

1992, 9: 341-377.

[15] Koepp MJ, Richardson MP, Brooks DJ, et al. Focal cortical release of endogenous opioids during reading induced seizures[J]. Lancet, 1998, 352: 952-955.

[16] Kumlien E, Hilton BP, Spannare B, et al. In vitro quantita-

tive autoradiography of (^3H)-L-deprenyl and (^3H)-PK11195 binding sites in human epileptic hippocampus[J]. Epilepsia, 1992, 33(4): 610-617.

(收稿日期: 2003-08-27)

文章编号: 1001-098X(2004)02-0063-04

^{18}F -FLT 实验研究与临床应用进展

孙晓蓉 邢力刚

摘要 放射性核素标记的胸腺嘧啶类似物能够在一定程度上反映细胞增殖的状况, $3'$ -脱氧- $3'$ - ^{18}F -氟代胸苷 ($3'$ -deoxy- $3'$ - ^{18}F -fluorothymidine, ^{18}F -FLT) 是此类药物中发展较为完善的一种示踪剂。 ^{18}F -FLT PET 通过反映胸苷激酶-1 的活性而间接反映肿瘤细胞的增殖状况, 有助于对肿瘤进行良恶性鉴别、疗效评估和预后判断, 是一种具有良好应用前景的 PET 显像剂。

关键词 氟放射性同位素; 胸苷; 正电子发射断层显像

中图分类号 R817 文献标识码 A

The experimental study and clinical application progress of ^{18}F -fluorothymidine

SUN Xiao-rong, XING Li-gang

(PET/CT Center, Shandong Cancer Hospital and Institute, Shandong Jinan 250117, China)

Abstract $3'$ -deoxy- $3'$ - ^{18}F -fluorothymidine (^{18}F -FLT) is a promising tracer derived from thymidine. Accumulation of ^{18}F -FLT is dependent on cellular thymidine kinase-1 (TK-1) activity. This enzyme is functional only in cells undergoing DNA replication during the S phase of the cell cycle. ^{18}F -fluorothymidine PET thus be able to image of cell proliferation in vivo for diagnosis, staging and monitoring of treatment re-sponse. Its advancements in basic and clinical studies will be reviewed in this article.

Key words fluorine-18 nuclide; thymidine; positron emission tomography

$3'$ -脱氧- $3'$ - ^{18}F -氟代胸苷 ($3'$ -deoxy- $3'$ - ^{18}F -fluorothymidine, ^{18}F -FLT) 是一种胸腺嘧啶类似物, 能够和胸腺嘧啶一样进入细胞内, 并被细胞质内的人胸苷激酶-1 (thymidine kinase-1, TK-1) 磷酸化, 但由于 $3'$ 端氟原子的置换, 其磷酸化后的代谢产物不能进一步参与 DNA 的合成, 也不能通过细胞膜返回到组织液而滞留在细胞内。肿瘤细胞在增殖的过程中, DNA 的合成需要 TK-1 上调, 加快核苷类底物的合成利用, 因而处于 S 期的细胞 TK-1 活性增强, ^{18}F -FLT PET 通过反映 TK-1 的活性而间接反映肿瘤细胞的增殖状况, 有助于对肿瘤进行良恶性鉴别、疗效评估和预后判断, 是具有应用前景的 PET 用显像剂。

1 实验研究

1.1 肺癌

Rasey JS 等^[1]对 ^{18}F -FLT 能否预测肺癌细胞株的增殖能力进行了研究, 他们将 A549 肺癌细胞系根据不同的分裂状况分组, 观察 ^{18}F -FLT 的摄取和细胞周期活性 (S 期比值) 及胞质 TK-1 活性的相关性, 同时比较细胞株对 ^{18}F -FDG (^{18}F -氟代脱氧葡萄糖) 和 ^{18}F -FLT 的摄取情况, 结果表明, A549 细胞对 ^{18}F -FLT 的摄取和细胞增殖情况与 TK-1 活性呈正相关, 在辐射刺激下, A549 细胞增殖加速, TK-1 活性增高, 对 ^{18}F -FLT 的摄取也增加; 抑制 A549 细胞增殖时, TK-1 活性降低, 对 ^{18}F -FLT 的摄取也减低, 并且 ^{18}F -FLT 摄取增减的幅度也明显高于 ^{18}F -FDG 摄取的变化, 提示 ^{18}F -FLT 显像能更准确

