

^{18}F -氟脱氧胸苷 PET 的肿瘤分子显像研究进展

谭业颖

【摘要】 近年来, 细胞增殖显像剂 ^{18}F -氟脱氧胸苷 (^{18}F -FLT) 受到重视。 ^{18}F -FLT PET 细胞增殖显像为肿瘤的诊断、分期、预后和疗效观察提供了非创伤性的手段, 与 ^{18}F -氟脱氧葡萄糖 (^{18}F -FDG) 比较表明, ^{18}F -FLT 与肿瘤细胞增殖的相关性明显高于 ^{18}F -FDG, 但敏感性低, 而且不能反映所有类型的肿瘤细胞增殖情况。

【关键词】 体层摄影术, 发射型计算机; ^{18}F -氟脱氧胸苷; 细胞增殖; 氟脱氧葡萄糖 F18; 对比研究

【中图分类号】 R817.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2007)01-0006-03

Advances in tumor molecular imaging with ^{18}F -fluorothymidine PET

TAN Ye-ying

(Department of Nuclear Medicine, The PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 In recent years, ^{18}F -fluoro-3'-deoxy-3'-L-fluorothymidine (^{18}F -FLT) has been developed as a proliferation tracer. Imaging and measurement of proliferation with PET could provide us with a non-invasive tool to value tumor cell proliferation rate and to monitor the response to anticancer treatment. In this review, the basis of ^{18}F -FLT as a proliferation tracer is discussed. Furthermore, an overview of the current status of ^{18}F -FLT PET research is given. The results of research show that ^{18}F -FLT PET can correctly reflect cellular proliferation, it also has certain limitations. In comparison with ^{18}F -FDG, ^{18}F -FLT uptake is lower in most cases. Furthermore, ^{18}F -FLT uptake does not reflect all kinds of cell proliferation.

【Key words】 Tomography, emission computed; Proliferation; ^{18}F -fluorothymidine; ^{18}F -fluorodeoxyglucose; Comparative study

^{18}F -氟脱氧葡萄糖 (^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG) 正电子肿瘤代谢显像剂已经得到广泛的认可和应用, 但对肿瘤特异性差, 有一定的假阳性。 ^{18}F -氟脱氧胸苷 (fluoro-3'-deoxy-3'-L-fluorothymidine, ^{18}F -FLT) 能够间接反映细胞 DNA 合成, 被认为是肿瘤特异性显像剂, 受到学者关注。

1 ^{18}F -FLT 显像

1.1 ^{18}F -FLT 显像机制

FLT 是胸苷的类似物, 通过被动扩散和 Na^+ 依赖性转运体两种方式被细胞摄取, 在胸苷激酶-1 (thymidine kinase, TK-1) 催化下磷酸化形成 FLT-单磷酸而滞留于细胞内。TK-1 是 DNA 补救合成途径中的关键酶, 在增生细胞的 G_1 后期和 S 期活性增加 10 倍以上^[1], 而且其羧基端变异, 不能被降解而导致整个细胞周期中 TK-1 活性持续增加^[2]。

由于 3' 端被 ^{18}F 替代, ^{18}F -FLT 不能参与 DNA 合成而蓄积在细胞内不被降解, 因而有利于肿瘤显像^[3]。 ^{18}F -FLT 是 TK-1 的底物, 其摄取依赖于 TK-1 的活性, 因此可替代性反映细胞增殖。

1.2 ^{18}F -FLT 显像的准确性

由于 ^{18}F -FLT 缺乏 3'-羟基, 不能整合到 DNA 中, 体外研究发现, 在参与 DNA 合成的胸苷中, ^3H -胸苷占 90%, 而 ^3H -FLT 只占 0.2%, 因此 ^{18}F -FLT 并非直接反映 DNA 合成速度和数量, 但两者呈相关性 ($r=0.88$, $P<0.0001$)^[4]。Vesselle 等^[5]最先报道了 ^{18}F -FLT 摄取与 Ki-67 免疫染色测定的细胞增殖指数明显相关 ($r=0.92$, $P<0.001$), 且明显高于 ^{18}F -FDG ($r=0.72$, $P<0.001$), 其结果也得到 Yap 等^[6]的证实。 ^{18}F -FLT 仍可替代性反映补救途径中胸苷的摄取量, 且比 ^{18}F -FDG 更准确地评价肿瘤细胞增殖速度。

