

^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FLT PET-CT在肿瘤非手术治疗早期疗效评价中的应用

江茂情 吴华

【摘要】 早期监测肿瘤在不同治疗方法中的疗效已成为临床上亟待解决的问题。PET 可从分子水平上观察细胞生物学行为, 尤其是对肿瘤的早期诊断、分期及疗效评价具有较高的特异度。 ^{18}F -FDG 为葡萄糖类代谢显像剂, 作为目前应用最为广泛的显像剂, 因其本身固有的一些特点表现为对肿瘤的非特异性显像。 $3'$ -脱氧- $3'$ - ^{18}F -氟胸腺嘧啶(^{18}F -FLT)为核苷酸类代谢显像剂, 在细胞增殖显像方面的应用较为广泛。两者在肿瘤监测、分期及疗效评价方面各具特点。该文就 PET-CT 在肿瘤疗效评价中的应用进行综述, 同时探讨两者在监测非手术治疗疗效时何者更具有优势。

【关键词】 肿瘤; 氟脱氧葡萄糖 F18; 氟胸腺嘧啶 F18; 正电子发射断层显像术; 疗效

^{18}F -FDG and ^{18}F -FLT PET-CT in evaluation of the early response of malignant tumors after different therapies JIANG Mao-qing, WU Hua. Department of Nuclear Medicine and Minnan PET Center, the First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361005, China

Corresponding author: WU Hua, Email: wuhua1025@163.com

【Abstract】 For the evaluation of the early effect of different therapies for the treatment of malignant tumors, reduction in tumor volume is the most commonly used criterion for efficacy. However, the time until tumor shrinkage can be long and it requires repeated tumor volume measurements several times weekly to show effect. Non-invasive method such as PET allows for biological processes to be visualized and quantified non-invasively over time, and it has a high specificity for the early diagnosis, staging and evaluate the response of tumors. ^{18}F -FDG is the most widely used radiotracer for imaging in oncology and is very useful for detecting and characterizing cancers currently. But it is not a tumor specific agent for the intrinsic property. $3'$ -deoxy- $3'$ - ^{18}F - fluorothymidine(^{18}F -FLT) is used as a PET tracer for visualization of cell proliferation and it has become more widely used in clinic. Both of them have their own features in the diagnosis, staging and early detect response of tumors. This article reviewed the application of ^{18}F -FDG and ^{18}F -FLT to evaluate the early response of malignant tumors after different therapies. Besides, at the same time, ^{18}F -FDG and ^{18}F -FLT which is more specific or superiority to measure early response of tumors after definite treatment was discussed.

【Key words】 Neoplasms; Fluorodeoxyglucose F18; Fluorothymidine F18; Positron emission tomography; Response

恶性肿瘤的发生、发展和转归非常复杂, 同一肿瘤在不同阶段的生物学表现差异明显, 肿瘤的治疗方案亦具多样性。目前, 肿瘤的治疗方式主要包括手术、化疗、放疗 3 种治疗方案, 部分肿瘤亦可选择内分泌治疗、光动力疗法等。无论哪种治疗方

案, 若能早期及时对其疗效进行监测, 有利于临床医师对治疗方案的选择和实施个体化治疗。传统解剖学成像如 B 超、CT、MRI 等对肿瘤疗效的监测多在治疗后数周甚至数月之后^[1], 不利于临床医师对于疗效不佳的患者快速制定治疗方案, 因此并非理想的早期监测手段。PET-CT 通过代谢功能成像的特点克服了传统解剖成像的缺陷。目前, ^{18}F -FDG 作为临床上最常用的葡萄糖类代谢显像剂和最常用的细胞增殖显像剂 $3'$ -脱氧- $3'$ - ^{18}F -氟代胸腺嘧啶($3'$ -deoxy- $3'$ - ^{18}F -fluorothymidine, ^{18}F -FLT)在

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2012.06.005

基金项目: 福建省自然科学基金重点项目(2008-59-11); 厦门市科技计划指导性项目(3502720077056)

