

## Vorwort

---

Während in der Medizin die PET(-CT) als leistungsfähiges und modernes Diagnoseverfahren schon lange anerkannt ist, setzt sich inzwischen auch in der öffentlichen Diskussion diese Einschätzung durch. In mehreren medizinisch-wissenschaftlichen Symposien zum Einsatz von PET(-CT) wurde bereits deutlich gemacht, welches Potenzial in dieser Diagnostik steckt.

Ihre zentralen Vorteile sind, Patienten einen beschwerlichen Diagnosemarathon und Behandlungen auf Verdacht durch ein schnelles und klares Bild der Krankheit zu ersparen. Dies zeigt sich auch bei der häufigsten Tumorerkrankung des Mannes, beim Prostatakrebs.

Prostatakrebs ist heilbar, wenn er früh genug erkannt wird. Mit PET kann das Ausmaß des Tumorbefalls recht genau abgeschätzt werden. Das liegt vor allem am Einsatz neuer Tracer und der Weiterentwicklung der technischen Geräte. Für die Darstellung des Prostatakarzinoms, einer langsam wachsenden Krebsart, eignet sich z.B. die Aminosäure Cholin besser als Glukose, die ihrerseits beim Lungenkarzinom beste Ergebnisse zeigt.

Die Cholin-PET erfasst auch Metastasen außerhalb der Prostata – das ist vor allem für die Ausbreitungsdiagnostik nach einer Operation ein wichtiger Vorteil.

Auf vielfachen Wunsch dokumentieren wir mit dieser Broschüre die Ergebnisse einer Tagung unter dem Titel „Aktuelle Entwicklungen bei der Diagnostik (PET, PET/CT) und Therapie des Prostatakarzinoms. Neue Möglichkeiten der Diagnostik durch den Einsatz spezifischer Tracer“.

Unser besonderer Dank gilt den Referenten für eine gelungene Veranstaltung und die Unterstützung dieser Publikation. Speziell möchten wir uns auch bei den Schirmherren bedanken, die den Kongress aktiv begleitet haben: bei Hans-Olaf Henkel, dem Präsidenten der Leibniz-Gemeinschaft, Wolfgang Petter, dem Vorsitzenden des Bundesverbandes Prostatakrebs Selbsthilfe e.V., sowie bei dem stellvertretenden Vorsitzenden der CDU/CSU-Bundestagsfraktion, Wolfgang Zöller.

*Wolfgang Mohnike*



# Inhalt

---

## 1. Grußworte der Schirmherren

Hans-Olaf Henkel .....	4
Wolfgang Petter .....	4
Wolfgang Zöller .....	5

## 2. Neue Tracer: F18-Cholin

<i>Wolfgang Mohnike</i> : Aspekte in der Diagnostik des Prostatakarzinoms: Neue Tracer – neue Untersuchungsmodalitäten .....	7
<i>Jörg Kotzerke</i> : Aktuelle Entwicklungen auf dem Gebiet prostataspezifischer Tracer .....	9
<i>Holger Amthauer (in Zusammenarbeit mit Juri Ruf, Peter Wust, Roland Felix)</i> : Einsatz der kombinierten F18-Cholin-PET/MRT-Bildgebung in der Therapieplanung des Prostatakarzinoms .....	12
<i>Peter Reuland</i> : Erfahrungen des Freiburger PET-Zentrums in der Diagnostik des Prostatakarzinoms .....	15

## 3. Diagnostik und Therapie aus Urologensicht

<i>Thomas Speck</i> : Diagnostik des Prostatakarzinoms und Management des Rezidivs aus der Sicht des niedergelassenen Urologen .....	17
<i>Peter Althaus</i> : Aktuelle Entwicklungen in der Therapie des Prostatakarzinoms .....	19
<i>Thomas Henkel</i> : Therapeutische Möglichkeiten des Prostatakarzinoms durch Einsatz von Seeds .....	23

## 4. Gesundheitsökonomische Aspekte

<i>Jürgen Zerth (in Zusammenarbeit mit Peter Oberender)</i> : Kosten-Nutzen-Analyse der PET/CT-Diagnostik am Beispiel des Prostatakarzinoms – Segen oder Fluch des medizinischen Fortschritts .....	26
---	----

## 5. Die Entwicklung zur molekularen Medizin

<i>Gustav Hör</i> : Prostatakarzinom: Von der Knochenszintigraphie zur molekularen (Nuklear-) Medizin .....	30
---	----

## 6. Schlusswort

Roland Felix .....	32
--------------------	----

## 7. Patientenschicksale und -befunde

Siegfried Kurzer .....	33
Ausbreitungsdiagnostik mit PET .....	34
Präzise Befunde mit PET .....	34

8. Glossar .....	35
------------------	----

9. Impressum .....	40
--------------------	----

### Hans-Olaf Henkel

Die Positronen-Emissions-Tomographie ist keine Innovation und erst recht keine wissenschaftliche Sensation. Sie wird immerhin seit den 80er Jahren in der medizinischen Diagnostik angewendet. Für den Medizinbetrieb mit seinen schnellen Innovationszyklen also fast schon ein traditionelles Verfahren.

Warum also sollte der Präsident einer Wissenschaftsgemeinschaft sich für eine seit langem etablierte Technologie stark machen?! Der Grund ist ebenso banal wie bezeichnend: Die Diagnostik mit PET ist zwar seit langem und inzwischen auch in allen westlichen Ländern anerkannt und wird dort von den sozialen Gesundheitssystemen erstattet, nicht so aber in Deutschland. Auch hier bleibt Deutschland hintendran, zaudert, verlangt nach immer wieder neuen Beweisen. Das Sicherheitsbedürfnis in diesem Land nimmt langsam wunderliche Züge an – zumal es sich bei der PET allenfalls um ein finanzielles Risiko handeln könnte und dies auch noch durch vergleichsweise einfache Maßnahmen gegen Null reduziert werden kann.

Natürlich ist mir bewusst, dass es ein Kostenproblem für unsere Krankenkassen gibt. Dass die Beitragssätze und damit insbesondere die Lohnnebenkosten bereits jetzt zu hoch sind. Aber ein nationales Gesundheitssystem, das die medizinische

Innovation nicht mehr zulässt, kann nicht in Ordnung sein. Erst recht, wenn es sich um eines der reichsten Länder der Welt handelt.

Medizinische Wissenschaft verfolgt den Zweck, Lebensrisiken für den Menschen zu minimieren. Und seien wir uns bewusst: Wenn sie ihre Leistung bringen soll, braucht Wissenschaft Akzeptanz in der Gesellschaft und Politik. Wo diese Akzeptanz fehlt, kann Wissenschaft nicht erfolgreich sein und kann Fortschritt nicht Fuß fassen. PET ist ein Beispiel dafür, wie eine Regulierungsspirale, die vom Konflikt zwischen voluminösen staatlichen Versorgungszusagen einerseits und staatlichen Finanzierungsproblemen andererseits angetrieben wird, auch den medizinischen Fortschritt mit nach unten reißen kann.

Ich wünsche Ihnen von Herzen viel Erfolg für Ihr Symposium und würde mich freuen, wenn PET für unser Land nicht zum nächsten Transrapid wird, zum Menetekel für den fehlenden Innovationsmut in diesem Land.

*Hans-Olaf Henkel ist Präsident der Leibniz-Gemeinschaft und Senator der Helmholtz-Gemeinschaft sowie der Max-Planck-Gesellschaft und Mitglied bei Amnesty International.*

### Wolfgang Petter

Das Prostatakarzinom ist in den USA und in Deutschland mittlerweile der häufigste maligne Tumor des Mannes. In Deutschland haben wir jährlich 40.000 Neuerkrankungen. Dabei könnte man Prostatakrebs heilen, wenn man ihn nur früh genug erkennt. Hier besteht Handlungsbedarf. Deswegen unterstützt der Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe, für den ich hier heute stehe, effektive Möglichkeiten für eine frühzeitige und exakte Diagnostik, wie z.B. mit PET/CT.

Aufgrund verbesserter Diagnostik – vor allem durch die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens – und zunehmender Lebenserwartung stieg die

Zahl der neu entdeckten Prostatakarzinome um das fast 4-fache. Deshalb ist eine Früherkennung des Prostatakrebses anzustreben, um den Betroffenen eine kurative Therapie anbieten zu können.

Die derzeitige Primärdiagnostik in der Früherkennung stützt sich auf:

- die digital-rektale Palpation (Tasten über den Enddarm),
- den transrektalen Ultraschall und
- die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens.

Zur Sicherung der Diagnose muss letztendlich eine Stanzbiopsie durchgeführt werden. Selbst bei den

üblicherweise durchgeführten Vielfachstanzen (8-12) werden in vielen Fällen die verdächtigen Areale nicht getroffen, so dass trotz begründetem Verdacht keine eindeutige Aussage möglich ist.

Aufgrund der invasiven Diagnostik gab es in der Vergangenheit immer wieder Bestrebungen, das Prostatakarzinom mittels bildgebender Verfahren CT, MRT nachzuweisen. Diese radiologischen Verfahren konnten aber den gestellten Anforderungen bisher nicht gerecht werden. Um eine stadiengerechte Therapie einzuleiten, gilt das Hauptaugenmerk den Metastasen in Lymphknoten und im Skelett.

Deshalb kann es nur im Sinne der Patienten sein, wenn in der Weiterentwicklung der Untersuchungsmethoden das Ausmaß des Tumorbefalls genauer als bisher abgeschätzt werden kann.

Mit der neuesten Generation von Kombinationsgeräten können die beiden Untersuchungsmodalitäten Positronen-Emissions-Tomographie und Computer-Tomographie in einer Untersuchung vereint werden. Die CT liefert präzise Angaben, wo im Körper geschwulstartige Wucherungen auftreten, die PET liefert die ergänzende Information, ob es sich dabei um ein gefährliches Krebsgeschwür handelt.

Als besondere Vorteile der PET/CT-Untersuchung sind die Untersuchung des gesamten Körpers in einem Untersuchungsvorgang, die Vermeidung von Doppel- und Mehrfachuntersuchungen sowie die

Reduzierung der Strahlenbelastung und des Zeitaufwandes des diagnostischen Ablaufs auf ca. 30 - 40 Minuten zu sehen.

Wir können als Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe die Einführung verbesserter Verfahren sowohl in der Früherkennung als auch in der Nachsorge nur begrüßen. Denn eine genauere Diagnose kann für den ohnehin psychisch stark belasteten Patienten letztendlich auch eine akzeptable Lebensqualität bringen.

Wenn man also ein sinnvolles und bereits geprüf-tes Diagnostikverfahren hat, muss es auch von den Gesetzlichen Krankenversicherungen erstattet werden. Denn nur wenige Patienten können aus eigener Tasche teure Untersuchungen und Behandlungen finanzieren. Dafür müssen wir auf gesellschaftlicher und auf politischer Ebene kämpfen! Wir müssen uns dafür einsetzen, dass wirklich alle Patienten unabhängig von ihrem Einkommen die optimale Diagnostik und Behandlung bekommen.

Wir hoffen, dass die Veranstaltung heute den Weg ebnet für eine moderne Diagnostik, die auch von den Gesetzlichen Krankenversicherungen anerkannt wird. Hierfür wünschen wir der Veranstaltung gutes Gelingen!

*Wolfgang Petter ist Vorsitzender des Bundesverbandes Prostatakrebs Selbsthilfe e.V. (BPS).*

### **Wolfgang Zöllner**

Sehr gerne komme ich der Bitte nach, Ihren Kongress durch ein Grußwort zu begleiten. Ich hätte es in jedem Fall gemacht. Denn neue Erkenntnisse in der Krebsdiagnose sind alles andere als gesundheitspolitischer Alltag – für die Patienten und natürlich auch für jeden Gesundheitspolitiker.

Inzwischen aber empfinde ich es geradezu als eine Herausforderung und Pflicht, mich zu beteiligen. Denn im Rahmen der üblichen Informationssuche für eine solche Grußadresse erlebte ich etwas

Ungewöhnliches: Ich habe niemanden finden können, der mir plausibel erklärte, warum ambulant durchgeführte PET in Deutschland nicht von der Gesetzlichen Krankenversicherung erstattet wird. Einige meinten, dies läge an dem von der Vielzahl der anhängigen Entscheidungen überlasteten Gemeinsamen Bundesausschuss. Andere behaupten, dass die Vorteile der PET-Diagnose bisher ausreichend nicht nachgewiesen seien. Hinter vorgehaltener Hand wird außerdem auf ein angeblich nicht zu kalkulierendes Kostenrisiko für die GKV hinge-

## 1. Grußworte der Schirmherren

---

wiesen. Und ganz offiziell heißt es sogar, PET werde ja durchaus erstattet – halt nur im Krankenhaus, wo bestünde daher die Notwendigkeit für eine rasche Entscheidung.

Alles das ist sehr fragwürdig. Denn der Antrag für die PET-Erstattung liegt dem Bundesausschuss seit langem vor, ebenso die erforderlichen Effektivitätsnachweise. Das Kostenproblem relativiert sich, wenn man bedenkt, dass PET andere, weniger effektive Diagnostik erspart. Man hat das Gefühl, dass der Fall PET zum Politikum geworden ist.

Führen wir uns noch einmal vor Augen: Es handelt sich um nichts anderes als eine schon lange praktizierte Diagnosemethode, die in allen westlichen Ländern mit unterschiedlich breiten Indikationspektren erstattet wird und für die valide medizinische Studien vorliegen. Letzteres erkennt übrigens selbst der Gemeinsame Bundesausschuss an. Also: breiter Konsens über Notwendigkeit und Wirtschaftlichkeit dieser Diagnosemethode über alle Ländergrenzen hinweg. Einzige Ausnahme: Deutschland. In unserem Land wird noch nicht einmal jener Betrag als Sockelbetrag erstattet, der ohnehin für die Alternativdiagnosen ausgegeben wird. Das wäre doch wenigstens ein Anfang – und zwar ein völlig kostenneutraler. In Deutschland also wird die im Einzelfall nicht so leistungsfähige Methode voll erstattet, die leistungsfähigere Methode mit keinem Cent.

Und der Patient? Er kommt offensichtlich überhaupt nicht vor. Immerhin handelt es sich hier um eine Patientengruppe, die mehr als nahezu alle anderen mit existenziellen Ängsten leben muss, die oft nur eine einzige Hoffnung hat: eine frühzeitige und präzise Diagnose. Ich spreche bewusst von dem „Politikum PET“. Denn PET ist meines Erach-

tens geradezu ein Musterbeispiel für den Zustand unseres Gesundheitswesens, in dem der Finanzierungsmodus, die entscheidenden Institutionen und die politischen Normen hinten und vorne nicht mehr zusammen passen.

Ergebnis ist: Selbst dringend benötigte medizinische Innovationen werden von der GKV und damit für 80 Prozent der Bevölkerung häufig nicht oder erst nach langen Fristen erstattet, während privat Versicherte diese Leistung erhalten.

Und vor diesem Hintergrund bekommt PET tatsächlich eine politische Bedeutung. Sie steht für unser aller dringliche Pflicht, in unserem Gesundheitswesen eine Zwei-Klassen-Medizin zu verhindern. Sie steht für die Notwendigkeit, die Finanzierungsbasis der GKV zu reformieren und die Entscheidungsprozesse transparenter zu machen und zu beschleunigen. Wir müssten unser Gesundheitswesen für die Zukunft und insbesondere für den medizinischen Fortschritt fit machen. Nur dann können wir gewährleisten, dass allen unabhängig vom Alter und Einkommen eine qualitativ hochwertige Gesundheitsversorgung zugute kommt.

In diesem Sinne: Ich wünsche Ihrem Kongress gutes Gelingen – als Forum für Erkenntnisse, die unseren Patienten wirklich helfen, und als Anstoß für die dringend erforderliche gesundheitspolitische Diskussion in der Öffentlichkeit.

*Wolfgang Zöllner MdB ist stellvertretender Vorsitzender der CDU/CSU-Bundestagsfraktion und Vorsitzender des Gesundheitspolitischen Arbeitskreises der CDU.*

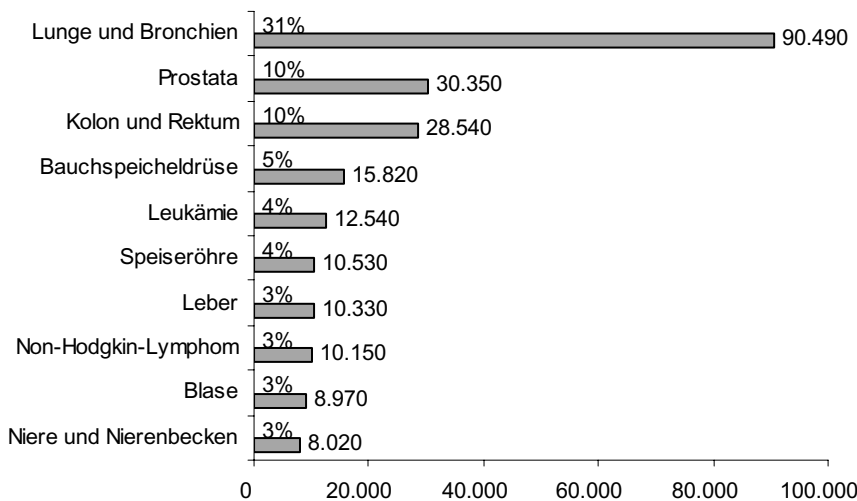
**ASPEKTE IN DER DIAGNOSTIK DES PROSTATAKARZINOMS: NEUE TRACER – NEUE UNTERSUCHUNGSMODALITÄTEN**

**Wolfgang Mohnike**

Ich darf Sie ganz herzlich hier begrüßen, ein Jahr nach dem letzten Symposium über die PET(-CT)-Diagnostik. Ein Jahr und nichts ist passiert oder vielleicht doch ein bisschen. Weshalb sind wir heute hier und beschäftigen uns mit dem Thema Prostatakarzinom und neuen Aspekten seiner Diagnostik?

Das Prostatakarzinom stellt laut einer aktuellen amerikanischen Studie mit 33 % die häufigste Krebsneuerkrankung des Mannes dar.

**Geschätzte Krebssterbefälle - männlich**



**Geschätzte Krebsneuerkrankungen - männlich**

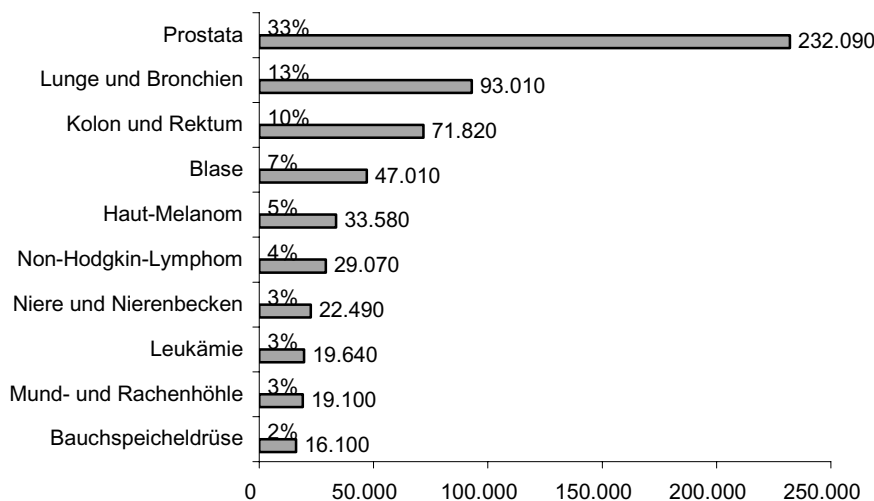


Abb. 1: Anteil der geschätzten Zahl der Krebsneuerkrankungen und Krebssterbefälle bei Männern, USA, 2005  
 Datenquelle: American Cancer Society (Hg.) (2005): Surveillance Research. 10.

Aber warum hat sich die PET-Diagnostik erst relativ spät mit dem Prostatakarzinom beschäftigt? Der Grund dafür ist, dass die Untersuchungsmethode PET für die Prostata bisher noch nicht reif war, d.h., der klassische Tracer bei der PET-Diagnostik, die Glukose, hat sich für den langsam wachsenden Prostataumor als nicht geeignet herausgestellt. Ein weiteres Problem ist die Lage der Prostata im Körper, die das diagnostische Verfahren verkompliziert. Die enge Nachbarschaft sowohl zur Harnblase als auch zum Enddarm erschwert im Einzel-

fall eine Differenzierung der Organe, da es auch hier zu Aktivitätsbelegungen kommen kann.

Was erwarten wir von neuen Tracern? Wir erwarten, dass diese neuen Tracer zielgerichtet sind und genau das tun, was sie sollen, nämlich die Krankheit, nach der wir suchen, aufspüren. Weiterhin sollten sie möglichst kostengünstig und vielfach verfügbar sein. Bei der Tumoruntersuchung spielt besonders die Früherkennung eine wichtige Rolle. Optimal wäre eine Feststellung des Tumors im Prädispositionsstadium, wenn erste genbedingte pathologische Veränderungen auftreten. Die Vorhersage in diesem frühen Stadium durch genetische Prädispositionsbestimmung ist allerdings noch problematisch. Wünschenswert wäre aber zumindest eine Erkennung des Tumors im folgenden präsymptomati-

## 2. Neue Tracer: F18-Cholin

schen Stadium, d.h., wenn schon tumorspezifische Zellveränderungen auftreten und Stoffwechselfunktionen gestört sind. In diesem Stadium kann die PET-Diagnostik bereits erfolgreich eingesetzt werden. Im weiteren Verlauf der Tumorentwicklung, also mit dem Auftreten der morphologischen Veränderungen (symptomatisches Stadium), gibt es schließlich eine ganze Reihe von Möglichkeiten, einen Tumor aufzuspüren.

