

University of Groningen

Tracer development for detection and characterization of neuroendocrine tumors with PET

Neels, Olivier Christiaan

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2008

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Neels, O. C. (2008). *Tracer development for detection and characterization of neuroendocrine tumors with PET*. [s.n.].

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Samenvatting / Zusammenfassung

Samenvatting

Neuroendocriene tumoren zijn meestal langzaam groeiende tumoren die afkomstig zijn van neuroendocriene cellen. Deze tumoren kunnen verschillende producten uitscheiden waaronder serotonine. De overproductie van serotonine kan o.a. flushes, diarree en hartziekte veroorzaken. Andere uitscheidingsproducten zijn catecholamines.

Omdat de tumoren langzaam groeien en de symptomen wisselend verschijnen zijn deze tumoren vaak al uitgezaaid als de diagnose gesteld wordt. Voor een optimale behandeling is het nodig uitzaaiingen in kaart te brengen, het zogenaamde stagerende onderzoek. Hiervoor zijn verschillende methoden beschikbaar. Naast standaardtechnieken, die de anatomie laten zien zoals computertomografie (CT) en magnetic resonance imaging (MRI) bestaan ook beeldingsmethoden, die een bepaalde eigenschap in het weefsel laten zien (functioneel) zoals de somatostatine receptor met somatostatine receptor scintigrafie (SRS). Positron emissie tomografie (PET) is een tweede nucleaire methode naast SRS om neuroendocriene tumoren te visualiseren. PET zou de beeldkwaliteit en de sensitiviteit van de tumordetectie kunnen verbeteren ten opzichte van SRS. Twee nieuwe PET tracers om toe te passen bij dit tumor type zijn sinds kort beschikbaar. Deze PET tracers zijn *L*-6- ^{18}F fluoro-levodopa (^{18}F FDOPA) en *L*- ^{11}C -5-hydroxytryptophan (^{11}C HTP). Zij maken beide een actief onderdeel uit van het metabolisme in neuroendocriene tumoren. Amine precursors zoals levodopa en 5-hydroxytryptofaan worden in neuroendocriene tumorcellen door zogenaamde large amino acid transporters (LAT) opgenomen en door amino acid decarboxylase (AADC) gedecarboxyleerd naar serotonine en dopamine. Deze amines worden in cellulaire vesicles opgeslagen. Het enzym monoamine oxidase (MAO) zorgt ervoor dat na vrijkomen van deze amines omzetting plaatsvindt na 5-hydroxyindoolazijnzuur en homovanillinezuur met vervolgens uitscheiding via de nieren.

Het doel van dit proefschrift is het gedrag en de diagnostische waarde van nieuwe ontwikkelde PET tracers voor het afbeelden van neuroendocriene tumoren te bestuderen.

In **hoofdstuk 1** wordt een literatuuroverzicht gegeven van de huidige technieken die in de nucleaire geneeskunde gebruikt worden om neuroendocriene tumoren op te sporen. De cellulaire opnamemechanismen van traceropname worden gepresenteerd. Verschillende morfologische en functionele detectie methodes worden beschreven en de resultaten met deze technieken in patiënten met neuroendocriene tumoren gedurende de laatste tien jaar worden gepresenteerd. De metabole PET tracers ^{18}F FDOPA en ^{11}C HTP laten een hogere sensitiviteit (gevoeligheid) zien dan de gebruikelijke standaard SRS.

Studies met ^{11}C HTP zijn alleen beschreven door een instituut uit Uppsala in Zweden. Om klinische studies te kunnen uitvoeren hebben wij de synthese van ^{11}C HTP met behulp van een Zymark robot systeem opgezet. Bereiding op deze wijze geeft een lage stralingsdosis voor de radiochemicus. De opzet van deze synthese wordt beschreven in **hoofdstuk 2** en begint met de productie van ^{11}C methyljodide en de koppeling aan de precursor *N*-(diphenylmethylene)glycine tert-butyl ester. Hydrolyse levert ^{11}C alanine op dat in een zogenaamde eenpotsynthese middels 4 verschillende enzymen omgezet wordt naar ^{11}C HTP. De radiochemische opbrengsten van ^{11}C HTP zijn $15 \pm 12\%$ berekend vanaf het inleiden van ^{11}C methyljodide. De stralenbelasting voor de radiochemicus werd gereduceerd naar een minimum van 260 μSv voor de huid en tot 40 μSv voor het gehele lichaam. Tegenwoordig kan ^{11}C HTP op betrouwbare wijze met doses van 400 MBq geproduceerd worden. Dit is voldoende voor een patiëntenscan.

