

行政院原子能委員會  
委託研究計畫研究報告

TKI 正子造影藥物之腦造影研究  
Brain images with tyrosine kinase I PET tracer

計畫編號：1032001INER002

受委託機關(構)：林口長庚醫院

計畫主持人：黃盈誠

聯絡電話：03-3281200 # 2412

E-mail address：[ns3068@gmail.com](mailto:ns3068@gmail.com)

核研所聯絡人員：黃立元

報告日期： 103 年 12 月 04 日

## 目 錄

ABSTRACT .....	1
壹、計畫緣起與目的 .....	2
貳、研究方法與過程 .....	7
參、主要發現與結論 .....	16
一、 F-18- FET-PET .....	16
二、 F-18-F-18-FLT PET IMAGING .....	118
結論： .....	23
肆、參考文獻 .....	25

## 中文摘要

惡性腦瘤之治療在手術治療, 放射治療及化學治療標靶治療方面有逐年之進步, 只可惜病患之預期中數壽命 (median survival) 僅達 16-18 個月。正子造影/磁振造影 (PET/MRI) 為一種結合正子造影及核磁共振之技術, 目前臨床之使用範圍仍在研究當中[9]。本試驗聚焦於人類惡性腦瘤對於酪氨酸激酶 (tyrosine kinase) 之影像評估。目前研究之目的 1) 建立完整之動物模式探討核醫追蹤劑 (tracer) 及核磁共振之組合, 並且研究是否可以提供更完整之惡性腦瘤治療規劃; 2) 其次對於評估腦部惡性腫瘤之治療效果。

研究重點: 建立穩定之人類腦瘤動物模式 (humanized animal brain tumor model), 分析動物腦中之正子造影訊號強度。正子造影/磁振造影可以提供腦瘤治療之效果評估, 進而進行至人體試驗計畫。以人類惡性腦瘤細胞轉殖於免疫缺損小鼠 (nude mouse) 之腦中, 可以以氟-去氧胸腺嘧啶核苷/[氟-18]標定 [氟-18]去氧胸腺嘧啶核苷 (fluoro-deoxythymidine/<sup>F-18</sup>-fluro-ethyl-tyrosine, (F-18-FLT/FET)) 作為正子造影標記分子, 明確的標記出腦瘤之位置, 並且間接表示以酪氨酸激酶抑制劑可能成為人類腦瘤之輔助治療之一。

關鍵字關鍵詞: 惡性腦瘤、正子造影

## Abstract

Malignant glioma remained grave prognosis (median survival 16-18 months), despite all the advances in surgery, chemotherapy and radiation therapy. The advances in the imaging modalities, including MRI/PET may provide a promising prognosis/treatment tool for treating this disease.

The main target of this study was to establish a humanized animal glioma model. The model is based on xenograft human glioma cells into the immune-compromised mouse brain and successfully demonstrated with PET/MRI image fusion modality. Fluoro-deoxythymidine /<sup>18</sup>F-fluro-ethyl-tyrosine (F-18-FLT/FET) are molecules used in cancer PET tracer.

In this study, the high signals of FET indicated that the successful model in using huaminzed animal glioma model. Future work would be mandatory to establish the tyrosine kinase inhibitors to treat this malignancy.

Key words: Brain tumor, PET

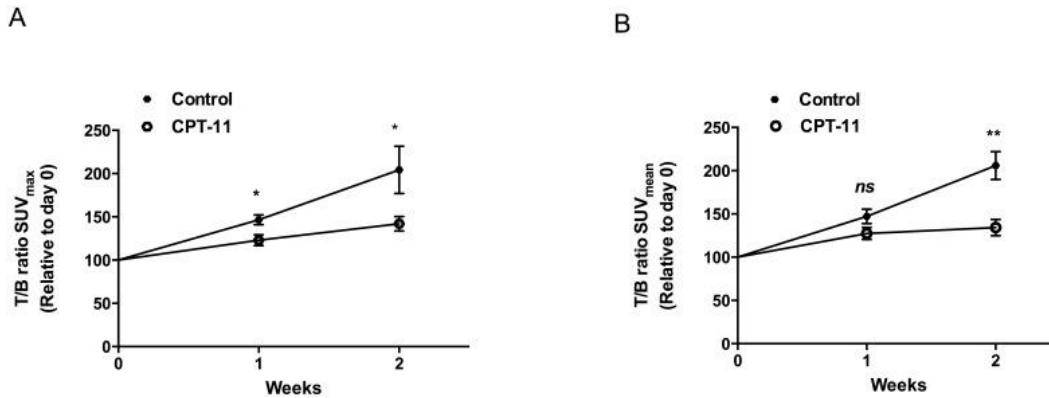
## 壹、計畫緣起與目的

1930 年代，Science 雜誌上發表癌細胞比正常細胞有更高的糖解作用 (glycolysis) 作用，一直到 1970 年代正子掃描 (PET SCAN) 及[氟-18]標定去氧葡萄糖 (2-[F-18]Fluro- 2-deoxy-D-glucose, ([F-18]FDG)) 發明後，才應用到癌症的臨床診斷上。還有其他之分子診斷工具，如甲硫氨酸 (methione) 及膽鹼 (choline)等(Kim, Chung et al. 2005, Gulyas, Nyary et al. 2008, Goda, Dutta et al. 2014) 1980 年代初期由於正子造影儀器造影視野很小，只能進行腦部造影，因此[氟-18]標定去氧葡萄糖 ([F-18]FDG) 癌症造影最早是應用在腦腫瘤方面。隨著電子儀器的進步，1990 年代開始才有大造影視野的全身正子掃描 (PET SCAN) 造影儀器，從此[氟-18]標定去氧葡萄糖 ([F-18] FDG) 全身正子造影 (PET) 在歐美日本等先進國家已成為癌症檢查的一項重要工具，對於癌症病患的診斷及治療過程造成重大的影響。

利用酪胺酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 用以治療肺癌大腸癌及乳癌，已經進入臨床之階段。因此利用分子影像正子造影可能是一種有效且不同於傳統電腦斷層攝影及核磁共振造影之影像方式，與一般癌症治療之評估建立於病患症狀之改善，電腦斷層及 x 光影像及血液中癌症指數之變化 (CEA)。因此正子造影/ 磁振造影 (PET/MRI) 之評估，與傳統之工具不同，提供的是分子層級之病灶影像。

[氟-18]標定去氧胸腺嘧啶核苷 (F-18-F-18-FLT (fluoro-deoxythymidine))[1]，是一種於 1998 年開始使用於正子造影之工具，尤其主要針對於腫瘤細胞增生 (proliferation)，主要之機制在於增殖中之細胞會進入嘧啶路徑 (pyrimidine pathway)，而[[氟-18]]標定去氧胸腺嘧啶核苷 (F-18-F-18-FLT) 由胸腺嘧啶激酶一號 (thymidine kninase 1) 磷酸化，並且被細胞攝取進入細胞中。[氟-18]標定[氟-18]去氧胸腺嘧啶核苷 (F-18 -FET (fluoro-ethyl-tyrosine)) 同時也是另外一種針對酪胺酸 (tyrosine) 之正子造影之分子[2]。

今年文獻上也正在對於[氟-18]去氧胸腺嘧啶核苷 (FET) 及去氧胸腺嘧啶核苷 (F-18-FLT) 之腦部造影作更進一步之分析，2014 六月 Plos One 期刊整理以此技術評估動物模式得到相當正面之結(如附圖)



因為上述之緣故，以[氟-18]標定[氟-18]去氧胸腺嘧啶核苷 (F-18-F-18-FLT)、[[氟-18]]標定去氧胸腺嘧啶核苷 (F-18-FET) 為造影之分子近年來開始受到腫瘤研究，治療及預後之研究者重視。近年來標靶治療也逐漸發展，尤其以酪胺酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitors, TKI)，如基利克膜衣錠 (imatinib)、艾瑞莎膜衣錠 (gefitinib)、得舒緩膜衣錠 (erlotinib)，紓癌特膠囊 (sunitinib) 等之標靶抑制劑逐漸地使用於白血病、肺癌、大腸癌[3, 4]。

