

## $^{18}\text{F}$ -FLT 对恶性肿瘤治疗效果的评估价值

李红梅 冯珏 李晓东 张建阳

**【摘要】**形态影像学作为评价恶性肿瘤治疗效果的传统方法,因所需时间较长,不能从生物学角度进行评价,逐渐被分子影像学方法所取代。 $^{18}\text{F}$ -氟脱氧葡萄糖( $^{18}\text{F}$ -FDG)PET虽然在多种肿瘤的诊断、分期及疗效监测中显示了突出的优势,但由于特异性较差,不能对恶性肿瘤的治疗效果进行准确评价。研究表明, $^{18}\text{F}$ -氟胸苷( $^{18}\text{F}$ -FLT)PET最大的应用前景在于监测肿瘤的治疗效果,且优于 $^{18}\text{F}$ -FDG。

**【关键词】**肿瘤;氟脱氧葡萄糖 F18; 氟脱氧胸苷 F18

### The value of $^{18}\text{F}$ -fluorothymidine to monitor the therapeutic effect of malignant tumor

Li Hong-mei, FENG Jue, Li Xiao-dong, ZHANG Jian-yang

(Department of Nuclear Medicine, the 2nd Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China)

**【Abstract】** Morphology imaging as a traditional method to evaluate the therapeutic effect of malignant tumor, needs to much time and can't reflect the biological changes. So it is replaced by molecular imaging method gradually.  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) PET imaging shows remarkable merit in the diagnosis, staging diagnosis and effect monitoring of many kinds of tumor, but its specificity is low. So it can't evaluate the therapeutic effect accurately. Studies show that the prospect of  $^{18}\text{F}$ -fluorothymidine PET imaging is to monitor the therapeutic effect of malignant tumor, and is better than that of  $^{18}\text{F}$ -FDG.

**【Key words】** Neoplasms; Fluorodeoxyglucose F18; Fluorothymidine F18

传统影像学从肿瘤的大小及形态方面对治疗效果进行评价,但由于肿瘤的大小、形态的改变一般在治疗后较长时间才发生,及部分肿瘤治疗后由于炎症反应而使得肿瘤体积可能有所增大,因此很难用传统影像学来准确评价治疗后早期肿瘤的变化情况。

$^{18}\text{F}$ -氟脱氧葡萄糖( $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose,  $^{18}\text{F}$ -FDG)PET作为一种分子影像学方法,在多种肿瘤的诊断、分期及疗效监测中显示了突出的优势,但由于 $^{18}\text{F}$ -FDG的特异性不足及肿瘤的异质性,因而很难准确地对肿瘤的治疗效果做出评价,随着临床病例的不断积累,这种不足也越来越显著。因此,国内外学者报道了许多新的PET显像剂,其中 $^{18}\text{F}$ -3'-脱氧-3'-氟胸苷( $^{18}\text{F}$ -3'-deoxy-3'-fluorothymidine,  $^{18}\text{F}$ -FLT)引起了很多学者的关注<sup>[1-3]</sup>。

### 1 $^{18}\text{F}$ -FLT 的代谢机制

$^{18}\text{F}$ -FLT是一种核酸代谢类似物,能准确反映

肿瘤细胞的增殖活性<sup>[4-6]</sup>,可能是比 $^{18}\text{F}$ -FDG特异性更高的PET显像剂<sup>[5,7]</sup>,其最大的应用前景在于监测肿瘤的治疗反应<sup>[8]</sup>,并且优于 $^{18}\text{F}$ -FDG<sup>[9-12]</sup>。

$^{18}\text{F}$ -FLT通过被动扩散和 $\text{Na}^+$ 依赖的载体按双相动力学原理进入细胞:其在细胞内的快速积累与脱氧胸苷激酶1的活性有关;随后,由于 $^{18}\text{F}$ -FLT-MP(磷酸化后的FLT)的抑制作用,积累的速度逐渐减慢<sup>[13]</sup>。由于3'位上的羟基被 $^{18}\text{F}$ 取代,因而 $^{18}\text{F}$ -FLT不能真正参加细胞DNA的合成,故与 $^{18}\text{F}$ -FDG一样滞留于细胞内而可达到显像的目的。

