

¹Debreceni Egyetem OEC, Urológiai Klinika, Debrecen
(igazgató: Tóth Csaba dr.)

²PET Centrum, Debrecen (igazgató: Trón Lajos dr.)

A [¹¹C]-metionin pozitron emissziós tomográfia alkalmazása korai prosztatatarák diagnosztikájában

Tóth György dr.¹, Lengyel Zsolt dr.², Balkay László dr.²,
Morshed Ali Salah dr.¹, Trón Lajos dr.², Tóth Csaba dr.¹

ÖSSZEFOGLALÁS: A szerzők a [¹¹C]-metionin pozitronemissziós tomográfia szerepét vizsgálták korai prosztatatarák kimutatásában. A vizsgálatba 20 beteget vontak be, akikben a szérumban emelkedett prosztataspecifikus antigénje alapján felmerült prosztatatarák gyanúja, de a biopszia nem igazolt malignitást. A betegek átlagéletkora 65 (52–75) év, a szérumban átlagos PSA-értéke 9,36 ng/ml (3,49–28,6 ng/ml) volt. [¹¹C]-metionin pozitronemissziós tomográfiát végeztek a tumorra gyanús prosztatáról. A prosztatán belül a jelzett metionindúsulás pontos helyét mágneses rezonanciavizsgálat segítségével határozták meg, majd ismételt direkt mintavétel történt a jelzett területéből. A pozitronemissziós tomográfia 15 betegben mutatott tumorra gyanús elváltozást, amelyek biopsziája 7 esetben (46,7%) igazolta a daganatot. A találati arány 35% (20/7) volt a vizsgált betegekben, míg 46,7% (15/7) a pozitronemissziós tomográfiával pozitívnak talált csoportban. A pozitronemissziós tomográfiával negatívnak talált betegekben (n=5) a random mintavétel nem mutatta daganat jelenlétét. Vizsgálatuk alapján megállapítják, hogy a [¹¹C]-metionin pozitronemissziós tomográfia, hasznos módszer a mintavétel találati arányának növelésére olyan betegekben, akikben az emelkedett prosztataspecifikus antigén ellenére a hagyományos mintavétellel nem sikerül kimutatni a daganatot.

METHIONIN POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IN THE EARLY DIAGNOSIS OF PROSTATIC CANCER

SUMMARY: Detection of primary prostate cancer with positron emission tomography (PET) using ¹¹C-labeled methionine (MET) in patients with elevated prostate specific antigen (PSA) level and repeatedly negative biopsies. 20 consecutive patients with elevated serum PSA level and negative repeated biopsies were included in the study. Their age ranged from 52 to 75 (average 65). PSA levels measured have ranged from 3.49 ng/ml to 28.6 ng/ml (average 9.36 ng/ml). Dynamic PET-images were obtained from the prostate region using ¹¹C-labeled MET. Suspicious accumulations (SA) of the tracer were anatomically localized using MR-images and were used as guidance during the next biopsy. PET was positive in 15 (75%) patients, in 7 of whom (46.7%) the next repeated biopsy verified carcinoma. The overall detection rate was 35% (7/20) and 46.7% (7/15) in the whole group and in the PET-positive group, respectively. 5/5 patients with negative MET PET had negative biopsies. MET-PET of the prostate with short dynamic scanning and with multicore biopsies is a useful method to ensure high detection rate of prostate cancer in patients with elevated PSA and repeated negative biopsies.

KEY WORDS: PET, ¹¹C-methionine, prostate cancer, biopsy

A prosztatatarák diagnosztikájában a PSA, a rectalis digitális vizsgálat (RDV), valamint a transrectalis ultrahangvizsgálat játssza a fő szerepet. Az egyes vizsgálatok által felvetett gyanút minden esetben szövettani vizsgálatnak kell megerősítenie.

A biopsziák találati arányának növelésére számos módszert dolgoztak ki, amelyek célja az álnegatív esetek elkerülése, valamint a kivizsgálás okozta megterhelés csökkentése. Az utóbbi években megfigyelhető fejlődés egyik iránya a képalkotó eljárások érzékenységének javítása, illetve új, eddig nem használt technikák bevezetése.

