

FNR 0286

AUFT 0524

4c/857002860109

# Cholin-PET/CT: Biologie, Tracer und Indikationen

## beim Prostatakarzinom

20/1/09

Die frühe Erkennung des Prostatakarzinoms ist für den Behandlungserfolg entscheidend. Die bisher eingesetzten bildgebenden Verfahren haben Schwächen. Die Cholin-PET/CT ist ein vielversprechendes Verfahren, das in den nächsten Jahren zum Standard in der Prostadiagnostik werden könnte.

### Allgemeines zum Prostatakarzinom

Beim Prostatakrebs (Prostatakarzinom) handelt es sich um einen bösartigen Tumor der Vorsteherdrüse des Mannes. Als Risikofaktoren für diese Erkrankung gelten u.a. Hormone, fortgeschrittenes Alter, genetische Veranlagung und Ernährung. Wichtig ist die Unterscheidung des bösartigen Tumors von der gutartigen Vergrößerung der Prostata. Letztere verursacht ähnliche Beschwerden, etwa Probleme beim Wasserlassen, breitet sich aber im Gegensatz zu Krebs nicht über die Prostata hinaus aus.

Das Prostatakarzinom entsteht meist in der äußeren Region der Drüse, so dass es bei der Untersuchung mit dem Finger vom Enddarm her leicht getastet werden kann. Tumorverdächtig sind dabei verhärtete Knoten, die der Arzt fühlen kann. Im Frühstadium kann der Tastbefund jedoch völlig unauffällig sein und Beschwerden treten nicht auf. Der Vorsorgeuntersuchung kommt größte Bedeutung zu. Das Prostatakarzinom neigt dazu, sich über seine eigene begrenzende Kapsel hinaus, entlang der Nervenfasern, in Lymphbahnen und -knoten sowie in die Knochen auszubreiten. In letzteren bilden sich Absiedlungen (Tochtergeschwülste, Metastasen), welche zu spontanen Knochenbrüchen führen können. Das blutbildende Knochenmark wird dabei verdrängt. Neben diesem Ausbreitungsverhalten spielt auch die feingewebliche Ausprägung (Differenzierung) des Prostatakarzinoms eine entscheidende Rolle bei der späteren Therapiewahl, weswegen der Arzt die Entnahme von Gewebeprobe (Biopsie) anstrebt

| Autor |  
Prof. Dr. rer. nat. Peter Oehr

Der Autor ist Professor an der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

| Web | [www.medizinexperte.de](http://www.medizinexperte.de) |

### Inzidenz des Prostatakarzinoms

Prostatakrebs ist in Deutschland unter Männern die häufigste Krebserkrankung. Pro Jahr werden hier nach Angaben des Robert-Koch-Instituts etwa 58.570 Neuerkrankungen diagnostiziert. Mit einem Anteil von rund 10 Prozent steht das Prostatakarzinom an dritter Stelle bei den zum Tode führenden Krebserkrankungen. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwas über 70 Jahren, vor dem 50. Lebensjahr ist die Erkrankung selten. Die Häufigkeit von Prostatakrebs nimmt seit fast drei Jahrzehnten stetig zu. Das wird u.a. damit erklärt, dass die Zahl älterer Menschen steigt. Außerdem werden durch den Einsatz neuer Methoden zur Früherkennung (z. B. PSA-Bestimmung) mehr Prostatakarzinome, vor allem im Frühstadium, entdeckt. Nach Feststellungen der „European Association of Urology“ (EAU) betrifft das Prostatakarzinom etwa 11 % aller männlichen Krebserkrankungen in Europa und ist verantwortlich für 9 % aller tödlich verlaufenden Krebserkrankungen in der Europäischen Union (EU) (Heidenreich et al 2008).

### Früherkennung und Standarddiagnostik des Prostatakarzinoms

Dieses Fachgebiet kann hier nicht exakt und im Detail beschrieben werden. Im Folgenden soll nur angedeutet werden, dass die Standarddiagnostik begrenzt sein kann und die Suche nach neuen Strategien sinnvoll erscheint. Für eine fachlich ausführliche Darstellung empfiehlt sich z. B. ein Download der Deutschen Krebsgesellschaft ([http://www.krebsgesellschaft.de/download/ebm-leitlinie\\_fruherkennung\\_des\\_prostatakarzinoms.pdf](http://www.krebsgesellschaft.de/download/ebm-leitlinie_fruherkennung_des_prostatakarzinoms.pdf)).