雖然酪胺酸激酶抑制劑 (TKI) 之標靶治療可提供一部分之癌症病患使用，並且可以影像之呈現並評估癌症之治療成效[5, 6]，然而在腦部之病灶，因為其位置及大小，使用酪胺酸激酶抑制劑 (TKI) 之功效目前仍未確定[6,7,8, 11]，但是未來的發展應該需要更多之研究証實。在腦部之惡性腫瘤可分原發性及轉移性。原發及轉移性惡性腦瘤常見之基因變化為上皮細胞生長因子接受器突變 (EGFR mutation) (EGFR variant III in glioma)，因此酪胺酸激酶抑制劑 (TKIs) 將來運用於腦部腫瘤之治療，是有非常高之潛力。目前在臺灣，絕大部分之研究都聚焦於肺癌、乳癌、大腸癌，因為這些癌症之盛行率比較高。但是相對而言，當病患之原發腫瘤得到控制時，轉移性腫瘤，尤其是腦部，如何以影像評估治療之效果，是腫瘤治療之重要根據。

在本計劃中，研究之主軸在於建立人類化腦瘤動物模式 (humanized animal glioma model)，並且可以利用[氟-18]標定去氧胸腺嘧啶核苷/[氟-18]去氧胸腺嘧啶核苷 (F-18-F-18-FLT/FET) 正子造影定位出腦瘤之位置及大小，並且可以評估治療之效果。目前已經有一系列針對酪胺酸激酶 (tyrosine kinase) 之抑制劑，對於大腸癌、肺癌及腸胃道間質瘤 (GIST) 已經獲得臨床試驗之認可，使用於傳統化學治療無效之病患身上。但是需要經過基因檢測；如果利用正子掃描配合酪胺酸激酶一號正子造影示蹤劑 (tyrosine kinase I PET tracer) 之使用，可以作為使用此類藥物之有效與否之工具，對於分子影像之運用會加上治療上之運用，甚至可以運用於有效與否之評估工具，不只靠傳統電腦斷層攝影/ 磁共振造影 (CT/MRI) 或臨床上病患之反應。因此腦部腫瘤病患是否能夠運用此工具，是一個非常重要之連結。

表一、FDA 核准之酪胺酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor)，其中尚未包含腦瘤

<b>Generic name/year approved</b>	<b>Trade name</b>	<b>Target</b>	<b>Cancer indication</b>
Monoclonal antibodies FDA-approved			
Rituximab, 1997	Rituxan	CD20	Lymphoma
Trastuzumab, 1998	Herceptin	HER2/neu	Breast cancer
Gemtuzumab ozogamicin, 2000	Mylotarg	CD33	Acute myeloid leukemia
Alemtuzumab, 2001	Campath-1H	CD52	Chronic lymphatic leukemia
<sup>90</sup> Y-Ibritumumab tiuxetan, 2002	Zevalin	CD20	Non-Hodgkin's lymphoma
<sup>131</sup> I-Tositumomab, 2003	Bexxar	CD20	Non-Hodgkin's lymphoma
Bevacizumab, 2004	Avastin	VEGF	Colorectal cancer



## 貳、研究方法與過程

### 正子造影分子製備 (PET tracer preparation)

#### 1) F-18-FLT

F-18-FLT 之合成基本上參照前述之製備過程。簡述之，F-18 之合成經由質子反應（迴旋加速器）之核反應，將  $^{18}\text{O}$ -enriched water 合成為  $^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ 。水項之 F-18 fluoride ion (-18,500 MBq) 加上 potassium carbonate 及 and Kryptofix 2.2.2. (Aldrich Chemical Co.)。其次將水分子以 azeotropic distillation(acetonitrile)蒸乾，已乾燥之  $\text{K}^{18}\text{F}$ /Kryptofix 再與 F-18-FLT 之前驅物(5'-O-[4,4-dimethoxytrityl]-2,3-anhydrothymidine) 進行反應並且以稀釋之氫氯酸(HCl)進行水化(hydrolyzation)。

所得到之初產物將由高效液相色譜法(semipreparative high-performance liquid chromatography, HPLC ,Phenomenex Aqua column, 25 x 1 cm; 10% ethanol in water; flow rate, 5.0 mL/min) 純化取得化學及放射化學上純度高之產物 F-18-FLT in 555–1,110 MBq (6%–12% radiochemical yield, decay corrected)。以 semi-HPLC 純化之產物，可以 analytical HPLC ( Phenomenex Luna C18 column, 25 cm x 4.1 mm; 10% ethanol in water; flow rate, 2.0 mL/min; 287-nm ultraviolet and radioactivity detection; specific activity, -74 Bq/mmol)確認至純度趨近於 -99%。此產物將由 normal saline (sodium chloride) 稀釋並且由通過 0.22um 篩網，達到無菌之程度，進行分裝，因此最後產物為無菌並且無誘發過敏之雜質。

## 2) F-18-FET

F-18-FET 之合成之前驅物為(2S)-O-(2-Tosyloxyethyl)-N-trityl-L-tyrosine-*tert*-butyl ester，並且利用前述之回旋加速器產出之 F-18 作為標定。

其放射化學之純度首先由 semi-HPLC 進行初步產物之產出率。其次再由 TLC 及 HPLC 分析高純度之最後產物，產物中之 ethanol 及 acetonitrile 可以由 GC 進行分析，並且進行酸鹼度之測量。為了確認純度，HPLC 系統為使用管柱 Kinetx 2.6  $\mu$ ，C18, 100A, 50 $\times$ 4.6 mm，並且使用（98% 25 mM acetate buffer/2% acetonitrile pH 4.75 and a flow rate of 1.5 ml/min with UV detection at 275 nm）將產物濾出。最後之 F-18-FET 純度同樣需達 98-99%，放射強度約為 150–300 GBq/ $\mu$ mol。

## 影像分析主要模式

### 微正子造影/ 電腦斷層影像 (MicroPET/CT Imaging)

小鼠以麻醉藥物麻醉後 (Midazolam 或 ketamine, 1 ml/100 g)，從尾靜脈接受約為  $10.5 \pm 0.09$  MBq 劑量之 F-18-FET 及 F-18-FLT。接受掃描時，小鼠置放於熱墊上以避免低體溫，PET 影像平均截取 60-120 分鐘。放射掃描的能量視窗設定在 350-650 keV，每六微秒 (every 6 nano seconds)。已截取之正子造影經過影像之後處理 (MAP reconstruction algorithm)，評估影像之動態截點基本上包括多重之分析，由 0-5400 秒鐘作動態分析並且作不濃時間長度之分析。PET 本身之解像度約為 1.2mm 左右，vortex size 約為  $0.3 \times 0.3 \times 1.0 \text{mm}^3$  左右，影像處理不包含減弱及強化之過程。

在本計劃中 PET 影像結合 micro CT 掃描 (MicroCAT II, Siemens Medical solutions)、MicroPET 及 microCT 之影像進行手動之影像融合 (manual fusion)。腫瘤之位置 (region of interest, ROI) 為 3D 成像，以截取之放射同位素最大值為參考值。參考點 (或控制點) 取自同一隻小鼠之對側大腦 (鏡像位置)，作為比較。量化 F-18-FLT/FET 之確定截取劑量，標準化後之數值 (standardized uptake values, SUV) 由下列公式計算： $SUV = CT(Dinj \times W)$   
CT 為組織之放射強度 radioactivity in the tissue，單位為 Bq/ml。

