

^{18}F -FLT 和 ^{18}F -FDG PET 显像评价肺大细胞癌放疗疗效的实验研究

曲宝林,俞伟,王卉,张锦明,张慧娟,田嘉禾
(中国人民解放军总医院,北京 100853)

摘要: [目的] 评价 ^{18}F -FLT 和 ^{18}F -FDG PET 显像在早期评价肺大细胞癌放疗疗效中的作用。[方法] 18 只荷肺大细胞癌小鼠随机分为 ^{18}F -FLT 和 ^{18}F -FDG 两组,各组又随机配对分为 A 组、B 组、C 组,每组 3 只。A 组为对照组,未进行任何治疗;B 组于实验前 1d 对小鼠肿瘤部位进行放疗,单次剂量 X 线 2000cGy,能量 6MV;C 组于实验前 2d 同样对小鼠肿瘤部位进行放疗,放疗剂量同 B 组。经小鼠尾静脉注入 ^{18}F -FLT 和 ^{18}F -FDG 后行 MicroPET 显像,于注射后 60min 进行 PET 显像。[结果] 放疗后肺大细胞癌 ^{18}F -FLT 摄取较对照组明显降低($1.33\% \pm 0.27\%$ 和 $0.58\% \pm 0.08\%$, $P < 0.05$),FDG 组 FDG 摄取放疗后 48h 与对照组比较有显著性差异($P < 0.05$)。PET 显像 FLT 组在放疗后 24h、48h 后 T/NT 值明显低于对照组($P < 0.05$),而 FDG 放疗组 48h 与对照组相比有统计学差异($P < 0.05$)。[结论] ^{18}F -FLT 可被肺部恶性肿瘤摄取,其特异度高于 ^{18}F -FDG。放疗引起的 ^{18}F -FLT 摄取变化较 ^{18}F -FDG 灵敏,放疗后 ^{18}F -FLT 摄取降低较 ^{18}F -FDG 明显,因而 ^{18}F -FLT 是一种监测恶性肿瘤放疗疗效的有效的示踪剂。

关键词: ^{18}F -FLT; ^{18}F -FDG; 细胞增殖; 肺大细胞癌

中图分类号: R734.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2014)09-0779-06
doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.09.A016

Experimental Research of ^{18}F -FLT and ^{18}F -FDG PET Imaging for Evaluating Response to Radiotherapy in Large-Cell Lung Carcinoma

QU Bao-lin, YU Wei, Wang Hui, et al.

(The General Hospital of People's Liberation Army, Beijing 100853, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the role of ^{18}F -fluorothymidine (^{18}F -FLT) and ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) positron emission tomography (PET) imaging for evaluating the efficacy of radiotherapy for large-cell lung carcinoma. [Methods] Eighteen mice bearing lung large cell carcinoma were randomly divided into two groups according to the different tracers (^{18}F -FLT and ^{18}F -FDG), each group was further randomly divided into three sub-groups, group A was control group, group B was treated with 6MV X-ray irradiation of 2000cGy one fraction in the first day and group C in the second day before the experiment. All mice were injected with ^{18}F -FLT or ^{18}F -FDG by tail vein. At 60min after tracers injection, biodistribution and PET imaging were performed. [Results] ^{18}F -FLT uptake in murine model of lung large cell carcinoma after irradiation was significantly lower than that of control group ($1.33\% \pm 0.27\%$, $0.58\% \pm 0.08\%$, $P < 0.05$); ^{18}F -FDG uptake after irradiation 48h was significantly lower than that of control group. PET imaging after radiotherapy 24h and 48h, the T/NT value in FLT group was significantly lower than that in control group ($P < 0.05$), while the T/NT value in FDG group was significantly lower than that in control group after 48h ($P < 0.05$). [Conclusion] The uptake of ^{18}F -FLT in pulmonary malignant tissues is higher than that in normal tissues, thus the pulmonary neoplasm can be identified accurately with PET imaging. The decrease in tumor ^{18}F -FLT uptake after radiotherapy was more pronounced than that of ^{18}F -FDG. Therefore, ^{18}F -FLT is a promising PET tracer for monitoring response to radiotherapy in oncology.

