

Aus dem Institut für Neurowissenschaften und Biophysik - Medizin
des Forschungszentrums Jülich
Direktor: Professor Dr. med. K. Zilles

**Diagnostik von Kopf-Hals Tumoren mittels Positronen-Emissions-
Tomographie durch O-(2-[¹⁸F]Fluorethyl)-Tyrosin und
2-[¹⁸F]Fluordeoxyglukose**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin

Der Medizinischen Fakultät

der

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Dr. med. André Christian Zimmermann

2007

**Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich – Heine – Universität Düsseldorf**

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg
Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Karl-Josef Langen

Korreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Ulrich Meyer

Für Daniel und Pauline

Herrn Prof. Dr. med. Karl-Josef Langen danke ich in ganz besonderer Weise für die motivierende Betreuung dieser wissenschaftlichen Arbeit, deren Fortgang er stets mit großem Interesse verfolgt und in jeder Hinsicht unterstützt hat.

Herrn Prof. Dr. med. Karl Zilles danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit am Institut für Neurowissenschaften und Biophysik – Medizin im Forschungszentrum Jülich durchführen zu können.

Herr Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Norbert Kübler hat die interdisziplinäre Zusammenarbeit im Rahmen dieses Projektes stets gefördert und mir den Zugang zu allen erforderlichen Daten an der Klinik für Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Heinrich – Heine – Universität Düsseldorf ermöglicht. Hierfür möchte ich ihm sehr herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt ebenso Herrn Priv. Doz. Dr. Dirk Pauleit. Seine Anregungen und seine Hilfe bei der Auswertung der Daten waren mir von großem Nutzen.

Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Ulrich Meyer danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Ganz herzlich möchte ich außerdem Frau Dr. med. Gabriele Stoffels für die ärztliche Durchführung und Auswertung der Positronen – Emissions – Tomographien, sowie für die Organisation danken, ohne die die Untersuchungen in dem engen präoperativen Zeitraum nicht hätten stattfinden können. Frau Susanne Schaden und Frau Liesel Theelen danke ich weiterhin für die technische Durchführung der Untersuchungen.

Das Korrekturlesen dieser Arbeit hat freundlicherweise mein Bruder, Herr Dr. rer. nat. Edgar Zimmermann übernommen. Ihm sei an dieser Stelle ebenfalls sehr herzlich gedankt.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	11
2.	Zielsetzung	18
3.	Material und Methoden	19
3.1	Physikalische Grundlagen der PET	19
3.2	Radiopharmaka	22
3.2.1	[¹⁸ F]Fluor-Deoxy-D-Glucose (FDG)	23
3.2.2	O-(2-[¹⁸ F]Fluorethyl)-L-Tyrosin (FET)	24
3.3	Untersuchungsablauf und Probengewinnung	26
3.4	Patientenkollektiv	29
3.5	Datenanalyse und Statistik	30
4.	Ergebnisse	33
4.1	FDG und FET Anreicherung	33
4.2	ROC Analyse	42
5.	Diskussion	44
6.	Zusammenfassung	51
7.	Literaturverzeichnis	53
8.	Lebenslauf	63

1. Einleitung

Karzinome im Kopf-Hals-Bereich treten mit einer Inzidenz von 2-6 Neuerkrankungen pro 100000 Einwohner auf und stellen etwa 5 % aller bösartigen Neubildungen.¹ In den vergangenen 20 Jahren war eine deutliche Zunahme von malignen Tumoren in dieser Körperregion zu beobachten.²⁻⁵ Es handelt sich zu 95% um Plattenepithelkarzinome.⁶

Prädisponierende Faktoren der Tumorentstehung im oberen Gastro-Intestinal Trakt sind Alkohol- und Tabakkonsum, mangelnde Mundhygiene und mechanische Irritation, wie etwa durch Zahnprothesen.⁷ Sowohl die Prognose als auch die Therapie werden durch Lokalisation und lokoregionäre Ausbreitung des Primärtumors sowie durch lymphogene Metastasen bestimmt. So weisen frühe T₁-Tumoren an der Glottis oder an den Lippen 5 Jahres-Überlebensraten von etwa 80% auf, während fortgeschrittene Stadien eine schlechte Prognose mit Heilungsraten von 10 – 15% besitzen.⁸ Die häufigste Ursache des Therapieversagens ist das lokoregionale Rezidiv bzw. ein nicht resektabler Primärtumor, dessen lokale Kontrolle nicht gelungen ist. Fernmetastasen werden bei der Erstdiagnose weniger häufig diagnostiziert, sind jedoch bei therapierefraktären Karzinomen sowie bei Rezidiv-Karzinomen in bis zu 60% anzutreffen. Primärtumoren der Hypopharynxregion sowie Karzinome des Zungengrundes und der Zungenspitze zeigen hier die höchste Inzidenz an Fernmetastasen.⁹

Die Therapie besteht stadienabhängig aus Operation, Radiatio und Chemotherapie oder aus einer Kombination der Verfahren.

Da im Kopf-Hals Bereich bis zu 95% der Tumoren der einfachen Inspektion bzw. der Panendoskopie und damit der Biopsie zugänglich sind, kann eine Dignitätsbeurteilung der Läsionen in diesen Fällen primär histopathologisch erfolgen. Die Festlegung des Tumorstadiums durch Beurteilung der lokoregionalen Ausdehnung der Tumoren sowie deren Metastasen erfolgt üblicherweise durch bildgebende Verfahren.

In etwa 5% der Fälle kann klinisch kein Primärtumor gefunden werden, die Tumorerkrankung manifestiert sich hier nur in Form von cervikalen Lymphknotenmetastasen. Bei der Diagnose CUP (Carcinoma of unknown primary) dienen die bildgebenden Verfahren dann auch der Lokalisation des Primärtumors.¹⁰⁻¹³

Nuklearmedizinische Verfahren sind in diesem Zusammenhang ein wichtiges Diagnostikum. Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein bildgebendes Verfahren, das Schnittbilder von lebenden Organismen erzeugt. Grundlage der PET ist die Darstellung der Verteilung einer radioaktiv markierten Substanz, einem sog. Radiopharmakon im Organismus. Dabei werden die Struktur, vor allem aber biochemische und physiologische Vorgänge abgebildet, man bezeichnet dies als funktionelle oder metabolische Bildgebung. Nach Injektion von radioaktiv markierten spezifischen Substraten, die sich in Tumoren oder Metastasen aufgrund bestimmter Stoffwechseleigenschaften oder Bindung an tumorspezifische Rezeptoren anreichern, können unklare Strukturveränderungen besser differenziert bzw. unbekannte Tumorabsiedlungen in strukturell unauffälligen Körperregionen detektiert werden.

Die Positronen-Emissions-Tomographie mit dem Tracer [^{18}F]Fluorodeoxyglukose (FDG) ist hier das leistungsfähigste Verfahren zur Tumor- und Metastasensuche. FDG wird über den Transportmechanismus der Glukose in die Zellen aufgenommen und über das Enzym Hexokinase in FDG-6-Phosphat umgewandelt, welches nicht weiter katabolisiert wird. Die Dephosphorylierungsrate des Moleküls ist gering, da das hierfür benötigte Enzym Glukose-6-Phosphatase nur in sehr geringen Mengen im Gewebe vorhanden ist. Da ein Austritt des stark polarisierten Moleküls FDG-6-Phosphat aus der Zelle nicht möglich ist, kommt es zu einer Akkumulation des Tracers in der Zelle, die dem Glukoseverbrauch proportional ist.¹⁴

Aufgrund des raschen Wachstums weisen bösartige Tumore einen hohen Energie- und somit Glucoseverbrauch auf. Die FDG Aufnahme ist proportional zur gesteigerten Glykolyse der Tumorzellen erhöht. Zum Einen wird dies durch eine gesteigerte Hexokinase-Aktivität, zum Anderen durch eine vermehrte Dichte und Aktivität der GLUT-Transportproteine bewirkt.^{15,16}

Die Positronen-Emissions-Tomographie mit FDG hat in den letzten 10 Jahren eine zunehmende Verbreitung in der Diagnostik von peripheren Tumoren erfahren. Sie kann die Diagnostik von unbekanntem Tumorherden und Metastasen insbesondere beim nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom, Schilddrüsenkarzinom, Pankreaskarzinom, Melanom, kolorektalen Karzinom, Leberkarzinom, Ösophaguskarzinom, Myosarkom, Mammakarzinom, Non-Hodgkin Lymphom, sowie bei Keimzelltumoren und Hirntumoren erheblich verbessern.¹⁷⁻³³

Auch bei Kopf-Hals-Tumoren hat sich die FDG-PET als ein sehr sensitives Verfahren zum Nachweis von Primärtumoren und Rezidiven sowie zur Beurteilung des Lymphknotenbefalls erwiesen.³⁴⁻³⁷ Zahlreiche Studien belegen eine hohe Anreicherung des Tracers FDG in Kopf-Hals Tumoren. So gelang in mehreren Untersuchungen der Nachweis eines bis dahin unbekanntes Primärtumors. Rege et al. berichten über die Visualisierung von zwei von vier Primärtumoren, die der Diagnostik durch Magnetresonanztomographie (MRT) entgangen waren.³⁸ Bailet et al. konnten ein Zungenkarzinom darstellen, welches weder in der Röntgen-Computer-Tomographie (CT) noch in der MRT nachweisbar war.³⁹ In größeren Arbeiten gelang mittels FDG - PET in 47%⁴⁰ bzw. 25%¹³ der Nachweis eines mit MRT und CT nicht erfassbaren Primärtumors im Kopf-Hals Bereich.

Bei der präoperativen Beurteilung der Tumorausdehnung (T-Staging) ist von der oberflächlichen, mukösen Ausbreitung zur Ausbreitung in die Tiefe zu differenzieren. Erstere gelingt visuell bzw. endoskopisch, letztere mittels der CT und der MRT. Die Tumorausdehnung sowie die Infiltration von Nachbarstrukturen kann mittels der CT und der MRT in 80 – 90% der Fälle korrekt bestimmt werden.^{41,42} Dies ist Voraussetzung für die Beurteilung der Operabilität sowie für die Planung des chirurgischen Vorgehens.^{43,44}

Ein T-Staging mittels der FDG – PET ist durch die mangelnde, darin enthaltene anatomische Information nicht möglich. Durch Überlagerung mit CT oder MRT Bildern zeigt sich darüber hinaus, dass die Tumoren in der FDG - PET tendenziell zu groß dargestellt werden.⁴⁵ Dies ist verständlich, da sich FDG auch im, den Tumor umgebenden entzündlichen Gewebe anreichert.⁴⁶

Einige der klinisch diagnostizierten Kopf-Hals Tumoren sind bereits lymphogen metastasiert. Eine hämatogene Metastasierung tritt hingegen erst sehr spät auf, so dass der Erfassung der lokoregionären Tumorausbreitung und insbesondere der Erfassung regionaler Lymphknotenmetastasen (N-Staging) hohe therapeutische Bedeutung zukommt.⁴³ Diese erfolgt neben der Palpation ebenfalls mit morphologisch orientierten bildgebenden Verfahren wie der CT, MRT und Sonographie. Diesen Verfahren ist gemeinsam, dass als Beurteilungskriterium die Lymphknotengröße herangezogen wird.⁴⁷ Je nach Lymphknotengröße, die als Schwellenwert für einen malignen Befall definiert wird, nimmt man bei steigender Sensitivität eine sinkende Spezifität in Kauf. Histopathologische Studien konnten zeigen, dass mehr als 40% der Lymphknotenmetastasen in Lymphknoten mit einem Durchmesser kleiner

als 1,0 cm nachweisbar waren und 12% aller tumorpositiven Neck-Dissection-Präparate einen nur mikroskopischen Befall aufweisen.⁴⁸⁻⁵⁰ Die Wertigkeit der CT, MRT und der Sonographie beim N-Staging wird kontrovers beurteilt.^{43,44} Die angegebenen Sensitivitäten und Spezifitäten schwanken zwischen 40% und 90%. So wurden bei der Sonographie Sensitivitäten bis 96% berichtet,⁵¹ wobei die Spezifität jedoch auf bis zu 53% sank. Wenn bei der CT und MRT ein Lymphknotendurchmesser >1,5 cm oder eine zentrale Inhomogenität als Malignitätskriterium genutzt wird,⁴³ können eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 73% erreicht werden.⁵¹ Eine zentrale Inhomogenität ist jedoch erst bei einer Lymphknotengröße von >1,5 cm ausreichend sicher nachweisbar.⁴⁷ Im Gegensatz dazu erlaubt die PET als funktionsmorphologisches Verfahren ein von der Lymphknotengröße unabhängiges N-Staging. Die FDG - PET zeigt hier in entsprechenden Studien eine Sensitivität von bis zu 91%.^{39,45,52,53} Im Rahmen der 3. Deutschen Interdisziplinären Konsensuskonferenz wurde die Diagnostik mit FDG - PET bei Kopf-Hals-Tumoren in der Rezidivdiagnostik und in der Bestimmung des Lymphknoten-Status daher als Ia-Indikation eingestuft.⁵⁴

Hinsichtlich der Spezifität wird die FDG - PET in diesen Indikationsfeldern bei Kopf-Hals-Tumoren unterschiedlich beurteilt. Während einige Autoren neben der hohen Sensitivität auch eine hohe Spezifität beobachteten,^{55,56} berichteten andere über eine geringe Spezifität und hohe Rate an falsch positiven Befunden.^{34,57}

Die geringe Spezifität der FDG - PET liegt, wie oben bereits erwähnt, darin begründet, dass FDG sich auch in entzündlichen und reaktiven Prozessen anreichert und die Methode sogar für die Diagnostik von Infektionsherden Anwendung findet.⁴⁶ Eine Differenzierung zwischen entzündlichen und neoplastischen Prozessen ist mit der FDG - PET deshalb nicht hinreichend möglich.

Eine Alternative zur FDG als PET - Tracer ist der Einsatz radioaktiv markierter Aminosäuren. Aminosäuren reichern sich durch erhöhte Expression von Aminosäure - Transporterproteinen in maligne transformierten Zellen an. Die Aminosäuren spielen hier nicht nur als Substrate der Proteinsynthese, sondern auch als Ausgangsstoffe für Hormone und Neurotransmitter eine wichtige Rolle. Im Gegensatz zu Glucosederivaten ist die Anreicherung von Aminosäuren in Macrophagen und anderen Entzündungszellen geringer, so dass Aminosäuretracer möglicherweise für die Tumordiagnostik spezifischer sind, als FDG.⁵⁸

Viele Aminosäuren sind bereits radioaktiv markiert worden, um ihre Bildungseigenschaften zu untersuchen. Diese radioaktiv markierten Aminosäuren unterscheiden sich im Aufwand der Synthese, in der Bioverfügbarkeit und der Bildung von Metaboliten *in vivo*. Heute sind die, am häufigsten verwendeten Aminosäure Tracer [^{11}C]-Methionin (MET) für die Positronen-Emissions-Tomographie und 3- ^{125}J -Jodo- α -methyl-L-Tyrosin (IMT) für die Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT).⁵⁹ So konnten maligne Melanome,⁶⁰ Kopf-Hals-Tumore,⁶¹⁻⁶³ Lymphome,⁶⁴ Ovariakarzinome⁶⁵ und der mediastinale Lymphknotenbefall beim Bronchialkarzinom⁶⁶ mit der PET unter Verwendung von [^{11}C]-Methionin mit hoher Sensitivität nachgewiesen werden. Mehrere Autoren berichteten über eine vergleichbare Sensitivität von FDG - PET und MET - PET.^{63,67-70}

Die Anwendung von [^{11}C]-MET ist wegen der kurzen Halbwertszeit des Kohlenstoffisotops ^{11}C von $\tau = 20$ Minuten jedoch auf wenige Zentren mit eigenem Zyklotron beschränkt und konnte daher, trotz eingangs überzeugender klinischer Resultate nicht in der Routinediagnostik etabliert werden. IMT SPECT bietet demgegenüber ein größeres Anwendungsspektrum, die Ortsauflösung der SPECT ist verglichen mit der PET jedoch geringer.⁷¹

Seit Ende der achtziger Jahre wurden aus diesem Grunde daran gearbeitet, Aminosäuren mit dem Fluorisotop ^{18}F , welches eine Halbwertszeit von $\tau = 109.7$ Minuten aufweist, zu markieren. Unter anderen wurden die Tracer 2- ^{18}F Fluor-L-Tyrosin, 4- ^{18}F Fluor-L-Phenylalanin, ^{18}F 1-amino-3-Fluorocyclobutan-1-carboxylsäure und 2- ^{18}F Fluor- α -methyltyrosin synthetisiert.⁷²⁻⁷⁶

Diese fluorierten Aminosäuren konnten aufgrund der ineffizienten Syntheseverfahren jedoch bisher nicht in ausreichenden Mengen hergestellt werden, um eine breitere klinische Anwendung zu ermöglichen.^{77,78}

Als vielversprechende Alternative konnte in den vergangenen Jahren im Institut für Nuklearchemie des Forschungszentrums Jülich die ^{18}F -markierte Aminosäure O-(2- ^{18}F Fluorethyl)-L-tyrosin (FET) entwickelt werden. FET ist eine der ersten ^{18}F markierten Aminosäuren die in größeren Mengen für den klinischen Einsatz hergestellt, und auch im Satellitenkonzept, wie die weit verbreitete FDG angewendet werden kann.⁷⁹⁻⁸¹

FET wurde bereits erfolgreich in der Diagnostik von Hirntumoren verwendet. Die Ausdehnung von Gliomen, die Diagnostik von Rezidiven als auch die Differenzierung von Gliomen zu benignen Veränderungen konnte präzise gezeigt werden.⁸²⁻⁸⁵ Eine Vergleichsstudie zwischen der FET - PET und der ¹¹C-MET - PET zeigte eine gute Korrelation der Anreicherung beider Tracer in cerebralen Gliomen.⁸² Experimentelle Untersuchungen an Ratten zeigten darüber hinaus, dass sich FET im Gegensatz zu FDG und ¹¹C-MET nicht in peripheren Abszessen und entzündlich veränderten Lymphknoten anreichert und so eine Differenzierung zwischen Tumorgewebe und entzündlichem Gewebe erlaubt.^{86,87}

In einer Pilotstudie zur Evaluierung des Tracers FET zur Diagnostik verschiedener peripherer Tumoren zeigte überraschenderweise nahezu keiner der untersuchten Tumoren eine FET-Anreicherung. Zu den FET negativen Tumoren zählten Lymphome, gastrointestinale Tumoren, Mammakarzinome, Ovarialkarzinome, Pankreaskarzinome und Prostatakarzinome. Diese Beobachtung steht ganz im Gegensatz zu PET-Untersuchungen mit anderen Tyrosinderivaten.^{76,88-90} Die einzigen peripheren Tumoren, die eine hohe Akkumulation von FET zeigten, waren Plattenepithelkarzinome.⁹¹ Aufgrund dieser Beobachtung wurden weitere Patienten mit Tumoren des Kopf-Halsbereichs untersucht. Alle Plattenepithelkarzinome zeigten eine intensive FET Anreicherung. Außerdem zeigte sich bereits in diesen Fällen, dass FDG neben den mit FET erfassten Speicherherden zusätzliche Anreicherungen aufwies, die sich nach histologischer Untersuchung als entzündliche und reaktive Prozesse herausstellten.