地反映 TK-1 活性和 S 期比值。

1.2 胰腺癌

胰腺癌因其确诊时常为晚期, 整体疗效很差。¹⁸F-FDG PET 对瘢痕、局部残留肿瘤以及微小病灶的探测准确性要好于传统的解剖影像手段, 但由于摄取 ¹⁸F-FDG 的并非恶性病变所特有, 急慢性胰腺炎也可以表现为局灶性的 ¹⁸F-FDG 摄取增高, 且 ¹⁸F-FDG 的摄取与胰腺癌细胞的增殖活性也没有明显相关性。Wagner M 等^[2]对正常胰腺、慢性胰腺炎和胰腺癌细胞的 TK-1、TK-2、胸苷合成酶以及脱氧胞苷激酶表达水平进行分析, 结果表明: 只有胰腺癌细胞的 TK-1 和胸苷合成酶呈显著的增高; 将 ¹⁸F-FLT 和胰腺癌细胞株 (SW-979、BxPc-3) 37℃ 温浴 240min 后, ¹⁸F-FLT 摄取分别达 (18.4±3.6)% 和 (5.2±1.4)%; 而孤立的胰腺小叶的 ¹⁸F-FLT 摄取仅为本底水平, 生长静止的 HT1080 细胞株摄取 ¹⁸F-FLT 仅为 (1.7±0.08)%。由此可见, 通过反映胰腺癌细胞中过度表达的 TK-1, ¹⁸F-FLT PET 可能会对胰腺癌诊断准确率的提高有所帮助。

1.3 纤维肉瘤

Barthel H 等^[3]利用荷纤维肉瘤的 C3H/He j 裸鼠模型, 于 5-氟尿嘧啶治疗 (165mg/kg, 注射腹腔内) 后 24h、48h 分别测定 ¹⁸F-FDG 和 ¹⁸F-FLT 在体内的分布及肿瘤对 ¹⁸F-FDG 和 ¹⁸F-FLT 摄取的变化, 并利用动物 PET 行 60min ¹⁸F-FLT 动态显像, 采用增殖细胞核抗原免疫组化染色法测定肿瘤增殖水平, 结果显示: 治疗后 48h 组对 ¹⁸F-FLT 的早期摄取较未治疗组有增高的趋势, 对 ¹⁸F-FLT 的滞留率明显降低, 24h 和 48h ¹⁸F-FLT 的摄取分别减少 (47.8±7.0)% 和 (27.1±3.7)%; 肿瘤对 ¹⁸F-FLT 的滞留较未治疗组明显减低, 且摄取的降低与增殖细胞核抗原指数呈相关性 ($r=0.71, P=0.031$)。肿瘤对 ¹⁸F-FLT 摄取的降低较 ¹⁸F-FDG 明显, 提示 ¹⁸F-FLT 可能更适宜于检测抗增殖药物的活性。本研究还测定了 TK-1 蛋白及 ATP (TK-1 蛋白的辅助因子, 在一定程度上反映 TK-1 蛋白的催化活性) 的水平, 发现随着 ¹⁸F-FLT 摄取的降低, ATP 的表达也呈降低趋势而 TK-1 蛋白的数量却无相应变化, 这说明肿瘤细胞对 ¹⁸F-FLT 摄取的降低可能是由于 TK-1 催化活性的改变引起的, 而非 TK-1 蛋白翻译水平的变化。

1.4 食道癌

Dittmann H 等^[4]将人 OSC-1 食道鳞癌细胞株与不同剂量的顺铂、5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤或 GEM (吉西他宾) 共培养 4h 后, 细胞分别复苏 4h、24h 和 72h, 然后加入 ¹⁸F-FLT, 对照组加入 ¹⁸F-FDG, 结果发现, 不管 5-氟尿嘧啶或甲氨蝶呤的给药剂量如何, 给药后复苏 24h 组每 10⁵ 个存活细胞 ¹⁸F-FLT 的摄取增高 7~10 倍, 给药后复苏 72h 组整体的细胞计数降低, 但单位组织内 ¹⁸F-FLT 摄取的总量仍超过了 ¹⁸F-FDG 组; GEM 组细胞 ¹⁸F-FLT 摄取增高幅度较低 (最高 5 倍); 顺铂组细胞尽管有相当明显的 S 期阻滞现象, 复苏 72h ¹⁸F-FLT 摄取仍显著降低, 5-氟尿嘧啶或顺铂给药后 24h, ¹⁸F-FDG 的摄取与空白对照组并无显著差别, 提示肿瘤细胞对 ¹⁸F-FLT 的摄取不同于 ¹⁸F-FDG, 并依据所用的药物不同, 发生不同的特异性变化。应用抗代谢药物 5-氟尿嘧啶和甲氨蝶呤后, 会引起非剂量依赖性的单位细胞内 ¹⁸F-FLT 摄取的整体升高, 治疗早期, 这种增高并不预示着增殖抑制, 而是反映 DNA 合成旁路 (挽救合成) 的激活; 而应用顺铂则会导致 ¹⁸F-FLT 的早期摄取降低 (而细胞对 ¹⁸F-FDG 的摄取无变化), 因此在利用 ¹⁸F-FLT 进行化疗疗效监测时, 需考虑 ¹⁸F-FLT 摄取的药物特异性调节机制。