Eine frühzeitige Erkennung des Prostatakarzinoms vor dem Auftreten von Symptomen ist mit entscheidend für die Heilungsaussichten, denn Symptome sind meist bereits Hinweis auf ein fortgeschrittenes Stadium. Grundsätzlich sollte der erste Schritt zur Früherkennung die Vorsorgeuntersuchung sein, die in Deutschland ab dem 45. Lebensjahr angeboten und von den Krankenkassen bezahlt wird. Sie enthält jedoch nur die Tastuntersuchung der Prostata durch den Enddarm. Als Verfahren mit besserer Aussagekraft bietet sich die Bestimmung des PSA-Wertes im Blut an. Ist der Wert hier erhöht, wird vom Urologen eine Ultraschalluntersuchung durch den Enddarm angestrebt, wobei gleichzeitig Gewebeprobe mit feiner Nadel entnommen werden können (Prostatabiopsie). Wird in den Gewebeprobe ein Prostatakarzinom festgestellt, folgen weiterführende Untersuchungen, die der Abklärung der Ausbreitung des Prostatakarzinoms

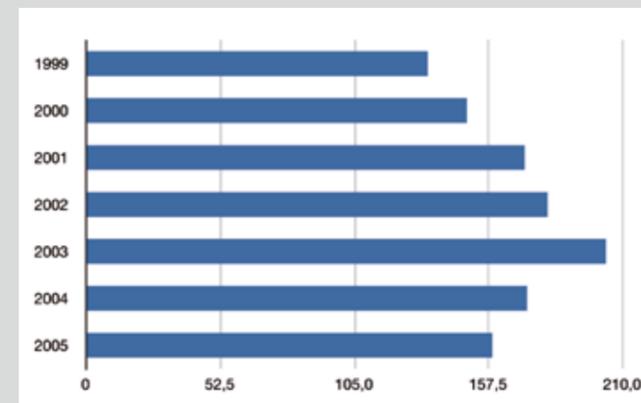


Abb. 1: Neuerkrankungen an Prostatakrebs je 100 000 Einwohner

dienen, wie zum Beispiel eine Skelettszintigraphie, die Absiedlungen im Knochen erkennen kann. Ein Röntgenbild der Lunge gibt entsprechend Auskunft über mögliche Absiedlungen dort. Weitere Untersuchungen wie eine Abdomensonographie oder ein Ablaufurogramm dienen sodann der Entscheidung zur optimalen Therapie in Verbindung aller erhobenen Befunde (<http://www.urologenportal.de/prostatakarzinom.html>).

Die Standarddiagnostik mit Transrektalem Ultraschall (TRUS) allein hat relativ geringe diagnostische Eigenschaften, mit einem positiv prädiktivem Wert (PPV) von 52,7 % und einem negativ prädiktivem Wert von 72 %. Kombiniert mit einer Sextantenbiopsie von 6 Stenzen sind die falsch negativen Ergebnisse noch bei 34% (Kuligowska et al 2001). Auch scheinen andere neue Methoden überlegen. Dynamische kontrastverstärkte Magnetresonanztomographie ergab z. B. bei einem Vergleich mit transrektalem Power Doppler Ultraschall (PDUS) signifikant bessere Sensitivität als PDUS ohne Verlust an Spezifität (Ito et al. 2003).

Die Skelettszintigraphie mit  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP/DPD hat eine geringe Spezifität. Abuzalouf und Mitarbeiter fanden bei einer Analyse aus 23 Publikationen Nachweisraten von 2,3 %, 5,3 % und 16,2 % bei Männern mit einem PSA-Wert von weniger als 10 ng/ml, 10,1 bis 20 ng/mL, und von 20,1 bis 49 ng/ml. Die Autoren kamen zu der Feststellung, man könne die Knochenszintigraphie bei Patienten mit einem PSA erst oberhalb 20 ng/ml, einem Gleason Score von 8 oder mehr, oder Stadium T3 oder T4 einsetzen (Abuzalouf et al 2004).

Auch hier gibt es Beispiele für die Überlegenheit neuerer Techniken, insbesondere der PET. Zum Beispiel haben Cholin PET/CT und  $^{18}\text{F}$ -PET-CT höhere Sensitivitäten und Spezifitäten als die Knochenszintigraphie (Talbot 2007, Even-Sapir 2006, Even-Sapir 2007, Beheshti 2006 und 2008).

Es ist daher von Interesse zu prüfen, ob neue Ansätze bei bildgebenden Verfahren die Standarddiagnostik des Prostatakarzinoms entscheidend verbessern könnten. Im vorliegenden Bericht werden die Methode und die Möglichkeiten der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit  $^{18}\text{F}$  markiertem Fluorcholin oder  $^{11}\text{C}$  markiertem Cholin dargestellt (Cholin-PET bzw. Cholin-PET/CT), denn die

Publikationen der letzten Jahre deuten darauf hin, dass in der Diagnostik des Prostatakarzinoms die Cholin PET ein wichtiges Verfahren zum Nachweis und zur Lokalisierung des Prostatakarzinoms wird. Ziel des Cholin PET Verfahrens ist die intrazelluläre Anreicherung der an Cholin gebundenen Radionuklide in Karzinomzellen mithilfe des Cholin-Transporters und Phosphorylierung durch Cholinase (CK), wobei die erhöhte Aufnahme teilweise auch durch Diffusion gefördert wird.