1.3 ^{18}F -FLT 显像的敏感性

Cole 等^[7]研究表明, ^{18}F -FLT 显像的敏感性低于

^{18}F -FDG, 其可能与下列因素有关: ① ^{18}F -FLT 3'端被 ^{18}F 替代, 与胸苷转运体亲和力减低; ② ^{18}F -FLT 对 TK-1 的亲和力只有正常胸苷的 30%; ③ 肿瘤细胞的 DNA 合成有补救途径和从头合成两种方式, 且各自比例不同, ^{18}F -FLT 反映的仅是补救途径中的第一步, 部分肿瘤恶性程度很高, 但以从头合成为主, TK-1 活性反而很低; ④ ^{18}F -FLT 只反映细胞增殖, 部分肿瘤因为坏死、纤维化和肿瘤基质成分多而使处于增殖期的细胞密度低。这些因素都有可能导致敏感性降低。

1.4 ^{18}F -FLT 显像的特异性

Buck 等^[8]报道, ^{18}F -FLT 对肺癌诊断的特异度为 100%, 在不同的动物实验中都表明特异度为 100%, 但这些动物实验都是采用急性炎症模型, 其病理过程与体内的慢性炎症并不相同, 许多良性病变存在不同程度的细胞增殖。因此, 有必要对 ^{18}F -FLT 特异性进行更广泛的临床研究。

1.5 细胞毒性

FLT 作为一种获得性免疫缺陷综合征治疗的抗病毒制剂, 在 II 期临床试验中用 10 mg/d 的固定剂量治疗, 数周后仅出现外周血液学改变、肝功能损害等轻微并发症^[7]。目前尚无关于 ^{18}F -FLT 毒性的研究报告, 也无因行 ^{18}F -FLT PET 而发生副作用的病例报告。

2 ^{18}F -FLT PET 临床研究

2.1 脑肿瘤

PET 可对肿瘤分级、评估疗效提供帮助, ^{18}F -FLT PET 与 ^{18}F -FDG PET 相比, 在正常脑组织中基础代谢低, 因而有较高的 T/NT 值, 影像质量更佳。Chen 等^[9]研究胶质瘤时发现, ^{18}F -FLT 最大标准化摄取值 (standardized uptake value, SUV) 在高度恶性、低度恶性和稳定病灶中分别为 1.33 ± 0.75 、 0.31 ± 0.08 和 0.28 ± 0.06 , 而且在高度恶性与低度恶性、高度恶性与稳定病灶之间都有显著性差异, 但不能鉴别低度恶性和稳定病灶。Nitzsche 等^[10]认为, ^{18}F -FLT PET 区别肿瘤复发或坏死较 ^{18}F -FDG PET 敏感, 与 Ki-67 相关程度 ^{18}F -FLT ($r=0.84$) 高于 ^{18}F -FDG ($r=0.51$)。

目前, 关于脑肿瘤 ^{18}F -FLT PET 的报道仍较少, 其研究结果有差异。未来的研究应致力于证实 ^{18}F -FLT PET 能否鉴别低度恶性、稳定病灶、坏死

组织和肿瘤残余。

2.2 肺癌

Cerfolio 等^[11]证实, ^{18}F -FDG PET 诊断肺癌的灵敏度为 96.8%, 特异度为 77.8%, 假阳性主要来自结核球、炎性假瘤、肉芽肿和结节病。Buck 等^[12]认为, ^{18}F -FLT PET 的特异度为 100%, 灵敏度为 56%, 尤其对直径小于 1.5 cm 的病灶和淋巴结转移几乎不能显示, 与 Ki-67 相关程度 ^{18}F -FLT ($r=0.92$) 高于 ^{18}F -FDG ($r=0.59$)。 ^{18}F -FDG 的摄取受葡萄糖转运体 1 受体上调、存活肿瘤细胞数量、微血管密度和己糖激酶的表达等因素的影响, 只有 35% 的 ^{18}F -FDG 的摄取与细胞增殖有关, 而 85% 的 ^{18}F -FLT 的摄取与细胞增殖有关。

^{18}F -FDG PET 的高敏感性和 ^{18}F -FLT PET 的高特异性相结合, 有望成为鉴别肺单发结节良性、恶性的显像方法。但仍需对 ^{18}F -FLT PET 的特异性进行更广泛的临床验证。