Das pathophysiologische Korrelat der selektiven Anreicherung von FET in bestimmten Tumoren, die bei Patienten in vivo bisher ausschließlich in cerebralen Gliomen und Plattenepithelkarzinomen beobachtet wurde, ist bisher nicht bekannt. Erste Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Expression von bestimmten Subtypen des Aminosäure L-Transporters hier eine wesentliche Rolle spielen.^{80,92-94} Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden intraoperativ Gewebeproben gewonnen, die unmittelbar kryofixiert wurden. An diesen Proben sind weiterführende molekularbiologische Untersuchungen vorgesehen.

Rezidivtumoren treten gehäuft innerhalb der ersten zwei postoperativen Jahre auf, weswegen gerade während dieser Zeit eine engmaschige onkologische Nachsorge erfolgt. Im Bereich der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie ist es daher ein gängiges Verfahren, etwa bei der Unterkieferresection für die ersten zwei postoperativen Jahre zunächst eine temporäre Rekonstruktion durch eine Rekonstruktionsplatte aus Titan, ggf. in Kombination mit einem alloplastischen Platzhalter durchzuführen. Dieses Vorgehen wird gewählt, um etwa bei sofortiger Rekonstruktion die wenigen im Körper verfügbaren Knochentransplantate im Falle eines Rezidivtumors nicht zu verlieren. Nach zwei rezidivfreien Jahren wird dann mit knöchernen Transplantaten rekonstruiert.

Die eingebrachten Fremdmaterialien bedingen jedoch häufig entzündliche und reaktive Prozesse, die besonders nach Durchführung einer postoperativen Radiotherapie klinisch sehr schwierig von Tumorrezidiven zu unterscheiden sind.

Die FDG - PET liefert in diesen Fällen wegen ihrer intensiven Anreicherung in entzündlichen und reaktiven Prozessen keinen differentialdiagnostischen Hinweis.

Im Gegensatz dazu scheint die FET - PET bei Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Halsbereich deutlich spezifischer zu sein als die FDG - PET und verspricht eine wesentliche Bereicherung des diagnostischen Spektrums.

2. Zielsetzung

In einer Pilotstudie konnte bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen eine gegenüber anderen Tumorarten spezifische Anreicherung der Aminosäure O-(2-[¹⁸F]Fluorethyl)-L-Tyrosin (FET) beobachtet werden.⁹¹

Da sich die Aminosäure FET in experimentell erzeugten Abszessen im Gegensatz zum konventionellen PET Tracer [¹⁸F]Fluordeoxyglukose (FDG) nicht anreicherte,^{86,87} soll in der vorliegenden Studie untersucht werden, ob die FET - PET bei Plattenepithelkarzinomen eine überlegene Diagnostik im Vergleich zur FDG - PET erlaubt.

Als Referenz dienten die Ergebnisse der histopathologischen Aufarbeitung der Tumorresektate und der Lymphknotenausräumungen. Neben der FDG - PET wurden Computertomographien ausgewertet.

3. Material und Methoden

3.1 Physikalische Grundlagen der Positronen – Emissions – Tomographie ⁹⁵

Instabile, neutronenarme Atomkerne gehen durch radioaktiven β -Zerfall in einen stabileren Energiezustand über. Dabei wandelt sich ein Proton im Atomkern in ein Neutron um und es werden ein Positron (β^+) und ein Neutrino (ν) emittiert. Die Anzahl der Nucleonen im Kern bleibt unverändert, es erniedrigt sich jedoch die Ordnungszahl um eine Einheit, so entsteht beispielsweise beim β^+ -Zerfall von Fluor-18 (^{18}F) das stabile Sauerstoffisotop Sauerstoff-18 (^{18}O). Während das Neutrino als masseloses und elektrisch neutrales Teilchen ungehindert davonfliegt, tritt das elektrisch positiv geladene Positron mit der umgebenden Materie in Wechselwirkung und wird sehr schnell abgebremst, etwa in 10^{-10} Sekunden. Die Positronen sind die Antiteilchen der elektrisch negativ geladenen Elektronen, aus denen die Atomhülle aufgebaut ist, und sind deshalb in Materie nicht stabil. Das abgebremste Positron vereinigt sich mit einem Elektron, und die Massen beider Teilchen wandeln sich, gemäß dem Einsteinschen Energie-Masse Äquivalent ($E=mc^2$) in elektromagnetische Strahlung um (Annihilation / Paarvernichtung). Sie zerstrahlen unter Entstehung von zwei Photonen, die wegen Impuls- und Energieerhaltung in einem Winkel von 180° zueinander emittiert werden. Beide haben die halbe Energie des Positrons von je 511 keV.

Die Untersuchung wird in folgender Weise durchgeführt:

Ein Radiopharmakon wird dem Probanden per Injektion oder Inhalation verabreicht. Der Proband wird auf einem beweglichen Tisch so positioniert, dass der zu untersuchende Körperabschnitt im Sichtbereich der Detektoren liegt. Das Detektorsystem des PET-Scanners besteht aus einigen hundert ringförmig angeordneten Szintillationsdetektoren, die auch γ -Detektoren genannt werden. Als Szintillationskristalle werden z.B. Bismutgermanat „BGO“ ($\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$) oder Cer-dotiertes Lutetiumyttriumorthosilikat „LYSO“ (LuYSiO_5) bzw. Lutetiumoxyorthosilikat „LSO“ (Lu_2SiO_5) verwendet. Es werden mehrere Ringdetektorsysteme zusammengefasst, um ausgedehntere Objekte, gleichzeitig in mehreren Schichtebenen in einem Messablauf erfassen zu können. In einer entsprechenden Anordnung ist dann jeder Detektor fächerartig mit einer Reihe von gegenüberliegenden Detektoren im gleichen und in benachbarten Ringen in Koinzidenz geschaltet. Werden zwei γ -Quanten in gegenüberliegenden Detektoren nahezu gleichzeitig detektiert, also während eines Zeitfensters von ca. 10 Nanosekunden, wird dies als Positronenvernichtung (Annihilation) auf

der gedachten Linie zwischen den signalgebenden Detektoren, der so genannten *Line Of Response (LOR)* bzw. *Koinzidenzlinie* angenommen.

Fällt nun also ein Röntgen - Photon auf einen Szintillationskristall, kommt es zu einem Lichtimpuls, der durch einen Photomultiplier verstärkt und in einen elektrischen Impuls umgewandelt wird. Aus einer Reihe verschiedener Projektionen der Aktivitätsverteilung in einer Schicht lassen sich mit den Bildrekonstruktionsmethoden der Röntgen - Computertomographie Schnittbilder erzeugen. Die Auflösung eines PET-Scanners ist höher als die einer herkömmlichen szintigrafischen Gammakamera. Weil das Koinzidenz-Messverfahren keine massiven Kollimatorblenden benötigt, ist auch die Zählraumhöhe um ein Vielfaches höher, was wiederum auch dynamische Positronen – Emissions - Tomografien ermöglicht.

Neben der Zerstrahlung in zwei Photonen tritt auch mit geringer Wahrscheinlichkeit eine Zerstrahlung in drei Photonen mit kontinuierlicher Energie- und Winkelverteilung auf. Ihr Anteil kann jedoch vernachlässigt werden und liefert keine wesentlichen Störsignale.

Mathematische Korrekturen sind jedoch aufgrund zufälliger und gestreuter Koinzidenzen und aufgrund von Totzeiten erforderlich. Weiterhin muss mittels einer Schwächungskorrektur die Absorption der Strahlung im Körper korrigiert werden. Zufällige Koinzidenzen entstehen dadurch, dass zwei Photonen aus unterschiedlichen Annihilationsereignissen, zufällig innerhalb des engen Zeitfensters auf zwei gegenüberliegende Detektoren treffen. Diese zufälligen Koinzidenzen beeinträchtigen die Messung ebenso wie die gestreuten Koinzidenzen, die dadurch entstehen, dass eines oder beiden Photonen durch Streuung eine andere Flugbahn einnehmen und somit nicht mehr mit dem Ort der Entstehung übereinstimmen. Die gestreuten Koinzidenzen können bis zu 30 % der gemessenen Koinzidenzen ausmachen. Bei fehlender Korrektur ergibt sich hieraus eine deutliche Minderung des Bildkontrastes. Totzeiten entstehen, wenn bei hoher Strahlungsaktivität die Detektoren die Photonen nicht mehr getrennt auflösen können. Eine Schwächungskorrektur der emittierten, bildgebenden Strahlung wird mit einer zuvor durchgeführten Transmissionsmessung vorgenommen. Hierbei wird die Aktivität einer rotierenden Gallium (^{68}Ga) – Strahlenquelle mit- und ohne Patient vom Detektorring gemessen. Die resultierende Strahlenabsorption durch den Körper wird zur Korrektur der Bilddaten herangezogen. Den schematischen Aufbau eines Positronen – Emissions – Tomografen zeigt Abbildung 1.

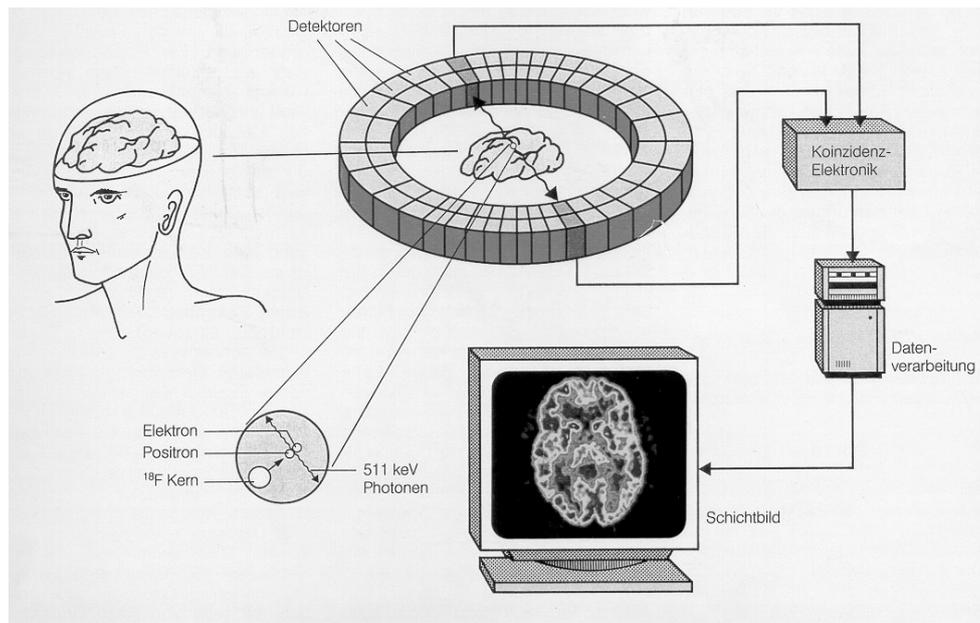


Abbildung 1: Funktionsprinzip des Positronen-Emissions-Tomographen



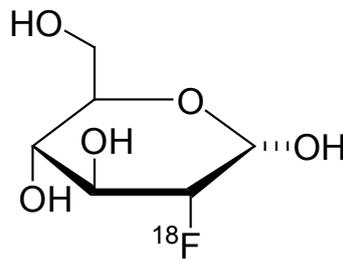
Abbildung 2: Siemens ECAT Exact HR+ PET Scanner im Forschungszentrum Jülich

3.2 Radiopharmaka

Radiopharmaka, in der angloamerikanischen Literatur auch „Tracer“ genannt, sind Substanzen, die mit einem Radionuklid markiert sind. Die am häufigsten zur Markierung von Biomolekülen verwendeten, Positronen emittierenden Isotope sind Kohlenstoff-11 (^{11}C), Stickstoff-13 (^{13}N), Sauerstoff-15 (^{15}O) und, wie in der vorliegenden Untersuchung angewandt, Fluor-18 (^{18}F). Erstere sind ubiquitär in organischer Materie vorkommende Elemente und eignen sich daher besonders gut zur radioaktiven Markierung derselben, ohne ihre chemischen oder physikalischen Eigenschaften im lebenden Organismus zu verändern. Mit ^{18}F können Wasserstoff- oder Hydroxylgruppen ersetzt werden. Dies verändert das Stoffwechselverhalten der Substanzen in geringem Ausmaß. Tabelle 1 zeigt die Halbwertszeit und die maximale Reichweite der Positronen vor der Annihilation in Wasser. Wie oben bereits erwähnt machen die kurzen Halbwertszeiten von ^{11}C , ^{13}N und ^{15}O eine direkte Produktion der Isotope am Ort der Anwendung notwendig. Vorwiegend wird daher ^{18}F zur Markierung bei der Positronen – Emissions – Tomographie verwendet, da der Tracer andernorts hergestellt, und zum Ort der Anwendung transportiert werden kann. Die niedrige Energie der ^{18}F -Positronen führt zu einer kurzen Reichweite in Wasser, was eine hohe Ortsauflösung der gewonnenen Tomographien ermöglicht.

Nuklid	Halbwertszeit	max. Reichweite in H_2O
Kohlenstoff-11 (^{11}C)	20,4 min	4,1 mm
Stickstoff-13 (^{13}N)	9,96 min	5,4 mm
Sauerstoff-15 (^{15}O)	2,05 min	8,2 mm
Fluor-18 (^{18}F)	109,7 min	2,4 mm

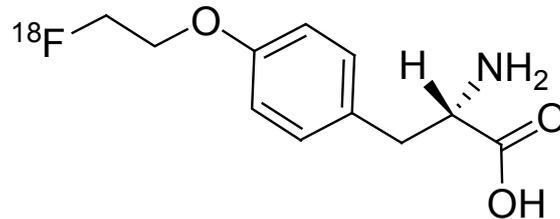
Tabelle 1: Eigenschaften von Positronenstrahlern

3.2.1 [^{18}F]Fluor-Deoxy-D-Glucose (FDG)

^{18}F -markierte Verbindungen haben aufgrund ihrer günstigen Eigenschaften einen großen Anteil an den klinisch eingesetzten Substanzen. Die 2-Deoxy-D-Glucose (DG) wurde zur Bestimmung der regionalen Verteilung des Glucoseverbrauches des zentralen Nervensystems 1977 von Sokoloff et al.⁹⁶ entwickelt. Diese Verbindung zeigt einen blockierten Stoffwechsel. Bei der Verwendung des markierten natürlichen Substrates Glucose, verlassen die Abbauprodukte des Glucose-Metabolismus wie CO_2 , Wasser und Laktat schnell das Gewebe über das venöse Blut und es werden daraus andernorts im Körper Zwischenprodukte erzeugt. 2-Deoxy-D-Glucose hingegen wird intrazellulär durch Hexokinase zu Deoxy-D-Glucose-6-Phosphat phosphoryliert, dieses kann wegen der fehlenden Hydroxylgruppe in Position 2, im Gegensatz zum natürlichen Abbauprodukt Glucose-6-Phosphat nicht weiter zu Fructose umgesetzt werden. Weiterhin ist es ebenso kein Substrat für die Glykogen-Synthese oder den Pentosephosphatzyklus und verlässt die Zelle nur durch sehr langsam ablaufende Hydrolyse.⁹⁷ Es kommt also zu einer Anreicherung in der Zelle, die zu einem stabilen, der Stoffwechselaktivität entsprechenden Verteilungsmuster führt. Sokoloff arbeitete mit ^{14}C -markierter 2-Deoxy-D-Glucose und autoradiographischen Methoden in Tierexperimenten. Die Markierung mit ^{18}F zur 2- ^{18}F -Fluor-Deoxy-D-Glucose (FDG) und deren Verwendung in der PET erfolgte durch Ido et al. 1977.^{98,99} Die ersten Untersuchungen von Plattenepithelkarzinomen des Kopf – Hals Bereiches mittels FDG – PET wurden von Bailet 1992 durchgeführt.³⁹

Heute wird FDG üblicherweise, wie 1986 von Hamacher beschrieben, mittels nukleophiler Substitution synthetisiert.¹⁰⁰ Bei einer PET Studie mit 370 MBq ^{18}F -FDG beträgt die Strahlenbelastung (effektive Dosis) bei einem Erwachsenen mit 70 kg Körpergewicht 10 mSv.¹⁰¹ Die höchste Organdosis tritt im Bereich der Harnblase auf mit 64 $\mu\text{Gy}/\text{MBq}$.