### Cholinstoffwechsel bei Krebserkrankungen

Cholin wird durch die Cholinase phosphoryliert. Das entstehende zwitterionige O-Phosphocholin dient als Ausgangsstoff der Biosynthese von Phosphatidylcholinen, die essentieller Bestandteil von Biomembranen sind. Im Prostatakarzinom wie auch in anderen soliden Tumoren ist Cholinase als ein Schlüsselenzym des Cholinstoffwechsels aufreguliert. Dies bewirkt einen erhöhten zellulären Transport und Phosphorylierung von Cholin, (Katz-Brull 1996, Nakagami et al 1999, Ramirez de Molina 2002). Klinisch ergibt sich, dass insbesondere bei primären Hirntumoren, Prostatakarzinomen oder Mammakarzinom eine Zunahme an Gesamtcholin nachweisbar ist (Glude 2006).

### Vorbereitung des Patienten für die Cholin PET Untersuchung

Für eine optimale Untersuchungstechnik mit  $^{11}\text{C}$ -/ $^{18}\text{F}$ -Cholin ist es notwendig, eine ein- bis 2-tägige Nahrungskarenz von cholinhaltigen Nahrungsmitteln und Arzneimitteln einzuhalten. Die letzte Mahlzeit sollte also mindestens 8 Stunden vor der Untersuchung eingenommen werden. Bezüglich Trinken von Tee, Kaffee oder Mineralwasser bestehen keine Einschränkungen. Vitaminsäfte bzw. Vitaminpräparate sollten 1 Tag vor der Untersuchung abgesetzt werden. Besonders große Mengen Cholin sind in Eigelb und Hefeprodukten, wie z. B. Hefeweißbier enthalten. Auch diese Produkte sollten innerhalb 24 Stunden vor der Untersuchung nicht konsumiert werden. Medikamente mit Ausnahme einer antihormonellen Medikation können wie üblich eingenommen werden.

### $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$ -Cholin: Halbwertszeit, biochemisches Verhalten und Biodistribution

Verwendet werden  $^{18}\text{F}$ - (Halbwertszeit 110 min) und  $^{11}\text{C}$ -markierte Cholin derivative (Halbwertszeit 20 Minuten). Während  $^{11}\text{C}$ -markiertes Cholin nur vor Ort in direkter Nachbarschaft zum Zyklotron und Heißlabor einsetzbar ist, kann  $^{18}\text{F}$ -Cholin z. B. in Deutschland aufgrund der längeren Halbwertszeit des  $^{18}\text{F}$ -Radionuklids praktisch flächendeckend angeboten werden. Aufgrund dieses Vorteils kann die  $^{18}\text{F}$ -Cholin auch an diagnostischen Zentren durchgeführt werden, wo kein Zyklotron in unmittelbarer Nähe ist.

Aus den international publizierten Studien geht hervor, dass die Mechanismen des Membrantransports von  $^{18}\text{F}$ - und  $^{11}\text{C}$ -markierten Cholin derivaten praktisch gleich sind, ebenso die Phosphorylie

rungsmechanismen beider Radiotracer mittels Cholinase. Dies bedeutet, dass die Ergebnisse aus Studien mit jeweils dem einen oder dem anderen Tracer weitgehend übertragbar sind. Allerdings kann die  $^{18}\text{F}$ -Cholin-PET wegen der längeren Halbwertszeit bei den Aufnahmezeitpunkten für die dynamische PET-Untersuchung im 2-Phasen oder 3-Phasen Verfahren (s.u.) zusätzliche physikalisch bedingte diagnostische Vorteile haben. Es hat sich allgemein gezeigt, dass  $^{18}\text{F}$ -Cholin vergleichsweise zu  $^{11}\text{C}$ -Cholin in größerem Maße in die Harnblase gelangt, doch erwähnen die aktuellen Berichte verschiedener Arbeitsgruppen, dass dies bei Anwendung entsprechender Standardprotokolle keinen wesentlichen diagnostischen Nachteil mit sich bringt (DeGrado et al 2007, Kwee et al 2005, Kwee et al 2006).

### Aufnahmezeitpunkte und deren mögliche diagnostische Wertigkeit

Nach i.v.-Injektion wird  $^{11}\text{C}$ -Cholin innerhalb weniger Minuten aus dem Blut eliminiert und im Gewebe angereichert. Die wesentlichen Organe mit einer hohen Cholinaufnahme sind die Leber, die Nieren, das Pankreas und das Intestinum. Die Ausscheidung in die Blase ist sehr variabel: in ca. einem Drittel der Patienten ist die renale Exkretion und dementsprechend die Aktivitätsspeicherung in der Blase vernachlässigbar gering.