Hoewel [^{18}F]FDOPA en [^{11}C]HTP neuroendocriene tumoren in patiënten goed kunnen afbeelden is nog verrassend weinig bekend over de processen die de opname van deze tracers in deze tumoren bepalen. In **hoofdstuk 3** worden de tracer opname via LAT transporters en de invloed van de decarboxylaseremmer carbidopa en de MAO remmers clorgyline en pargyline geëvalueerd. De effecten van carbidopa op het metabolisme van [^{18}F]FDOPA en [^{11}C]HTP werden *in vivo* in proefdieren bestudeerd met behulp van een microPET camera. Het transport van beide PET tracers in de neuroendocriene tumorcellijn BON werd zeer goed geblokkeerd door amino-2-norbornaancarbonsuur (helft maximale remmende concentratie (IC_{50}) [^{18}F]FDOPA: 0,01 mM; [^{11}C]HTP: 0,12 mM). Remming van MAO door clorgyline leidt tot een toegenomen traceropname vergeleken met controlewaarden ([^{18}F]FDOPA: $P=0,02$; [^{11}C]HTP: $P=0,02$) *in vitro* na 60 minuten tracerincubatie. Het toedienen van carbidopa had geen invloed op de opname van tracer in tumorcellen *in vitro*, maar zorgde voor een verhoogde opname in tumoren van proefdieren. Deze verhoogde opname is mogelijk het resultaat van remming van het enzym AADC in perifere organen wat ervoor zorgt dat meer tracer beschikbaar gemaakt kan worden voor opname in tumorcellen. Traceropnames zijn 60 minuten na toediening hoger voor [^{18}F]FDOPA dan voor [^{11}C]HTP in een neuroendocriene pancreastumor diermodel ($P=0,03$). Humane neuroendocriene tumoren lichter dan 20 mg konden in proefdieren nog met beide PET tracers duidelijk zichtbaar gemaakt worden.

Hoofdstuk 4 beschrijft de diagnostische waarde van [^{18}F]FDOPA bij patiënten met een gemetastaseerd carcinoid. 53 patiënten hebben een [^{18}F]FDOPA PET scan ondergaan. Deze werd vergeleken met standaarddiagnostiek zoals SRS en CT. In analyse op patiënt niveau had [^{18}F]FDOPA een sensitiviteit van 100% (95% confidence interval (CI) 93 - 100), SRS van 93% (95%CI 82 - 98), CT van 87% (95%CI 75 - 95) en de combinatie van SRS en CT 96% (95%CI 87 - 100) ($P=0,45$ voor PET vergeleken met SRS en CT). [^{18}F]FDOPA detecteerde meer laesies, meer positieve regio's en meer laesies per regio dan SRS gecombineerd met CT. Per regio was de sensitiviteit van [^{18}F]FDOPA 95% (95%CI 90- 98) versus 66% (95%CI 57 - 74) voor SRS, 57% (95%CI 48 - 66) voor CT en 79% (95%CI 70 - 86) voor SRS en CT ($P=0,0001$, PET versus SRS en CT). In analyse op laesie niveau was de sensitiviteit 96% (95%CI 95 - 98), 46% (95%CI 43 - 50), 54% (95%CI 51 - 58) en 65% (95%CI 62 - 69) voor respectievelijk PET, SRS, CT en SRS met CT ($P<0,0001$ voor PET versus SRS en CT). De resultaten van deze studies lieten zien dat PET imaging met [^{18}F]FDOPA beter is voor het zichtbaar maken van carcinoidhaarden dan SRS en CT.

Hoofdstuk 5 beschrijft een vergelijkende studie tussen de PET tracers [^{18}F]FDOPA en [^{11}C]HTP. 24 patiënten met een carcinoidtumor en 23 patiënten met een eilandjesceltumor werden bestudeerd. Alle patiënten ondergingen ook een SRS en CT scan.