近年来,学者们研究了 $^{18}\text{F}$ -FLT在荷瘤动物体内的生物分布情况,发现其在脾、肾、肿瘤等组织积聚较高,注射后60 min时肿瘤组织达到最大摄取,其与正常组织的放射性摄取比值(T/NT)也最为理想,因而提示 $^{18}\text{F}$ -FLT PET显像的最佳时机为60 min<sup>[10,14]</sup>。另有文献报道, $^{18}\text{F}$ -FLT的转运及肿瘤细胞的摄取亦有显著的种属相关性<sup>[15]</sup>。

早期准确评价肿瘤治疗反应,有利于尽早制定个体化方案,减轻患者的经济负担和无效治疗造成的不良反应。 $^{18}\text{F}$ -FDG PET能在肿瘤大小发生改变

之前检测到肿瘤生物信息的改变,且一定程度上能够预示患者的预后,因此可用来监测肿瘤的早期治疗反应。但由于治疗后早期肿瘤细胞的糖代谢发生变化较小,或周边炎性组织可引起葡萄糖的摄取增加,使得我们不能通过 $^{18}\text{F}$ -FDG PET来准确辨别残留的组织是肿瘤还是炎性病变,也不能准确判断残留的组织发生了部分反应还是完全反应。 $^{18}\text{F}$ -FLT能够准确反映肿瘤细胞的增殖活性,因而在疗效监测方面比 $^{18}\text{F}$ -FDG更准确<sup>[9-12,16]</sup>,已有关于其在食管癌、肺癌、乳腺癌、淋巴瘤等多种肿瘤的鉴别诊断和疗效监测方面的研究。

## 2 $^{18}\text{F}$ -FLT在食管癌治疗中的应用

食管癌在我国恶性肿瘤中的病死率占第4位,早期准确评价食管癌患者的治疗反应(有反应或耐受),制定个体化方案,对改善患者的生活质量、延长生存时间具有重要的作用。食管癌患者化疗后行PET检查,不仅能观察肿瘤侵犯范围的变化,而且能改变部分患者的治疗方案,因而有人建议在治疗过程中行PET检查,以便及时更改无效的治疗方案,但尚未得到临床试验的证实。

Dittmann等<sup>[17]</sup>观察了人食管癌细胞与不同化疗药物共同孵育后早期食管癌细胞对 $^{18}\text{F}$ -FLT的摄取情况,发现各种剂量的抗代谢药物,如5-氟尿嘧啶、氨甲蝶呤由于能激活DNA的补救合成途径,均能引起胸苷激酶I的活性增加,癌细胞对 $^{18}\text{F}$ -FLT的摄取也相应增加,因而推测不能用 $^{18}\text{F}$ -FLT来预测和监测这类药物对食管癌的治疗效果。但是食管癌细胞与顺铂共同孵育后早期,对 $^{18}\text{F}$ -FLT的摄取即发生显著下降,因而推测可以用 $^{18}\text{F}$ -FLT来预测和监测食管癌患者对铂类药物的治疗反应:治疗后有反应者可以继续沿用原方案;而无反应的患者则需要更改方案,以发挥最好的治疗效果。

2006年,Apisarnthanarax等<sup>[18]</sup>报道了用 $^3\text{H}$ -FLT监测食管癌放化疗效果的体外实验和动物实验研究,结果显示 $^3\text{H}$ -FLT PET可用来评价食管癌早期治疗反应,其结果与Ki-67免疫组化染色及microPET结果一致,且比 $^{18}\text{F}$ -FDG准确。Chao等<sup>[19]</sup>用 $^{18}\text{F}$ -FLT显像的临床试验研究也得到了一致的结果。

## 3 $^{18}\text{F}$ -FLT在肺癌治疗中的应用

肺癌是目前最为常见的恶性肿瘤,其恶性程度

较高,危害较大。由于大多数肺癌患者在就诊时已属晚期,故治愈率较低,因此,早期发现肺癌、明确肺内病变的性质、准确分期,并据此采取合理、有效的治疗方案,是提高肺癌治疗效果、改善预后的关键环节。

