Patienten 64,8 Gy, drei von 28 Patienten 70,2 Gy und einer von 27 Patienten erhielt eine Dosis von 68,4 Gy.

Nach Durchführung der CPC wurden die 13 Patienten, die im PET/CT ein Lokalrezidiv (LR) zeigten, folgendermaßen bestrahlt: 5 von 13 Patienten erhielten eine Dosis auf die ehemalige Prostataloge von 64,8 Gy. Ebenfalls 5 von 13 Patienten wurden mit einer Dosis von 66,6 Gy bestrahlt. Zwei Patienten erhielten eine Dosis von 70,2 Gy auf die ehemalige Prostataloge und ein Patient erhielt eine Dosis von 68,4 Gy.

Bei den Patienten, bei denen kein morphologisches Korrelat in der ehemaligen Prostataloge durch die CPC aufgezeigt werden konnte, wurde bei 7 von 9 Patienten eine Dosis von 66,6 Gy appliziert, bei 2 von 8 Patienten wurde eine Dosis von 64,8 Gy verabreicht. Drei Patienten, bei denen verdächtige LK durch die CPC nachgewiesen werden konnten, erhielten folgende Herd-Dosen auf die Prostataloge: 64,8 Gy und zweimal 66,6 Gy. Ein Patient erhielt eine Dosis bis 70,2 Gy und der in der CPC verdächtige

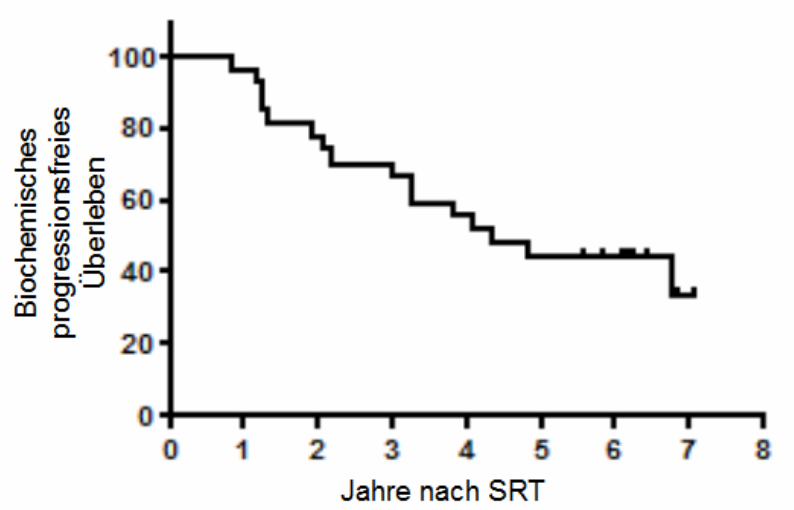
Lymphknoten wurde in das Zielvolumen mit eingeschlossen. Die Lymphabstromwege wurden nicht mitbestrahlt. Ein Patient mit V.a. auf eine ossäre Metastase erhielt 64,8 Gy.

3.5 PSA-Verlauf nach Salvage-Strahlentherapie (SRT)

Die PSA-Werte der 27 Patienten wurden über ein Follow-up von 75,4 Monaten ± 8,6 (44-90 Monate, Median 75,5 Jahre) nach SRT ermittelt. Das progressionsfreie Überleben der 27 Patienten betrug im Median 4,33 Jahre (siehe Abbildung 4).

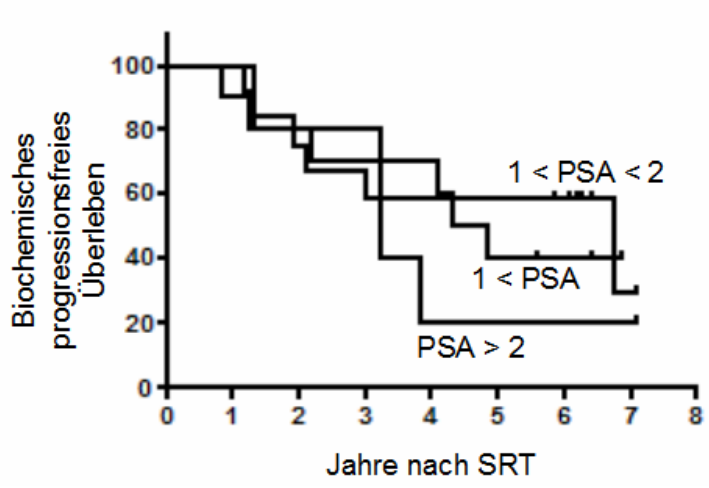
Abbildung 5 zeigt das progressionsfreie Überleben in Abhängigkeit vom PSA-Wert vor SRT. Der PSA-Wert vor SRT hatte keinen signifikanten Einfluss ($p = 0,71$) auf das progressionsfreie Überleben.

In Abbildung 6 ist die Abhängigkeit des progressionsfreien Überlebens vom Erreichen eines PSA-Nadirs < 0,1 ng/ml dargestellt. Bei Patienten, bei denen ein PSA-Nadir < 0,1 ng/ml nach SRT erreicht wurde, zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p < 0,0002$) im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben gegenüber den Patienten, die einen PSA > 0,1 ng/ml aufwiesen. Die Patienten mit einem PSA-Nadir < 0,1 ng/ml nach SRT zeigen eine sehr gute Langzeitprognose. Nur ein kleines Kollektiv erleidet einen erneuten PSA-Progress nach SRT.



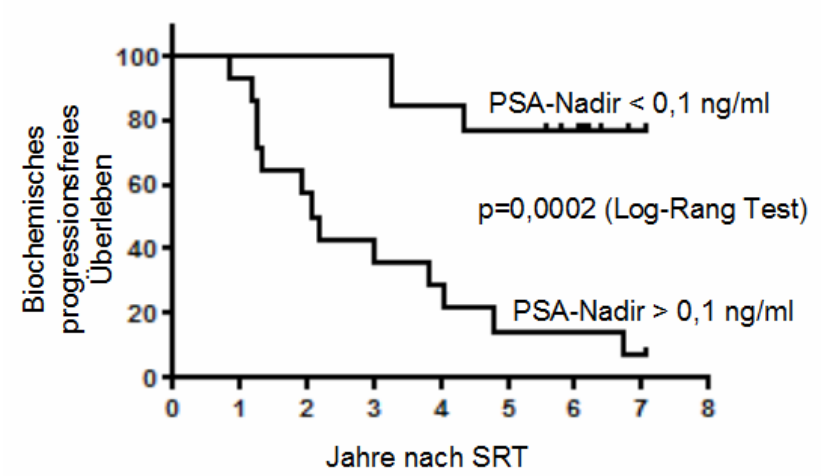
SRT = Salvage-Strahlentherapie

Abbildung 4: Die Kaplan-Meier Kurve zeigt das biochemische progressionsfreie Überleben der 27 Patienten nach Salvage-Strahlentherapie (Uniklinik Ulm) des biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie des Prostatakarzinoms über ein Follow-up von 75,5 Monaten (Median) bzw. 6,3 Jahren. Die mediane Zeit bis zum biochemischem Rezidiv beträgt 4,33 Jahre.



PSA = Prostataspezifisches Antigen; SRT = Salvage-Strahlentherapie

Abbildung 5: Die drei Kaplan-Meier Kurven zeigen das biochemische progressionsfreie Überleben der 27 Patienten nach Salvage-Strahlentherapie (Uniklinik Ulm) des biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie des Prostatakarzinoms über ein Follow-up von 75,5 Monaten (Median) bzw. 6,3 Jahren unter Berücksichtigung des PSA-Wertes vor Salvage-Strahlentherapie (PSA < 1 ng/ml (n = 10), zwischen 1 und 2 ng/ml (n = 12), > 2 ng/ml (n = 5)). Der statistische Vergleich der Kaplan-Meier Kurven erfolgte mit dem Log-Rang Test (nicht signifikant, p = 0,7).



PSA = Prostataspezifisches Antigen; SRT = Salvage-Strahlentherapie

Abbildung 6: Die Kaplan-Meier Kurven zeigen das biochemische progressionsfreie Überleben der 27 Patienten nach Salvage-Strahlentherapie (Uniklinik Ulm) des biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie des Prostatakarzinoms unter Berücksichtigung des Erreichens des PSA-Nadirs nach Salvage-Strahlentherapie (PSA < 0,1 ng/ml (n = 13), > 0,1 ng/ml (n = 13, n = 1 unbekannt)) über ein Follow-up von 75,5 Monaten (Median) bzw. 6,3 Jahren. Die mediane Zeit bis zum biochemischem Rezidiv ist in Jahren angegeben (2,13 Jahre bei PSA-Nadir > 0,1 ng/ml, undefiniert < 0,1 ng/ml). Der statistische Vergleich der Kaplan-Meier-Kurven erfolgte mit dem Log-Rang Test (signifikant, p = 0,0002).

Anhand des PSA-Verlaufs konnten die Patienten in 2 Gruppen eingeteilt werden. Bei 11 von 27 (41%) Patienten kam es zu einem biochemischen Ansprechen auf die SRT (PSA-Wert 0,5 ng/ml bis zum Studienende) und benötigten keine weitere spezifische Therapie (Gruppe 1), bei 16 von 27 (59%) Patienten (Gruppe 2) fand sich nach SRT ein ansteigendes PSA (> 0,2 ng/ml).

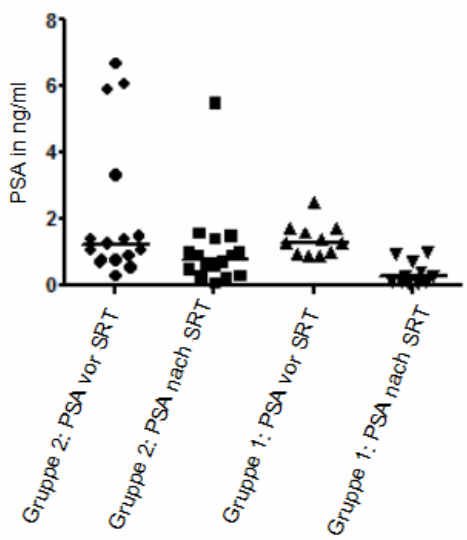
3.5.1 Gruppe 1 (n = 11): Patienten mit Komplettremission nach SRT

Bei 11 von 27 Patienten nahm der prästrahlentherapeutische PSA-Serumwert signifikant von 1,4 ± 0,5 ng/ml (0,9-2,5 ng/ml, Median 1,3 ng/ml) auf einen mittleren Wert von 0,37 ± 0,36 ng/ml (0,04-0,99 ng/ml, Median 0,3 ng/ml) nach im Mittel 5,7 ± 7,9 Monaten (Median 2) nach SRT ab (Wilcoxon-Test: p = 0,001, siehe Abbildung 7).
Der PSA-Nadir wurde im Mittel nach 41,6 ± 25,5 Monaten (4-81 Monate, Median 39 Monate) erreicht und betrug im Mittel 0,03 ng/ml ± 0,04 (0,001-0,12 ng/ml, Median 0,01 ng/ml). Der mittlere PSA-Serumwert zum Studienende lag bei 0,076 ± 0,09 ng/ml (0,001-0,3 ng/ml, Median 0,04 ng/ml) und wurde nach 70,09 ± 8,5 Monaten (60-83 Monate, Median 70 Monate) erhoben. 11 von 27 Patienten sprachen auf die SRT an und waren nach einem Follow-up von 76,5 ± 5,7 Monaten (67-85 Monate, Median 77 Monate) in Komplettremission (PSA-Wert 0,5 ng/ml).