2.3 乳腺癌

^{18}F -FLT PET 在乳腺癌方面的研究资料较少, MRI 和 B 超的空间分辨率明显高于 PET。Shields 等^[13]报道, ^{18}F -FLT PET 能清晰显示乳腺癌, 其 SUV 为 4.4~12.5, 同时还能够检测腋窝淋巴结和肝脏转移。Silverman 等^[14]研究表明, 原发性乳腺癌对 ^{18}F -FLT 的摄取是 ^{18}F -FDG 的 1.3~2.3 倍。Pio 等^[15]发现, ^{18}F -FLT 与 CA27.29 肿瘤标记物水平的相关性高于 ^{18}F -FDG, 其分别为 $r=0.78$ 和 $r=0.18$, 但指出 CA27.29 并非细胞增殖的量化指标, 有必要研究与 Ki-67 指数或 TK-1 活性的关系。

2.4 淋巴瘤

^{18}F -FDG PET 对恶性淋巴瘤的敏感性高, 对缓慢生长的淋巴瘤作用尚不清楚, 一些良性病变也可为高摄取。因此, ^{18}F -FLT 有着不可替代的价值。Buck 等^[16]研究表明, 对于非霍奇金淋巴瘤, ^{18}F -FLT PET 和 ^{18}F -FDG PET 的敏感性基本相同, 平均 SUV 分别为 4.5 和 5.0, ^{18}F -FLT 与 Ki-67 相关程度高 ($r=0.9$, $P<0.0001$), 可以为临床提供治疗依据; ^{18}F -FLT 的摄取与肿瘤组织中处于增生期的细胞密度有关, 有 1 例 Ki-67 为 90%, SUV 较低, 病理显示该病灶中纤维化大于 30%, 这时会低估淋巴瘤的恶性程度。

2.5 软组织肉瘤

David 等^[17]发现, ^{18}F -FLT 的摄取与软组织肉瘤

有丝分裂分数、MIB-1 分数、French 和 Japanese 分级系统相关 ($r=0.550\sim 0.747$, $P<0.05$), 能够区分 1 级低度恶性肿瘤和 2~3 级高度恶性肿瘤, 其敏感度和特异度均为 100%, 高于 ^{18}F -FDG (92%和 87%)^[18]。 ^{18}F -FLT PET 能够反映细胞增殖、准确分级, 但不能准确鉴别低度恶性和良性病变。 ^{18}F -FLT PET 确定术后复发比 CT、MRI、 ^{18}F -FDG PET 准确, 但探测远处转移的敏感性较差^[19]。

2.6 喉癌

^{18}F -FLT PET 在喉癌中的研究价值有限, 喉癌诊断和分级的金标准依然是喉镜活检和 CT、MRI。 ^{18}F -FDG PET 虽然有较高的敏感性, 但假阳性率高, 正常黏膜、腺体、息肉以及喉镜活检和放疗引起的细胞组织损伤均可导致 ^{18}F -FDG 高摄取。 ^{18}F -FLT 摄取低, SUV 平均为 0.8~3.8, 假阴性率高, 其准确率低于 CT 和 MRI。由于大部分喉癌均采取放射治疗, 因此难以获得组织标本与 Ki-67 进行比较。 ^{18}F -FLT PET 的价值是鉴别有无肿瘤复发。

3 ^{18}F -FLT PET 对疗效评价

^{18}F -FLT PET 能否准确评价化疗疗效, 不同的治疗方案和不同的肿瘤类型结果不一致。Dittmann 等^[20]将不同的化疗药物分别与食道鳞状上皮癌细胞共同孵育 4 h 后发现, ^{18}F -FLT 摄取的变化为: 用 5-氟尿嘧啶和氨甲蝶呤者摄取增加 7~10 倍, 用顺铂者摄取却减少。Barthel 等^[21]利用 5-氟尿嘧啶治疗纤维肉瘤的裸鼠模型却得出相反的结果, 治疗后 24 h 和 48 h ^{18}F -FLT 摄取明显降低。

肿瘤 DNA 合成有从头合成和补救合成两种途径, 化疗药物可引起不同合成途径的转换。有些化疗药物通过抑制 DNA 从头合成途径而激活了补救途径, 使 TK-1 活性增强, 导致 ^{18}F -FLT 摄取增加, 有的细胞毒性药物则相反。不同的药物抑制肿瘤生长的机制不同, 作用于细胞周期的环节不同。临床治疗中对肿瘤患者均采取联合化疗方法, 使得肿瘤的 DNA 合成变化更加复杂, 引起摄取 ^{18}F -FLT 的变化也不相同。动物血清中胸苷水平比人血清高出 10 倍, 内源性胸苷可与 ^{18}F -FLT 竞争, 因此动物实验结果不能直接转嫁到临床。尽管部分临床研究表明, ^{18}F -FLT PET 能准确评价早期疗效, 但笔者认为应根据不同的肿瘤类型、不同的化疗药物分