$^{18}\text{F}$ -FLT在纵隔的本底摄取较低,因而在肺部肿瘤的研究开展得最早且最广泛。研究表明, $^{18}\text{F}$ -FLT可以对肺部肿瘤进行非侵袭性评价,并且可能对非小细胞肺癌患者的预后和化疗反应具有一定的预测作用<sup>[20]</sup>。

Sugiyama等<sup>[9]</sup>研究了荷人小细胞肺癌BALB/C裸鼠在放射治疗后不同时间肺癌组织对 $^{18}\text{F}$ -FLT摄取的变化情况,发现在放射治疗后早期(6h),肿瘤组织对 $^{18}\text{F}$ -FLT的摄取即发生明显改变,且这种改变一直持续到放疗后7d;而肿瘤组织对 $^{18}\text{F}$ -FDG的摄取到放疗后第3日时才降低,肿瘤的体积在放疗后14d内一直未发生明显变化。这说明 $^{18}\text{F}$ -FLT比 $^{18}\text{F}$ -FDG能更准确、更早的用于评价小细胞肺癌患者的治疗反应。张锦明等<sup>[21]</sup>对荷LA-795肺癌小鼠行 $^{18}\text{F}$ -FLT及 $^{18}\text{F}$ -FDG生物学分布研究,结果提示, $^{18}\text{F}$ -FLT在放疗、顺铂化疗后1d即可对治疗反应进行监测,且变化较 $^{18}\text{F}$ -FDG早而显著。2008年,Sohn等<sup>[22]</sup>对肺癌患者进行了临床试验研究,发现 $^{18}\text{F}$ -FLT PET能够检测抗血管生成药物吉非替尼早期的治疗反应。

## 4 $^{18}\text{F}$ -FLT在乳腺癌治疗中的应用

乳腺癌在女性中发病率较高,早期诊断和准确分期具有重要的意义,尽早评价药物的疗效可以较早识别治疗无效的患者,减轻不良反应,尽早更改治疗方案,取得最好的治疗效果。Dohmen等<sup>[23]</sup>于2001年首次将 $^{18}\text{F}$ -FLT用于2例乳腺癌患者的疗效监测,发现 $^{18}\text{F}$ -FLT可用来监测乳腺癌患者的治疗反应,这是 $^{18}\text{F}$ -FLT监测抗肿瘤治疗反应的最早的临床报道。2006年,Pio等<sup>[24]</sup>对比研究了 $^{18}\text{F}$ -FDG和 $^{18}\text{F}$ -FLT在预测和监测乳腺癌患者化疗效果方面的差异,发现 $^{18}\text{F}$ -FLT具有较好的预测化疗效果的作用,且注射显像剂后10min时测得的标准化摄取值具有最好的预测作用,而 $^{18}\text{F}$ -FDG并无此特点。Direcks等<sup>[25]</sup>通过建立人乳腺癌裸鼠模型发现, $^{18}\text{F}$ -FLT PET能够对抗癌药物的疗效进行定量分析。Direcks等<sup>[26]</sup>的研究表明,

不同药物在治疗过程中所引起的乳腺癌组织对显像剂  $^{18}\text{F}$ -FDG 和  $^{18}\text{F}$ -FLT 摄取的变化不同。Pan 等<sup>[27]</sup>对荷乳腺癌小鼠放射治疗后的疗效研究发现,  $^{18}\text{F}$ -FLT 摄取的变化程度与给予的照射剂量有关。Kumar 等<sup>[28]</sup>的研究表明,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 能够对乳腺癌接受 2 疗程新辅助化疗后的治疗效果进行准确的监测, 至于  $^{18}\text{F}$ -FLT PET 是否能够更早的对这类患者的治疗效果进行评价, 有待于进一步的研究来证实。Dittmann 等<sup>[29]</sup>在体外实验研究中发现, 用阿霉素、多西紫杉醇化疗后, 乳腺癌细胞对  $^{18}\text{F}$ -FLT 的摄取在较早期即发生显著下降, 因而  $^{18}\text{F}$ -FLT 有望用于监测乳腺癌的治疗效果。