3.5.2 Gruppe 2 (n = 16): Patienten mit PSA-Progress (> 0,2 ng/ml) nach SRT

Bei 16 von 27 Patienten nahm der prästrahlentherapeutische PSA-Serumwert signifikant von 2,1 ± 2,2 ng/ml (0,32-6,7 ng/ml, Median 1,2 ng/ml) auf einen mittleren Wert von 1,07 ± 1,27 ng/ml (0,1-5,5 ng/ml, Median 0,8 ng/ml) nach im Mittel 2,5 ± 2,0 Monaten (Median 3) nach SRT ab (Wilcoxon-Test: p = 0,001, siehe Abbildung 7).
Der PSA-Nadir (n = 15, n = 1 nicht bekannt) wurde im Mittel nach 9,07 ± 6,7 Monaten (3-25 Monate, Median 7 Monate) erreicht und betrug im Mittel 0,37 ng/ml ± 0,39 (0,04-1,4 ng/ml, Median 0,2 ng/ml). Bei 15 von 16 Patienten kam es nach 30,9 ± 15,7 Monaten (10-58 Monate, Median 26 Monate) nach SRT zu einem erneuten PSA-Progress > 0,2 ng/ml. Der mittlere PSA zu diesem Zeitpunkt betrug 1,2 ± 1,1 ng/ml (0,27-4,05 ng/ml, Median 0,8 ng/ml). Bei einem von 16 Patienten kam es ebenfalls zu einem PSA-Anstieg > 0,2 ng/ml, der genaue Zeitpunkt ist jedoch nicht bekannt. Nach einem Follow-up von 74,6 ± 10,3 Monaten (44-90 Monate, Median 75 Monate) zeigte sich bei 16 von 27 Patienten ein ansteigendes PSA von 2,0 ± 2,0 ng/ml (0,01-6,9 ng/ml, Median 1,85 ng/ml). Der letzte PSA-

Wert wurde in dieser Patientengruppe nach 68,8 ± 13,0 Monaten erhoben. Ein Patient verstarb 59 Monate nach SRT an einer Aortendissektion. 7 von 16 Patienten erhielten 37,4 ± 19,98 Monate (15-60 Monate, Median 42 Monate) nach SRT bei einem mittleren PSA von 2,8 ± 1,7 ng/ml (0,38-5,5 ng/ml) eine antiandrogene Therapie. Bei 2 von 7 Patienten wurde bei erneutem PSA-Progress eine zweite CPC durchgeführt. Bei dem ersten Patienten stellte sich 15 Monate nach SRT bei erneutem PSA-Progress von 0,84 auf 2,1 ng/ml ein Cholin speichender LK links iliakal dar, der offen chirurgisch exstirpiert wurde. Die Histologie ergab bei 2 von 3 LK (zwischen Iliacal- und Obturatoriusgebiet) Karzinominfiltrate als Metastasen des PCAs. Daraufhin wurde eine antiandrogene Therapie eingeleitet. Bei dem zweiten Patienten, der bereits in der CPC vor SRT einen pathologischen LK (8 mm pararektal) aufwies, konnte bei einem PSA-Anstieg von 0,29 auf 1,21 ng/ml ein Lymphknotenrezidiv nachgewiesen werden (zwei pathologische LK iliacal links). Dieser erhielt 15 Monaten nach SRT eine antiandrogene Therapie.

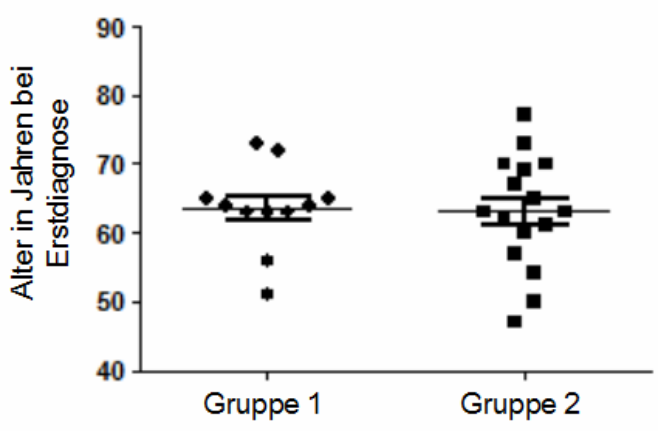


Gruppe 1 (n = 11): SRT-Response (PSA-Wert 0,5 ng/ml) nach SRT bis zum Studienende
Gruppe 2 (n = 16): PSA-Progression > 0,2 ng/ml nach Erreichen des PSA-Nadir nach SRT
Gruppe 1 (n = 11): mittlerer PSA-Wert vor SRT 1,4 ± 0,5 ng/ml und nach SRT 0,37 ± 0,36 ng/ml
Gruppe 2 (n = 16): mittlerer PSA-Wert vor SRT 2,1 ± 2,2 ng/ml und nach SRT 1,07 ± 1,27 ng/ml
PSA = Prostataspezifisches Antigen; SRT = Salvage-Strahlentherapie

Abbildung 7: Die einzelnen PSA-Werte vor und direkt nach Salvage-Strahlentherapie (Uniklinik Ulm) des biochemischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie des Prostatakarzinoms der Patienten mit SRT-Response (Gruppe 1: n = 11) im Vergleich zu den Patienten mit PSA-Progression nach SRT (Gruppe 2: n = 16). Mit dem Wilcoxon-Test konnte gezeigt werden, dass die PSA-Werte durch die SRT in beiden Gruppen zunächst signifikant abgefallen sind (Gruppe 1: p = 0,001, Gruppe 2: p = 0,001).

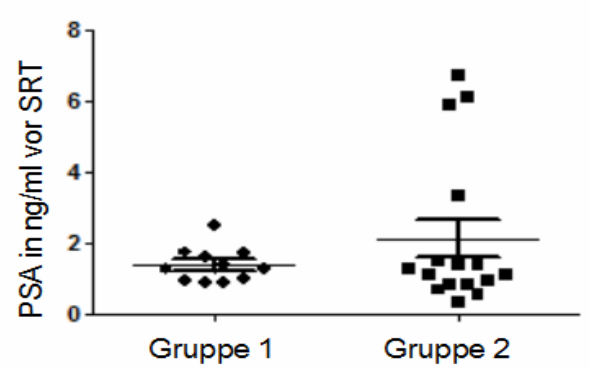
3.6 Gegenüberstellung von Gruppe 1 und Gruppe 2

Vergleicht man beide Gruppen, so finden sich hinsichtlich des Alters (vergl. Abbildung 8), der prätherapeutischen PSA-Werte (vergl. Abbildung 9), des initialen Tumorstadiums und der Bestrahlungsdosis (siehe Tabelle 4) keine signifikanten Unterschiede. Bei Gruppe 1 (Patienten mit SRT-Response) kommt es im Vergleich zur Gruppe 2 (Patienten mit PSA-Progression nach SRT) signifikant später nach RPX zur Entwicklung eines biochemischen Rezidivs (vergl. Abbildung 10). Der PSA-Nadir nach SRT ist bei Gruppe 2 signifikant höher und wurde signifikant früher erreicht, als bei den Patienten der Gruppe 1 (vergl. Abbildung 11 und 12). Abbildung 13 zeigt die PSA-Werte beider Gruppen zum Studienende.



Gruppe 1 (n = 11): SRT-Response (PSA-Wert 0,5 ng/ml) nach SRT bis zum Studienende
Gruppe 2 (n = 16): PSA-Progression > 0,2 ng/ml nach Erreichen des PSA-Nadir nach SRT
Gruppe 1 (n = 11): mittleres Alter 63,5 ± 6,2 Jahre
Gruppe 2 (n = 16): mittleres Alter 63,0 ± 8,2 Jahre
SRT = Salvage-Strahlentherapie; RPX = radikale Prostatektomie

Abbildung 8: Vergleich des Alters bei Erstdiagnose des Prostatakarzinoms zwischen Patienten mit biochemischem Rezidiv nach RPX, die auf die SRT ansprachen (Gruppe 1: n = 11) und Patienten mit SRT-Progression (Gruppe 2: n = 16). Mit dem Mann-Whitney-U-Test konnte zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Prostatakarzinoms festgestellt werden (p > 0,05).



Gruppe 1 (n = 11): SRT-Response (PSA-Wert 0,5 ng/ml) nach SRT bis zum Studienende

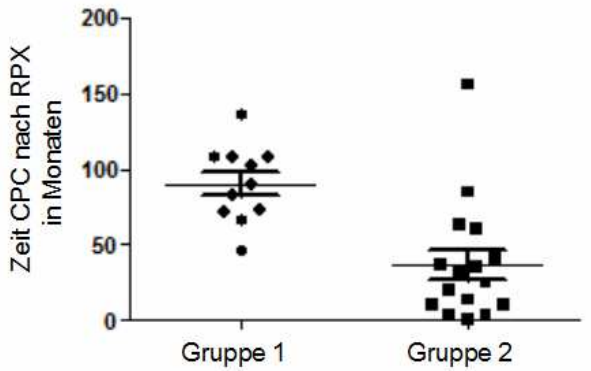
Gruppe 2 (n = 16): PSA-Progression > 0,2 ng/ml nach Erreichen des PSA-Nadir nach SRT

Gruppe 1 (n = 11): mittlerer PSA vor SRT 1,4 ± 0,5 ng/ml

Gruppe 2 (n = 16): mittlerer PSA vor SRT 2,1 ± 2,2 ng/ml

PSA = Prostataspezifisches Antigen; RPX = radikale Prostatektomie; SRT = Salvage-Strahlentherapie

Abbildung 9: Vergleich der PSA-Werte vor Salvage-Strahlentherapie (SRT) (Uniklinik Ulm) der Patienten mit biochemischem Rezidiv nach RPX, die auf die SRT ansprachen (Gruppe 1: n = 11) und Patienten, die einen erneuten PSA-Progress nach SRT erlitten (Gruppe 2: n = 16). Es konnte mit dem Mann-Whitney-U-Test zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der PSA-Werte vor SRT festgestellt werden (p > 0,05).



Gruppe 1 (n = 11): SRT-Response (PSA-Wert 0,5 ng/ml) nach SRT bis zum Studienende

Gruppe 2 (n = 16): PSA-Progression > 0,2 ng/ml nach Erreichen des PSA-Nadir nach SRT

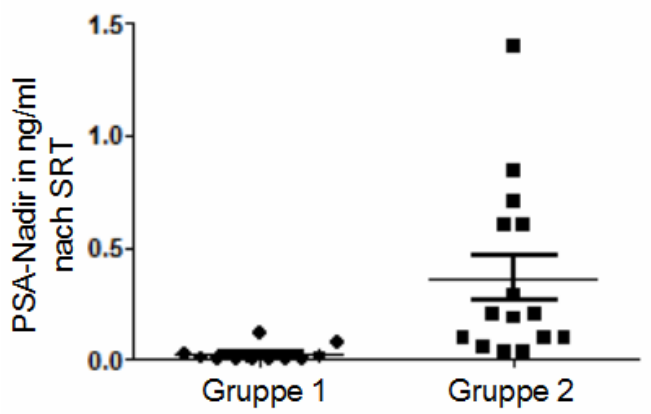
Gruppe 1 (n = 11): mittlere Zeit zwischen CPC und RPX 90,2 ± 25,3 Monate

Gruppe 2 (n = 16): mittlere Zeit zwischen CPC und RPX 37,3 ± 39,7 Monate

CPC = ^{11}C-Cholin-PET/CT; RPX = radikale Prostatektomie ; SRT = Salvage-Strahlentherapie

Abbildung 10: Vergleich der Zeit (in Monaten) nach RPX des Prostatakarzinoms bis zum ^{11}C-Cholin-PET/CT (Uniklinik Ulm) zwischen Patienten mit biochemischem Rezidiv, die auf die SRT ansprachen (Gruppe 1: n = 11) und Patienten, die einen erneuten PSA-Progress nach SRT erlitten (Gruppe 2: n = 16). Es konnte mit dem Mann-Whitney-U-Test zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied

festgestellt werden (p = 0,006). Bei Patienten der Gruppe 1 wurde die CPC signifikant später durchgeführt.



Gruppe 1 (n = 11): SRT-Response (PSA-Wert 0,5 ng/ml) nach SRT bis zum Studienende

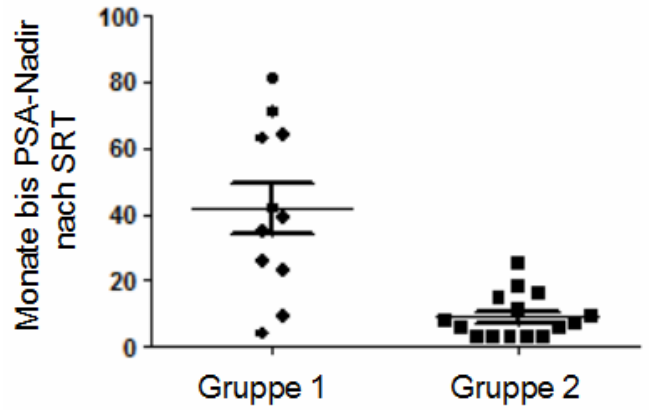
Gruppe 2 (n = 16): PSA-Progression > 0,2 ng/ml nach Erreichen des PSA-Nadir nach SRT

Gruppe 1 (n = 11): mittlerer PSA-Nadir nach SRT 0,03 ± 0,04 ng/ml

Gruppe 2 (n = 15, n = 1 unbekannt): mittlerer PSA-Nadir nach SRT 0,37 ± 0,39 ng/ml

PSA = Prostataspezifisches Antigen; SRT = Salvage-Strahlentherapie

Abbildung 11: Vergleich des PSA-Nadir nach Salvage-Strahlentherapie (Uniklinik Ulm) zwischen Patienten mit biochemischem Rezidiv nach radikaler Prostatektomie des Prostatakarzinoms, die auf die SRT ansprachen (Gruppe 1: n = 11) und Patienten, die einen erneuten PSA-Progress erlitten (Gruppe 2: n = 15, n = 1 PSA-Nadir unbekannt). Es konnte mit dem Mann-Whitney-U-Test ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden (p = 0,0001). Bei Gruppe 1 war der PSA-Nadir signifikant niedriger als bei Gruppe 2.



