

Η χρήση των ραδιοφαρμάκων ^{18}F -φθοριοθυμιδίνη και ^{18}F -φθοριοχο- λίνη στην απεικόνιση με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων

Ευαγγελία Σκούρα MD, Ιωάννης Ε. Δατσέρης MD, PhD

Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής, Νοσοκομείο «ο Ευαγγελισμός», 10676 Αθήνα,
Τηλ: 210 7203006, Fax: 210 72 59 305, E-mail: lskoura@yahoo.gr

Hell J Nucl Med 2010; 13(1): 88-90 • Δημοσιεύτηκε στο διαδίκτυο: 10 Απριλίου 2010

Περίληψη

Η αξία της ποζιτρονικής τομογραφίας (PET) με τη χρησιμοποίηση της ^{18}F -φθόριο δεσόξυ γλυκόζης (^{18}F -FDG) έχει αποδειχθεί πλέον για τη διάγνωση, τη σταδιοποίηση, την επανασταδιοποίηση και την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία σε αρκετές μορφές καρκίνου. Εν τούτοις υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί της μεθόδου. Η ^{18}F -FDG δεν είναι ειδική για τις περιπτώσεις κακοήθειας αφού συσσωρεύεται και στα φλεγμονώδη κύτταρα, όπως τα ενεργοποιημένα μακροφάγα και οι ινοβλάστες, γιατί και αυτά χρησιμοποιούν τη γλυκόζη ως υπόστρωμα για την παραγωγή ενέργειας. Επιπλέον, ιστοί με υψηλή ακτινοβολία υποστρώματος, όπως ο εγκέφαλος, μπορεί να προκαλέσουν δυσκολία στην ερμηνεία των εικόνων. Επίσης, υπάρχουν μορφές καρκίνου που παρουσιάζουν χαμηλή πρόσληψη της ^{18}F -FDG, όπως ο καρκίνος του προστάτη, το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και κάποιοι όγκοι με χαμηλό βαθμό κακοήθειας. Τα προβλήματα αυτά έχουν οδηγήσει στην προσπάθεια για την δημιουργία νέων ογκολογικών ραδιοφαρμάκων για την απεικόνιση με PET. Πρόσφατα, η ^{18}F -φθοριοθυμιδίνη, μια ραδιοεπισημασμένη ένωση ανάλογη της θυμιδίνης, χρησιμοποιήθηκε για την απεικόνιση του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων ενώ δημιουργήθηκε και η ένωση ^{18}F -φθοριοχολίνη, η οποία παγιδεύεται στα καρκινικά κύτταρα και ενσωματώνεται στην κυτταρική τους μεμβράνη. Ο στόχος αυτού του άρθρου είναι να περιγράψει το ρόλο αυτών των δύο νέων ραδιοφαρμάκων- ^{18}F -φθοριοθυμιδίνη και ^{18}F -φθοριοχολίνη- στην απεικόνιση με PET διαφόρων μορφών κακοήθειας.

Εισαγωγή

Στην ογκολογία το ευρέως χρησιμοποιούμενο ραδιοφάρμακο στην απεικόνιση με την ποζιτρονική υπολογιστική τομογραφία/αξονική τομογραφία (PET/CT) είναι η φθόριο-18 φθοριοδεοξυγλυκόζη (^{18}F -FDG). Η πρόσληψη της αντιστοιχεί στη γλυκολυτική δραστηριότητα, η οποία στα περισσότερα καρκινικά κύτταρα είναι αυξημένη [1]. Η εξέταση της ^{18}F -FDG-PET/CT χρησιμοποιείται σήμερα για τη διάγνωση, σταδιοποίηση, επανασταδιοποίηση και παρακολούθηση του θεραπευτικού αποτελέσματος σε αρκετές μορφές καρκίνου [2]. Όμως, αν και αποτελεί μέθοδο με μεγάλη ευαισθησία, δεν είναι ειδική για τις περιπτώσεις κακοήθειας. Πλην των καρκινικών κυττάρων παρατηρείται πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου στα ενεργοποιημένα μακροφάγα και σε άλλα φλεγμονώδη κύτταρα, γιατί και αυτά χρησιμοποιούν τη γλυκόζη ως υπόστρωμα για την παραγωγή ενέργειας οδηγώντας σε ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε περιπτώσεις λοιμώξεων, φλεγμονών καθώς και πρώιμα μετά την ακτινοθεραπεία (ΑΚΘ) [2]. Ιστοί με υψηλή ακτινοβολία υποστρώματος (back-

