

- 15 Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2005, 353(2): 123-132.
- 16 Bence AK, Anderson EB, Halepota MA, et al. Phase I pharmacokinetic studies evaluating single and multiple doses of oral GW572016, a dual EGFR-ErbB2 inhibitor, in healthy subjects. *Invest New Drugs*, 2005, 23(1): 39-49.
- 17 Calvo E, Tolcher AW, Hammond LA, et al. Administration of CI-1033, an irreversible pan-erbB tyrosine kinase inhibitor, is feasible on a 7-day on, 7-day off schedule: a phase I pharmacokinetic and food effect study. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(21): 7112-7120.
- 18 Meenakshi A, Ganesh V, Suresh Kumar R, et al. Radioimmuno targeting (99m)technetium labeled anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in experimental tumor models. *Q J Nucl Med*, 2003, 47(2): 139-144.
- 19 Tang Y, Wang J, Scollard DA, et al. Imaging of HER2/neu-positive BT-474 human breast cancer xenografts in athymic mice using  $^{111}\text{In}$ -trastuzumab (Herceptin)Fab fragments. *Nucl Med Biol*, 2005, 32(1): 51-58.
- 20 Mishani E, Abourbeh G, Rozen Y, et al. Novel carbon-11 labeled 4-dimethylamino-but-2-enoic acid [4-(phenylamino)-quinazoline-6-yl]-amides: potential PET bioprobes for molecular imaging of EGFR-positive tumors. *Nucl Med Biol*, 2004, 31(4): 469-476.

(收稿日期: 2005-10-28)

## PET 代谢显像剂 $^{11}\text{C}$ -乙酸盐在临床中的应用

罗作明 吴华

【摘要】 $^{18}\text{F}$ -氟脱氧葡萄糖 ( $^{18}\text{F}$ -FDG) 是一种最常用的肿瘤正电子显像剂, 但对于炎性病变鉴别困难, 易得出肿瘤假阳性诊断结果。PET 代谢显像剂  $^{11}\text{C}$ -乙酸盐能够弥补  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 的某些不足, 已用于各类肿瘤的诊断及鉴别诊断, 特别是在肝癌以及前列腺癌等的诊断及鉴别诊断方面明显优于  $^{18}\text{F}$ -FDG PET; 基于  $^{11}\text{C}$ -乙酸盐的特性, 也常被用于心肌血流和灌注显像。

【关键词】乙酸盐类; 前列腺肿瘤; 肝肿瘤; 心肌显像; 体层摄影术, 发射型计算机; 对比研究

【中图分类号】R817.4 【文献标识码】A 【文章编号】1673-4114(2007) 01-0025-03

### Clinical application of $^{11}\text{C}$ -acetate PET metabolism imaging

LUO Zuo-ming, WU Hua

(Department of Nuclear Medicine and Minnan PET Center, Xiamen First Hospital, Fujian Medical University, Xiamen 361003, China)

【Abstract】 $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose ( $^{18}\text{F}$ -FDG) is the most widely used PET agent for imaging tumors. However,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET showed a relatively high false positive rate when it is used to differentiate the malignant and benign lesions.  $^{11}\text{C}$ -acetate metabolic PET may overcome some limitations of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET and has clinical potentials. It has demonstrated advantages over  $^{18}\text{F}$ -FDG PET in the tumors such as prostate cancer, hepatocellular carcinoma. Because of the metabolic characteristics of  $^{11}\text{C}$ -acetate, it may be used to assess myocardial viability, blood flow and perfusion.

【Key words】Acetates; Prostatic neoplasms; Liver neoplasms; Myocardial imaging; Tomography, emission-computed; Comparative study

近年来对  $^{11}\text{C}$  标记的乙酸盐 ( $^{11}\text{C}$ -acetate) PET 显像剂的应用研究显示, 该显像剂可以弥补  $^{18}\text{F}$ -氟脱氧葡萄糖 ( $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose,  $^{18}\text{F}$ -FDG) 在测定某些肿瘤时敏感性和特异性较底、难以区分恶性肿瘤和炎性病变的不足, 对肝癌、前列腺癌以及鼻咽癌等的诊

断及鉴别诊断价值明显优于  $^{18}\text{F}$ -FDG PET。

### 1 $^{11}\text{C}$ -acetate 代谢显像机制

经静脉注射  $^{11}\text{C}$ -acetate 后, 通过血流被细胞摄取, 在线粒体内被合成酶转变为  $^{11}\text{C}$ -乙酰辅酶 A, 乙酰辅酶 A 是三羧酸循环的始动物质, 然后经三羧酸循环氧化, 产生  $^{11}\text{C}$ - $\text{CO}_2$ 。由于  $^{11}\text{C}$ -acetate 可被心肌摄取, 并与心肌氧耗量呈正比, 因而可用于无创性

作者单位: 361003, 福建医科大学附属厦门市第一医院核医学科、闽南 PET 中心

通讯作者: 吴华(E-mail: Wuhuaa@hotmail.com)

估测心肌活力、评价心肌氧化代谢、测量心肌氧耗量<sup>[2]</sup>。肿瘤中  $^{11}\text{C}$ -acetate 的代谢机制尚不十分清楚, 现推测是通过非氧化途径进入细胞脂质池。