Er werden meer haarden gevonden met [^{18}F]FDOPA en [^{11}C]HTP dan met SRS. De sensitiviteit van [^{18}F]FDOPA was 81%, en de sensitiviteit van [^{11}C]HTP was 77% (respectievelijk $P=0,001$ en $0,004$ vergeleken met SRS). De sensitiviteit van SRS was 58% en van CT 70% ($P=\text{ns}$ voor de vergelijking van beide PET scans met CT). In eilandjesceltumoren kon [^{11}C]HTP meer tumor positieve regio's (sensitiviteit 70%) detecteren dan [^{18}F]FDOPA (sensitiviteit 44%, $P=0,0001$ in vergelijking met [^{18}F]FDOPA). In carcinoidpatiënten lieten zowel [^{11}C]-5-HTP en [^{18}F]FDOPA meer tumor positieve laesies zien (sensitiviteit 78% en 87%) dan SRS (sensitiviteit 49%, $P \leq 0,001$ voor de vergelijking van zowel [^{11}C]HTP en [^{18}F]FDOPA met SRS) in carcinoidpatiënten. Deze

resultaten laten zien dat [^{18}F]FDOPA de beste tracer is voor het afbeelden van carcinoïde laesies en dat het superieur is aan SRS en CT. Afbeelden van eilandjesceltumoren leverde de beste resultaten met [^{11}C]HTP. Deze tracer was beter dan SRS en [^{18}F]FDOPA maar CT leverde vergelijkbare resultaten op als [^{11}C]HTP. Voor het afbeelden van carcinoiden en eilandjesceltumoren zijn deze PET scans in combinatie met CT voor de anatomische lokalisatie van de tumor veelbelovend.

Voor de detectie van neuroendocriene tumoren en in het bijzonder voor eilandjesceltumoren geeft [^{11}C]HTP interessante resultaten. Weinig centra bezitten een cyclotron en kunnen derhalve geen tracers met korte halfwaardetijden produceren. Als een met fluor-18 gelabelde tryptofaanvariant met een halfwaardetijd van 110 minuten gesynthetiseerd zou kunnen worden, zou deze tracer ook naar andere ziekenhuizen vervoerd kunnen worden. Dit zou daarom een attractief alternatief kunnen zijn voor [^{11}C]HTP. Wij hebben een nieuwe route voor de synthese van 5-fluorotryptofaan ontworpen door betrouwbare methodes uit de syntheses van [^{11}C]HTP en [^{18}F]FDOPA te combineren (**hoofdstuk 6**). Wij lieten zien dat niet gelabelde 5-fluorotryptofaan in neuroendocriene tumorcellen wordt opgenomen. De electrofiële fluorodestannylering, een methode die gebruikt wordt voor de synthese van [^{18}F]FDOPA, werd gekozen om 5-fluoroindool met opbrengsten van 15% vanuit de nieuw ontwikkelde precursor 5-trimethylstannyldool te maken. De reversed tryptophanase reactie is een onderdeel van de synthese tot [^{11}C]HTP. We hebben de synthese van 5-fluorotryptofaan uitgaande van 5-fluoroindole zover geoptimaliseerd dat 5-fluorotryptofaan nu in betrouwbare opbrengsten van 70 % middels deze reversed tryptophanase reactie gemaakt kan worden. Bij een succesvolle ontwikkeling zou [^{18}F]-5-fluorotryptofaan een goede tracer kunnen zijn voor het opsporen van neuroendocriene tumoren.

Zusammenfassung

Neuroendokrine Tumore sind meistens langsam wachsende Tumore. Sie stammen ab von neuroendokrinen Zellen. Diese Tumore können u.a. Serotonin und Katecholamine ausscheiden. Eine Überproduktion von Serotonin kann u.a. zu Symptomen wie Hitzewallungen, Durchfall und Herzbeschwerden führen.