3.2.2 O-(2-[¹⁸F]Fluorethyl)-L-Tyrosin (FET)



FET ist eine der ersten ¹⁸F markierten Aminosäuren, die in größeren Mengen für den klinischen Einsatz hergestellt, und auch im Satellitenkonzept, wie FDG angewendet werden kann.⁷⁹⁻⁸¹ In vivo zeigt sich FET metabolisch relativ stabil. Der Anteil von intaktem FET an der Gesamtradioaktivität im Plasma nach intravenöser Injektion beim Menschen beträgt etwa 95% nach 5 Minuten und etwa 87% nach 120 Minuten. Dies zeigt, dass während der Zeit der Untersuchung des Patienten der Anteil an Metaboliten im Plasma gering ist.¹⁰²

Im Urin beträgt der Anteil an intaktem FET 60min nach Injektion 72±5% und 61±3% nach 150 min. FET wird in diesem Zeitraum also teilweise in Metabolite umgesetzt, die dann aber rasch renal eliminiert werden.

Zum Metabolismus von FET sind verschiedene Untersuchungen durchgeführt worden. Da L-Tyrosin, das natürliche Pendant des FET, nicht nur ein biologisch wichtiges Substrat für die Proteinsynthese und für die Synthese von Schilddrüsenhormon darstellt, sondern ebenso als Ausgangssubstanz für Katecholamine und Melanin fungiert, kann prinzipiell eine Interaktion von FET in diesen Synthesewegen erwogen werden. Pauleit konnte jedoch in einer Untersuchung über die Ganzkörperverteilung des FET keine signifikante Anreicherung in den Nebennieren nachweisen, was eine Beteiligung von FET an der Katecholaminsynthese wiederum sehr unwahrscheinlich erscheinen lässt.¹⁰²

Bezüglich einer möglichen Inkorporation von FET in Protein zeigten Dissectionsexperimente an Mäusen, dass 60min nach FET Injektion weder im Pankreas noch in Gehirn bzw.

Tumorgewebe eine Proteininkorporation des Tracers stattfand.⁸⁰ Da das Pankreas eine große Menge sekretorischer Proteinen ausscheidet, ist es ein repräsentatives Organ um den Einbau radioaktiv markierter Aminosäuren in Körperproteine zu untersuchen. So zeigt beispielsweise L-[¹¹C]-Tyrosin, welches in Proteine integriert wird, eine intensive Aufnahme in menschliches Pankreas.⁵⁹ Untersuchungen von Pauleit zeigten nur eine sehr geringe Aufnahme des FET in das menschliche Pankreas.¹⁰² Interessanterweise reichert sich FET hingegen stark im Pankreas von Mäusen an. Der Grund für diesen Spezies - spezifischen

Unterschied bleibt unklar, wird jedoch wahrscheinlich eher durch Unterschiede der Transportcharakteristik bedingt, als durch Unterschiede in der Proteinsynthese im menschlichen- sowie im Mäusepankreas.⁸⁰ Die Tatsache, dass FET nicht in die Proteine eingebaut wird, stellt kein Ausschlußkriterium für die klinische Anwendung dar. So konnte Ishiwata in einer Inhibitionsstudie belegen, dass eine Blockierung der Proteinsynthese die Aufnahme von MET in Tumoren sowie in Hirngewebe nicht mindert, was wiederum belegt, dass für eine Anreicherung in Tumoren eher Veränderungen des Aminosäuretransportes, als die gesteigerte Proteinsyntheserate in Tumorgewebe verantwortlich ist.¹⁰³

Insgesamt zeigen die Untersuchungen, dass FET im humanen Organismus nur zu einem geringen Anteil metabolisiert wird und in keinem klinisch relevanten Umfang an Stoffwechselvorgängen oder der Proteinsynthese beteiligt ist. Es sind also am ehesten Transportmechanismen für eine gesteigerte Anreicherung von FET in bestimmten Tumorarten verantwortlich.

Generell werden zwei Synthesemethoden zur Routineproduktion von FET angewendet. Eine zweistufige Synthese basiert auf der ¹⁸F-Fluoroalkylierung des Dinatriumsalzes von L-Tyrosin.⁸⁰ Im ersten Schritt wird [¹⁸F] Fluoroethyltosylat durch trägerarme nucleophile ¹⁸F-Fluorierung von 1,2-Bis(tosyloxy)ethan und nachfolgender RP-HPLC Reinigung und online Fixierung des ¹⁸F-Fluoroalkylierungs-Reagenz hergestellt. Der ¹⁸F-Fluoroalkylierungsschritt erfolgt in Anwesenheit des Dinatriumsalzes des L-Tyrosins in DMSO bei 90° C. Nach Festphasenextraktion und nachfolgender HPLC Reinigung kann FET mit einer radiochemischen Gesamtausbeute von 40% bei einer Synthesedauer von etwa 60 Minuten hergestellt werden. Der Nachteil dieser zweistufigen Synthese liegt in der schwierigen Automatisierbarkeit und den zwei notwendigen HPLC Reinigungsschritten. Ein alternativer Syntheseweg ist die direkte phasentransferkatalysierte nucleophile ¹⁸F-Fluorierung von N-geschütztem O-(2-Tosyloxyethyl)-L-Tyrosinester mit nachfolgender Schutzgruppenabspaltung. Die trägerarme ¹⁸F-Fluorierung von N-Trityl-O-(2-Tosyloxyethyl)-L-Tyrosin-tert.-Butylester mit anschließender Schutzgruppenabspaltung ist eine effiziente Methode, den Radiotracer FET mit einer Ausbeute von bis zu 40% herzustellen. Diese Synthese ist zur Versorgung im Satelliten Konzept geeignet.⁸¹ Die Schutzgruppenabspaltung des intermediären FET-Derivates erfolgt in Trichlormethan unter Anwesenheit von Trifluoressigsäure mit nachfolgender Festphasenextraktion. Das FET enthaltende HPLC Eluat wird in einem Phosphatpuffer mit einem pH Wert von 6,5 – 8 appliziert.

Die Pyrogenfreiheit und Sterilität wird durch Prüfung in externen Speziallabors stichprobenartig sichergestellt. Die radiochemische Reinheit beträgt >98%.

FET ist nicht toxisch und Nebenwirkungen sind bisher weder in der Literatur berichtet noch bei über 400 Anwendungen im Institut für Medizin des Forschungszentrums Jülich festgestellt worden. Bei Mäusen traten nach Applikation von 150 µg FET pro kg Körpergewicht innerhalb einer Beobachtungszeit von 15 Tagen keine Todesfälle auf und bei der Autopsie wurden keine spezifischen pathologischen Veränderungen entdeckt. (Research and Consulting Company Itingen / Schweiz, Projekt 666887). Die LD₅₀ von FET liegt damit bei Mäusen oberhalb von 150 µg/kg. Da bei einem Menschen von 70 kg Körpergewicht ca. 370 MBq FET appliziert werden, entspricht dies bei einer spezifischen Aktivität > 200 GBq/µmol (1 Mol = 227 g) einer Dosis von max. 0,45 µg FET pro Patient also maximal 6,5 ng FET / kg Körpergewicht.

Die Strahlenbelastung (effektive Dosis) bei einem Erwachsenen mit 70 kg Körpergewicht beträgt 16,5 µSv/MBq, d.h. 6,1 mSv bei einer PET Studie mit 370 MBq FET.¹⁰² Die höchste Organdosis tritt im Bereich der Harnblase mit 60 µGy/MBq auf.

3.3 Untersuchungsablauf und Probengewinnung

Die Positronen-Emissions-Tomografien wurden im Institut für Medizin des Forschungszentrums Jülich durchgeführt. Die Patienten sollten am Tag der Untersuchung nüchtern sein, um die Konzentration kompetierender Aminosäuren im Plasma während der Untersuchung gering zu halten. Die bei den Patienten im Rahmen der üblichen Therapieplanung durchgeführten kontrastverstärkten Computertomographien (CT) wurden in einem Spiral CT, Somatom Plus 4 der Firma Siemens mit einer Schichtdicke von 3mm und einem Pitch von 1,5 in der Abteilung für radiologische Diagnostik des Universitätsklinikums Düsseldorf durchgeführt. Diese wurden mit den Positronen – Emissions – Tomographien zeitlich eng koordiniert (\pm 3 Tage), um die Ergebnisse der Aminosäureanreicherung mit den strukturellen Informationen der CT korrelieren zu können.

Bei der Durchführung der FET - PET-Studien war folgender Ablauf festgelegt:

- Anamneseerhebung, klinische Untersuchung und Aufklärung des Patienten mit Einholung der Einverständniserklärung.
- Injektion von 370 MBq O-(2-[¹⁸F]Fluorethyl)-L-Tyrosin (FET)
- Positionierung des Patienten im PET Scanner ca. 45 min. p.i.
- Durchführung von Transmissionsscans.
- Statische PET –Aufnahme 60 – 120 Min p.i.

Die ¹⁸F-FDG - PET Studien entsprachen dem allgemein etablierten Standardprotokoll:

- Patient 12 Stunden nüchtern
- i.v. Injektion von 370 MBq 2-[¹⁸F]Fluor-Deoxy-D-Glucose (FDG)
- Positionierung des Patienten im PET Scanner ca. 45 min. p.i.
- Durchführung von Transmissionsscans.
- Statische PET – Aufnahme 60 – 120 Min p.i

Als Messgerät diente ein ECAT Exact HR+ PET Scanner der Firma Siemens (Abbildung 2). Die injizierte Aktivität wurde durch eine Messung der Spritze vor und nach i.v. Gabe bestimmt.

Vor der FDG - PET Untersuchung wurde der Blutzuckerspiegel mittels eines Accu-check Sensors der Firma Comfort Pro aus venösem Blut gemessen. Weitere Parameter für die Datenauswertung waren die Erfassung des Körpergewichtes vor den PET-Untersuchungen nach vorheriger Blasenentleerung.

Die PET und CT Untersuchungen erfolgten alle innerhalb von 7 Tagen präoperativ.

Alle Tumorsektionen erfolgten in der Klinik für Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Heinrich – Heine Universität Düsseldorf. Intraoperativ wurden Gewebeproben aus allen vordefinierten Arealen entnommen, die eine übereinstimmende bzw. diskrepante Mehranreicherung von FET bzw. FDG aufwiesen, um von allen ROIs (Regions of interest) histopathologische Diagnosen zu erhalten.

Im Falle suspekter Lymphknoten wurden diese am Vorabend der Operation mittels Sonographie aufgesucht und auf der Haut farbmarkiert. Die Markierung wurde dann, nach der

Narkoseeinleitung zusätzlich mit Toluidinblau tätowiert, da die aufgebrachte Farbe bei der Hautdesinfektion sonst verloren geht. Die Entnahme aller anderen Proben erfolgte anhand anatomischer Landmarken, die bei den Operationen standardisiert präpariert werden und zuvor durch Fusion von CT und PET zu den Zielarealen in Beziehung gesetzt wurden. Es sind dies zum Beispiel im Falle einer suprahyoidalen Lymphknotenausräumung der Musculus digastricus, die Glandula submandibularis, das Zungenbein, und der untere Mandibularand und bei einer radikalen Neck dissection der gesamte Verlauf der Arteria carotis communis, Arteria carotis externa und der Beginn der Arteria carotis interna, die Vena jugularis, und der Musculus sternocleidomastoideus. Die Tumoren wurden in Form von en bloc - Resektionen entnommen. Die exakten Entnahmeareale der Gewebeproben aus den Resektaten wurden dann mit Kanülen markiert und fotografiert, so dass die genaue Entnahmestelle postoperativ verifizierbar war (Abbildung 3 und 4).

Der Anteil der Gewebeproben, welcher nicht zur histopathologischen Begutachtung verwendet wurde, wurde sofort im Operationssaal in flüssigem Stickstoff kryofixiert und für spätere molekularbiologische Analysen asserviert.

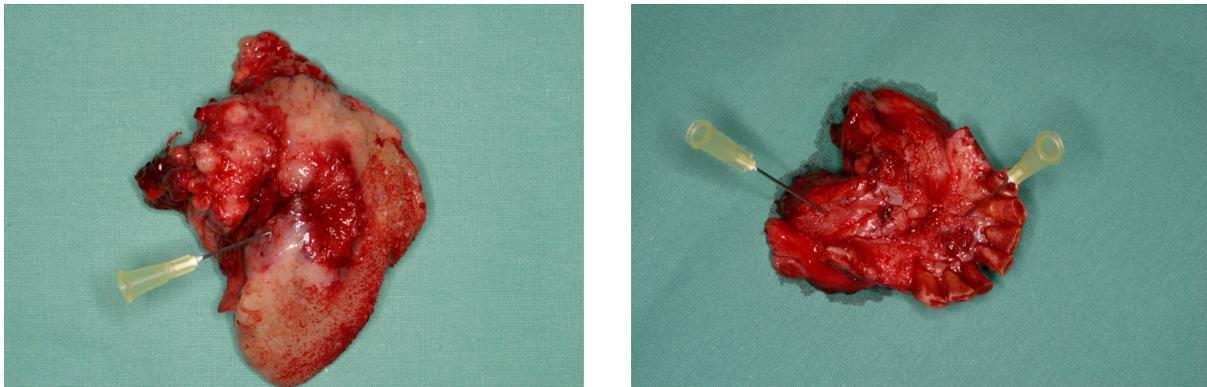


Abbildung 3 und 4: Zungenteilresektat und Unterkieferteilresektat mit Kanülenmarkierungen der Biopsieareale, nativ, unmittelbar nach Resektion.

3.4 Patientenkollektiv

Im Zeitraum vom 1.10.2003 bis zum 31.10.2004 wurden 28 Patienten nach vorbeschriebenem Protokoll untersucht, bei denen nach klinischen Kriterien ein hochgradiger Verdacht auf ein Plattenepithelkarzinom des Kopf-Hals Bereiches bestand, bzw. andernorts durch Biopsie bereits nachgewiesen war. Selbst wurden vor den PET Untersuchungen keine Biopsien vorgenommen, um keine Anreicherungsartefakte zu erzeugen.

Sieben Patienten wurden nachfolgend aus der Studie ausgeschlossen: Ein Adenokarzinom der Kieferhöhle, eine Mammakarzinommetastase sowie eine Prostatakarzinommetastase des Unterkiefers und ein Mucoepidermoides Karzinom des Unterkiefers. Drei Patienten wurden einer primären Radio-Chemotherapie zugeführt, da die Tumoren bei Diagnosestellung bereits inoperabel waren und somit die jeweiligen Tracer anreichernden Gewebe nicht mehr histologisch untersucht werden konnten. Es wurden somit 21 Patienten in die Studie eingeschlossen. Folgende Ein- und Ausschlusskriterien kamen zur Anwendung:

Einschlusskriterien:

- Patienten mit hochgradigem Verdacht auf ein primäres oder rezidivierendes intraorales Plattenepithelkarzinom
- Geplante chirurgische Therapie oder Diagnostik durch Biopsie
- rechtswirksame Einwilligung

Ausschlusskriterien:

- Da intraorale Plattenepithelkarzinom vorwiegend im höheren Lebensalter vorkommen, wurden aus Gründen des Strahlenschutzes nur Patienten jenseits des 30. Lebensjahres in die Studie aufgenommen.
- Stillende, Schwangere und Frauen, bei denen eine Schwangerschaft nicht sicher ausgeschlossen werden konnte.
- Patienten in schlechtem Allgemeinzustand

- nicht geschäftsfähige Personen und Personen in behördlicher oder gerichtlicher Verwahrung

Für die PET-Untersuchungen lag ein positives Votum der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf vor (Studennummer 1873). Es bestand eine Genehmigung des Bundesamts für Strahlenschutz nach § 23 und 24 der Strahlenschutzverordnung (Genehmigung Z 2.1.2-22461/2-2002-003) für die Anwendung von O-(2-[¹⁸F]Fluorethyl)-L-Tyrosin bei peripheren Tumoren. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hatte die erforderlichen Unterlagen gemäß § 40 AMG erhalten. Die klinische Prüfung von O-(2-[¹⁸F]Fluorethyl)-L-Tyrosin wurde den zuständigen Behörden gemäß § 67 Abs. 1 Arzneimittelgesetz (AMG) angezeigt.

Für die PET-Untersuchungen aller Patienten wurde zur Erfüllung gesetzlicher Schadensersatz-Verpflichtungen vor allem unter Berücksichtigung des §23 der Strahlenschutzverordnung vom Forschungszentrum Jülich eine Probandenversicherung abgeschlossen.

3.5 Datenanalyse und Statistik

Die Schwächungskorrektur der PET-Daten erfolgte anhand der Transmissionsmessung mittels drei rotierender ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga-Quellen. Nach Korrektur für Zerfall, zufällige und gestreute Koinzidenzen sowie der Totzeit wurden die Bilddaten mittels eines iterativen Verfahrens rekonstruiert.

Zunächst wurden die stark anreichernden Areale ROI (Regions of interest) gleicher Größe den Läsionen der co-registrierten FDG- und FET - PET und CT Studien überlagert. Die Daten wurden dann mittels einer speziellen Software (MPI tool 3.28, ATV, Köln) ausgewertet.¹⁰⁴

Die Quantifizierung der Aminosäure- und Glucoseanreicherung erfolgte durch Umrechnung der Aktivität in SUVs (Standard Uptake Values). Dazu wird die in einem Pixel gemessene Aktivität auf die injizierte Aktivität und das Patientengewicht normiert.

$$SUV = A * \frac{M}{D} * \exp\left(\frac{T_{Injekt} - T_{Start}}{\tau}\right)$$

Die folgenden Parameter sind dabei erforderlich:

- A = Die Aktivität ROI
- M = Das Körpergewicht des Patienten
- D = Die applizierte Dosis
- T_{Injekt} = Die Injektionszeit
- T_{Start} = Die Scanstartzeit
- τ = Die Halbwertszeit des angewandten Isotops

Für die FDG-PET wurde in Anlehnung an die aktuelle Literatur ein SUV > 2,5 als pathologisch eingestuft.