### 5 $^{18}\text{F}$ -FLT 在其他肿瘤治疗中的应用

2003 年, Buck 等<sup>[30]</sup>报道了  $^{18}\text{F}$ -FLT 和  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 诊断非霍奇金淋巴瘤的敏感性问题, 发现二者基本相同(平均标准化摄取值分别为 4.5 和 5.0), 但  $^{18}\text{F}$ -FLT 与 Ki-67 的相关程度更高, 因此推断  $^{18}\text{F}$ -FLT 可以为淋巴瘤的治疗提供依据。2007 年, Buck 等<sup>[31]</sup>又研究了  $^{18}\text{F}$ -FLT 监测荷淋巴瘤小鼠用不同方法(化疗、免疫治疗、放射免疫治疗)治疗的疗效, 发现在肿瘤体积发生改变之前, 淋巴瘤对  $^{18}\text{F}$ -FLT 的摄取即发生显著变化。同年, Herrmann 等<sup>[32]</sup>又对非霍奇金淋巴瘤患者化疗前后分别进行了  $^{18}\text{F}$ -FLT PET, 发现在治疗后早期  $^{18}\text{F}$ -FLT 的摄取即发生明显下降, 提示其在监测淋巴瘤患者早期治疗反应方面具有重要的作用。Graf 等<sup>[33]</sup>研究了  $^{18}\text{F}$ -FLT 监测荷人高度恶性淋巴瘤裸小鼠细胞毒性药物治疗后早期的反应, 发现在治疗后 24 h,  $^{18}\text{F}$ -FLT 的摄取即可发生明显降低, 这说明  $^{18}\text{F}$ -FLT 在监测淋巴瘤的早期治疗反应中具有潜在的价值。

Murayama 等<sup>[34]</sup>研究了荷鳞状上皮癌小鼠用不同剂量 X 射线照射后 1 d、3 d 和 7 d 时肿瘤组织对  $^{18}\text{F}$ -FDG 和  $^{18}\text{F}$ -FLT 等的摄取情况, 结果显示无论给予多大的照射剂量, 肿瘤组织对  $^{18}\text{F}$ -FLT 的摄取在照射后 1 d 即发生明显的变化, 这说明  $^{18}\text{F}$ -FLT 可用来监测鳞癌对放射治疗后的早期反应。

Wieder 等<sup>[35]</sup>对 10 例早期直肠癌患者在接受放化疗前、放化疗后 2 周及放化疗后 3~4 周分别行  $^{18}\text{F}$ -FLT PET, 发现肿瘤组织对  $^{18}\text{F}$ -FLT 的摄取虽有降低, 但其降低程度与组织病理学结果不相符, 因而得出  $^{18}\text{F}$ -FLT 不适于监测直肠癌患者放化疗反

应的结论, 这与其他肿瘤的结果不一致, 有待于进一步临床试验来证实。

Oyama 等<sup>[36]</sup>等的研究表明,  $^{18}\text{F}$ -FLT 可用来诊断动物前列腺癌, 且在监测去势治疗的效果方面有潜在的应用价值。

综上所述,  $^{18}\text{F}$ -FLT 在监测多种肿瘤的治疗效果方面具有重要的价值。但由于上述研究大多基于动物实验或体外实验, 或者虽是临床试验研究, 但样本量较少, 缺少代表性, 因此需要更广泛的临床试验研究来证实  $^{18}\text{F}$ -FLT 在监测肿瘤治疗反应中的确切地位。