Für die Aktivitätsmenge der zu injizierenden Radiotracer gibt es bislang keine Referenzwerte, d. h. sie wird bisher empirisch festgelegt und liegt meist zwischen 200 und 400 MBq. Auch die Emissionsaufnahmen wurden bisher empirisch zu unterschiedlichen Zeiten nach Injektion vorgenommen. Unter der Voraussetzung, dass die Gewebeaufnahme (Hirn, Herz, Tumor) ein Aktivitätsplateau erreicht hat und noch ausreichend Aktivität für eine adäquate Zählstatistik vorhanden ist (vorzugsweise also bei  $^{18}\text{F}$ -Cholin), können Emissionsaufnahmen auch nach zwei bis drei Stunden durchgeführt werden, was zu einer geringeren Hintergrundaktivität führt (Beheshti et al. 2006 und 2007, Cimitan et al. 2006).

Aktuell unterscheidet man bei der  $^{18}\text{F}$ -Cholin-PET zwischen den Möglichkeiten der 1-Phasen oder 2-Phasen PET, sowie 3-Phasen Becken-PET kombiniert mit Ganzkörper-PET.

Bei der 1-Phasen PET werden die Emissionsaufnahmen meist 4 bis 6 Minuten nach Tracerinjektion gestartet. Für die 2 Phasen PET (dual phase) mit  $^{18}\text{F}$ -FCH-PET zum Nachweis von malignen Läsionen berichteten Price und Mitarbeiter, dass benigne Lymphknoten in den ersten 5 Minuten nach Injektion eine erhöhte Nuklid Aufnahme zeigten, die aber innerhalb 20 Minuten sehr schnell auf Hintergrundaktivität zurückfiel (Price et al 2002). Dies ist ein Hinweis, dass man mittels 2-Phasen  $^{18}\text{F}$ -Cholin PET die diagnostische Spezifität hinsichtlich der Differenzierung benigner falsch positiver Ergebnisse verbessern kann. Bei der 3-Phasen PET mit  $^{18}\text{F}$ -Cholin wurden nach der CT 300 MBq  $^{18}\text{F}$ -Fluorcholin appliziert und eine 10 Minuten dynamische PET in List-Mode-Technik über dem Prostatabett aufgenommen. Für die Analyse wur-

den hieraus drei statische Zeitabschnitte zu je 3 Minuten rekonstruiert. Anschließend erfolgte die Aufnahme der Ganzkörper-PET. Die 3-Phasen-FCH-PET/CT zeigte bei histologisch bestätigten Rezidiven einen initial zunehmenden  $\text{SUV}_{\text{max}}$ , während in benignen inguinalen Lymphknoten ein stetiger Abfall zu verzeichnen war. Weiter erwies sie sich als sehr nützlich, um Lokalrezidive von vaskulärer bzw. Urinaktivität zu unterscheiden. Last not least erlaubte die 3-Phasen Strategie eine klare Abgrenzung von Krebs/kein Krebs in der Rezidivdiagnostik bei 10 von insgesamt 47 Patienten, die in der 1 Phasenstrategie nicht möglich gewesen wäre (Steiner et al 2009). Somit bestätigen Steiner und Price den Vorteil einer dynamischen mehrphasigen  $^{18}\text{F}$ -Cholin PET/CT.

### Strahlenexposition bei der $^{11}\text{C}$ - bzw. $^{18}\text{F}$ -Cholin PET/CT

Inwiefern die unterschiedliche Halbwertszeit sich auf die Dosisabschätzung auswirkt, lässt sich nicht eindeutig beantworten. Die kürzere Halbwertszeit des  $^{11}\text{C}$ -Radionuklids bedingt physikalisch bei gleich hoher injizierter Aktivitätsmenge eine niedrigere Dosis, andererseits stellt sich die Frage, ob man für die späten Phasen der 2- oder 3-Phasen-PET-Diagnostik höhere Ausgangsaktivitäten für  $^{11}\text{C}$ -markierte Cholin derivative benötigt.

Für die Dosisabschätzung von  $^{18}\text{F}$ -Cholin gibt es Abschätzungen von DeGrado, z. B. mittlere Uptake-Werte (Leber 14 %, Nieren 9 %, Milz 2 %) (DeGrado 2002). Diese Werte stimmen mit denen überein, die von Schmid et al in einem normalen Mann abgeleitet wurden (Schmid et al 2005). Aufgrund der Information von DeGrado et al. wird angenommen, dass ca. 4 % der injizierten Aktivität sehr schnell in die Harnblase entfernt und in den Urin abge-

#### Literatur

- Abuzalouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. J Urol. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2122-7. Review.
- Beheshti M, Haim S, Nader M, Poecher S, Jordanova N, Stoiber F, et al. Assessment of bone metastases in patients with prostate cancer by dual-phase F-18 fluorocholine PET/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006;33 Suppl 2:208.
- Beheshti M, Vali R, Langsteiger W: [18F]fluorocholine PET/CT in the assessment of bone metastases in prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007, 34:1316-1317.
- Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, Nader M, Loidl W, Broinger G, Stoiber F, Foglman I, Langsteiger W. Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by 18F fluorocholine and 18F fluoride PET-CT: a comparative study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008 Oct;35(10):1766-74. Epub 2008 May 9.
- Cimitan M, Bortolus R, Morassut S, Canonieri V, Garbeglio A, Baresic T, Borsatti E, Drigo A, Trovo MG: [(18F)fluorocholine PET/CT imaging for the detection of recurrent prostate cancer at PSA relapse: experience in 100 consecutive patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006.
- DeGrado, T.R., Reiman, R.E., Price, D.T., Wang, S., and Coleman, R.E. Pharmacokinetics and Radiation Dosimetry of 18F-Fluorocholine. J Nucl Med 43: 92-96, 2002.