Ezek közé tartozik a pozitronemissziós tomográfia is, amely egy relatíve új vizsgálóeljárás. A vizsgálat során a beteg szervezetébe pozitron bomló anyagokkal jelzett molekulákat juttatunk be intravénásan. A radiofarmakon az egyensúlyi eloszlást követően a szervezetben zajló biokémiai folyamatokról ad információt. Az eloszlás térbeli képe jellegzetes, az adott szervben zajló folyamatra jellemző, amelynek változásából következtethetünk fízológias, vagy patológias folyamatokra.

Vizsgálatainkban [¹¹C]-metioninnal végzett pozitronemissziós tomográfia (MET-PET) szerepét vizsgáltuk korai prosztatatarák kimutatásában. 20 beteg bevonására került sor. A betegekben emelkedett prosztataspecifikus antigén (PSA) szint, prosztatatarák gyanúja miatt legalább egy alkalommal transrectalis vékonytű-biopszia történt, negatív hisztológiai eredménnyel. A betegekben a MET-PET-vizsgálattal tumorra gyanús területeket kerestünk. A vizsgálatok által jelzett úgynevezett meleg göcök térbeli analizését a MET-PET-képek MR-képekkel történő fúziója segítségével végeztük el. Az ilyen módon lokalizált területeket többszörös mintavételnek vettük alá. A megismételt biopsziák találati aránya az eljárással javítható volt. Az eljárás a betegek egy speciális csoportjában alkalmas a találati arány növelésére és ezzel a kivizsgálással kapcsolatos morbiditás csökkentésére.

Betegek és módszer

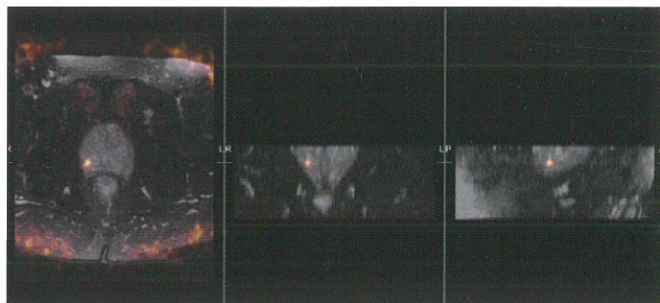
2001 decembere és 2003 áprilisa között 20 beteget vontunk be a vizsgálatba. A betegekben a szérumban PSA-szint alapján felmerült prosztata-daganat lehetősége, amely miatt legalább egy alkalommal transrectalis vékonytű-biopszián estek át. Hagyományos képalkotó eljárások a prosztatán belül, valamint a távoli áttétek tekintetében nem mutattak eltérést.

A betegek átlagos életkora 65 év (52–75 év), az átlagos szérumban PSA 9,36 ng/ml (3,49–28,6 ng/ml) volt. Minden betegben kismérendő MR-vizsgálat és dinamikus MET-PET-vizsgálat történt.

Az MR-vizsgálatok Siemens Magnetom 1 T készülékkel történtek. A betegeket háton fekvő helyzetben felületi- és testtekercsek használatával vizsgáltuk.

A ¹¹C-jelzett metionin szintézise Sarkadi és mtsai. módszere szerint történt (1). A dinamikus leképezés indításával egyidőben 0,25 mCi/testtömeg kg metionin (MET) intravénás injekciója történt izotóniás sóoldatban a kubitális vénába helyezett kanülön keresztül.

A dinamikus módú adatgyűjtés 10, egyenként 5 perc hosszúságú, időszeltekből („frame”-ből) állt. Az alkalmazott PET-kamera típusa GE 4096 plus volt, amelynek látótér axiális irányban 97 mm. Ezen távolságon belül 15 primer axiális szeletet lehet rekonstruálni a tracer eloszlásáról. A látótér alapsíkja a tapintható lig. arcuatum pubisra volt állítva a kamera beépített lézeres pozícionáló berendezése segítségével. A beteget megkértük, hogy ne mozogjon a leképezés ideje alatt. Minden beteg esetén, az emissziós leképezést megelőzően, 10 perces transzmissziós adatgyűjtés is történt.