Gruppe 1 (n = 11): SRT-Response (PSA-Wert 0,5 ng/ml) nach SRT bis zum Studienende

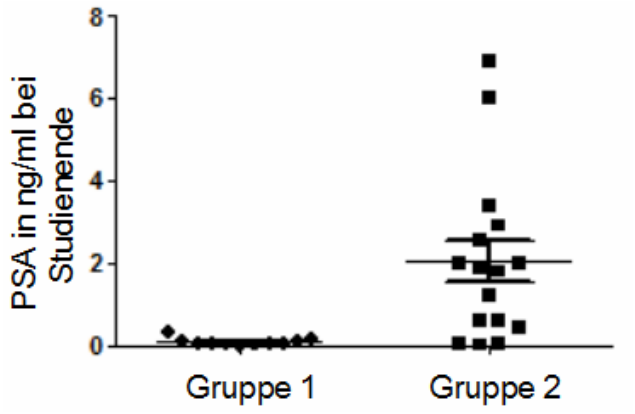
Gruppe 2 (n = 16): PSA-Progression > 0,2 ng/ml nach Erreichen des PSA-Nadir nach SRT

Gruppe 1 (n = 11): mittlere Zeit bis zum PSA-Nadir nach SRT 41,6 ± 25,5 Monate

Gruppe 2 (n = 15, n = 1 unbekannt): mittlere Zeit bis zum PSA-Nadir nach SRT 9,07 ± 6,7 Monate

PSA = Prostataspezifisches Antigen ; SRT = Salvage-Strahlentherapie

Abbildung 12: Vergleich der Zeit (in Monaten) bis zum Erreichen des PSA-Nadir nach Salvage-Strahlentherapie (Uniklinik Ulm) zwischen Patienten mit biochemischem Rezidiv nach radikaler Prostatektomie, die auf die SRT ansprachen (Gruppe 1: n = 11) und Patienten, die einen erneuten PSA-Progress erlitten (Gruppe 2: n = 15, n = 1 unbekannt). Es konnte mit dem Mann-Whitney-U-Test ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden (p = 0,0006). Bei Gruppe 2 wurde der PSA-Nadir nach SRT signifikant früher erreicht.



Gruppe 1 (n = 11): SRT-Response (PSA-Wert 0,5 ng/ml) nach SRT bis zum Studienende
Gruppe 2 (n = 16): PSA-Progression > 0,2 ng/ml nach Erreichen des PSA-Nadir nach SRT
Gruppe 1 (n = 11): mittlerer PSA nach SRT bei Studienende 0,076 ± 0,09 ng/ml
Gruppe 2 (n = 15, n = 1 verstorben): mittlerer PSA nach SRT bei Studienende 2,0 ± 2,0 ng/ml
PSA = Prostataspezifisches Antigen; SRT = Salvage-Strahlentherapie

Abbildung 13: Vergleich der PSA-Werte nach Salvage-Strahlentherapie (Uniklinik Ulm) zum Studienende zwischen Patienten mit biochemischem Rezidiv nach radikaler Prostatektomie, die auf die SRT ansprachen (Gruppe 1: n = 11) und Patienten, die einen erneuten PSA-Progress erlitten (Gruppe 2: n = 15, n = 1 verstorben). Es konnte mit dem Mann-Whitney-U-Test ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen festgestellt werden (p = 0,0011). Die PSA-Werte zum Studienende sind bei Gruppe 2 signifikant höher.

3.6.1 Patientendaten Gruppe 1 (n = 11): Patienten mit Komplettremission nach SRT

Das mittlere Erkrankungsalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Prostatakarzinoms betrug 63,5 ± 6,2 Jahren (51-73 Jahre, Median 64). Das Alter bei biochemischer Progression zum Zeitpunkt der CPC betrug 71,4 ± 6,28 Jahre (60-82 Jahre, Median 73 Jahre). Der präoperative PSA-Wert (n = 10, n = 1 unbekannt) lag im Mittel bei 13,1 ± 6,6 ng/ml (6,4-30 ng/ml, Median 11,5 ng/ml) und fiel auf einen postoperativen Nadir (n = 7, n = 4 unbekannt) von 0,1 ± 0,1 ng/ml (0,02-0,15 ng/ml, Median 0,1 ng /ml). Bei 7 von 11 Patienten lag ein UICC Stadium III, bei zwei Patienten ein UICC Stadium II und bei zwei Patienten ein UICC Stadium I vor. Die CPC wurde im Mittel nach 90,2 ± 25,3 Monaten (46-136

Monate, Median 90 Monate) nach RPX durchgeführt. Der mittlere PSA-Wert vor SRT bzw. zum Zeitpunkt der CPC betrug 1,4 ± 0,5 ng/ml (0,9-2,5 ng/ml, Median 1,3 ng/ml). Alle 11 Patienten wurden im Mittel mit 66,11 ± 1,63 Gy (64,8-70,2 Gy, Median 66,6 Gy) bestrahlt. Die Bestrahlungsdosen bei positivem Befund in der CPC waren 66,24 ± 2,35 Gy (64,8-70,2 Gy) und bei negativem Befund 66,0 ± 0,93 Gy (64,8-66,6 Gy).

3.6.2 Patientendaten Gruppe 2 (n = 16): Patienten mit PSA-Progress nach SRT

Das mittlere Erkrankungsalter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Prostatakarzinoms betrug 63,0 ± 8,2 Jahre (47-77 Jahre, Median 63 Jahre). Das Alter bei biochemischer Progression zum Zeitpunkt der CPC betrug 66,1 ± 8,39 Jahre (51-78 Jahre, Median 66,5 Jahre). Der präoperative PSA-Wert (n = 14, n = 2 unbekannt) lag im Mittel bei 11,8 ± 6,5 ng/ml (4,48-24,4 ng/ml, Median 10,1 ng/ml) und fiel auf einen postoperativen Nadir (n = 14, n = 2 unbekannt) von 0,7 ± 1,6 ng/ml (0,0-5,9 ng/ml). Bei 2 von 16 Patienten lag ein UICC Stadium IV vor, 9 von 16 Patienten hatten ein UICC Stadium III, drei Patienten konnten dem UICC Stadium II zugeordnet werden und bei zwei Patienten lag ein UICC Stadium I vor.
Die CPC wurde im Mittel nach 37,3 ± 39,7 Monaten (1-156 Monate, Median 28 Monate) nach RPX durchgeführt. Der mittlere PSA-Wert vor SRT bzw. zum Zeitpunkt der CPC betrug 2,1 ± 2,2 ng/ml (0,32-6,73 ng/ml, Median 1,2 ng/ml). Alle 16 Patienten wurden im Mittel mit 66,71 ± 1,67 Gy (64,8-70,2 Gy, Median 66,6 Gy) bestrahlt. Die Bestrahlungsdosen bei positivem Befund in der CPC waren 66,74 ± 1,87 Gy (64,8-70,2 Gy) und bei negativem Befund 66,6 ± 0 Gy (66,6 Gy). Bei einem Patienten wurde der in der CPC nachgewiesene Lymphknoten in das Zielvolumen mit eingeschlossen.

Einen Überblick der Patientencharakteristik von Gruppe 1 und 2 zeigt Tabelle 4.

Tabelle 4: Gegenüberstellung der Charakteristik der Patienten mit biochemischem Rezidiv nach RPX, die auf die folgende SRT (Uniklinik Ulm) ansprachen (Gruppe 1: n=11) und der Patienten, die eine erneute Progression nach SRT erlitten (Gruppe 2: n=16)

Gruppe 1 (n = 11): SRT-Response (PSA-Wert 0,5 ng/ml) nach SRT bis zum Studienende

Gruppe 2 (n = 16): PSA-Progression > 0,2 ng/ml nach Erreichen des PSA-Nadir nach SRT

* Mann-Whitney-U-Test

CPC = ^{11}C-Cholin-PET/CT; ED = Erstdiagnose; Min/Max = Minimum/Maximum; Mon = Monate; ns /s = nicht signifikant/signifikant; PSA = Prostataspezifisches Antigen; RPX = radikale Prostatektomie; SRT = Salvage-Strahlentherapie; UICC = International Union Against Cancer

Charakteristik	**Gruppe 1 (n = 11) Mittelwert (Min/Max)**	**Gruppe 2 (n = 16) Mittelwert (Min/Max)**	**p* < 0,05?**
Alter bei ED	63,5 (51-73)	63,0 (47-77)	ns
UICC-Stadium	III (I-III)	III (I-IV)	ns
Zeit CPC nach RPX (Monate)	90,2 (46-136)	37,3 (1-156)	s
PSA (ng/ml)			
- prä-RPX	13,1 (6,4-30) (n = 10)	11,8 (4,48-24,4) (n = 14)	ns
- post-RPX	0,1 (0,02-0,15) (n = 7)	0,7 (0-5,9) (n = 14)	ns
- prä-SRT	1,4 (0,9-2,5)	2,1 (0,32-6,73)	ns
- Nadir post-SRT	0,03 (0,001-0,12)	0,37 (0,04-1,4) (n = 15)	s
- bei Studienende	0,076 (0,001-0,3)	2,0 (0,01-6,9) (n = 15)	s
Zeit SRT bis Nadir (Monate)	41,6 (4-81)	9,07 (3-25) (n = 15)	s
Follow-up (Monate)	76,5 (67-85)	74,6 (44-90)	ns
SRT-Dosis	66,11 (64,8-70,2)	66,71 (64,8-70,2)	ns

3.6.3 ^{11}C-Cholin-PET/CT-Befunde von Gruppe 1 und 2

Gruppe 1: Bei 3 von 11 Patienten zeigte sich in der CPC ein positiver Lokalbefund, bei zwei von 11 Patienten nur ein sehr diskreter Lokalbefund im Sinne eines Anastomosenrezidivs.

Es konnten weder pathologische Lymphknoten noch Fernmetastasen nachgewiesen werden (vergl. Tabelle 5).

Der PSA vor CPC betrug bei negativem CPC-Befund im Mittel 1,3 ± 0,42 ng/ml (0,9-1,75 ng/ml). Bei den 5 Patienten, bei denen sich in der CPC ein Lokalrezidiv zeigte, betrug der PSA vor CPC 1,5 ± 0,58 ng/ml (0,99-2,5 ng/ml).

Gruppe 2: Bei 8 von 16 Patienten zeigte sich in der CPC ein Lokalrezidiv, vier von 16 dieser Patienten hatten ein lokoregionäres Nodalrezidiv und einer von 16 Patienten wies eine Skelettmetastase auf (vergl. Tabelle 5).

Der PSA vor CPC betrug bei positivem CPC-Befund im Mittel 2,32 ± 2,36 ng/ml (0,324-6,73 ng/ml). Bei drei Patienten konnte bei einem PSA von 1,3 ± 0,2 ng/ml (1,1-1,5 ng/ml) mittels CPC kein pathologischer Befund erhoben werden.

Tabelle 5: Prätherapeutische ^{11}C-Cholin-PET/CT-Befunde der Patienten von Gruppe 1 (n = 11) und Gruppe 2 (n = 16) im Vergleich

Gruppe 1 (n = 11): SRT-Response (PSA-Wert 0,5 ng/ml) nach SRT bis zum Studienende

Gruppe 2 (n = 16): PSA-Progression > 0,2 ng/ml nach Erreichen des PSA-Nadir nach SRT

CPC = ^{11}C-Cholin-PET/CT; PSA = Prostataspezifisches Antigen; SRT = Salvage-Strahlentherapie

CPC-Befunde	Anzahl	CPC positiv			CPC negativ
		Lokalrezidiv	Lymphknoten	Skelettmetastase	
Mittlerer PSA (ng/ml) bei CPC		2,09 ± 2,04			1, 30 ± 0,35
Gruppe 1	11	5	0	0	6
Gruppe 2	16	8	4	1	3

Bei Patienten mit SRT-Response (Gruppe 1) und Patienten mit PSA-Progression nach SRT (Gruppe 2) konnte bezüglich der pathologischen CPC-Befunde (vergl. Tabelle 5) kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Exakter Test nach R.A. Fisher, p = 0,064).

4 Diskussion

Bei Patienten mit Prostatakarzinom, die mit einer radikalen Prostatektomie (RPX) primär kurativ behandelt wurden, kommt es trotz verbesserter Operationstechniken häufig zu einem biochemischen Rezidiv. Handelt es sich bei diesem um ein Lokalrezidiv (LR), so stellt die Salvage-Strahlentherapie (SRT) die Therapieoption mit der Chance auf eine dauerhafte biochemische Response dar. Trock et al. konnte in einer umfangreichen Analyse erstmals belegen, dass bei biochemischem Progress nach RPX die SRT im Vergleich zu einer Wait-and-See-Strategie durch eine Verlängerung des karzinomspezifischen Überlebens um ca. 60% überlegen ist [83].

Die Differenzierung zwischen einem LR, einem lokoregionären Rezidiv und Fernmetastasen stellt sich als äußerst schwierig dar und kann mit den bisherigen bildgebenden Verfahren vor allem im Niedrig-PSA-Bereich (< 1,0 ng/ml), in dem die Indikation für eine SRT gestellt werden muss, um ein optimales Ansprechen zu erzielen, nicht sicher erfolgen. Somit beruht die Durchführung einer SRT bisher auf der Annahme eines LR. Anhand verschiedener Parameter (PSA-Verdopplungszeit, Zeitintervall zwischen Operation und Rezidiv, Gleason-Score) kann eine Abschätzung der Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines LR oder das Ansprechen auf eine SRT getroffen werden [54, 77].