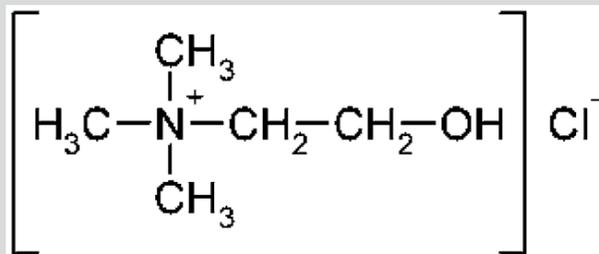


Abb. 2: Strukturformel von Cholinchlorid

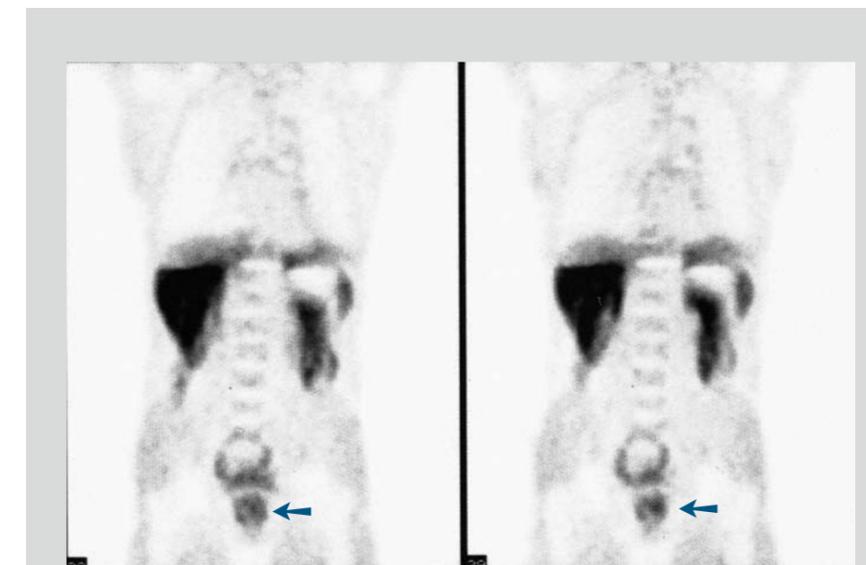


Abb. 3:  $^{18}\text{F}$ -FEC, 61-jähriger Patient; fokal vermehrte Cholin-Speicherung in der Prostata (mit freundlicher Genehmigung des Klinikums Stuttgart, PET-Center)

ben wird, bei einem Blasenentleerungsintervall von 3,5 h. Für  $^{18}\text{F}$ -FCH-Cholin beträgt die effektive Dosis, die aus der Anwendung einer Radioaktivität von 400 MBq resultiert, 6,8 mSv für eine Person mit einem Gewicht von 70 kg.

Für die Dosis der CT, die hinzukommt, wurde kürzlich folgendes von Steiner und Mitarbeitern zur Prostatakarzinomdiagnostik publiziert. Bei der initialen CT-Untersuchung vom mittleren Oberschenkel bis zum Schädel nach einem Standardprotokoll, bei 120 kVp, 90 mAs,  $16 \times 1,5$  Kollimation, Pitch von 0,8 und 0,5 sec per Rotation wurde eine mittlere effektive Dosis für einen erwachsenen Patienten auf

12 mSv mit einem IMPACT CT-Patienten-Dosimetrie-Rechner ([www.impactscan.org/ctdosimetry.htm](http://www.impactscan.org/ctdosimetry.htm)) kalkuliert (Steiner et al 2009).

### Cholin-PET bei niedrigen PSA-Werten

Verdacht auf eine Rezidivierung besteht bereits bei geringem Anstieg von PSA Konzentrationen. Es hat sich gezeigt, dass bei PSA-Werten zwischen 0,01 und 0,1 ng/ml nach radikaler chirurgischer Resektion 67 % Wahrscheinlichkeit für einen weiteren Anstieg des PSA und Rezidivierung bedeuten und dass diese Wahrscheinlichkeit bei PSA Werten von  $> 0,1$  ng/ml auf 90 % ansteigt (Freedland et al 2003). Cholin PET scheint aufgrund aktueller Studien bereits bei niedrigen PSA-Werten besonderen diagnostischen Wert zu haben. In der Studie von Steiner et al 2009 war bezüglich PSA die  $^{18}\text{F}$ -Cholin PET/CT bei allen Patienten  $\geq 2$  ng/ml ( $n = 34$ ) und bei  $4/13 < 2$  ng/ml positiv (Steiner et al 2009).