1. ábra: MET-PET-MRI-képfúzió, amely a prosztata jobb lebenyében, közepén, a periférián mutat gyanús léziót

tént ^{68}Ge vonalforrás segítségével a szöveti gyengítésre vett későbbi korrekció érdekében. Valamennyi gyűjtött időszelétről (frame) rekonstruált PET-képet vizuálisan elemeztünk a környező prosztataszövet halmozásától megkülönböztethető, gyanús MET-halmozás felismerése céljából. Abban az esetben tekintettünk egy halmozást „gyanúsnak”, amennyiben az első időszelétről kezdődően valamennyi további időszeleten is felismerhető volt. Ezek a halmozások lehetnek forró pontok, vagy akár nagyobb kiterjedésű területek egyaránt, amely utóbbiak több cm^3 prosztataszövetet is magukban foglaltak.

A dinamikus leképezés lehetővé tette ezen területek elkülönítését a prosztata többi részétől a prosztata egészének radiofarmakon-halmozás változását időben követve, amely halmozás jelentős mértékű volt a leképezés elején, majd 5–20 perccel később, az esetek túlnyomó részében, igen alacsony szintre csökkent. Húsz perccel az injektálást követően a nyerhető képek egyre inkább zajossá váltak a ^{11}C bomlásából adódóan.

Azt az időszeletet, illetve a hozzá tartozó képeket használtuk fel az MR-rel való fúzióra, amelyben a gyanús lézió a legnagyobb kontraszttal volt azonosítható. A képfúziót (PET az MR-hez) a Register (Montreal Neurological Institute) szoftver segítségével végeztük, legalább 12 belső landmark (a MET-PET- és az MRI-képeken egyaránt azonosítható pont) kijelölésével és csak merev test traszformációk használatával (2).

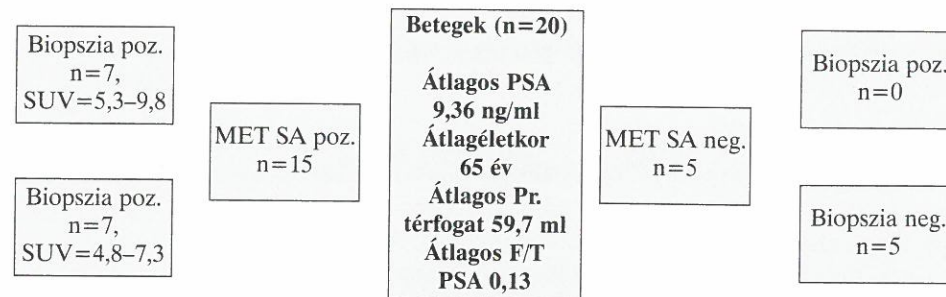
A csontos struktúrák azonosítása a bennük elhelyezkedő csontvelő magas MET-halmozása alapján történt. A regisztráció hibája 0,5 cm-en belül volt a közös képtér fogat valamennyi pontjában (1. ábra).

A szöveti gyengítésre korrigált PET-képeket használtuk fel standard felvételi hányados (SUV) értékek meghatározására pixelről-pixelre.

A használt képlet: $\text{SUV} = \text{egységnyi tömegű szövet aktivitása/injektált aktivitás/testtömeg}$.

A biopszia irányítása érdekében a Hodge által bevezetett szextáns-rendszert használtuk a gyanús halmozás anatómiai helyének azonosítására (3).