Key words: ^{18}F -FLT; ^{18}F -FDG; tumor proliferation; lung large cell carcinoma

正电子发射计算机断层扫描 (positron emission

tomography, PET) 是近年来迅速发展起来的影像技术,给肺癌的诊断和分期,尤其在肺癌放疗后的疗效评价方面带来巨大帮助^[1-4]。

^{18}F -氟代脱氧葡萄糖 (^{18}F -FDG) 作为临床 PET-

收稿日期: 2013-12-27; 修回日期: 2014-03-13

基金项目: 北京科学技术委员会首都临床特色应用研究
(Z1311070022130231)

通讯作者: 田嘉禾, E-mail: wenzhangbj001@sina.cn

CT 检查最为常用的示踪剂在肿瘤诊断、鉴别诊断及抗肿瘤治疗后的疗效评价等方面有着突出的表现,但是 ^{18}F -FDG 在多种非肿瘤病变的假阳性摄取,也是临床上不断引起争议的话题。而 3'-脱氧-3'- ^{18}F -氟代胸苷 ^{18}F -FLT 为胸腺嘧啶核苷的衍生物,能够反映肿瘤增殖特性等优势受到大家的关注。

本研究通过荷瘤小鼠肺大细胞癌模型研究 ^{18}F -FLT 在鼠体内生物分布规律和 PET 显像的可行性;对荷肺大细胞癌小鼠进行放疗,对比治疗前后肿瘤对 ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FLT 两种示踪剂的摄取显像变化,评价 ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FLT 在监测肺大细胞癌放疗疗效中的作用。

1 材料与方法

1.1 实验材料与仪器

小鼠:Balb/c-nu 裸鼠,体重 18~20g,6 周龄,雌雄各半,由解放军总医院实验动物中心提供,实验动物使用许可证号军动管字第 2006E00699,按 SPF 级标准饲养于解放军总医院实验动物中心层流架内。示踪剂 3'-脱氧-3'- ^{18}F -氟代胸苷(^{18}F -FLT)和 ^{18}F -氟代脱氧葡萄糖(^{18}F -FDG)由解放军总医院核医学科 PET 室提供。FT603 型井型探测器:北京 261 厂生产。PET 成像系统:eXplore VISTA-CT MicroPET/CT,GE,美国。直线加速器:瑞典 Elekta 直线加速器 Precise 型。瘤株:95-D 人肺高转移性大细胞癌细胞株,中国医学科学院肿瘤研究所提供。试剂:DMEM、PMI-1640(美国 Gibco 公司)培养基;含 10%灭活小牛血清(华美生化试剂公司),胰蛋白酶(Sigma 公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 荷瘤小鼠模型建立

取正常传代培养的肺大细胞癌 95-D 瘤株细胞,按常规制成单细胞悬液($2 \times 10^5/\text{ml}$),取 0.2ml 皮下接种于小鼠右上肢腋下。动物模型皮下接种 100%成瘤,瘤体直径 1.0~1.2cm,接种 6~7d 即行实验。

1.2.2 ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FLT PET 显像

采用随机配对分组将荷瘤小鼠分为 FLT 组和 FDG 组,每组 3 只。两组分别经尾静脉注射 0.2ml ^{18}F -FLT(3.7 MBq)和 0.2ml ^{18}F -FDG(3.7MBq)。60min 后进行 PET 显像和生物分布测定。10%水合氯醛 0.2ml 麻醉,平躺在 microPET/CT 的床上,四肢用胶带固定,扫描采集 10min。采用 3D 模式采集图像,测

量结果经分散、随机计数,重建冠状面、横断面、矢状面断层图像进行分析。图像数据分析采用 microPET/CT 采集系统自带的软件包处理。选择图像中显示肿瘤最佳的层面,勾画感兴趣区(ROI),同样在对侧无肿瘤区域勾画大小相同的感兴趣区作为对照,记录 ROI 内平均计数值和标准差值(单位 value/pix),计算 T/NT。