Der Grenzwert für eine gesteigerte FET Aufnahme wurde auf einen SUV > 2,0 festgelegt. Dies basierte auf dem in Ganzkörperstudien ermittelten Mittelwert des SUV in der Leber von 1,4 + drei Standardabweichungen von 0,2.¹⁰²

Zum Vergleich der SUV Werte der FET- und FDG- Aufnahme kam der nicht-parametrische U-Test von Mann und Whitney zur Anwendung.

Weiterhin wurde eine ROC (Receiver-operating-characteristic) Analyse durchgeführt. Dies ist eine statistische Methode zur Bewertung und Optimierung von Analyse-Strategien. Die ROC Kurve stellt die Abhängigkeit der Effizienz von der Fehlerrate dar. Sie wird unter anderem herangezogen, um bei der visuellen Bildauswertung durch den Radiologen oder Nuklearmediziner den klinischen Entscheidungsprozeß und die Entscheidungssicherheit für eine bestimmte Diagnose zu erfassen.¹⁰⁵

FET- und FDG - PET und CT-Bilder wurden drei unabhängigen, in der Auswertung von CT und PET spezialisierten Gutachtern vorgelegt und von diesen, ohne Kenntnis klinischer Informationen zu den jeweiligen Patienten, ausgewertet.

Zunächst wurden die Computertomographien, dann die FDG- und dann die FET - PET-Studien jeweils randomisiert vorgelegt.

Die Untersucher beurteilten bei jedem Patienten fünf anatomische Regionen:

- Nasopharynx
- Oropharynx
- Hypopharynx / Larynx
- Rechte cervikale Lymphknotenregion
- Linke cervikale Lymphknotenregion

Das Vorliegen eines malignen Befundes wurde jeweils anhand einer Skala in Form einer Wahrscheinlichkeitsangabe bewertet.

- 6 - sicher positiv
- 5 - wahrscheinlich positiv
- 4 - möglich positiv
- 3 - möglich negativ
- 2 - wahrscheinlich negativ
- 1 - sicher negativ

Zur Bestimmung der Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit wurde ein Wert von ≥ 4 als positiver Tumorbefund gewertet.

In der ROC Kurvenanalyse wurden die drei Untersucher als Gruppe bewertet, indem aus den Ergebnissen der einzelnen Untersucher Mittelwerte gebildet wurden. Der Grad der Übereinstimmung der Untersucher wurde durch den Kappa – Koeffizienten (κ) von Fleiss bestimmt. κ -Werte zwischen 0 und 0,20 wurden als geringfügige Korrelation; Werte von 0,21-0,4 als mäßige Korrelation; Werte von 0,41-0,6 als gute Korrelation; Werte von 0,61-0,8 als sehr gute Korrelation und κ -Werte größer als 0,8 als exzellente Korrelation beurteilt. ¹⁰⁶

Für jede Bildmodalität also CT, FDG und FET wurden separate ROC Kurven generiert. Die diagnostische Genauigkeiten wurde mit Hilfe der ROC Evaluationssoftware Rockit 0.9B von Charles E. Metz, Kurt Rossmann Laboratories for Radiologic Image Research, Department of Radiology, University of Chicago durch die Fläche unter der ROC Kurve

(A_z) berechnet.^{107,108} Unterschiede zwischen den ROC Kurvenintegralen wurden mit dem univariaten z-score test auf Signifikanz untersucht. Werte unter 0,05 wurden als signifikanter Unterschied in den ROC Kurvenintegralen gewertet.

4 Ergebnisse

4.1 FDG und FET Anreicherung

18 der 21 Patienten wiesen Plattenepithelkarzinome auf; davon vier darüber hinaus Zweitkarzinome anderer Lokalisation. Abbildung 5 zeigt einen dieser Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle und einem gleichzeitig entdeckten Adenokarzinom des Colon ascendens. Das Plattenepithelkarzinom zeigt für beide PET eine pathologische Traceraufnahme mit FDG (SUV_{max} 14,8) und FET (SUV_{max} 3,5), während das Adenokarzinom nur in der FDG - PET mit einer SUV_{max} von 9,3 pathologisch anreicherte. Die FET - PET zeigt hier keine sichtbare Anreicherung.

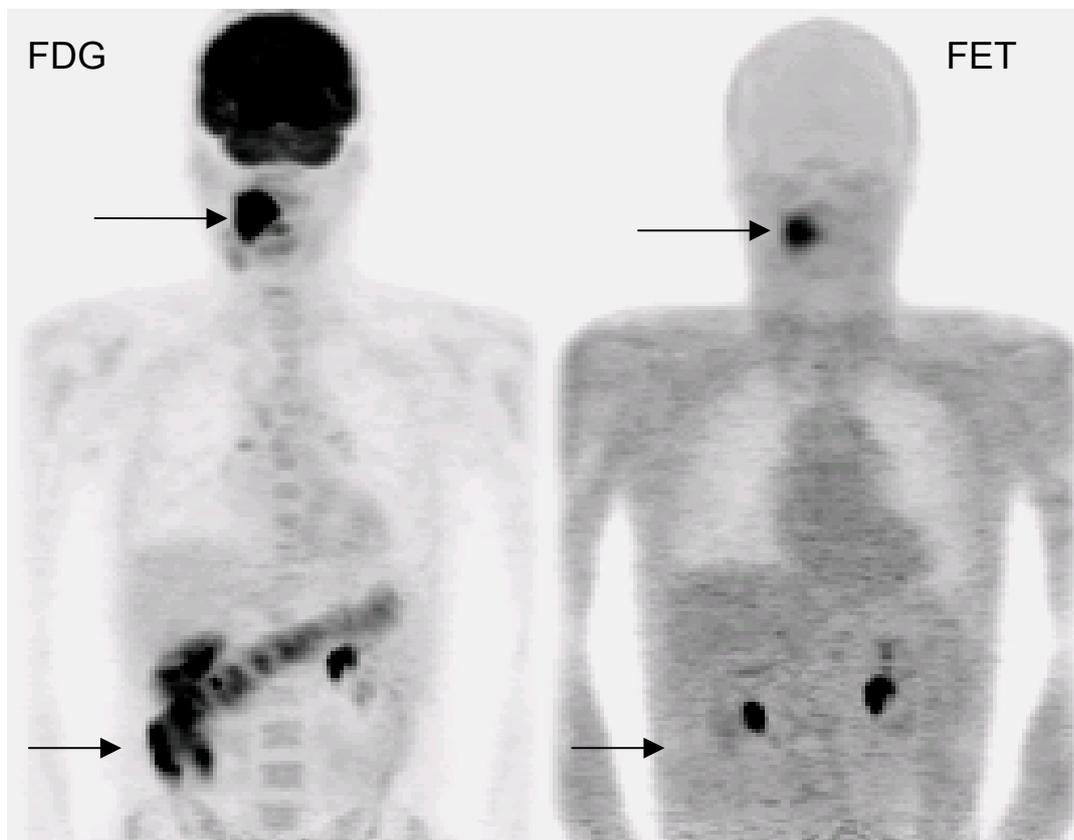


Abbildung 5: FDG - PET und FET - PET Untersuchungen eines 45 Jahre alten Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle und einem gleichzeitig bestehenden Adenokarzinom des Colon ascendens.

Ein weiteres Beispiel eines Zweitkarzinoms zeigt Abbildung 6. Es zeigte sich hier, ebenfalls als Zufallsbefund neben einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle, ein gleichzeitig bestehendes Adenokarzinom der Lunge. Das Plattenepithelkarzinom wiederum zeigt für beide PET eine pathologische Traceraufnahme mit FDG (SUV_{max} 21,5) und FET (SUV_{max} 4,0), während das Adenokarzinom der Lunge nur in der FDG - PET mit einer SUV_{max} von 17,4 pathologisch anreichert. Die FET - PET zeigt, wie im vorherigen Fall keine Anreicherung. Alle Tumoren mit einer gesteigerten FET Aufnahme zeigten ebenfalls eine FDG Anreicherung. Mit FET allein wurde jedoch keine zusätzliche Läsion dargestellt.

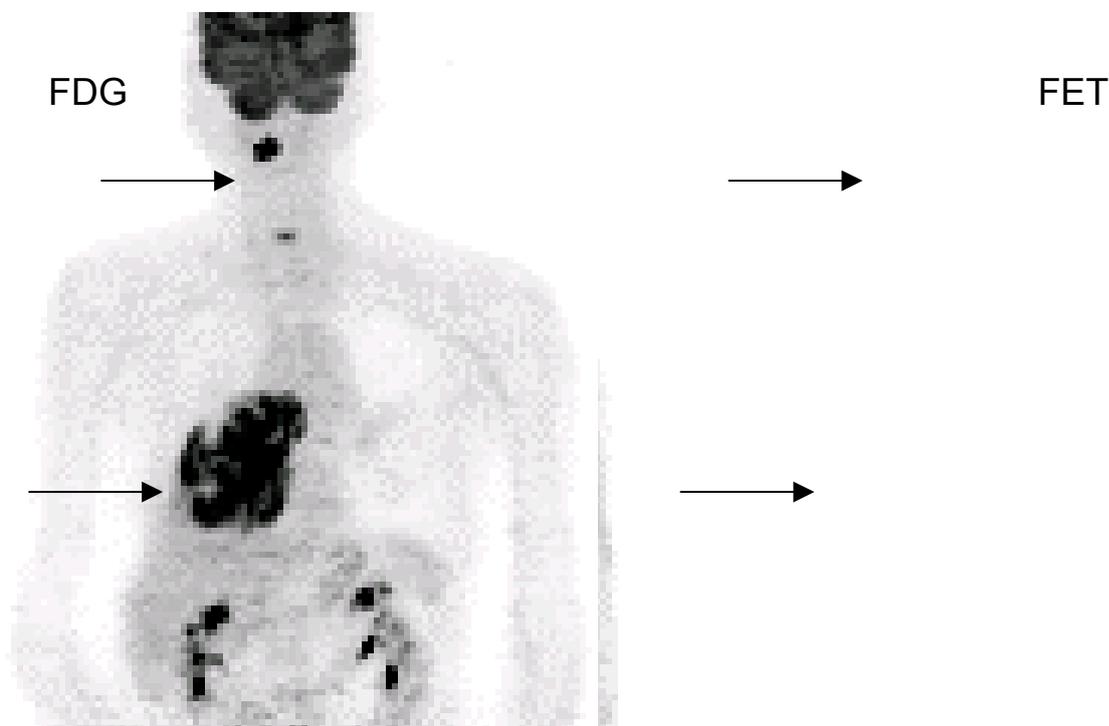


Abbildung 6: FDG - PET und FET - PET Untersuchungen eines 64 Jahre alten Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle und einem gleichzeitig bestehenden Adenokarzinom der rechten Lunge.

Abbildung 7 und 8 zeigen die limitierte Darstellbarkeit cervikaler Lymphknotenmetastasen in der FET - PET. Bei dem 59 Jahre alten Patienten bestanden zwei 3,1cm und 3,3 cm gr. Lymphknotenmetastasen zwischen dem kranialen Ansatz des Musculus sternocleidomastoideus rechts und dem Kieferwinkelbereich. Die im Bild (Pfeil) dargestellte Metastase misst 3,3cm. Sie stellt sich in der FDG - PET mit einer SUV_{max} von 2,9 als schwach pathologisch anreichernd dar, während sie in der FET - PET mit einer SUV_{max} von 1,6 unterhalb des Grenzwertes bleibt (Abbildung 7).

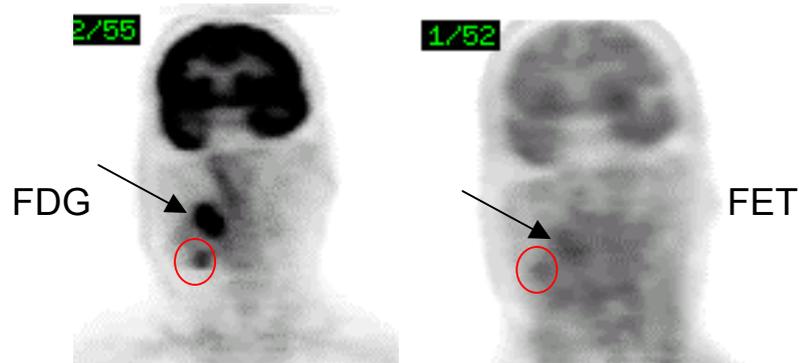


Abbildung 7: Ein 59 Jahre alter Patient (Nr.4) mit einem 3,5cm großen intraoralen Plattenepithelkarzinom (Pfeil) und Lymphknotenmetastasen cervical rechts (Kreis).

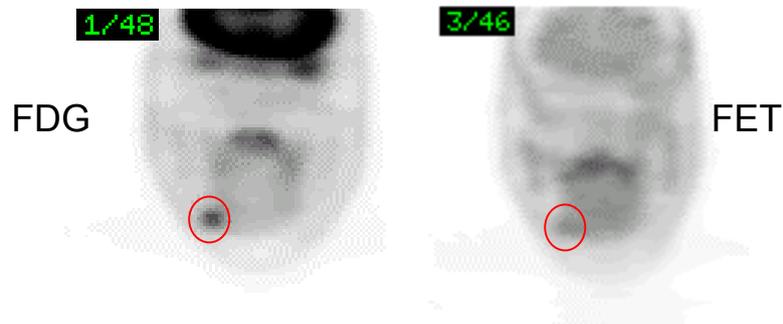


Abbildung 8: Ein 72 Jahre alter Patient (Nr.12) mit einem 3,5 cm großen Plattenepithelkarzinom der Zungenspitze (hier außerhalb der Schnittebene), welches bereits nach rechts cervical metastasiert ist (Kreis).

Abbildung 8 zeigt einen Patienten mit einer 1,7cm großen Lymphknotenmetastase eines Zungenkarzinoms. Während sich die Metastase in der FDG-PET mit einer SUV_{max} von 3,5 darstellt, hebt sie sich in der FET - PET mit einer SUV_{max} von 1,6 kaum noch vom Hintergrund ab.

Drei der 21 untersuchten Patienten zeigten nur entzündliche Veränderungen und keinen Tumor. Einer dieser Patienten ist in Abbildung 9 dargestellt. Der Befund der FDG - PET mit einer SUV_{max} von 4,7 wäre mit einem Tumor vereinbar. Auch die Kontrastmittelanreicherung in der Computertomographie ließ keinen Malignitätsausschluss zu. Die FET - PET zeigt dagegen keine Anreicherung (FET SUV_{max} 1,3). Die histopathologische Untersuchung zeigte chronisch entzündliches Gewebe.

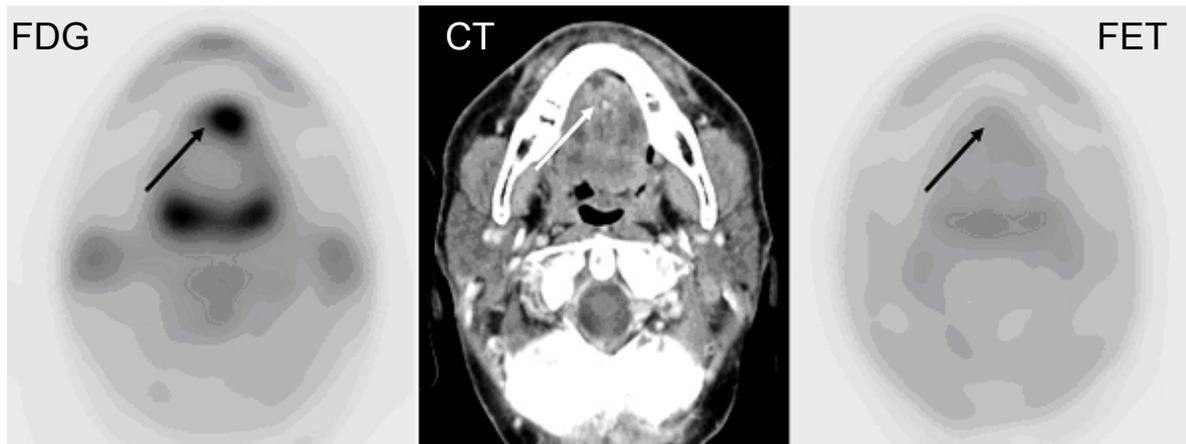


Abbildung 9: Ein 50 Jahre alter Patient mit einer chronischen Entzündung des anterioren Mundbodens (Pfeile).

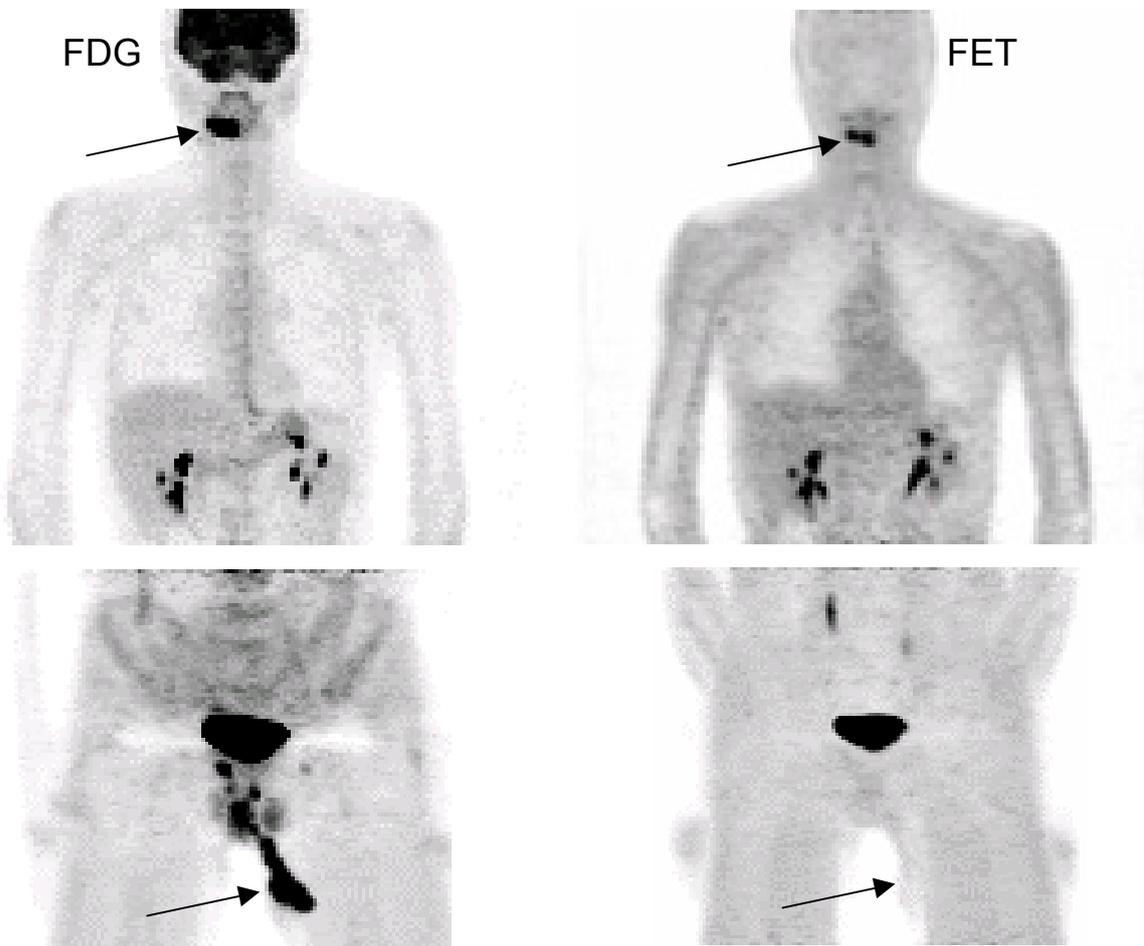


Abbildung 10: FDG - PET und FET - PET Untersuchungen eines 41 Jahre alten Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom der Mundhöhle und einer gleichzeitig bestehenden ausgedehnten Analfistel mit Ausdehnung in den linken Oberschenkel (Pfeile).