A biopsziás mintavételekhez, Brüel&Kjær gyártmányú ultrahangkészüléket és 7,5 MHz rectalis ultrahangvizsgáló-fejet használtunk. Első lépésként meghatároztuk a prosztata térfogatát ($\text{Térfogat} = \pi/6 \times \text{transzverzális átmérő} \times \text{AP átmérő} \times \text{longitudinális átmérő}$), majd az MR-MET-PET-képek előzetes tanulmányozása után a gyanúsnak jelzett területekből többszörös mintavétel történt (4). A mintavételekhez 18G biopsziás tűket és Biopty Gun mintavételi eszközt használtunk. Átlagosan 8 mintát vettünk a MET-PET által jelzett területekből. A betegek előkészítést a beavatkozások előtt nem kaptak. A mintavételek standard körülmények között, oldal-



2. ábra: A betegek adatai és a biopsziák eredményei (Pr. = prosztata, MET SA = gyanús metionin akkumuláció, Biopszia = biopszia eredménye, poz = pozitív, vagy daganatot igazolt, neg = negatív, vagy benignus elváltozás, n= betegek száma)

fekvő helyzetben történtek. Egy nappal a beavatkozások előtt a betegeknek antibiotikum profilaxisként fluorokinolon antibiotikum szedését rendeltük el.

Azokban a betegekben, akikben a PET-vizsgálatok nem mutattak eltérést, szisztémás random biopszia történt, átlagosan szintén 8 mintavétellel.

A biopsziás minták szövettani vizsgálata a hagyományos hematoxin-eozin festés mellett kiegészítő immunhisztokémiai módszerekkel történt.

Eredmények

A vizsgált 20 betegből a MET-PET-vizsgálat 15 betegben jelzett pozitivitást. A 15 gyanúsnak jelzett betegben a mintavétel 7 esetben igazolta daganat jelenlétét (46,7%). A rákos elváltozást nem mutató 8 eset között 2 betegben benignus prosztatahiperplázia, 6 esetben a hiperplázia mellett krónikus prostatitis igazolódott. A MET-PET negatív betegekben elvégzett random biopszia mind az 5 esetben benignus hiperpláziát és krónikus gyulladást mutatott.

Azokban a betegekben, ahol a MET-PET gyanús gócot írt le, a kismencedei MR-vizsgálat két betegben vetette fel tumoros elváltozás lehetőségét. A betegek között pozitív hisztológia és negatív MET-PET-vizsgálattal rendelkező nem fordult elő.

A pozitív biopszia aránya 35% (20/7) volt az összes beteget figyelembe véve, és 46,7% (15/7) a MET-PET-pozitív betegcsoportban (2. ábra).

Megbeszélés

A PSA rutinszerű alkalmazásával a prosztata biopsziák száma folyamatosan emelkedett az utóbbi években. A szűrőprogramoknak köszönhetően a daganatok egyre nagyobb aránya igazolódott korai stádiumban jellemzően alacsonyabb PSA-értékek mellett. A mintavétel találati arányának növelésére több módszert dolgoztak ki. Egyrészt a PSA szenzitivitásának növelése (PSA denzitás, PSA-velocity, a szabad/kötött PSA-arány meghatározása, a korszpecifikus PSA-értékek alkalmazása) másrészt új kiterjesztett biopsziás technikák alkalmazása is hozzájárult a fals negatív esetek arányának, valamint a felesleges biopsziák számának csökkenéséhez (5).

A prosztaták megjelenése az ultrahangvizsgálat során nem jellegzetes. Rendszerint úgynevezett random mintavétel szükséges a prosztata egyes régióinak feltérké-

pezéséhez. Az újabban alkalmazott biopsziás technikák az eredetileg alkalmazott 6 szűrő mintavétel helyett a mintavételek számának növelését javasolták. A szerzők 10–18 szűrőt alkalmazva a találati arány szignifikáns javulásáról számoltak be (6, 7).

Az egyes technikák összehasonlítása nem lehetséges a mintavételi körülmények és a betegcsoportok különbözősége miatt. Az sem bizonyított, hogy a találati arány növekedése a mintavételi szám növelésében, avagy a prosztatata új, a hagyományos mintavétel során nem érintett területeinek mintázásában keresendő-e?

Chen vizsgálatai szerint a prosztatatarákok csak mintegy 50%-a lenne kimutatható, ha a mintavétel során csak az ultrahanggal észlelhető elváltozásokból vennék mintát (8). Az úgynevezett direkt biopsziákkal szemben jobb hatásfokkal alkalmazhatók a random mintavételek. A többszűrő biopsziák retrospektív vizsgálatai hívták fel a figyelmet, a laterális területeket, valamint a transitionális zónát érintő szűrőszórások jelentőségére (9).