Die bestmögliche Behandlung bei steigendem oder persistierendem PSA ohne den sicheren Nachweis eines LR oder eines systemischen Progresses ist somit umstritten. Da nur bei einem Drittel der Patienten die biochemische Progression innerhalb eines Zeitraumes von 8 Jahren klinisch manifest wird, ist die klinische Signifikanz schwierig zu interpretieren [58]. Nebenwirkungen oder Komplikationen einer Salvage-Strahlentherapie, die die Lebensqualität einschränken, müssen gegen den therapeutischen Nutzen und gegen eine mögliche Verlängerung der Lebenserwartung abgewogen werden. Somit muss eine sorgfältige Auswahl der Patienten, die für eine SRT in Frage kommen, getroffen werden. Da die SRT als Lokaltherapie in kurativer Absicht angewandt wird und bei systemischem Progress eine palliative Therapie indiziert ist, ist der Ausschluss von Fernmetastasen vor einer SRT äußerst wichtig. Die ^{11}C-Cholin-PET/CT (CPC) liefert Ganzkörperinformationen über die Ausdehnung des Prostatakarzinoms und kann somit für die Entscheidung zur SRT als wichtiges diagnostisches Mittel dienen.

In dieser Arbeit kam es bei 27 Patienten nach RPX zu einer biochemischen Progression, weshalb eine Behandlung mittels SRT nach Durchführung einer CPC erfolgte. Alle Patienten waren bis zur SRT hormonnaiv.

Das durchschnittliche Alter der 27 Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Prostatakarzinoms bzw. zum Zeitpunkt der radikalen Prostatektomie (RPX) als Primärtherapie ist mit 63,2 ± 7,3 Jahren mit anderen Studien vergleichbar (58-64 Jahre) [3, 83]. Der mittlere PSA-Wert zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug 12,37 ng/ml ± 6,4 ng/ml und stimmt mit der Studie von Trock et al. und Reske et al. überein (12,0 und 11,9 ng/ml [62, 85]). Trock et al. zeigte in Verbindung mit der Salvage-Radiotherapie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit pT3-Stadium (overall survival 98% in 5 Jahren). In dieser Arbeit sind sowohl Patienten mit pT2- als auch mit pT3-Stadium eingeschlossen worden. Wiegel et al. konnte ein besseres Outcome (längeres biochemisches rezidivfreies Überleben) nach SRT bei einer medianen Follow-up Zeit von 41,5 Monaten für Patienten mit einem Stadium pT2c im Vergleich zu pT3a zeigen (p = 0,025) [85]. Als Hinweis für einen lokalen Tumorprogress wird ein Stadium pT3apN0, pTxR1, für eine systemische Progression pT3b, pTxpN1 betrachtet [31, 34]. In dieser Arbeit konnte zwischen den Patienten mit PSA-Progression und den Patienten mit Response auf die SRT im Hinblick auf das pT-Stadium kein Unterschied festgestellt werden. Allerdings wies einer von 27 Patienten nach RPX ein pN1-Stadium auf und stieg bereits 4 Monate nach RPX mit dem PSA-Wert von postoperativ 0,8 ng/ml auf 1,4 ng/ml wieder an. Das Lymphknotenrisiko nach der Roach-Formel betrug 16,7%. In einer Studie von Goldner at al. zeigten 29 von 55 Patienten (initial pN0) mit einem Lymphknotenrisiko > 15 % (nach der Roach-Formel) zu 58% eine biochemische Progressionsfreiheit über 5 Jahre nach adjuvanter Strahlentherapie nach RPX. Hingegen zeigten 26 von 55 Patienten mit einem Risiko eines pelvinen Lymphknotenbefalls < 15% (nach der Roach-Formel) eine biochemische Progressionsfreiheit über 5 Jahre zu 100% [28]. Somit lag bei diesem Patienten schon vor Beginn der SRT mit einem initialen pN1-Stadium und bei einer Lymphknoten-Wahrscheinlichkeit > 15% ein erhöhtes Risiko für ein Therapieversagen vor.

Eine antihormonelle Therapie lehnte der Patient von Anfang an ab. In der CPC zeigte sich ein präsakraler und an der A. iliaca interna rechts gelegener Lymphknoten (Cholin positiv). Es kam 23 Monate nach SRT unter Einschluss des in der CPC verdächtigen Lymphknotens in das Zielvolumen zu einer biochemischen Progression. Möglicherweise hätte eine Bestrahlung der regionären Lymphabstrombahn kombiniert mit einer Hormontherapie eine längere biochemische Kontrolle bewirken können. In einer retrospektiven Studie konnte

bei Patienten, die nach RPX mit einer adjuvanten- oder Salvage-Strahlentherapie behandelt wurden, gezeigt werden, dass eine Mitbestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege bei Patienten mit einem hohen Risiko für einen Lymphknotenbefall verglichen mit einer alleinigen Bestrahlung des Prostatabetts zu einer Verbesserung des biochemischen progressionsfreien Überlebens führt [75]. Ein Vorteil hinsichtlich des biochemischen progressionsfreien Überlebens gegenüber den Patienten, bei denen nur das Prostatabett bestrahlt wurde, konnte allerdings nur bei Patienten in Kombination mit simultaner antihormoneller Therapie beobachtet werden [75]. Ob Patienten mit initialem N+-Stadium von einer zusätzlichen Bestrahlung der regionären Lymphabstromwege profitieren ist derzeit Gegenstand von Studien.

In den aktuellen S3-Leitlinien zur Früherkennung, Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms (2009) soll bei Patienten mit einem pT3N0 R0/1-Stadium eine adjuvante Strahlentherapie angeboten werden, bei pT2R1 kann sie angeboten werden. Als Alternative sollte die Salvage-Strahlentherapie in Betracht gezogen werden [17]. In dieser Arbeit wurden alle Patienten mit einem pT1a-pT4a-Stadium mit einer Salvage-Strahlentherapie behandelt. Ein Patient wies ein N1-Stadium auf. Trabulsi et al. verglichen bei Patienten mit pT3-4N0 die adjuvante mit der Salvage-Strahlentherapie und konnten einen Vorteil des biochemischen rezidivfreien Überlebens zu Gunsten der adjuvanten Strahlentherapie aufzeigen [82]. Trock et al. deuteten daraufhin, dass eine frühe SRT und eine adjuvante Strahlentherpie in ähnlichem Ausmaß zu einer Verbesserung des Prostatakarzinom-spezifischen-Überlebens führen können [83]. Bisher gibt es keine randomisierten Studien, die eine SRT mit einer adjuvanten RT vergleichen, weshalb der optimale Zeitpunkt einer Strahlentherapie unklar bleibt [85]. Ost et al. konnte zeigen, dass eine frühe SRT (PSA < 0,5 ng/ml) so effektiv wie eine adjuvante Strahlentherapie sein kann, vorausgesetzt die applizierte Strahlendosis beträgt mehr als 70 Gy (mit intensitätsmodulierter Strahlentherapie = IMRT) [52].

Als weiterer prognostischer Parameter wird der Gleason-Score verwendet. Ein Gleason-Grad > 7 macht im Rezidivfall eine systemische Progression wahrscheinlich [17, 58, 69], wobei keine Aussage über den individuellen Progress und seinen Zeitpunkt getroffen werden kann. Nur bei 14 von 27 Patienten war der Gleason-Score verfügbar. In früheren Jahren war generell die Grading-Klassifikation üblich, in einigen Fällen wurden von den Pathologen beide Klassifikationen angewendet. Ein Gleason-Scoring wurde bei den Patienten, die in den 90er Jahren operiert wurden, nicht vorgenommen. Bei den Patienten, bei denen ein

Gleason-Score vorlag, gab es zwischen den Patienten mit PSA-Progression und den Patienten mit Response auf die SRT keine signifikanten Unterschiede. In beiden Gruppen lag der Gleason-Score zwischen 3 und 8.
Zudem war es schwierig die Operationsberichte aus den 90er Jahren aus verschiedenen Kliniken ausfindig zu machen, weshalb nur bei wenigen Patienten eine Angabe über die Anzahl der entnommenen Lymphknoten bei der Lymphknotendissektion möglich war. Somit bleibt unklar, ob alle Patienten auch aufgrund unterschiedlicher chirurgischer Behandlungstechniken und der damit verbundenen Variabilität des Lymphknoten-Samplings zum Zeitpunkt der RPX dasselbe Ausmaß einer Lymphknotenmetastasierung aufwiesen. Postoperativ erreichten nicht alle Patienten den PSA-Nullbereich. Shen et al. konnte bei 906 Männern nach RPX nachweisen, dass bei Erreichen eines postoperativen PSA-Nadirs < 0,01 ng/ml ein niedrigeres Rezidivrisiko vorliegt [72]. Ebenso war aufgrund fehlender Daten nur bei wenigen Patienten eine Erhebung des Schnittrand-Status durchführbar. Dieser wurde deshalb bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Eine R1-Resektion, eine fehlende Lymphknoten- oder Samenblasenbeteiligung sowie ein Gleason-Score < 8 sind mit einem besseren Therapieansprechen bei PSA-Progression assoziiert [24, 39, 47]. Stephenson et al. konnte zeigen, dass auch Patienten mit einer kurzen PSA-Verdopplungszeit < 10 Monate und einem Gleason > 8 bei einem niedrigen prätherapeutischen PSA-Wert von einer SRT hinsichtlich des biochemischen progressionsfreien Überlebens profitieren [77].

Zu einer biochemischen Progression nach RPX kam es im Alter von 68,3 Jahren ± 7,9 Jahren (51-82 Jahre, Median 69 Jahre), was mit der Literatur vergleichbar ist (Median 66 Jahre [85]). Das Zeitintervall von der RPX bis zur Indikation einer Salvage-Strahlentherapie ist mit einem Median von 61 Monaten relativ lang. In anderen Studien wurde nach 18 - 36 Monaten (Median) [37, 83, 85] mit der SRT begonnen. Ein biochemisches Rezidiv > 3 Jahre nach RPX deutet eher auf ein Lokalrezidiv als auf eine metastasierende Erkrankung hin und würde somit besser auf eine Salvage-Radiotherapie ansprechen [31, 34]. Der genaue Zeitpunkt des biochemischen Rezidivs nach RPX und damit auch die Zeit vom biochemischen Rezidiv bis zur Salvage-Strahlentherapie sowie die PSA-Verdopplungszeit als prognostischer Parameter waren in dieser Arbeit allerdings aufgrund fehlender postoperativer PSA-Werte nicht bestimmbar.
Trock et al. konnte zeigen, dass Männer mit einer PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate, die innerhalb von 2 Jahren nach einem PSA-Anstieg eine SRT erhielten, am meisten von dieser profitierten. Bisher wurde angenommen, dass Patienten mit einer kurzen PSA-

Verdopplungszeit (< 6 Monate) eher eine systemische Progression erleiden und somit weniger Nutzen von einer SRT aufweisen. Im Umkehrschluss könnte bei Patienten mit einer PSA-Verdopplungszeit > 6 Monate eine biologisch weniger aggressive Erkrankung vorliegen, die während ihrer Lebenszeit weniger wahrscheinlich zum Auftreten von Metastasen oder zum Tode führt [83].

Die Empfehlung einer SRT noch bei PSA-Werten < 0,5 ng/ml hat sich erst in den letzten Jahren etabliert und zum Zeitpunkt des Bestrahlungsbeginns der Patienten in dieser Arbeit (zwischen 2002 und 2004) wurde dies nicht bei allen Patienten berücksichtigt [2, 78]. Auf der einen Seite ist eine frühzeitige Behandlung mit einer SRT bereits bei PSA-Werten < 0,5 ng/ml mit einem längeren Therapieansprechen verbunden. Auf der anderen Seite findet auch eine Überbehandlung bei diesen Patienten statt, da benignes Prostatagewebe ebenfalls einen PSA-Anstieg im low-Lewel Bereich verursachen kann [85].

Bei den 27 Patienten wurde bei einem mittleren prästrahlentherapeutischen PSA-Wert von 1,83 ng/ml ± 1,7 ng/ml (0,32-6,73 ng/ml, Median 1,3 ng/ml) mit einer Salvage-Strahlentherapie erst spät begonnen. In der Studie von Wiegel et al. wurde vergleichsweise bereits bei einem medianen PSA-Wert von 0,33 ng/ml 18,6 Monate nach RPX mit der SRT begonnen. In einer Subanalyse der SWOG Studie konnte Swanson et al. zeigen, dass Patienten unabhängig vom postoperativen PSA-Level eine Verbesserung im metastasenfreien Überleben durch die Salvage-Strahlentherapie zeigten. Der therapeutische Gewinn war jedoch bei niedrigen PSA-Werten am größten [79].
Bei 4 von 27 Patienten zeigte sich nach Operation ein persistierender PSA-Wert nach RPX und wurden laut der S3-Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms (2009) wie ein PSA-Rezidiv mit einer SRT behandelt [17].