Reske et al 2007 berichten, dass die Cholin PET-CT in der Verlaufskontrolle beim Ausschluss von lokalen Rezidiven hilfreich sein kann und zum Nachweis von Lymphknotenmetastasen bei rezidivierendem Prostatakarzinom eine wichtige Technik ist, wenn die PSA-Werte auf mehr als 5 ng/ml ansteigen. Die Autoren berichten von einer Gruppe von 13 Kontrollpatienten mit PSA Werten von 0,10 ng/ml (0,01–0,20) zum Zeitpunkt der PET/CT und von klinisch unauffälligem Follow-up nach  $\geq 1$  Jahr. In dieser Gruppe wurden die PET/CT Ergebnisse hinsichtlich Lokalremission in 12/13 Fällen als negativ bewertet. Eine zweite Gruppe, bestehend aus 36 Männern mit Verdacht auf unerkannten Relaps des Prostatakarzinoms, mit PSA-Werten am Tag der PET/CT im Bereich 2,0 ng/mL (0,3–12,1). In dieser Gruppe zeigte die PET/CT richtig positive fokale Lymphknotenläsionen mit erhöhter  $^{11}\text{C}$ -Cholinaufnahme in der prostatistischen Fossa bei 70 % der Patienten mit histologisch verifizierter lokaler Rezidivierung (Reske et al 2007). Auch andere Autoren beschrieben die Möglichkeit, Cholin-PET oder PET/CT bei niedrigen Konzentrationen einzusetzen. Cimitian kam bei einer Studie an 100 Patienten zu dem Schluss, dass  $^{18}\text{F}$ -Cholin PET-CT eine signifikante Bedeutung bei PSA-Werten von  $> 4$  ng/ml haben könnte (Cimitian 2006). Husarik berichtet über eine Studie mit 68 Patienten, dass Rezidiverkennung verlässlich bei PSA Werten  $> 2$  mg/l zu sein scheinen (Husarik et al 2008). Ähnlich äußert sich Rinnab et al. zum Nachweis von klinischen Rezidiven nach Auswertung der Daten einer Studie mit 50 Patienten, die im Anschluss an totale Prostataektomie ansteigende PSA-Werte vorwiesen. Es ergab sich bei PSA Werten von  $< 2,5$  ng/ml eine Sensitivität von 91 % bei einer Spezifität von 50 % (Rinnab et al 2007). Scattoni et al verwendeten  $^{11}\text{C}$ -Cholin PET/CT bei 25 Prostatakarzinompatienten und fanden nodale Metastasen bei einem mittleren PSA von 1,98 ng/ml mit einer Sensitivität, Spezifität, positivem und negativem Wert sowie einer Treffsicherheit von 64 %, 90 %, 86 %, 72 %, und 77 % (Scattoni et al 2007).

### Indikation der Untersuchung

Bei allen Patienten muss die Strahlenexposition durch den zu erwartenden diagnostischen Nutzen gerechtfertigt sein. Die verabreichte Aktivität muss so berechnet werden, dass das gewünschte Diagnoseergebnis mit der geringst möglichen Strahlendosis erzielt werden kann.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine strenge Indikationsstellung erforderlich, da es bei diesen Patienten zu einer erhöhten Strahlenexposition kommen kann.

### Klinische Indikationen (Literatur basiert)

Die Literatur zu den klinischen Indikationen kann an dieser Stelle nicht im Einzelnen abgehandelt werden, da dies den Rahmen des Artikels sprengen würde. Daher wird in einer Zusammenfassung, basierend auf der Literaturrecherche des Verfassers, nur eine Übersicht zu den in naher Zukunft möglichen Indikationen gegeben. Diese Auswahl entspricht der individuellen Auswertung bzw. Beurteilung des Verfassers, hat keine behördliche oder fachgesellschaftliche Grundlage, da entsprechende Bewertungen noch ausstehen.

#### Diagnose:

- Differenzierung von benignem Gewebe und Tumorgewebe bei Prostatakrebs
- Lokalisierung von Primärtumoren der Prostata (Gewinn an Zusatzinformation)
- Lokalisierung von Prostatakrebs bei Patienten mit erhöhtem Krebsrisiko aufgrund persistierend erhöhter PSA-Werte und negativen Ergebnissen bei Stanzbiopsien

#### Bestimmung des Tumorstadiums:

- Ergänzung des transrektalen Ultraschalls (TRUS) zum Erhalt zusätzlicher klinischer Information bei Abschätzung des initialen primären Lymphknotenbefalls
- Lokalisierung von Lymphknotenmetastasen bei Patienten mit entsprechendem Risiko
- rezidivierende kolorektale Karzinome vor operativem Eingriff
- Lokalisierung von Knochenmetastasen