1.2.3 ^{18}F -FLT 及 ^{18}F -FDG 检测肺大细胞癌放疗疗效的实验研究

18 只荷肺大细胞癌小鼠随机分为 ^{18}F -FLT 和 ^{18}F -FDG 两组,各组又随机配对分为 A 组、B 组、C 组,每组 3 只。A 组为对照组,未进行任何治疗;B 组于实验前 1d 采用 10%水合氯醛 0.2ml 麻醉后,固定于直线加速器下,对小鼠肿瘤部位进行放疗,剂量 2000cGy,能量 6MV,射线类型为 X 线;C 组于实验前 2d 同样对小鼠肿瘤部位进行放疗,操作方法及放疗剂量同 B 组。荷瘤鼠 microPET/CT 显像及图像数据分析方法同前。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 12.0 统计软件,两组均数比较进行 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ^{18}F -FLT 及 ^{18}F -FDG 在肺大细胞癌模型体内生物分布和 PET 显像研究

FLT 组和 FDG 组荷瘤小鼠均在注药后 60min 处死,分离各脏器及组织探测放射性分布(%ID/g)。FLT 组%ID/g 明显低于 FDG 组。FDG 组放射性摄取最高的依次为心、肿瘤、肾;除心、肾外,肿瘤对其他正常组织的 T/NT 值均大于 2。FLT 组放射性摄取最高的依次为肾、肿瘤、脾、肝;除肾、脾、肝外,肿瘤对其他正常组织的 T/NT 值均大于 2(Table 1)。两组肿瘤对心、肝、肾的 T/NT 值差异有显著性($P < 0.05$)。

FLT 组与 FDG 组于注射后 60min 进行 PET 显像(Figure 1,2),可见肿瘤摄取明显增高,采用 MicroPET/CT 采集系统自带的软件包处理。选择图像中显示肿瘤最佳的层面,勾画感兴趣区(ROI),同样在对侧无肿瘤区域勾画大小相同的感兴趣区作为对照,记录 ROI 内平均计数值和标准差值(单位 value/pix)。FLT 组与 FDG 组于注射后 60min T/NT 值有统计学差异(FLT 3.6 ± 0.2 ,FDG 5.1 ± 0.3 , $P < 0.05$)。

Table 1 Comparison of biodistribution between two kinds of tracers in vivo model($\bar{x}\pm s$)

Organ	%ID/g		T/NT	
	FDG group	FLT group	FDG group	FLT group
Heart	28.47±5.83	0.61±0.17	0.44±0.15	4.02±1.02*
Liver	2.65±0.55	0.91±0.22	4.68±1.15	2.70±0.47*
Spleen	4.93±0.51	1.05±0.22	2.52±0.65	2.33±0.66
Lung	3.79±0.76	0.63±0.18	3.29±0.78	3.87±0.61
Kidney	6.15±1.58	1.73±0.57	2.02±0.53	1.41±0.27*
Muscle	4.04±0.85	0.61±0.21	3.06±0.79	4.01±1.06
Tumor	12.36±3.03	2.45±0.59		

* Statistically significant difference between groups, $P<0.05$.

2.2 ^{18}F -FLT 及 ^{18}F -FDG 检测肺大细胞癌放疗疗效的实验研究

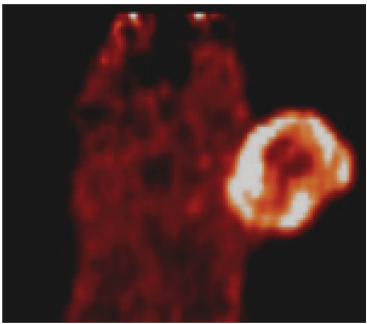
两种示踪剂共 6 组荷瘤小鼠在注药后 60min 处死,用井型探测器探测肿瘤的%ID/g。FDG 组中放疗的 B 组及 C 组较对照的 A 组肿瘤组织%ID/g 有所下降,其中 C 组(放疗后 48h)与 A 组比较差异有显著性($P<0.05$)。FLT 组中 B 组及 C 组肿瘤组织%ID/g 则依次有明显下降,与 A 组比较差异有显著性($P<0.05$)(Table 2)。

Table 2 Comparison of %ID/g in tumor($\bar{x}\pm s$)

Group	FDG	FLT
A	14.34±1.57	2.43±0.68
B	11.96±1.35	1.33±0.27*
C	9.95±1.24*	0.58±0.08*