2 临床应用

2.1 胸部肿瘤

Dittmann H 等^[5]报道, 对胸部肿瘤 17 例 (其中非小细胞肺癌 9 例、食管癌 5 例、肉瘤 2 例、霍奇金淋巴瘤 1 例) 在治疗前行 ¹⁸F-FLT PET, 除食管癌患者外均行 ¹⁸F-FDG PET 做对比, 结果原发灶 (17/17) 和转移灶 (19/20) 均有明显的 ¹⁸F-FLT 摄取, 并与周围组织分界清晰; 在大多数肺肿瘤及其转移灶中, ¹⁸F-FLT 均有明显摄取, 但两处椎骨转移的病灶中有一处因 ¹⁸F-FLT 在骨髓中有较高的本底摄取而未能检出; 食管癌的原发灶和转移灶均有明显的 ¹⁸F-FLT 摄取, 并可提供良好的肿瘤与非肿瘤部位的对比度; 与 ¹⁸F-FDG 相比, 肿瘤对 ¹⁸F-FLT 的摄取要低于对 ¹⁸F-FDG 的摄取, 但肿瘤对 ¹⁸F-FDG 的摄取和对 ¹⁸F-FLT 的摄取之间存在着一定的线性相关性 ($r=0.49$)。结果表明: ¹⁸F-FLT 能够准确地显示胸部肿瘤, 而肝脏和骨髓由于存在着高的 ¹⁸F-FLT 生理性摄取, 在一定程度上影响了其在此部位转移

灶的探测。

Buck AK 等^[6,7]对 26 例经 CT 证实的孤立性肺结节患者分别行 ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FLT 的 PET 检测, 以 SUV (标准化摄取值) 作为半定量分析指标, 显像后 2 周内行外科切除术或穿刺活检, 病理结果证实有 18 例恶性病变 (非小细胞肺癌 13 例、小细胞肺癌 1 例、肺转移瘤 4 例), 8 例良性病变 (支气管肺软骨瘤 1 例、细支气管炎 3 例、结核 1 例、局灶性纤维化 1 例、经临床随访除外恶性的不确定性肿瘤 2 例), 所有恶性病变中, ^{18}F -FDG PET 仅 1 例非小细胞肺癌原位癌患者为阴性, 而 ^{18}F -FLT PET 假阴性有 3 例 [非小细胞肺癌原位癌 1 例, 低增殖活性 (增殖指数为 10%) 的非小细胞肺癌 1 例, 结肠癌肺转移 1 例]; 8 例良性病灶均无 ^{18}F -FLT 摄取, 而 ^{18}F -FDG 摄取阳性者有 4 例。恶性病变中, ^{18}F -FDG 的摄取较高, SUV 为 4.1 ± 3.0 (1.0~10.6, 中位数为 4.4), ^{18}F -FLT 的 SUV 仅为 1.8 ± 2.0 (0.8~6.4, 中位数为 1.2), 前者 SUV 明显高于后者。恶性病灶的平均增殖指数为 30.9% (1%~65%), 良性病灶的平均增殖指数 < 5%。线性相关分析发现, ^{18}F -FLT 的 SUV 和增殖活性有显著相关性 ($r=0.87$, $P < 0.0001$)。研究表明, 即使是高度恶性的肿瘤, 给予 ^{18}F -FLT 30min 后也仅有 10% 左右的细胞处于分裂期, 而所有的细胞都处于高糖代谢状态, 均摄取 ^{18}F -FDG, 因此肿瘤部位对 ^{18}F -FDG 的摄取往往高于 ^{18}F -FLT。 ^{18}F -FDG 的灵敏度高, 但特异性差, 假阳性率高; 而 ^{18}F -FLT 的特异性高, 但灵敏度差, 假阴性率高, 二者结合可能会更有助于病变的准确诊断。