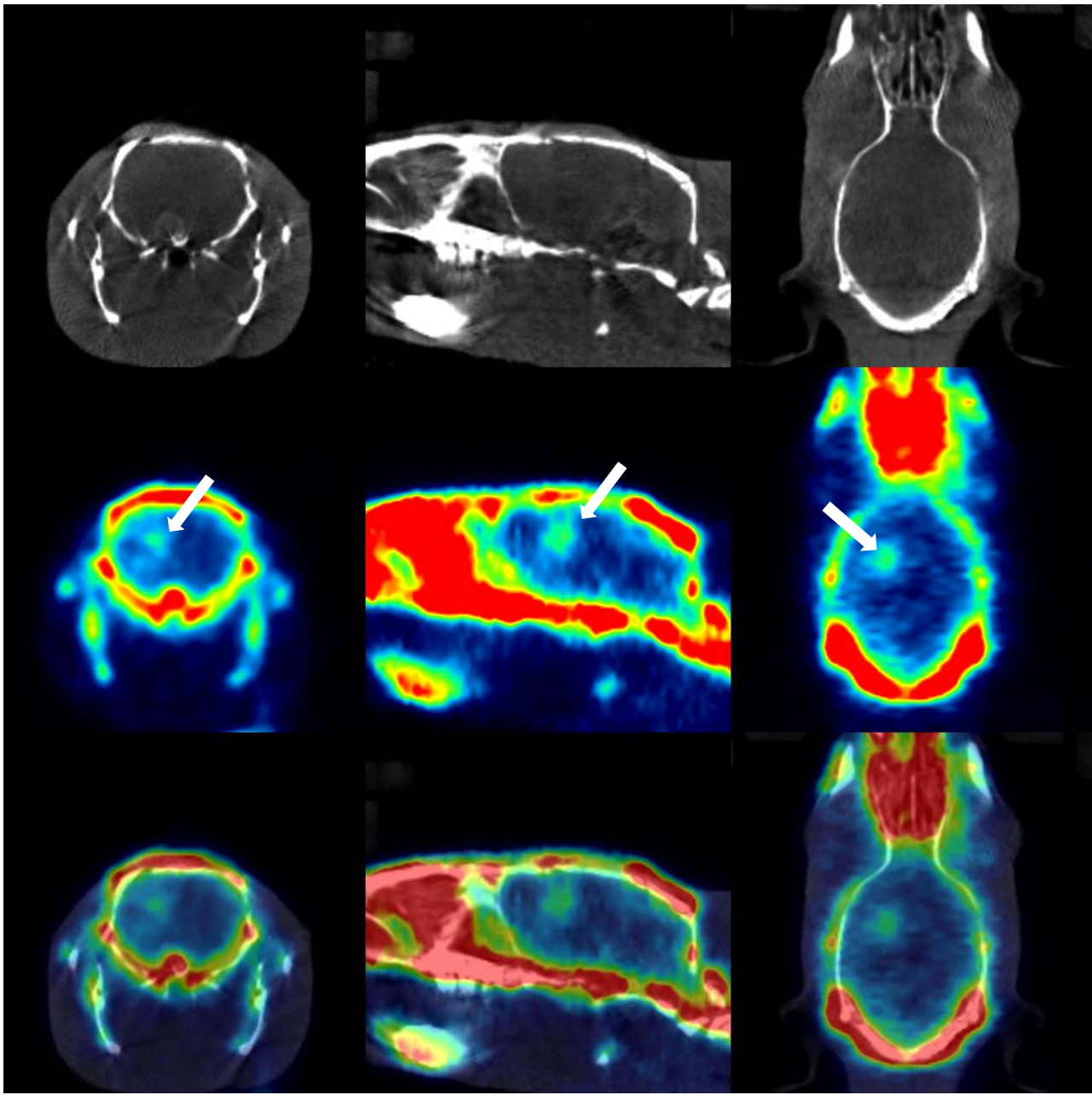
$Dinj$  為注射之劑量

$W$  為小鼠之重量

$SUV_{max}$  為 ROI 計算出之最高濃度

$SUV_{mean}$  為 ROI 之平均濃度

如附圖



Coronal

Sagittal

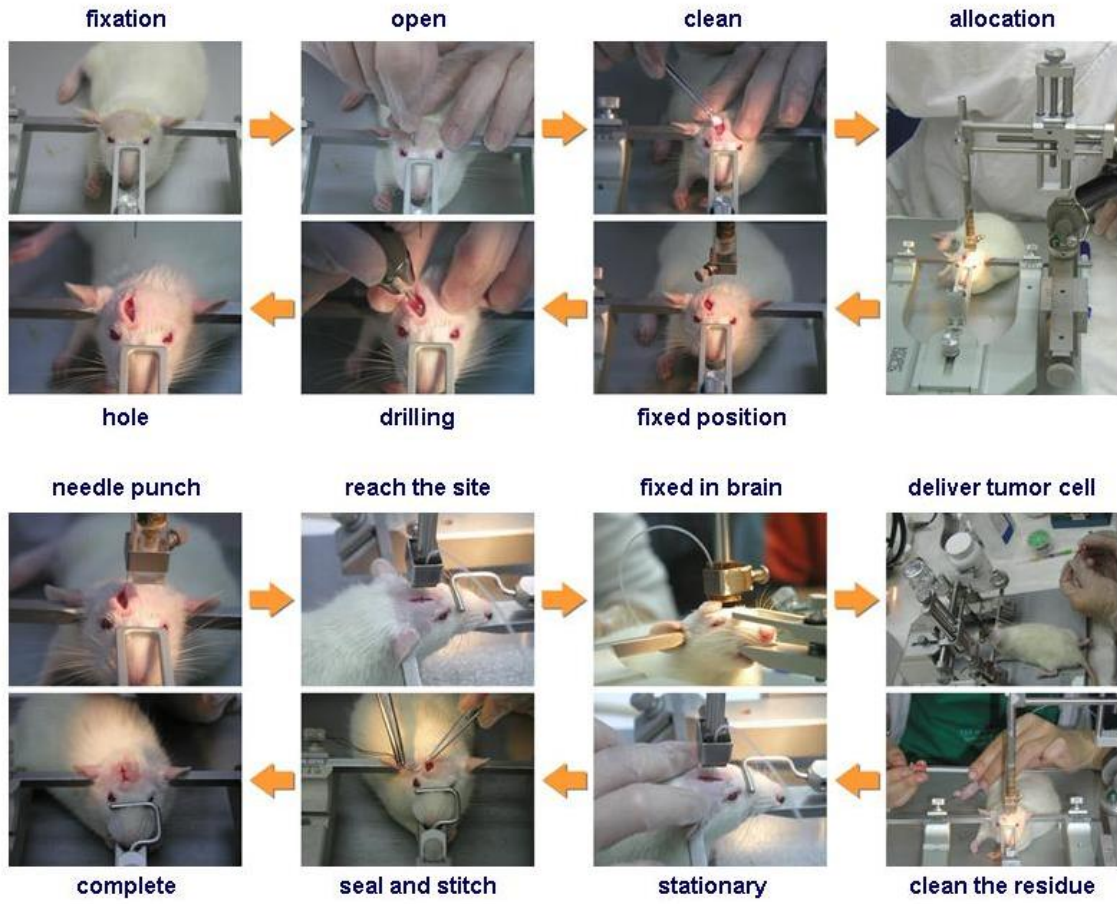
axial

## 動物部分

本計畫將利用人類化腦瘤動物模式 (humanized animal glioma model) ，進行腦瘤在正子造影/磁振造影 (PET/MRI) 之影像效果之研究及治療效果評估。以示蹤劑 (tracer) 注射於以殖入人類腦瘤細胞至免疫缺損之小鼠 (nude/ NOD SCID as optional) 體內後，觀察在不同時間點下的腫瘤影像以及腫瘤治療效果。