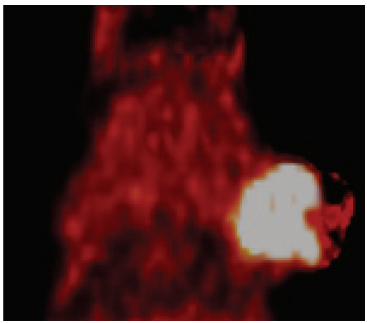
* Statistically significant difference to group A ($P<0.05$)

放疗后 FLT 及 FDG PET 显像荷瘤小鼠放疗后 24h、48h 及对照组 PET 显像见 Figure3、4。对照组与放疗前肿瘤的 FLT 及 FDG 摄取都是明显增高的,在每组示踪剂中对照组与放疗组中的 0h T/NT 值未见统计学差异。FDG 组 T/NT 值高于 FLT 组,FLT 组在放疗后 24h、48h 后 T/NT 值明显降低且与放疗前对比有明显差异(3.9 ± 0.6 , 1.5 ± 0.3 , 1.1 ± 0.2 , $P<0.05$),对照组各时间点间无统计学差异($P>0.05$),对照组与放疗组的 24h 及 48h 对比有统计学差异($P<0.05$)。FDG 组在放疗后 24h、48h 后 T/NT 值降低,其中 48hT/NT 值与放疗前对比有统计学差异($P<0.05$)(Figure 5)。



Significant tumor uptake in mice inoculated with right forelimb, the low uptake region in tumor was necrosis.

Figure 1 ^{18}F -FLT microPET imaging after 60min (Coronal View)



Significant tumor uptake in mice inoculated with right forelimb.

Figure 2 ^{18}F -FDG microPET imaging after 60min (Coronal View)