作者单位: 361005, 福建省厦门市厦门大学附属第一医院核医学科闽南 PET 中心

通信作者: 吴华(Email: wuhua1025@163.com)

肿瘤的诊断、分期及疗效评价中已有较深入的研究^[2-3]。本文就 PET-CT 在肿瘤疗效评价中的应用进行综述并比较两种显像剂在监测肿瘤疗效时各自的价值,同时探讨两者在监测某种特定治疗方法的疗效时何者更具有优势。

1 化疗

即利用化学药物杀灭肿瘤细胞、抑制肿瘤细胞生长繁殖和促进肿瘤细胞分化的一种治疗方式。它是一种全身性治疗手段,对原发灶、转移灶和亚临床转移灶均有治疗作用,但是化疗治疗肿瘤在杀伤肿瘤细胞的同时,也将正常细胞一同杀灭,故早期监测其疗效势在必行。

1.1 雷帕霉素和依维莫司

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,在细胞生长、分化、增殖、迁移和存活中扮演重要角色。通过阻断 mTOR 的活性治疗多种肿瘤已应用于临床,但目前还没有一个统一的标准来判断其疗效。Wei 等^[4]通过雷帕霉素(mTOR 抑制剂)治疗恶性胶质瘤,并应用 ¹⁸F-FDG 和 ¹⁸F-FLT PET 监测其疗效,结果:对雷帕霉素敏感的胶质瘤治疗后 24 h,瘤组织对 ¹⁸F-FDG 和 ¹⁸F-FLT 的摄取分别减少 65% 和 60%;治疗后 48 h,对 ¹⁸F-FDG 和 ¹⁸F-FLT 的摄取则分别减少(56±6)%和(52±8)%。病理分析表明:瘤组织对 ¹⁸F-FDG 和 ¹⁸F-FLT 的摄取减少归因于己糖激酶和胸苷激酶 1(thymidine kinase-1, TK-1)被抑制。在抗雷帕霉素的胶质瘤中,治疗后瘤组织对 ¹⁸F-FDG 和 ¹⁸F-FLT 的摄取则没有明显变化。Aide 等^[5]则用 mTOR 抑制剂依维莫司治疗抗顺铂的卵巢癌并应用 ¹⁸F-FLT 监测其疗效,其中用核糖体蛋白 S6 的磷酸化水平来衡量 mTOR 的活性,溴脱氧尿苷(bromodeoxyuridine, BrdU)作为细胞增殖的标志物,结果显示,在依维莫司治疗后第 2 天,瘤组织对 ¹⁸F-FLT 的摄取减少 33%,核糖体蛋白 S6 下降 98%,BrdU 下降 65%;治疗后第 7 天,瘤组织对 ¹⁸F-FLT 的摄取减少 66%,核糖体蛋白 S6 下降 91%,BrdU 下降 41%。由此表明,¹⁸F-FLT 可用于早期监测依维莫司治疗抗顺铂的卵巢癌的疗效。

1.2 厄洛替尼

表皮生长因子受体(epidermal growth factor recep-

tor, EGFR)为原癌基因 c-erbB1 的表达产物。EGFR 广泛分布于哺乳动物上皮细胞、成纤维细胞、胶质细胞、角质细胞等细胞表面,它的信号通路对细胞的生长、增殖和分化等生理过程发挥着重要的作用。Ullrich 等^[6]应用厄洛替尼(可抑制 EGFR 信号通路的化疗药物)治疗依赖 EGFR 的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC),并用 ¹⁸F-FLT 和 ¹⁸F-FDG PET 监测其疗效,结果:对厄洛替尼敏感的 NSCLC(HCC827 和 PC9)治疗后第 2 天,瘤组织(HCC827 和 PC9)对 ¹⁸F-FLT 的摄取分别减少 34.6% 和 43.0%,差异有统计学意义,而对 ¹⁸F-FDG 的摄取虽有减少但差异无统计学意义;对厄洛替尼不敏感的 NSCLC(H1975)治疗后第 2 天,瘤组织对 ¹⁸F-FLT 和 ¹⁸F-FDG 的摄取变化差异均无统计学意义。同时,在对厄洛替尼敏感的 NSCLC 中对 ¹⁸F-FLT 和 ¹⁸F-FDG 摄取值与增殖指数 Ki-67 之间的相关性进行分析时发现,¹⁸F-FLT 与增殖指数 Ki-67 之间的相关性更为显著($r=0.87$, $P<0.001$ 和 $r=0.38$, $P=0.037$)。由此表明,在早期监测厄洛替尼治疗依赖 EGFR 的 NSCLC 疗效中,¹⁸F-FLT 比 ¹⁸F-FDG 更加有效,能及时为临床治疗提供更有利的依据。