### (1)小鼠腦瘤模式 (每組 2-3 隻)

實驗用小鼠係採用裸鼠 (nude) 品系，購入後飼養於長庚大學動物實驗室待體重穩定增加至 20-25 公克。手術時以異氟醚 (isoflurane) 麻醉小鼠。誘發腦瘤則使用人類細胞株 U87 (human cell line U87)，以加入 10% 胎牛血清之 DMEM 培養基培養於 37°C ，5%二氧化碳之培養箱中。實驗當日以胰蛋白酶 (trypsin) 處理後計數細胞並調整濃度到  $1 \times 10^5$  細胞/微公升 (cell/ $\mu$ l) 待用。利用小鼠頭部立體定位儀固定小鼠後，剪開頭皮使前囟部位外露，以立體定位儀標定座標後鑽開頭蓋骨，將內含有細胞之注射系統依照定位儀標定之座標插入定點後，以每分鐘 1 微公升 ( $\mu$ l) 的速率注射腦瘤細胞於小鼠腦部紋狀體部位共五分鐘(total  $5 \times 10^5$ )。注射使用之針頭係採用 27 號針頭並以 PE 管連接微量幫浦以定時定量推進針筒。注射完成後為避免細胞溢回至注射點外，針頭需靜待十分鐘後再緩緩拔出，接著以骨臘封閉頭蓋骨洞口後縫合皮膚。實驗小鼠隨即單獨放置於鼠籠中，觀察至小鼠清醒且無異常狀況後送回動物房飼育。(如附圖)



## 動物實驗模式

於成功誘發小鼠腫瘤生長之後，於第十四天開始做實驗。

控制組 A：僅做顱骨鑽孔，並僅注射 5 $\mu$ l 之生理食鹽水 或以腦瘤細胞移植 (transplantation) (右側) 之 contralateral side (對側)，作為比較組。

控制組 B：將成功誘發腫瘤生長之小鼠,注射下列藥物並進行正子造影/ 磁振造影或電腦斷層掃描 (PET/MRI and /or CT)，包含 F-18-FLT/F-18-FET(PET)，已確認腫瘤大小位置。

## 本實驗遭遇的困難

動物實驗之穩定性：含正子造影/磁振造影 (PET/MRI) 之影像造影部分，需要建立適當之劑量及軟體處理。

有關酪胺酸激酶抑制劑 (TKI) 之使用，預計使用臨床上常用之基利克膜衣錠 (imatinib/ Gleevec) 為治療之藥物，使用之細胞株為人類細胞株 U87 (human U87 cell line) 等。

## 重要儀器之配合

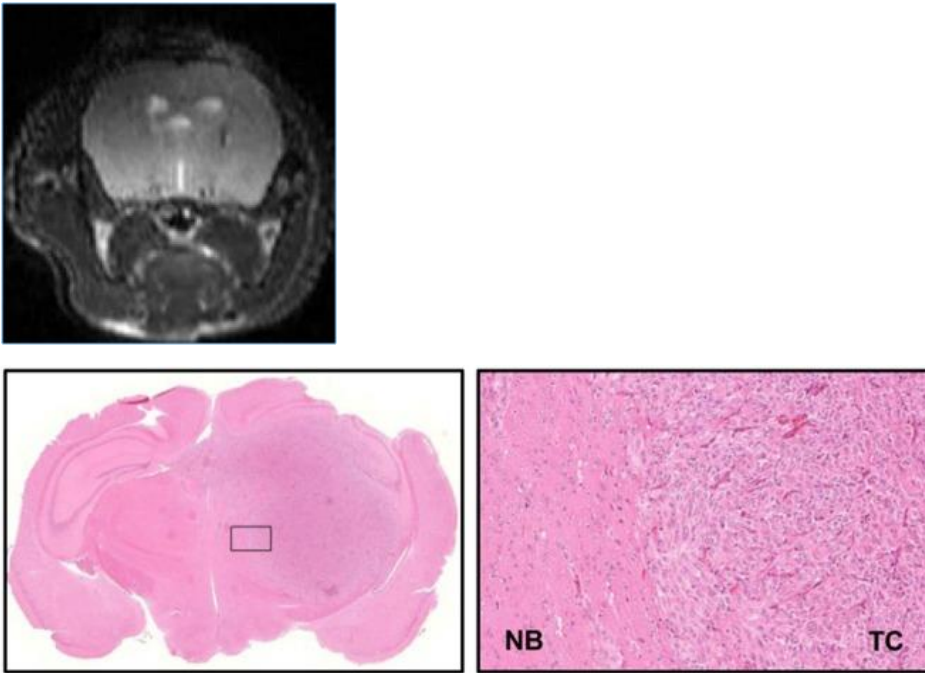
所使用之最重要儀器及材料為核能研究所所提供之[氟-18]標定酪胺酸示蹤劑 (F-18-labeled tyrosine tracer)，磁振造影/正子造影 (MRI/PET) 之動物影像造影儀器。實驗之進行由人類腦瘤細胞腦部手術注射後之免疫不全小鼠 (nude mouse)兩週，以微型磁振造影 (micro MRI (T2))，作為腫瘤位置之確認。

在瞭解腫瘤位置後，進行[氟-18]標定去氧胸腺嘧啶核苷/[氟-18]去氧胸腺嘧啶核苷 正子造影示蹤劑 (F-18-FLT/ F-18-FET PET tracer) 之注射及掃描。

### 影像分析模式

為了確定[氟-18]標定去氧胸腺嘧啶核苷/[氟-18]去氧胸腺嘧啶核苷 (FET/F-18-FLT) 在腫瘤中攝入的時間進程及最適當的時間窗隔與背景值比例，故製作[氟-18]標定去氧胸腺嘧啶核苷攝取的時間與活性曲線。

圖 1. 磁振造影 (MRI) 顯示腫瘤注射位置





首先，利用磁振造影(或動物電腦斷層)來決定腫瘤的平面，如同文獻中透過影像的合併確定正子造影示蹤劑可攝入的最大值。磁振造影(或電腦斷層)區域選定為參考過去的文獻，而腫瘤起始點的位置主要由對動物腫瘤模式具有相當經驗的專家決定。先進行正子造影，並在同一周執行MR掃描。接著在80%的標準攝取值基礎上以等高線圈選出平面上感興趣的區域，這將排除腫瘤中壞疽的部分。在感興趣的區域有著最大量攝入的正子造影平面，進一步透過標準攝取值來證實。當發生不一致時，最大標準攝取值的正子造影平面將被選定。正子造影的數據透過同一平面上三個連續的切片進行定量分析。腫瘤及正常小腦的攝取在注射75分鐘後進行評估。時間與活性的曲線藉由腫瘤與正常組織的比例而產生，其中時間曲線則是全部11個病人的平均值。

[氟-18]標定去氧胸腺嘧啶核苷在腫瘤中的攝取高峰在注射後的5~10分鐘，且呈現穩定的狀態，直到注射後75分鐘才開始有明顯的下降。[氟-18]標定去氧胸腺嘧啶核苷數據在5分鐘及35分鐘統計並獲得影像。[氟-18]標定去氧葡萄糖數據與去氧胸腺嘧啶核苷/[氟-18]去氧胸腺嘧啶核苷數據相比，及影像的分析顯示正子造影的執行是穩定的。動態可見背景對[氟-18]標定去氧胸腺嘧啶核苷或[氟-18]標定去氧葡萄糖數據的攝取是異常的。背景則是藉由腦部面積鄰近的腫瘤來定義。

關於定量影像的分析，腫瘤的區域計數是透過標準攝取值的計算，將注射的劑量與病人的體重標準化。最大標準攝取值及平均標準攝取值T/N比例藉由區分腫瘤標準攝取值的前20%及相對側的正常組織標準攝取值來決定。