#### Detektion bei begründetem Verdacht auf Rezidive:

- Nachweis bei begründetem Verdacht auf Rezidive (signifikant ansteigende PSA-Werte) und fehlendem Tumornachweis in der übrigen bildgebenden Diagnostik
- Preoperative Bewertung des Tumorstadiums bei fortgeschrittener Tumorerkrankung

Abschließend ist zu bemerken, dass der transrektale Ultraschall (TRUS) in Verbindung mit der gezielten Biopsie der Prostata nach wie vor die am häufigsten eingesetzte bildgebende Methode der Prostata-diagnostik darstellt und die Basisbildgebung der Prostata bei der Abklärung des Prostatakarzinoms ist. Die anatomische und funktionelle molekulare Bildgebung des Prostatakarzinoms wurde in den

letzten Jahren jedoch erheblich weiterentwickelt und kann hinsichtlich der Cholin PET/CT in Zukunft sinnvoll ergänzt werden. Besondere Fortschritte sind hierbei in der Bildgebung des Lokalrezidivs, das bereits bei PSA-Werten  $> 1$  bis 4 ng/ml nachgewiesen werden kann. Der vorliegende Bericht bezieht sich auf die Cholin PET/CT, soll aber die sinnvolle Kombination von Kontrastmittelgestützter MRT und anderen wichtigen Methoden nicht ausschließen (Oehr und Bouchelouche 2007).

DeGrado TR, Kwee SA, Coel MN, Coleman RE: The impact of urinary excretion of  $(^{18}\text{F})$ -labeled choline analogs. J Nucl Med 2007, 48:1225.

Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer:  $^{99\text{mTc}}$ -MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT,  $^{18}\text{F}$ -fluoride PET, and  $^{18}\text{F}$ -fluoride PET/CT. J Nucl Med. 2006 Feb;47(2):287-97.

Even-Sapir E, Mishani E, Flusser G, Metser U.  $^{18}\text{F}$ -Fluoride positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography. Semin Nucl Med. 2007 Nov;37(6):462-9.

Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, Aronson WJ. Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy. Prostate-specific antigen. Urology 2003; 61: 365–369. (11).

Glunde K, Ackerstaff E, Mori N, Jacobs MA, Bhujwala ZM. Choline phospholipid metabolism in cancer: consequences for molecular pharmaceutical interventions. Mol Pharm. 2006 Sep-Oct;3(5):496-506. Review.

Heidenreich A, Aus G, Bolla M, Joniau S, Matveev VB, Schmid HP, Zattoni F. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Eur Urol. 2008 Jan;53(1):68-80. Epub 2007 Sep 19.

Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, John H, Giger OT, Gelet A, Cservenyak T, Hany TF. Evaluation of  $[(^{18}\text{F})]$ -choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008 Feb;35(2):253-63. Epub 2007 Oct 10.

Ito H, Kamoi K, Yokoyama K, Yamada K, Nishimura T. „Visualization of prostate cancer using dynamic contrast-enhanced MRI: comparison with transrectal power Doppler ultrasound.“ Br J Radiol. 2003 Sep;76(909):617-24.

Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin. 2007 Jan-Feb;57(1):43-66.

Katz-Brull R, Degani H. Kinetics of choline transport and phosphorylation in human breast cancer cells: NMR application of the zero trans method. Anticancer Res. 1996;16:1375–1380.

Kwee SA, Coel MN, Lim J, Ko JP: Prostate cancer localization with  $^{18}\text{F}$ -fluoride fluorocholine positron emission tomography. J Urol 2005, 173:252-255.

Kwee SA, Wei H, Sesterhenn I, Yun D, Coel MN: Localization of primary prostate cancer with dual-phase  $^{18}\text{F}$ -fluorocholine PET. J Nucl Med 2006, 47:262-269.

Kuligowska E, Barish MA, Felton HM, Blake M. Predictors of prostate carcinoma: accuracy of gray-scale and color Doppler US and serum markers. Radiology. 2001 Sep; 220(3):757-64.

Kwee SA, Ko JP, Jiang CS, Watters MR, Coel MN. Solitary brain lesions enhancing at

MR imaging: evaluation with fluorine  $^{18}$  fluorocholine PET. Radiology. 2007 Aug; 244(2):557-65. 2007a.

Kwee SA, Wei H, Sesterhenn I, Yun D, Coel MN: Localization of primary prostate cancer with dual-phase  $^{18}\text{F}$ -fluorocholine PET. J Nucl Med 2006, 47:262-269.

Nakagami K, Uchida T, Ohwada S, et al: Increased choline kinase activity and elevated phosphocholine levels in human colon cancer. Jpn J Cancer Res 90:419-424, 1999.

Oehr P, Bouchelouche K. Imaging of prostate cancer. Curr Opin Oncol. 2007 May;19(3):259-64. Review.