Die mittlere applizierte Dosis auf die Prostataloge bei den 27 Patienten in dieser Arbeit lag bei 66,47 Gy und deckt sich somit mit der zumeist gewählten Standarddosis in vielen Studien und auch mit der empfohlenen Dosis in der S3-Leitlinie des Prostatakarzinoms (66 Gy) [5, 17]. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Bestrahlungsdosis der Patienten mit PSA-Progression nach SRT im Vergleich zu den Patienten mit Response auf die SRT. Es verstärken sich die Hinweise, dass Bestrahlungsdosen bis 70 Gy mit einer besseren „biochemical non-evidence of desease rate“ verbunden sind [43]. Die bildgesteuerte Strahlentherapie (z.B. durch Implantation von Lokalisationsmarkern (fiducial marker)) kann die

Lokalisation des Zielvolumens verbessern. Somit ist mit Hilfe moderner Bestrahlungstechniken (IMRT) in Zukunft eine Dosiseskalation unter Reduktion der Nebenwirkungen möglich [70], was zu einer Verbesserung der biochemischen Progressionsfreiheit führen sollte.

Bei 66,7% (18 von 27) der Patienten zeigte sich ein positiver CPC-Befund (Lokalrezidiv (LR), Lymphknoten (LK) oder ossäre Metastase) bei einem mittleren PSA von 2,09 ± 2,04 ng/ml. Bei 33,3 % (9 von 27) der Patienten fand sich bei einem mittleren PSA von 1,30 ± 0,35 ng/ml kein bildmorphologisches Korrelat. Zwischen den CPC positiven und negativen Befunden gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den PSA-Werten zum Zeitpunkt der CPC ($p = 0,44$). In der Studie von Reske et al. war der PSA-Wert der Patienten mit negativer CPC signifikant niedriger (Median 1,6 vs 2,6 ng/ml, $p < 0,02$) als der Patienten mit positiver CPC für ein Lokalrezidiv [62]. Bei 70% der Patienten mit bioptisch bestätigtem kleinvolumigen Lokalrezidiv konnte die CPC dieses richtig nachweisen.
Bei 13 von 27 der Patienten (48%) in dieser Arbeit konnte in der CPC bei einem mittleren PSA von 2,52 ± 2,26 ng/ml ein Lokalrezidiv nachgewiesen werden.
Die Detektionssensitivitäten für ein Lokalrezidiv schwanken in der Literatur zwischen 38 und 98% [57]. Es konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass die Detektionssensitivität mit der Höhe des PSA-Wertes korreliert. Bei PSA-Werten > 2,0 ng/ml wurden hohe Sensitivitäten beobachtet [64]. Giovacchini et al. zeigte bei 358 Patienten mittels Receiver Operating Charakteristic einen PSA cut-off Wert von 1,4 ng/ml, der am besten zwischen positiven und negativen Befunden unterscheiden konnte [25]. Es können aber schon bei niedrigeren PSA-Werten Lokalrezidive nachgewiesen werden [38, 45, 62]. Bei PSA-Werten < 1 ng/ml wird die CPC jedoch nicht routinemäßig empfohlen [34]. Die PSA-Verdopplungszeit stellt zusätzlich einen sensitiven prädiktiven Wert für einen positiven CPC-Befund dar. Giovaccini et al. berichtete über eine Detektionsrate von 27%, 61% und 81% bei Patienten mit einer PSA-Verdopplungszeit > 6 Monate, zwischen 3 und 6 Monaten, und < 3 Monate. Picchio et al. empfiehlt die Durchführung einer CPC auch bei niedrigen PSA-Werten bei einer PSA-Verdopplungszeit < 3 Monate [57]. Ein lokal fortgeschrittenes Stadium pT3b oder pT4 im Gegensatz zu pT2 oder ein pN1-Stadium stellen ebenfalls einen unabhängigen Vorhersagewert für positive CPC-Ergebnisse dar [25].
Die MRT mit endorektaler Spule scheint verglichen mit der CPC vor allem bei geringer Wahrscheinlichkeit einer distanten Metastasierung bei der Detektion eines Lokalrezidivs hilfreicher zu sein [57]. Sella et al. konnten bei der Fragestellung nach einem LR in einem Patientenkollektiv (n=48) eine Sensitivität von 95% und eine Spezifität von 100% bei ei-

nem mittleren PSA-Wert von 2,18 ng/ml und einer durchschnittlichen Größe des Lokalrezidivs von 1,4 cm aufzeigen.

Die bisherigen Restaging Untersuchungen bei biochemischem Rezidiv wie die Knochenszintigraphie und die Computertomographie sind durch eine niedrige Sensitivität und Spezifität charakterisiert. Die Wahrscheinlichkeit einer positiven Knochenszintigraphie beträgt < 5% bis der PSA-Wert mindestens 40 ng/ml erreicht hat [34].

In der Literatur wird beschrieben, dass bereits bei PSA-Werten < 1,5 ng /ml eine Detektion von Fernmetastasen mittels der CPC möglich ist [7]. Erst kürzlich wurde von Castelucci et al. eine Studie veröffentlicht, bei der bei einem mittleren PSA-Wert von 0,86 ± 0,4 ng/ml bei 29 von 102 Patienten (28%) ein positiver CPC-Befund nachgewiesen werden konnte (PSA 0,98 ng/ml bei positivem Befund und 0,81 ng/ml bei negativem Befund). Bei 21% (22 von 102) konnten unerwartet Fernmetastasen aufgedeckt werden. Die PSA-Verdopplungszeit und der pN-Status waren unabhängige Vorhersagefaktoren für einen positiven CPC-Befund. 7 von 102 Patienten zeigten einen positiven Befund für ein Lokalrezidiv, das mittels TRUS gesteuerter Biopsie bestätigt wurde. Die Sensitivität für den Nachweis eines LR betrug 53,6%, die Spezifität lag bei 100%. Zudem konnten 27 Knochen- bei 13 Patienten und 12 Lymphknotenmetastasen bei 9 Patienten mit PSA-Werten < 1,5 ng/ml aufgedeckt werden [7].

Bei einem mittleren PSA-Wert von 0,88 ng/ml ± 0,44 zeigten 4 von 27 Patienten (15%) in dieser Arbeit pathologische Lymphknoten (LK). Es erfolgte keine histologische Sicherung der bildmorphologisch nachgewiesenen LK, sodass die positiven Befunde letztlich nicht validiert werden konnten. Bei einem Patienten fand sich präoperativ ein pN1-Stadium. Zwei Patienten wiesen einen präoperativ erhöhten PSA-Wert > 10 ng/ml auf und zwei Patienten zeigten einen PSA-Wert < 10 ng/ml. Zwei der vier Patienten hatten ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium.

Alle vier Patienten wurden ohne Bestrahlung der Lymphabflusswege mit einer SRT behandelt und fielen im Follow-up in die Gruppe der Patienten mit PSA-Progression. Drei Patienten, die in der CPC Lymphknoten aufwiesen, hatten nach Durchschreiten des Nadirs einen PSA-Progress > 0,2 ng/ml. Alle Patienten erhielten bis dahin noch keine antihormonelle Behandlung. Bei einem Patienten, der bereits in der CPC vor SRT einen pathologischen LK (8 mm pararektal) aufwies, konnte bei einem PSA-Anstieg von 0,29 auf 1,21 ng/ml in einer 2. CPC ein Lymphknotenrezidiv nachgewiesen werden (zwei pathologische LK iliakal links). Dieser Patient erhielt 15 Monate nach SRT eine antiandrogene Therapie. Ein Patient wies in der CPC eine Skelettmetastase (symphysär rechts, oberer Schambei-

nast) auf. Dieser Befund wurde höchstwahrscheinlich aufgrund des niedrigen PSA-Wertes (1,4 ng/ml vor SRT) und des initialen pT2b-Stadiums, das für ein lokales Geschehen sprechen würde, nicht für realistisch angesehen. Die Zeit zwischen der RPX und der durchgeführten CPC betrug 37 Monate, was mit einem lokalen Rezidiv vereinbar sein könnte. Eine Knochenszintigraphie wurde bei diesem asymptomatischen Patienten nicht durchgeführt. Bei einem PSA-Wert > 10 ng/ml ist die Wahrscheinlichkeit für den Nachweis von Knochenmetastasen zu gering und wird auch in der S3 Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms (2009) nicht empfohlen [17, 29]. Dieser Patient wurde trotz des positiven CPC-Befundes für eine Knochenmetastase mit einer SRT behandelt und keiner antihormonellen Therapie unterzogen. Nach 15 Monaten stieg der PSA-Wert von 1,4 ng/ml auf 2,4 ng/ml an und betrug 47 Monate nach SRT 6,0 ng/ml. Da bei dem Patienten eine Demenzerkrankung vorliegt, wurde keine weitere Diagnostik oder Therapie eingeleitet. Da die SRT nicht angesprochen hat und kein PSA-Abfall nach SRT zu verzeichnen war, ist davon auszugehen, dass die in der CPC aufgedeckte Knochenmetastase der Wirklichkeit entsprach. Somit wurde dem Patienten wahrscheinlich eine unnötige Behandlung mit der SRT zugefügt.
Alle Patienten mit Nachweis von lokoregionären Lymphknoten oder einer Skelettmetastasierung in der CPC bei PSA-Werten < 1,5 ng/ml fielen in die Gruppe der Patienten mit PSA-Progression nach SRT.

Nach einem mittleren Follow-up von 76,5 Monaten waren 11 der 27 Patienten (Gruppe 1, 41%) progressionsfrei (PSA-Wert 0,5). Pazona et al. zeigte in einer retrospektiven Studie bei einem medianen Follow-up von 50 Monaten eine biochemische Progressionsfreiheit von 55% (162 von 223), wobei als SRT Response ein PSA-Wert < 0,3 ng/ml definiert wurde [55]. Hingegen kam es bei 16 von 27 Patienten (Gruppe 2, 59%) nach im Mittel 30,9 Monaten zu einer biochemischen Progression (PSA > 0,2 ng/ml [78]) nach SRT. Die prästrahlentherapeutischen PSA-Werte beider Gruppen unterschieden sich nicht signifikant (1,4 ± 0,5 versus 2,1 ± 2,2 ng/ml). Das Alter bei Erstdiagnose, das initiale Tumorstadium, der prätherapeutische PSA-Wert und die Bestrahlungsdosis zeigten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied. Zur Entwicklung eines biochemischen Rezidivs nach RPX kam es bei den Patienten mit SRT-Response signifikant später. Zudem war der PSA-Nadir nach SRT bei Patienten, die auf die SRT ansprachen, signifikant niedriger als bei Patienten mit PSA-Progression (0,03 ng/ml ± 0,04 versus 0,37 ng/ml ± 0,39, p < 0,05) und wurde signifikant später erreicht (41,6 Monate ± 25,5 vs 9,07 Monate ± 6,7, p < 0,05).

Bei Patienten, bei denen ein PSA-Nadir < 0,1 ng/ml nach SRT erreicht wurde, zeigte sich ein signifikanter Unterschied (p = 0,0002) im Hinblick auf das biochemische progressionsfreie Überleben (Kaplan-Meier Kurve) gegenüber den Patienten die einen PSA > 0,1 ng/ml aufwiesen. In der Studie von Wiegel et al. konnte gezeigt werden, dass das Erreichen eines PSA-Wertes < 0,1 ng/ml nach SRT einen unabhängigen hochsignifikanten Vorhersagewert des biochemischen Outcomes darstellt [85], was auch in dieser Arbeit beobachtet werden konnte. Patienten mit einem PSA-Nadir nach SRT < 0,1 ng/ml in dieser Arbeit zeigen optimale Langzeitergebnisse. Nur ein kleines Kollektiv entwickelte eine erneute biochemische Progression nach SRT.

Die biochemische Progressionsfreiheit nach 5 Jahren schwankt je nach Risikoprofil zwischen 10% und 55% [54], nach 10 Jahren beträgt sie ca. 25% [47]. Bei den 27 Patienten zeigte sich eine mediane biochemische Progressionsfreiheit von 4,33 Jahren. In der Studie von Wiegel et al. mit 162 Patienten wurde eine biochemische Progressionsfreiheit von 58% nach 3,5 Jahren (bei Anwendung der Definition für ein biochemisches Rezidiv nach Stephenson: PSA > 0,2 ng/ml) beobachtet [85].
Das mittlere Follow-up über 75,4 ± 8,6 Monate (Median 75,7 Monate) hinsichtlich der biochemischen Progressionsfreiheit ist mit den angegebenen Zeiträumen von anderen Studien vergleichbar [37, 79, 83, 85]. Im Bezug auf das „overall survival“ sind allerdings längere Nachsorgeintervalle nötig. Pound et al. konnte nachweisen, dass bei Patienten mit biochemischem Rezidiv nach RPX die Zeit bis zum karzinomverursachten Tod 13 Jahre beträgt[58].