ground) όπως ο εγκέφαλος, μπορεί να προκαλέσουν δυσκολία στην ερμηνεία των εικόνων της ^{18}F -FDG-PET/CT [3]. Επιπλέον υπάρχουν μορφές καρκίνου που παρουσιάζουν χαμηλή πρόσληψη της ^{18}F -FDG, όπως ο καρκίνος του προστάτη, το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, όγκοι με χαμηλό βαθμό κακοήθειας καθώς και συγκεκριμένες μορφές κακοήθειας όπως ο γαστρικός καρκίνος με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου (signet-ring) [3]. Στα προβλήματα της χρησιμοποίησης της ^{18}F -FDG πρέπει να αναφερθεί και η διαταραχή της κυτταρικής πρόσληψης σε διαβητικούς ασθενείς με αυξημένα επίπεδα γλυκόζης ή ινσουλίνης στο αίμα. Για το λόγο αυτό, προσπάθειες έχουν γίνει για τη δημιουργία ραδιοφαρμάκων, τα οποία να απεικονίζουν διαφορετικές μεταβολικές οδούς στα καρκινικά κύτταρα. Στην Ελλάδα αναμένεται το επόμενο χρονικό διάστημα να ξεκινήσει η διάθεση τέτοιων ραδιοφαρμάκων, όπως είναι η 3'-deoxy-3'-fluoro-thymidine (^{18}F -φθοριοθυμιδίνη) και η ^{18}F -φθοριοχολίνη.

Η ^{18}F -φθοριοθυμιδίνη

Η ανάπτυξη των νεοπλασμάτων βασίζεται στο συνεχώς αυξανόμενο πληθυσμό των καρκινικών κυττάρων, τα οποία δεν ανταποκρίνονται στους μηχανισμούς ελέγχου της κυτταρικής διαίρεσης [3]. Ραδιοεπισημασμένες ενώσεις, πρόδρομες του DNA, νουκλεοτίδια, οι οποίες ενσωματώνονται στο DNA κατά τη διάρκεια της φάσης S του κυτταρικού κύκλου, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ραδιοφάρμακα στην PET, για τη μέτρηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και να συμβάλουν στη διαφοροδιάγνωση των καλοθών από τους κακοήθεις ιστούς [3, 4]. Το ανάλογο της πυριμιδίνης, η θυμιδίνη, είναι το μόνο νουκλεοτίδιο που ενσωματώνεται αποκλειστικά στο DNA αλλά όχι στο RNA και αυτό την κάνει ιδανική για τη μέτρηση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων [5].

Η ^{18}F -FLT είναι ένα ανάλογο της θυμιδίνης με αντικατάσταση της υδροξυλικής ομάδας στη θέση 3' με φθόριο. Η ^{18}F -FLT προσλαμβάνεται από τα κύτταρα και στη συνέχεια φωσφορυλιώνεται από την κινάση 1 της θυμιδίνης (TK1). Η φωσφορυλίωση δεν επηρεάζεται από την αντικατάσταση του OH⁻ από το F⁻, αλλά το επόμενο βήμα στη σύνθεση του DNA εμποδίζεται από αυτήν την αντικατάσταση και έτσι η ^{18}F -FLT παγιδεύεται ενδοκυττάρια [5].

Η ενζυματική δράση της TK1 είναι στην πραγματικότητα απύσχα στα αδρανή κύτταρα, αυξάνεται 3 με 4 φορές στα κακοήθη κύτταρα σε σχέση με τα καλοήθη και φτάνει στο μέ-

γιστο στο τέλος της G1 και στη φάση S του κυτταρικού κύκλου. Η ενεργότητα της TK1 αποτελεί μέτρο της σύνθεσης του DNA κι επομένως του κυτταρικού πολλαπλασιασμού στον όγκο [6].

Στο φυσιολογικό εγκέφαλο πολύ μικρή ποσότητα ^{18}F -FLT μεταφέρεται μέσω του άθικτου αιματο-εγκεφαλικού φραγμού, ενώ και στο θώρακα υπάρχει χαμηλή πρόσληψη στις φυσιολογικές δομές, καθώς αντίθετα από την ^{18}F -FDG, η ^{18}F -FLT δεν προσλαμβάνεται από τους σκελετικούς μύες και το μυοκάρδιο [4, 6].