1.3 Top216

Top216 是由 BioImage 研发的一种新型化疗药物,通过抑制蛋白质、RNA、DNA 的合成而达到抗肿瘤的作用,对乳腺癌、卵巢癌及前列腺癌比较敏感,可选择性地杀伤肿瘤细胞^[7]。Jensen 等^[8]通过 Top216 治疗人卵巢癌,结果发现,在治疗后第 2 小时,瘤组织对 ¹⁸F-FLT 的摄取减少 52%,第 6 小时减少 49%,第 1 天减少 47%,但到第 5 天时则与对照组相当,差异无统计学意义;而对 ¹⁸F-FDG 的摄取则是从治疗后第 6 小时开始减少,为 21%,第 1 天减少 71%,第 5 天减少 19%。病理分析:TK-1 在治疗后第 1 天减少 56%,第 5 天则增加 30%;增殖指数 Ki-67 在治疗后第 6 小时减少 31%,第 1 天减少 71%,第 5 天则增加 21%。以上结果表明,¹⁸F-FLT 和 ¹⁸F-FDG 均可用于早期监测 Top216 治疗人卵巢癌的疗效,并且在肿瘤形态学改变之前便可明确肿瘤代谢的改变情况。

1.4 顺铂

1965 年,美国科学家 Rosenborg 等^[9]首次发现顺铂,是第一个具有抗癌活性的金属配合物。顺铂是细胞周期非特异性药物,具有细胞毒性,可抑制

癌细胞的 DNA 复制过程, 并损伤其细胞膜上结构, 有较强的广谱抗癌作用。Leyton 等^[10]为研究顺铂治疗辐射诱导纤维肉瘤后所引起的细胞郁滞性和细胞毒性, 应用 ^{18}F -FLT 和 ^{18}F -FDG PET 监测其疗效, 结果表明, 对照组、顺铂治疗后 24 h 组、48 h 组瘤组织对 ^{18}F -FLT 的 NUV60(注射显像剂 60 min 后肿瘤与肝脏的放射性摄取比值) 分别为 1.02 ± 0.12 、 0.76 ± 0.08 和 0.51 ± 0.08 ; 对 ^{18}F -FDG 的 NUV60 分别为 5.67 ± 0.85 、 2.64 ± 0.36 和 2.06 ± 0.19 ; 但与 ^{18}F -FLT 不同, 在治疗后 24 h 与 48 h 瘤组织对 ^{18}F -FDG 的 NUV60 差异无统计学意义。增殖细胞核抗原标记指数在治疗后 24 h 和 48 h 时为 $(14.0\pm 2.0)\%$ 和 $(6.2\pm 1.0)\%$ 。 ^{18}F -FLT 和 ^{18}F -FDG 的 NUV60 与增殖细胞核抗原标记指数均呈正相关($r=0.89$, $P=0.001$; $r=0.55$, $P=0.06$)。有趣的是通过病理研究发现, TK-1 在治疗后 24 h 虽有下降但 48 h 却升高, 进一步研究发现, TK-1 的辅助因子三磷酸腺苷在治疗后 24 h 和 48 h 均有下降, 与增殖细胞核抗原标记指数下降程度一致。由此表明, ^{18}F -FLT 比 ^{18}F -FDG 能更好地预测其疗效, 在验证其疗效时可从不同方面分析以取得较好的结果。