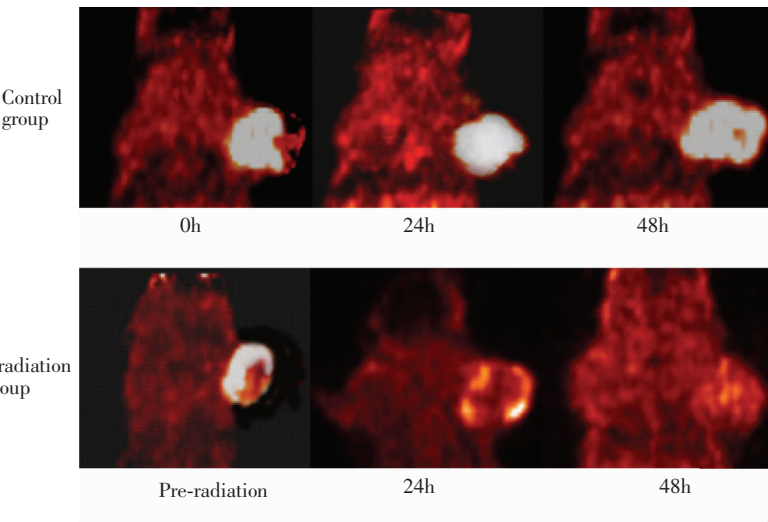


Figure 3 FDG PET image after irradiation

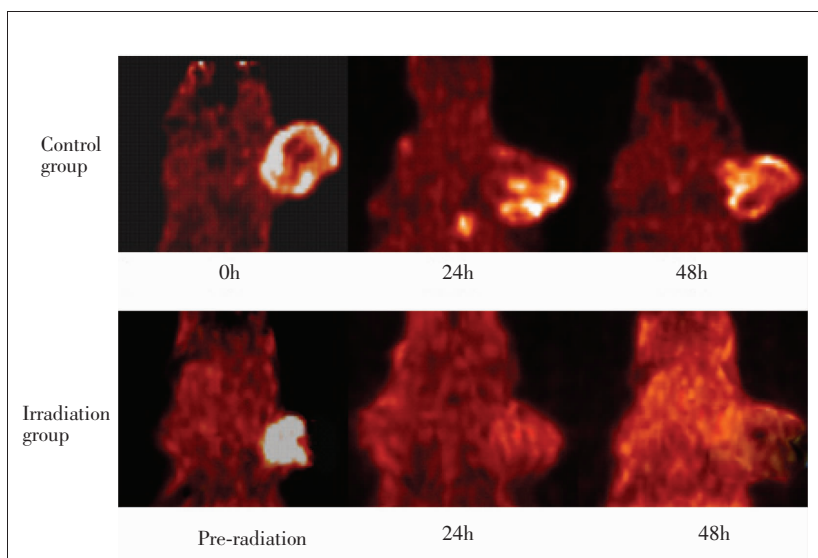


Figure 4 FLT PET image after irradiation

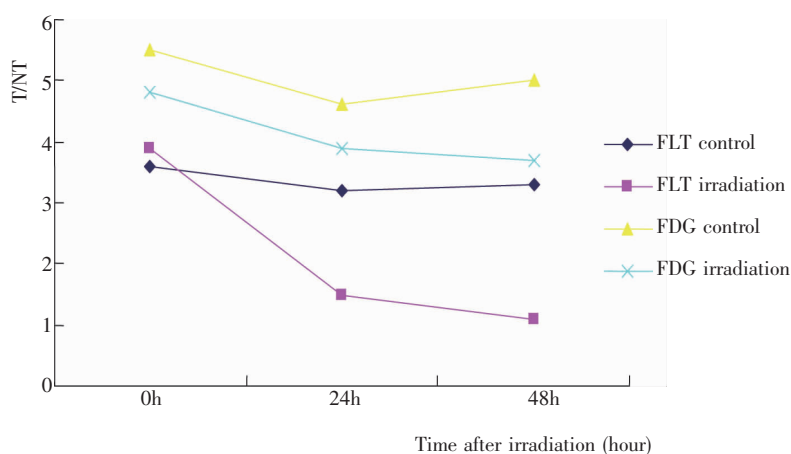


Figure 5 T/NT value after irradiation

3 讨论

PET-CT 是一种无创性的生理性放射性核素体内分布的断层显像技术。放射性示踪剂能够准确地反映机体生理代谢状况,并且要早于实体肿瘤大小的改变,能够更早而且更准确地对肿瘤治疗后的疗效作出评价^[5,6]。

肿瘤 PET 显像的示踪剂非常多,通常显示肿瘤一般的生理和生化特点,如血流灌注、氧代谢、葡萄糖代谢、氨基酸和蛋白质合成、核苷代谢、乙酸盐代谢和胆碱代谢等。¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)是目前最常用的肿瘤 PET 示踪剂,主要反映肿瘤葡萄糖

糖代谢的情况,对诊断恶性肿瘤有很高的准确性,被广泛应用于肺癌、脑癌、乳腺癌、淋巴瘤、骨肿瘤、食管癌和结直肠癌等肿瘤的诊断与鉴别诊断、分期及临床预后的随访,是一种广谱的正电子示踪剂。但由于一些局部或全身感染性病灶、非特异性炎症组织以及有些良性肿瘤可以不同程度地摄取 ¹⁸F-FDG,容易出现假阳性结果。因而,¹⁸F-FDG PET 检测肿瘤尚缺乏特异性^[7]。3'-脱氧-3'-¹⁸F-氟代胸苷(¹⁸F-FLT)是 20 世纪 90 年代末期开始发展起来的新的核苷代谢类 PET 示踪剂,得到了国内外学者的广泛关注。由于 ¹⁸F-FLT PET 提供了一种直接测定体内细胞增殖的方法,因此在某些方面明显优于传统的 PET 示踪剂 ¹⁸F-FDG^[8]。¹⁸F-FLT 作为一种胸腺嘧啶类似物,能够和胸腺嘧啶一样按双相动力学进入细胞内并掺入 DNA,但不掺入 RNA。¹⁸F-FLT 在细胞质内胸腺嘧啶核苷激酶 1(TK-1)的作用下发生磷酸化生成 ¹⁸F-FLT-磷酸盐,由于 3'端氟原子的置换,其不能进一步参与 DNA 合成,也不能通过细胞膜返回组织液而滞留在细胞内,有利于 PET 显像。TK-1 是 DNA 补救合成途径中的关键酶,在静止细胞中无酶

活性。肿瘤细胞在增殖过程中,DNA 合成增加要求对核苷类底物的利用增加,使得 TK1 在肿瘤增殖细胞 G₁ 期后期和 S 期该酶活性达到最大。¹⁸F-FLT 通过反映 TK-1 活性而反映肿瘤细胞的增殖状况,因而可应用于肿瘤的 PET 显像。