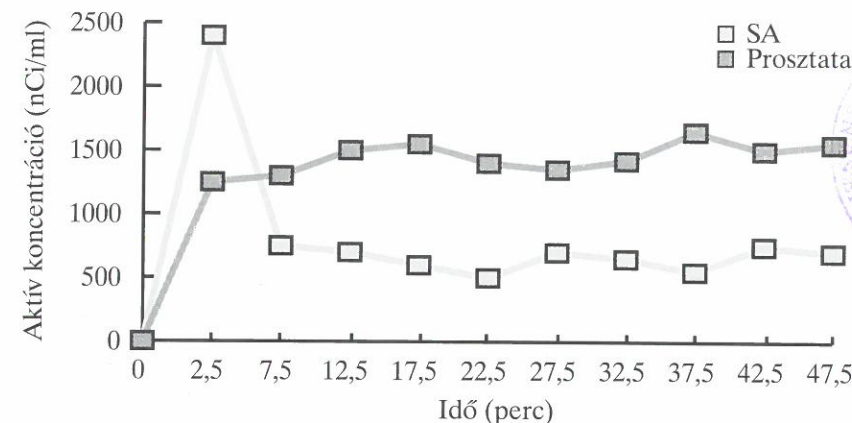
A kiterjesztett biopsziák ellenére a fals negatív esetek továbbra is megoldandó problémát jelentenek a prosztatatarák diagnosztikájában. Több vizsgálat igazolta, hogy a megismételt biopsziák találati aránya 20–40% között mozog (10). Az ismételt mintavételekkel felfedezett daganatok jellegzetességeiket figyelembe véve nem különböznek az első szűrő során felfedezett rákaktól, többségük hasonlóan szignifikáns daganatnak bizonyul.

Kérdés, hogy a funkcionális képalkotó eljárások mennyiben segítik a daganat felfedezését. A PET-technika az anatómiai képalkotó módszerekkel szemben a szöveti biokémiai történések leképezésével lehetőséget biztosít a kórfolyamatoknak olyan korai fázisban történő kimutatására, amikor a következményes strukturális eltérések még nem alakultak ki. A PET-vizsgálat érzékenységét nagy mértékben befolyásolja az alkalmazott radiofarmakon specifitása. A PET-vizsgálatok széleskörű elterjedése ellenére az urológiai gyakorlatban relatíve kevés tapasztalat áll rendelkezésre, különösen a prosztatatarák vonatkozásában.

A prosztatatarák kiterjedtségének, valamint a terápia eredményességének vizsgálatára elsőként [^{18}F]fluoro-dezoxi-glükóz (FDG-PET) vizsgálatok történtek. A jól differenciált tumorok alacsony FDG-felvétele, valamint a radiofarmakon gyors kiválasztódása a vizelettel több technikai nehézséget vetett fel, amely az FDG-vizsgálatokat nem tette alkalmassá a korai prosztatatarák kimutatására. A rákos folyamat és az egyidejűleg jelenlévő benignus prostatitahiperplázia FDG-felvétele közel azonos, amely miatt a vizsgálat specifitása nem kellően magas (11, 12).

Az utóbbi években, a sejtmembrán bioszintézisében, valamint oxidatív folyamatokban szerepet játszó új molekulák alkalmazásával történtek PET-vizsgálatok. A [^{11}C]-Cholin (CHOL-PET) specifitása meghaladta a hagyományos anatómiai képalkotó eljárásokét és alkalmasnak bizonyult a primer daganat és a metasztázisok kimutatásában is. Jong és munkatársai vizsgálataikban a definitív kezelések után előforduló recidívák vizsgálatában alkalmazták a jelzett Cholint. Radioterápiát követően 78%-ban, radikális prostatectomia után 38%-ban mutatta helyesen a vizsgálat a recidíva megjelenését (13). A CHOL-PET hatásosnak bizonyult a preoperatív staging esetén is.