In der Gruppe 1, die auf die SRT über ein Follow-up von 76,5 Monaten ansprachen, zeigte sich bei 3 von 11 Patienten in der CPC ein positiver Lokalbefund, bei zwei von 11 Patienten nur ein sehr diskreter Lokalbefund im Sinne eines Anastomosenrezidivs.
Es konnten weder pathologische Lymphknoten noch Fernmetastasen in dieser Gruppe mittels CPC nachgewiesen werden. Der mittlere PSA-Wert vor CPC betrug bei diesen fünf aufgedeckten Lokalrezidiven 1,5 ± 0,58 ng/ml (0,99-2,5 ng/ml).
In der Gruppe 2 mit PSA-Progression nach SRT zeigte sich bei 8 von 16 Patienten in der CPC ein Lokalrezidiv, vier von 16 Patienten hatten ein lokoregionäres Nodalrezidiv und einer von 16 Patienten wies eine Skelettmetastase auf. Der PSA vor CPC betrug bei positivem CPC-Befund im Mittel 2,32 ± 2,36 ng/ml (0,32-6,73 ng/ml).
Zudem zeigte sich, dass Patienten mit CPC positivem Befund mit einem schlechteren Outcome nach SRT einhergehen als Patienten mit CPC negativem Befund.

Patienten mit ansteigendem PSA nach lokaler Radiotherapie eines Lokalrezidivs des PCA zeigen prätherapeutisch häufiger ein ^{11}C-Cholin positives Anastomosenrezidiv. Eine mit CPC nachgewiesene lokoregionäre Lymphknoten- oder Skelettmetastasierung weist auf ein erhöhtes Risiko für ein Therapieversagen nach SRT des klinisch angenommenen Lokalrezidivs des PCA hin.
Die CPC kann somit zur Differenzierung zwischen Patienten, die eine gute Chance auf ein Therapieansprechen der SRT haben, und denen, die eine zusätzliche oder eine andere Therapie benötigen (Hormontherapie, Bestrahlung der Lymphabflusswege), beitragen.

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden 27 Patienten mit biochemischem Rezidiv eines Prostatakarzinoms (PCA) nach radikaler Prostatektomie mit einer Salvage-Strahlentherapie (SRT) mit 66,5 ± 1,7 Gy behandelt. Die Effizienz der ^{11}C-Cholin-Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (PET/CT) in der Rezidivdiagnostik des Prostatakarzinoms ist gut belegt. Eine PET/CT-Untersuchung (CPC) wurde bei allen Patienten vor SRT nach i.v. Injektion von 900 ± 125 MBq mit einem PET/CT-Scanner (GE Discovery LS) in Standardtechnik durchgeführt. Die PSA (Prostataspezifisches Antigen) -Werte sowie der Krankheitsverlauf dieser Patienten wurden über ein Follow-up von 75,4 Monaten ± 8,6 ermittelt und somit das Outcome nach SRT bestimmt.
Die Beziehung zwischen den Befunden der CPC zum Outcome nach SRT des Lokalrezidivs des PCA ist bisher nicht untersucht worden.
In dieser Arbeit wurde die Aussagekraft der CPC bei PSA-Progress für die Response einer Strahlentherapie prospektiv untersucht.

Nach einem Follow-up von 76,5 ± 5,7 Monaten (Median 77 Monate) waren 11 von 27 Patienten in Komplettremission (PSA kleiner 0,1 ng/ml) und ohne spezifische Therapie (Gruppe 1). Bei 16 von 27 Patienten fand sich nach einem Follow-up von 74,6 ± 10,3 Monaten (Median 75 Monate) ein ansteigendes PSA (2,0 ± 2,0) (Gruppe 2). Der letzte PSA-Wert wurde in dieser Patientengruppe nach 68,8 ± 13,0 Monaten erhoben. 7 dieser 26 Patienten wurden antiandrogen behandelt.
Bei beiden Patientengruppen gab es im initialen Tumorstadium, Risikoprofil und prätherapeutischem PSA-Wert (1,4 ± 0,5 versus 2,1 ± 2,3 nicht signifikant) keinen signifikanten Unterschied. Allerdings war der PSA-Nadir nach SRT bei Patienten der Gruppe 2 signifikant höher als in Gruppe 1 (0,37 ± 0,39 versus 0,03 ± 0,40, $p < 0,05$).

In Gruppe 1 fand sich in der CPC bei 3 von 11 Patienten ein positiver Lokalbefund und bei zwei von 11 Patienten nur ein sehr diskreter Lokalbefund im Sinne eines Anastomosenrezidivs. Lymphknoten oder Fernmetastasen wurden in Gruppe 1 nicht beobachtet. In Gruppe 2 zeigte sich in der CPC bei 8 von 16 Patienten ein Lokalrezidiv, 4 von 16 dieser Patienten hatten ein lokoregionäres Nodalrezidiv und einer von 16 Patienten eine Skelettmetastase.

Patienten mit ansteigendem PSA nach Salvage-Strahlentherapie eines Lokalrezidivs des Prostatakarzinoms zeigen prätherapeutisch häufiger ein ^{11}C-Cholin positives Anastomosenrezidiv. Eine mit CPC nachgewiesene lokoregionäre Lymphknoten- oder Skelettmetastasierung weist auf ein erhöhtes Risiko für ein Therapieversagen nach lokaler Radiotherapie des klinisch angenommenen Lokalrezidivs des Prostatakarzinoms hin. Die CPC kann somit bei bereits niedrigen PSA-Werten (< 1 ng/ml) zur Differenzierung zwischen Patienten, die eine gute Chance auf ein Therapieansprechen der SRT haben, und denen, die eine zusätzliche oder eine andere Therapie benötigen (Hormontherapie, Bestrahlung der Lymphabflusswege), beitragen.

6 Literaturverzeichnis

1. Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H (2001) Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? J Urol 165: 1146-1151

2. Belka C, Ganswindt U (2006) Recurrence of prostate cancer - value of salvage radiotherapy. Urologe A 45: 1266-1270

3. Bolla M, van Poppel H, Colette L, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A BJ, van Velthoven R, Marechal JM, Scalliet P, Jaustermans K, Pierart M, European Organization for Research and Treatment of Cancer (2005) Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet 366: 572-578

4. Bott SR (2004) Management of recurrent disease after radical prostatectomy. Prostate Cancer Prostatic Dis 7: 211-216

5. Bottke D, Reijke TM de, Barkowiak D, Wiegel T (2009) Salvage radiotherapy in patients with persisting/rising PSA after radical prostatectomy for prostate cancer. Eur J Cancer 45: 148-157

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

7. Castellucci P, Fuccio C, Rubello D, Schiavina R, Santi I, Nanni C, Allegri V, Montini GC, Ambrosini V, Boschi S, Martorana G, MC; M, Fanti S (2011) Is there a role for 11C-Choline PET/CT in the early detection of metastatic disease in surgically treated prostate cancer patients with a mild PSA increase < 1,5 ng/ml? Eur J Nukl Med Mol Imaging 38: 55-63

8. Catton C, Gospodarowicz M, Warde P, Panzarella T, Catton P, McLean M, Milosevic M (2001) Adjuvant and salvage radiation therapy after radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate. Radiother Oncol 59: 51-60

9. Chavaudra J, Bridier A (2001) Definition of volumes in external radiotherapy: ICRU reports 50 and 62. Cancer Radiother 5: 472-478

10. Chism DB, Hanlon Al, Horwitz EM, Feigenberg SJ, Pollack A (2004) A comparison of the single and double factor high-risk models for risk assignment of prostate cancer treated with 3D conformal radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59: 380-385

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

12. Coakley FV, Teh HS, Qayyum A, Swanson MG, Lu Y, Roach M 3rd, Pickett B, Shinohara K, Vigneron DB, Kurhanewicz J (2004) Endorectal MR imaging and MR spectroscopic imaging for locally recurrent prostate cancer after external beam radiation therapy: preliminary experience. Radiology 233: 441-448

13. Cookson MS, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, D'Amico AV, Dmochowski RR, Eton DT, Forman JD, Goldenberg SL, Hernandez J, Higano CS, Kraus SR, Moul JW, Tangen C, Thrasher JB, Thompson I (2007) Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. J Urol 177: 540-545

14. Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, Kaplan RS, Schellhammer PF (1999) Consensus statement on radiation therapy of prostate cancer: guidlines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. J Clin Oncol 17: 1155-1163

15. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A (1998) Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 280: 969-974

16. Damber JE (2002) Decreasing mortality rates for prostate cancer: possible role of hormonal therapy? Brit J Urol Int 93: 695-701

17. Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (2009) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms 34-51

18. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL, ISUP Grading Committee (2005) The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus. Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. Am J Surg Pathol 29: 1228-1242

19. Evans C, McCarthy M (1985) Prognostic uncertainty in terminal care: can the Karnofsky index help? Lancet 1: 1204-1206

20. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I (2006) The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. J Nucl Med 47: 287-297

21. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P (2007) Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. Ann Oncol 18: 581-592

22. Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, Aronson WJ (2003) Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen. Urology 61: 365-369

23. Freedland SJ, Presti JR JC, Amling CL, Kane CJ, Aronson WJ, Dorey F, Terris MK (2003) Time trends in biochemical recurrence after radical prostatectomy: results of the SEARCH database. Urology 61: 736-741

24. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, Partin AW (2005) Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA 294: 433-439

25. Giovacchini G, Picchio M, Coradeschi E, Bettinardi V, Gianolli L, Scattoni V, Cozzarini C, Di Muzio N, Rigatti P, Fazio F, Messa C (2010) Predictive factors of [(11)C]choline PET/CT in patients with biochemical failure after radical prostatectomy. Eur J Nukl Med Mol Imaging 37: 301-309

26. Giovacchini G, Piccio M, Scattoni V, Garcia Parra R, Briganti A, Gianolli L, Montorsi F, Messa C (2010) PSA doubling time for prediction of [(11)C]choline findings in prostate cancer patients with biochemical failure after radical prostatectomy. Eur J Nukl Med Mol Imaging 37: 1006-1016

27. Gleason DF, Mellinger GT (2002) Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. 1974. J Urol 167: 953-959

28. Goldner G, Dimopuolos J, Pötter R (2010) Is the Roach formula predictive for biochemical outcome in prostate cancer patients with minimal residual disease undergoing local radiotherapy after radical prostatectomy? Radiother Oncol 94: 324-327

29. Gomez P, Manoharan M, Kim SS, Soloway MS (2004) Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated? Brit J Urol Int 94: 299-302

30. Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC (2003) Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. J Urol 169: 517-523

31. Hancock SL, Cox RS, Bagshaw MA (1995) Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. J Urol 154: 1412-1417

32. Hara T, Kosaka N, Kishi H (1998) PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. J Nucl Med 39: 990-995

33. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, Deserno WM, Tabatabaei S, van de Kaa CH, de la Rosette J, Weissleder R (2003) Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. N Engl J Med 348: 2491-2499

34. Heidenreich A (chairman), Bolla M, Joniau S, Mason MD, Matveev V, Mottet N, Schmid H P, van der Kwast TH, Wiegel T, Zattoni F (2010) EAU Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology

35. Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM, Jager GJ, Strum S, Hoogeveen YL, Severens JL, Barentsz JO (2008) The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Clin Radiol 63: 387-395

36. Hricak H, Schoder H, Pucar D, Lis E, Eberhardt SC, Onyebuchi CN, Scher HI (2003) Advances in imaging in the postoperative patient with a rising prostate-specific antigen level. Semin Oncol 30: 616-634

37. Hugen CM, Polcari AJ, Quek ML, Garza RP, Fitzgerald MP, Flanigan RC (2010) Long-term outcomes of salvage radiotherapy for PSA-recurrent prostate cancer: validation of the stephenson nomogram. World J Urol 28: 741-744

38. Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, John H, Giger OT, Gelet A, Cservenyak T, Hany TF (2008) Evaluation of [(18)F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 35: 253-263

39. Jereczek-Fossa BA, Orecchia R (2007) Evidence-based radiation oncology: Definitive, adjuvant and salvage radiotherapy for non-metastatic prostate cancer. Radiother Oncol 84: 197-215

40. Jereczek-Fossa BA, Zerini D, Vavassori A, Fodor C, Santoro L, Minissale A, Cambria R, Cattani F, Garibaldi C, Serafini F, Matei VD, de Cobelli O, Orecchia R (2009) Sooner or later? Outcome analysis of 431 prostate cancer patients treated with postoperative or salvage radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 74: 115-125

41. Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT (1998) Preoperativ nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. J Natl Cancer Inst 90: 766-771

42. Kelloff GJ, Choyke P, Coffey DS (2009) Challenges in clinical prostate cancer: role of imaging. AJR Am J Roentgenol 192: 1255-1470

43. King CR, Spiotto MT (2008) Improved outcomes with higher doses for salvage radiotherapy after prostatectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 71: 23-27

44. Kotzerke J, Prang J, Neumaier B, Volkmer B, Guhlmann A, Kleinschmidt K, Hautmann R, Reske SN (2000) Experience with carbon-11 choline positron emission tomography in prostate carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 27: 1415-1419

45. Krause BJ, Souvatzoglou M, Tuncel M, Herrmann K, Buck AK, Praus C, Schuster T, Geinitz H, Treiber U, Schwaiger M (2008) The detection rate of [(11)C]Choline-PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 35: 18-23

46. Lamche M, Bauer WA, Schramek P (2007) Therapie des lokoregionären Prostatakarzinoms. Wien Med Wochenschr 157: 140-144

47. Loeb S, Roehl KA, Viprakasit DP, Catalona WJ (2008) Long-term rates of undetectable PSA with initial observation and delayed salvage radiotherapy after radical prostatectomy. Eur Urol 54: 88-94

48. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, di'SantAgnese PA, Trump D (2006) Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. Lancet Oncol 7: 472-479

49. Miller K, Lingnau A (2007) Diagnostik und Therapie des PSA-Progresses nach lokaler Primärtherapie des Prostatakarzinoms. Onkologe 13: 718-725

50. Morris MM, Dallow KC, Zietman AL, Parc J, Althausen A, Heney NM, Shipley WU (1997) Adjuvant and salvage irradiation following radical prostatectomy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 38: 731-736

51. National Collaborating Centre for Cancer, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2008) Prostate Cancer: diagnosis and treatment.