1.5 肢体隔离热灌注(hyperthermia isolated limb perfusion, HILP)

HILP 化疗是治疗肢端的恶性黑色素瘤、骨肉瘤和软组织肉瘤的一种有效的局部治疗手段; 是将患肢血液循环和体循环隔离进行肢体局部热灌注化疗的一种新技术。它将区域肢体加热, 隔离血流后, 化疗药物被动脉泵泵入动脉, 通过简易体外加热, 循环机的静脉端吸取, 动脉端注射, 人工循环 30 min 后冲洗即基本完成。该技术使患肢局部的化疗药物浓度大大提高(比常规全身化疗剂量高约 20 倍)^[11], 同时在加热化疗药物和肢体的同时, 能成倍增加肿瘤杀伤作用。由于将患肢血液循环与体循环隔离开来, 又避免了严重的全身化疗不良反应, 成为国际公认的治疗肢端恶性黑色素瘤及软组织肉瘤的主要手段。由于该手术操作复杂、风险大、并发症严重, 仅适用于一般状况较好的患者。Been 等^[12]对 10 例无法行手术治疗的软组织肉瘤患者进行 HILP 化疗, 用 ^{18}F -FLT PET 评价 HILP 化疗软组织肉瘤的疗效, 治疗前发现软组织肉瘤对 ^{18}F -FLT 的最大标准化摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{max})为 3.5, 治疗后为 1.7; 治疗前

平均标准化摄取值(mean standardized uptake value, SUV_{mean})为 1.9, 治疗后为 0.8; 同时表明 SUV_{max} 和 SUV_{mean} 与细胞有丝分裂指数之间呈正相关($r=0.82$, $P=0.004$; $r=0.87$, $P=0.001$)。由此表明, ^{18}F -FLT PET 可用于监测 HILP 化疗软组织肉瘤的疗效, 为临床切除肿瘤病灶的范围以及对肿瘤病灶进行适形调强放疗提供更加确切的依据。

2 放疗

放疗是利用各种不同能量的射线照射肿瘤, 以抑制和杀灭肿瘤细胞的一种治疗方法。放疗可单独使用, 也可与手术、化疗等配合, 作为综合治疗的一部分, 以提高肿瘤的治愈率。对晚期癌症则可通过姑息性放疗达到缓解压迫、止痛等效果。但放疗也可导致许多严重的不良反应和后果, 因此, 同时兼顾放疗利弊以合理选择治疗方案尤为重要。

2.1 单纯放疗

^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FLT PET-CT 虽在肿瘤的诊断、分期及疗效评价中已有较深入的研究^[2-3], 但部分研究表明, ^{18}F -FDG 在炎性组织、结核、淋巴结炎性反应等^[13]方面表现为高摄取, 存在假阳性; 而 ^{18}F -FLT 在炎性组织中摄取相对较低, 比 ^{18}F -FDG 更具有特异性。Yue 等^[14]对 21 例无法行手术治疗的食管鳞状细胞癌患者进行不同剂量的单纯放疗, 并用 ^{18}F -FLT 和 ^{18}F -FDG 监测其疗效, 结果表明, ^{18}F -FLT 和 ^{18}F -FDG 均可用于肿瘤疗效监测, 但放疗后部分炎性组织对 ^{18}F -FDG 表现为高摄取, 而 ^{18}F -FLT 为阴性结果。由此表明, 在区分肿瘤和炎性组织时, ^{18}F -FLT 比 ^{18}F -FDG 更具特异性。而另一项研究发现, ^{18}F -FLT 虽在炎性组织中比 ^{18}F -FDG 更具有特异性, 但在多数肿瘤中其摄取率比 ^{18}F -FDG 低^[15], 存在假阴性^[16]。Been 等^[17]对 10 例喉癌患者进行放疗并研究放疗前后患者对 ^{18}F -FLT 和 ^{18}F -FDG 摄取率的变化, 结果发现, 放疗前喉癌患者对 ^{18}F -FDG 摄取率明显高于 ^{18}F -FLT, 但放疗后 ^{18}F -FDG 假阳性率高于 ^{18}F -FLT, ^{18}F -FLT 假阴性率高于 ^{18}F -FDG。由此表明, ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FLT 可用于喉癌的检测及疗效监测, 结合两者共同特性进行综合考虑或许可获得更好的效果。