肿瘤的增殖状况对早期可切除的非小细胞肺癌具有一定的预测价值, 能够预测非小细胞肺癌在切除后是否有复发的高危因素, 以及是否需要额外的治疗, 也可能有助于预测肿瘤对细胞周期特异性化疗药物的敏感性。Vesselle H 等^[8]对 10 例非小细胞肺癌患者共 11 个经活检证实或临床可疑的病灶进行了 2h 的 ^{18}F -FLT PET 动态显像, 结果 11 个病灶中炎性病灶 2 个, 非小细胞肺癌 9 个; 11 个标本均经 Ki-67 免疫组化染色, 并用流式细胞仪进行 S 期比值测定, 结果显示 ^{18}F -FLT 的 SUV 与 Ki-67 计分高度相关 ($r=0.83$), 与 S 期比值也有相关性存在, 但仅最大 SUV 和平均 SUV 有统计学意义, 而其他指标与 S 期比值无相关性。结果表明, ^{18}F -

FLT PET 可能会对肺部肿块的增殖率进行非侵袭性评估, 从而对不确定的肺部病变的评价、可切除的非小细胞肺癌的预后评估、非小细胞肺癌化疗反应的预测等起到一定的作用。

2.2 结肠癌

Francis DL 等^[9]对 17 例结肠癌 (经 CT 确诊原发灶和转移灶共 50 处, 其中原发灶 6 处) 患者分别行 ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FLT PET, 结果 ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FLT 均显影, 但 ^{18}F -FDG 摄取的程度要比 ^{18}F -FLT 平均高 2 倍; 腹膜和肺的转移灶的摄取程度相仿, ^{18}F -FLT 共检出 5/6 的肺转移灶和全部的腹膜转移灶; 32 处肝转移灶, ^{18}F -FLT 发现 11 处 (34%), ^{18}F -FDG 发现 31 处 (97%)。结果表明, ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FLT 的摄取之间无相关性存在 ($r=0.03$), ^{18}F -FLT 对肝外病灶的探测具有高灵敏度, 但对结肠癌肝转移病灶的灵敏度低, 所以很可能难以对结肠癌做出适宜的分期诊断。

2.3 淋巴瘤

Wagner M 等^[10]报道, 将人 DoHH2 B 细胞淋巴瘤株与 ^{18}F -FLT 温浴 240min 后, DoHH2 细胞株对 ^{18}F -FLT 的摄取达 (12.5±1.0)%, 荷 DoHH2 肿瘤的 SCID/SCID 裸鼠的生物学分布研究也证实了 ^{18}F -FLT 在肿瘤部位特异性聚集; 对 11 例淋巴瘤患者 (含生长缓慢型和生长迅速型) 的初步研究也表明, ^{18}F -FLT PET 能提供与 ^{18}F -FDG PET 相类似的探测恶性病灶的能力, 且 ^{18}F -FLT 的 SUV 与活检组织切片的 Ki-67 标记指数有密切的相关性 ($r=0.95$, $P < 0.005$), 提示 ^{18}F -FLT 可对人淋巴瘤的增殖情况进行有效的活体检测。

3 展望

目前的研究表明, ^{18}F -FLT 作为一种新型的核苷酸类显像剂, 在肿瘤细胞的增殖状况、良恶性、抗增殖化疗药物疗效等的判断及预后评价等方面具有良好的发展前景。但是, ^{18}F -FLT 仅有 2% 整合入细胞 DNA 内^[11], 主要反映的是细胞内 TK-1 的活性状况, 并非真正直接反映细胞的增殖状况, 而体内尚存在一些其他调控 TK-1 活性的因素, 所以应用 ^{18}F -FLT 作为肿瘤细胞增殖状况的评判指标尚存在着一定的不确定性, 有待于针对多种肿瘤进行更为深入的基础和临床研究。目前, ^{18}F -FLT 的合成效率也普遍较低 (常为 7% 左右, 最高仅达 37%),