国外不少学者对 ¹⁸F-FLT 的放射性生物分布进行了动物实验研究。Barthel 等^[9]对比了 ¹⁸F-FLT 和 ¹⁸F-FDG 在未经治疗的荷纤维肉瘤裸鼠的生物分布,结果表明 ¹⁸F-FLT 在脾、肝、肾和小肠摄取高于 ¹⁸F-FDG,而在脑、心、肌肉摄取较低;肿瘤 ¹⁸F-FLT 摄取低于 ¹⁸F-FDG,但无显著性差异。Wagner 等^[10]对 ¹⁸F-FLT 在荷 B 细胞淋巴瘤小鼠体内的生物分布进行了

研究,发现 ^{18}F -FLT 在脾、肾、肿瘤的摄取较高,而在血、心、肺、肌肉的摄取较低;肿瘤部位的%ID/g 在注药后 60min 达到最大值,在 90min 后有轻微下降。然而, ^{18}F -FLT 的分布与转运可能存在一定的种属相关性。

我们对肺大细胞癌小鼠模型中 ^{18}F -FLT 和 ^{18}F -FDG 的生物分布和 PET 显像进行了对比研究,发现虽然 FLT 组%ID/g 明显低于 FDG 组,但两组肿瘤组织均有较高的放射性摄取;FLT 组肿瘤对心、肺、肌肉的 T/NT 值均大于 2;两组 PET 显像均见肿瘤部位呈显著性放射性热区,显像清晰,与井型探测器探测%ID/g 相一致。说明 ^{18}F -FLT 可以应用于肺部恶性肿瘤的 PET 显像,能够清楚地区分肿瘤组织和其他正常组织。 ^{18}F -FLT 在心脏部位的低本底显示其作为示踪剂可以弥补 ^{18}F -FDG 的不足之处,能更好地区分出胸部的肿瘤及纵隔转移病灶,有助于临床诊断和分期。

放疗对 ^{18}F -FDG 摄取的影响较为复杂,一方面,被射线损伤的 DNA 激活了细胞内的修复机制,修复过程消耗 ATP,糖酵解与有氧氧化是细胞内两条主要产生 ATP 的途径, ^{18}F -FDG 的浓聚增加。另一方面,射线可引起肿瘤血管狭窄和闭塞,肿瘤组织肿胀、水肿而导致缺氧状况等变化,无氧糖酵解途径启动, ^{18}F -FDG 的摄取增加。但此时肿瘤增殖实际上被抑制, ^{18}F -FDG 很难反映准确治疗效果。虽然有大量应用 ^{18}F -FDG 来评价抗肿瘤疗效的报道^[11-14],但 ^{18}F -FDG 主要反映体内葡萄糖的利用情况,不能特异性地检测肿瘤的反应。而应用 ^{18}F -FLT 测定肿瘤增殖活性的变化,可能能够更好地反映肿瘤的治疗效果。

近年来相继有一些应用 ^{18}F -FLT 对肿瘤放疗后疗效评价的动物实验文章发表。Sugiyama 等^[15]对荷鳞癌小鼠实施 2000cGy 外照射,并分别于照射后 6h、12h、24h、3d、7d 检测 ^{18}F -FLT 及 ^{18}F -FDG 的摄取情况,结果显示 ^{18}F -FLT 摄取在放疗后 6h 降低明显,并且保持低水平直到放疗后第 3d; ^{18}F -FDG 摄取在放疗后出现缓慢降低,仅在照射后第 3d 出现明显降低。该作者认为 ^{18}F -FLT 对于评价肿瘤放疗疗效是非常可行的。Pan 等^[16]对荷乳腺癌小鼠实施 250、500、1000 和 2000cGy 单次外照射以及 1000cGy/4 次的分次照射后研究 ^{18}F -FLT 摄取情况,发现放疗后第 1d 即出现 SUV 值降低,且有剂量依赖关系。Yang 等^[17]对荷头颈部鳞癌小鼠实施 0、1000 和 2000cGy