Wichtig bei der PET-Diagnostik ist, dass die Radioisotope, mit denen biologische Substrate (z.B. Zucker, Eiweißbausteine, DNS-Bestandteile, Wasser) markiert werden, in sehr geringer Konzentration angewendet werden können. Auf diese Weise wird verhindert, dass die Biochemie des Körpers durch das Diagnostikum beeinflusst wird. Das hört sich trivial an, stellt aber im Einzelfall durchaus ein Problem dar, wenn man z.B. an die Gabe von Kontrastmitteln oder ähnlichen Substanzen denkt, die das diagnostische Ziel durchaus beeinträchtigen können.

Die vielschichtige Tabelle 1 macht deutlich, vor welcher Vielzahl von Möglichkeiten, Problemen und auch inhaltlichen Fragestellungen der Radiochemiker steht, der entscheiden muss, welches Radiopharmakon für welche spezielle Fragestellung geeignet ist. In 90 % der Fälle, in denen die PET-Diagnostik eingesetzt wird, wird markierte Glukose verwendet. Für die Untersuchung der Prostata ist dagegen das F18-Cholin ein geeigneter Marker. Es bildet nicht den Energiestoffwechsel ab, sondern stellt die Phospholipidbiosynthese dar und ist somit auch bei langsam wachsenden Tumoren ein guter Indikator. Ein großer Fortschritt in der

Diagnostik des Prostatakarzinoms wurde durch die Weiterentwicklung des klassischen PET-Scanners erreicht. Mit Hilfe der PET/CT, die bereits Thema des letzten Symposiums war, kann ein Tumor der Prostata trotz der diagnostisch problematischen anatomischen Nähe zu Harnblase und Enddarm räumlich leichter zugeordnet werden. Das Prinzip der PET/CT ist die Überlagerung von PET und CT, so dass die Aktivitätsanreicherung auf der Basis von Computertomographieaufnahmen abgebildet werden können. Diese Art der Darstellung wird immer wichtiger, je weiter wir uns von der üblichen Anwendungsweise der Glukose entfernen.

Mit der Glukose ist in der PET-Diagnostik noch eine Darstellung der Körperstrukturen denkbar. Je spezifischer allerdings die Tracer werden, desto schwieriger wird es. Die Kombination von PET und CT stellt für mich den Beginn einer wunderbaren Freundschaft dar, weil Dinge, die zusammengehören, nämlich die Struktur des Körpers und seine Funktion, zusammengeführt werden.

Die Positronen-Emissions-Tomographie bietet unter Einbeziehung aktueller Tracer- und Geräte-Entwicklungen gute Voraussetzungen für die Diagnostik des Prostatakarzinoms, insbesondere für das Staging des Prostatakarzinoms. Dies wird durch die folgenden Beiträge aus urologischer und diagnostischer Sicht weiter vertieft werden.

*Prof. Dr. med. Wolfgang Mohnike ist Vorsitzender des PET e.V. sowie Mitbegründer des Diagnostisch Therapeutischen Zentrums am Frankfurter Tor in Berlin.*

Tab. 1: PET-Tracer

Untersuchung	Organ/Gewebe	Tracer
Perfusion/Durchblutung	Gehirn/Herzmuskel	H <sub>2</sub> <sup>15</sup> O-Wasser (HWZ* 2,03 Min, 511 keV)
Energiestoffwechsel/Gewebsvitalität	Gehirn, Herzmuskel, die meisten bösartigen Tumore (z.B. Lungen-, Brust-, Darm-, Lymphknotenkrebs uvm.)	<sup>18</sup> F-Fluorodesoxyglukose (HWZ* 110 Min, 511 keV)
Aminosäureaufnahmen, Eiweißsynthese	Hirntumore, Nebenschilddrüsentumore	<sup>11</sup> C- Methionin (HWZ* 20,38 Min)
Phospholipidbiosynthese	Prostatakrebs	<sup>11</sup> C-Cholin <sup>18</sup> F-Fluorethylcholin
Proliferation	Bösartige Tumore	<sup>18</sup> F-Fluorthymidin
Aufnahme biogener Amine, Dopaminstoffwechsel	neuroendokrine Tumore, Morbus Parkinson, tuberöse Sklerose	<sup>18</sup> F-DOPA <sup>11</sup> C- $\alpha$ -Methyltryptophan
CD66/CD4 Rezeptor-expression	blutbildendes Knochenmark Leukämien	<sup>18</sup> F CD66, <sup>18</sup> F CD33 bzw. <sup>18</sup> F CD45 monoklonale Antikörper

Funktionelle Bildgebung des ZNS		
D2-Dopaminrezeptor		<sup>11</sup> C-Racloprid
Opioidrezeptorexpression		<sup>11</sup> C-Carfentanyl
Serotonerges System		<sup>11</sup> C-2 $\alpha$ -Methyltryptophan
Periphere Benzodiazepinrezeptoren		<sup>11</sup> C PK11195
Interneurone		<sup>11</sup> C-Flumazenil
Amyloid-imaging (M. Alzheimer)		<sup>11</sup> C-Thioflavin (in Vorbereitung)
Substrate des Fettstoffwechsels	Hirntumore	<sup>18</sup> F-Fluorethyl-Tyrosin
Substrate des Fettstoffwechsels	Prostatakarzinom	<sup>11</sup> C-Acetat

\* HWZ = Halbwertszeit

## AKTUELLE ENTWICKLUNGEN AUF DEM GEBIET PROSTATASPEZIFISCHER TRACER

### Jörg Kotzerke

#### Skelettszintigraphie versus F18-Natriumfluorid-PET

Ab einem PSA-Wert von > 10 ng/ml sollte zum Nachweis von Knochenmetastasen ein Skelettszintigramm durchgeführt werden (vgl. Beitrag Prof. Althaus). Nach Spencer et al.<sup>1</sup> ist der Skelettbefall beim Prostatakarzinom bei einem PSA-Wert > 20 ng/ml im Primärstaging deutlich erhöht. Bei PSA-Werten < 10 ng/ml liegen dagegen nur selten Skelettmetastasen vor.<sup>2</sup> Neben der konventionellen Skelettszintigraphie haben wir im Universitätsklinikum Ulm bei verschiedenen Tumorentitäten zum Nachweis von Skelettmetastasen auch die F18-Natriumfluorid-PET-Diagnostik eingesetzt und beide Methoden miteinander verglichen. Während am Beispiel eines Mammakarzinoms auf dem Skelettszintigramm Veränderungen nur mit Mühe zu finden sind, werden sie durch die Natriumfluorid-PET sehr deutlich dargestellt. Sie ist also mit Sicherheit eine besonders empfindliche Technik zum Nachweis kleinerer Skelettherde.

#### Tumorstoffwechsel: Acetat-Cholin-FDG

Über den Einsatz von C11-Cholin und C11-Acetat bei der PET-Diagnostik des Prostatakarzinoms liegen jeweils einige Arbeiten vor. Im Universitätsklinikum Ulm haben wir einen direkten Vergleich

der beiden Radiotracer durchgeführt. Zwölf Patienten wurden hierzu sowohl mit C11-Cholin als auch C11-Acetat im Abstand von wenigen Tagen behandelt. In der Bildgebung wird bei der Anwendung von Acetat jedoch eher die Milz und die Bauchspeicheldrüse prominent dargestellt, während beim Einsatz von Cholin die Leber und das Nierenparenchym besonders gut herauskommen. In der diagnostischen Wertigkeit, z.B. bei einem Patient mit Knochenmetastasen, ist zwischen den beiden Radiotracern kein relevanter Unterschied zu finden gewesen.

Bei einem anderen Patienten ließ sich unter Anwendung von C11-Acetat eine kleine Anreicherung am Beckenboden erkennen, die einem Lymphknoten hätte entsprechen können. Aufgrund geringer Ausscheidung in den Urin wäre diese Anreicherung bei der Anwendung von C11-Cholin dagegen nur schwer zu lokalisieren gewesen. In Tierexperimenten konnte man nachweisen, dass die Aufnahme (Uptake) des C11-Cholin abhängig von der Tumorentität ist.<sup>3</sup> Je nach Art des Prostatakarzinoms, z.B. hormonabhängig oder hormonunabhängig, schwankt die Aufnahme des Cholin fast um den Faktor 10. Somit kann C11-Cholin wohl nicht für jeden Tumor als optimaler Tracer eingesetzt werden.

Ein weiteres Problem ist, dass Acetat und Cholin auch in die gesunde Prostata aufgenommen wer-

<sup>1</sup> Spencer JA, Chang WJ, Hudson E et al.: Prostate specific antigen level and Gleason score in predicting the stage of newly diagnosed prostate cancer. Br J Radiol. 1998; 71(851): 1130-1135.

<sup>2</sup> Bruwer G, Heyns CF, Allen FJ: Influence of local tumour stage and grade on reliability of serum prostate-specific antigen in predicting skeletal metastases in patients with adenocarcinoma of the prostate. Eur Urol. 1999; 35(3): 223-227.

<sup>3</sup> Zheng Q-H, Gardner TA, Raikwar S. et al.: C11 Choline as a PET biomarker for assessment of prostate cancer tumor models. Bioorg Med Chem. 2004; 12(11): 2887-2893.

## 2. Neue Tracer: F18-Cholin

---

den. Eine Untersuchung von Kato et al.<sup>4</sup> hat gezeigt, dass die Aufnahme des Acetats altersabhängig ist und der jüngere Patient generell eine größere Menge anreichert. Eine Unterscheidung zwischen der benignen Prostatahyperplasie (BPH) und dem Prostatakarzinom aufgrund der Uptake-Werte dieses Radiotracers ist nicht möglich, da sie in sehr ähnlichen Größenordnungen liegen. Insofern ist sie also als primäre Untersuchung weniger geeignet. Von unspezifischen Befunden bei Prostatitis war bereits die Rede (vgl. Beitrag Dr. Speck).

Roivainen et al.<sup>5</sup> stellten die PET-Diagnostik mit radioaktiv markiertem Zucker (Fluor-Deoxyglukose, FDG) und Methyl-C11-Cholin als Radiotracer der Kernspin-Tomographie gegenüber. Bei Arthritis reichert sich das Cholin in Entzündungszellen genauso ausgeprägt an wie die FDG und insgesamt zeichnet die PET ein deutlicheres Bild als die Kernspin-Tomographie. Für eine Arthritis-Diagnostik ist Cholin daher sehr gut geeignet. Aus dem gleichen Grund muss man aber auch berücksichtigen, dass eine Anreicherung von Cholin in einem Lymphknoten durchaus entzündlich bedingt sein kann.

Eine preiswertere und einfachere Nutzung von Radiotracern ergab sich durch das Umschwenken von C11, einem Radionuklid mit 20 Minuten Halbwertszeit, auf F18 mit 110 Minuten Halbwertszeit. Die längere Halbwertszeit ermöglicht den Transport des Radiotracers, sodass nicht mehr zwangsläufig ein eigenes, sehr teures Zyklotron vor Ort vorhanden sein muss. Während allerdings die Uptake-Rate für C11-Cholin bei 1,9 liegt, werden verschiedene mit F18-markierte Cholin-Analoga nur in geringeren Mengen im Prostatakarzinom aufgenommen.<sup>6</sup> Die Schwankungsbreite ihrer Uptake-Raten liegt zwischen 0,3 und 1,6.

Ein weiteres Problem aller Fluormarkierungen besteht in der schnellen Ausscheidung in den Urin innerhalb weniger Minuten. Die Suche nach kleinen Lokalrezidiven wird dann durch diesen Artefakt in

der Blasenregion beeinträchtigt. Nicht nur beim Cholin, auch beim Acetat hat man sich bemüht, auf das F18-Nuklid umzusteigen. Hierzu gibt es Untersuchungen aus Bonn<sup>7</sup>, in denen gezeigt werden konnte, dass einzelne Läsionen sich mit F18-Acetat anreichern und andere dagegen nicht.

### **Gegen Rezeptoren gerichtete Tracer: Testosteron und Somatostatin**

Für den Fall, dass der Tumor androgenabhängig ist, sollte es auch möglich sein, mit Testosteronderivaten eventuelle Metastasen des Prostatakarzinoms nachzuweisen. Das Testosteronbild zeigt im Vergleich mit radioaktiver Glukose (FDG) eine relativ ähnliche Anreicherung in der Prostata. Aber weitere zahlreiche Anreicherungen im Ganzkörper lassen sich oft nur schwer einordnen. Eine grundsätzliche Anwendung von Testosteronderivaten scheint also möglich, der Nutzen in der diagnostischen Anwendung im Vergleich zu anderen Methoden muss allerdings noch erwiesen werden.

Viele Prostatakarzinome exprimieren den Somatostatin-Rezeptor, insbesondere die Sub-Typen II und V. In diesem Fall können wir mit einem anderen Radiotracer, dem Okteotid, DOTATOC oder DOTANOC, welcher sich mit Gallium-68 markieren lässt, deutliche Anreicherungen in den Tumoren erzielen. Ein wichtiger Aspekt ist, dass das DOTANOC nicht nur mit einem Positronenstrahler zur Diagnostik markiert werden kann, sondern auch mit einem Betastrahler, dem Yttrium-90. Auf diese Weise werden bereits sehr erfolgreich neuroendokrine Karzinome therapiert.

### **Monoklonale Antikörper**

Gegen Antigene vom Prostatakarzinom wurden monoklonale Antikörper entwickelt und markiert. Der Vergleich mit einem Skelettszintigramm zeigt, dass sich auch durch die markierten Antikörper diverse Skelettmetastasen wiederfinden lassen. Zusätzlich werden aber auch massive unspezifische Anreicherungen im Leberbereich deutlich, so dass die Frage, ob man markierte Antikörper therapeutisch anwenden kann, vermutlich mit Nein beantwortet werden muss.

### **SLN-Diagnostik**

Der Praxis schon viel näher ist dagegen der Einsatz der Lymphoszintigraphie zur Identifizierung des Wächterlymphknoten (SLN, Sentinel Lymph

---

<sup>4</sup> Kato T, Tsukamoto E, Kuge Y et al.: Accumulation of [C11]acetate in normal prostate and benign prostatic hyperplasia: comparison with prostate cancer. *Europ J Nucl Med.* 2002; 29: 1492-1495.

<sup>5</sup> Roivainen A, Parkkola R, Yli-Kerttula T et al.: Use of positron emission tomography with methyl-C11-choline and 2-F18-fluoro-2-deoxy-D-glucose in comparison with magnetic resonance imaging for the assessment of inflammatory proliferation of synovium. *Arthritis Rheum.* 2003; 48(11): 3077-3084.

<sup>6</sup> DeGrado TR, Baldwin SW, Wang S et al.: Synthesis and evaluation of F18-labeled Choline analogs as oncologic PET tracers. *J Nucl Med.* 2001; 42: 1805-1814.

<sup>7</sup> Matthies A., Samer E, Ulrich E-M et al.: Imaging of prostate cancer metastases with F18-fluoroacetate using PET/CT. *Europ J Nucl Med Mol Imag.* 2004; 31(5): 797.

Node). Im Klinikum Augsburg wurden hierzu bereits in 350 Fällen von Prostatakarzinom umfangreiche Erfahrungen gesammelt.<sup>8</sup> Die Vorgehensweise ist ähnlich wie beim Mammakarzinom: Hier hat sich durchgesetzt, dass auf eine Exploration und Resektion des gesamten Lymphabflussgebiets verzichtet werden kann, wenn sich der Wächterlymphknoten nach der Entfernung als tumorfrei herausstellt. Mit dieser Technik können einzelne Lymphknoten einfach detektiert werden, um dann die Untersuchung dieser Knoten auf Prostatakarzinomzellen zu ermöglichen. Auch bei sehr niedrigem PSA-Wert ( $\leq 4$  ng/ml) wurden immerhin in 2 von 19 Fällen Krebszellen in den Lymphknoten nachgewiesen. Bei höheren PSA-Werten lagen in etwa 30 % der Fälle positive Befunde vor. Eine Methode, die auch möglicherweise in naher Zukunft weite Verbreitung finden wird.

### **Anwendungsmöglichkeiten der PET**

Im Normalfall ist der Nachweis eines Tumors in der Primärdiagnostik bei steigendem PSA-Wert einfacher mit der Biopsie als mit der PET durchzuführen. Aber bei wiederholt leerer Biopsie im Primär- und Re-Staging ergibt sich eine Indikation für Acetat/Cholin-PET. Auch für den Fall erhöhter PSA-Werte mit negativer Skelettszintigraphie, kann die PET Lymphknotenbefall nachweisen oder ausschließen. Allerdings ist dabei immer die eingeschränkte Spezifität dieser Methode bei Prostatitis und benigner Prostatahyperplasie zu beachten. Die Besonderheiten der F18-Markierung müssen im Detail noch untersucht werden. Aus Tierexperimenten lässt sich ablesen, dass der Uptake, selbst bei der optimalen Markierung, im Vergleich zur C11-Markierung etwas geringer ist.

Weiterhin ist noch die Frage zu klären, inwieweit ein Patient im Sinne von Überleben oder Lebensqualität profitiert, wenn ein Lymphknoten-Staging vor der Operation mit der SLN-Diagnostik stattgefunden hat. Eine solche Methode ist sicher sinnvoll, wenn dadurch eine Diagnosesicherung des Lokalrezidivs vor der Bestrahlung stattfindet. Ob es der richtige Weg ist, die Bestrahlungsplanung und Dosisescalation mit dieser Diagnostik durchzuführen, wird noch zu untersuchen sein.

Noch eine aktuelle Mitteilung vom 20. Mai dieses Jahres aus dem Journal of Clinical Oncology: *“What is more exciting? The activity of Docetaxel in early prostate cancer or the successful collaboration between urologists and medical oncologists to complete a study in early prostate cancer?”*

Das Problem der mangelnden Zusammenarbeit zwischen Urologen und Onkologen wird hier deutlich angesprochen. Nicht nur in Deutschland, auch in anderen Ländern sind alle bemüht, ihre Pfründe zu sichern. In diesem Zusammenhang sehe ich einen überaus großen Vorteil in der PET/CT. Hier ist die Kooperation durch die zusammengeschraubte „Hardware“ vorgegeben. Auf diese Weise leistet diese Technik einen wesentlichen Beitrag in der Diagnostik des Prostatakarzinoms, da sie gleichzeitig den jeweiligen Therapeuten bestmögliche Informationen zur Verfügung stellt.

*Prof. Dr. med. Jörg Kotzerke ist Direktor der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin am Universitätsklinikum Carl Gustav Carus in Dresden.*

<sup>8</sup> Wawroschek F, Vogt H, Wengenmair H et al.: Prostate lymphoscintigraphy and radio-guided surgery for sentinel lymph node identification in prostate cancer. Technique and results of the first 350 cases. Urol Int. 2003; 70(4): 303-310.

### EINSATZ DER KOMBINIERTEN F18-CHOLIN-PET/MRT-BILDGEBUNG IN DER THERAPIEPLANUNG DES PROSTATAKARZINOMS

Holger Amthauer (in Zusammenarbeit mit Juri Ruf, Peter Wust, Roland Felix)

In meinem Vortrag möchte ich über Einsatzmöglichkeiten der kombinierten Bildgebung mittels Cholin-PET und Magnetresonanztomographie (MRT) berichten. Ein besonderer Schwerpunkt stellt die Anwendung in der Therapieplanung dar. Meinem Referat voranstellen möchte ich ein kurzes Zitat aus den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie zur Diagnose des Prostatakarzinoms aus dem Jahre 1999: „Kein klinisches oder bildgebendes Verfahren ist derzeit in der Lage, jede T- und N-Kategorie mit ausreichender Sicherheit zu bestimmen.“<sup>1</sup>

Wie sieht es im Jahr 2005 aus? Mit welchen Fragen müssen wir uns in der Diagnostik auseinandersetzen? An dieser Stelle möchte ich insbesondere auf die schnittbildgebenden Verfahren eingehen, deren Einsatz nicht zuletzt auch aus ökonomischer Sicht einer zielführenden Festlegung bedarf.

Drei wesentliche Anforderungen aus dem klinischen Alltag müssen erfüllt werden:

- 1) Früherkennung des Prostatakarzinoms
- 2) Ausschluss und Nachweis von Lymphknoten bzw. Fernmetastasen

Hier sollte differenziert werden, welche Patientengruppe nach Abschätzung der individuellen Risikofaktoren der aufwändigeren Diagnostik zugeführt werden sollte.

- 3) Nachweis eines Tumorrezidivs

Zur Planung der Rezidivbehandlung steht erneut die Frage im Vordergrund, ob eine Fernmetastasierung vorliegt oder die Erkrankung auf einen lokalen Befund begrenzt ist.

Für neue Behandlungsmethoden, insbesondere im Bereich der Strahlentherapie (IMRT, Tomotherapie) und der Seeds-Implantation, stellt sich die Frage nach der exakten Bestimmung des Zielvolumens. Sind auch hier weiterführende Optimierungen und Verbesserungen notwendig? Welche Aus-

sagen können die bildgebenden Methoden zur Prognose leisten?

Die diagnostischen Verfahren, auf die ich eingehen möchte, sind zum einen die MRT in Kombination mit der MR-Spektroskopie und im Bereich der PET die Anwendung des Tracers F18-Fluorethylcholin.

Das nachfolgende erste Patientenbeispiel zeigt einen Lokalbefund: Links dorsal, im Bereich der peripheren Zone, ist eine Raumforderung mit kapselüberschreitendem Wachstum zu erkennen (s. Abb. 1). In dieser Lokalisation treten ca. 80 % aller Prostatakarzinome auf. Es liegt bereits eine Infiltration des neurovaskulären Bündels vor. Durch diese Methodik lässt sich bereits präoperativ eine nicht-invasive, exakte Aussage zum Tumorstadium erzielen.