类系统研究。

Seitz 等^[22]用鼠前列腺癌模型研究了放疗对 ^{18}F -FLT 摄取的影响: 放疗后 1 周, ^{18}F -FDG 摄取增加, 2~3 周摄取均减少; 放疗后 1 周, ^{18}F -FLT 摄取减少, 2~3 周几乎无摄取。此结果与其他学者的研究结果基本一致, 可以认为 ^{18}F -FLT 能准确评价放疗疗效, 而且比 ^{18}F -FDG 更灵敏。

4 结语

^{18}F -FLT 作为细胞增殖显像剂, 不仅能清晰显示肿瘤, 并且能间接反映 DNA 合成, 与细胞增殖有很高的相关性, 更具有肿瘤特异性, 应用前景十分广阔。但在评价化疗疗效方面, ^{18}F -FLT 还有待于更广泛深入的研究。

参 考 文 献

- 1 Munch-Petersen B, Cloos L, Jensen HK, et al. Humanthymidine kinase 1. Regulation in normal and malignant cells. *Adv Enzyme Regul*, 1995, 35(2): 69-89.
- 2 Boothman DA, Davis TW, Sahijdak WM. Enhanced expression of thymidine kinase in human cells following ionizing radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994, 30(2): 391-398.
- 3 Sundseth R, Joyner SS, Moore JT, et al. The anti-human-immunodeficiency virus agent 3'-fluorothymidine induces DNA damage and apoptosis in human lymphoblastoid cells. *Antimicrob Agents Chemother*, 1996, 40(2): 331-335.
- 4 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 Nucl Med*, 2002, 43(9): 1210-1217.
- 5 Vesselle H, Grierson J, Muzi M, et al. In vivo validation of 3'-deoxy-3-[^{18}F]fluorothymidine (^{18}F FLT) as a proliferation imaging tracer in humans: correlation of ^{18}F FLT uptake by positron emission tomography with Ki-67 immunohistochemistry and flow cytometry in human lung tumors. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(11): 3315-3323.
- 6 Yap CS, Czernin J, Fishbein MC, et al. Evaluation of thoracic tumors with ^{18}F fluorothymidine and ^{18}F -fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *Chest*, 2006, 129(2): 393-401.
- 7 Cole PD, Smith AK, Kamen BA. Osteosarcoma cells, resistant to methotrexate due to nucleoside and nucleobase salvage, are sensitive to nucleoside analogs. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2002, 50(2): 111-116.
- 8 Buck AK, Schirmer H, Hetzel M, et al. 3-deoxy-3-[^{18}F]fluorothymidine-positron emission tomography for noninvasive assessment of proliferation in pulmonary nodules. *Cancer Res*, 2002,

7 Mitchel J, Waters D, Lai T, et al. Identification of coronary thrombus with a IIb/IIIa platelet inhibitor radiopharmaceutical, technetium-99m DMP-444: A canine model. *Circulation*, 2000, 101(14): 1643-1646.

8 曹卫, 张永学, 安锐. ^{99m}Tc-Ap4A 显像探测动脉粥样硬化斑块的动物实验研究. *中华核医学杂志*, 2001, 21(6): 325-328.

9 Lederman RJ, Raylman RR, Fisher SJ, et al. Detection of atherosclerosis using a novel positron-sensitive probe and 18-fluorodeoxyglucose(FDG). *Nucl Med Commun*, 2001, 22(7): 747-753.

10 Ogawa M, Ishino S, Mukai T, et al. (18)F-FDG accumulation in atherosclerotic plaques: immunohistochemical and PET imaging study. *J Nucl Med*, 2004, 45(7): 1245-1250.

11 Tawakol A, Migrino RQ, Hoffmann U, et al. Noninvasive in vivo measurement of vascular inflammation with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *J Nucl Cardiol*, 2005, 12(3): 294-301.

12 Kolodgie FD, Petrov A, Virmani R, et al. Targeting of apoptotic

macrophages and experimental atheroma with radiolabeled annexin V. *Circulation*, 2003, 108(25): 3134-3139.