Die Darstellung von Entzündungen wird ebenso in Abbildung 10 deutlich. Neben einem Plattenepithelkarzinom des Mundbodens stellt sich nebenbefundlich eine bereits bekannte ausgedehnte Analfistel mit Ausdehnung in den linken Oberschenkel dar. Während FDG mit einer SUV_{max} von 7,7 stark anreichert, zeigt FET in dem Entzündungsgewebe keine Anreicherung (SUV_{max} 1,2).

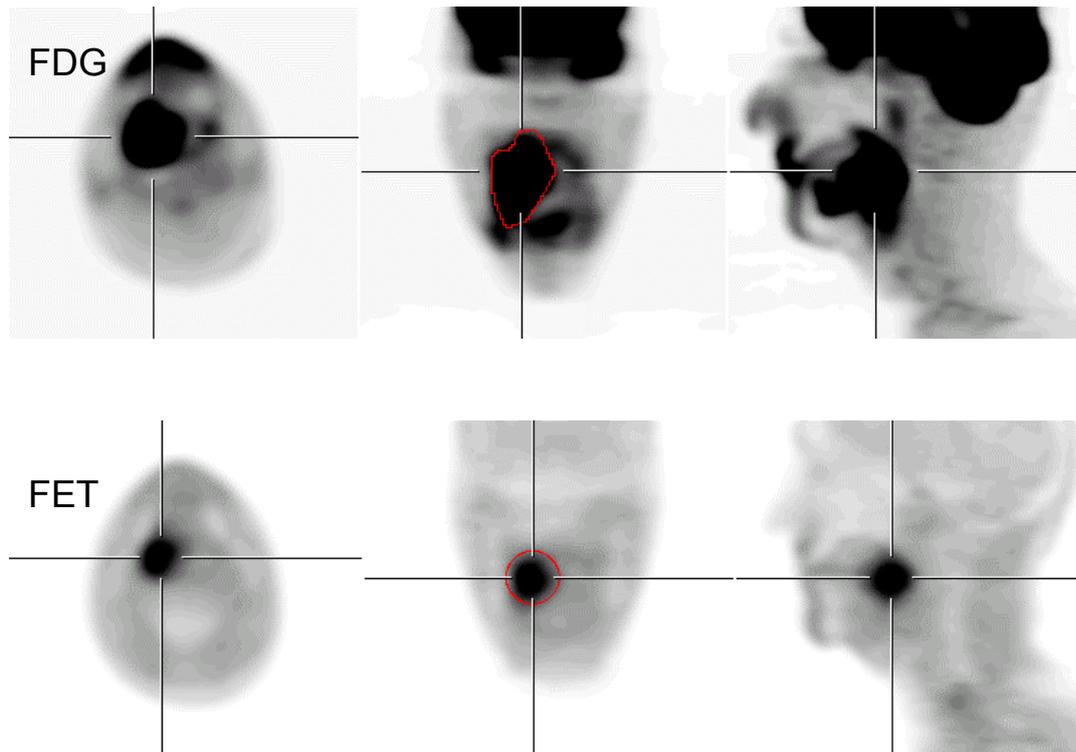


Abbildung 11: Patient aus Abbildung 5. Die Fokussierung auf das Mundhöhlenkarzinom mit einer FDG SUV_{max} von 15,2 und einer FET SUV_{max} von 3,7 zeigt die Darstellung des, den Tumor umgebenden entzündlichen Gewebes.

Abbildung 11 zeigt deutlich die Darstellung des, den Tumor umgebenden entzündlichen Gewebes durch die FDG - PET. Während die FET - PET die Tumorgröße näherungsweise korrekt wiedergibt, die histopathologische Untersuchung zeigt hier eine maximale Tumorgröße von ca. 4 cm, wird der maligne Prozess in der FDG Darstellung deutlich zu groß wiedergegeben.

18 der 20 Plattenepithelkarzinome reicherten sowohl FDG als auch FET an. In den folgenden zwei Fällen wurden bestehende Karzinome jedoch nicht korrekt wiedergegeben.

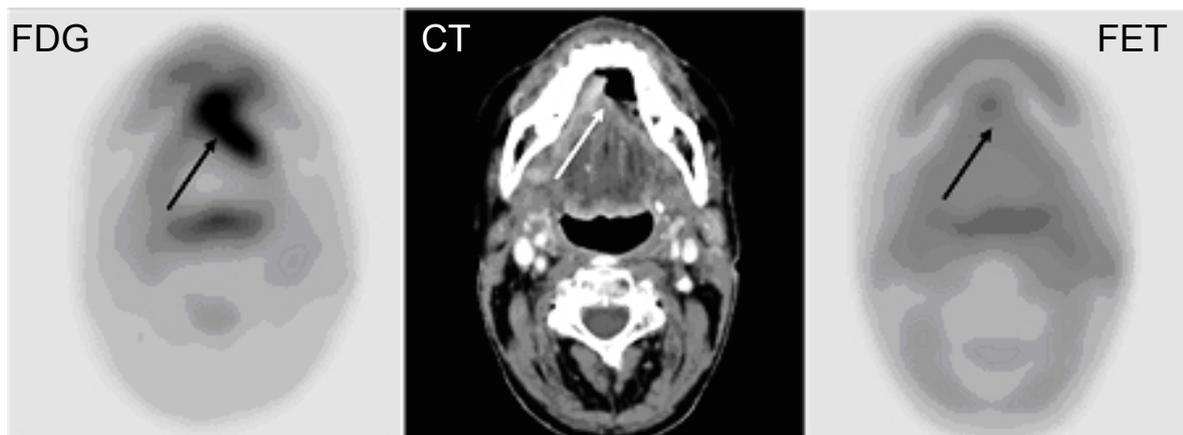


Abbildung 12: 52 jähriger Patient mit einem 7 mm großen Plattenepithelkarzinom innerhalb eines 4,3 cm großen entzündlichen Ulkus (Pfeile).

Abbildung 12 zeigt, ähnlich wie auch Abbildung 11 einen Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom, umgeben von entzündlichem Gewebe. Im Gegensatz zum vorherigen Fall liegt hier jedoch ein relativ kleines Karzinom von 7mm Größe vor, welches innerhalb eines 4,3 cm großen entzündlichen Ulkus (Pfeile) gelegen ist. Die FDG - PET gibt eine etwa 4 cm große Läsion mit erhöhter FDG Aufnahme (SUV_{max} 5,2) wieder. Die CT zeigt ein luftgefülltes Ulkus von ebenfalls ca. 4 cm Größe. Die FET - PET zeigt darüber hinaus keine pathologische Anreicherung (SUV_{max} 1,5). Das Karzinom stellt sich hierin nicht dar.

In einem weiteren Fall wurde ein 8 mm großes, sehr oberflächlich gewachsenes, von der Schichtdicke maximal 1,5 mm starkes Plattenepithelkarzinom der Zunge weder mit der FDG - PET noch mit der FET - PET noch mit der CT diagnostiziert. Abbildung 13 zeigt das klinische Bild und die Positronen-Emissions-Tomographien dieses Tumors.

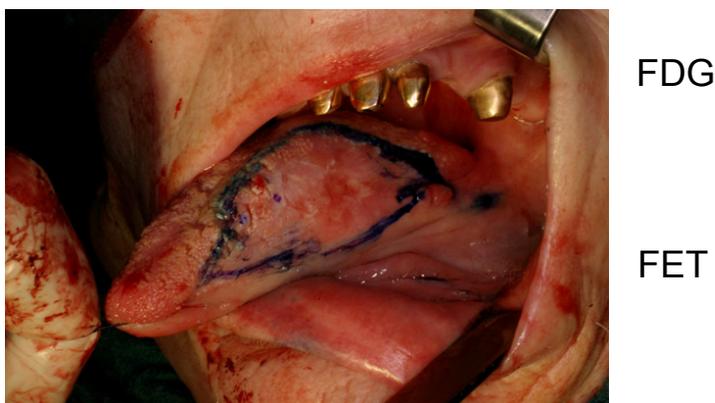


Abbildung 13: 74 jährige Patientin mit einem 8 mm großen Plattenepithelkarzinom geringer Schichtdicke von 1,5 mm; hier mit eingezeichneten Resektionsgrenzen. Beide PET Untersuchungen stellen den Tumor nicht dar.

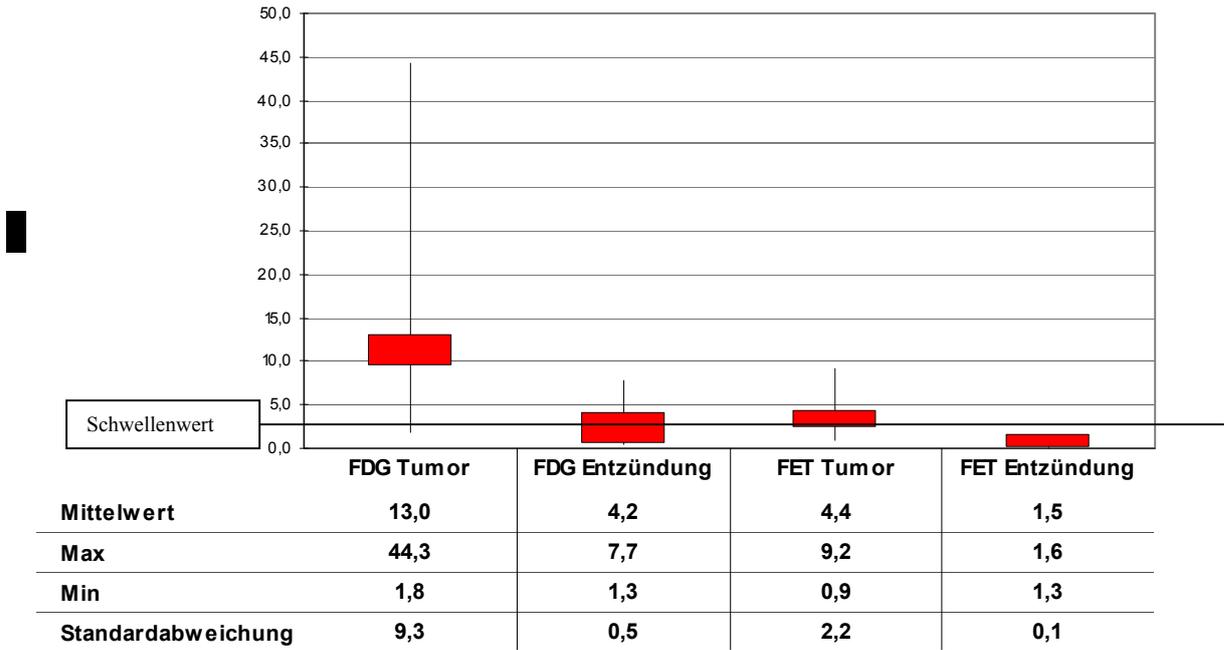


Diagramm 1: Traceranreicherung von FDG und FET in Plattenepithelkarzinomen und in entzündlichem Gewebe.

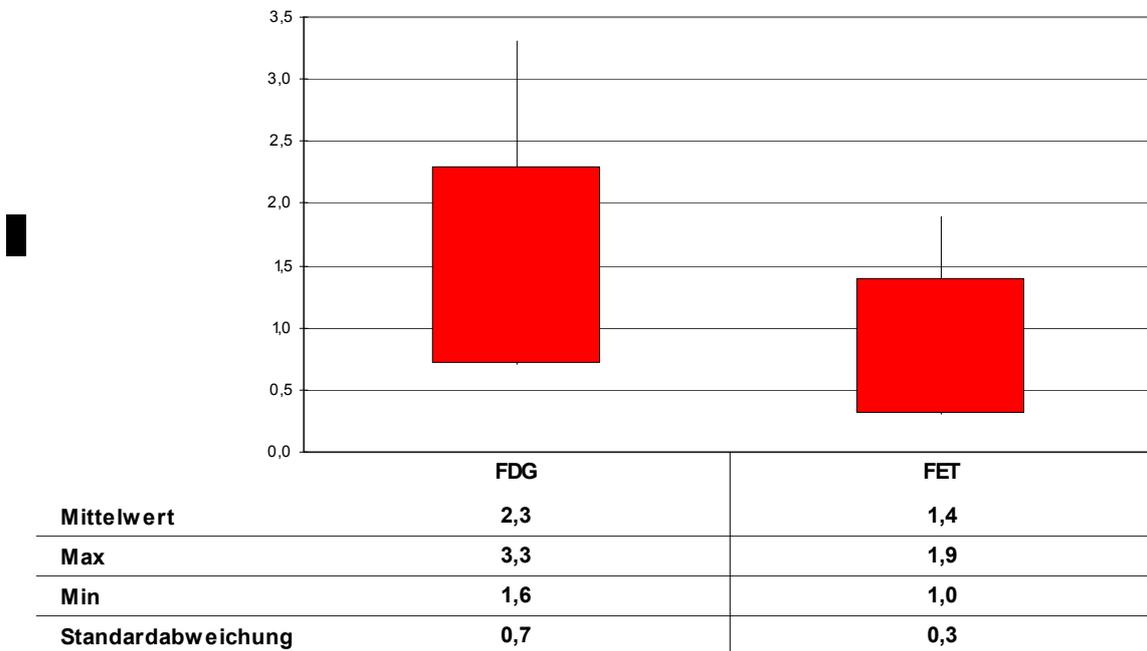


Diagramm 2: Traceranreicherung von FDG und FET in Lymphknotenmetastasen von Plattenepithelkarzinomen.

Alle Tumoren zeigten eine deutlich höhere FDG Anreicherung als FET Anreicherung. Diagramm 1 zeigt für die FDG Anreicherung in Tumoren eine mittlere SUV von $13,0 \pm 9,3$; FET reichert dagegen mit einer deutlich geringeren mittleren SUV von $4,4 \pm 2,2$ an. Entzündliches Gewebe zeigte wiederum eine ausgeprägte Anreicherung von FDG (SUV $4,2 \pm 0,5$) welches sich im Bereich der Anreicherung von FET in Tumoren befindet. FET zeigte hingegen keine pathologische Anreicherung in entzündlichem Gewebe, diese liegt unterhalb des Hintergrundrauschens.

Fünf Patienten zeigten cervikale Lymphknotenmetastasen. Diese hatten eine mittlere Größe von $1,1 \pm 0,6$ cm. Es zeigte sich hierin im Gegensatz zu FDG (SUV $2,3 \pm 0,7$) keine pathologisch gesteigerte FET Aufnahme (SUV $1,4 \pm 0,3$) (Diagramm 2).

Tabelle 2 gibt einen detaillierten Überblick über das Patientenkollektiv.

NR	Geschlecht	Alter	Histologie	Staging	Lokalisation	Größe (cm)	FDG SUV _{max}	FET SUV _{max}
1	M	52	PEC	pT1 N0	Mundhöhle	0,7	5,2	1,5
2	M	64	PEC	pT2 N0	Mundhöhle	2,5	21,5	4,0
3	M	45	PEC	pT2 N2c	Mundhöhle	4,0	14,8	3,5
4	M	59	PEC	pT2 N2b	Mundhöhle	3,5	12,0	4,0
5	M	51	PEC	pT2 N1	Oropharynx	6,1	8,4	2,8
			PEC	pT4b N1	Mundhöhle	1,8	7,5	2,8
6	M	60	PEC	pT3 N0	Gl. parotis	5,4	17,8	7,2
7	M	47	PEC	pT2 N0	Sinus max.	2,5	7,7	4,3
8	M	41	PEC	pT2 N0	Mundhöhle	2,5	10,4	3,7
9	M	79	PEC	pT4a N0	Mundhöhle	2,5	44,3	8,7
10	F	48	PEC	pT1 N0	Mundhöhle	0,8	4,4	2,7
11	M	68	PEC	pT2 N0	Mundhöhle	3,2	14,3	4,3
12	M	72	PEC	pT2 N1	Mundhöhle	3,5	8,0	3,6
13	M	80	Entzündung		Mundhöhle	3,0	3,7	1,6
14	M	63	PEC	pT3 N0	Oropharynx	8,0	21,5	5,0
			PEC	pT2 N0	Hypopharynx	2,7	8,0	3,8
15	F	74	PEC	pT1 N0	Mundhöhle	0,8	1,8	0,9
16	M	49	Entzündung		Oropharynx	1,0	4,0	1,4
17	M	68	PEC	pT4 N0	Mundhöhle	4,5	7,4	3,3
18	M	73	PEC	pT2 N0	Mundhöhle	3,5	11,7	9,2
19	M	74	PEC	pT1 N0	Mundhöhle	1,8	11,6	4,8
20	M	50	Entzündung		Mundhöhle	1,2	4,7	4,8
21	F	73	PEC	pT3 N0	Mundhöhle	8,3	20,7	7,4

Tabelle 2: Daten des Studienkollektivs

4.2 ROC – Analyse

Diagramm 3 zeigt die zusammengeführten Daten aller drei Untersucher. Die errechneten Flächen unter den Kurven (Az) für CT, FET - PET und FDG - PET betragen 0,82, 0,93 und 0,95.