2.2 放疗联合化疗

放疗与化疗的综合治疗是局部治疗与全身治疗的结合, 某些化疗药物可以增加肿瘤细胞对放疗的

敏感性,联合应用有可能提高全身治疗的效果。Apisarnthanarax 等^[18]先对食管腺癌细胞株 SEG-1 行化疗(多西紫杉醇),24 h 后再行 8 Gy(3.7 Gy/min)放疗,细胞对 ³H-FLT 摄取率在化疗后 24 h 下降 26%,接着放疗后 48 h 对 ³H-FLT 摄取率下降更为明显,达 83%;同时对 ³H-FDG 做了同样分析,结果表明,食管腺癌细胞株 SEG-1 经化疗及放疗后对其摄取率有下降,但不及 ³H-FLT 显著。通过 Micro-PET 分析食管腺癌细胞株动物肿瘤模型在化疗后 24 h 联合 15 Gy(5.4 Gy/min)放疗,结果发现,放疗后 2 d 瘤组织对 ¹⁸F-FLT 的肿瘤/肌肉摄取比值与对照组相比下降 58%,对 ¹⁸F-FDG 下降仅为 18%。病理分析显示 ¹⁸F-FLT 与 Ki-67 呈正相关($r=0.89, P<0.001$),而 ¹⁸F-FDG 与 Ki-67 的相关性较弱($r=0.39, P=0.08$)。该研究通过细胞实验和动物实验研究 ¹⁸F-FLT 和 ¹⁸F-FDG 监测食管腺癌细胞放化疗疗效表明, ¹⁸F-FLT 可用于监测其疗效,并且在此实验中比 ¹⁸F-FDG 更具有特异性。

2.3 放疗与手术综合治疗

放疗与手术切除相结合,可以提高某些肿瘤的治疗效果,延长生存期。术前放疗可以缩小肿瘤,便于手术,降低复发率,减少术中的血型扩散。术后放疗主要用于手术治疗中局部切除不彻底,而此肿瘤对射线又有一定敏感性。放疗一般在术后 2 周左右,如果间隔时间过长,结缔组织逐渐形成,则辐射敏感性下降。术前放化疗已是局部侵袭性直肠癌(locally advanced rectal cancer, LARC)标准化治疗方式之一。Goldberg 等^[19]对 20 例 LARC 患者在放化疗前及放化疗后 6~8 d 给所有患者均行 ¹⁸F-FDG PET-CT,术后对所有标本进行组织病理学分析,研究结果表明,在放化疗后 1 周获得病理完全缓解的患者对 ¹⁸F-FDG 的 SUV_{max} 明显下降, ¹⁸F-FDG 摄取率的改变能准确预测是否获得病理完全缓解。由此表明, ¹⁸F-FDG PET-CT 通过肿瘤 SUV_{max} 摄取率的改变能够预测 LARC 术前放化疗疗效。

3 内分泌治疗

内分泌治疗又称激素治疗,一些肿瘤(乳腺癌、前列腺癌、子宫内膜癌等)的发生与发展与激素失调有关,治疗中可应用一些激素或抗激素类物质以使肿瘤生长所依赖的条件发生变化,从而抑制肿瘤的生长。由于激素可选择性地作用于相应的肿瘤组