13 Matter CM, Schuler PK, Alessi P, et al. Molecular imaging of atherosclerotic plaques using a human antibody against the extracellular domain B of fibronectin. *Am Heart Assoc, Circ Res*, 2004, 95(12): 1225-1233.

14 Gawaz M, Konrad I, Hauer AI, et al. Non-invasive imaging of glycoprotein VI binding to injured arterial lesions. *Thromb Haemost*, 2005, 93(5): 910-913.

15 Qin G, Zhang Y, Cao W, et al. Molecular imaging of atherosclerotic plaques with technetium-99m labelled antisense oligonucleotides. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2005, 32(1): 6-14.

16 Amnovazzi A, Bonanno E, Arca M, et al. ^{99m}Tc-interleukin-2 scintigraphy for the in vivo imaging of vulnerable atherosclerotic plaques. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2006, 33(2): 117-126.

(收稿日期: 2006-05-03)

(上接第 8 页)

62(12): 3331-3334.

9 Chen W, Cloughesy T, Kamdar N, et al. Imaging proliferation in brain tumors with ¹⁸F-FLT PET: Comparison with ¹⁸F-FDG. *J Nucl Med*, 2005, 46(6): 945-952.

10 Nitzsche EU, Walter M, Schirp U, et al. Combined PET maging of proliferation and glycolysis for follow up of brachytherapy in brain tumors. In: SNM 50th annual meeting. *J Nucl Med*, 2003, 44(7): 24N-26N.

11 Cerfolio RJ, Ojha B, Bryant AS, et al. The role of FDG-PET scan in staging patients with nonsmall cell carcinoma. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76(3): 861-866.

12 Buck AK, Halter G, Schirmeister H, et al. Imaging proliferation in lung tumors with PET: ¹⁸F-FLT versus ¹⁸F-FDG. *J Nucl Med*, 2003, 44(9): 1426-1431.

13 Shields AF, Grierson JR, Dohmen BM, et al. Imaging proliferation in vivo with ¹⁸F-FLT and positron emission tomography. *Nat Med*, 1998, 4(11): 1334-1336.

14 Silverman DH, Pio BS, Satyamurthy N, et al. Monitoring effects of breast cancer chemotherapy with fluorodeoxyglucose and fluoro-L-thymidine. *J Nucl Med*, 2002, 43(6): 308-311.

15 Pio BS, Park CK, Satyamurthy N, et al. Monitoring early and long-term effects of breast cancer chemotherapy with fluorodeoxyglucose and fluoro-L-thymidine. In: ASCO Conference, 2003.

16 Buck AK, Pitterle K, Schirmeister H, et al. [¹⁸F] FLT positron emission tomography for imaging non-Hodgkin's lymphoma and

assessment of proliferative activity. *J Nucl Med*, 2003, 44(2): 188-189.

17 Cobben DC, Elsinga PH, Suurmeijer AJ, et al. Detection and grading of soft tissue sarcomas of the extremities with ¹⁸F-3'-fluoro-3'-deoxy-L-thymidine. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(5): 1685-1690.

18 Bastiaannet E, Groen H, Jager PL, et al. The value of FDG-PET in the detection, grading and response to therapy of soft tissue and bone sarcomas; a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*, 2004, 30(1): 83-101.

19 Ham SJ, van der Graaf WT, Pras E, et al. Soft tissue sarcoma of the extremities: A multimodality diagnostic and therapeutic approach. *Cancer Treat Rev*, 1998, 24(6): 373-391.

20 Dittmann H, McBride W, Stout D, et al. Post-irradiation temporal changes in glucose metabolism and cell proliferation in implanted murine tumors as measured by FDG and FLT PET. *J Nucl Med*, 2002, 43(1): 25.

21 Barthel H, Cleij MC, Collingridge DR, et al. ¹⁸F-3'-Fluoro-3'-Deoxy-L-Thymidine as a new marker for monitoring tumor response to antiproliferative therapy in vivo with PET. *Cancer Res*, 2003, 63(13): 3791-3798.

22 Seitz U, Wagner M, Neumaier B, et al. Evaluation of pyrimidine metabolizing enzymes and in vitro uptake of 3' [¹⁸F]fluoro-3'-deoxythymidine ([¹⁸F] FLT) in pancreatic cancer cell lines. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, 29(9): 1174-1181.

(收稿日期: 2006-07-19)