52. Ost P, De Troyer B, Fonteyne V, Oosterlinck W, De Meerleer G (2011) A matched control analysis of adjuvant and salvage high-dose postoperative intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 80: 1316-1322

53. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, Walsh PC, Wojno KJ, Oesterling JE, Scardino PT, Pearson JD (1997) Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. JAMA 277: 1445-1451

54. Pasquier D, Balereau C (2008) Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy for prostate cancer: a literature review. Int J Radiat Oncol Biol Phys 15: 972-979

55. Pazona JF, Han M, Hawkins SA, Roehl KA, Catalona WJ (2005) Salvage radiation therapy for prostate specific antigen progression following radical prostatectomy: 10-year outcome estimates. J Urol 174: 1282-1286

56. Picchio M, Messa C, Landoni C, Gianolli L, Sironi S, Brioschi M, Matarrese M, Matei DV, De Cobelli F, Del Maschio A, Rocco F, Rigatti P, Fazio F (2003) Value of [11C]choline-positron emission tomography for re-staging prostate cancer: a comparison with [18F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. J Urol 169: 1337-1340

57. Picchio M, Briganti A, Fanti S, Heidenreich A, Krause BJ, Messa C, Montorsi F, Reske SN, Thalmann GN (2011) The role of choline positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with prostate-specific antigen progression after radical treatment of prostate cancer. Eur Urol 59: 51-60

58. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC (1999) Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. JAMA 281: 1591-1597

59. Ramirez de Molina A, Rodriguez-Gonzalez A, Gutierrez R, Martinez-Pineiro L, Sanchez J, Bonilla F, Rosell R, Lacal J (2002) 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: 580-583

60. Reske SN (2007) Nuclear imaging of prostate cancer: current status. Urologe A 46: 1485-1499

61. Reske SN, Blumstein NM, Glatting G (2006) PET and PET/CT in relapsing prostate carcinoma. Urologe A 45: 1240-1250

62. Reske SN, Blumstein NM, Glatting G (2008) 11C-choline PET/CT imaging in occult local relapse of prostate cancer after radical prostatectomy. Eur J Nukl Med Mol Imaging 35: 9-17

63. Rifkin MD (1998) Prostate cancer: the diagnostic dilemma and the place of imaging in detection and staging. World J Urol 16: 76-80

64. Rinnab L, Mottaghy FM, Blumstein NM, Reske SN, Hautmann RE, Hohl K, Moller P, Wiegel T, Kuefer R, Gschwend JE (2007) Evaluation of [11C]-choline positron-emission/computed tomography in patients with increasing prostate-specific antigen levels after primary treatment for prostate cancer. Brit J Urol Int 100: 786-793

65. Rinnab L, Mottaghy FM, Simon J, Volkmer BG, de Petriconi R, Hautmann RE, Wittbrodt M, Egghart G, Moeller P, Blumstein N, Reske S, Kuefer R (2008) [11C]Choline PET/CT for targeted salvage lymph node dissection in patients with biochemical recurrence after primary curative therapy for prostate cancer. Preliminary results of a prospective study. Urol Int 81: 191-197

66. Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ, Rotman M, Jones C, Asbell SO, Valicenti RK, Han S, Thomas CR Jr, Shipley WS (2003) Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. J Clin Oncol 21: 1904-1911

67. Robert-Koch-Institut (2008) Krebs in Deutschland 2003-2004. Häufigkeiten und Trends. Robert-Koch Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland eV, Berlin

68. Roivainen A, Forsback S, Gronroos T, Lehikoinen P, Kahkonen M, Sutinen E, Minn H (2000) Blood metabolism of [methyl-11C]choline; implications for in vivo imaging with positron emission tomography. Eur J Nucl Med 27: 25-32

69. Scattoni V, Picchio M, Suardi N, Messa C, Freschi M, Roscigno M, Da Pozzo L, Bocciardi A, Rigatti P, Fazio F (2007) Detection of lymph-node metastases with integrated [11C]choline PET/CT in patients with PSA failure after radical retropubic prostatectomy: results confirmed by open pelvic-retroperitoneal lymphadenectomy. Eur Urol 52: 423-429

70. Schiffner DC, Gottschalk AR, Lometti M, Aubin M, Pouliot J, Speight J, Hsu IC, Shinohara K, Roach M 3rd (2007) Daily electronic portal imaging of implanted gold seed fiducials in patients undergoing radiotherapy after radical prostatectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 67: 610-619

71. Sella T, Schwartz LH, Swindle PW, Onyebuchi CN, Scardino PT, Scher HI, Hricak H (2004) Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR imaging. Radiology 231: 379-385

72. Shen S, Lepor H, Yaffee R, Taneja SS (2005) Ultrasensitive serum prostate specific antigen nadir accurately predicts the risk of early relapse after radical prostatectomy. J Urol 173: 777-780

73. Simmons MN, Stephenson AJ, Klein EA (2007) Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: Risk assessment for secondary therapy. Eur Urol 51: 1175-1185

74. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C, (eds) (2009) TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. Wiley-Blackwell 7th edition

75. Spiotto M, Hancock S, King C (2007) Radiotherapy after prostatectomy: Improved biochemical relapse-free survival with whole pelvic compared with prostate bed only for high risk patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 69: 54-61

76. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Freiha F, Redwine EA, Yang N (1989) Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. J Urol 141: 1076-1083

77. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW, Pisansky TM, Slawin KM, Klein EA, Anscher MS, Michalski JM, Sandler HM, Lin DW, Forman JD, Zelefsky MJ, Kestin LL, Roehrborn CG, Catton CN, DeWeese TL, Liauw SL, Valicenti RK, Kuban DA, Pollack A (2007) Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. J Clin Oncol 25: 2035-2041

78. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ Jr, Lilja H, Scardino PT (2006) Defining biochemical recurrence of prostate cancer af-

ter radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. J Clin Oncol 24: 3973-3978

79. Swanson GP, Hussey MA, Tangen CM, Chin J, Messing E, Canby-Hagino E, Forman JD, Thompson IM, Crawford ED (2007) Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is lokal: Analysis of Pattern of Treatment Failure in SWOG 8794. J Clin Oncol 25: 222-229

80. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, D'Amico AV, Dmochowski RR, Eton DT, Forman JD, Goldenberg SL, Hernandez J, Higano CS, Kraus SR, Moul JW, Tangen CM (2007) Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. J Urol 177: 2106-2131

81. Tobisu K (2005) Clinical and pathological staging of prostate cancer. Nippon Rinsho 63: 225-230

82. Trabulsi EJ, Valicenti RK, Hanlon AL, Pisansky TM, Sandler HM, Kuban DA, Catton CN, Michalski JM, Zelefsky MJ, Kupelian PA, Lin DW, Anscher MS, Slawin KM, Roehrborn CG FJ, Liauw SL, Kestin LL, DeWeese TL, Scardino PT, Stephenson AJ, Pollack A (2008) A multi-institutional matched-control analysis of adjuvant and salvage postoperative radiation therapy for pT3-4N0 prostate cancer. Urology 72: 1298-1302

83. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, Walsh PC (2008) Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA 299: 2760-2769

84. Tuncel M, Souvatzoglou M, Herrmann K, Stollfuss J, Schuster T, Weirich G, Wester HJ, Schwaiger M, Krause BJ (2008) [(11)C]Choline positron emission tomography/computed tomography for staging and restaging of patients with advanced prostate cancer. Nucl Med Biol 35: 689-695

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

86. Wilson AA, Garcia G, Jin L, Houle S (2000) Radiotracer synthesis from [11C]-iodomethane: a remarkably simple captive solvent method. Nucl Med Biol 27: 529-532

87. Wittekind C, Meyer HJ, Bootz F (2002) TNM Klassifikation maligner Tumoren. 6. Auflage: 172-175

Anhang

Anhang 1: Tumorklassifikation

Die Tumorklassifikation erfolgte nach der TNM-Klassifikation (Tabelle 6) der International Union against Cancer (UICC)von 2009 [74, 87]. Tabelle 7 zeigt das UICC-Stadium nach der 7. Auflage.

Tabelle 6: Tumorklassifikation nach der TNM-Klassifikation der UICC

T	(Primärtumor)
TX	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, weder zu palpieren noch durch bildgebende Verfahren sichtbar
T1a	zufälliger histologischer Befund (incident) in 5% des resezierten Gewebes
T1b	zufälliger histologischer Befund (incident) in > 5% des resezierten Gewebes
T1c	Diagnose durch Nadelbiopsie (erhöhter PSA-Wert)
T2	organbegrenztes Prostatakarzinom
T2a	Hälfte eines Lappens befallen
T2b	> Hälfte eines Lappens befallen
T2c	Befall beider Lappen
T3	Extrakapsuläre Ausbreitung
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung (einseitig oder beidseitig)
T3b	Tumor befällt die Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere Nachbarstrukturen als Samenblasen
N	regionäre Lymphknoten
NX	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknoten
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen
M	Fernmetastasen
MX	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen vorhanden
M1a	Tumor in nicht regionären Lymphknoten
M1b	Knochenmetastasen
M1c	Andere Lokalisation

Tabelle 7: UICC-Stadium nach der 7. Auflage

Stadium I	T1a- T1c, T2a	N0	M0
Stadium II	T2b, T2c	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
Stadium IV	T4 Jedes T Jedes T	No N1 Jedes N	M0 M0 M1

Anhang 2 Grading des Prostatakarzinoms

Zum Grading haben sich zwei Systeme etabliert: Gleason- und WHO-Grading [27, 81]:

Histologisches Grading nach Gleason:

- Gleason 1: Umschriebene Knoten von einheitlichen, einzelnen, enggepackten und glatt begrenzten Drüsen
- Gleason 2: Drüsen eher locker angeordnet, aber immer noch umschrieben. Minimale Ausbreitung der neoplastischen Drüsen in das umgebende Stroma
- Gleason 3: Tumor infiltriert das umgebende Prostatagewebe. Die Drüsen variieren erheblich in Größe und Gestalt, sind aber abgrenzbare Einheiten
- Gleason 4: Die Drüsen sind nicht länger einzeln und abgegrenzt, sondern scheinen verschmolzen mit unregelmäßigen Grenzen
- Gleason 5: Aufhebung der glandulären Differenzierung. Die Tumoren bestehen aus soliden Nestern, Strängen oder Einzelzellen

Tabelle 8: Histologisches Grading nach WHO

G = Grading; WHO = World Health Organisation

Grading	Drüsige Differenzierung	Kernaplasie
G 1	Einfache Drüsen, z. T. mit papillären Strukturen	gering
G 2	verschmolzene Drüsen mit kribriformem Muster	mäßig
G 3-4	nur wenig oder abortive Drüsenbildung	stark

Aufgrund des signifikanten Zusammenhangs zwischen Tumortyp und Überlebenszeit hat der Gleason-Score eine hohe prognostische Aussagekraft.

Die Beurteilung erfolgt durch Addition der Werte des primären und sekundären Differenzierungsmusters in Form des Gleason-Score 2–10, wobei 10 den aggressivsten Grad darstellt. Das Gleason-Grading basiert auf dem strukturellen Karzinomaufbau mit der Bewertung der glandulären Differenzierung und der Beziehung der Drüsen zum Stroma. Zytologische Malignitätskriterien werden nicht berücksichtigt [46].