Price DT, Coleman RE, Liao RP, Polascik TJ, Robertson CN, DeGrado TR. Comparison of  $[(^{18}\text{F})]$ fluorocholine and  $[(^{18}\text{F})]$ fluorodeoxyglucose in positron emission tomography (PET) imaging of androgen-dependent and androgen-independent prostate cancer. J Urol. 2002;168:273–280.

Ramirez de Molina A, Rodriguez-Gonzalez A, Gutierrez R, et al: Overexpression of choline kinase is a frequent feature in human tumor derived cell lines and in lung, prostate, and colorectal human cancers. Biochem Biophys Res Commun 296:580-583, 2002

Reske SN, Blumstein NM, Glatting G:  $[(^{11}\text{C})]$ choline PET/CT imaging in occult local relapse of prostate cancer after radical prostatectomy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2007.

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

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

Schmid DT, John H, Zweifel R, Cservenyak T, Westera G, Goerres GW, von Schulthess GK, Hany TF. Radiology. 2005 May;235(2):623-8. Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: initial experience.

Steiner C, Veas H, Zaidi H, Wissmeyer M, Berrebi O, Kossovsky MP, Khan HG, Miralbell R, Ratib O, Buchegger F. Three-phase  $(^{18}\text{F})$ -fluorocholine PET/CT in the evaluation of prostate cancer recurrence. Nuklearmedizin. 2009;48(1):1-9.

Talbot JN, Kerrou K, Gault N, Gutman F, Grahek D, Touboul E, Schlienger M, Montravers F. PET and malignant cerebral tumors. Presse Med. 2006 Sep;35(9 Pt 2):1347-53. [Article in French].

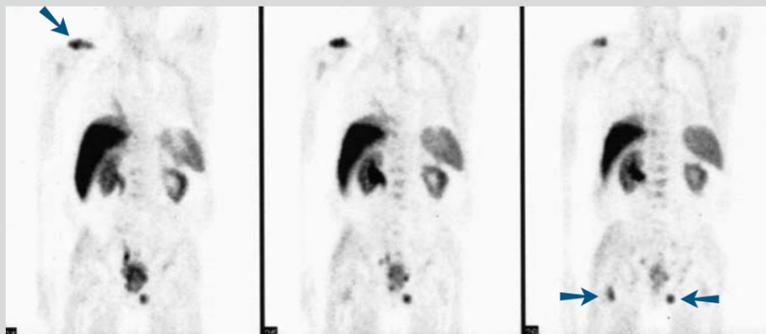


Abb. 4:  $^{18}\text{F}$ -FEC, 74-jähriger Patient; pathologische Cholin-Herde in der Prostatale, pelvin und ossär (mit freundlicher Genehmigung des Klinikums Stuttgart, PET-Center)

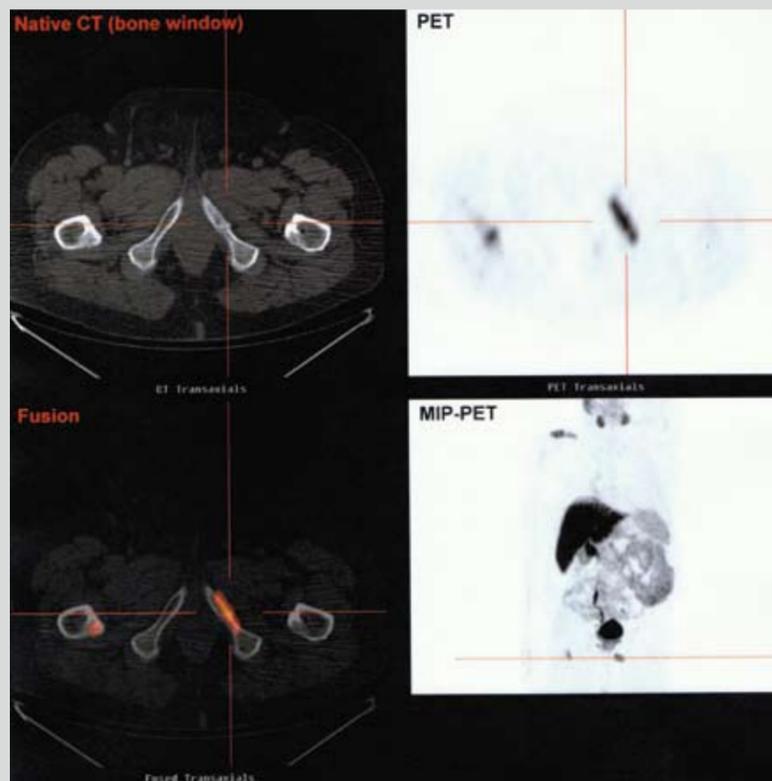


Abb. 5:  $^{18}\text{F}$ -FEC, Patient wie oben; pathologischer Cholin-Herd im Ramus ischiopubicus links (mit freundlicher Genehmigung des Klinikums Stuttgart, PET-Center)