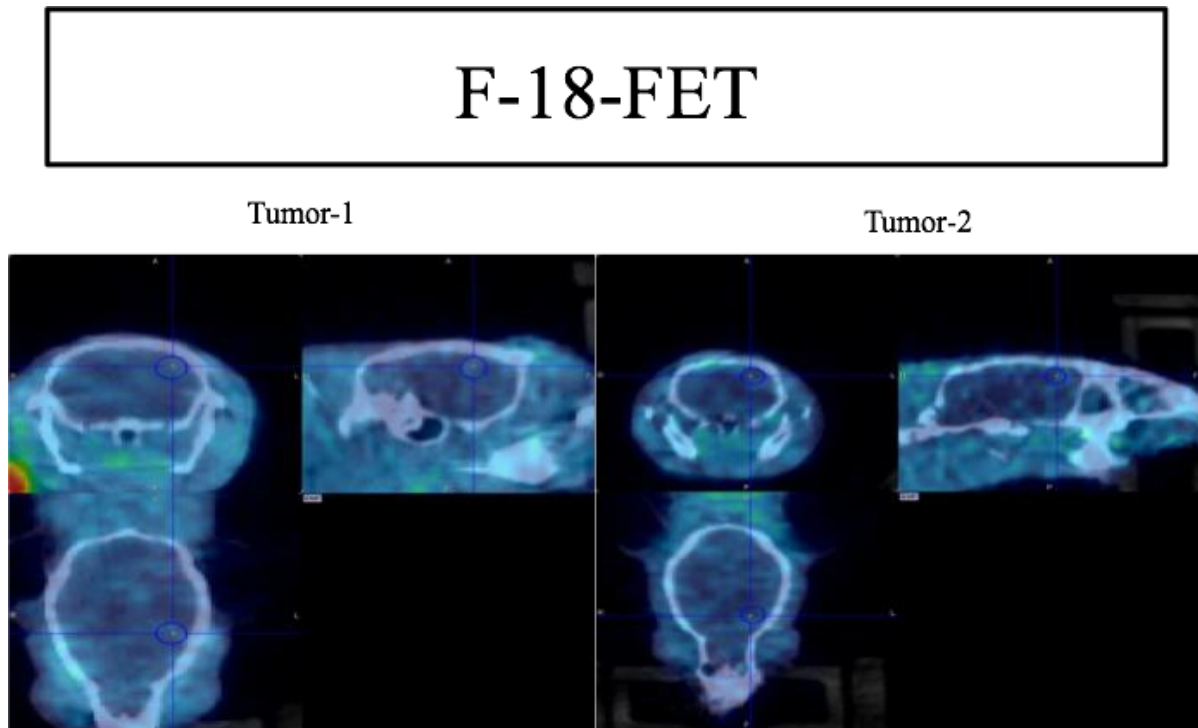
## 參、主要發現與結論

以人類化動物腦瘤模式 (humanized animal glioma model)，腦部腫瘤可以動物正子造影示蹤劑 (animal PET tracer) 明確顯示在動物磁振造影 (animal MRI) 不明顯之腦瘤位置。對於建立藥物篩檢治療惡性腦瘤提供一個穩定及針對人類腦瘤細胞之動物模式，縮短臨床試驗前期 (pre-clinical trial) 之試驗過程。

### 一、[氟-18]標定[氟-18]去氧胸腺嘧啶核苷-正子造影 (F-18- FET-PET)

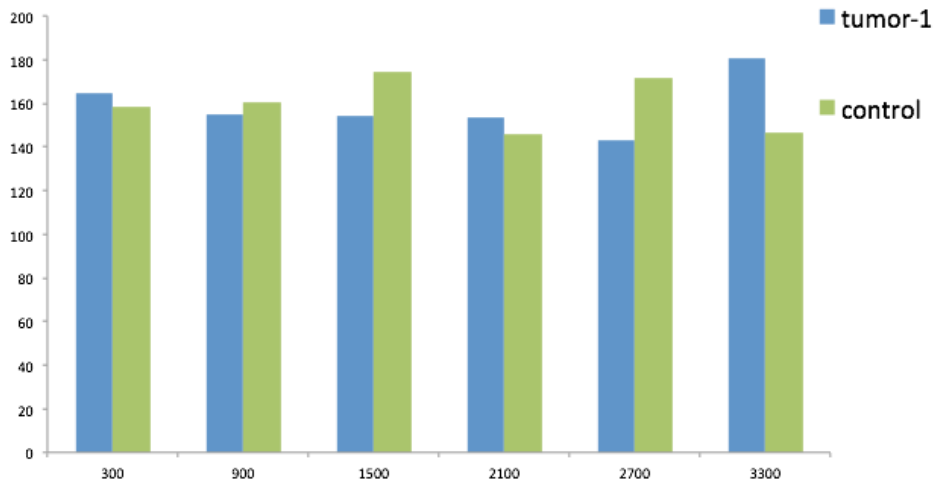
電腦斷層掃描/ 正子造影 (CT/PET) 影像融合

Figure 2. 動物腦瘤注射 isotope-labelled tyrosine tracer



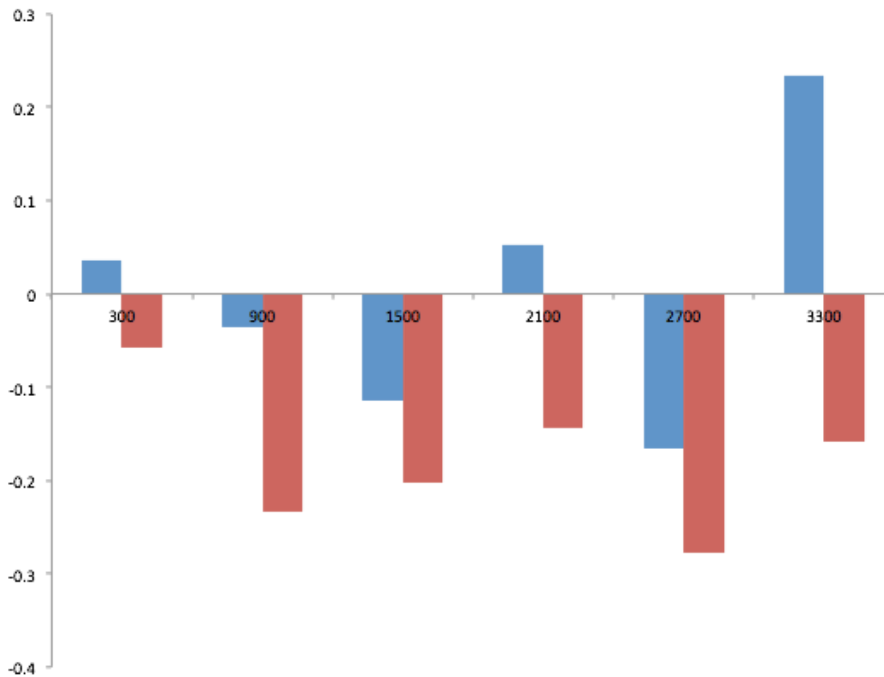
以電腦斷層掃描 (頭骨定位)，可以幫助影像之融合。以腦瘤之位置相對於正常未接受腦瘤注射之小鼠，以 F-18-FET 作為示蹤劑 (tracer) 可以連續收集影像訊號。注射 200uCi 之放射示蹤劑 (radiotracer) 後連續收集 3300 秒後，可以觀察到 F-18-FET 在小鼠腫瘤中累積之狀況逐漸增加，因此可以作為一個有效之的影像呈現 (圖.3)。

圖 3. 比較實驗腫瘤組及對照組 (Comparison of tumor vs. control group)