重复性较差, 广泛的临床应用仍受限制, 尚需进一步开发更佳的前体和合成路线。

参 考 文 献

- [1] Rasey JS, Grierson JR, Wiens LW, et al. Validation of FLT uptake as a measure of thymidine kinase-1 activity in A549 carcinoma cells[J]. J Nucl Med, 2002, 43(9): 1210-1217.
- [2] Wagner M, Seitz U, Neumaier B, et al. Evaluation of pyrimidine metabolising enzymes and in vitro uptake of 3'-[¹⁸F]fluoro-3'-deoxythymidine ([¹⁸F]FLT) in pancreatic cancer cell lines[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002, 29(9): 1174-1181.
- [3] Barthel H, Cleij MC, Collingridge DR, et al. 3'-deoxy-3'-[¹⁸F]fluorothymidine as a new marker for monitoring tumor response to antiproliferative therapy in vivo with positron emission tomography[J]. Cancer Res, 2003, 63(13): 3791-3798.
- [4] Dittmann H, Dohmen BM, Kehlbach R, et al. Early changes in [¹⁸F]FLT uptake after chemotherapy: an experimental study [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002, 29(11): 1462-1469.
- [5] Dittmann H, Dohmen BM, Paulsen F, et al. [¹⁸F] FLT PET for diagnosis and staging of thoracic tumours [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003, 30(10): 1407-1412.
- [6] Buck AK, Halter G, Schirrmeister H, et al. Imaging proliferation in lung tumors with PET: ¹⁸F-FLT versus ¹⁸F-FDG [J]. J Nucl Med, 2003, 44(9): 1426-1431.
- [7] Buck AK, Schirrmeister H, Hetzel M, et al. 3'-deoxy-3'-[¹⁸F] fluorothymidine-positron emission tomography for noninvasive assessment of proliferation in pulmonary nodules [J]. Cancer Res, 2002, 62(12): 3331-3334.
- [8] Vesselle H, Grierson J, Muzi M, et al. In vivo validation of 3'-deoxy-3'-[¹⁸F]fluorothymidine ([¹⁸F] FLT) as a proliferation imaging tracer in humans: correlation of [¹⁸F] FLT uptake by positron emission tomography with Ki-67 immunohistochemistry and flow cytometry in human lung tumors [J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(11): 3315-3323.
- [9] Francis DL, Visvikis D, Costa DC, et al. Potential impact of [¹⁸F]3'-deoxy-3'-fluorothymidine versus [¹⁸F] fluoro-2-deoxy-D-glucose in positron emission tomography for colorectal cancer [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003, 30(7): 988-994.
- [10] Wagner M, Seitz U, Buck A, et al. 3'-[¹⁸F]fluoro-3'-deoxythymidine ([¹⁸F]-FLT) as positron emission tomography tracer for imaging proliferation in a murine B-Cell lymphoma model and in the human disease [J]. Cancer Res 2003, 63(10): 2681-2687.
- [11] Lu L, Samuelsson L, Bergstrom M, et al. Rat studies comparing ¹¹C-FMAU, ¹⁸F-FLT, and ⁷⁶Br-BrFU as proliferation markers [J]. J Nucl Med, 2002, 43(12): 1688-1698.

(收稿日期: 2003-11-22)

《甲状腺疾病核素治疗学》出版发行

《甲状腺疾病核素治疗学》一书于2003年12月由原子能出版社出版发行。

该书有天津医科大学著名甲状腺疾病专家卢倜章教授任名誉主编, 山西医科大学张承刚教授任主编; 叶根耀、张永学、胡国瑛、李险峰教授任副主编; 卢倜章、马寄晓及叶根耀三位著名专家担任主审; 全国11所院校30余位专家、学者及中青年业务骨干参加本书的编写。中国科学院王世真院士及周前教授为该书作序。全书分基础篇和临床篇两大篇, 共29章, 近70万字。

本书编著者参阅了近千篇国内外文献, 比较详尽地介绍了甲状腺疾病核素治疗学的基础和临床进展, 增加了甲状腺分子学基础内容, 对各类甲状腺疾病包括各种甲状腺功能亢进症、甲亢并发症以及甲状腺癌等疾病的发病机制、诊断及治疗方法进行阐述。全书以核素治疗为主线, 详细介绍了各种药物的治疗方法极其新观念和新技术。书中对如何选择及正确应用核素与非核素疗法, 做了较为客观详细的阐述和评价。同时, 临床篇部分每章都附有数例核素治疗病例, 供读者参阅。书末附有中文索引与英文索引, 为读者快速对照查阅相关内容和术语提供了方便。

该书内容全面、新颖、实用, 结构严谨, 具有较强的科学性、先进性以及可读性, 实为核医学科、内分泌科、普通外科及肿瘤科医务人员的良师益友, 对大、专院校临床医学专业学生、研究生也有较大的参考价值。

本书定价: 80.00元(平装), 100.00元(精装)。免费邮寄 欲购者请联系:

地址: 山西省太原市山西医科大学第一医院核医学科; 邮编: 030001; 联系人: 李险峰; 电话 0315-4044111-24431 或 24425; 手机: 13015378256 传真: 0315-4048624(山医大一院院办转李险峰收)