Anhang 3 Bildbeispiele

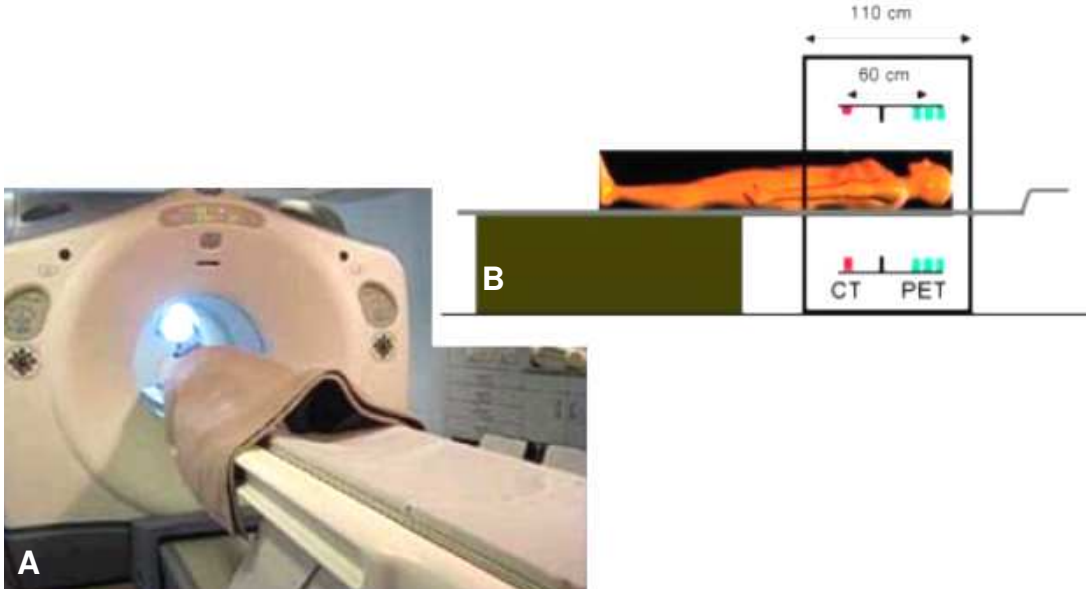


Abbildung 14: Aufbau eines PET/CT-Scanners. A: Originalabbildung aus der Abteilung der Nuklearmedizin der Universität Ulm des PET/CT (Positronenemissionstomographie/Computertomographie) „Discovery LS“ (General Electronics) B: Schemazeichnung der Patientenlagerung

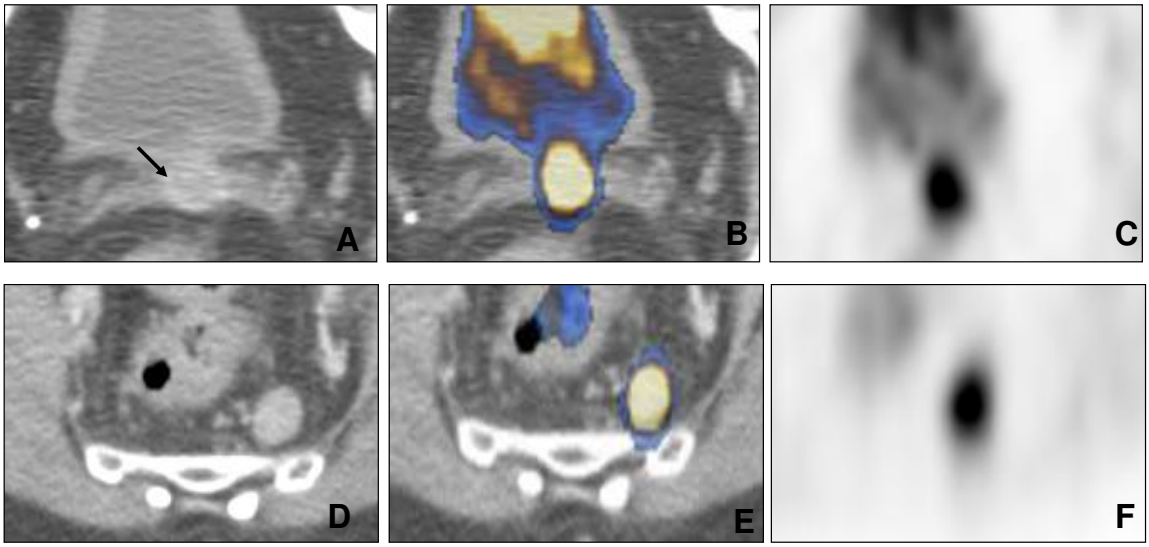


Abbildung 15: PET/CT aus der Abteilung Nuklearmedizin Ulm.

Patientenbeispiel: 68 Jahre, Z.n. radikaler Prostatektomie und pelviner Lymphadenektomie. Stadium pT3apN0M0, Gleason 6, R0. Ansteigender PSA-Serumwert unter maximaler Hormonblockade: 1.6 ng/ml auf 6.3 ng/ml. Das PET/CT zeigt ein Lokalrezidiv (A/B/C) und einen pathologischen Lymphknoten (D/E/F). A/D: CT, B/E: PET/CT, C/F: PET.

CT = Computertomographie; PET/CT = Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie; PSA = Prostataspezifisches Antigen

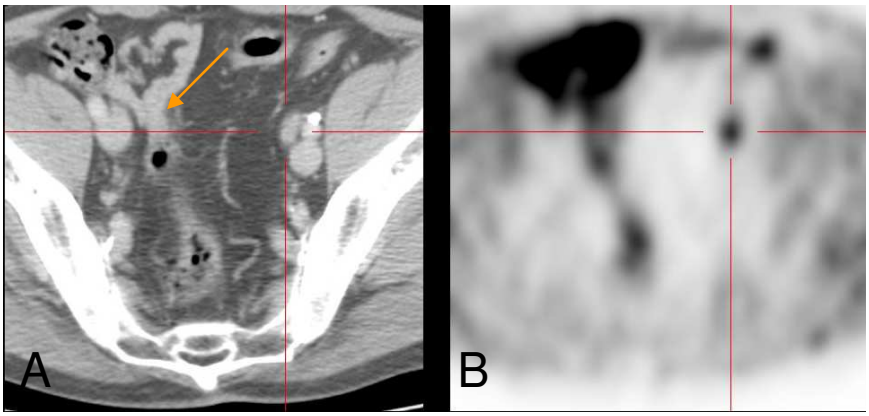


Abbildung 16: PET/CT aus der Abteilung Nuklearmedizin Ulm. Patientenbeispiel mit isoliertem pelvinen LK-Befall nach radikaler Prostatektomie und pelviner Lymphadenektomie (s. Clip, Pfeil, Abb. A). Der im CT grenzwertig große LK (s. rotes Fadenkreuz Abb. A) und im PET deutlich fokal ^{11}C-Cholin aufnehmende LK (s. rotes Fadenkreuz Abb. B) wurde in einer sekundären laparoskopischen Lymphadenektomie entfernt. Das pathohistologische Ergebnis bestätigte die bildmorphologische Verdachtsdiagnose einer LK-Metastase.

LK = Lymphknoten; PET/CT = Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie

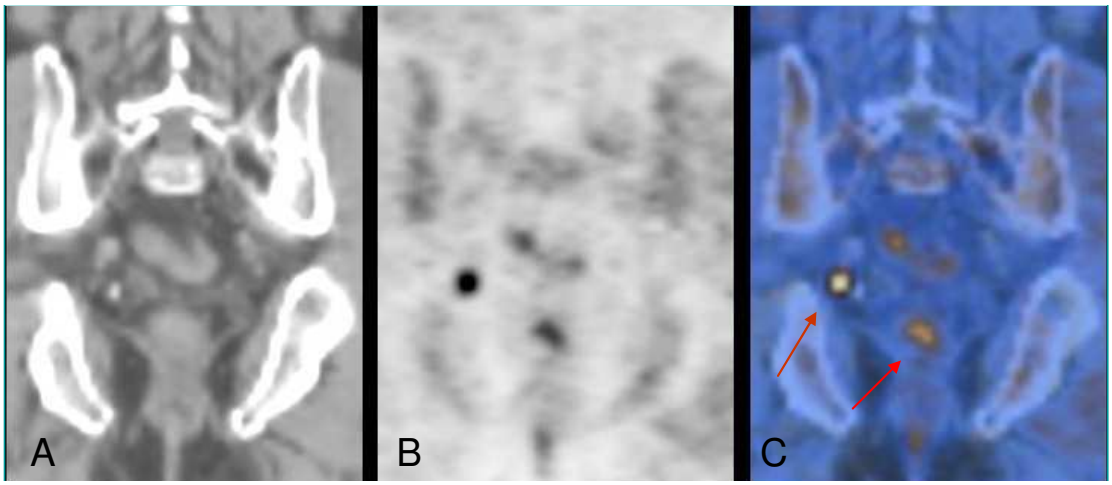


Abbildung 17: PET/CT Nuklearmedizin Ulm. Fallbeispiel eines Patienten: Z.n. radikaler Prostatektomie und pelviner Lymphadenektomie. Aufgrund eines steigenden PSA-Serumwertes wurde eine ^{11}C-Cholin-PET/CT-Diagnostik durchgeführt, die ein Lokalrezidiv -> und einen pathologischen pelvinen Lymphknoten -> aufzeigte. A: Coronale Schnittführung im CT, B: PET, C: PET/CT.

PET/CT = Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie

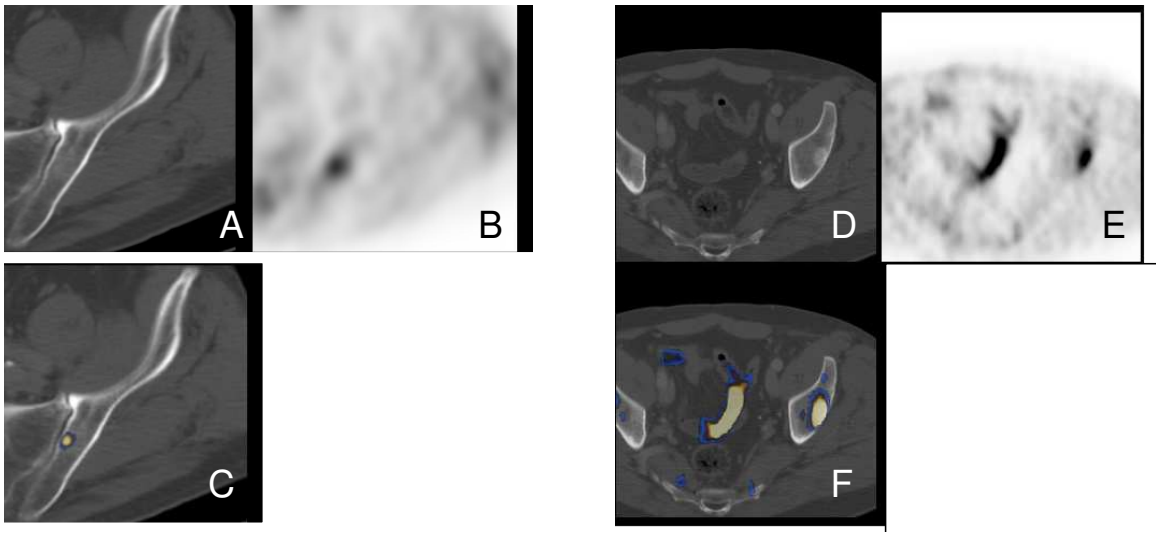


Abbildung 18: Nachweis von Knochenmetastasen im ^{11}C -Cholin-PET/CT: Darstellung im PET / PET/CT(Bild B/C links) einer kleinen, im CT (Bild A links) nicht sichtbaren Knochenmetastase und einer großen Läsion (D-F rechts) im CT, PET und PET/CT.

PET/CT = Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie

Danksagung

Mein außerordentlicher Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Sven Reske, der mir die Möglichkeit gab, diese Arbeit in der Klinik für Nuklearmedizin der Universität Ulm durchzuführen und mich hervorragend und zuverlässig betreute.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. Gerhard Glatting danke ich herzlich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Herrn Prof. Dr. med. Christoph Sparwasser danke ich für die Bereitstellung der OP-Daten der Patienten, die im Bundeswehrkrankenhaus Ulm operiert wurden.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Rainer Küfer bedanken, der sich als Berichterstatter zur Verfügung gestellt hat.

Meinen Eltern Dres. med. Gabriele und Joachim Moritz möchte ich dafür danken, dass sie mich immer in meinem Tun unterstützen.
Meinem Freund Matthias danke ich für seine Motivation und Geduld bei der Erstellung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Name	Moritz	
Vornamen	Susanne Gabriele	
Geburtsdatum	18.02.1982	
Geburtsort	Sindelfingen	
Familienstand	ledig	
Staatsangehörigkeit	deutsch	
Schulische Ausbildung	2001	Abitur am Goldberg-Gymnasium in Sindelfingen
Studium	2001-2008	Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm
	2008	Approbation als Ärztin
Kongressbeitrag	C-11-Cholin-PET/CT zur Prädiktion des Outcomes nach lokaler Strahlentherapie des biochemischen Rezidivs des Prostatakarzinoms. S. Moritz, G. Glatting, T. Kull, S. N. Reske Vortrag für die Gemeinsame Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Nuklearmedizin in Bregenz 2011	