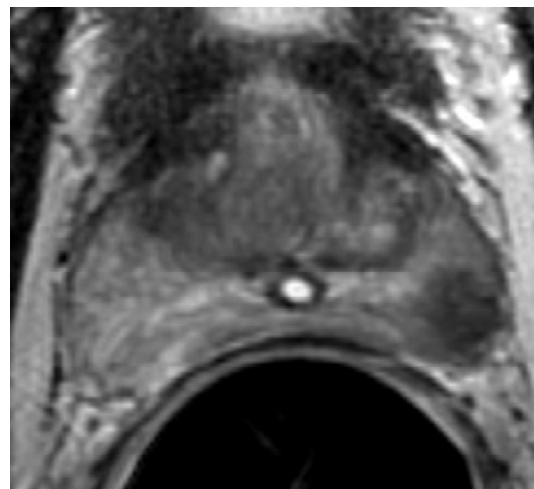


Abb. 1: 63-jähriger Patient mit Verdacht auf Prostatakarzinom. In der MRT Nachweis eines kapselüberschreitenden Wachstums dorsal links

Allerdings gibt es auch Fälle, bei denen bei rein visueller Auswertung keine eindeutige Erfassung des Tumors möglich ist. Mit Hilfe der MR-Spektroskopie können in Volumenbildelementen, so genannten Voxeln, Konzentrationen der Metabolite Citrat und Cholin in den einzelnen Prostataarealen bestimmt werden. Eine Erhöhung des Cholin-Peaks und eine Erniedrigung des Citrat-Peaks weist auf Tumorgewebe hin (s. Abb. 2, Voxel 13). Somit stellt die MR-Diagnostik eine umfassende

<sup>1</sup> Leitlinien zur Diagnostik von Prostatakarzinomen: Im Auftrag der Deutschen Krebsgesellschaft und ihrer wissenschaftlichen Arbeitsgemeinschaften, der Deutschen Krebshilfe und der Deutschen Gesellschaft für Urologie und in Kooperation mit nachstehend angeführten wissenschaftlichen Fachgesellschaften, der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren sowie dem Berufsverband Deutscher Urologen. Der Urologe A (1999) 4: 389-401.

Methode zum Primärtumornachweis dar. Tumoren größer 1 cm können mit einer hohen Sensitivität und einem hohen positiv-prädiktiven Wert von immerhin 93 % sicher nachgewiesen werden. Bei Tumoren kleiner 1 cm bestehen Einschränkungen. Bei dieser Analyse unberücksichtigt bleiben die Weiterentwicklung mit Einführung von MR-Tomographen mit hoher Feldstärke (3-Tesla) sowie der Multivoxelspektroskopie.

Weiterhin kann mithilfe der MRT-Untersuchung die extrakapsuläre Tumorausdehnung und somit eine sichere Differenzierung zwischen einem T3- und T4-Stadium getroffen werden. Durch den hohen negativ-prädiktiven Wert kann bei einem negativen MRT-Befund ein kapselüberschreitendes Wachstum mit hoher Sicherheit ausgeschlossen werden.

Auch für die Rezidivtumordiagnostik konnte eine hohe Wertigkeit der MRT-Diagnostik nachgewiesen werden. Sella et al.<sup>2</sup> zeigten, dass trotz der diagnostischen Herausforderungen durch eine postoperativ alterierte Anatomie eine Sensitivität von 95 % für den Rezidivtumornachweis erreicht werden konnte. Demgegenüber muss von einer Einschränkung der diagnostischen Treffsicherheit bei Untersuchungen nach erfolgter radioonkologischer Behandlung ausgegangen werden.

Die Vorteile zusammengefasst: Mit der MRT-Diagnostik kann nicht-invasiv eine bessere Abschätzung der extrakapsulären Ausbreitung erfolgen. Insbesondere erlaubt dieses bildgebende Verfahren eine Aussage über die Infiltration von Nachbarstrukturen, wie z.B. Samenbläschen oder Harnblase. Eine eingeschränkte Treffsicherheit besteht bei Tumoren < 1 cm sowie bei zu kurzem Abstand nach erfolgter Prostatabiopsie.

Durch die rasche Weiterentwicklung der PET-Diagnostik mit zunehmender Verfügbarkeit von spezifischen PET-Tracern, auch zum Nachweis von Prostatakarzinomgewebe, möchte ich im zweiten Teil des Vortrages über die bisherigen Ergebnisse zum Einsatz der PET mit Fluoroethylcholin berichten.

Eine umfassende Einführung in die PET-Untersuchungen mit F18-Cholin gibt die Studie von

Hara et al.<sup>3</sup> Entscheidend ist neben einer guten Bildqualität eine hohe Treffsicherheit zur Erfassung von Lymphknoten- und Fernmetastasen bzw. eines Lokalrezidivs. Die ersten Studienergebnisse weisen für diese Fragestellungen auf eine hohe Sensitivität und Spezifität für die PET-Diagnostik hin.

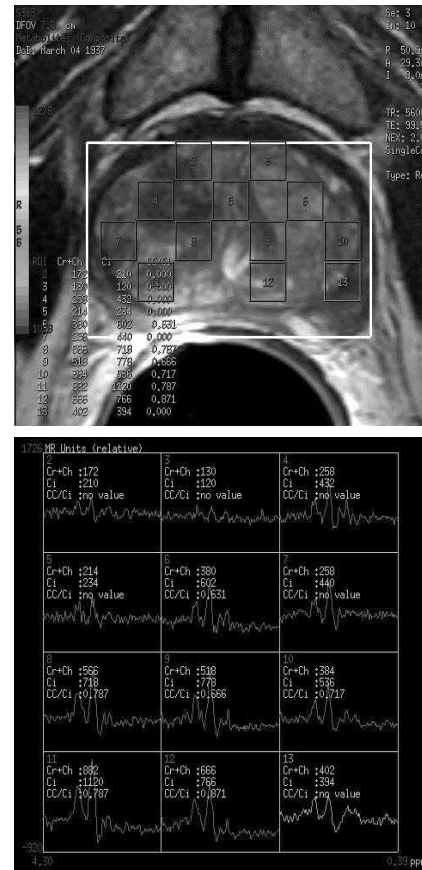


Abb. 2: Nachweis eines Tumors linksseitig dorsal in der Übergangzone mit in der MR-Spektroskopie pathologisch verändertem Metabolit-Spektrum (s. Voxel 13)

Die klinischen Fragestellungen, die im Vordergrund stehen, lauten bei einem PSA-Anstieg nach radikaler Operation, primärer Seed-Implantation oder definitiver externer Bestrahlung: Worauf beruht der PSA-Anstieg? Liegt ein Lokalrezidiv oder eine Metastasierung als Ursache vor? Im nachfolgenden Patientenbeispiel konnte bei Zustand nach radikaler Prostatovesikulektomie und einem im Verlauf wieder ansteigenden PSA-Wert auf 2,8 ng/ml anhand einer kombinierten Diagnostik aus MRT und Cholin-PET ein kleines Lokalrezidiv nachgewiesen (PET) und mithilfe der Bildfusion im MRT-Datensatz exakt lokalisiert werden (s. Abb. 3).

<sup>2</sup> Sella T, Schwartz LH, Swindle PW et al. (2004): Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR imaging. Radiology 231(2): 379-85.

<sup>3</sup> Hara T, Kosaka N, Kishi H.: Development of (18)F-fluoroethylcholine for cancer imaging with PET: synthesis, biochemistry, and prostate cancer imaging. J Nucl Med. 2002; 43(2): 187-99.

## 2. Neue Tracer: F18-Cholin

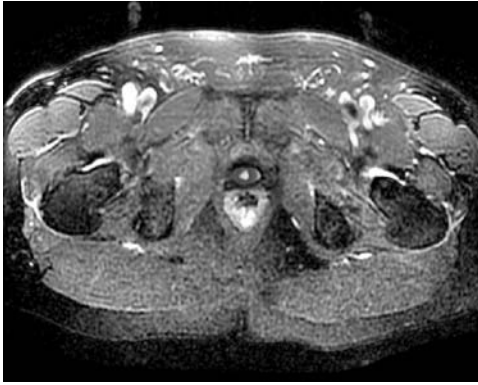


Abb. 3: Nachweis eines Lokalrezidivs mit der kombinierten MRT/Cholin-PET-Fusion

Eine aktuelle Studie der Charité in Zusammenarbeit der Klinik für Strahlenheilkunde, Campus Virchow-Klinikum, mit der Klinik für Urologie, Campus Mitte, wertet den Einsatz der Cholin-PET als alleiniges bildgebendes Verfahren und in Kombination mit der Ganzkörper-MRT unter Berücksichtigung der entsprechenden Bildfusion aus. Ziel ist die Wertigkeit dieser modernen bildgebenden Verfahren sowohl für die präoperative Diagnostik als auch bei Verdacht auf ein Tumorrezidiv zu evaluieren und die daraus resultierenden therapeutischen Konsequenzen zu erfassen.

Am Beispiel der Rezidivdiagnostik nach erfolgter radikaler Prostatektomie steht die Frage nach alleinigem Lokalrezidiv oder aber einer Metastasierung im Vordergrund. In Abhängigkeit der Befunde kann dann bei Lokalrezidiv eine radioonkologische Behandlung bzw. bei Nachweis eines systemischen bzw. disseminierten Ausbreitungsstadiums der Erkrankung eine Androgenblockade als Therapieoption im Sinne einer individualisierten Therapie empfohlen werden. Ein weiteres zu evaluierendes Einsatzgebiet stellt die Cholin-PET für die Zielvo-

lumenbestimmung z.B. für die IMRT- oder Seeds- bzw. Nano-Therapieplanung dar.

In einem weiteren Schritt wird die o.g. Methode für die Planung der Rezidivbehandlung nach vorangegangener Bestrahlung bewertet. Nach Seeds-Implantation könnte z.B. eine zusätzliche intensitätsmodulierte Radiotherapie geplant werden oder es kann eine erneute Seeds-Implantation nach perkutaner Radiotherapie als weitere Therapieoption in Kombination mit einer Nanotherapie erfolgen.

Lassen Sie mich zusammenfassen: Welche Rolle spielen die Cholin-PET und die MRT-Bildgebung? Beide Methoden besitzen eine hohe Wertigkeit in der präoperativen Diagnostik, wobei eine Optimierung ihres diagnostischen Nutzens einer klaren Definition der zu untersuchenden Patientenzielgruppe bedarf. Wir sehen die Optimierung bei den intermediate bis high-risk Patienten insbesondere im Lymphknoten-Staging. In der Rezidivdiagnostik verfolgen wir drei Ziele:

- 1) die frühzeitige Erkennung des Rezidivs,
- 2) den Ausschluss einer Metastasierung und
- 3) eine exakte Definition des Zielvolumens.

Mit dem Einsatz der MRT- und PET-Diagnostik beim Prostatakarzinom stehen zwei nicht-invasive, hoch leistungsfähige bildgebende Verfahren zur Verfügung, die zu einer verbesserten Diagnostik, insbesondere bei Fragen zur Therapieplanung, beitragen können und ein großes Potenzial für die Therapieoptimierung und -individualisierung besitzen.

*Dr. med. Holger Amthauer ist Oberarzt der Klinik für Strahlenheilkunde, Bereich Nuklearmedizin und PET-Zentrum Berlin, Campus Virchow-Klinikum, sowie Mitglied der Europäischen Gesellschaft für Nuklearmedizin.*

### ERFAHRUNGEN DES FREIBURGER PET-ZENTRUMS IN DER DIAGNOSTIK DES PROSTATA-KARZINOMS

Peter Reuland

In der Krebsdiagnostik können wir verschiedene Verfahren einsetzen, die auch überwiegend gut bekannt sind. Neu ist aber, dass wir bei der PET-Diagnostik einen Marker haben, der bei einem Prostatakarzinom eine viel deutlichere und schnellere Anreicherung zeigt, als wir das von anderen Markern, z.B. von der häufig verwendeten Glukose, kennen. Ich meine damit das Cholin oder auch das Acetat. Gegenüber den rein anatomischen Bildgebungsverfahren bedeutet der Einsatz von PET einen Quantensprung. Durch die endorektale MRT etwa werden von kleinen Tumoren von weniger als einem Zentimeter Durchmesser lediglich 26 % erkannt. Erst ab einer Tumorgöße von einem Zentimeter beträgt die Sensitivität dieser Methode 85 %. Die bedeutsame extrakapsuläre Ausdehnung des Tumors ist jedoch nur in etwas mehr als der Hälfte der Fälle nachzuweisen.<sup>1</sup>

Wenn wir den Fortschritt durch PET mit Daten aus der Literatur belegen wollen, stützen wir uns meistens auf Studien, die mit reinen PET-Verfahren durchgeführt werden, also nicht in der Kombination mit einem anatomischen Verfahren. Trotzdem erreicht bereits das reine PET-Verfahren (C11-Cholin) beim präoperativen Lymphknoten-Staging eine Sensitivität von 80 %, während sie beim rein anatomischen Bildgebungsverfahren, also entweder Kernspin- oder Computertomographie, nur 47 % beträgt.<sup>2</sup> Im Bereich der Tumordetektion nach PSA-Wert-Anstieg lässt sich mit C11-Acetat-PET in 59 % der Fälle ein Tumor entdecken. Sowohl FDG-PET als auch CT zeigen eine deutlich geringere Empfindlichkeit mit 17 % bzw. 14 %.<sup>3</sup>

Im Freiburger PET-Zentrum benutzen wir die Kombination eines modernen 3D-PET-Scanners mit einem 1,5 Tesla MR-Tomographen. Die Aufnahmen beider Geräte werden elektronisch überlagert. Als Marker für die PET-Diagnostik setzen wir Cholin ein, das gegenüber FDG mehrere Vorteile bietet. Aus dem injizierten Cholin entsteht im Körper Phosphorylcholin, ein Gerüstmolekül, das direkt in die Zellmembran eingebaut wird (s. Abb. 1). Das Phosphorylcholin wirkt als „second messenger“ für mitogene Aktivität von Wachstumsfaktoren. Außerdem reichert sich Cholin schneller als FDG am Tumor an, so dass wir bald nach der Injektion des Tracers mit der Aufnahme beginnen können. In der Regel benutzen wir mit C11 markiertes Cholin.

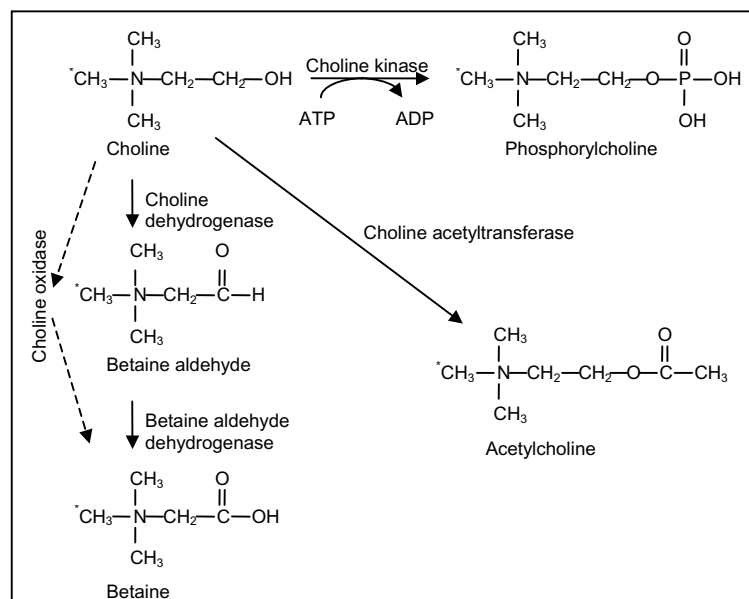


Abb. 1: Cholin-Stoffwechsel

Für ein optimales Ergebnis ist die Fusionstechnik essenziell. Der Patient muss bei beiden Untersuchungen, also PET und MRT, gleich positioniert werden. Optimal wäre eine identische Blasenfüllung und unmittelbar hintereinander durchgeführte Untersuchungen, um zum Beispiel eine in etwa gleiche Lage des Darmes zu gewährleisten.

Der Vorteil der PET/MRT gegenüber der PET/CT ist, dass über mehrere Atemlagen gemittelt werden kann und so das Zwerchfell bei der Überlagerung der Aufnahmen in der gleichen Position ist. Bei der

<sup>1</sup> Nakashima, J Tanimoto A, Imai Y et al.: Endorectal MRI for prediction of tumor site, tumor size, and local extension of prostate cancer. Urology. 2004; 64(1):101-105.

<sup>2</sup> De Jong IJ, Pruijm J, Elsinga PH et al.: Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by 11C-choline PET. J Nucl Med. 2003; 44(3): 331-335.

<sup>3</sup> Oyama N, Miller TR, Dehdashti F et al.: 11C-Acetate PET Imaging of Prostate Cancer: Detection of Recurrent Disease at PSA Relapse. J Nucl Med. 2003; 44(4): 556-558.

## 2. Neue Tracer: F18-Cholin

---

CT muss dagegen die Atemmittellage gewählt werden, um einen Abgleich mit der PET zu erreichen.

Durch die MRT bekommen wir detailgetreue Informationen über Gewebeveränderungen und Strukturen (z.B. Gefäße, Nervenstränge). Die PET liefert uns dazu die Informationen über Stoffwechsel und Rezeptoren bzw. zeichnet im Fall von Cholin den Membraneinbau nach. Durch die gleiche Lagerung des Patienten ist es nun möglich, die in der PET-Aufnahme entdeckten Anreicherungen des Markers durch das überlagerte MRT-Bild genauer anatomisch zu lokalisieren. Auf diese Weise kann der Nachteil des Cholin, sich physiologisch in bestimmten Organen anzureichern, wieder ausgeglichen werden. Cholin-Anreicherungen in den Speicheldrüsen und dem Nierenparenchym sind nicht so heikel. Aber Anreicherungen im Darm können problematisch sein, da sie nicht von Lymphknotenmetastasen zu unterscheiden sind. In diesem Fall hilft die Kernspin-Aufnahme, um den Befund weiter zu differenzieren. Auch unspezifische Anreicherungen in einem aktiven Muskel können vorkommen, da beim Anspannen eines Muskels Cholin verstärkt eingebaut wird. Ähnlich wie die FDG wird Cholin auch bei Entzündungen eingelagert und führt so zu positiven Ergebnissen.

Nicht verschwiegen werden sollte, dass Cholin kein spezifischer Prostata-Tracer ist. Auch ein Blasenkarzinom nimmt Cholin auf.<sup>4</sup> Deshalb eignet sich das Cholin auch für weitergehende diagnostische Anwendungen, zum Beispiel im Hirn. Die aus dem klinischen Alltag gewonnenen Erfahrungen belegen, dass mit der Kombination von PET und MRT sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität bei der Prostatakarzinom-Diagnostik erhöht wird.

Sensitivität: In Fällen mit einem primär unauffälligen PET-Befund, aber einer sichtbaren Raumfor-

derung im MRT kann in einem zweiten Schritt nochmals gezielt in der PET der Nachweis erhöhter Werte geführt werden. So kann eventuell doch noch ein Herd nachgewiesen werden.

Spezifität: Auffällige PET-Befunde können zunächst durch Kernspin-Aufnahmen gefiltert werden, um zu sehen, ob es sich vielleicht doch nur um eine unspezifische Anreicherung im angespannten Muskel, im Darm oder in der Blase handelt. Unter Umständen können durch die MRT auch Entzündungen erkannt werden.

Zusammenfassend ist also Cholin-PET ein hochsensitives Verfahren für Patienten mit Prostatakarzinom. Zunächst lässt es sich beim primären Staging im sinnvollen diagnostischen Fenster anwenden (vgl. Beitrag Prof. Mohnike). Aber auch für die Therapiekontrolle ist der Einsatz dieser Methode zweckmäßig. Und vor allen Dingen eignet sie sich natürlich für das große Problem des Re-Stagings, um im Fall eines Anstiegs des Tumormarkers im Blut eventuelle Tumorherde aufzuspüren.

Allerdings sollen die Probleme dieser Methode nicht unerwähnt bleiben. Es kann zu unspezifischen Anreicherungen, z.B. durch Anspannen der Muskulatur oder durch Entzündungen, kommen. Durch die Kombination von PET und MRT wird dieses Problem jedoch etwas gemindert. Auch kann es in Einzelfällen vorkommen, dass wir bei ansteigendem PSA-Wert im Follow-up den Tumor trotzdem nicht finden. Hundert Prozent gibt es leider auch hier nicht.

*Prof. Dr. med. Peter Reuland ist Ausschussvorsitzender PET des Berufsverbandes der Deutschen Nuklearmediziner, Präsident der Südwestdeutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin und Geschäftsführer der EURO-PET GmbH.*

---

<sup>4</sup> De Jong IJ, Pruijm J, Elsinga PH et al.: Visualisation of bladder cancer using 11C-choline PET: first clinical experience. *Europ J Nucl Med.* 2002; 29(10): 1283-1288.

## DIAGNOSTIK DES PROSTATAKARZINOMS UND MANAGEMENT DES REZIDIVS AUS DER SICHT DES NIEDERGELASSENEN UROLOGEN

Thomas Speck

Urologen wird mitunter vorgeworfen, einem im Prinzip harmlosen Tumor unangemessen zu begegnen. Doch stellt sich oft im Nachhinein heraus, dass der Krebs nicht so harmlos ist, wie es zunächst schien. Das Prostatakarzinom ist mittlerweile zur häufigsten Krebsart geworden. Bei der Mortalität rangiert es nicht an erster Stelle, allerdings sterben nach einer Statistik (RKI für das Jahr 2000) allein in Deutschland jedes Jahr mehr als 11.000 Männer an diesem Krebs.<sup>1</sup> Die aktuellen Zahlen liegen wahrscheinlich schon bei über 20.000 Sterbefällen pro Jahr. Das Prostatakarzinom ist ein Krebs des höheren Lebensalters. Aber jeder Kollege kennt auch Ausnahmen junger Patienten mit höchst aggressiven Tumoren.