A [^{11}C]-Acetát (AC-PET) PET-vizsgálatok érzékenysége szintén felülmúlta a hagyományos képalkotás érzékenységét. Az FDG-PET-vizsgálatokkal összehasonlítva az AC-PET magasabb érzékenységgel jelezte mind a lokális folyamatot, mind a távoli áttétek jelenlétét.



3. ábra: A [^{11}C]-metionin akkumulációjának kinetikája a gyanús régióban és a prosztatata egyéb területén

Kötzerke vizsgálataiban az AC-PET és a CHOL-PET eredményességét vizsgálta. Mindkét radiofarmakon azonos mértékben találták alkalmasnak a primer prosztatatarák és metasztázisainak kimutatásában (14–16). Az metionint elsőként Nilsson vizsgálta mint lehetséges radiotracer kimutatott prosztatatarák monitorizálásában. A csont- és a lágyrész-metasztázisok kimutatásában magas érzékenységűnek bizonyult a MET-PET, valamint a hormonterápiát követően a radiofarmakon felvétel szignifikáns csökkenését észlelték a kimutatott daganatos góciókban (17). Nunez és munkatársai progresszív metasztatikus prosztatatarákban vizsgálták és hasonlították össze az FDG-PET- és MET-PET érzékenységét. Az FDG-PET érzékenysége 48%-osnak bizonyult a MET-PET 72%-os érzékenységével szemben. A MET-PET szignifikánsan több gócot volt képes jelezni a betegekben (18).

Vizsgálatainkban elsőként alkalmaztuk a MET-PET-et primer, szervre lokalizált prosztatatarák kimutatásában. A metionin akkumulációja a szövetekben elsősorban a szöveti perfúziótól, valamint a sejtmembránok α -típusú aminosav-transzportmolekuláinak sűrűségétől függ. A BPH és a tumoros területek metionin felvétele jelentős különbséget mutat. A radiofarmakon akkumulációja magasabb a rákos góciókban, mint a góciókat körülvevő normál- vagy hiperpláziás szövetekben (19). A prosztatata metionin felvétele magas a tracer beadása utáni első percekben. A kezdeti magas koncentrációt követően a vér metionin koncentrációjának csökkenésével a prosztatában észlelt aktivitás is gyorsan csökken, kivéve a magas aktivitású daganatos területeket (3. ábra). Ez a jelenség képezi az alapját a daganatra gyanús, valamint a prosztatata egyéb területei elkülönítésének (20). A vizsgálatainkban alkalmazott módszer elsősorban nagy térfogatú prosztatata esetében tűnik ígéretesnek. Az átlagos prostatatér fogat 87,5 ml volt a MET-PET-pozitív és 47,3 ml a MET-PET-negatív esetekben. A vizsgálatainkba bevont betegek átlagos PSA-értéke alacsony értéket mutatott, amely jellemzően általában kisebb tumor térfogattal jár együtt. A magasabb találati arány eléréséhez a MET-PET által jelezett prostatataszegmens többszörös mintavételét tartottuk szükségesnek. Feltételezve, hogy a képalkotó eljárás magas érzékenységgel a rákos területet mutatja, a megismételt mintavételekkel magas találati arányt sikerült elérnünk (46%). Vizsgálataink alátámasztják továbbá, hogy az 50 perces dinamikus adatgyűjtés több mint elegendő a rákos góca gyanús területek kimutatására.

Következtetés

Az eredmények alapján állíthatjuk, hogy a MET-PET-vizsgálat alkalmas a 0,5 cm-nél nagyobb primer rákos góccok kimutatására, ha a tracer felvétele megfelelő mennyiségű a vizsgált területben. Különösen biztató, hogy betegek között nem fordult elő negatív MET-PET és pozitív biopsziával rendelkező eset, bár az esetszám alapján ennek lehetősége nem zárható ki. A MET-PET-pozitív és biopszia negatív esetek előfordulása további vizsgálatok szükségességét veti fel. Ezek háttérében a mintavételi technika hiányosságain túl a daganat jellegzetességében, nagy valószínűséggel differenciáltságában rejlő okok állhatnak. Összességében vizsgálataink alapján kijelenthetjük, hogy a MET-PET-vizsgálat és ennek segítségével végzett célzott prosztata vékonytű-biopszia hatékony módszer a primer prosztatarák kimutatásában.