Für eine optimale Behandlungsmethode von neuroendokrinen Tumoren ist eine Stadienbestimmung (Staging) erforderlich. Wegen des langsamen Wachstums und der unregelmässig auftretenden Symptomen sind diese Tumore zum Zeitpunkt der Diagnose bereits metastasiert. Zur Detektion von neuroendokrinen Tumoren sind derzeit verschiedene bildgebende Verfahren (Imaging) verfügbar. Neben den morphologischen Methoden der Computertomographie (CT) und der Magnetresonanztomographie (MRT) ist auch die Somatostatin Rezeptor Szintigraphie (SRS) zum Abbilden von Somatostatin Rezeptoren gebräuchlich. Neben der SRS ist die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eine geeignete funktionale Methode um die Bildqualität und Sensitivität der Tumordetektion zu verbessern. Gegenwärtig sind zwei neue PET-Tracer verfügbar. Von speziellem Interesse sind die PET-Tracer *L*-6- ^{18}F fluoro-levodopa (^{18}F]FDOPA) und *L*- ^{11}C]-5-hydroxytryptophan (^{11}C]HTP), da beide aktiv an den biochemischen Stoffwechseln der neuroendokrinen Tumore beteiligt sind. Prekursoren dieser Amine, wie Levodopa oder 5-Hydroxytryptophan, werden über so genannte Large Amino acid Transporter (LAT) in die neuroendokrinen Tumorzellen aufgenommen und anschließend durch das Enzym

Amino Acid Decarboxylase (AADC) zu Serotonin bzw. Dopamin umgesetzt. Die Amine werden mittels vesikulärer Monoamine Transportern (VMAT) in den zellulären Vesikeln gespeichert. Nachdem die Monoamine die Zellen verlassen haben, erfolgt eine Metabolisierung zu 5-Hydroxyindolessigsäure bzw. Homovanillinsäure durch das Enzym Monoamine Oxidase und abschliessender Exkretion. In dieser Doktorarbeit werden die Entwicklung, das biochemische Verhalten und der diagnostische Wert neuer PET Tracer zum Abbilden neuroendokriner Tumore beschrieben.

Kapitel 1 beschreibt die Techniken zum Aufspüren von neuroendokrinen Tumoren wie sie heutzutage in der Nuklearmedizin angewandt werden. Die vorherrschenden Mechanismen in der Traceraufnahme werden in einer Übersicht präsentiert. Verschiedene morphologische und funktionale Detektionsmethoden und ihre Resultate der letzten Dekade werden beschrieben. Die Sensitivität der verschiedenen Tracer in unterschiedlichen Subtypen von Tumoren wird in Forest Plots verglichen. Dieser Vergleich zeigt, dass die metabolischen PET Tracer [^{18}F]FDOPA und [^{11}C]HTP eine höhere Sensitivität aufweisen als der momentan gebräuchliche Standard SRS.

Studien mit [^{11}C]HTP werden einzig von einer Arbeitsgruppe aus Uppsala beschrieben, welche weltweit das einzige PET Zentrum ist, das diesen Tracer synthetisieren kann. Aufgrund der interessanten Resultate haben wir uns entschieden die Produktion von [^{11}C]HTP auf einem Zymark Roboter System auszuführen.

Kapitel 2 beschreibt die Synthese von [^{11}C]HTP und beginnt mit der Produktion von [^{11}C]Iodmethan und der Markierung des Precursors *N*-(diphenylmethyl)glycin tert-butyl ester. Die darauffolgende Hydrolyse resultiert im racemischen [^{11}C]Alanin. [^{11}C]HTP wird aus [^{11}C]Alanin in einer Eintopfsynthese mit vier verschiedenen Enzymen erhalten. Die durchschnittliche radiochemische Ausbeute nach HPLC Säuberung beträgt $15 \pm 12\%$ nach Einleiten von [^{11}C]Iodmethan. Die Strahlenbelastung für den Radiochemiker konnte dabei auf ein Minimum von $260\ \mu\text{Sv}$ für die Haut und $40\ \mu\text{Sv}$ für den ganzen Körper reduziert werden. [^{11}C]HTP wird heute in zuverlässigen Dosen von $400\ \text{MBq}$ produziert, was für Patientenstudien ausreichend ist.