比較腫瘤及對照組之相對值 (減掉背景值後)，可以發現腫瘤之相對同位素吸收率 (isotope uptake) 明顯高於控制組。

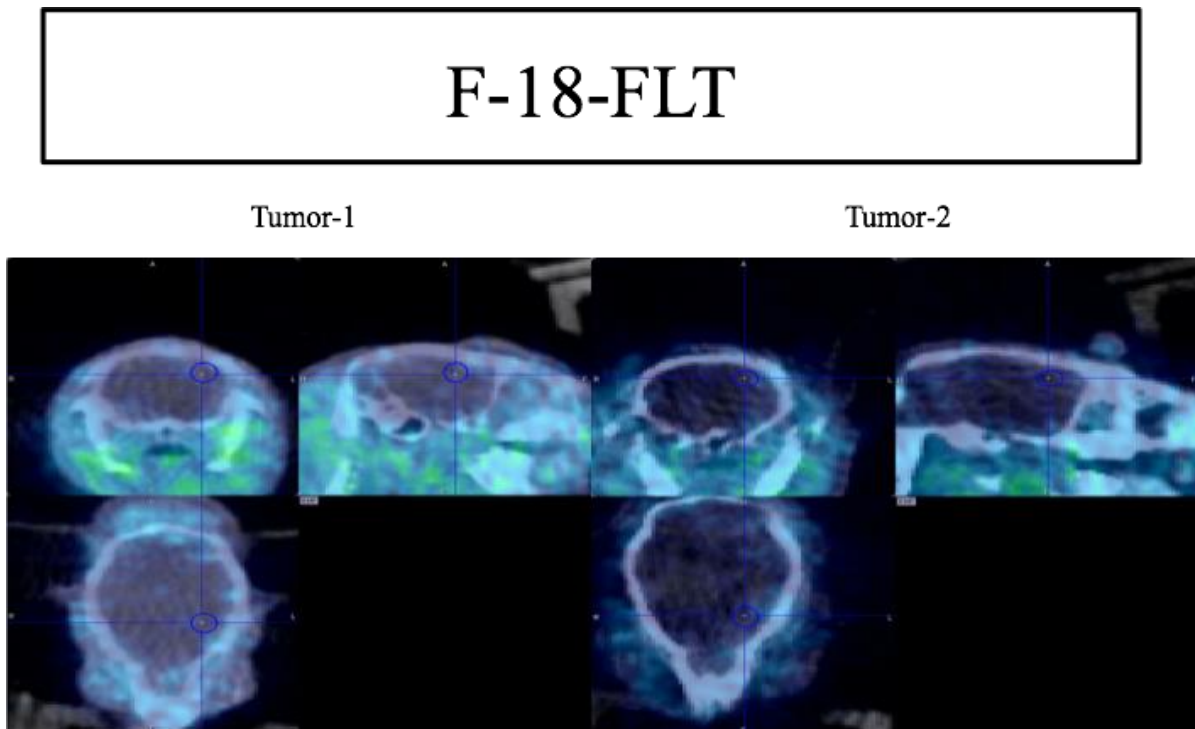
圖 4. 扣除背景值後，正子造影的吸收率關係圖 (relative uptake of PET after background subtraction)



## 二. F-18-FLT PET imaging

理論上 F-18-FLT 針對的是酪胺酸激酶一號 (tyrosine kinase I)，因此在其它腫瘤之攝入 (uptake) 相對上是比較正常組織為高，在本實驗中驗證了此假說。以同樣之模式測試 F-18-FLT 之正子造影 (PET) 影像，可以更明顯觀察[氟-18]之組織累積。