Αρκετές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί για τη χρησιμοποίηση της ^{18}F -FLT-PET σε διαφορετικούς τύπους καρκίνων, όπως καρκίνος του πνεύμονα, του μαστού, του γαστρεντερικού συστήματος, κεφαλής-τραχήλου, πρωτοπαθείς όγκοι του εγκεφάλου, μελάνωμα αλλά και στο non-Hodgkin λέμφωμα και στο χαρακτηρισμό των μονήρων όζων του πνεύμονα [1, 2, 7]. Όλοι οι μελετητές συμφωνούν ότι η ^{18}F -FLT είναι πιο ειδικό ραδιοφάρμακο από την ^{18}F -FDG στην ανίχνευση κακοήθειας λόγω της μη συσώρευσης σε φλεγμονώδεις εστίες ενώ υπάρχει συσχέτιση της πρόσληψης με το δείκτη πολλαπλασιασμού Ki-67 [3]. Σήμερα το πιο ενδιαφέρον πεδίο έρευνας της χρήσης ^{18}F -FLT αποτελεί η εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία [4].

Η ^{18}F -FLT αν και εισήχθη ως δείκτης πολλαπλασιασμού σε διάφορους τύπους νεοπλασιών, είναι ιδιαίτερα υποσχόμενη μέθοδος στις περιπτώσεις πρωτοπαθών όγκων του εγκεφάλου καθώς μπορεί να διακρίνει τα low-grade γλοιώματα από τα high-grade και παρέχει πληροφορίες για την έκταση και την ενεργότητα του όγκων αυτών [6, 7].

Η ^{18}F -χολίνη

Άλλο ένα ραδιοφάρμακο που αναμένεται να εγκριθεί για να χρησιμοποιηθεί σε μελέτες με την κάμερα PET στη χώρα μας είναι η χολίνη, επισήμασμένη με ^{18}F . Αρχικά είχε μελετηθεί η ^{11}C -χολίνη, στη συνέχεια όμως λόγω του πολύ μικρού χρόνου ημιζωής του ^{11}C ($T_{1/2}$: 20min), η χολίνη επισήμανθηκε με ^{18}F ($T_{1/2}$: 109min) και χρησιμοποιείται πλέον σήμερα, κυρίως με τη μορφή της ^{18}F -fluoromethylcholine (^{18}F CH) [6].

Η ^{18}F CH ενσωματώνεται στις κυτταρικές μεμβράνες μέσω μετατροπής της σε ^{18}F -φωσφορυλοχολίνη, η οποία παγιδεύεται ενδοκυττάρια και ακολουθεί η σύνθεση της ^{18}F -φωσφατιδυλοχολίνης (λεκιθίνης), η οποία αποτελεί το κύριο συστατικό των κυτταρικών μεμβρανών [10]. Επειδή τα καρκινικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται πολύ γρήγορα, η βιοσύνθεση των κυτταρικών μεμβρανών είναι επίσης ταχεία και σχετίζεται με την αυξημένη πρόσληψη της χολίνης και της προς τα άνω ρύθμισης του ενζύμου κινάση της χολίνης. Η πρόσληψη της ^{18}F CH στους όγκους είναι ανάλογη του ρυθμού πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων, μολονότι δεν σχετίζεται με το Ki-67 [10].

Η επισήμασμένη χολίνη αρχικά χρησιμοποιήθηκε για την απεικόνιση εγκεφαλικών κακοήθων εστιών καθώς τα φυσιολογικά εγκεφαλικά κύτταρα δε διαιρούνται και γι' αυτό δεν προσλαμβάνουν χολίνη. Αντίθετα τα κύτταρα των πρωτοπαθών και των μεταστατικών όγκων του εγκεφάλου έχουν αυ-

ξημένη σύνθεση κυτταρικών μεμβρανών και αυξημένη πρόσληψη χολίνης [6].


Σήμερα όμως κύρια εφαρμογή της ^{18}F CH-PET αποτελεί η απεικόνιση του καρκίνου του προστάτη. Είναι γνωστό ότι η ^{18}F -FDG-PET παρουσιάζει περιορισμούς στην απεικόνιση του καρκίνου του προστάτη, λόγω της χαμηλής γλυκόλυσης των καρκινικών αυτών κυττάρων και της φυσιολογικής απέκκρισης της ^{18}F -FDG από τα ούρα, γεγονός που δυσχεραίνει την απεικόνιση της πυελικής κοιλότητας [10].

Η ^{18}F CH απομακρύνεται από το αίμα μέσα σε λίγα λεπτά, με αποτέλεσμα να δίνει εικόνα εξαιρετικής αντίθεσης 3min μετά τη χορήγηση [11]. Η ταχεία πρόσληψη της από τον όγκο και η ταχεία κάθαρσή της από το αίμα επιτρέπει την πρώιμη απεικόνιση του προστάτη και των γειτονικών ιστών πριν φτάσουν τα ραδιενεργά ούρα στην ουροδόχο κύστη [6].