单次外照射后研究 ^{18}F -FLT 及 ^{18}F -FDG 摄取情况,结果显示放疗前 ^{18}F -FLT 及 ^{18}F -FDG 摄取均增高,放疗 24h 后 ^{18}F -FLT 摄取出现明显降低,并且与对照组相比有统计学意义。

虽然至今为止大部分文献认为在评价放疗后疗效方面 ^{18}F -FLT 较 ^{18}F -FDG 更有优势,但也有少数文献与此前研究结果有些出入。Molthoff 等^[18]对荷人头颈部鳞癌小鼠实施 2200cGy/3 次/1 周外照射后,研究 ^{18}F -FLT 及 ^{18}F -FDG 摄取情况,结果显示放疗后两种示踪剂摄取均出现降低,但 ^{18}F -FDG 摄取降低在第 4d,而 ^{18}F -FLT 摄取降低在第 12d,该作者认为, ^{18}F -FLT 及 ^{18}F -FDG 都可以作为评价放疗后疗效的指标,但仍需进一步的研究。Murayama 等^[19]对荷头颈部鳞癌小鼠实施 200、600、2000、6000cGy 外照射后,研究 ^{18}F -FLT、 ^{18}F -FDG、D- ^{18}F -FMT 和 L- ^{11}C -MET 摄取情况,结果显示放疗后第 1d D- ^{18}F -FMT 摄取出现降低,且持续到第 7d, ^{18}F -FLT 在放疗后第 1d 也出现摄取降低,但与照射剂量与摄取无明显相关性,该作者认为 D- ^{18}F -FMT 能够更早评价放疗后的疗效。

本研究对荷肺大细胞癌小鼠进行放射治疗干预,对比了放疗前后两种示踪剂在肿瘤中的摄取和 PET 显像,发现 FLT 组中放疗 24h 组及 48h 组肿瘤组织%ID/g 迅速下降,与对照组比较差异有显著性;而 FDG 组中放疗组除在肺大细胞癌 C 组(放疗后 48h)较对照组的肿瘤组织%ID/g 有显著性差异外,其他组较对照组无明显差异。肺大细胞癌 PET 显像 FLT 组中对照组荷瘤小鼠肿瘤部位显像清晰,FLT 组在放疗后 24h、48h 后 T/NT 值明显降低,且与放疗前对比有明显差异($3.9\pm 0.6, 1.5\pm 0.3, 1.1\pm 0.2, P<0.05$),对照组与放疗组的 24h 及 48h 比较有明显差异($P<0.05$)。FDG 对照组与放疗组的 48h 比较有明显差异($P<0.05$)。可见, ^{18}F -FLT 同样能够早期无创地监测肿瘤放疗的反应,为合理的治疗方案的实施创造了机会。

关于注射示踪剂后 PET 扫描的最佳时机,笔者认为注射示踪剂后 1h 扫描并不是最佳时机,如果荷瘤小鼠不能动态扫描,则延迟扫描可能是更好选择。同时认为肿瘤大小、小鼠体重、注射示踪剂的剂量、模型鼠是否禁食对 PET 显像无明显影响。该结果也得到其他文献证实^[20]。

总之, ^{18}F -FLT 作为一种反映细胞增殖的正电子

示踪剂,应用于 PET 显像可以无创、定量地在分子水平观察机体内肿瘤的增殖情况,弥补了传统的以解剖学为基础的影像学检查的不足之处。通过 ^{18}F -FLT PET 对肿瘤增殖进行显像和测定,使我们能够提高肿瘤诊断的特异性,更准确地对肿瘤进行良恶性判定,同时也提供了肿瘤对治疗反应的一种检测方法,可能有助于对肿瘤的预后进行评估。

参考文献:

- [1] Saga T, Koizumi M, Inubushi M, et al. PET/CT with 3'-deoxy-3'-[^{18}F]fluorothymidine for lung cancer patients receiving carbonion radiotherapy [J]. Nucl Med Commun, 2011, 32(5):348-355.
- [2] Hoshikawa H, Kishino T, Mori T, et al. The value of ^{18}F -FLT PET for detecting second primary cancers and distant metastases in head and neck cancer patients[J]. Clin Nucl Med. 2013, 38(8):318-323.
- [3] Kahraman D, Holstein A, Scheffler M, et al. Tumor lesion glycolysis and tumor lesion proliferation for response prediction and prognostic differentiation in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with erlotinib[J]. Clin Nucl Med, 2012, 37(11):1058-1064.
- [4] Machtay M, Duan F, Siegel BA, et al. Prediction of survival by [^{18}F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer undergoing definitive chemoradiation therapy: results of the ACRIN 6668/RTOG 0235 trial [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(30):3823-3830.
- [5] Yang W, Zhang Y, Fu Z, et al. Imaging proliferation of ^{18}F -FLT PET/CT correlated with the expression of microvessel density of tumour tissue in non-small-cell lung cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 39(8):1289-1296.
- [6] Kobe C, Scheffler M, Holstein A, et al. Predictive value of early and late residual ^{18}F -fluorodeoxyglucose and ^{18}F -fluorothymidine uptake using different SUV measurements in patients with non-small-cell lung cancer treated with erlotinib [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012, 39 (7): 1117-1127.
- [7] Juweid ME, Cheson BD. Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy[J]. N Engl J Med, 2006, 354 (5):496-507.
- [8] Tehrani OS, Shields AF. PET imaging of proliferation with pyrimidines[J]. J Nucl Med, 2013, 54(6):903-912.
- [9] Barthel H, Cleij MC, Collingridge DR, et al. 3'-deoxy-3'-[^{18}F]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.
- [10] Wagner M, Seitz U, Buck A, et al. 3'-[^{18}F]fluoro-3'-deoxythymidine ([^{18}F]-FLT) as positron emission tomography in a murine B-cell lymphoma model and in the human disease[J]. Cancer Res, 2003, 63(10):2681-2687.
- [11] Moonshi SS, Bejot R, Atcha Z, et al. A comparison of PET imaging agents for the assessment of therapy efficacy in a rodent model of glioma [J]. Am J Nucl Med Mol Imaging, 2013, 3(5):397-407.
- [12] Kang HC, Wu HG, Yu T, et al. Fluorodeoxyglucose positron-emission tomography ratio in non-small cell lung cancer patients treated with definitive radiotherapy [J]. Radiat Oncol J, 2013, 31(3):111-117.
- [13] Usmanij EA, de Geus-Oei LF, Troost EG, et al. ^{18}F -FDG PET early response evaluation of locally advanced non-small cell lung cancer treated with concomitant chemoradiotherapy[J]. J Nucl Med, 2013, 54(9):1528-1534.
- [14] Essler M, Wantke J, Mayer B, et al. Positron-emission tomography CT to identify local recurrence in stage I lung cancer patients 1 year after stereotactic body radiation therapy[J]. Strahlenther Onkol, 2013, 189(6):495-501.
- [15] 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]. J Nucl Med, 2004, 45(10):1754-1758.
- [16] Pan MH, Huang SC, Liao YP, et al. FLT-PET imaging of radiation responses in murine tumors[J]. Mol Imaging Biol, 2008, 10(6):325-334.
- [17] Yang YJ, Ryu JS, Kim SY, et al. Use of 3'-deoxy-3'-[^{18}F]fluorothymidine PET to monitor early responses to radiation therapy in murine SCCVII tumors[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2006, 33(4):412-419.
- [18] Moltzoff CF, Klabbers BM, Berkhof J, et al. Monitoring response to radiotherapy in human squamous cell cancer bearing nude mice: comparison of 2'-deoxy-2'-[^{18}F]fluoro-D-glucose(FDG) and 3'-[^{18}F]fluoro-3'-deoxy-thymidine(FLT) [J]. Mol Imaging Biol, 2007, 9(6):340-347.
- [19] Murayama C, Harada N, Kakiuchi T, et al. Evaluation of D- ^{18}F -FMT, ^{18}F -FDG, L- ^{11}C -MET, and ^{18}F -FLT for monitoring the response of tumors to radiotherapy in mice[J]. J Nucl Med, 2009, 50(2):290-295.
- [20] Whisenant JG, Peterson TE, Fluckiger JU, et al. Reproducibility of static and dynamic (^{18}F -FDG, (^{18}F -FLT, and (^{18}F -FMISO MicroPET studies in a murine model of HER2+ breast cancer[J]. Mol Imaging Biol, 2013, 15(1):87-96.