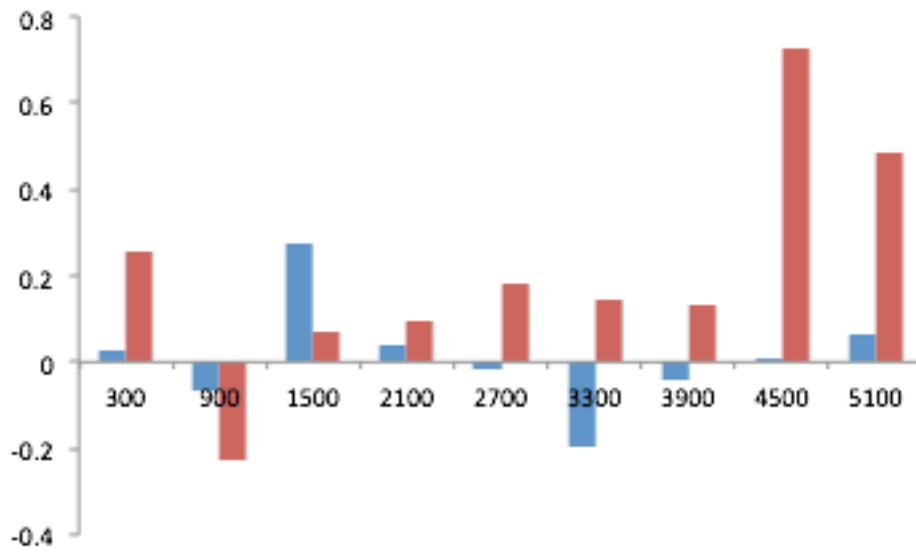
圖 5. F-18-FLT PET/CT fusion



與 F-18-FET 比較，F-18-FLT 在同樣時間內之組織累積程度較正常腦部更高。

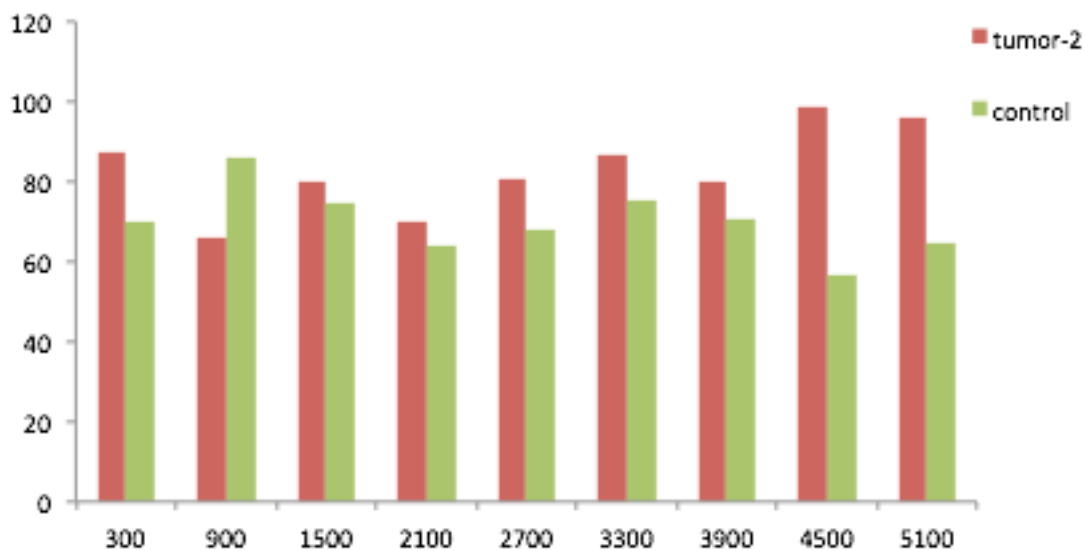
圖 6. [氟-18]標定去氧胸腺嘧啶核苷 腦腫瘤與正常腦的比較

F-18-F-18-FLT brain tumor vs. normal brain distribution



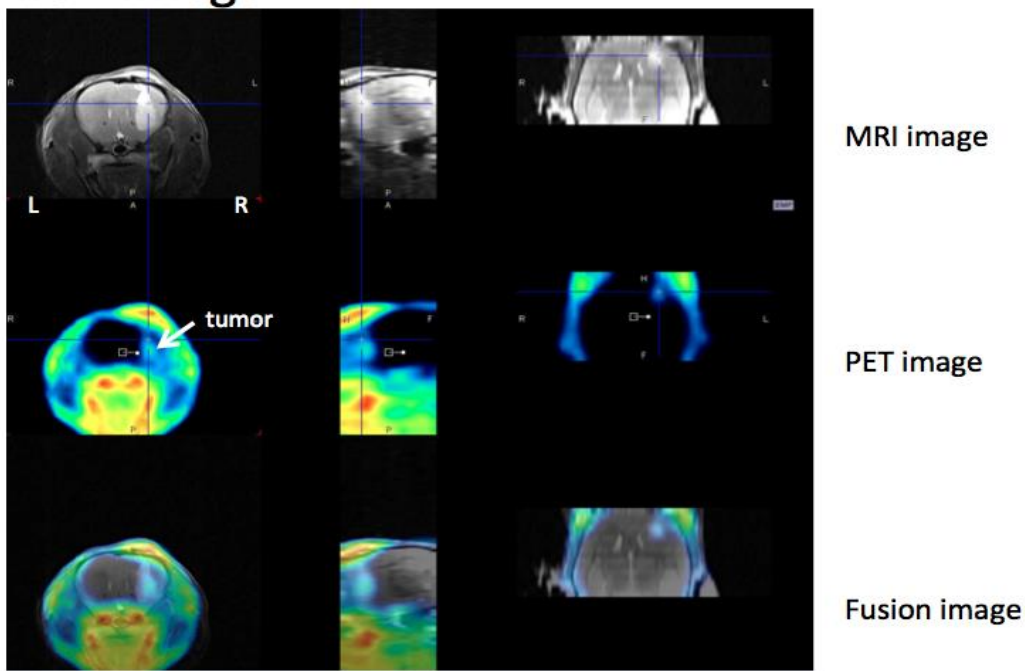
與上述方式一致，當扣除背景值訊號後，腦腫瘤組織對於 F-18-FLT 之累積狀況非常明顯的超越正常組織。

圖 7. Brain tumor F-18-FLT accumulation ratio (tumor vs. brain)



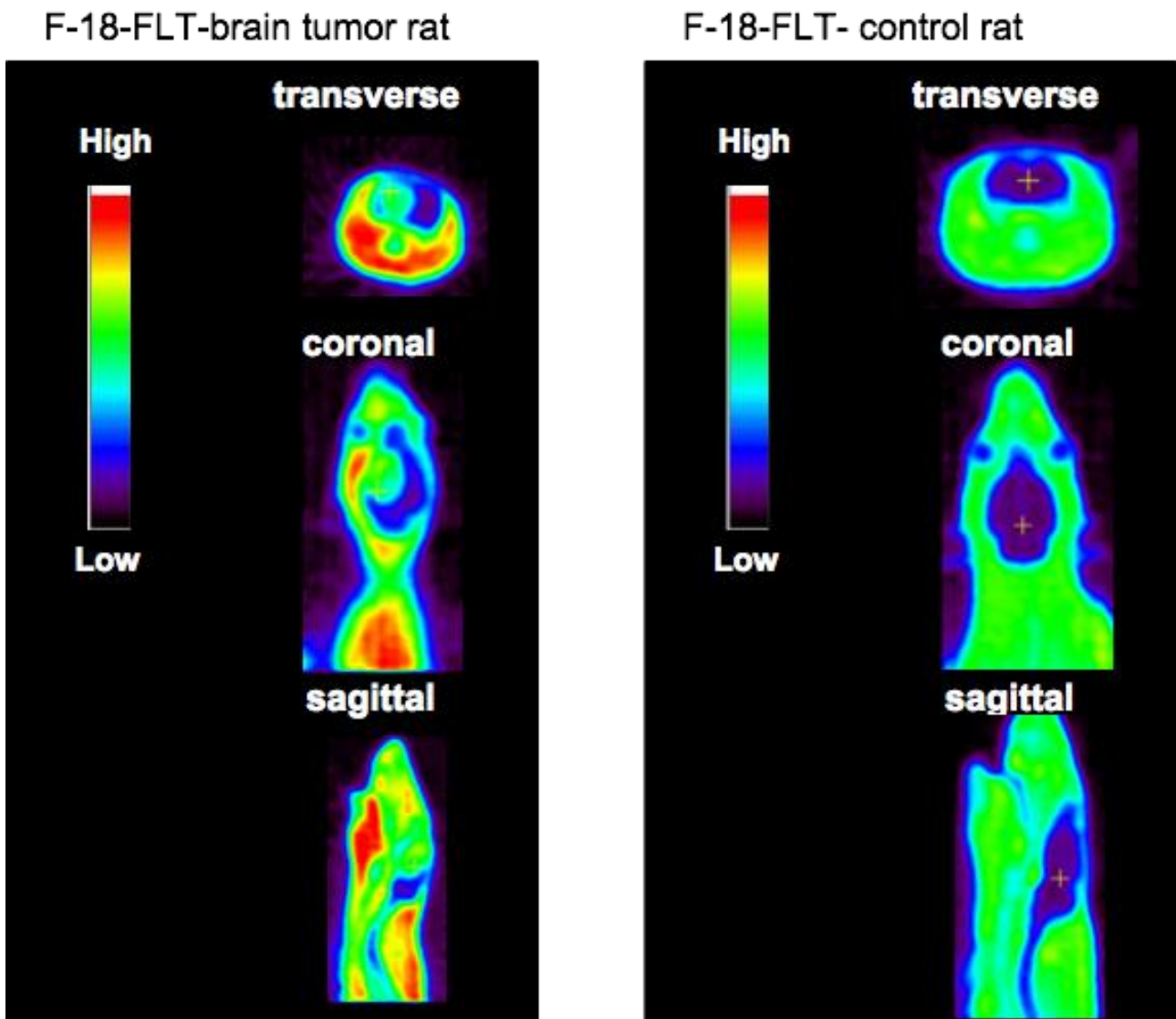
將正子造影影像及磁振造影影像合併，得到非常明顯之關聯性。因此在本計劃中以人類化動物腦瘤模式 (humanized animal glioma model) 是一個可行性非常高之動物模式，而且這樣之模式將把動物實驗及臨床試驗之界限縮短。此模式將繼續作為藥物篩檢之參考工具，並且直接測試的是人類惡性膠質細胞瘤於活體內 (in vivo) 環境下，腦瘤對於藥物之反應。

圖 8. 動物腦瘤模式之磁振造影-正子造影 合併影像  
MRI-PET fusion image of animal glioma model



標定 F-18-FLT 之分子影像在小鼠中之影像如圖 9 所示，已經非常明顯，但是本研究將成功測試人類化動物腦瘤模式 (humanized animal glioma model)，比較 F-18-FET 以及 F-18-FLT 之造影效果，測試藥物在小鼠腦中累積之適當的累積時間 (optimal collect timing)，建立可供測試酪胺酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitors) 之篩檢平台。

圖 9. F-18-FLT in animal brain tumor without fusion





結論：

利用正子造影偵測腦瘤及腦部疾病已經在技術上可行，但是傳統之氟代脫氧葡萄糖(FDG, fluoro-deoxyglucose)，因為腦部之背景值太強，因此需要引進新的分子影像技術[12]。酪胺酸激酶一號 (Tyrosine kinase 1) 是細胞增生之重要途徑，因此不論是在治療上，診斷上或評估預後方面都有著很重要之角色 [13]。

除了本研究所採取之酪胺酸激酶示蹤劑 (tyrosine kinase tracers) 之外，目前有許多分子影像正在積極研究發表中，與癌症相關的有 F-DOPA[14,15]，與巴金森症相關的有 FP-CIP[16]，與阿茲海默症 (Alzheimer's disease) 相關的有乙型一澱粉樣蛋白 ( $\beta$ -amyloid) [17]。因此正子造影之相關應用已經從腫瘤，發炎，退化到功能之評估，都在繼續發展中。