### 参 考 文 献

- [1] 谭业颖, 田嘉禾, 张锦明, 等.  $^{18}\text{F}$ -FLT PET 显像诊断肺单发结节及评价细胞增殖的价值. 中华核医学杂志, 2007, 48(2): 65.
- [2] Yap CS, Czernin J, Fishbein MC, et al. Evaluation of thoracic tumors with  $^{18}\text{F}$ -fluorothymidine and  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. Chest, 2006, 129(2): 393-401.
- [3] van Waarde A, Cobben DC, Suurmeijer AJ, et al. Selectivity of  $^{18}\text{F}$ -FLT and  $^{18}\text{F}$ -FDG for differentiating tumor from inflammation in a rodent model. J Nucl Med, 2004, 45(4): 695-700.
- [4] Yamamoto Y, Nishiyama Y, Ishikawa S, et al. Correlation of  $^{18}\text{F}$ -FLT and  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake on PET with Ki-67 immunohistochemistry in non-small cell lung cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007, 34(10): 1610-1616.
- [5] Buck AK, Halter G, Schirmeisler H, et al. Imaging proliferation in lung tumors with PET:  $^{18}\text{F}$ -FLT versus  $^{18}\text{F}$ -FDG. J Nucl Med, 2003, 44(9): 1426-14317
- [6] Mankoff DA, Shields AF, Krohn KA. PET imaging of cellular proliferation. Radiol Clin North Am, 2005, 43(1): 153-167.
- [7] 柳曦, 周乃康, 张锦明, 等.  $^{18}\text{F}$ -FLT 摄取与肺癌细胞增殖的相关性. 癌症, 2006, 25(12): 1512-1516.
- [8] Bading JR, Shields AF. Imaging of cell proliferation: status and prospects. J Nucl Med, 2008, 49 (Suppl 2): 64S-80S.
- [9] Sugiyama M, Sakahara H, Sato K, et al. Evaluation of 3'-deoxy-3'- $^{18}\text{F}$ -fluorothymidine for monitoring tumor response to radiotherapy and photodynamic therapy in mice. J Nucl Med, 2004, 45 (10): 1754-1758.
- [10] Barthel H, Cleij MC, Collingridge DR, et al. 3'-deoxy-3'-[ $^{18}\text{F}$ ] fluorothymidine as a new marker for monitoring tumor response to antiproliferative therapy in vivo with positron emission tomography. Cancer Res, 2003, 63(13): 3791-3798.
- [11] Shields AF, Mankoff DA, Link JM, et al. Carbon-11-thymidine and FDG to measure therapy response. J Nucl Med, 1998, 39 (10): 1757-1762.
- [12] Reinhardt MJ, Kubota K, Yamada S, et al. Assessment of cancer recurrence in residual tumors after fractionated radiotherapy: a