Was zeichnet das Prostatakarzinom eigentlich aus? Es ist vor allem ein Tumor mit einer Hormonabhängigkeit. Er ist meist peripher gelegen und überwiegend als Adenokarzinom mit relativ langsamem Wachstum bekannt. Er metastasiert in die Lymphknoten, hämatogen in das Skelettsystem und schließlich in fortgeschrittenen Stadien auch in Leber und Lunge.

Die Prostata weist eine zonale Anatomie auf. Wir unterscheiden die zentrale Zone von der Transitionalzone (Übergangszone) und der so genannten peripheren Zone (Abb. 1). Der überwiegende Teil der Prostatakarzinome wächst in der peripheren Zone. Dies erklärt auch, warum der Prostatakrebs in der transrektalen Untersuchung zugänglich wird.

Mit Einführung des PSA-Tests in den 80er Jahren kam es sowohl zu einer deutlichen Zunahme der Inzidenz des Prostatakarzinoms als auch zu einer Vorverlagerung des Diagnosezeitpunktes. Die physiologische Aufgabe des PSA (prostataspezifisches Antigen) besteht in der Verflüssigung der gelartigen Samenflüssigkeit. Das PSA liegt in mehreren molekularen Formen vor. In differenzialdiagnostischer Hinsicht ist besonders das Verhältnis des ungebundenen oder freien PSA am gesamten PSA interessant. Liegt diese so genannte PSA-

Ratio unter 15 % (je nach Bestimmungsmethode auch unter 20 %), besteht ein dringender Karzinomverdacht und weitere Diagnoseschritte sind erforderlich.

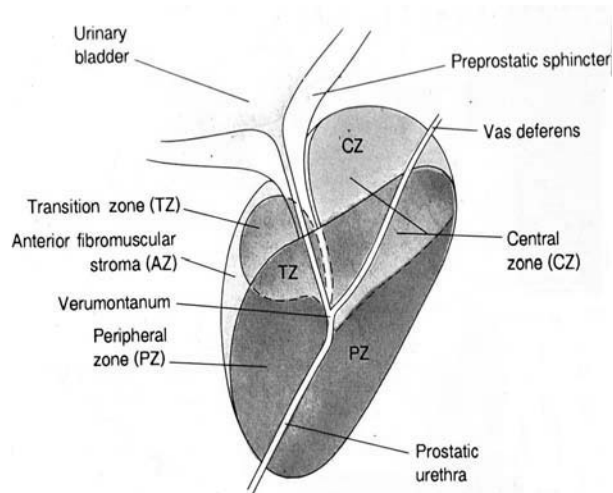


Abb. 1: Die zonale Struktur der Prostata

PSA-Werte zwischen einzelnen Männern sind kaum vergleichbar. Sie werden beeinflusst vom Alter, der Prostatagröße oder auch von Störfaktoren, wie zum Beispiel einer akuten Prostatitis. Aussagekräftig ist aber der PSA-Verlauf einer bestimmten Person. Optimal wären gleichbleibende Bestimmungsmethode und -geräte bei regelmäßigen Messungen über mehrere Jahre hinweg.

Beim Prostatakarzinom stellt sich die Frage nach der Notwendigkeit von Screening- oder Vorsorgeuntersuchungen. Screening ist eine Gesundenuntersuchung, also die Untersuchung asymptomatischer Männer auf die Wahrscheinlichkeit, erkrankt zu sein. Es erfolgt auf Anraten des Arztes. Die Vorsorgeuntersuchung ist dagegen die Suche nach dem Prostatakarzinom bei einer bestimmten Person. Hier geht die Initiative vom Patienten selbst aus. Der lückenlose Beweis, dass Screening die Mortalität senkt, ist nicht nur schwierig zu führen, sondern greift auch zu kurz: Neben der Lebensverlängerung spielen in der Onkologie auch andere Parameter, wie das Auftreten von Metastasen und deren Mortalität oder die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten, eine wichtige Rolle. Es

<sup>1</sup> AG Bevölkerungsbezogener Krebsregister in Deutschland in Zusammenarbeit mit dem RKI (Hrsg.): Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends. 2004; 4. Auflage. Saarbrücken. S. 9.

### 3. Diagnostik und Therapie aus Urologensicht

---

existieren bereits Studien aus Kanada und Österreich, die eine Senkung der Mortalität durch Screening nahe legen. Gleichwohl sollte man die Daten der groß angelegten Meta-Analysen aus Europa und den USA abwarten, um zumindest diese „härteste“ Frage, also die Frage nach der Sterblichkeitssenkung, schlüssig beantworten zu können.

Die große Herausforderung für den Urologen ist, möglichst nur jene Patienten zu punktieren, die einen detektierbaren relevanten Krebs haben und einer kurativen Therapie, also einer Heilung, zugeführt werden können. Die Punktion darf nicht zu früh erfolgen, weil sie dann unnötig wäre. Sie darf aber auch nicht zu spät erfolgen, weil dann keine Heilung mehr möglich ist. Wir haben es mit einem diagnostischen oder auch therapeutischen Fenster zu tun. Auf das Tumolvolumen bezogen liegt diese Spanne zwischen 0,5 und 4,0 ml. Alles, was deutlich unter einem Tumolvolumen von 0,4 ml liegt, ist im Prinzip nicht nachweisbar. Was deutlich darüber liegt (> 12 ml), ist im Prinzip nicht heilbar.

Es stehen verschiedene Hilfsmittel zur Verfügung, um die Entscheidung für oder gegen eine Biopsie zu treffen. Das ist die PSA-Dynamik, die PSA-Verdopplungszeit und die bereits erwähnte PSA-Ratio. Erleichtert wird die Entscheidung für oder gegen eine Biopsie neuerdings auch durch so genannte neuronale Netzwerke, in die mehrere Parameter, wie PSA-Ratio, Prostatavolumen, Alter des Patienten und der Befund einer digitalen rektalen Untersuchung (DRU) einfließen. Die Kollegen aus der Charité, Campus Mitte, haben ein solches neuronales Netzwerk mit dem Namen „Prostata-Class“ entwickelt. Wie läuft die Gewebeentnahme aus der Prostata (die Biopsie) ab? Mit einer feinen Biopsienadel werden unter Ultraschallkontrolle acht bis zwölf Gewebeproben aus der Prostata entnommen (Prostatastanzbiopsie).

Zusammenfassend werden diagnostische Schritte in folgender Reihenfolge unternommen:

- PSA-Bestimmung
- digitale rektale Untersuchung (DRU)
- transrektale Ultraschallsonographie (TRUS)
- Skelettszintigraphie (für den Fall, dass der PSA Wert > 10 ng/ml ist)
- Computer-Tomographie (CT) (nur fallweise nützlich)
- Magnetresonanztomographie (MRT) (nur fallweise nützlich)
- Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Whitmore<sup>2</sup> hat das Problem auf den Punkt gebracht, das sich mit der Entdeckung eines Prostatakarzinoms stellt: *Ist die Behandlung des Prostatakarzinoms möglich, wenn sie notwendig ist – und ist sie überhaupt notwendig, wenn sie prinzipiell möglich erscheint.*

Bei der Beantwortung dieser Fragen können uns unabhängige Prognosefaktoren wie das Tumolvolumen, das Grading nach Gleason, der prätherapeutische PSA-Wert und schließlich die Anzahl der positiven Biopsien weiterhelfen. Anhand dieser Werte, die alle vor einer Therapie erhoben werden, lässt sich bereits eine prognostische Aussage für die weitere Behandlung formulieren.

Die überwiegende Anzahl der Tumoren wird heute diagnostiziert, bevor sich Fernmetastasen bilden. In den Vereinigten Staaten und in Kanada hat dies bereits zu einer Verringerung der prostatakarzinomspezifischen Mortalität geführt. 2005 wurden in der Primärdiagnostik 60 % der Prostatakarzinome im lokalisierten Stadium diagnostiziert, waren also prinzipiell heilbar, dagegen 40 % als fortgeschrittene Erkrankung, waren also nicht mehr heilbar.

Leider bleibt nicht jeder von uns vermeintlich geheilte Patient nach einer radikalen Prostatektomie tumorfrei. Die Abbildung 2 zeigt, dass bei Organbegrenzung etwa 90 % der Patienten fünf Jahre krankheitsfrei überleben können, gegenüber etwa nur 40 % der Patienten mit so genanntem positiven Schnittrand (keine R0-Resektion).

Die routinemäßige Überwachung des PSA-Wertes zeigt zuverlässig das biochemische Rezidiv an. Jedes biochemische Rezidiv geht (irgendwann) in ein klinisches über. Dieses biochemische Rezidiv definieren wir als den dreimalig ansteigenden PSA-Wert gegenüber dem nach Therapie gemessenen.

Es gibt noch eine weitere große Herausforderung der Urologie: die Unterscheidung zwischen Lokalrezidiv und Fernmetastasierung beim PSA-Progress nach einer ursprünglich eingeleiteten kurativen Therapie. Auch hier könnte in Zukunft die PET einen wichtigen Platz finden. Als ein Anhaltspunkt kann die Zeitdauer von der Primärbehandlung bis zum Anstieg des PSA-Wertes dienen.

---

<sup>2</sup> Whitmore Jr WF, Warner JA, Thompson IM: Expectant management of localized prostatic cancer. Cancer. 1991; 67(4): 1091-1096.

Eine weiterführende Ausbreitungsdiagnostik sollte unbedingt durchgeführt werden, da sie für die Wahl der Therapierichtung eminent wichtig ist.

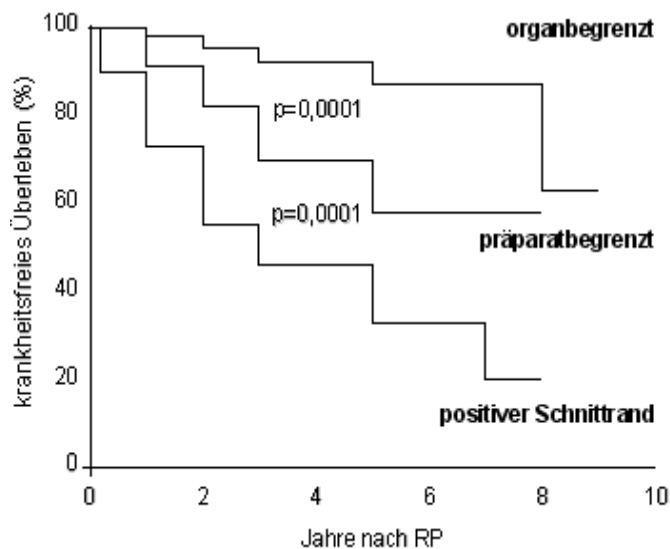


Abb. 2: Progressionswahrscheinlichkeit nach perinealer RP (n = 817)  
Datenquelle: Iselin CE, Robertson JE, Paulson DE: Radical perineal prostatectomy: Oncological outcome during a 20-year period. J Urol. 1999; 161(1): 163-169.

Fallweise kann eine Anastomosenbiopsie (eine Biopsie an der Stelle, an der die Prostata ehemals saß) das Lokalrezidiv histologisch sichern. Je nach Gesamtlage kann nun die Entscheidung fallen, ob

eine erneute Therapie in kurativer Absicht, zum Beispiel in Form der Strahlentherapie oder eine systemische, dann nicht mehr kurative, Therapie auf hormoneller, chemotherapeutischer, analgetischer oder supportiver Grundlage folgen soll.

Sie sehen, die Urologen – natürlich in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit – haben viel zu tun. Helfen Sie mit, dass wir das Augenmaß für die richtigen Schritte im Sinne unserer Patienten behalten.

*Dr. med. Thomas Speck ist Inhaber einer Praxis für Urologie in Berlin, 2. Landesvorsitzender des Berufsverbandes der Deutschen Urologen e.V. (BDU) und Schatzmeister der Berliner Urologischen Gesellschaft e.V.*

## AKTUELLE ENTWICKLUNGEN IN DER THERAPIE DES PROSTATAKARZINOMS

### Peter Althaus

Bei der Behandlung eines Patienten mit Prostatakarzinom gilt auch heute noch, im Jahre 2005, die von D. Paulson 1981 in Boston formulierte Feststellung:

*„No best treatment exists, and the therapy should be tailored to the size and grade of the tumor, the age of the patient, and the impact of complications of various therapies on the individual patient.“*

Es gibt nicht **die** beste Methode zur Behandlung des Prostatakarzinoms. Die Therapie muss individuell auf den Patienten zugeschnitten werden. Dabei müssen sowohl das Tumorstadium, der Malignitätsgrad, das Alter des Patienten als auch mögliche Komplikationen der vorgeschlagenen Therapie berücksichtigt werden. Dies alles müssen wir immer im Auge behalten, wenn wir einen Patienten besonders gut beraten wollen.

Die Grundregeln der Onkologie, nicht nur das Prostatakarzinom betreffend, besagen, dass eine lokale

Erkrankung mit lokalen Maßnahmen behandelt werden kann, also durch Operation, Bestrahlung oder durch Kombination von beiden – eine Methode, die immer weiter an Bedeutung gewinnen wird. Dagegen kann die disseminierte Erkrankung nur durch eine systemische Therapie, wie z.B. durch Chemotherapie oder Immuntherapie, beherrscht werden.

In den asymptomatischen Stadien T1 und T2 haben wir im Prinzip kein Problem mehr, den Patienten zu heilen. Dagegen ist ein Prostatakarzinom im Stadium > T3 bisher noch nicht heilbar. Bei der Hälfte der Patienten, die heute bei uns Hilfe suchen, wird jedoch ein Stadium T3 diagnostiziert. Hier ist die Therapieentscheidung zwischen einer kurativen und palliativen Zielstellung besonders problematisch. Im folgenden möchte ich mich hier mit der kurativen Zielstellung auseinandersetzen. Was haben wir diesen Patienten für Behandlungsoptionen anzubieten?

### 3. Diagnostik und Therapie aus Urologensicht

---

Neben der Möglichkeit „Warten und Beobachten“ stehen die operative Behandlung, die Strahlentherapie mit ihren vielfältigen Möglichkeiten und Weiterentwicklungen sowie die Kombination von Operation und Bestrahlung zur Verfügung. Der Vollständigkeit halber ist hier noch die Kryoablation und die Behandlung mit hochfokussiertem Ultraschall (HIFU) zu nennen.

#### „Wait and See“-Strategie

Nicht jedes Prostatakarzinom muss aktiv behandelt werden. Wir sind heute in der Lage, die Prognose eines Prostatakarzinoms durch die bereits geschilderten diagnostischen Maßnahmen einigermaßen gut einschätzen zu können. Treffen z.B. die folgenden Faktoren auf den Patienten zu

- älter als 75 Jahre,
- das Karzinom ist in weniger als 2 von 10 Biopsiezylindern nachzuweisen,
- der Gleason-Score ist < 6 und
- der PSA-Wert liegt nicht mehr als 2 ng/ml über der altersspezifischen PSA Grenze,

dann kann man mit einiger Sicherheit sagen, dass dieser Patient an diesem Karzinom nicht sterben wird. Wir werden ihn weder einer medikamentösen Therapie, die es mit kurativer Zielstellung gar nicht gibt, noch einer Strahlentherapie, noch einer operativen Therapie zuführen. Das betrifft zwar nur wenige Patienten, aber ich kenne einige Männer, die über viele Jahre damit glücklich und zufrieden leben konnten.

#### Operative Behandlung

Die radikale retropubische Prostatovesikulektomie ist nach wie vor der Goldstandard, an dem sich alle anderen operativen Methoden messen lassen müssen. Weitere Methoden sind die laparoskopische pelvine Lymphadenektomie und die perineale totale Prostatektomie sowie schließlich die laparoskopische intra- bzw. extraperitoneale radikale Prostatovesikulektomie. Diese so genannten minimal-invasiven Eingriffe, die so minimal-invasiv gar nicht sind, werden mit der Beherrschung der relativ komplizierten Technik zunehmend an Bedeutung gewinnen.

#### Strahlentherapie

Die Methoden der Strahlentherapie sind die externe 3D-konformale Bestrahlung, die Hochdosis (HDL) Afterloading Brachytherapie, die Niedrigdosis (LDL) Brachytherapie (vgl. Beitrag Dr. Henkel), die intensitätsmodulierte 3D-konformale externe Bestrahlung und die Kombination von Thermothe-

rapie mit 3D-konformaler externer Bestrahlung. Als ein Vertreter der operativen Medizin suche ich eine sehr enge Beziehung zur Strahlentherapie und strebe eine integrale Versorgung der Patienten an. Die Kunst der Onkologie ist es, für jeden Patienten das für ihn optimale Therapieregime zu empfehlen. Auf diese Weise besteht auch nicht die Gefahr, sich im Schematismus zu verlieren.

Für die Stadien T1 und T2 haben wir nach radikaler Prostatektomie eine 10-Jahres-Patientenüberlebensrate von 84 %. Die 10-Jahres tumorfreie Überlebensrate beträgt allerdings nur 76 %. Die radikale Prostatektomie, wie auch immer ausgeführt, ist ein erheblicher operativer Eingriff, der auch Probleme mit sich bringt. Trotz nervenerhaltender oder nervenprotektierender Operationen treten in etwa 80 % der Fälle erektile Dysfunktionen auf. 10 % der Patienten klagen über Harninkontinenz und in 8 % der Fälle treten Blasenhalstenosen auf. Das sind alles mögliche Komplikationen, auf die der Patient bei der Beratung in guten Zentren hingewiesen werden muss. Das ist auch der Bereich, in dem wir besser werden müssen und auch besser sein können. In den Centers of Excellence liegt z.B. die Harninkontinenz-Quote nach einer Operation bei 3 bis 4 %. Auch damit können wir noch nicht zufrieden sein. Ein weiteres ernstes Problem, mit dem wir uns gegenwärtig beschäftigen, ist die Erhaltung der erektilen Funktion.

Die Strahlentherapie ist eine immer besser werdende Alternative im Vergleich zur operativen Behandlung. Dieses Kompliment müssen wir den Strahlentherapeuten aussprechen, die wir nicht als Konkurrenten, sondern als Partner betrachten. Die 10-Jahres-Patientenüberlebensrate der Stadien T1 bis T2 beträgt nach Angaben der Radioonkologen 74 % und die 10-Jahres tumorfreie Überlebensrate 68 %. Das Problem bei der Strahlentherapie liegt jedoch in der PSA-Kontrolle. Die Radiotherapeuten haben sich geeinigt, erst nach einem Jahr den Nadir des PSA-Wertes zu bestimmen und diesen dann in seiner Dynamik als Bewertungsmaßstab zu erwählen. Dagegen kann nach einer operativen Therapie davon ausgegangen werden, dass der PSA-Wert Null sein sollte bzw. nicht nachweisbar ist. Die Kontrolle des Patienten über den PSA-Wert ist somit nach einer Operation sehr viel einfacher durchzuführen als nach einer Strahlentherapie.

Was ist bis heute unbefriedigend und was gilt es aus unserer Sicht zu verbessern? Betrachten wir die 10-Jahres-Behandlungsergebnisse nach einer

radikalen Prostatovesikulektomie kritisch und unter folgenden Einschlusskriterien:

- PSA-Wert > 10 ng/ml,
- Kapselpenetration oder -perforation,
- Gleason-Score > 7 (dominierend  $\geq 4$ ),
- pN0 (keine Lymphknotenmetastasen),
- negative Absetzungsränder (R0).

In diesen Fällen haben wir ernüchternde Zahlen von der ASCO 2004 vorliegen<sup>1</sup>: Mit einem tumorfreien Überleben können nach 10 Jahren nur 25 % der Patienten rechnen und in 75 % der Fälle treten Rezidive auf. Das heißt, in diesen histologischen und klinischen Kriterien liegt schon das Problem. Hier sollten wir ansetzen und darüber nachdenken, wie diese Behandlungsergebnisse zu verbessern sind. Denn dieser schwere operative Eingriff bzw. die invasive Strahlentherapie sollten für den Patienten ja nicht umsonst sein. Die Hauptindikation, einen Patienten mit lokalisiertem Prostatakrebs zu behandeln, ist, ihm mindestens zehn Jahre lebenswertes Leben zu ermöglichen. Das steht an erster Stelle.

Was sind die Risikofaktoren für ein Tumorrezidiv? Nach der bereits angeführten Studie der ASCO sind dies ein dominierender Gleason-Score > 4, eine extrakapsuläre Tumorausbreitung, positive Absetzungsränder, Samenblaseninfiltration, Lymphknotenmetastasen und eine hohe Gefäßdichte im Tumor. Viele dieser Faktoren können wir heute präoperativ erfassen und so die Patienten besser beraten. In der aktuellen EORTC Studie 22911 wurde die 7-Jahres tumorfreie Überlebensrate in den Stadien pT3 nach radikaler Prostatektomie mit und ohne adjuvanter Strahlentherapie verglichen. Der Unterschied von 72 % zu 52 % ist so hochsignifikant, dass heute die adjuvante Strahlentherapie bei positiven Absetzungsrändern, Kapselpenetration und hohem Malignitätsgrad unumstritten ist. Hier ist also eine enge Zusammenarbeit mit den Strahlentherapeuten gefordert.

Aus vielen Studien ist bekannt, dass eine adjuvante Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie die Tumorrezidivrate nach 5 Jahren um 30 % reduziert. Die Berliner Arbeitsgruppe am Universitätsklinikum Benjamin Franklin hat untersucht, ob die adjuvante Strahlentherapie mit oder ohne Hormonblockade angewendet werden sollte. Diese Frage kann heute als beantwortet gelten. Die Effektivität

der Strahlentherapie, ob alleine oder adjuvant, ist wesentlich höher, wenn sie unter LH-RH temporärer Hormonblockade durchgeführt wird. Die Steigerung der 5-Jahres rezidivfreien Überlebensrate beträgt fast 10 %. Diese Hormonblockade ist reversibel, wenn sie nicht länger als 6 Monate durchgeführt wird.