Irodalom

1. Sarkadi É, Kovács Z, Andó L, et al. Production of ^{11}C -labelled methionine for diagnostic purposes with Positron Emission Tomograph (PET). Hungarian Journal of Chemistry 1997; 103: 511.
2. Evans AC, Collins DL, Neelin P, et al. Three-dimensional correlative imaging: Applications in human brain mapping. In: Functional Neuroimaging, Technical Foundations. Edited by Thatcher RW, Hallett M, Zeffiro T. San Diego. New York: Academic Press; 1994. p. 145–62.
3. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, et al. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol 1989; 142: 71.
4. Brawer MK, Chetner MP. Ultrasonography of the prostate and biopsy. In: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, Woughan ED. Jr. Campbell's Urology. 7th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1998. vol. 3, p. 2509.
5. Oesterling JE. The use of age specific reference ranges for serum prostate specific antigen in men 60 years old or older. J Urol 1995; 153: 1160.
6. Applewhite JC, Matlaga BR, McCullough DL, et al. Transrectal ultrasound and biopsy in the early diagnosis of prostate cancer. Cancer Control 2001; 8: 141.
7. Presti JCJ, Chang JJ, Bhargava V, et al. The optimal systemic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsies: results of a prospective clinical trial. J Urol 2000; 163: 163.
8. Chen ME, Troncoso P, Johnston DA, et al. Optimization of prostate biopsy strategy using computer based analysis. J Urol 1997; 158: 2168.
9. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosis carcinoma of the prostate. J Urol 1997; 157: 199.
10. Ellis WJ, Brawer MK. Repeat prostate needle biopsy: who needs it? J Urol 1995; 153: 1496.
11. Sung J, Espiritu JJ, Segall GM, et al. Fluorodeoxy-glucose positron emission tomography studies in the diagnosis and staging of clinically advanced prostate cancer. BJU Int 2003; 92: 24.
12. Effert PJ, Bares R, Handt S, et al. Metabolic imaging of untreated prostate cancer by positron emission tomography with 18-fluorine-labeled deoxy-glucose. J Urol 1996; 155: 994.
13. de Jong JJ, Pruim J, Elsinga PH, et al. ^{11}C -choline positron emission tomography for the evaluation after treatment of localized prostate cancer. Eur Urol 2003; 44: 32.
14. Oyama N, Miller TR, Dehdashi F, et al. ^{11}C -acetate PET imaging of prostate cancer: detection of recurrent disease at PSA relapse. J Nucl Med 2003; 44: 549.
15. Oyama N, Hironobu A, Kanamaru H, et al. ^{11}C -acetate PET imaging of prostate cancer. J Nucl Med 2002; 43: 181.
16. Kotzerke J, Volkmer BG, Glatting G, et al. Intraindividual comparison of [^{11}C]acetate and [^{11}C]choline PET for detection of metastases of prostate cancer. Nuklearmedizin 2003; 42: 25.

17. Nilsson S, Kälkner KM, Ginman C, et al. ^{11}C -methionine Positron Emission Tomography in the management of prostate carcinoma. Antibody Immunoconj Radiopharm 1995; 8: 23.
18. Nunez R, Macapinlac HA, Yeung HW, et al. Combined ^{18}F -FDG and ^{11}C -methionine PET scans in patients with newly progressive metastatic prostate cancer. J Nucl Med 2002; 43: 46.
19. Sugawara Y, Gutowski DT, Fisher SJ. Uptake of positron emission tomography tracers in experimental bacterial infections: a comparative biodistribution study of radiolabeled FDG, thymidine, L-methionine, ^{67}Ga -citrate, and ^{125}I -HAS. Eur J Nucl Med 1999; 26: 333.
20. Homer AM, John LH, Timothy A, et al. Differential metabolism and pharmacokinetics of L-[^{11}C]-Methionine and 2-[^{18}F] Fluoro-2-deoxy-D-glucose in androgen independent prostate cancer. Clin Positron Imaging 1999; 2: 173.