Η ^{18}F CH μπορεί να μην είναι η καλύτερη μέθοδος για την αρχική σταδιοποίηση του καρκίνου του προστάτη, όμως φαίνεται ότι αποτελεί την απεικονιστική μέθοδο με τη μεγαλύτερη ακρίβεια στην αναγνώριση εστιών τοπικής υποτροπής της νόσου στις περιπτώσεις με υψηλό ειδικό προσστατικό αντιγόνο (PSA), καθώς και των μεταστάσεων των μαλακών μορίων και των οστών [6, 12]. Μια πιθανή επιπλέον μελλοντική ένδειξη για την ^{18}F CH-PET/CT είναι η εκτίμηση της ανταπόκρισης σε νέες θεραπευτικές στρατηγικές [12].

Βιβλιογραφία

- Herrmann K, Ott K, Buck AK et al. Imaging gastric cancer with PET and the radiotracers ^{18}F -FLT and ^{18}F -FDG: a comparative analysis. *J Nucl Med* 2007; 48: 1945-1950.
- 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: 393-401.
- Haberkm U. Future clinical applications of PET: amino acid and nucleoside imaging. In: PJ Ell, Gambhir SS, Eds, *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*; 3rd edn, Churchill Livingstone, London: 329-343.
- Been LB, Suurmeijer AJ, Cobben DC et al. ^{18}F -FLT-PET in oncology: current status and opportunities. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 1659-1672.
- Backes H, Ullrich R, Neumaier B et al. Noninvasive quantification of ^{18}F -FLT human brain PET for the assessment of tumour proliferation in patients with high-grade glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 1960-1967.
- Shields AF. Labeled Pyrimidines in PET imaging. In: Valk P, Delbeke D, Bailey D et al. Eds. *Positron Emission Tomography*, Springer-Verlag London, 2006: 375-385.
- Jacobs AH, Thomas A, Kracht LW et al. ^{18}F -fluoro-L-thymidine and ^{11}C -methylmethionine as markers of increased transport and proliferation in brain tumors. *J Nucl Med* 2005; 46: 1948-1958.
- Strauss LG, Dimitrakopoulou-Strauss A. The role of PET in head and neck cancer. *Hell J Nucl Med* 2008; 11: 6-11.
- Buck AK, Bommer M, Juweid ME et al. First Demonstration of Leukemia Imaging with the Proliferation Marker ^{18}F -Fluorodeoxythymidine. *J Nucl Med* 2008; 49:1756-1762.
- Picchio M, Crivellaro C, Giovacchini G et al. PET-CT for treatment planning in prostate cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 53: 245-268.
- Igerc I, Kohlfürst S, Gallowitsch HJ et al. The value of ^{18}F -choline PET/CT in patients with elevated PSA-level and negative prostate needle biopsy for localisation of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 976-983.

12. Husarik DB, Miralbell R, Dubs M et al. Evaluation of ^{18}F -choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 253-263. 

Editorial Note**The use of ^{18}F -fluorothymidine and ^{18}F -fluorocholine in imaging with positron emission tomography****Evangelia Skoura MD, Ioannis E. Datsiris MD, PhD****Abstract**

Positron emission tomography (PET) with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) has proven useful for diagnosis, staging, restaging and therapy monitoring in a variety of tumors. Nevertheless there are some limitations. ^{18}F -FDG is not tumor selective and shows accumulation in inflammatory cells such as macrophages and fibroblasts that require glucose as their substrate for energy production. Furthermore, tissues with high background, such as brain may

cause difficulties in image interpretation. Moreover, there are some tumors that are not avid for ^{18}F -FDG such as prostate cancer, hepatocellular carcinoma and some slow-growing tumors. This limitations motivated efforts to develop new oncologic tracers for PET imaging. Recently, ^{18}F -fluorothymidine (^{18}F -FLT), a radiolabeled analog of thymidine, has been synthesized for imaging tumor cell proliferation. Another tracer that has been synthesized is ^{18}F -fluorocholine (^{18}F -FCH) that can incorporate into tumor cell membranes by metabolic trapping. The purpose of this article is to report the role of these two new radiopharmaceuticals for PET imaging, ^{18}F -FLT and ^{18}F -FCH in the management of various malignancies.

Hell J Nucl Med 2010; 13(1): 88-90*Published on line: 10 April 2010***Correspondence address:**

Evangelia Skoura MD

Nuclear Medicine Department, Evangelismos Hospital,
45-47 Ypsilantou Ave, Athens 10676, Greece, Tel. 210 7203006,
Fax: 210 72 59 305 E-mail: lskoura@yahoo.gr 