- comparison of fluorodeoxyglucose, L-methionine and thymidine. *J Nucl Med*, 1997, 38(2): 280-287.
- [13] 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.
- [14] 柳曦, 周乃康, 张锦明, 等.  $^{18}\text{F}$ -FLT 在肺癌模型小鼠体内的生物分布及 PET 显像研究. *解放军医学杂志*, 2006, 31(10): 960-962.
- [15] 魏荣卿, Machulla H J, 刘晓宁. 检测肿瘤增殖的显像剂  $^{18}\text{F}$ -FLT. *中华核医学杂志*, 2005, 25(1): 59-61.
- [16] Been LB, Suameijer AJ, Cobben DC, et al. [ $^{18}\text{F}$ ] FLT-PET in oncology: current status and opportunities. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31(12): 1659-1672.
- [17] Dittmann H, Dohmen BM, Kehlbach R, et al. Early changes in [ $^{18}\text{F}$ ] FLT uptake after chemotherapy: an experimental study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2002, 29(11): 1462-1469.
- [18] Apisarnthanarax S, Alauddin MM, Mourtada F, et al. Early detection of chemoradioresponse in esophageal carcinoma by 3'-deoxy-3'-H-fluorothymidine using preclinical tumor models. *Clin Cancer Res*, 2006; 12(15): 4590-4597.
- [19] Chao KS. Functional imaging for early prediction of response to chemoradiotherapy: 3'-deoxy-3'- $^{18}\text{F}$ -fluorothymidine positron emission tomography—a clinical application model of esophageal cancer. *Semin Oncol*, 2006, 33(6 Suppl 11): S59-S63.
- [20] 柳曦. PET 示踪剂  $^{18}\text{F}$ -FLT 在肿瘤学中的研究进展. *第三军医大学学报*, 2006, 28(12): 1351-1353.
- [21] 张锦明, 朱虹, 姚树林, 等.  $^{18}\text{F}$ -FDG 和  $^{18}\text{F}$ -FLT 早期检测肺癌放疗、化疗疗效的实验研究. *中国医学影像技术研究会第六次全国会员代表大会暨第二十二次学术大会论文汇编*, 北京, 2008: 238-239.
- [22] Sohn HJ, Yang YJ, Ryu JS, et al. [ $^{18}\text{F}$ ]Fluorothymidine positron emission tomography before and 7 days after gefitinib treatment predicts response in patients with advanced adenocarcinoma of the lung. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(22): 7423-7429.
- [23] Dohmen BM, Shields AF, Dittmann H, et al. Use of [ $^{18}\text{F}$ ]FLT for breast cancer imaging. *J Nucl Med*, 2001, 41(Suppl): 29.
- [24] Pio BS, Park CK, Pietras R, et al. Usefulness of 3'-[F-18]fluoro-3'-deoxythymidine with positron emission tomography in predicting breast cancer response to therapy. *Mol Imaging Biol*, 2006, 8(1): 36-42.
- [25] Direcks WC, van Gelder M, Lammertsma AA, et al. A new rat model of human breast cancer for evaluating efficacy of new anti-cancer agents in vivo. *Cancer Biol Ther*, 2008, 7(4): 532-537.
- [27] Direcks WC, Berndsen SC, Proost N, et al. [ $^{18}\text{F}$ ]FDG and [ $^{18}\text{F}$ ]FLT uptake in human breast cancer cells in relation to the effects of chemotherapy: an in vitro study. *Br J Cancer*, 2008, 99 (3): 481-487.
- [28] Pan MH, Huang SC, Liao YP, et al. FLT-PET imaging of radiation responses in murine tumors. *Mol Imaging Biol*, 2008, 10 (6): 325-334.
- [28] Kumar A, Kumar R, Seenu V, et al. The role of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT in evaluation of early response to neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer. *Eur Radiol*, 2009, 19 (6): 1347-1357.
- [29] Dittmann H, Jusufoska A, Dohmen BM, et al. 3'-Deoxy-3'-[ $^{18}\text{F}$ ] fluorothymidine (FLT) uptake in breast cancer cells as a measure of proliferation after doxorubicin and docetaxel treatment. *Nucl Med Biol*, 2009, 36(2): 163-169.
- [30] Buck AK, Pitterle K, Schirrmester H, et al. [ $^{18}\text{F}$ ] FLT positron emission tomography for imaging non-Hodgkin's lymphoma and assessment of proliferative activity. *J Nucl Med*, 2003, 44(2): 188-189.
- [31] Buck AK, Kratochwil C, Glatting G, et al. Early assessment of therapy response in malignant lymphoma with the thymidine analogue [ $^{18}\text{F}$ ]FLT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007, 34(11): 1775-1782.
- [32] Herrmann K, Wieder HA, Buck AK, et al. Early response assessment using 3'-deoxy-3'-[ $^{18}\text{F}$ ] fluorothymidine positron emission tomography in high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(12): 3552-3558.
- [33] Graf N, Herrmann K, den Hollander J, et al. Imaging proliferation to monitor early response of lymphoma to cytotoxic treatment. *Mol Imaging Biol*, 2008, 10(6): 349-355.
- [34] Murayama C, Harada N, Kakiuchi T, et al. Evaluation of D-18F-FMT,  $^{18}\text{F}$ -FDG, L- $^{14}\text{C}$ -MET, and  $^{18}\text{F}$ -FLT for monitoring the response of tumors to radiotherapy in mice. *J Nucl Med*, 2009, 50 (2): 290-295.
- [35] Wieder HA, Geinitz H, Rosenberg R, et al. PET imaging with 3'-[F-18]-fluoro-3'-deoxythymidine for prediction of response to neoadjuvant treatment in patients with rectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007, 34(6): 878-883.
- [36] Oyama N, Ponde DE, Dence C, et al. Monitoring of therapy in androgen-dependent prostate tumor model by measuring tumor proliferation. *J Nucl Med*, 2004, 45(3): 519-525.

( 收稿日期: 2009-01-05 )