Ein Hauptproblem unserer Patienten ist die Entwicklung von Skelettmetastasen. Selbst im Stadium T1 können bei 9 % der Patienten Skelettmetastasen nachgewiesen werden. Mit zunehmender Tumorlast nimmt auch die Wahrscheinlichkeit, Skelettmetastasen zu entwickeln, weiter zu (T2: 20 %; T3: 24 %, T4: 60 %). Eine Metastasierung ist wahrscheinlich, wenn das Tumolvolumen > 4 cm<sup>3</sup>, eine Komponente im Gleason-Score  $\geq 4$  und der Gesamt-PSA-Wert > 10 ng/ml betragen.<sup>2</sup>

Bei der Erstdiagnose Prostatakarzinom – und das ist das Neue – haben bereits 24 % der betroffenen Männer einen Hypogonadismus und 30 % eine Osteoporose.<sup>3</sup> Wenn bei diesen Patienten noch eine antiandrogene Therapie durchgeführt wird, ist die Wahrscheinlichkeit, dass sie Skelettmetastasen entwickeln oder skelettbezogene Komplikationen bekommen, relativ hoch.

Seit ungefähr zwei Jahren steht uns aber eine Substanz mit speziellen Eigenschaften, die Zoledronsäure, zur Verfügung:<sup>4</sup>

- Hemmung osteoklastischer Knochenresorption
- Synthesehemmung der Protein-Tyrosin-Phosphatase
- Apoptoseinduktion der Osteoklasten (und Prostatakarzinomzellen)
- Adhäsionshemmung der Prostatakarzinomzellen an der Knochenmatrix
- Hemmung der Metallproteinasesekretion
- Hemmung der IL-6-Bildung
- Hemmung der Neoangiogenese

Erstmals haben wir so die Möglichkeit, skelettbezogene Komplikationen und das Fortschreiten der Skelettmetastasierung zu verzögern. Bei Nachweis von Skelettmetastasen lautet die Therapieempfehlung, dem Patienten sofort monatlich 4 mg Zo-

<sup>1</sup>Klein EA, Sandler HM, Messing EM et al.: Integration of local and systemic therapies for high risk, newly diagnosed prostate cancer. In: ASCO Educational Book. 2005: 352-360.

<sup>2</sup>McNeal JE, Bostwick DG, Kindrachuk RA et al.: Patterns of progression in prostate cancer. Lancet. 1986; 1(8472): 60-63.

<sup>3</sup>Smith JA: Palliation of painful bone metastases from prostate cancer. J. Urology. 1989; 141: 85-88.

<sup>4</sup>Berruti A, Dogliotti L, Tucci M et al.: Metabolic bone disease induced by prostate cancer: rationale for the use of bisphosphonates. J Urol. 2001; 166(6): 2023-2031.

### 3. Diagnostik und Therapie aus Urologensicht

---

ledronsäure intravenös zu verabreichen. Aber auch zur Prävention von Skelettmetastasen könnte die Zoledronsäure bei Hochrisikopatienten zur Anwendung kommen. Um diese Hochrisikopatienten zu finden und die Behandlungsergebnisse mit kurativer Zielstellung zu verbessern, ist die prätherapeutische Diagnostik von großer Wichtigkeit. Ist der PSA-Wert  $> 10$  ng/ml, das Tumolvolumen groß (d.h., in mehr als 4 von 10 bis 12 Biopsieproben wird der Tumor nachgewiesen), der Gleason-Score dominierend  $\geq 4$  und das Prostatavolumen  $> 50$  cm<sup>3</sup>, dann sollte zur Ausbreitungsdiagnostik die PET-CT zum Einsatz kommen. Hierdurch wird sowohl der Nachweis oder Ausschluss von Lymphknotenmetastasen als auch die Früherkennung von Knochenmetastasen möglich. Für diese Hochrisikogruppe empfehlen wir die Durchführung einer PET/CT-Untersuchung, um ihr eine optimale Therapie zukommen lassen zu können.

Seit der Zulassung vor ungefähr 1,5 Jahren steht uns erstmalig eine Chemotherapie zur Verfügung, die effektiv ist und den Patienten relativ wenig belastet. Das gegenwärtig favorisierte Therapieschema ist die Verabreichung von Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche) in dreiwöchigem Abstand. Das sind die Erfahrungswerte, die wir bei der Behandlung des hormonrefraktären Prostatakarzinoms gewonnen haben und die uns veranlassen, diese Chemotherapie im neoadjuvanten Einsatz zukünftig bei Hochrisikopatienten einzusetzen. Die Studien dazu werden jetzt gerade aufgelegt.

Mit einer neoadjuvanten Hormontherapie ist ein Downstaging des Prostatakarzinoms nicht zu erreichen, sodass eine neoadjuvante Hormontherapie heute vor Operation oder Bestrahlung nicht empfohlen werden kann. Wie wird es in Zukunft aussehen? Einen Vorschlag zur angepassten Therapie bei Hochrisikopatienten möchte ich hier zur Diskussion stellen: Um eine verbesserte Ausgangssituation für die Operation zu erreichen, sollten zunächst 6 Zyklen neoadjuvanter Chemotherapie unter kompletter Androgenblockade durchgeführt werden. Nach der Radikaloperation (evtl. auch Strahlentherapie) erfolgt eine temporäre Androgenblockade und eine 3D-konformale Strahlentherapie. Zusätzlich sollte monatlich 4 mg Zoledronsäure über ein Jahr lang verabreicht werden. Mit diesem Therapievorschlag hoffen wir, die Behand-

lungsergebnisse der Stadien  $> T2$  wesentlich verbessern zu können.

Das Gebiet der Prostatakarzinom-Forschung ist so umfangreich und komplex, dass es von einem Fachmann alleine gar nicht mehr überblickt werden kann. Hier ist die interdisziplinäre Zusammenarbeit notwendig. In Berlin sind wir auf dem richtigen Weg, indem wir so genannte Prostatakarzinom-Kompetenzzentren einrichten. Sie vereinen Urologie, Pathologie, bildgebende Diagnostik, Radioonkologie und in Zukunft auch noch Hämatologie. Nach gemeinsamen Besprechungen soll dann die optimale Therapie mit dem Patienten festgelegt werden.

Die Zukunft im Kampf gegen das Prostatakarzinom liegt sicher in der molekularbiologischen und genetischen Diagnostik und Therapie (s. Abb. 1). Ein großer Schritt wäre die Suppression des p 21 Onkogen. Die Reparatur des Apoptose-Antigens p 53 gibt es schon. Allerdings sind die Ergebnisse mit diesen Methoden bis jetzt eher enttäuschend. Auch die Monotherapie mit Angiogenese-Hemmern hat keine euphorisierenden Erfolge gezeigt.

Ich stehe hier unter der Kanzel einer protestantischen Kirche und arbeite selbst in einem protestantischen Krankenhaus. Aus diesem Grund möchte ich mit den hier passenden Worten eines um die Wende vom 19. ins 20. Jahrhundert wirkenden Arztes für Haut- und Harnkrankheiten meine Ausführungen schließen:

*„Die Prostata ist ein Organ, das Gott in der Stunde seines Zorns geschaffen und unzweckmäßig platziert hat, um menschliche Wesen, gleich ob sündig oder unschuldig, damit zu geißeln.“*

Adolf Lorenz

Das stimmt heute so nicht mehr. Wir können heute diesen Männern besser helfen. Es ist noch viel zu tun, aber die Zukunft sieht gar nicht so schlecht aus.

*Prof. Dr. med. Peter Althaus ist Chefarzt der Urologischen Abteilung am Evangelischen Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge zu Berlin und Mitglied der Internationalen Gesellschaft, der Europäischen Gesellschaft sowie der Deutschen Gesellschaft für Urologie.*

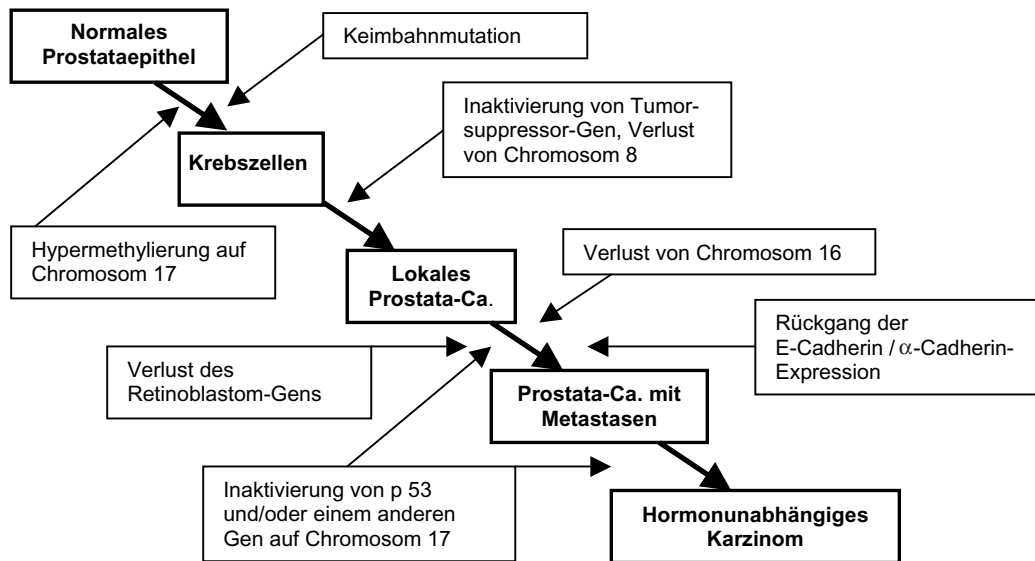


Abb. 1: Genetik des Prostatakarzinoms

## THERAPEUTISCHE MÖGLICHKEITEN DES PROSTATAKARZINOMS DURCH EINSATZ VON SEEDS Thomas Henkel

Wir haben bereits gehört, dass der Strahlentherapeut zunehmend ein Partner des Urologen wird (vgl. Beitrag Prof. Althaus). Es freut mich, das zu hören – diese Kooperation ist sehr wichtig. Weshalb und warum das so ist, möchte ich in meinem Beitrag über den Einsatz der Strahlentherapie und vor allem der Brachytherapie darstellen.

Die so genannte Seed-Therapie (engl. seed = Samenkorn) ist hauptsächlich zur Behandlung von sog. Niedrig-Risiko-Tumoren der Prostata, d.h. für Patienten mit einem Prostatakarzinom im Stadium cT1 bis cT2a, interessant. In diesen Fällen ist das Karzinom nur mikroskopisch nachzuweisen bzw. als ein kleiner Knoten ausgebildet und auf die Prostata begrenzt. Bei Patienten in den Stadien T2b, d.h. bei einem beidseitigen Tumorbefall, und T3 kann die Behandlung mittels einer so genannten Kombinationstherapie (Seeds und externe Bestrahlung) oder auch mittels einer anderen Form der Brachytherapie, die sogenannte HDR („High-Dose-Radiation“), auch

After-loading-Therapie genannt, erfolgen. Dem Patienten stehen viele Therapieoptionen offen (s. Abb. 1), die Seed-Therapie ist eine der wichtigsten davon.

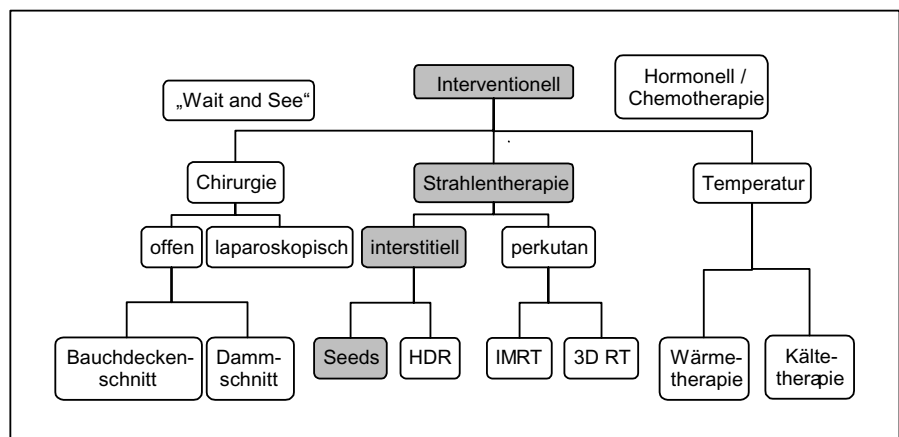


Abb. 1: Therapieoptionen

Im Unterschied zu der externen Bestrahlung werden bei der Seed-Therapie die radioaktiven Plättchen (Seeds) dauerhaft in das Gewebe der Prostata implantiert.

Dieser Eingriff kann in einer einmaligen Sitzung ambulant durchgeführt werden. Dabei ist die

### 3. Diagnostik und Therapie aus Urologensicht

Reichweite der Strahlung bei der Brachytherapie nur sehr gering (griech. brachy = kurz), was zum einen eine sehr hohe Dosis in der Prostata ermöglicht und zum anderen zu einer optimalen Schonung der umliegenden Organe wie Enddarm und Blase beiträgt.

In einer aktuellen Studie von Kupelian et al.<sup>1</sup>, die auf eine bemerkenswert große Datenbasis gestützt ist (2.991 Patienten), wurde die 5- bzw. 7-Jahres-Überlebensrate der Patienten nach verschiedenen Therapien verglichen (Tab. 1). Hiernach sind die radikale Prostatektomie (RP), die externe Bestrahlung (EBRT) mit mehr als 72 Gray (High Dose), die Seed-Therapie und die Seed-Therapie in Kombination mit einer externen Bestrahlung gleichwertig. Lediglich nach einer externen Bestrahlung (EBRT) mit weniger als 72 Gray liegt der Prozentsatz der Patienten, die nach 5 bzw. 7 Jahren keinen erhöhten PSA-Wert aufweisen, niedriger. Hieraus schließen wir, dass man als Strahlentherapeut beim organbegrenzten Prostatakarzinom keine externe Bestrahlung mit weniger als 72 Gray anwenden sollte.

Im großen Stil wird die Seed-Methode seit Ende der 80er Jahre in Amerika eingesetzt. Die Zahl der Behandlungen hat sich über die letzte Dekade deutlich erhöht. Die Prognose für das Jahr 2006 liegt bei etwa 60.000 Patienten, die sich mit der Seed-Therapie in den USA behandeln lassen werden (s. Abb. 2). Inzwischen ist belegt, dass sich die Prognose bewahrheitet hat und die Seed-Therapie neben der radikalen Prostatektomie und der externen Bestrahlung in den USA zu einer Standardbehandlung wurde.<sup>2</sup>

Bei der Behandlung mit Seeds arbeiten nicht nur Urologen und Strahlentherapeuten zusammen. Zu dieser Teamarbeit ist ebenfalls ein Physiker, ein Anästhesist sowie ein motiviertes, vor allem speziell trainiertes OP-Team notwendig. Die Implantationsskizze erleichtert das Verständnis dieser Technik (s. Abb. 3).

Tab. 1: Vergleich der 5- bzw. 7-Jahres-Überlebensrate nach verschiedenen Therapien (nach: Kupelian et al. 2004)

	n = 2991		bRFS*	
			5 Jahre	7 Jahre
RP	1034	35 %	81 %	76 %
EBRT (< 72 Gy)	484	16 %	51 %	48 %
EBRT (> 72 Gy)	301	10 %	81 %	81 %
Seeds	950	32 %	83 %	75 %
Seeds/EBRT	222	7 %	77 %	77 %

\* biochemical relapse free survival

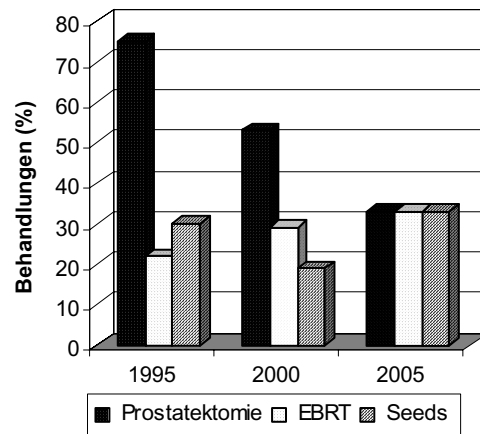


Abb. 2: Entwicklung der prozentualen Verteilung der Standardverfahren in den USA (nach BBI Newsletter 1997; Beyer 2001 und Potters 2000)

Bereits zu Beginn der Narkose wird mit einer transrektalen Ultraschallsonde die Prostata des Patienten in Operationslagerung vermessen. Alle 5 mm werden Schnittbilder aufgenommen, die dann im Computer zu einem dreidimensionalen Bild zusammengesetzt werden. Mit einer Führungshilfe, auch Template genannt, besteht die Möglichkeit, die Seeds oder Seed-Ketten mittels einer Hohlnadel durch die Haut unterhalb des Hodensackes in die Prostata einzubringen. Die Implantationsnadeln, die wir benutzen, um die jeweils etwa 4 mm großen Seeds in der Prostata abzulegen, werden speziell vorbereitet. Die Spitze der Hohlnadel wird mit Knochenwachs versiegelt und die Seeds bzw. Seed-Ketten mit einer Pinzette am anderen Ende der Nadel eingebracht. Die genaue Position und die Eindringtiefe wird mit der beweglichen Ultraschallsonde gesteuert und mittels Durchleuchtung (C-Bogen) kontrolliert. Hierdurch haben wir auch die Möglichkeit, durch gezieltes Einbringen und

<sup>1</sup> Kupelian PA, Potters L, Khuntia D et al.: Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004; 58(1): 25-33.

<sup>2</sup> BBI Newsletter. 1997; 20: 137.

Beyer DC: The evolving role of prostate brachytherapy. Cancer Control. 2001; 8(2): 163-70.

Potters L.: Permanent prostate brachytherapy: lessons learned, lessons to learn. Oncology. 2000; 14(7): 981-91.

### 3. Diagnostik und Therapie aus Urologensicht

Wegnehmen von Seeds die Prostata optimal zu bestrahlen und auch einen Sicherheitssaum von mindestens 5 bis 6 mm außerhalb der Prostatkapsel mit einzubeziehen. Bereits während der Implantation berechnet der Computer die Strahlungs-dosis und ermöglicht durch die Darstellung der Isodosen (Linien gleicher Strahlungsmenge) eine permanente Kontrolle und Modifizierung.

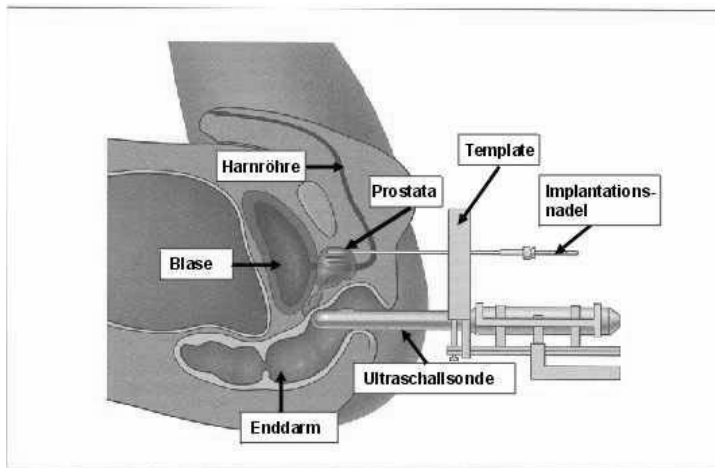


Abb. 3: Implantationsskizze

Der Patient ist für die ambulante Seed-Implantation etwa vier bis fünf Stunden bei uns im Zentrum. Für die Bestrahlungsplanung benötigen wir etwa 20 Minuten, die Implantation selbst – abhängig von

der Größe der Prostata – dauert ca. 20 bis 40 Minuten. Vier bis fünf Wochen nach dem Eingriff erfolgt eine Qualitätskontrolle mittels Computertomographie. Der Anwender der Brachytherapie hat so die Möglichkeit, zu erkennen, ob die erwünschte Abdeckung der Prostata mit der Strahlung erzielt worden ist.

Was sind letztendlich die Vorteile der Brachytherapie? Den Eingriff empfinden die meisten Patienten als wenig belastend. Es tritt kein Blutverlust auf, die Narkosedauer beträgt nur etwa eine Stunde, die post-operative Genesung ist im Vergleich zur radikalen Prostatektomie eindeutig verkürzt. Diese Methode reduziert weiterhin die Impotenzrate und die Inkontinenzrate der Patienten. Die Behandlung ist ambulant durchführbar und umliegende Organe werden geschont.

*Dr. Thomas Henkel ist Mitbegründer des ambulanten Operationszentrums im Ullstein-Haus in Berlin, Mitglied der Deutschen und Europäischen Gesellschaft für Urologie sowie Mitinhaber einer Urologischen Gemeinschaftspraxis.*

## 4. Gesundheitsökonomische Aspekte

### KOSTEN-NUTZEN-ANALYSE DER PET/CT-DIAGNOSTIK AM BEISPIEL DES PROSTATAKARZINOMS – SEGEN ODER FLUCH DES MEDIZINISCHEN FORTSCHRITTS

Jürgen Zerth (in Zusammenarbeit mit Peter Oberender)

Bei einer ökonomischen Bewertung einer medizinischen Diagnose und Therapie muss immer berücksichtigt werden, dass diese nur ein „second-best-Instrumentarium“ darstellt, um Transparenz für eine Entscheidungssituation zu bekommen, welche nicht der Koordination über Märkte unterliegt. So ist zu berücksichtigen, dass bei der Erfassung von Kosten und Nutzen aus praktischen Gründen häufig mit Näherungsgrößen und Schätzwerten gearbeitet werden muss. Allerdings benötigt die gesundheitspolitische Diskussion Anhaltsgroßen für eine rationale Politikgestaltung. Vor diesem Hintergrund ist es eigentlich frappierend, dass wir medizinische Innovationen wie die PET/CT grundsätzlich nicht fördern, obwohl im europäischen Kontext rationale Erstattungsregelungen vorliegen. Gleich zu Beginn sei gesagt, dass es niemals um eine flächendeckende oder gar einheitliche Erstattungsdiskussion gehen kann, sondern um ein medizinisch adäquates Erstattungsregime. Die Diskussion um Erstattungsregelungen ist natürlich nicht von der Ausgestaltung der Gesundheitspolitik zu trennen. Woran liegt das? Aus ökonomischer Perspektive lässt sich Gesundheitspolitik wie in Abbildung 1 charakterisieren.