织,对正常组织又不会产生抑制作用,因而在临床上应用也比较广泛。临床上内分泌治疗又分为外科治疗、放射治疗及药物治疗。前者是手术切除卵巢、肾上腺、脑垂体、睾丸等内分泌腺体;放疗是指用射线照射破坏内分泌腺体;药物治疗是指补充某些激素(替代治疗)、用药物消除某些激素(消除治疗)及用某些药物抵消某种激素的效应(抵抗治疗)。有研究表明, PET-CT 可监测前列腺癌在内分泌治疗中的早期疗效。Oyama 等^[20]通过注入己烯雌酚或睾丸切除等方法以去除雄激素来治疗雄激素依赖性前列腺癌的小鼠模型,并用 ¹⁸F-FLT 观测其疗效,结果表明,在用己烯雌酚或睾丸切除治疗后瘤组织对 ¹⁸F-FLT 的摄取明显减少,且与肿瘤的增殖状态改变一致,故可用 ¹⁸F-FLT PET 监测其疗效。

4 光动力疗法

光动力疗法是 20 世纪 70 年代末问世而在近年来迅速发展起来的一种针对(血管)增生性病变组织的选择性治疗新技术,该疗法是完全不同于手术、放疗、化疗和免疫治疗的又一种正在研究、快速发展中的崭新疗法。它是利用光敏剂特异地滞留于肿瘤组织内,再在特定激光的激发下发生光化学反应,从而靶向破坏肿瘤。现已成为世界肿瘤防治科学中最活跃的研究领域之一。Sugiyama 等^[21]利用 ¹⁸F-FLT 和 ¹⁸F-FDG 监测光动力疗法(注入 6 mg/kg 光敏剂 ATX-S10, 670 nm 波长光激发下)在小鼠 HeLa 细胞肿瘤模型中的疗效,结果表明,治疗后 24 h, ¹⁸F-FLT 在每克组织百分注射剂量率(%ID/g)中下降明显[对照组:(11.1±1.3)%ID/g, 24 h:(4.0±2.2)%ID/g], ¹⁸F-FDG 在每克组织百分注射剂量率(%ID/g)中虽有减少[对照组:(3.5±0.6)%ID/g, 24 h:(2.3±1.1)%ID/g],但差异无统计学意义。病理分析表明,细胞内增殖细胞核抗原标记指数治疗后 24 h 与对照组相比亦明显减少(对照组:83.2%±8.6%, 24 h:13.5%±12.7%),差异有统计学意义。由此表明, ¹⁸F-FLT 在监测光动力疗法治疗小鼠 HeLa 细胞肿瘤时比 ¹⁸F-FDG 更为明显,在 PET 监测肿瘤疗效时或许能成为较好的显像剂。

5 结语

对于实体瘤非手术治疗, PET-CT 提供了一个基于代谢变化而进行早期评价疗效的新方法。目前

常用的显像剂 ^{18}F -FDG 揭示葡萄糖代谢变化, 灵敏度高, 但特异度欠佳, ^{18}F -FLT 反映增殖特征, 可能更具特异度。在肿瘤疗效监测上, PET-CT 的应用无论在方法学还是在临床意义方面都有待于进一步实验和临床研究, 相信 PET-CT 分子影像将会对肿瘤治疗产生新的积极的影响。