Die Diagnose eines Plattenepithelkarzinomes mittels FET - PET oder FDG - PET war mit $p < 0.05$ signifikant besser möglich als mit der CT.

Für FDG - PET und FET - PET konnte kein signifikanter Unterschied ($p = 0.71$) in den Flächen unter den ROC Kurven nachgewiesen werden.

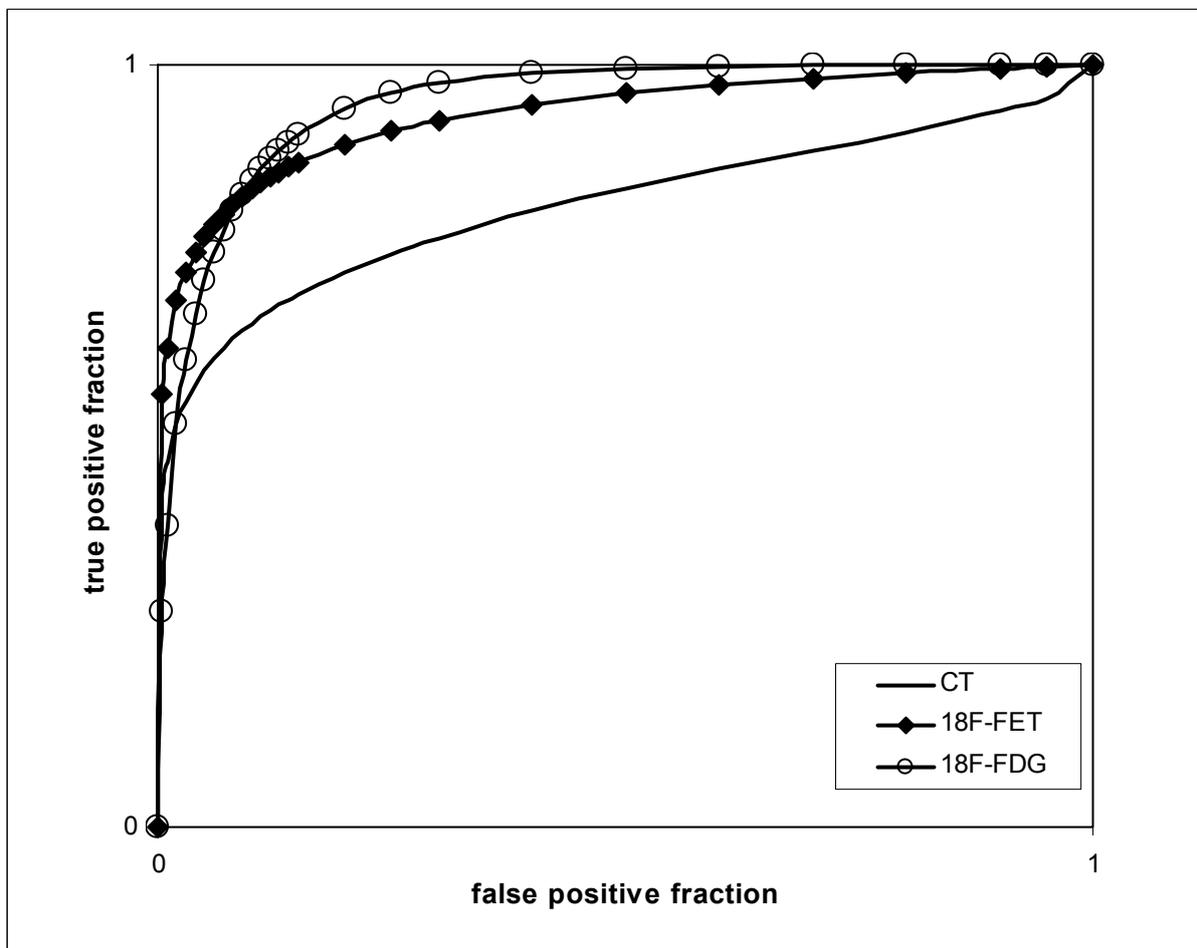


Diagramm 3: Mittelwert ROC Kurven der drei Untersucher

Zur Umsetzung der Daten in binäre Entscheidungen wurden zuvor bei der Beurteilung der Sechs-Punkte Skala Werte von 1-3 als negativer und 4-6 als positiver Tumorbefund gewertet.

Nach Erstellung einer Vierfelder Tafel wurden Sensitivität und Spezifität ermittelt.

Die Sensitivität der FDG - PET betrug hierbei 93%, die Spezifität jedoch nur 79% (Genauigkeit 83%). Die FET - PET zeigte zwar eine geringere Sensitivität von 75%, die Spezifität betrug jedoch 95% (Genauigkeit 90%).

Die CT erreichte eine Sensitivität von 64%, eine Spezifität von 86% und die geringste Genauigkeit von 80%.

5 Diskussion

Die FDG - PET wird heutzutage in der Onkologie als Routine Methode eingesetzt und zeigt exzellente Resultate im Tumorstaging, Differentialdiagnostik und der Therapiekontrolle bei vielen Arten peripherer Tumoren. Da FDG nicht für Tumorzellen spezifisch ist und eine starke Anreicherung in Makrophagen, Fibroblasten und Granulationsgewebe aufweist, wurden als alternative Tracersubstanzen radioaktiv markierte Aminosäuren wie [^{11}C]-MET angewandt und zeigten etwa bei Lymphomen vielversprechende Resultate.⁵⁹

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit von ^{11}C waren ^{18}F markierte Aminosäuren entwickelt worden, bei deren klinischer Evaluierung sich FET als sehr leistungsfähig erwiesen hat, dies besonders bei der Diagnostik von Hirntumoren.^{82,83,109,110}

In einer jüngeren Studie wurde daher FET auf seine Eignung bei der Darstellung verschiedener peripherer Tumoren untersucht.⁹¹

Im Gegensatz zu anderen Tyrosinderivaten zeigte FET jedoch in der Mehrzahl der peripheren Tumoren, wie Lymphomen und Adenokarzinomen keine Anreicherung.^{76,89,90,111} Der einzige periphere Tumor mit starker FET Anreicherung war das Plattenepithelkarzinom. In einer Fortführung der Studie fokussierten wir auf das diagnostische Potential der FET - PET bei Patienten mit primärem Plattenepithelkarzinom des Kopf-Halsbereiches, da gerade bei dieser Patientengruppe die Eigenschaft des FET, zwischen Tumorgewebe und entzündlichem Gewebe unterscheiden zu können, besonders vorteilhaft erschien.^{86,87,91}

Die Spezifität der FET - PET hinsichtlich der Diagnostik eines Plattenepithelkarzinoms betrug 93% und war damit deutlich der FDG - PET und der CT überlegen. Ein Nachteil der Methode bestand in der geringen Sensitivität von 75%, die teilweise durch die geringere Tracerakkumulation erklärt werden kann.

Abbildung 5 und 6 zeigen eindrucksvoll an Patienten mit zwei gleichzeitig vorliegenden unterschiedlichen Tumorentitäten das Phänomen der selektiven Akkumulation von FET in bestimmten Tumorarten.

Da FET nicht in die Proteine eingebaut wird, beruht dieses selektive Anreicherungsverhalten vermutlich auf einer sehr spezifischen Transportcharakteristik des Aminosäuretracers. Die ursprünglich von Christensen propagierte Hypothese in maligne transformierten Zellen würden Aminosäuretransporter hoch reguliert, um die gesteigerte Proteinsynthese dieser

Zellen zur kontinuierlichen Proliferation mit Substrat versorgen zu können, wurde durch spätere Untersuchungen für verschiedene maligne Tumoren bestätigt.¹¹²⁻¹¹⁵

Aufgrund verschiedener Experimente wird ein Transport von FET über das Aminosäuretransportsystem L vermutet.⁹¹

Das Aminosäuretransportsystem L ist ein Na^+ -unabhängiges Transportsystem und ein Hauptversorgungsweg der Zellen für große neutrale-, sowie verzweigte oder aromatische Aminosäuren.¹¹⁶ In vitro Untersuchungen zeigten, dass verschiedene ^{123}J und ^{18}F markierte Aminosäure Tracer über das L – Transportsystem intrazellulär angereichert werden.^{92,117,118} Andere Experimente deuten jedoch darauf hin, dass FET offenbar nicht ausschließlich über den Transporter L transportiert wird.

Heiss untersuchte den FET - Transport an experimentell durch Xenotransplantation auf Mäuse übertragenen humanen SW 707 Kolonkarzinomen. Dabei wurde auch die Stereoselektivität des Transportes untersucht, in dem sowohl D- ^{18}F]FET als auch L- ^{18}F]FET verwendet wurde. Es zeigte sich zunächst, dass nur das L - Enantiomer transportiert wurde, das D – Enantiomer zeigte keine intrazelluläre Aufnahme.

Weiterhin wurde ein Inhibitionsversuch der FET Aufnahme mit dem Aminosäureanalogon 2-amino-bicyclo-[2,2,1]heptan-2-carboxylsäure (BCH), welches als spezifischer Inhibitor des Aminosäuretransportsystems L angesehen wird, durchgeführt. Hierbei zeigte sich nur eine 70% Reduktion der intrazellulären Aufnahme von L- ^{18}F]FET.⁹²

Die Spezifität des Inhibitors BCH für das Transportsystem L ist jedoch nur in einem Na^+ freien Milieu gegeben. Unter physiologischen Bedingungen inhibiert BCH ebenso die Na^+ abhängigen generellen Aminosäure Transportsysteme $\text{B}^{0,+}$ und B^0 .^{119,120}

In Übereinstimmung mit diesen Beobachtungen stehen entsprechende Inhibitionsexperimente an F98 Rattengliomzellen. So zeigte sich, dass etwa 70% des FET Transportes Na^+ abhängig ist und etwa 30% über einen Na^+ unabhängigen Transportweg erfolgt. Beide Transportwege konnten durch BCH gehemmt werden.⁹³ Es wird angenommen, dass der Na^+ unabhängige Transportmechanismus von FET über das System L – und der Na^+ abhängige Weg über das System $\text{B}^{0,+}$ und B^0 erfolgt.⁹³ Diese Annahme wird zusätzlich durch die Beobachtung bestätigt, dass der Transport von FET in F98 Gliomzellen durch Serin gehemmt werden kann, welches ein Substrat des L, $\text{B}^{0,+}$ und B^0 Aminosäuretransporters darstellt.⁹³

Klinische Untersuchungen an verschiedenen Tumorarten weisen ebenso auf einen komplexen Transportmechanismus von FET hin. Wie eingangs beschrieben, akkumulieren Gliome und Plattenepithelkarzinome verstärkt FET, während zahlreiche andere extrakranielle Tumoren wie Lymphome und Adenokarzinome keine gesteigerte FET Aufnahme zeigen.⁹¹

Eine mögliche Erklärung für diesen recht selektiven Transport könnte darauf beruhen, dass FET nur über einen speziellen Subtyp des System L-Aminosäure Transporters aufgenommen wird.

Verschiedene Untersuchungen zeigten, dass das Aminosäuretransportsystems L auf drei verschiedenen Proteine beruht, die als LAT1, LAT2 und LAT3 bezeichnet werden.¹²¹⁻¹²⁴

LAT1 und LAT2 bestehen aus leichten Proteinketten, welche kovalent an eine schwere Glycoproteinkette gebunden sind, die als 4F2hc bezeichnet wird. Beide Untereinheiten werden für die Funktion des Transporters benötigt. Im Gegensatz zu LAT1 und LAT 2 ist für die funktionelle Expression von LAT3 4F2hc nicht erforderlich.

Während 4F2hc-LAT1 im Körper weit verbreitet ist und vermehrt im proliferierenden Gewebe und Tumorzellen exprimiert ist, findet sich 4F2hc-LAT2 vorwiegend in epithelialem Gewebe.¹¹⁶ Diese von Verrey gemachte Beobachtung steht wiederum in Übereinstimmung mit der starken Anreicherung von FET in Plattenepithelkarzinomen, da Karzinome epithelialen Ursprungs sind.

Stimulationsexperimente am Transporter LAT1 zeigen nur einen geringen FET-Einstrom.¹²⁵ Das legt wiederum die Vermutung nahe, daß der FET Transport möglicherweise über den Subtyp LAT2 erfolgt, der in Makrophagen nur gering exprimiert wird.⁹⁴

LAT3 hingegen zeigt nur eine sehr eingeschränkte Verteilung und wird nur in der Leber, im Pankreas und der Skelettmuskulatur gefunden.

Wie oben erwähnt, wird der Na⁺-abhängige Transport von FET wahrscheinlich über die B^{0,+} und B⁰ Aminosäuretransporter vermittelt. Die molekularen Korrelate dieser Transportsysteme gehören zur Familie der SLC6-Transporter, die von ATB⁰⁺ und B⁰AT1 cDNA kodiert werden.^{119,120} Beide Transporter sind in der Lage, Substrate tausendfach zu akkumulieren und könnten so die hohe tumorale Anreicherung erklären.

Shikano et al. untersuchten die Subtypen - Selektivität des Transportsystems L.

An einem *Xenopus laevis* Oozyten Model wurde die Transportcharakteristik des SPECT Tracers (3-125) J-Jodo- α -methyl-L-Tyrosin (¹²⁵J-IMT), einem synthetisch veränderten Tyrosinderivat, gegenüber ¹⁴C markiertem unverändertem Tyrosin (L-¹⁴C(U)-Tyr) untersucht. *Xenopus laevis* Oozyten wurde hLAT1 oder hLAT2 cRNA injiziert, nach 2 tägigen Intervall wurde die Aufnahme von ¹²⁵J-IMT bzw. L-¹⁴C(U)-Tyr nach entsprechender Inkubation in einem Medium gemessen. Es zeigte sich eine etwa 6fache Transportgeschwindigkeit des

¹²⁵J-IMT über die Isoform hLAT1 gegenüber der Isoform hLAT2 während L-¹⁴C(U)-Tyr keine Subtypen –Selektivität aufwies.¹²⁶ Dies zeigt eine hohe Selektivität der verschiedenen Transporter Subtypen für strukturell veränderte Aminosäure Tracer und stützt die Hypothese des selektiven Transportes von FET über eine Subklasse des L Transportsystems. Offenbar weist FET hier auch eine höhere Selektivität für den Transportmechanismus auf, als sein natürliches Pendant L-Tyrosin. Ein ähnliches Phänomen wurde für das radioaktive Tyrosinderivat L-3[¹²³I]Jodo- α -methyl-Tyrosine IMT gefunden, welches ausschließlich über das Transportprotein LAT1 transportiert wird.¹²⁶

Die SUV-Werte für FET waren zwar signifikant geringer als die von FDG, aber ähnlich denen von TYR - PET (Median SUV 4,22), die über eine Sensitivität und Spezifität von 100% in der Diagnostik von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich verfügen soll.^{127,128} In einer früheren Veröffentlichung über dieselbe Patientengruppe mit Plattenepithelkarzinomen wurde über eine TYR Akkumulation in mehreren histologisch gesunden Lymphknoten berichtet.¹²⁹ Zweifel an der hohen Spezifität von TYR - PET bei Plattenepithelkarzinomen scheinen daher gerechtfertigt zu sein; eine Aufnahme in begleitendem entzündlichen Gewebe muß vermutet werden. Darüber hinaus zeigen TYR und MET eine starke Akkumulation in den Speicheldrüsen. Die Diagnostik von Mundbodenkarzinomen ist dadurch deutlich erschwert.^{127,130} Gründe für die hohe Aufnahme von TYR und MET in Speicheldrüsen können in der Inkorporation dieser Tracer in Proteine liegen, die in den Speicheldrüsen synthetisiert werden.

Im Gegensatz dazu wird FET nicht in Proteine inkorporiert und es wird folglich keine Anreicherung in Speicheldrüsen beobachtet.

FDG zeigte in dieser Studie eine verstärkte Aufnahme in Entzündungsgewebe mit SUV Werten zwischen 3.7 und 4.7, welches der Größenordnung der Anreicherung von FET in Tumoren entspricht. Die Beobachtung einer geringen FET Aufnahme in Entzündungsgewebe (SUV FET 1.3-1.6) wird in den Abbildungen neun und zehn deutlich und steht in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von Rau und Kaim.