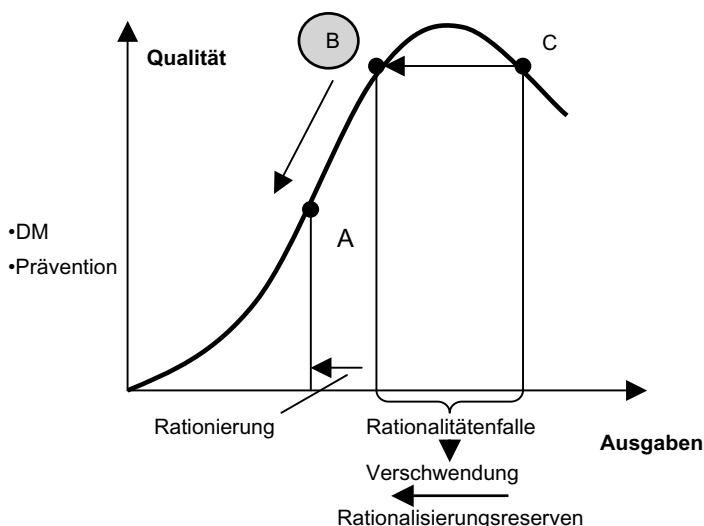


Abb. 1: Gesundheitspolitik auf der Suche nach Effizienz

Die Darstellung bildet auf der vertikalen Achse einen Qualitätsparameter ab, der mit einem Ausgabenparameter (horizontal) in Beziehung steht. Die gesundheitspolitische Maxime, Rationalisierungspotenziale zu erreichen oder gar Ausgaben-treiber zu vermeiden, ist durch den Weg vom Punkt C zum Punkt B dargestellt. Wird Punkt B erreicht, wäre eine effiziente Kosten-Nutzen-Betrachtung erzielt. Doch damit ist nur der erste Schritt getan. Die entscheidende Frage bleibt zunächst unbeantwortet, dabei hakt es nach meinem Dafürhalten in Deutschland. Die Frage lautet: Wer entscheidet mit welchen Informationen über den Einsatz von Innovationen? Ist dies eine Entscheidung auf oberster politischer Ebene, einheitlich und für alle verbindlich, mit dem Risiko, bei einem Scheitern in eine Rationierungsproblematik (Punkt A) abzurutschen? Oder wird dezentral, sozusagen wettbewerblich entschieden, weil eben ein vollständiges Wissen noch nicht oder vielleicht auch grundsätzlich gar nicht erreichbar ist? Das ist die Problematik, die nicht nur beim Prostatakarzinom, sondern bei vielen innovativen Ansatzpunkten im Gesundheitswesen relevant wird.

Wenn Ökonomen von Kosten und Nutzen sprechen, dann müssen diese hinzufügen, dass alles, was in ökonomischen Studien abgebildet ist, immer auch ein bisschen heikel bleibt. Man kann nie wirklich adäquat Kosten und Nutzen abbilden; es sind immer nur Näherungen. Noch problematischer wird es, wenn es sich um ausländische Zahlen handelt. Die Übertragbarkeit ausländischer Zahlen auf Deutschland ist zwar schwierig, aber von der Tendenz her durchaus zulässig. Das Prostatakarzinom ist beispielsweise bei Männern die zweithäufigste Todesursache in den USA (vgl. Beitrag Prof. Moh-nike, Abb. 1). In Deutschland stellt Prostatakrebs die dritthäufigste Todesursache, jedoch die häufigste Erkrankungsrate bei Männern dar. In einer Übersichtsarbeit über verschiedene Kostenfaktoren<sup>1</sup> heißt es, dass, bezogen auf die USA, allein die Kos-

<sup>1</sup> Grover SA, Zowall H, Coupal L, Krahn MD: Prostate cancer: The economic burden. Can Med Assoc J. 1999; 160(5): 695-690.

ten für die ärztliche und die medikamentöse Behandlung mit 24.600 Dollar pro Patient etwa doppelt so hoch sind wie die Kosten für eine radikale Prostatektomie oder eine konformale Bestrahlung. Bedeuten diese Zahlen nun, dass Kosten für eine Indikation eher eingespart werden können, wenn man diese Krankheit früher diagnostiziert? Um Missverständnissen vorzubeugen: Mit keiner dieser Studien ist nachgewiesen worden, dass mit einer frühzeitigen Diagnostik für die gesamte Volkswirtschaft Kosten eingespart werden können. Jedoch ist das überhaupt die relevante Frage? Geht es nicht vielmehr darum, Lebensqualität zu erhöhen und die Qualität insgesamt zu verbessern? Bis zu einem gewissen Grad, und das ist das Dilemma jeder modernen Medizin, kosten medizinische Innovationen Geld.

Ein Blick auf den Gesundheitsmarkt in Deutschland macht das deutlich. Im Bereich der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) wurden 2004 147 Milliarden Euro ausgegeben. Dieser Markt wächst nicht. Grund dafür ist nicht, dass der Gesundheitsmarkt nicht wachsen kann, sondern dass er es gemäß § 71 SGB V, dem Prinzip der Beitragssatzstabilität, nicht darf. Der Gesundheitsmarkt außerhalb der GKV, mit einem Volumen von ca. 120 Milliarden Euro ist fast genauso groß, wächst aber mit 6 bis 8 %. Wir wissen aus Zahlen der OECD und anderen Untersuchungen, dass der medizinisch-technische Fortschritt im Gesundheitswesen konstant um 1 bis 1,5 % oberhalb der Wachstumsrate des Bruttosozialproduktes liegt. Das heißt, die Frage, was wir künftig leisten und zahlen wollen, rückt immer mehr in den Fokus. Der Fall des Prostatakarzinoms ist symptomatisch für diese Problematik.

Bezieht man diese Schwierigkeit in die Überlegungen zur Erstattungsfähigkeit von PET(-CT) beim Prostata-Ca mit ein, kann man dann Aussagen zur Kosteneffektivität einer Screening-Strategie treffen? Auch hierzu gibt es unterschiedliche Studien, wieder eher aus den angelsächsischen Ländern. In einer bereits 1995 veröffentlichten Arbeit von Barry et al.<sup>2</sup> heißt es, dass man mit allen Schwierigkeiten der methodischen Erfassung für ein gerettetes Lebensjahr im Zusammenhang des Prostata-Ca ungefähr mit 12.000 bis 15.000 Dollar rechnen

müsse, gewichtet ohne Qualitätsparameter und ohne Lebensqualität. Eine neuere Arbeit von Howard<sup>3</sup> untersucht die Effizienz eines stadiengerechten, nicht flächendeckenden Prostata-Screenings abhängig von der „Restlebenserwartung“, hier bezogen auf die Vereinigten Staaten. Gemeint ist damit die Kosteneffektivität, die immer in Bezug auf eine Schwellengröße angegeben wird. Die Schwellengröße war in diesem Fall 160.000 Dollar, solange eine Restlebenserwartung von mindestens 10 Jahren vorhanden ist. Wenn man das Alter von 70 Jahren erreicht hat, ist diese Schwelle überschritten.

Was heißt das übersetzt? Damit ist impliziert, dass man auf der einen Seite ökonomisch nicht für eine „Schrotflintenmethode“ plädieren kann, auf der anderen Seite muss man sich auch klar machen, was Kosteneffektivität heißt. Man hat immer Kosten, aber man investiert in Lebensjahre. Was ist eine medizinische Investition langfristig im Gesundheitswesen wert? Überspitzt ausgedrückt: Will man Innovationen finanzieren oder sich über die Erstattung der Taxifahrten streiten? Diesbezüglich stellt sich ja jede Gesundheitsreform blind, wenn sie völlig isoliert über Bürgerversicherung, Kopfprämie oder ähnliche Dinge diskutiert. Die Frage, die eine Gesundheitsreform beantworten muss, scheint doch eher zu sein, wie man langfristig sicherstellen kann, dass Innovationen auch noch für alle Bürger finanzierbar bleiben.

Aufgrund der Tracer-Problematik ist PET bislang keine Standardtherapie beim Prostatakarzinom, Prof. Mohnike hat die Schwierigkeiten erläutert. Da ökonomische Studien in der Regel medizinischen Studien nachgelagert sind, gibt es derzeit keine ökonomischen Studien, die FDG-Tracer etc. einbeziehen. Dennoch lassen sich gewisse Analogien ableiten: Wenn neuere Tracer für eine bessere Sensitivität und Spezifität der Behandlung sorgen, dann ist es zumindest ein Impetus für eine stadiengerechte Therapie, wie beispielsweise beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. Aber was ist der Schwellenwert? Wie viele Dollar oder Euro sollen pro richtig-positiven Fall, den man entdeckt hat, ausgegeben werden? Gesundheitsökonomisch ist eine Betrachtung des Bayes-Theorems in diesem Kontext relevant (s. Abb. 2).

<sup>2</sup> Barry MJ, Fleming C, Coley CM et al.: Should Medicare provide reimbursement for prostate-specific antigen testing for early detection of prostate cancer? Part IV: Estimating the risks and benefits of an early detection program. *Urology*. 1995; 46(4): 445-461.

<sup>3</sup> Howard DH. (in press): Life expectancy and the value of early detection. *J Health Economics*.

## 4. Gesundheitsökonomische Aspekte

$$\text{Kosteneffektivität} = \frac{\text{Kosten/Fall}}{\text{prW}(+) = \frac{\text{se} * \text{p}}{\text{se} * \text{p} + (1-\text{sp})(1-\text{p})}}$$

prW(+) = positiv prädiktiver Wert (Nachtest-Wahrscheinlichkeit)  
se = Sensitivität, sp = Spezifität, p = Prävalenz

Im Zähler stehen die Sensitivität und die Prävalenz, im Nenner die Sensitivität, Spezifität und Prävalenz. Übertragen auf die Stadien-therapie bedeutet es, dass die Diagnosegüte in der Selektionsphase im Stadienverlauf ansteigt. Das spiegelt sich auch im Kosten-Nutzen-Verhältnis wider. Zur Veranschaulichung ein Rechenbeispiel anhand des Kolonkarzinoms. Bei einer Inzidenz von 50/100.000 und einer Spezifität von 90 %, sind bei ungezieltem Screening-Einsatz ca. 10.000 falsch-positive Fälle zu erwarten, bei einer Sensitivität von 50 % nur 25 richtig-positive. Angenommen ein Fall kostet 125 Euro, dann muss man für die Diagnose eines richtig-positiven Falls eine halbe Million aufwenden. Das ist das allgemeine Problem der ökonomischen Bewertung diagnostischer Verfahren.

Auf der gesundheitspolitischen Ebene ist damit ein normatives Bewertungsproblem aufgetreten, das in Deutschland der Gemeinsame Bundesausschuss lösen muss. Was ist uns ein derartiger Fall wert? Wie lang wollen wir denn warten? Wie viel Sicherheit wollen wir haben? Innovationen sind per se auch in der Ökonomie immer mit einem gewissen Risiko behaftet. Die Frage ist doch: Gibt es positive Effekte, die man mit hoher Wahrscheinlichkeit erreichen will? Will man Chancen zulassen oder nicht? Zur Verdeutlichung des Entscheidungsproblems kann eine einfache Hochrechnung dienen.

Nimmt man an, eine PET-Untersuchung kostet im Schnitt 1.400 Euro. Wir beziehen uns für die Hochrechnung auf Zahlen einer Studie von De Jong et al.<sup>4</sup>, die bei der Diagnose für Lymphmetastasen relativ gute Werte für die Spezifität und Sensitivität ermittelt haben. Dann müsste pro richtig-positiven Fall im Schnitt 79.000 Euro ausgegeben werden. Einerseits erscheint einem diese Zahl hoch, andererseits gibt das Gesundheitssystem auch viel Geld aus. Für Transplantationen ist das ungefähr die Richtgröße. Der amerikanische Wert beläuft sich auf 170.000 Dollar. Es ist nun mal ein Problem der Medizin – das wird z.B. bei der Diagnostik mit dem

PSA-Wert sehr deutlich –, dass immer mehr diagnostiziert werden kann, ohne es endgültig heilen zu können. In der Gesundheitsökonomie bezeichnet man das als „Half-Way-Technologie“. Dessen ungeachtet, fallen aber Ausgaben an, sobald diagnostiziert wird – und das gilt für fast alle Innovationen. Wenn man also auf Innovationen nicht verzichten will, wird auch im Gesundheitswesen langfristig mehr Geld ausgegeben werden. Es geht nur darum, diese Gelder effizient einzusetzen.

Viele diagnostische Maßnahmen ersetzen die bisherigen Verfahren nicht komplett, sondern sind stadiengerecht und zusätzlich, vielleicht aus medizinisch guten Gründen. Das macht es aber bis zu einem gewissen Grad immer teuer – es ist das Dilemma jeder medizinischen Innovation. Medizinische Innovationen können, bezogen auf eine Indikation und/oder auf einen Patienten, natürlich kostensenkend sein. Viel wichtiger ist aber, dass sie Lebensqualität verbessern können.

Das sind Kostenpotenziale, die wir noch gar nicht bewerten können und sollten. Wir sollten es uns allerdings wenigstens mal vor Augen führen. Bezogen auf die gesamte Volkswirtschaft, Verlängerung der Restlebenszeit, Reduktion der Morbiditäts- und der Mortalitätsraten, kann das sogar teurer werden. Insofern ist die Debatte um Kostensenkung sehr heikel. PET kann zu Kostensenkungen führen, das haben Studien bereits bewiesen, führt aber vor allem zu einer besseren, qualitativ stadiengerechten Diagnose. Das ist das entscheidende Kriterium, das sich gesundheitsökonomisch ableiten lässt.

Muss man also warten, bis man absolut sichere Erkenntnisse über Innovationen hat, um sie dann flächendeckend einzusetzen? Das ist ein Problem, das wir bei der Implementierung von Innovationen haben. Beim Gemeinsamen Bundesausschuss ist das auch institutionell begründet. PET im stationären Fall fällt unter § 137c SGB V, dem so genannten Verbotsvorbehalt. D.h., dass im stationären Bereich Innovationen eingeführt werden dürfen, solange sie nicht verboten sind. Im ambulanten Bereich ist es genau umgedreht. Hier werden Innovationen erst dann finanziert bzw. erstattet, wenn sie erlaubt sind. Diese gesundheitspolitische Realität begründet auch ein Auseinanderfallen der Erstattung in Deutschland.

<sup>4</sup> De Jong IJ, Pruijm J, Elsinga PH et al.: Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by 11C-choline PET. J Nucl Med. 2003; 44(3): 331-335.

Was ist also die Alternative? Wie macht man derartige Innovationen alternativ erstattungsfähig? Welche Möglichkeiten zur langfristigen Finanzierung von Innovationen gibt es? Hier gerät man in den Bereich der Frage, was noch solidarisch finanziert wird und was privat finanziert werden muss oder soll. Die Diskussion um die angebliche Vermeidung einer Zwei-Klassen-Medizin vermeidet dabei nur die notwendige Diskussion um die Frage, wie wir Innovationsfähigkeit auch langfristig noch sicherstellen wollen.

Als Fazit lässt sich festhalten: Gesundheitsökonomisch ist die Aussage der Kosteneffektivität aufgrund der wissenschaftlichen Datenlage der PET (-CT) zum Prostatakarzinom noch nicht unmittelbar ableitbar. Daraus resultiert noch ein weiterer Forschungsbedarf. Eine Gesundheitsreform muss daher folgende Schwierigkeiten meistern: A) Es muss viel deutlicher als bisher über den Umfang der Regelleistungen diskutiert werden. Es darf nicht suggeriert werden, dass alles Notwendige noch bezahlbar ist, wenn die Realität bereits jetzt andere Ergebnisse hervorbringt. B) Eine tragfähige Gesundheitsreform muss beantworten, ob

Deutschland nicht auch im Gesundheitswesen innovations- und risikofreudiger sein sollte.

Deutschland gibt nicht nur 147 Milliarden in der GKV aus, sondern außerhalb der GKV noch einmal fast den gleichen Betrag. Das Gesundheitswesen, verstanden als Gesundheitsmarkt, ist mit über 4,2 Millionen Beschäftigten der größte volkswirtschaftliche Einzelmarkt in Deutschland. Die Ambivalenz der bisherigen Gesundheitsreformen, d.h. auf Kostendämpfung im Wachstumsmarkt zu setzen, ist weder wirtschafts- noch sozialpolitisch sinnvoll. Wenn man mit der Förderung des Patienten auch einen volkswirtschaftlichen Faktor stärken kann, den wir in Deutschland mit allen Facetten haben, dann haben wir einen doppelten Ertrag.

In diesem Sinne danke ich Ihnen, dass in dieser Runde höchsten medizinischen Sachverständes auch ein Ökonom ein wenig mitwirken durfte.

*Dr. Jürgen Zerth ist Geschäftsführer der Forschungsstelle für Sozialrecht und Gesundheitsökonomie und wissenschaftlicher Assistent von Prof. Dr. Dr. h.c. Oberender an der Universität Bayreuth.*

### PROSTATAKARZINOM: VON DER KNOCHENSZINTIGRAPHIE ZUR MOLEKULAREN (NUKLEAR-) MEDIZIN

Gustav Hör

Die Erfahrungen mit der Gammakamera-Szintigraphie reichen bis in die 60er/70er Jahre zurück.<sup>1</sup> In der Pionierära – vor dem Ultraschall – konnten beim Prostata-Ca *ossäre Foci und Hydro-nephrosen* bereits als diagnostische Volltreffer bezeichnet werden. Eine Primärtumordiagnostik blieb der Nuklearmedizin versagt. Nach der klinischen Untersuchung konnten sich auch Urologen und Röntgenologen nur auf begrenzte Methoden stützen: Abdomenleeraufnahme, Ausscheidungsurographie, retrograde Pyelographie, Phosphatasen, Hydroxyprolin-Exkretion.

#### Morphologische Heterogenität

In München haben Pathologen Prostata-Ca's in uniforme und pluriforme Stadien klassifiziert<sup>2</sup>: Im untersuchten Kollektiv gingen mehr als 2/3 der Karzinomträger ohne Metastasen einher, während pluriforme Tumore des Stadium 3 je zur Hälfte mit und ohne Knochenmetastasen assoziiert waren. Retrospektiv könnte man dieses früh erkannte Phänomen als Vorläufervariante der heute anerkannten Konzeption umschreiben: Das Prostata-Ca ist *morphologisch und molekularbiologisch heterogen*.

#### Nach- und Vorteile

*Nachteilig* war (und ist) die geringe Spezifität und die Unmöglichkeit einer Artdiagnose. Dabei war die geringe Spezifität nur bei singulären Prozessen – „Einzel-Metastase“? – ein Problem. Bei multiplen Foci und gesichertem Primärtumor gab es weder mit der Spezifität noch mit der Sensitivität Probleme. Die Szintigraphie erlaubt indes weder eine Primärtumor-Identifikation noch die Detektion eines Lymphknotenbefalls, am ehesten mit den neuen PET-Markern.

Die *Kernspin-Tomographie (MRT)* hat die Knochen-diagnostik morpho-anatomisch präzisiert, als endorektale Technikvariante die Stadienklassifikation verbessert (Kapseldurchbruch) und mit der

Spektroskopie eine metabolische Zusatzanalyse in Aussicht gestellt. Nach Mikrometastasen wird mit molekularbiologischen in-vitro-Methoden gefahndet (ohne Bildgebung).

*Bewährte Vorteile* der Szintigraphie sind differenzierbare Kriterien, klinisch verwertbar als „hot lesions“ (osteoplastische Metastasen), „cold lesions“ (osteolytisch), mixed pattern (Signal eines FA-Ca's = far advanced), Superscan (diffus metastasiert) und Flare-Phänomen (positive Therapieantwort).

#### PSA

Fortschritte der PSA-gestützten Risikostratifikation als Ersatz für die Szintigraphie wurden u.a. begünstigt durch ROC-Analysen des PSA, die Vorhersagen der Knochenmetastasen ermöglichen sollen.<sup>3</sup> Für und Wider wurden in der Präsentation anhand von Daten und Herkunft (z.B. Mayo-Clinic) demonstriert. Von den ungezählten Multicenter-Studien wird selektiv erwähnt<sup>4</sup>: Bei 6.630 Patienten erwies sich, dass bei einem PSA unter 4,0 ng/ml die Wahrscheinlichkeit von Knochenmetastasen bei 20 % liegt, über 20,0 ng/ml der PPV (positiver prädiktiver Wert) auf 80 % ansteigt. Kritisch zu beurteilen sind PSA-Grenzwerte (2,5-10 ng/ml).

#### Immunszintigraphie

Eigene Frankfurter Feld-Studien mit 99m-Tc-Anti-PSA verliefen im Sande. Nur größere Primärtumore wurden sichtbar. *In111-MAB-Resultate*<sup>5</sup> signalisierten u.a. den Nachweis einer signifikanten Fraktion pelviner/extrapelviner Metastasen vor und nach chirurgischen Eingriffen, auch bei niedrigen Gleason-Indices (SPECT-Szenario).