Obwohl [^{18}F]FDOPA und [^{11}C]HTP in humanen Studien interessante Resultate aufweisen, ist überraschend wenig über die Prozesse bekannt, die für die Akkumulation dieser Tracer in neuroendokrinen Tumorzellen verantwortlich sind. **Kapitel 3** beschreibt die Traceraufnahme durch LAT Transporter und den Einfluss des Decarboxylase Inhibitors Carbidopa sowie der MAO Inhibitoren Clorgyline und Pargyline auf die Tracerakkumulation. Der Effekt von Carbidopa auf den Metabolismus von [^{18}F]FDOPA und [^{11}C]HTP *in vivo* in Kleintieren wurde mit einer microPET Kamera untersucht. Der Transport beider Tracer in die neuroendokrine Zelllinie BON wird durch Amino-2-norbornancarbonsäure unterdrückt und resultiert in niedrigen IC_{50} (Konzentration eines Inhibitors um 50% Blockade zu erzielen) Werten ([^{18}F]FDOPA: $0,01\ \text{mM}$; [^{11}C]HTP: $0,12\ \text{mM}$) nach 15 Minuten Tracerinkubationszeit. Die Inhibition von MAO durch Clorgyline führte zu einem signifikanten Anstieg in der Tracerakkumulation im direkten Vergleich mit Kontrollwerten ([^{18}F]FDOPA: $P=0,02$; [^{11}C]HTP: $P=0,02$) nach 60 Minuten Tracerinkubationszeit *in vitro*. Wir konnten zeigen, dass Carbidopa *in vitro* keinen Einfluss auf die Tracerakkumulation hat, jedoch eine erhöhte Traceraufnahme in Tumoren bei Mäusen festzustellen ist. Die Decarboxylierung in peripheren Organen ist blockiert und resultiert in einer besseren Verfügbarkeit der Tracer für die Akkumulation in Tumorzellen.

Standardisierte Aufnahmewerte (SUV) waren im Kleintiermodell einer neuroendokrinen Zelllinie nach 60 Minuten intravenöser Injektion für [¹⁸F]FDOPA höher als für [¹¹C]HTP ($P=0,03$). In Kleintieren konnten neuroendokrine Tumore von humanem Ursprung mit einem Tumorgewicht von weniger als 20 mg mit beiden PET Tracer deutlich visualisiert werden.

Kapitel 4 beschreibt den diagnostischen Nutzen von [¹⁸F]FDOPA für die Detektion von Patienten mit karzinoiden Tumoren. Bei 53 Patienten wurden [¹⁸F]FDOPA PET Scans durchgeführt und mit Standard Imaging Methoden wie der SRS und der CT verglichen. In einer auf Patienten basierten Analyse erreichte [¹⁸F]FDOPA eine Sensitivität von 100% (95%CI 93 - 100), die SRS 93% (95%CI 82 - 98), die CT 87% (95%CI 75 - 95) und die Kombination aus SRS und CT 96% (95%CI 87 - 100) ($P=0,45$ für PET versus SRS und CT). [¹⁸F]FDOPA allein detektierte viel mehr Läsionen, mehr positive Regionen und mehr positive Läsionen pro Region als SRS kombiniert mit CT. In der regionalen Analyse erreichte [¹⁸F]FDOPA eine Sensitivität von 95% (95%CI 90- 98) gegenüber 66% (95%CI 57 - 74) für SRS allein, 57% (95%CI 48 - 66) für CT und 79% (95%CI 70 - 86) für SRS und CT kombiniert ($P=0,0001$, PET versus SRS und CT). In der individuellen Läsionenanalyse wurden Sensitivitäten von 96% (95%CI 95 - 98), 46% (95%CI 43 - 50), 54% (95%CI 51 - 58) und 65% (95%CI 62 - 69) für PET, SRS, CT und SRS kombiniert mit CT ($P<0,0001$ für PET gegenüber SRS und CT) ermittelt. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die PET zum Aufzeigen karzinoider Tumorkläsionen mit [¹⁸F]FDOPA im Vergleich besser ist als SRS und CT.