Kaim hatte autoradiographische Studien an experimentell erzeugten Muskelabszessen bei Mäusen durchgeführt. Es zeigte sich eine deutliche Aufnahme von FDG in granulozytäre Infiltrate. Die FET Aufnahme in aktivierte Entzündungszellen war nicht erhöht.⁸⁶

Rau zeigte an experimentell erzeugten akuten und chronischen Lymphadenitiden poplitealer Lymphknoten bei Mäusen eine deutliche Anreicherung von FDG und MET, jedoch keine

Anreicherung von FET. Hingegen zeigten durch ein T-Zell Lymphom infiltrierte Lymphknoten gleichförmige Anreicherungen von FDG, MET und FET, wobei die Anreicherung von FDG und MET in Tumoren unterhalb derer in Entzündungen lag. Wie oben bereits erwähnt, wird der Grund der geringen Anreicherung von FET in Entzündungsgewebe darin gesehen, dass das, bisher hypothetische Transportprotein für FET, LAT2 in Entzündungsgewebe nicht exprimiert wird.⁹⁴

Die Sensitivität und Spezifität der Darstellbarkeit kleiner Tumoren der Mundhöhle mittels CT und MRT wurde in früheren Untersuchungen als eher gering beschrieben.¹³¹ In vergleichenden Studien war die FDG – PET in diesem Punkt der CT und der MRT überlegen.^{38,39,132,133} Andere Studien zeigten wiederum etwa gleiche Sensitivität und Spezifität für FDG - PET und CT.¹³⁴⁻¹³⁶ Die niedrigere Spezifität der CT speziell in der Mundhöhle kann zum Teil durch die starke Artefaktbildung durch metallene Zahnrestorationen erklärt werden. MRT und PET werden hierdurch nicht beeinflusst und zeigten eine etwa gleiche Sensitivität und Spezifität in entsprechenden Studien.¹³⁶ Die Erkennungsrate besonders der kleinen Tumore mit der FET - PET ist gering, da die Standard Uptake Value Werte der FET – PET gegenüber denen der FDG - PET deutlich niedriger sind. Bei größeren Plattenepithelkarzinome zeigt die FET – PET, wie in den vorherigen Untersuchungen eine hinreichend korrekte Größendarstellung der Tumoren.⁹¹ Eine Erklärung der limitierten Darstellbarkeit kleiner Tumoren und von Tumoren mit geringer Schichtstärke des Tumorparchyms kann möglicherweise zusätzlich im Partial Volumeneffekt gesehen werden.¹³⁷ Der sog. Partial Volumeneffekt bezieht sich auf zwei verschiedene Phänomene der drei dimensional Bilderzeugung, die die Darstellung der tatsächlichen Traceranreicherung verfälschen.

Durch das begrenzte räumliche Auflösungsvermögen des Detektorsystems entsteht eine Bildunschärfe. Neben dem Detektorsystem limitiert die räumliche Auflösung der Positronen Emissionstomographien zusätzlich der mathematische Bildrekonstruktions Prozess. Die daraus resultierende dreidimensionale Unschärfe erzeugt Nebeneffekte in benachbarten Bildregionen. Aufgrund der begrenzten räumlichen Auflösung des Systems erscheint etwa ein kleines Objekt größer und trüber. Bei der PET wird die Radiotracerverteilung in Form eines Voxel Rasters detektiert. Die Konturen der Voxel stimmen jedoch mit der tatsächlichen Radiotracerverteilung nicht exact überein. Die meisten Voxel beinhalten daher auch Signale unterschiedlicher Gewebe. Dieses Phänomen wird auch „tissue fraction“ Effekt genannt.

Die Signalstärke eines jeden Voxels entspricht den Mittelwerten der Signale darunter liegender Gewebe, die das jeweilige Voxel beinhaltet.¹³⁷

Auch wenn die Auflösung des Bilddetektors nicht limitiert wäre, würde sich durch diese Mechanismen der Bildentstehung eine Unschärfe durch einen Partial Volumeneffekt ergeben. Der Partial Volumen Effekt ist daher nicht nur ein Problem der PET, die verglichen mit anderen Bildgebungsverfahren eine geringe räumliche Auflösung besitzt, sondern ist ebenso von Interesse bei hoch auflösenden Verfahren, wie CT oder MRT.¹³⁷

Ein weiterer Aspekt hinsichtlich der höheren Sensitivität der FDG - PET für Plattenepithelkarzinome kann die Traceraufnahme der Begleitentzündung sein. Dies wird in Abbildung Nr.12 deutlich. Bei diesem Patienten wurde ein 0,7 cm großes Plattenepithelkarzinom in einem 4,3 cm großen entzündlichen Ulkus nachgewiesen. Die FDG – PET wurde aufgrund der starken Tracerakkumulation in der Begleitentzündung als tumorpositiv gewertet, wohingegen die Bilder der FET - PET als negativ ausgewertet wurden.

Wegen der geringen SUV Werte und geringen Sensitivität stellt sich FET nicht als idealer Tracer in der Diagnostik von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich dar. Die hohe Spezifität der FET-PET ermöglicht jedoch aussagekräftige additive Untersuchung in der Diagnostik von Plattenepithelkarzinomen. Die Anwendung in der Überwachung von Radio-Chemotherapien könnte vielversprechend sein, da hier therapiebedingte entzündliche Nebenreaktionen neben dem noch vorhandenen, ggf. therapieresistenten Tumorgewebe nicht zur Darstellung kommen.

Wenn in vorbehandelten Patienten mittels Probebiopsie nicht zwischen Plattenepithelkarzinom und reaktiven Veränderungen unterschieden werden kann, kann die FET- PET hilfreich sein, eine Therapieentscheidung zu treffen. Auch wenn die Probebiopsie bei jeglichem klinischen Verdacht notwendig ist, können auch wiederholt negative Biopsien einen unterschwelligem Tumor nicht ausschließen. Biopsieschäden an bestrahltem Gewebe kann Infektionen, ein zusätzliches Ödem und Wundheilungsstörungen zur Folge haben, so daß eine verlässliche, nicht-invasive Diagnosemethode hilfreich sein kann.¹³⁸

Die Sensitivität der FET PET bei Plattenepithelkarzinomen kann möglicherweise durch eine Modifikation des Akquisitionsprotokolls verbessert werden. Die in verschiedenen Studien beobachtete stabile Anreicherung des Tracers ab 15 Minuten nach Injektion wird durch neuere Studien in Frage gestellt. So beobachtete Pöpperl, dass bei hochmalignen Gliomen nach einem Aktivitätsmaximum der Tracer im Bereich des Tumors ausgewaschen wird und der Tumor/Hirnquotient bis 60 min nach Injektion stark abfällt.¹³⁹

Eine dynamische PET- Akquisition während der ersten Stunde nach Injektion könnte somit die Aussagekraft der FET PET bei Plattenepithelkarzinomen verbessern.

6 Zusammenfassung

O-(2-[¹⁸F]Fluorethyl)-L-Tyrosin (FET) ist ein vielversprechender, in der Routinediagnostik einsetzbarer Tracer, für den eine effiziente Synthesemethode etabliert ist, die es erlaubt, den Tracer FET in Form des Satellitenkonzeptes zu verwenden. Obwohl FET kein Substrat der Proteinbiosynthese darstellt, zeigt es eine deutliche Anreicherung in einigen Tumorentitäten, welches auf eine gesteigerte Expression des Na⁺ unabhängigen Aminosäure Transportsystems L in diesen Tumoren zurückgeführt wird.

Der Tracer ist in vivo stabil und zeigt zur klinischen Bildgebung eine günstige Kinetik.

Die FET - PET erlaubt bei Plattenepithelkarzinomen eine bessere Differenzierung zwischen Tumor und Entzündung. Wegen der geringen SUV Werte und der geringen Sensitivität stellt sich FET jedoch nicht als idealer Tracer in der Diagnostik von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals-Bereich dar. Die Sensitivität der FET PET bei Plattenepithelkarzinomen kann möglicherweise durch eine Modifikation des Akquisitionsprotokolls verbessert werden. Die hohe Spezifität der FET - PET ermöglicht aussagekräftige additive Untersuchung in der Diagnostik dieser Tumoren. Die Anwendung in der Überwachung von Radio-Chemotherapien könnte vielversprechend sein, da hier therapiebedingte entzündliche Nebenreaktionen neben dem noch vorhandenen, ggf. therapieresistenten Tumorgewebe nicht zur Darstellung kommen.

7 Literatur

1. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1996. *CA Cancer J Clin* 1996;46:5-27.
2. Becker N. Cancer mortality and prevention in the European Union. *Eur J Surg Oncol* 1998;24:370-374.
3. Bier H. [Epidemiology of cancer. Changes in incidence of malignant tumors in the head and neck area]. *Hno* 1994;42:390-392.
4. Popella C, Bodeker R, Glanz H, Kohl S. [Multiple carcinomas in the upper aerodigestive tract. 1. Oral cavity and oropharynx]. *Laryngorhinootologie* 1999;78:671-678.
5. Steiner W. [Early detection of cancer in the upper aerodigestive tract. Part I]. *Hno* 1993;41:360-367.
6. Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993;328:184-194.
7. Spitz MR. Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Oncol* 1994;21:281-288.
8. Baredes S, Leeman DJ, Chen TS, Mohit-Tabatabai MA. Significance of tumor thickness in soft palate carcinoma. *Laryngoscope* 1993;103:389-393.
9. Kotwall C, Sako K, Razack MS, Rao U, Bakamjian V, Shedd DP. Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck. *Am J Surg* 1987;154:439-442.
10. Regelin G, Brouwer J, de Bree Ret al. Detection of unknown primary tumours and distant metastases in patients with cervical metastases: value of FDG-PET versus conventional modalities. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:1024-1030.
11. Batsakis JG. The pathology of head and neck tumors: the occult primary and metastases to the head and neck, Part 10. *Head Neck Surg* 1981;3:409-423.
12. Braams JW, Pruim J, Kole AC et al. Detection of unknown primary head and neck tumors by positron emission tomography. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997;26:112-115.
13. Schipper JH, Schrader M, Arweiler D, Muller S, Sciuk J. [Positron emission tomography for primary tumor detection in lymph node metastases with unknown primary tumor]. *Hno* 1996;44:254-257.
14. Fischman AJ, Alpert NM. FDG-PET in oncology: there's more to it than looking at pictures. *J Nucl Med* 1993;34:6-11.
15. Hughes JM. 18F-fluorodeoxyglucose PET scans in lung cancer. *Thorax* 1996;51 Suppl 2:S16-22.
16. Wahl RL. Targeting glucose transporters for tumor imaging: "sweet" idea, "sour" result. *J Nucl Med* 1996;37:1038-1041.
17. Moon DH, Maddahi J, Silverman DH, Glaspy JA, Phelps ME, Hoh CK. Accuracy of whole-body fluorine-18-FDG PET for the detection of recurrent or metastatic breast carcinoma. *J Nucl Med* 1998;39:431-435.
18. Avril N, Bense S, Ziegler S et al. Breast imaging with fluorine-18-FDG PET: quantitative image analysis. *J Nucl Med* 1997;38:1186-1191.
19. Avril N, Dose J, Janicke F et al. Metabolic characterization of breast tumors with positron emission tomography using F-18 fluorodeoxyglucose. *J Clin Oncol* 1996;14:1848-1857.

20. Avril N, Dose J, Janicke Fet al. Assessment of axillary lymph node involvement in breast cancer patients with positron emission tomography using radiolabeled 2-(fluorine-18)-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1204-1209.
21. Avril N, Dose J, Ziegler S, Janicke F, Schwaiger M. [Diagnosis of breast carcinoma and locoregional lymph nodes with positron emission tomography]. *Radiologe* 1997;37:741-748.
22. Kotzerke J, Guhlmann A, Moog F, Frickhofen N, Reske SN. Role of attenuation correction for fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the primary staging of malignant lymphoma. *Eur J Nucl Med* 1999;26:31-38.
23. Romer W, Hanauske AR, Ziegler Set al. Positron emission tomography in non-Hodgkin's lymphoma: assessment of chemotherapy with fluorodeoxyglucose. *Blood* 1998;91:4464-4471.
24. Leskinen-Kallio S, Nagren K, Lehtikoinen P, Ruotsalainen U, Teras M, Joensuu H. Carbon-11-methionine and PET is an effective method to image head and neck cancer. *J Nucl Med* 1992;33:691-695.
25. Weber WA, Neerve J, Sklarek Jet al. Imaging of lung cancer with fluorine-18 fluorodeoxyglucose: comparison of a dual-head gamma camera in coincidence mode with a full-ring positron emission tomography system. *Eur J Nucl Med* 1999;26:388-395.
26. Prauer HW, Weber WA, Romer W, Treumann T, Ziegler SI, Schwaiger M. Controlled prospective study of positron emission tomography using the glucose analogue [18f]fluorodeoxyglucose in the evaluation of pulmonary nodules. *Br J Surg* 1998;85:1506-1511.
27. Fukunaga T, Okazumi S, Koide Y, Isono K, Imazeki K. Evaluation of esophageal cancers using fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET. *J Nucl Med* 1998;39:1002-1007.
28. Okazumi S, Isono K, Enomoto Ket al. Evaluation of liver tumors using fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET: characterization of tumor and assessment of effect of treatment. *J Nucl Med* 1992;33:333-339.
29. Kern KA, Brunetti A, Norton JAet al. Metabolic imaging of human extremity musculoskeletal tumors by PET. *J Nucl Med* 1988;29:181-186.
30. Kaschten B, Stevenaert A, Sadzot Bet al. Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and/or carbon-11-methionine. *J Nucl Med* 1998;39:778-785.
31. Coleman RE, Tesar RD. A Perspective on Clinical PET Imaging. *Clin Positron Imaging* 1999;2:297-299.
32. Delbeke D. Oncological applications of FDG PET imaging. *J Nucl Med* 1999;40:1706-1715.
33. Delbeke D. Oncological applications of FDG PET imaging: brain tumors, colorectal cancer, lymphoma and melanoma. *J Nucl Med* 1999;40:591-603.
34. Kunkel M, Forster GJ, Reichert TEet al. Detection of recurrent oral squamous cell carcinoma by [18F]-2-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography: implications for prognosis and patient management. *Cancer* 2003;98:2257-2265.
35. McGuirt WF, Greven K, Williams D, 3rdet al. PET scanning in head and neck oncology: a review. *Head Neck* 1998;20:208-215.
36. Brun E, Kjellen E, Tennvall Jet al. FDG PET studies during treatment: prediction of therapy outcome in head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2002;24:127-135.

37. Teknos TN, Rosenthal EL, Lee D, Taylor R, Marn CS. Positron emission tomography in the evaluation of stage III and IV head and neck cancer. *Head Neck* 2001;23:1056-1060.
38. Rege S, Maass A, Chaiken Let al. Use of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in patients with extracranial head and neck cancers. *Cancer* 1994;73:3047-3058.
39. Bailet JW, Abemayor E, Jabour BA, Hawkins RA, Ho C, Ward PH. Positron emission tomography: a new, precise imaging modality for detection of primary head and neck tumors and assessment of cervical adenopathy. *Laryngoscope* 1992;102:281-288.
40. Mukherji SK, Drane WE, Mancuso AA, Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer S. Occult primary tumors of the head and neck: detection with 2-[F-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose SPECT. *Radiology* 1996;199:761-766.
41. Steinkamp HJ, Maurer J, Heim T, Knobber D, Felix R. [Magnetic resonance tomography and computerized tomography in tumor staging of mouth and oropharyngeal cancer]. *Hno* 1993;41:519-525.
42. Glazer HS, Niemeyer JH, Balfe DM et al. Neck neoplasms: MR imaging. Part I. Initial evaluation. *Radiology* 1986;160:343-348.
43. Dillon WP, Harnsberger HR. The impact of radiologic imaging on staging of cancer of the head and neck. *Semin Oncol* 1991;18:64-79.
44. van den Brekel MW, Castelijns JA, Snow GB. The role of modern imaging studies in staging and therapy of head and neck neoplasms. *Semin Oncol* 1994;21:340-348.
45. Laubenbacher C, Saumweber D, Wagner-Manslau Cet al. Comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET, MRI and endoscopy for staging head and neck squamous-cell carcinomas. *J Nucl Med* 1995;36:1747-1757.
46. Stumpe KD, Dazzi H, Schaffner A, von Schulthess GK. Infection imaging using whole-body FDG-PET. *Eur J Nucl Med* 2000;27:822-832.
47. Quetz JU, Rohr S, Hoffmann P, Wustrow J, Mertens J. [B-image sonography in lymph node staging of the head and neck area. A comparison with palpation, computerized and magnetic resonance tomography]. *Hno* 1991;39:61-63.
48. Eichhorn T, Schroeder HG, Glanz H, Schwerk WB. [Histologically controlled comparison of palpation and sonography in the diagnosis of cervical lymph node metastases]. *Laryngol Rhinol Otol (Stuttg)* 1987;66:266-274.
49. Feinmesser R, Freeman JL, Feinmesser M, Noyek A, Mullen JB. Role of modern imaging in decision-making for elective neck dissection. *Head Neck* 1992;14:173-176.
50. Som PM. Detection of metastasis in cervical lymph nodes: CT and MR criteria and differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 1992;158:961-969.
51. Gritzmann N. [Imaging procedures in diagnosis of laryngeal cancer with special reference to high resolution ultrasound]. *Wien Klin Wochenschr* 1992;104:234-242.
52. Benchaou M, Lehmann W, Slosman DO et al. The role of FDG-PET in the preoperative assessment of N-staging in head and neck cancer. *Acta Otolaryngol* 1996;116:332-335.
53. Jabour BA, Choi Y, Hoh CK et al. Extracranial head and neck: PET imaging with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose and MR imaging correlation. *Radiology* 1993;186:27-35.