#### PET

PET und PET/CT-Zentren verfügen über die Privilegien für multi-metabolische, multimodale und

---

<sup>1</sup> Hör G, Zindel C, Baum RP: Nuklearmedizinische Diagnostik von Knochenmetastasen. In: Böttcher HD, Adamietz EA (Hrsg.): Klinik der Skelettmetastasen. 1997; Zuckerschwerdt, München: 14-34.

<sup>2</sup> Langhammer H, Steuer G, Gradinger R et al.: Die Skelettmetastasierung des Prostatakarzinoms unter Berücksichtigung des histologischen Typs und des lokalen Tumorstadiums. Schweiz Med Wschr. 1980; 110: 11-15.

<sup>3</sup> Chybowski IM, Keller JLL, Bergstahl JE: Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed untreated prostate cancer. J Urology. 1991; 46: 313-318.

<sup>4</sup> Nash AF, Melezinek I: The role of prostate specific antigen measurement in the detection and management of prostate cancer. Endocr Relat Cancer. 2000; 7: 37-51.

<sup>5</sup> Sodee DB, Makguria M, Faulhaber P et al.: Multicenter prostaScint imaging findings in 2154 patients with prostate cancer. Urology. 2000; 56(6): 988-993.

## 5. Die Entwicklung zur molekularen Medizin

genbasierte Untersuchungen. Larson et al.<sup>6</sup> erkannten, dass mit F18-FDG nur aggressive Prostate-Ca's darstellbar sind. Das Prostate-Ca ist aber nicht nur durch morphologische, sondern auch durch eine *metabolische Heterogenität* gekennzeichnet. Auf Studienebene werden deshalb zur Zeit viele PET-Tracer-Verbindungen erprobt, die erklären, warum FDG-PET für die Primärtumordiagnostik und Lymphknoten nur fakultativ Informationen liefert. Nunez et al.<sup>7</sup> detektierten nur 65 % mit FDG, dagegen 95 % der Prostatatumore auf Basis der C11-Methionin-Utilisation. Mit F18-Androgen-Rezeptoren scheint eine weitere Chance geboten.<sup>7</sup> Klinische Fortschritte der PET-basierten Knochenmetastasen-Diagnostik wurden optional – bei zweifelhafter Skelettszintigraphie – mit F18-Fluorid bereits vielerorts gesichert. Zur Problematik von C11-, F18-Cholin und -Acetat wird auf die einschlägigen Referate verwiesen.

Ob Prostatitiden immer scharf abgrenzbar sind, wird kontrovers eingeschätzt. Genbasierte Studien (*Reporter Gene/Reporter Probe*) sind eine attraktive Forschungsebene zur bildgebenden Diagnostik mit Einsicht in „Genomics und Proteomics“. Genominstabilität, p 53 (Suppressorgen)-gesteuerte Expression sind testbar geworden. Damit werden unsere Kenntnisse erweitert von der Ebene der morphologischen über die *metabolische zur molekular-genetischen Heterogenität*.<sup>8</sup> Therapieansätze, z.B. nach Expression des Natriumiodid-Symporters, werden erprobt.<sup>9</sup>

*Prof. Dr. med. Gustav Hör ist ehemaliger Direktor der Klinik für Nuklearmedizin und ehemaliger geschäftsführender Direktor des Zentrums für Radiologie am Klinikum der J. W. Goethe-Universität in Frankfurt/Main.*



Abb. 1: F18-Fluorid-PET vom 31.05.2000  
Ossäres metastasierendes Prostatakarzinom (pT1 cNx M1), ED 6/99, Zustand nach TUR und externer Strahlentherapie (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. med. R. P. Baum, Zentralklinik Bad Berka).

<sup>6</sup> Larson St M, MorrisLarson SM, Morris M, Gunther I: Tumor localization of 16beta-18F-fluoro-5alpha-dihydrotestosterone versus 18F-FDG in patients with progressive, metastatic prostate cancer. J Nucl Med. 2004; 45(3):366-73.

<sup>7</sup> Nunez R, Macapinlac HA, Yeung HW et al.: Combined 18F-FDG und 11C-methionine PET scans in patients with newly progressive metastatic prostate cancer. J Nucl Med. 2002; 43: 46-55.

<sup>8</sup> Machtens S, Bokemeyer C, Serth J et al.: Alterations of the p53 tumor suppressor gene in prostate cancer: Analytical approaches and clinical application. Onkologie. 1998; 21: 113-122.

<sup>9</sup> Spitzweg C, O'Connor MK, Berger ER et al.: Treatment of prostate cancer by radioiodine therapy after tissue specific expression of the sodium iodide symporter. Cancer Res. 2000; 60(22): 6526-6530.

### Roland Felix

Es war wieder ein großartiger Nachmittag, nun schon fast Tradition, aber Sie haben gesehen, dass eine dramatische Situation entsteht – von der Komplexität und von der Schwierigkeit der Refinanzierung her. Nach dem Mammakarzinom wird das Prostatakarzinom bald der zweite „gesellschaftliche Tumor“ sein: hin- und hergerissen zwischen der Politik, den Kassen und einer dramatischen Weiterentwicklung der medizinischen Technologie. Gleichzeitig haben wir eine verwirrende methodische Entwicklung. Daher liegt eine unserer Hauptaufgaben darin zu versuchen, Ordnung zu halten.

Wo brauchen wir FDG-PET oder PET/CT oder Cholin? Diese Frage ist für den Bereich des primären Staging schon beantwortet worden. Hier sollte FDG nicht mehr eingesetzt werden. Zur Ausbreitungsdiagnostik bei Hochrisikopatienten (vgl. Beitrag Prof. Althaus) ist der Einsatz der PET/CT empfehlenswert. Ebenso gut geeignet ist der Einsatz wohl bei der Therapiekontrolle und in der Rezidivdiagnostik. Schwieriger ist es festzustellen, bei welchen Zielorganen bzw. Zielstrukturen wir PET und PET/CT benutzen und welche Methode wir dann anwenden können. Gut begründet ist der Einsatz von PET/CT mit Cholin, mit C11 oder F18 markiert, beim Lymphknoten-Staging. Ebenso eindeutig ist die Notwendigkeit des PET/CT-Einsatzes bei Knochenmetastasen. Das haben Prof. Kotzerke und Prof. Hör eindrucksvoll geschildert. Die Darstellung erfolgt besser, schärfer, umfänglicher und früher. Möglichweise kann man hier mit Veränderungen rechnen, wenn sich die Ganzkörper-MRT stärker durchsetzt.

Bei der Behandlung von Prostatakarzinom-Patienten zeigt sich, dass sich PET/CT hervorragend bei Hochrisikopatienten, Rezidivdiagnostik und Therapiekontrolle einsetzen lässt. Als weitere Methode bietet sich inzwischen auch die MRT an, vor allem mit 3 Tesla ohne endorektale Spule. Macht man gleichzeitig eine Spektroskopie, dann erhält man ein sehr gutes Bild von der Prostata und den Stoffwechselbedingungen. Sehr gut erkennbar wird in der MRT die Infiltration in die Samenblase und in das neurovaskuläre Bündel, was für die Behandlung entscheidend ist. Hier wird es sicherlich in den nächsten Jahren viele neue Möglichkeiten geben, mit denen PET/CT zusammen mit Cholin kombiniert werden kann.

Der schwierigste Punkt ist aber nach wie vor die Abrechnung mit den Kostenträgern. Was das Sym-

posium sehr schön zeigte, war die Notwendigkeit der regelmäßigen Praxis und Erfahrung. Man muss sehr viel Übung haben, um die Häufigkeit der möglichen Komplikationen merklich senken zu können. Besonders deutlich wird dies natürlich bei der Implantation von Seeds und erst recht bei Prostata-Operationen. Man wird an High-Volume-Centern mit hohen Patientenzahlen nicht vorbei kommen. Diese Notwendigkeit widerspricht aber der allseits geforderten ortsnahen Versorgung.

Das nächste große Problem ist wissenschaftspolitischer Natur. Immer wieder fragt der Gemeinsame Bundesausschuss nach der Evidenz neuer Methoden. Es ist berechtigt, diese Frage zu stellen, denn die Solidargemeinschaft möchte verständlicherweise nur für solche Behandlungsmethoden zahlen, die mit Sicherheit einen Nutzen bringen. Andererseits: Nicht nur PET, sondern auch Seeds, Hyperthermie und „Hochintensiver fokussierter Ultraschall“ (HIFU) sind noch nicht zugelassen. Es ist sehr aufwändig und kostet viel Geld, die Wirksamkeit und den Nutzen dieser Methoden nachzuweisen. Anders als andere können finanzschwache Forschungszweige keine großen (und teuren) Studien auflegen, welche die Leistungsfähigkeit dieser Methoden evident machen. Aus diesem Grund müssen wir uns darüber im Klaren sein, dass es diese Methoden immer schwer haben, sich zu behaupten oder von den Gesetzlichen Kassen refinanziert zu werden. Das sind sicher unbeabsichtigte Folgen, aber man muss sie sich bewusst machen.

Die Frage nach der Finanzierung neuer Methoden bleibt trotzdem. Über die Gesetzlichen Kassen, also aus einem solidarisch finanzierten Finanztopf, wird es kaum gehen – darauf hat auch schon Dr. Zerth verwiesen. Dieses System stößt an seine Grenzen. Will man es anders finanzieren, wird das nur über die Steuern gehen. Dann tragen die Kosten wieder alle. Die Frage wäre auch, ob eine Mischfinanzierung möglich ist, d.h. teilweise solidarisch, teilweise steuerfinanziert. Aus diesem Dilemma kommt man letztendlich nur heraus, wenn man bereit ist, zugunsten von Innovationen in der Medizin auf andere Vorteile zu verzichten.

*Prof. Dr. med. Dr. h.c. Roland Felix ist Direktor der Klinik für Strahlenheilkunde, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, und ehemaliger Dekan der Charité.*

### Siegfried Kurzer

Sehr geehrte Damen und Herren,

nach vielen qualifizierten Vorträgen auf dem Symposium möchte ich mit meinen Worten lieber die Wichtigkeit von PET unterstreichen: dass PET/CT Leben rettet, dass jeder Arzt wissen muss, was er mithilfe von PET/CT für seine Patienten erreichen kann und dass PET/CT endlich auch in Deutschland vom Gemeinsamen Bundesausschuss für eine Kostenerstattung durch die Gesetzlichen Krankenkassen zugelassen wird!

Ich hatte 1994 Nierenkrebs. Die kranke Niere wurde in der Chirurgiestation von Herrn Professor Althaus entfernt. 1996 hatte ich Prostatakrebs. Herr Professor Althaus entfernte die Prostata. Leider war eine beginnende Metastasierung im Vorhandensein von zwei Mikrometastasen zu beklagen, der Prostatakrebs war wohl etwas spät erkannt worden.

All die Jahre riss der Kontakt zu Herrn Professor Althaus nicht ab. Ich bin ihm dafür sehr dankbar. Als ich zum Jahreswechsel 2003/2004 von dem Anstieg des Tumormarkerwertes von 0,2 auf 2,6 ng/ml berichtete, klärte er mich über meine erschreckende Situation auf. Der PSA-Wert sollte nach einer erfolgreichen OP bei 0,0 liegen. Ein Anstieg des PSA-Wertes nach erfolgreicher OP bedeutet: Der Muttertumor hat „gestreut“, und zwar außerhalb der Prostata. Aus diesem Grund riet mir Prof. Althaus neben der Einnahme der üblichen testosteronhemmenden Tabletten, die nur noch die Lebenszeit und die Leidenszeit verlängern können, zu weiteren Arztbesuchen.

„Ja, wenn ich wüsste, wo ich das Skalpell ansetzen kann, dann könnte ich helfen“, war seine Feststellung. Er empfahl mir, einen sehr guten und bekannten Professor aufzusuchen, der mir mit Bestrahlung eventuell helfen könnte. Dieser Professor versuchte wie Prof. Althaus mittels Biopsie die Lage der Metastase zu finden – es gelang ihm nicht. Seine Worte „Ich kann Ihnen nicht helfen, wenn ich nicht weiß, wo die Metastase sitzt“ erschienen mir wie die Ankündigung meines baldigen Lebensendes.

Herr Professor Althaus hatte mir noch einen Rat gegeben: Ich sollte einen Professor, der Spezialist für Strahlenbehandlung ist, nach seinen Erfahrungen mit der PET-Methode befragen. Ich tat wie mir geheißen und erhielt die Antwort, dass die Kassen eine PET-Untersuchung nicht bezahlen würden.

Ich sollte mir diesen Eurobetrag lieber nehmen und mit meiner Frau einen schönen Urlaub machen, „denn wenn PET zeigt, wo ein Tumor sitzt, dann ist es sowieso zu spät und Ihnen kann nicht mehr geholfen werden.“ Ich machte einen schönen Urlaub mit meiner Frau!

Der Zufall ließ mich eine junge Ärztin in der Humaine Klinik in Bad Saarow kennenlernen. Sie war meine Lebensretterin! Ihre Worte: „Wenn Sie eine Bestrahlung brauchen, gehen Sie zum Bestrahlungsspezialisten und wenn Sie ein PET/CT brauchen, dann gehen Sie zu einem Spezialisten, der sich mit PET/CT auskennt. Sprechen Sie mit ihm, denn ich könnte Sie nicht über PET/CT beraten, obwohl ich von diesem Diagnosefortschritt gehört habe.“

Ich folgte diesem Rat – und wie Sie sehen, lebe ich noch. Herr Professor Mohnike machte das PET/CT im Mai 2004. Die PET/CT entdeckte im kleinen Becken Tumore. Daraufhin konnte mich Herr Professor Althaus operieren. Zusätzlich entdeckte er während der Operation eine Verhärtung im Blasendach, die er in derselben OP entfernte. Anschließend war mein Tumormarker wieder bei 0,2 ng/ml – da, wo er nach der Operation 1996 auch war.

Die Erstattungsfrage hingegen war nicht ganz so klar wie das Ergebnis der PET/CT-Untersuchung: Obwohl ich einen Lungensteckschuss habe und eine Magnet-Resonanz-Tomographie für mich tödlich wäre, wurde mir genau diese Untersuchung als „Kassenleistung“ verschrieben. Nachdem ich mich einer PET/CT-Untersuchung unterzogen habe, versuchte ich wenigstens die Kosten in der Höhe erstattet zu bekommen, die bei der MRT-Diagnose angefallen wären. Die Krankenkasse lehnte ab. Ein Paradoxon: Eine für mich tödliche Untersuchung wird als Kassenleistung anerkannt. Wenn ich jedoch eine Diagnostik in Anspruch nehme, die mir das Leben rettet, dann werden nicht einmal mehr die Kosten für jene Untersuchung übernommen, die mich umgebracht hätte.

Helfen Sie uns bitte, die Entwicklung zur Zwei-Klassen-Medizin zu stoppen. Denn Privatkassen bezahlen ihren meist wohlhabenden Patienten die PET/CT und die Krankenkassen der Pflichtversicherten dürfen ihren Versicherten nicht helfen.

### Ausbreitungsdiagnostik mit PET

Als der Arzt Olaf Neumann besorgt mitteilte, sein PSA-Wert (prostata-spezifisches Antigen) sei mit 82 erhöht, lag der Verdacht auf Krebs sehr nahe. Zum Vergleich: Ein PSA-Wert  $< 4$  ng/ml ist normal. Ist der PSA-Wert jedoch so hoch wie bei Herrn Neumann, bedeutet dieses Ergebnis konkret für den Patienten: Das Prostatakarzinom ist bereits fortgeschritten, weitere Metastasen außerhalb der Prostata sind sehr wahrscheinlich. Für den 66-Jährigen ein Schock, denn bis dahin hatte er keinerlei Beschwerden gehabt. Konventionelle Bildgebungsverfahren, wie z.B. Sonographie, CT (Computertomographie) oder MRT (Magnet-Resonanztomographie), stoßen hier an ihre Grenzen. Die Ausbreitung des Krebses muss in einer Ganzkörperuntersuchung, z.B. in der PET (Positronen-Emissions-Tomographie), geklärt werden.

Mithilfe eines anschaulichen Bildes der PET (-CT) wurden die Befürchtungen Olaf Neumanns Wirklichkeit. Neben dem Prostatakarzinom und knotigen Veränderungen im Becken zeigte der Dickdarm eine für Krebs typische erhöhte Stoffwechsellaktivität an. Die Prostata musste komplett entnommen werden. Zusätzlich wurden Teile des Darms und beidseitig im Becken die Lymphknoten operativ entfernt. Dank PET konnten die den hohen PSA-Wert verursachenden Metastasen außerhalb der Prostata schnell und präzise lokalisiert werden. Für den 66-Jährigen ein Segen.

### Präzise Befunde mit PET

Für Herrn Heinrich Schneider kam der Verdacht auf Drüsenkrebs der Prostata nicht überraschend. Er hatte den Kampf gegen den Krebs schon einmal aufgenommen. Und lautet die Diagnose einmal Krebs, so ist ein „Rückfall“ niemals ausgeschlossen. Trotzdem glich es einer Hiobsbotschaft, als sich der Verdacht im Januar 2002 erhärtete.

Der 73-Jährige ließ sich die Lymphknoten im Becken entfernen. Zusätzlich wurde der Bereich der Prostata bis Juli 2002 bestrahlt. Ohne Erfolg: Der PSA-Wert stieg auf 3,6. Herr Schneider suchte nach Alternativen zu den herkömmlichen Untersuchungsmethoden und fand sie im Ganzkörper-Scan der Cholin-PET/CT. Cholin ist eine Aminosäure, die das Zellwachstum sichtbar macht und damit feststellen kann, ob sich der Krebs ausbreitet oder nicht. Die Untersuchung ergab nichts Gutes: mehrfacher Lymphknotenbefall, dessen Ursprung der Muttertumor in der Prostata war. Doch Herr Schneider konnte auch aufatmen: kein neugebildeter Tumor in der Prostata.

Dank PET/CT hatte er nicht nur endlich Gewissheit. Zugleich konnte er mit der frühzeitigen präzisen Lokalisation des Lymphknotenbefalls seine Therapie optimal planen.

## A

**Abdomen, abdominal** (lat.)

Bauch, Unterleib; zum Bauch gehörig

**Absetzungsränder, positive, negative**

Durch die Untersuchung des Operationspräparates lässt sich feststellen, ob mit der radikalen Entfernung der Prostata das Prostatakarzinom ganz aus dem Körper entfernt wurde. Sollte das Karzinom die Prostatakapsel als Organgrenze überschritten haben und die chirurgischen Absetzungs-ränder erreichen, spricht man von positiven Absetzungsrändern (**R1**, **R2**), bei tumorfreien Schnitträndern dagegen von negativen Absetzungs-rändern (**R0**).

**Adenokarzinom**

Krebs des drüsenbildenden Gewebes

**adjuvante Strahlentherapie** (lat. adjuvant unterstützend)

Therapie wird nach der Behandlung angewandt (vgl. auch **neoadjuvant**)

**Afterloading-Verfahren**

so genannte Nachladetechnik; Form der Strahlentherapie mit Einlegung eines leeren Applikators in das zu bestrahlende Körperteil und anschließend automatischer Einbringung des verkapselten **Radionuklids** durch Schläuche. Dieses Verfahren ermöglicht die Bestrahlung des Tumors mit nur geringer Belastung des umliegenden Gewebes.

**analgetisch**

Aufhebung der Schmerzempfindung infolge Schädigung sensibler Leitungsbahnen des zentralen oder peripheren Nervensystems od. durch Medikamente (Analgetika), z.B. während Narkose oder Lokalanästhesie

**Angiogenese**

Blutgefäßneubildung; wachsende Tumoren regen die Angiogenese an, um ihren Nährstoff- und Sauerstoffbedarf sicherzustellen.

**Antiandrogene**

Substanzen, die gegen die der Androgene wirken. Sie blockieren die Andockstellen (Rezeptoren) für das Testosteron (männliches Hormon).

**Apoptose**

kontrollierter, durch **Genexpression** gesteuerter "Selbstmord" der Zelle, der im Gegensatz zur **Nekrose** nicht die Freisetzung von Zellplasma einschließt und somit keine Entzündungsreaktion auslöst

**Ausscheidungsurographie**

Form der Röntgendarstellung der ableitenden Harnwege nach der Injektion eines Kontrastmittels

## B

**benigne** (lat. benignus gutartig)**Brachytherapie** (gr. brachy kurz, klein)

Kurzdistanzbestrahlung; eine Bestrahlung von innen, die zur klinischen Behandlung des Prostata Tumors eingesetzt wird.

## C

**C11, Kohlenstoff-11, C-11, <sup>11</sup>C**

radioaktives Isotop des Elementes Kohlenstoff (<sup>12</sup>C)

**Cholin** (Trimethyl-b-hydroxyethyl-ammoniumhydroxid)

Bestandteil des Lecithins und anderer Phospholipide. Cholin hat im Organismus die Funktion eines Emulgators und Methylgruppendonators und ist eine Vorstufe der Zellmembranphospholipide.