本次與核能研究所合作之計劃，主要利用長庚醫院已經發展之人類化動物腦瘤模式 (humanized animal glioma model)，配合核能研究所發展之[氟-18]同位素標定酪胺酸激酶一號正子造影示蹤劑 (isotope-labelled (F-18) tyrosine kinase 1 PET tracer)。

在一般之動物模式中，常常會與人類臨床試驗 (clinical trials) 之結果有不同之結果，通常來自活體外 (in vitro) 或活體內 (in vivo) 之實驗材料來自動物細胞，如小鼠 (mouse) 或大鼠 (rat)的細胞株。其次，使用人類細胞株，如 Hela cells，因為通常在培養箱 (incubator) 中進行體外 (in vitro) 之實驗，因此對於微環境 (microenvironment)，如細胞外基質 (extracellular matrix)、組合蛋白 (integrin)、基質金屬蛋白胜肽 (matrix metalloproteinase) 及血管新生方面等等之方面，無法完整呈現。目前人源化腫瘤動物模型 (patient-derived xenograft, PDX) 之實驗模式，漸漸得到重視。以人類檢體異種移植到動物 (human samples xenograft into animal) 之方式，進行藥物篩檢或者是微環境 (microenvironment) 之研究，已經是非常常用之實驗模式[18]。

因此，本研究計劃對於人類化動物腦瘤模式 (humanized animal glioma model) 之建立，以及以磁共振造影 (MRI) 確認腫瘤位置，加上測試 F-18-FLT/FET 兩種酪胺酸-相關正子造影示蹤劑 (tyrosine-related PET tracers)，順利得到動物實驗資料收集之適當參數，增加了對於兩種正子造影示蹤劑 (PET tracers) 的瞭解。

如果進一步之實驗，可以驗證利用酪胺酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor) 之效果，將很快速的可以進行人體試驗，並且實際運用於人類腦瘤之診斷，治療及預後之判斷之成效。

## 肆、參考文獻

1. Shields AF, Grierson JR, Dohmen BM, Machulla HJ, Stayanoff JC, Lawhorn-Crews JM, et al. Imaging proliferation in vivo with [F-18]F-18-FLT and positron emission tomography. *Nat Med* 1998;4:1334–6.
2. Jager PL, Vaalburg W, Pruim J, de Vries EG, Langen KJ, Piers DA. Radiolabeled amino acids: basic aspects and clinical applications in oncology. *J Nucl Med*. 2001;42(3):432–445.
3. Hasinger RE, Garassino CM et al. Do we really need another epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor in first-line treatment for patients with non-small cell lung cancer and EGFR mutations? *J Clin Oncol*. 2014 Mar; 32(8):859-63
4. Mohammad HF. Small-Molecule Inhibitors of the Receptor Tyrosine Kinases: Promising Tools for Targeted Cancer Therapies. *Int. J. Mol. Sci*. 2014, 15, 13768-13801
5. Aizhi Zhu, Daniel Lee, and Hyunsuk Shim. Metabolic PET Imaging in Cancer Detection and Therapy. *Semin Oncol*. Feb 2011; 38(1): 55–69.
6. Aizhi Zhu, David M. Marcus, Hui-Kuo G. Shu, and Hyunsuk Shim. Application of Metabolic PET imaging in radiation oncology. *Radiat Res*. 2012 April ; 177(4): 436–448.
7. Kenichiro Asano and Hiroki Ohkuma. Epithelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Prevents Infiltration and Cerebrospinal Fluid Dissemination in Malignant Glioma: An Experimental Study. *Neurosurgery* 2011 Vol: 69(2):399.
8. Sean J. Hipp, Emilie A. Steffen-Smith, Nicholas Patronas, Peter Herscovitch, Jeffrey M. Solomon, Robyn S. Bent, Seth M. Steinberg, Katherine E. Warren. Molecular imaging of pediatric brain tumors: comparison of tumor metabolism

- using F-18-FDG-PET and MRSI. *J Neurooncol.* 2012 September; 109(3): 521–527.
9. Terry Jones, Eugenio A Rabiner. The development, past achievements, and future directions of brain PET. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012 July; 32(7): 1426–1454
  10. Vaios Hatzoglou, Gary A. Ulaner, Zhigang Zhang, Kathryn Beal, Andrei I. Holodny, Robert J. Young. Comparison of the effectiveness of MRI Perfusion and Fluorine-18 FDG PET-CT for differentiating radiation injury from viable brain tumor. *Clin Imaging.* 2013 May-Jun; 37(3): 451–457
  11. Martha Nowosielski, Matthew D. DiFranco, Daniel Putzer, Marcel Seiz, Wolfgang Recheis, Andreas H. Jacobs, Günther Stockhammer, Markus Hutterer. An Intra-Individual Comparison of MRI, [F-18]-FET and [F-18]-F-18-FLT PET in Patients with High-Grade Gliomas. *PLoS One.* 2014; 9(4)
  12. Kosaka N, Tsuchida T, Uematsu H, Kimura H, Okazawa H, Itoh H. F-18-FDG PET of common enhancing malignant brain tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 2008 Jun;190(6):W365-9
  13. Vlahovic G1, Crawford J. Activation of tyrosine kinases in cancer. *Oncologist.* 2003;8(6):531-8.
  14. Cicone F, Minniti G, Romano A, Papa A, Scaringi C, Tavanti F, Bozzao A, Maurizi Enrici R, Scopinaro F. Accuracy of F-DOPA PET and perfusion-MRI for differentiating radionecrotic from progressive brain metastases after radiosurgery. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015 Jan;42(1):103-11.
  15. Tietze A, Boldsen JK, Mouridsen K, Ribe L, Dyve S, Cortnum S, Ostergaard L, Borghammer P. Spatial distribution of malignant tissue in gliomas: correlations of <sup>11</sup>C-L-methionine positron emission tomography and perfusion- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Acta Radiol.* 2014 Sep 30.
  16. Shin HW, Kim JS, Oh M, You S, Kim YJ, Kim J, Kim MJ, Chung SJ. Clinical

features of drug-induced parkinsonism based on FP-CIT positron emission tomography. *Neurol Sci.* 2014 Sep 18

17. Mach RH New Targets for the Development of PET Tracers for Imaging Neurodegeneration in Alzheimer Disease. *J Nucl Med.* 2014 Jul 17;55(8):1221-1224.
18. Xu-chao Zhang, Jingchuan Zhang, Ming Li, Xiao-sui Huang, Xue-ning Yang, Wen-zhao Zhong, Liang Xie, Lin Zhang, Minhua Zhou, Paul Gavine, Xinying Su, Li Zheng, Guanshan Zhu, Ping Zhan, Qunsheng Ji, Yi-long Wu. Establishment of patient-derived non-small cell lung cancer xenograft models with genetic aberrations within EGFR, KRAS and FGFR1: useful tools for preclinical studies of targeted therapies. *J Transl Med.* 2013; 11: 168. Published online 2013 July 10.
19. Goda, J. S., D. Dutta, N. Raut, S. L. Juvekar, N. Purandare, V. Rangarajan, B. Arora, T. Gupta, P. Kurkure and R. Jalali (2014). "Can Multiparametric MRI and FDG-PET Predict Outcome in Diffuse Brainstem Glioma? A Report from a Prospective Phase-II Study." *Pediatr Neurosurg.*
20. Gulyas, B., I. Nyary and K. Borbely (2008). "FDG, MET or CHO? The quest for the optimal PET tracer for glioma imaging continues." *Nat Clin Pract Neurol* 4(9): 470-471.
21. Kim, S., J. K. Chung, S. H. Im, J. M. Jeong, D. S. Lee, D. G. Kim, H. W. Jung and M. C. Lee (2005). "11C-methionine PET as a prognostic marker in patients with glioma: comparison with F-18-FDG PET." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32(1): 52-59.