参 考 文 献

- [1] Westerterp M, van Westreenen HL, Reitsma JB, et al. Esophageal cancer: CT, endoscopic US, and FDG PET for assessment of response to neoadjuvant therapy systematic review. *Radiology*, 2005, 236(3): 841-851.
- [2] 章斌, 吴翼伟, 王振欣, 等. ^{18}F -FLT PET/CT 显像在鼻咽癌诊断及分期中的应用. *中华核医学杂志*, 2011, 31(5): 306-309.
- [3] Debucquoy A, Devos E, Vermaelen P, et al. ^{18}F -FLT and ^{18}F -FDG PET to measure response to radiotherapy combined with celecoxib in two colorectal xenograft models. *Int J Radiat Biol*, 2009, 85(9): 763-771.
- [4] Wei LH, Su H, Hildebrandt IJ, et al. Changes in tumor metabolism as readout for Mammalian target of rapamycin kinase inhibition by rapamycin in glioblastoma. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(11): 3416-3426.
- [5] Aide N, Kimross K, Cullinane C, et al. ^{18}F -FLT PET as a surrogate marker of drug efficacy during mTOR inhibition by everolimus in a preclinical cisplatin-resistant ovarian tumor model. *J Nucl Med*, 2010, 51(10): 1559-1564.
- [6] Ullrich RT, Zander T, Neumaier B, et al. Early detection of erlotinib treatment response in NSCLC by 3'-deoxy-3'-[F]-fluoro-L-thymidine ([F] FLT) positron emission tomography (PET). *PLoS One*, 2008, 3(12): e3908.
- [7] Uddin MK, Reignier SG, Coulter T, et al. Syntheses and antiproliferative evaluation of oxyphenisatin derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007, 17(10): 2854-2857.
- [8] Jensen MM, Erichsen KD, Björkling F, et al. Early detection of response to experimental chemotherapeutic Top216 with [^{18}F]FLT and [^{18}F]FDG PET in human ovary cancer xenografts in mice. *PLoS One*, 2010, 5(9): e12965.
- [9] Rosenberg B, Vancamp L, Krigas T. Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature*, 1965, 205(4972): 698-699.
- [10] Leyton J, Latigo JR, Perumal M, et al. Early detection of tumor response to chemotherapy by 3'-deoxy-3'-[^{18}F]fluorothymidine positron emission tomography: the effect of cisplatin on a fibrosarcoma tumor model in vivo. *Cancer Res*, 2005, 65 (10): 4202-4210.
- [11] Guchelaar HJ, Hoekstra HJ, de Vries EG, et al. Cisplatin and platinum pharmacokinetics during hyperthermic isolated limb perfusion for human tumours of the extremities. *Br J Cancer*, 1992, 65 (6): 898-902.
- [12] Been LB, Suurmeijer AJ, Elsinga PH, et al. ^{18}F -fluorodeoxythymidine PET for evaluating the response to hyperthermic isolated limb perfusion for locally advanced soft-tissue sarcomas. *J Nucl Med*, 2007, 48(3): 367-372.
- [13] van Westreenen HL, Heeren PA, Jager PL, et al. Pitfalls of positive findings in staging esophageal cancer with F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Surg Oncol*, 2003, 10 (9): 1100-1105.
- [14] Yue J, Chen L, Cabrera AR, et al. Measuring tumor cell proliferation with ^{18}F -FLT PET during radiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma: a pilot clinical study. *J Nucl Med*, 2010, 51 (4): 528-534.
- [15] Han D, Yu J, Yu Y, et al. Comparison of ^{18}F -fluorothymidine and ^{18}F -fluorodeoxyglucose PET/CT in delineating gross tumor volume by optimal threshold in patients with squamous cell carcinoma of thoracic esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 76 (4): 1235-1241.
- [16] Giammarile F, Billotey C, Lombard-Bohas C, et al. ^{18}F -FLT and ^{18}F -FDG positron emission tomography for the imaging of advanced well-differentiated gastro-entero-pancreatic endocrine tumors. *Nucl Med Commun*, 2011, 32(2): 91-97.
- [17] Been LB, Hoekstra HJ, Suurmeijer AJ, et al. [^{18}F]FLT-PET and [^{18}F]FDG-PET in the evaluation of radiotherapy for laryngeal cancer. *Oral Oncol*, 2009, 45(12): e211-215.
- [18] Apisarnthanarax S, Alauddin MM, Mourtada F, et al. Early detection of chemoradioresponse in esophageal carcinoma by 3'-deoxy-3'-3H-fluorothymidine using preclinical tumor models. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(15): 4590-4597.
- [19] Goldberg N, Kundel Y, Purim O, et al. Early prediction of histopathological response of rectal tumors after one week of preoperative radiochemotherapy using ^{18}F -FDG PET-CT imaging. A prospective clinical study. *Radiat Oncol*, 2012, 7: 124.
- [20] 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.
- [21] Sugiyama M, Sakahara H, Sato K, et al. Evaluation of 3'-deoxy-3'- ^{18}F -fluorothymidine for monitoring tumor response to radiotherapy and photodynamic therapy in mice. *J Nucl Med*, 2004, 45 (10): 1754-1758.

(收稿日期: 2012-08-20)