54. Reske SN, Kotzerke J. FDG-PET for clinical use. Results of the 3rd German Interdisciplinary Consensus Conference, "Onko-PET III", 21 July and 19 September 2000. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1707-1723.
55. Kresnik E, Mikosch P, Gallowitsch HJ et al. Evaluation of head and neck cancer with 18F-FDG PET: a comparison with conventional methods. *Eur J Nucl Med* 2001;28:816-821.
56. Sigg MB, Steinert H, Gratz K, Hugenin P, Stoeckli S, Eyrich GK. Staging of head and neck tumors: [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography compared with physical examination and conventional imaging modalities. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1022-1029.
57. Greven KM, Keyes JW, Jr., Williams DW, 3rd, McGuirt WF, Joyce WT, 3rd. Occult primary tumors of the head and neck: lack of benefit from positron emission tomography imaging with 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Cancer* 1999;86:114-118.
58. Del Sole A, Falini A, Ravasi L et al. Anatomical and biochemical investigation of primary brain tumours. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1851-1872.
59. Jager PL, Vaalburg W, Pruim J, de Vries EG, Langen KJ, Piers DA. Radiolabeled amino acids: basic aspects and clinical applications in oncology. *J Nucl Med* 2001;42:432-445.
60. Lindholm P, Leskinen S, Nagren K et al. Carbon-11-methionine PET imaging of malignant melanoma. *J Nucl Med* 1995;36:1806-1810.
61. Lindholm P, Leskinen S, Lapela M. Carbon-11-methionine uptake in squamous cell head and neck cancer. *J Nucl Med* 1998;39:1393-1397.
62. Lindholm P, Leskinen-Kallio S, Grenman R et al. Evaluation of response to radiotherapy in head and neck cancer by positron emission tomography and [11C]methionine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:787-794.
63. Lindholm P, Leskinen-Kallio S, Minn H et al. Comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose and carbon-11-methionine in head and neck cancer. *J Nucl Med* 1993;34:1711-1716.
64. Nuutinen J, Leskinen S, Lindholm P et al. Use of carbon-11 methionine positron emission tomography to assess malignancy grade and predict survival in patients with lymphomas. *Eur J Nucl Med* 1998;25:729-735.
65. Lapela M, Leskinen-Kallio S, Varpula M et al. Metabolic imaging of ovarian tumors with carbon-11-methionine: a PET study. *J Nucl Med* 1995;36:2196-2200.
66. Yasukawa T, Yoshikawa K, Aoyagi H et al. Usefulness of PET with 11C-methionine for the detection of hilar and mediastinal lymph node metastasis in lung cancer. *J Nucl Med* 2000;41:283-290.
67. Sutinen E, Jyrkkio S, Varpula M et al. Nodal staging of lymphoma with whole-body PET: comparison of. *J Nucl Med* 2000;41:1980-1988.
68. Nettelbladt OS, Sundin AE, Valind SO et al. Combined fluorine-18-FDG and carbon-11-methionine PET for diagnosis of tumors in lung and mediastinum. *J Nucl Med* 1998;39:640-647.
69. Leskinen-Kallio S, Ruotsalainen U, Nagren K, Teras M, Joensuu H. Uptake of carbon-11-methionine and fluorodeoxyglucose in non-Hodgkin's lymphoma: a PET study. *J Nucl Med* 1991;32:1211-1218.
70. Inoue T, Kim EE, Wong F et al. Comparison of fluorine-18-fluorodeoxyglucose and carbon-11-methionine PET in detection of malignant tumors. *J Nucl Med* 1996;37:1472-1476.
71. Langen KJ, Pauleit D, Coenen HH. 3-[(123)I]iodo-alpha-methyl-L-tyrosine: uptake mechanisms and clinical applications. *Nucl Med Biol* 2002;29:625-631.

72. Lemaire C, Guillaume M, Christiaens L, Palmer AJ, Cantineau R. A new route for the synthesis of [¹⁸F]fluoroaromatic substituted amino acids: no carrier added L-p-[¹⁸F]fluorophenylalanine. *Int J Rad Appl Instrum [A]* 1987;38:1033-1038.
73. Bodsch W, Coenen HH, Stocklin G, Takahashi K, Hossmann KA. Biochemical and autoradiographic study of cerebral protein synthesis with [¹⁸F]- and [¹⁴C]fluorophenylalanine. *J Neurochem* 1988;50:979-983.
74. Coenen HH, Kling P, Stocklin G. Cerebral metabolism of L-[²-¹⁸F]fluorotyrosine, a new PET tracer of protein synthesis. *J Nucl Med* 1989;30:1367-1372.
75. Shoup TM, Olson J, Hoffman JMet al. Synthesis and evaluation of [¹⁸F]1-amino-3-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid to image brain tumors. *J Nucl Med* 1999;40:331-338.
76. Inoue T, Koyama K, Oriuchi Net al. Detection of malignant tumors: whole-body PET with fluorine 18 alpha-methyl tyrosine versus FDG--preliminary study. *Radiology* 2001;220:54-62.
77. Coenen H. Biochemistry and evaluation of fluoroamino acids. . In: Mazoyer B, Heiss, WD, Comar, D, ed. *PET Studies on amino acid metabolism and protein synthesis*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1993:109-129.
78. Laverman P, Boerman OC, Corstens FH, Oyen WJ. Fluorinated amino acids for tumour imaging with positron emission tomography. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:681-690.
79. Dittmar C. Zur nukleophilen, trägerfreien ¹⁸F-Markierung aromatischer Aminosäurederivate. Köln: Universität zu Köln, 1996.
80. Wester HJ, Herz M, Weber Wet al. Synthesis and radiopharmacology of O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine for tumor imaging. *J Nucl Med* 1999;40:205-212.
81. Hamacher K, Coenen HH. Efficient routine production of the ¹⁸F-labelled amino acid O-2-¹⁸F fluoroethyl-L-tyrosine. *Appl Radiat Isot* 2002;57:853-856.
82. Weber WA, Wester HJ, Grosu ALet al. O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine and L-[methyl-¹¹C]methionine uptake in brain tumours: initial results of a comparative study. *Eur J Nucl Med* 2000;27:542-549.
83. Pauleit D, Floeth F, Hamacher Ket al. O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET combined with MRI improves the diagnostic assessment of cerebral gliomas. *Brain* 2005;128:678-687.
84. Floeth FW, Pauleit D, Wittsack HJet al. Multimodal metabolic imaging of cerebral gliomas: positron emission tomography with [¹⁸F]fluoroethyl-L-tyrosine and magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosurg* 2005;102:318-327.
85. Weckesser M, Langen KJ, Rickert CHet al. O-(2-[¹⁸F]fluorethyl)-L-tyrosine PET in the clinical evaluation of primary brain tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:422-429.
86. Kaim AH, Weber B, Kurrer MOet al. (¹⁸F)-FDG and (¹⁸F)-FET uptake in experimental soft tissue infection. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:648-654.
87. Rau FC, Weber WA, Wester HJet al. O-(2-[(¹⁸F)Fluoroethyl)- L-tyrosine (FET): a tracer for differentiation of tumour from inflammation in murine lymph nodes. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:1039-1046.
88. Kole AC, Nieweg OE, Pruijm Jet al. Standardized uptake value and quantification of metabolism for breast cancer imaging with FDG and L-[¹-¹¹C]tyrosine PET. *J Nucl Med* 1997;38:692-696.

89. Hustinx R, Lemaire C, Jerusalem Get al. Whole-body tumor imaging using PET and 2-18F-fluoro-L-tyrosine: preliminary evaluation and comparison with 18F-FDG. *J Nucl Med* 2003;44:533-539.
90. Jager PL, Franssen EJ, Kool Wet al. Feasibility of tumor imaging using L-3-[iodine-123]-iodo-alpha-methyl-tyrosine in extracranial tumors. *J Nucl Med* 1998;39:1736-1743.
91. Pauleit D, Stoffels G, Schaden Wet al. PET with O-(2-18F-Fluoroethyl)-L-Tyrosine in peripheral tumors: first clinical results. *J Nucl Med* 2005;46:411-416.
92. Heiss P, Mayer S, Herz M, Wester HJ, Schwaiger M, Senekowitsch-Schmidtke R. Investigation of transport mechanism and uptake kinetics of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine in vitro and in vivo. *J Nucl Med* 1999;40:1367-1373.
93. Langen KJ, Jarosch M, Muhlensiepen Het al. Comparison of fluorotyrosines and methionine uptake in F98 rat gliomas. *Nucl Med Biol* 2003;30:501-508.
94. Rau FC, Philippi H, Rubio-Aliaga let al. Identification of subtypes of amino acid transporters in human tumor and inflammotry cells by RT-PCR. *J Nucl Med* 2002;43:24.
95. Wienhard K, Wagner, R., Heiss, W.D. *PET, Grundlagen der Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1989.
96. Sokoloff L, Reivich M, Kennedy Cet al. The [14C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* 1977;28:897-916.
97. Gallagher BM, Fowler JS, Gutterson NI, MacGregor RR, Wan CN, Wolf AP. Metabolic trapping as a principle of oradiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of [18F] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Nucl Med* 1978;19:1154-1161.
98. Ido T, Wan, C.N., Fowler, J.S., Wolf, A.P. Fluorination with F2-2. A convenient synthesis of 2-FDG. *J Org Chem* 1977;42:2341-2342.
99. Gallagher BM, Ansari A, Atkins Het al. Radiopharmaceuticals XXVII. 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-d-glucose as a radiopharmaceutical for measuring regional myocardial glucose metabolism in vivo: tissue distribution and imaging studies in animals. *J Nucl Med* 1977;18:990-996.
100. Hamacher K, Coenen HH, Stocklin G. Efficient stereospecific synthesis of no-carrier-added 2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose using aminopolyether supported nucleophilic substitution. *J Nucl Med* 1986;27:235-238.
101. ICRP. ICoRP. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals.: Pergamon Press, Oxford, 1991.
102. Pauleit D, Floeth F, Herzog Het al. Whole-body distribution and dosimetry of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:519-524.
103. Ishiwata K, Kubota K, Murakami Met al. Re-evaluation of amino acid PET studies: can the protein synthesis rates in brain and tumor tissues be measured in vivo? *J Nucl Med* 1993;34:1936-1943.
104. Pietrzyk U, Herholz K, Heiss WD. Three-dimensional alignment of functional and morphological tomograms. *J Comput Assist Tomogr* 1990;14:51-59.
105. Hanley J, McNeil, BJ. The meaning and use of the area under the Receiver Operating Characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982;143:29-36.
106. Fleiss JL. Measuring nominal scale agreement among many raters. *Psychological Bulletin* 1971;76:378-382.

107. Metz CE. Some practical issues of experimental design and data analysis in radiological ROC studies. . *Invest Radiol* 1989;24:234-245.
108. Metz CE HB, Shen J-H. Maximum-likelihood estimation of receiver operating characteristic (ROC) curves from continuously-distributed data. *Statistics in Medicine* 1998.
109. Pauleit D, Langen KJ, Floeth Fet al. Can the apparent diffusion coefficient be used as a noninvasive parameter to distinguish tumor tissue from peritumoral tissue in cerebral gliomas? *J Magn Reson Imaging* 2004;20:758-764.
110. Messing-Junger AM, Floeth FW, Pauleit Det al. Multimodal target point assessment for stereotactic biopsy in children with diffuse bithalamic astrocytomas. *Childs Nerv Syst* 2002;18:445-449.
111. Kole AC, Pruijm J, Nieweg OEet al. PET with L-[1-carbon-11]-tyrosine to visualize tumors and measure protein synthesis rates. *J Nucl Med* 1997;38:191-195.
112. Christensen H. Role of amino acid transport and counter-transport in nutrition and metabolism. *Physiol Rev.* 1990;70:43-77.
113. Yanagida O, Kanai, Y., Chairoungdua, A. et. al. . Human L-type amino acid transporter 1 (LAT1): characterization of function and expression in tumor cell lines. *Biochim Biophys Acta.* 2001;1514:291-302.
114. Shennan DB, Thomson, J., Barber, M.C., Travers, M.T. Functional and molecular characteristics of system L in human breast cancer cells. *Biochim Biophys Acta.* 2003;1611:81-90.
115. Ohkame H, Masuda, H., Ishii, Y., Kanai, Y. Expression of L-type amino acid transporter 1 (LAT1) and 4F2 heavy chain (4F2hc) in liver tumor lesions of rat models. *J Surg Oncol* 2001;78:265-271.
116. Verrey F. System L: heteromeric exchangers of large, neutral amino acids involved in directional transport. *Pflugers Arch* 2003;445:529-533.
117. Lahoutte T, Caveliers, V., Dierickx, L. et. al. . In vitro characterization of the influx of 3-[¹²⁵I]iodo-L-alpha-methyltyrosine and 2-[¹²⁵I]iodo-L-tyrosine into U266 human myeloma cells: evidende for system T transport. *Nucl Med Biol* 2001;28:129-134.
118. Langen KJ, Muhlensiepen H, Holschbach M, Hautzel H, Jansen P, Coenen HH. Transport mechanisms of 3-[¹²³I]iodo-alpha-methyl-L-tyrosine in a human glioma cell line: comparison with [3H]methyl-L-methionine. *J Nucl Med* 2000;41:1250-1255.
119. Sloan J.L. MS. Cloning and functional expression of a human Na(+) and Cl(-)-dependent neutral and cationic amino acid transporter B(0+). *J Biol Chem* 1999;274:23740-23745.
120. Broer A KK, Kowalczuk S, Rasko JE, Cavanaugh J, Broer S. . Molecular cloning of mouse amino acid transport system B0, a neutral amino acid transporter related to Hartnup disorder. *J Biol Chem* 2004;279:24467-24476.
121. Kanai Y, Segawa H, Miyamoto K, Uchino H, Takeda E, Endou H. Expression cloning and characterization of a transporter for large neutral amino acids activated by the heavy chain of 4F2 antigen (CD98). *J Biol Chem* 1998;273:23629-23632.
122. Pineda M, Fernandez E, Torrents Det al. Identification of a membrane protein, LAT-2, that Co-expresses with 4F2 heavy chain, an L-type amino acid transport activity with broad specificity for small and large zwitterionic amino acids. *J Biol Chem* 1999;274:19738-19744.

123. Babu E, Kanai Y, Chairoungdua A et al. Identification of a novel system L amino acid transporter structurally distinct from heterodimeric amino acid transporters. *J Biol Chem* 2003;278:43838-43845.
124. Mastroberardino L, Spindler B, Pfeiffer R et al. Amino-acid transport by heterodimers of 4F2hc/CD98 and members of a permease family. *Nature* 1998;395:288-291.
125. Lahoutte T, Cavelliers V, Camargo S Met al. SPECT and PET amino acid tracer influx via system L (h4F2hc-hLAT1) and its transstimulation. *J Nucl Med* 2004;45:1591-1596.
126. Shikano N, Kanai Y, Kawai K et al. Isoform selectivity of 3-125I-iodo-alpha-methyl-L-tyrosine membrane transport in human L-type amino acid transporters. *J Nucl Med* 2003;44:244-246.
127. de Boer JR, van der Laan BF, Pruim J et al. Carbon-11 tyrosine PET for visualization and protein synthesis rate assessment of laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:1182-1187.
128. De Boer JR, Pruim J, Burlage F et al. Therapy evaluation of laryngeal carcinomas by tyrosine-pet. *Head Neck* 2003;25:634-644.
129. Braams JW, Pruim J, Nikkels PG, Roodenburg JL, Vaalburg W, Vermey A. Nodal spread of squamous cell carcinoma of the oral cavity detected with PET-tyrosine, MRI and CT. *J Nucl Med* 1996;37:897-901.
130. Buus S, Grau C, Munk OL, Bender D, Jensen K, Keiding S. 11C-methionine PET, a novel method for measuring regional salivary gland function after radiotherapy of head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2004;73:289-296.
131. Lenz M, Greess H, Baum U, Dobritz M, Kersting-Sommerhoff B. Oropharynx, oral cavity, floor of the mouth: CT and MRI. *Eur J Radiol* 2000;33:203-215.
132. Wong WL, Chevretton EB, McGurk M et al. A prospective study of PET-FDG imaging for the assessment of head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1997;22:209-214.
133. Wong WL, Hussain K, Chevretton E et al. Validation and clinical application of computer-combined computed tomography and positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose head and neck images. *Am J Surg* 1996;172:628-632.
134. Popperl G, Lang S, Dagdelen O et al. [Correlation of FDG-PET and MRI/CT with histopathology in primary diagnosis, lymph node staging and diagnosis of recurrency of head and neck cancer]. *Rofo* 2002;174:714-720.
135. Paulus P, Sambon A, Vivegnis D et al. 18FDG-PET for the assessment of primary head and neck tumors: clinical, computed tomography, and histopathological correlation in 38 patients. *Laryngoscope* 1998;108:1578-1583.
136. Dammann F, Horger M, Mueller-Berg M et al. Rational diagnosis of squamous cell carcinoma of the head and neck region: comparative evaluation of CT, MRI, and 18FDG PET. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:1326-1331.
137. Soret M, Bacharach SL, Buvat I. Partial-volume effect in PET tumor imaging. *J Nucl Med* 2007;48:932-945.
138. Brouwer J, de Bree R, Comans EF, Castelijns JA, Hoekstra OS, Leemans CR. Positron emission tomography using [18F]fluorodeoxyglucose (FDG-PET) in the clinically negative neck: is it likely to be superior? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004;261:479-483.

-
139. Popperl G KF, Herms J et al. Analysis of 18F-FET PET for grading of recurrent gliomas: is evaluation of uptake kinetics superior to standard methods ? . *J Nucl Med* 2006;47:393-403.

Lebenslauf

Name: André Christian Zimmermann

Anschrift: Am Röttgen 138
41468 Neuss

Geburtsdatum / -ort: 27.10.1970 / Düsseldorf

Staatsangehörigkeit: deutsch

Schule: 1977 - 1981 Grundschule in Neuss
1981 - 1990 Gymnasium Norf in Neuss

Zivildienst: 1990 - 1991 Abteilung für Stoffwechsel und Ernährung
der Universität Düsseldorf

Studium: 1991 - 1998 Humanmedizin an der Ludwig - Maximilians -
Universität München
09.1993 Ärztliche Vorprüfung
03.1995 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04.1997 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
04.1998 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

1998 - 2002 Zahnmedizin an der Heinrich - Heine -
Universität Düsseldorf
05.2002 Zahnärztliche Prüfung

Promotion: 10.2000 Promotion zum Doktor der Medizin

Berufliche Tätigkeit: 2002 - 2007 Assistenzarzt an der Klinik für Kiefer- und
Plastische Gesichtschirurgie
Heinrich - Heine - Universität Düsseldorf

12.2006 Facharzt für Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
01.2007 Fachzahnarzt für Oralchirurgie

seit 12.2007 Oberarzt an der Klinik für Kiefer- und
Plastische Gesichtschirurgie
Heinrich - Heine - Universität Düsseldorf