## D

**Dissemination** (lat. disseminare aussäen)

Ausbreitung, z.B. von Krankheitserregern

**dorsal** (lat. dorsum Rückseite, Rücken)

zum Rücken gehörend, nach dem Rücken hin liegend, rückseitig

**Downstaging**

Einsatz einer Behandlung (z.B. Hormontherapie), um das Ausmaß des Prostatakrebses zu verringern bevor eine andere kurative Therapie eingesetzt wird

**DRU** Abk. f. Digital-rektale Untersuchung

Untersuchung des Mastdarms (**Rektum**) und der benachbarten Organe (z.B. der Prostata) mit dem Finger (lat. digitus)

## E

**Ektomie** (gr. aus, heraus; Schnitt)

Herausschneiden; totale operative Entfernung eines Organs

**Entität** (lat. entitas Wesen, Seiendes)

in der Medizin eine Krankheit

**Expression**, exprimieren (lat. exprimere ausdrücken)

s. **Genexpression**

**extrakapsulär** (lat. extra außerhalb)

außerhalb der (Prostata-) Kapsel

## F

**F18, Fluor-18, F-18, <sup>18</sup>F**

radioaktives Isotop des Elementes Fluor (<sup>19</sup>F)

## G

**Ga68, Gallium-68, Ga-68, <sup>68</sup>Ga**

radioaktives Isotop des Elementes Gallium (<sup>69</sup>Ga)

## 8. Glossar

---

**Genexpression** (lat. exprimere ausdrücken)

Bildung eines von einem Gen kodierten Genproduktes, vor allem von Proteinen oder RNS (Ribonukleinsäure)-Molekülen

**Gleason-Grading, Gleason-Score**

Einteilung nach *Gleason* (1960), die auf der Bewertung der Wachstumsmuster der Prostatakarzinome basiert; ein ansteigender Punktwert steht für die zunehmende Abweichung von der originären drüsigen Struktur. Die Summe aus zwei Punktwerten einer Skala von 1 bis 5 ergibt den sogenannten „Gleason-Score“ des Prostatakarzinoms (z.B. 1 + 2 = 3).

**Goldstandard**

eine z.Z. als beste und am zuverlässigsten geltende Methode zum Nachweis oder Ausschluss einer Erkrankung

**Gray** (Abk.: Gy)

Maßeinheit für die Energiedosis D, die die Wirkung von ionisierter Strahlung auf Materie angibt

### H

---

**Halbwertszeit**

Die physikalische Halbwertszeit ist die Zeit, nach der die Hälfte einer bestimmten Zahl von radioaktiven Atomkernen zerfallen ist. Nach Ablauf der Halbwertszeit sind sowohl Menge als auch Aktivität eines radioaktiven Stoffes auf den halben Wert gesunken. Jedes Radionuklid hat eine für sich charakteristische physikalische Halbwertszeit, die von Bruchteilen von Sekunden bis zu Milliarden von Jahren reichen kann.

**HIFU** Abk. f. **Hochintensiver fokussierter Ultraschall**

Verfahren der Onkologie, wobei mit hochkonzentrierter Ultraschallenergie Tumorgewebe mechanisch und thermisch zerstört wird

**hormonrefraktär**

hormon-unempfindlich

**Hydronephrose**

Rückstau des abzuleitenden Harns in das Nierenbecken und Kelchsystem

**Hydroxyprolin**

Aminosäure, deren Ausscheidung im Urin ein zuverlässiger Parameter des Kollagenstoffwechsels ist

**Hyperthermie**

Überwärmungstherapie; Verfahren der Onkologie, das die erhöhte Sensibilität überwärmter Zellen gegenüber ionisierender Strahlung bzw. Zytostatika ausnutzt

**Hypogonadismus**

hormonale Unterfunktion der männlichen Keimdrüsen (Gonaden), einschließlich der damit bedingten Krankheitszeichen

### I

---

**Immunszintigraphie**

dient zum Nachweis von Entzündungen bzw. Tumoren; die Immunszintigraphie mit **monoklonalen Antikörpern** (MAk) oder deren Fragmenten basiert auf dem biologischen Prinzip der Antigen-Antikörper-Reaktion. Die verwendeten MAk sind gegen verschiedene tumorassoziierte Antigene gerichtet. Sie werden in die Blutbahn gespritzt und ihre Anreicherung im Körper mit einer Kamera zu verschiedenen Zeitpunkten aufgenommen.

**IMRT** Abk. f. **Intensitätsmodulierte Radio-Therapie**

spezielle Form der Strahlentherapie, bei der die Intensität der Strahlendosis innerhalb des Bestrahlungsfeldes "moduliert", d.h. dem Gewebe angepasst werden kann

**In111, Indium-111, In-111**

radioaktives Isotop des Elementes Indium (<sup>115</sup>In)

**Infiltration** (lat. in hinein; filtrum Seihetuch)

bei Tumoren: Wachstum in das umliegende Gewebe hinein und dessen Zerstörung

**Inzidenz**

gibt die Anzahl von Neuerkrankungen in einem Kollektiv oder einer Population während einer bestimmten Zeit an

**Isotope**

Atome mit gleicher Ordnungs- aber verschiedener Massenzahl, d.h. bei gleichbleibender Anzahl von Protonen variiert die Anzahl der Neutronen im Kern; Isotope eines Elementes weisen im Allgemeinen das gleiche chemische Verhalten auf, können aber radioaktiv zerfallen.

### K

---

**Kernspin-Tomographie** (auch Magnetresonanz-Tomographie, MRT)

bildgebende Untersuchungsmethode, die zur Beurteilung der lokalen Tumorausbreitung genutzt wird; die Weichteile werden mit Hilfe starker, veränderlicher Magnetfelder und Radiowellen dargestellt.

**Kolonkarzinom**

Karzinom im Bereich des Kolons (Dickdarm)

**konformale Bestrahlung**

zur Behandlung von Prostatakrebs angewandte Bestrahlung von außen

**Kryoablation**

Kältetherapie, bei der das Gewebe der Prostata schnell und lückenlos abgekühlt wird, um die Krebszellen abzutöten

### L

---

**Laparoskopie** (gr. Flanke, Weiche)

Untersuchung der Bauchhöhle (Bauchspiegelung)

**LH-RH** Abk. f. **Luteinisierungshormon-Releasing-Hormon**

ein Hormon, das die Hoden zur Testosteronproduktion anregt

**LH-RH temporäre Hormonblockade**

Behandlungsmethode, bei der durch die Einnahme eines Medikamentes (LH-RH-Agonisten) die Testosteronbildung im Hoden über den Einnahmezeitraum vermindert wird

**Lymphadenektomie**

operative Entfernung von Lymphknoten

### M

---

**M0, M1, MX**

beschreibt die Abwesenheit (M0) und Anwesenheit (M1) von Fernmetastasen nach der **TNM-Klassifikation**; die Kombination MX bedeutet, dass keine sicheren Aussagen über Fernmetastasen getroffen werden können.

**MAB** Abk. f. **Monoclonale antibody** s. **monoklonale Antikörper**

**Malignität, maligne** (lat. bösartig)

Bösartigkeit; Bezeichnung für infiltrierend, d.h. in anderes Gewebe einbrechende und damit Tochterabsiedlungen bildende Geschwulste

**Marker**

biologische Substanz (Protein, Enzym, Hormon), deren vermehrtes Vorkommen in Geweben oder Körperflüssigkeiten auf einen Krankheitszustand hindeutet (z.B. Tumormarker)

**Metaboliten**

Zwischenprodukte, die bei der biochemischen Umwandlungen (Stoffwechselreaktionen) im Organismus entstehen

**Methionin**

essentielle Aminosäure, wichtigster physiologischer Lieferant von Methylgruppen

**mitogen**

stimulierend auf die Zellteilung und somit auf die Wachstumsrate von Geweben einwirkend

**monoklonale Antikörper (Mak), MAB** (Abk. f. **Monoclonale antibody**)

Monoklonale Antikörper werden im Labor mit Hilfe von unsterblich gemachten Immunzellen gebildet, die einer einzelnen Ursprungszelle entstammen (monoklonal). Sie sind auf die Erkennung nur einer bestimmten Struktur oder eines bestimmten Merkmals spezialisiert.

**Morbidität** (lat. morbidus krank)

Krankheitshäufigkeit

**Mortalität** (lat. mortalitas Sterben)

Sterblichkeit

**MRT** Abk. f. **Magnetresonanztomographie** s. **Kernspintomographie**

## N

**Natriumiodid-Symporter**

ein Transportprotein der basalen Zellmembran

**Nekrose**

Absterben von Gewebe; z.B. im Innern eines schnell wachsenden Tumors

**neoadjuvante Strahlentherapie**

Therapie wird vor der eigentlichen Behandlung angewandt (vgl. **adjuvant**)

**neurovaskuläres Bündel**

Nervenäste, die seitlich entlang der Prostata liegen und für die Erektion verantwortlich sind

**Nierenparenchym**

spezielle Nierenzellen, die die Aufgaben der Harnbereitung erfüllen

**N-Staging**

Beurteilung des Lymphknotenstatus nach der **TNM-Klassifikation**

TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms (UICC 2002)\*:

N – Regionäre Lymphknoten

NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0 Kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen

N1 Regionärer Lymphknotenbefall

\*Union Internationale contre le Cancer

## O

**Onkogen**

Onkogene regen den Zellteilungszyklus in normalen Zellen an und begünstigen Krebs

**ossär** (lat. os Knochen)

den Knochen betreffend

**Osteoklasten**

Zellen, die Knochensubstanz abbauen

**Osteolyse**

Auflösung und Abbau von Knochengewebe z.B. bei Knochtumoren od. –entzündungen

**osteoplastische Metastase**

knochenbildende Metastase

## P

**p 53**

ein Tumor-**Suppressorgen**, das in der normalen gesunden Zelle die ungezügelte Teilung der Zelle verhindert; s.a. **Onkogen**

**palliativ** (lat. palliare mit einem Mantel bedecken)

gegen Symptome, aber nicht gegen die Ursache einer Erkrankung wirkend

**Palpation** (lat. palpate tasten)

Untersuchung durch Betasten

**paraaortal** (gr. para neben)

in der Nähe der Aorta

**Peak** (engl. Spitze)

Bezeichnung für Maximum, Spitze innerhalb eines Kurvenverlaufs

**pelvin**

das Becken betreffend, zum Becken gehörend

**perineal**

das Perineum (Damm) betreffend

**peritoneal**

das Peritoneum (Bauchfell) betreffend

**perkutan** (lat. cutis Haut)

durch die Haut hindurch

## 8. Glossar

---

### **Phosphatasen**

für den Stoffwechsel wichtige Enzyme; eine erhöhte Konzentration der sauren Prostata-Phosphatasen deutet auf Prostatakrebs.

### **Phospholipide**

Syn. Phosphatide; komplexe Lipide, die Phosphorsäure in Esterform enthalten; Hauptbestandteile biologischer Membranen.

### **Phosphorylcholin**

entsteht im Körper durch die Anlagerung eines Phosphorsäurerest an **Cholin** (Phosphorylierung)

### **Prädiktwerte, PPV, NPV** (Abk. f. positive predictive value; negative predictive value)

geben die Erkrankungswahrscheinlichkeit an; mit dem positiven (negativen) Prädiktwert wird abgeschätzt, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass die Krankheit (nicht) vorliegt. vgl. **Sensitivität**

### **Prävalenz**

die Häufigkeit einer bestimmten Krankheit in einer Bevölkerung zu einem bestimmten Zeitpunkt; sie ermittelt sich aus dem Quotienten aus der Anzahl der betroffenen Individuen in einer Population und der Anzahl aller Individuen dieser Population.

### **Prostatahyperplasie, benigne**

gutartige Vergrößerung der Vorsteherdrüse (Prostata)

### **Prostatitis**

akute oder chronische unspezifische Entzündung der Prostata

### **Prostatektomie, radikale**

Entfernung der Prostata zusammen mit Prostatakapsel, den Samenbläschen sowie den Endstücken der Samenleiter

### **Prostatovesikulektomie s. Prostatektomie**

### **Protein-Tyrosin-Phosphatasen (PTPs)**

bilden eine Familie eng verwandter regulatorischer Schlüsselenzyme, deren Fehlfunktionen u.a. mit Krebs in Verbindung gebracht werden

### **Proteomik**

Erforschung des Proteoms, d.h. der Gesamtheit aller in einer Zelle oder einem Lebewesen **exprimierten** Proteine

### **PSA** Abk. f. **prostata**spezifisches **Antigen**

ein Protein, das von den Prostatazellen gebildet wird; da die PSA-Bildungsrate von Karzinomzellen erheblich größer ist als die normaler Prostatazellen, kann das PSA als Tumormarker genutzt werden.

### **pT3 s. TNM-Klassifikation**

### **Pyelographie, retrograd** (gr. pyelos Becken)

eine radiologische Darstellung der Harnleiter und des Nierenbeckens; hierzu wird ein dünner, speziell geformter Harnleiterkatheter rückwärts (retrograd) in den Harnleiter eingeführt.

## R

---

### **R0, R1, R2**

Nach der Operation kann das Fehlen oder Vorhandensein von Resttumorgewebe beurteilt werden (vgl. **Absetzungsrän**der): R0 = kein Resttumor, R1 oder R2 = Resttumor unterschiedlichen Ausmaßes, RX = Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden.

### **Radionuklide**

instabile Atomarten (Isotope), die dem radioaktiven Zerfall unterliegen (Radioaktivität) und sich direkt oder über radioaktive Zwischenprodukte (Tochter nuklide) in stabile Nuklide umwandeln

### **Radiopharmakon**

mit einem Radioisotop markierte Substanz

### **Refraktärphase** (lat. refractarius widerspenstig)

Erholungsphase nach der Depolarisation, in der reizbares Gewebe vollständig oder schwer erregbar ist

### **Reporter-Gene**

mit ihrer Hilfe werden Genregulationen überprüft; ersetzt man z.B. ein bestimmtes Gen durch ein Reporter-Gen, kann analysiert werden, wie stark dieses Gen **exprimiert** wird.

### **Resektion, rezizieren** (lat. Wegschneiden)

operatives Entfernen von Gewebe, zum Beispiel von Prostatagewebe

### **retropubisch** (lat. pubes Schamgegend)

eine retropubische Operation erfolgt durch Bauchschnitt

### **Rezidiv** (lat. recidere zurückfallen)

Rückfall; Wiederauftreten einer Krankheit nach Abheilung

### **ROC-Analyse** Abk. f. **Receiver-Operating-Characteristics**

Methode zur Auswertung der **PSA**-Werte

## S

---

### **“second messenger”**

Moleküle, die als Bindeglieder im Signalsystem hydrophiler Hormone oder Neurotransmitter dienen

### **Seeds** (engl. Samenkörner)

kleine, radioisotopenhaltige Nadeln oder Körner, die zur inneren Strahlentherapie in das Tumorgewebe eingebracht werden

### **Sensitivität**

gibt die Wahrscheinlichkeit eines positiven Testbefundes bei erkrankten Personen an

### **Somatostatin**

ein im Hypothalamus gebildetes Peptid (Eiweiß), das die Ausschüttung von Somatotropin hemmt

### **Somatostatin-Rezeptor**

an Somatostatin-**Rezeptoren** der Krebszellen können sich radioaktiv markierte Botenstoffe, die ins Blut gespritzt werden, anlagern

### **SPECT** Abk. für **Single-Photon-Emissionscomputertomographie**

Syn. Schichtzintigraphie; rechnergestütztes Schichtaufnahmeverfahren der **Szintigraphie**; die von dem inkorporierten **Radionuklid** ausgehende Strahlung kann mit Hilfe von Ringdetektoren bzw. einer rotierenden Gammakamera gemessen werden und dient zur Berechnung von Schnittbildern der untersuchten Organe.

### **Spektroskopie**

Sammelbegriff für Verfahren, die die Aufnahme und Abgabe von Energie (z.B. in Form von Licht, Radiowellen, Gammastrahlung) einer Probe untersuchen

### **Spezifität**

gibt die Wahrscheinlichkeit eines negativen Testbefundes bei nicht erkrankten Personen an und ist eine Maßzahl für den Anteil Personen ohne Erkrankung, die einen (richtig) negativen Test haben

**Staging**

Stadienbestimmung einer Krebserkrankung vor der eigentlichen Behandlung, s.a. **N-Staging**

**Stenose**

Verengung von (Blut-)Gefäßen

**Suppression**

Gen-Suppression bezeichnet die Unterdrückung oder Unterbrechung der **Expression** eines Gens

**Suppressorgen**

regulierendes Gen, das auf die Zellteilung hemmend wirkt; der Ausfall eines Tumorsuppressorgens (z.B. des Gens **p 53**) kann die Tumorbildung begünstigen

**Symporter** s. **Natriumiodid-Symporter****Szintigraphie**

nuklearmedizinisches bildgebendes Verfahren unter Verwendung kurzlebiger **Radionuklide** oder damit markierter Stoffe (**Radiopharmaka**), die in die Vene gespritzt werden; die Substanz reichert sich in den zu untersuchenden Organen, Geweben (z.B. Tumoren) mit hoher Stoffwechselaktivität an. Die räumliche Verteilungsdichte (Aktivitätsverteilung) der aus dem Körper austretenden emittierten Strahlung wird mit speziellen Geräten gemessen und als zweidimensionales Bild (Szintigramm) dargestellt.

**T****T1, T2, T3, T4**

Nach der **TNM-Klassifikation** werden die Prostatakarzinome aufgrund ihrer Größe in verschiedene Stadien von T1 (unauffällig) bis T4 (weit fortgeschrittenes Karzinom) eingeteilt.

TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms (UICC\* 2002):

T Primärtumor

TX Primärtumor nicht bestimmbar

T0 Kein Hinweis auf Primärtumor

T1 Klinisch inapparenter Tumor, nicht palpabel oder durch bildgebende Verfahren nachweisbar

T1a Inzidenteller Tumor: histologisch in 5% oder weniger des Resektionsgewebes nachweisbar

T1b Inzidenteller Tumor: histologisch in mehr als 5% des Resektionsgewebes nachweisbar

T1c Tumor identifiziert durch Nadelbiopsie bei z.B. erhöhtem PSA-Wert

T2 Tumor beschränkt auf die Prostata

T2a Tumor erfasst einen Seitenlappen mit weniger als 50%

T2b Tumor erfasst einen Seitenlappen mit mehr als 50%

T2c Tumor erfasst beide Seitenlappen

T3 Tumor überschreitet die Prostatakapsel

T3a Extrakapsulärer Tumor

T3b Tumor infiltriert die Samenblase(n)

T4 Tumor ist fixiert oder infiltriert benachbarte Strukturen

\*Union Internationale contre le Cancer

**Tc99m, Technetium-99m, Tc-99m, 99mTc**

radioaktives Isotop des Elementes Technetium ( $^{99}\text{Tc}$ ) im metastabilen Zustand mit einer Halbwertszeit von 6,01 Stunden.

**Tesla**

Einheit der Magnetfeldstärke, die die Anziehungskraft eines Magneten beschreibt; benannt nach dem Physiker Nikola Tesla (1856 - 1943)

**Thermotherapie**

der Tumor wird mit Hilfe eines Lasers gezielt überhitzt, um Krebszellen abzutöten

**TNM-Klassifikation** (Abk. f. engl. tumor node metastasis)

internationale Tumor-Klassifizierung, die auf einem Codesystem aus Buchstaben und Zahlen basiert; **T** steht für die Größe des Primärtumor, **N** für das Fehlen oder Vorhandensein von Lymphknotenmetastasen und **M** für das Vorhandensein von Fernmetastasen. Während die TNM-Klassifikation (oder auch cTNM- (engl. clinical: klinisch)) die Eigenschaften der Krebserkrankung vor der Therapie beschreibt, wird nach Behandlung und mikroskopischer Überprüfung der Diagnose nach dem sogenannten pTNM-Code verschlüsselt (p für posttherapeutisch).

**Tomotherapie**

Kombination von bildgebenden Verfahren und Bestrahlung

**Tracer**

Biologische Substrate (z.B. Zucker, Eiweißbausteine) werden mit einer sehr geringen Menge von Radioisotopen (z.B. **F18**, **C11**) markiert, ohne dass ihre biochemischen Eigenschaften beeinträchtigt werden. In der Regel werden diese markierten Substrate intravenös injiziert und ihre „Spur“ im Körper bis zur lokalen Anreicherung über die von ihnen ausgesandte radioaktive Strahlung verfolgt.

**TRUS** Abk. f. **Transrektaler Ultraschall**

transrektale Sonographie

**Tumorsuppressorgen** s. **Suppressorgen****U****Uptake** (engl. Aufnahme)

Aufnahme eines **Radionuklids** und dessen Anreicherung in bestimmten Organen

**Urographie**

Röntgenkontrastdarstellung der Nierenkelche, des Nierenbeckens, der Harnleiter und der Blase nach Abdomenleeraufnahme

**Y****Y90, Yttrium-90, Y-90**

radioaktives Isotop des Elementes Yttrium ( $^{90}\text{Y}$ )

**Z****Zyklotron**

Kreisbeschleuniger, der zur Herstellung kurzlebiger Radioisotope (Radionuklide) für die nuklearmedizinische Funktionsdiagnostik dient

99m-Tc s. Tc99m

## 9. Impressum

---

**Herausgeber:** Diagnostisch Therapeutisches Zentrum am Frankfurter Tor  
PET-Diagnose-Zentrum  
Prof. Dr. Wolfgang Mohnike und Prof. Dr. Jürgen Schmidt  
Kadiner Straße 23  
10243 Berlin

Diese Broschüre ist eine redaktionell bearbeitete Zusammenfassung des medizinisch-wissenschaftlichen Symposiums „Aktuelle Entwicklungen bei der Diagnostik (PET, PET/CT) und Therapie des Prostatakarzinoms. Neue Möglichkeiten der Diagnostik durch den Einsatz spezifischer Tracer“ am 1. Juni 2005 in Berlin.

Das Symposium stand unter der Schirmherrschaft von Hans-Olaf Henkel (Präsident der Wissenschaftsgemeinschaft Gottfried Wilhelm Leibniz e.V.), Wolfgang Petter (Präsident des Bundesverbandes Prostatakrebs Selbsthilfe e.V.) und Wolfgang Zöller (Stellvertretender Fraktionsvorsitzender der CDU/CSU-Fraktion).

**Redaktion:** Christian Böhm, Dr. Cathrin Brüchmann, Sandra Kockerols, Sabine Thürk, ipse Communication GmbH, Berlin

**Druck:** in puncto druck + medien gmbh, Bonn