In Kapitel 5 wird eine vergleichende Studie zwischen den PET Tracern [¹⁸F]FDOPA und [¹¹C]HTP beschrieben. Da bisher keine vergleichenden Studien durchgeführt wurden, ist bis heute unklar welcher PET Tracer in bestimmten Fällen besser einzusetzen ist. In der in dieser Arbeit beschriebenen Studie wurden 24 Patienten mit einem karzinoiden Tumor und 23 Patienten mit einem Inselzelltumor untersucht. Bevor die Patienten einem PET Scan unterzogen wurden, musste mindestens eine Läsion basierend auf klinischen, histologischen und/oder biochemischen Befunden erwiesen sein sowie eine abnormale Läsion mit Hilfe von SRS, CT oder MRT detektiert worden sein. Alle Patienten erhielten [¹¹C]HTP und [¹⁸F]FDOPA PET Scans und zusätzliche SRS und CT Scans.

[¹⁸F]FDOPA und [¹¹C]HTP zeigen mehr positive Regionen für karzinoide Tumore als SRS mit einer Sensitivität von 81% für [¹⁸F]FDOPA und einer Sensitivität von 77% für [¹¹C]HTP ($P=0,001$ und $0,004$ im Vergleich mit SRS). Die Sensitivität für SRS betrug 58% und für CT 70% ($P=ns$ für den Vergleich beider PET scans mit CT). In Inselzelltumoren wurden mehr positive Regionen durch [¹¹C]HTP detektiert (Sensitivität 70%) als für [¹⁸F]FDOPA (Sensitivität 44%, $P=0,0001$ im Vergleich mit [¹⁸F]FDOPA). Sowohl [¹¹C]-5-HTP als auch [¹⁸F]FDOPA zeigten mehr positive Läsionen (Sensitivität 78% und 87%) als SRS (Sensitivität 49%, $P < 0,001$ im Vergleich von [¹¹C]HTP und [¹⁸F]FDOPA und SRS) in Patienten mit karzinoidem Tumor. Diese Ergebnisse zeigen, dass [¹⁸F]FDOPA am besten für karzinoide Tumore einsetzbar ist verglichen mit der SRS und der CT. Das Imaging von Inselzelltumoren lieferte die besten Resultate mit [¹¹C]HTP. Dieser Tracer war besser geeignet als SRS und [¹⁸F]FDOPA, während CT ähnliche Resultate wie [¹¹C]HTP erzielen konnte. Für die Stadienbestimmung von sowohl karzinoiden Tumoren und Inselzelltumoren, sind diese PET Scans in Kombination mit der CT eine vielversprechende Methode für die anatomische Lokalisierung des Tumors.

[¹¹C]HTP liefert interessante Ergebnisse bei der Detektion von neuroendokrinen Tumoren, im Speziellen für Inselzelltumore. Jedoch sind nur wenige PET-Zentren mit einem Zyklotron ausgestattet und somit nicht in der Lage Tracer mit einer kurzen Halbwertszeit zu produzieren. Fluor-18 markiertes Tryptophan mit einer Halbwertszeit von 110 Minuten könnte in andere Krankenhäuser transportiert werden und wäre damit eine attraktive Alternative zu [¹¹C]HTP. Wir konnten aus bestehenden zuverlässigen Methoden der [¹¹C]HTP und [¹⁸F]FDOPA Synthesen eine neuartige Syntheseroute für 5-Fluorotryptophan entwickeln (**Kapitel 6**). Wir haben gezeigt, dass 5-Fluorotryptophan durch neuroendokrine Tumorzellen aufgenommen wird. Die elektrophile Fluorodestannylierung wurde gewählt um 5-Fluoroindol in Ausbeuten von 15% vom neu entwickelten Prekursor 5-Trimethylstannyloindol zu erhalten. Die umgekehrte Tryptophanasereaktion findet ihre Anwendung in der Synthese von [¹¹C]HTP. Wir haben die Synthese von 5-Fluorotryptophan ausgehend von 5-Fluoroindol soweit optimiert, dass 5-Fluorotryptophan durch die umgekehrte Tryptophanasereaktion in Ausbeuten von mehr als 70% erhalten wird. Die Markierung von 5-Trimethylstannyloindole mit Fluor-18 ist in Arbeit um [¹⁸F]-5-Fluorotryptophan als möglichen Tracer für das Aufspüren von neuroendokrinen Tumoren zu synthetisieren.