## 2 $^{11}\text{C}$ -acetate PET 在冠心病中的应用

临床心脏病学需要解决的问题主要是如何无创伤性检测冠状动脉病变、如何评估冠状动脉病变程度、如何治疗冠心病及监测治疗疗效等。由于在诊断心肌耗氧量和心肌血流量时的非创伤性,  $^{11}\text{C}$ -acetate 被广泛应用于临床。Sciacca 等<sup>[3]</sup>研究了 8 名健康志愿者及 13 例左室心肌梗厚的患者, 在静息状态下对其进行  $^{11}\text{C}$ -acetate 和  $^{15}\text{O}$ - $\text{H}_2\text{O}$  的检查, 通过计算血流组织放射性活度曲线而获得  $^{11}\text{C}$ -acetate 的心肌血流量, 并与  $^{15}\text{O}$ - $\text{H}_2\text{O}$  获得的血流量相比得出结果: 静息状态下健康志愿者中  $^{11}\text{C}$ -acetate 和  $^{15}\text{O}$ - $\text{H}_2\text{O}$  的局部心肌灌注值分别为  $1.06 \pm 0.25 \text{ ml}/(\text{g} \cdot \text{min})$  和  $0.96 \pm 0.12 \text{ ml}/(\text{g} \cdot \text{min})$ 。如果使用 FMM 系数校正心肌质量, 就可以用来比较左室心肌梗厚患者的心肌血流量(若使用一个固定的 FMM, 容易高估其心肌血流量)。 $^{11}\text{C}$ -acetate PET 可无创伤地评估节段性心肌耗氧量, 并能通过计算示踪剂摄取量来估计心肌血流量<sup>[4]</sup>。Wolpers 等<sup>[5]</sup>报道, 在心肌梗死后,  $^{11}\text{C}$ -acetate PET 通过灌注和氧化代谢的定量指标, 可以计算出不可逆性心肌损伤的临界值, 并发现  $^{11}\text{C}$ -acetate PET 血流量可作为一个用于评估慢性心肌梗死后射血分数轻度减少的患者心肌存活的标志。Ukkonen 等<sup>[6]</sup>也利用  $^{11}\text{C}$ -acetate PET 和  $^{15}\text{O}$ - $\text{H}_2\text{O}$  评估慢性心肌梗死患者的心肌氧耗量。

Gropler 等<sup>[7]</sup>对比研究了  $^{11}\text{C}$ -acetate PET 和  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 对预测 32 例冠心病患者在冠状动脉血管重建术后改善心室功能的价值: 术前心肌  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 总阳性预测值为 49%、阴性预测值为 90%; 对于无运动或室壁瘤的节段,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 心肌显像的阳性预测值和阴性预测值分别 73% 和 78%, 而  $^{11}\text{C}$ -acetate PET 心肌显像的阳性预测值和阴性预测值分别为 82% 和 88%。研究表明,  $^{11}\text{C}$ -acetate PET 心肌显像对于术前预测冠状动脉血管重建后心室功能改善比  $^{18}\text{F}$ -FDG 更可靠。这组研究中,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 心肌显像预测冠状动脉血管重建后心室功能改善的总阳性预测值和阴性预测值明显低于其他报道的结果, 其原因可能与选择的病例有关。

## 3 $^{11}\text{C}$ -acetate PET 在肝癌中的应用

肝癌是男性华人常见的恶性肿瘤之一, 其最常见的肿瘤组织学类型是肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC), 占有原发性肝癌的 91.5%, 其次为胆管细胞癌, 还有小部分为两种细胞混合型肝癌<sup>[8]</sup>。由于 HCC 占原发性肝癌的 90% 以上, 故原发性肝癌的显像主要是对 HCC 的显像。Khan 等<sup>[9]</sup>利用  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 和 CT 对 HCC 进行对比研究发现,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 检出病灶的阳性率为 55%, 阴性率为 45%, CT 的阳性率为 90%, 阴性率为 10%, CT 在检出 HCC 方面明显优于 PET, 但 PET 在发现肝外转移方面优于 CT, 并可用来评价肿瘤的分化程度。 $^{18}\text{F}$ -FDG PET 对于高分化、低分级的 HCC 敏感性差, 因此  $^{18}\text{F}$ -FDG 在诊断肝癌方面受到限制。目前,  $^{11}\text{C}$ -acetate 被认为是很有希望的诊断 HCC 的显像剂。Ho 等<sup>[10]</sup>的对比研究表明,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 诊断 HCC 的灵敏度为 47.3%, 而  $^{11}\text{C}$ -acetate 的灵敏度却达到了 87.3%, 表明了  $^{11}\text{C}$ -acetate 对 HCC 诊断更为敏感; 研究还发现, 两种示踪剂的联合应用对 HCC 的敏感度可以达到 100%, 并且两种示踪剂的摄取与肿瘤的组织病理学有关,  $^{11}\text{C}$ -acetate PET 对分化良好的 HCC 诊断效果较好, 而  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 对分化较差的肿瘤诊断效果较好;  $^{11}\text{C}$ -acetate 对 HCC 具有较高的特异性, 对于肝内非肝细胞癌  $^{11}\text{C}$ -acetate 代谢无异常表现, 故联合应用两种示踪剂进行诊断的效果更好。

鉴于分化差的 HCC 的侵袭性, 大多数肝外转移灶(如门静脉转移), 高度显示  $^{18}\text{F}$ -FDG 的代谢特性。然而结果显示, 全身  $^{11}\text{C}$ -acetate PET-CT 可提高一般分化或分化好的 HCC 诊断效率<sup>[10]</sup>。由于脑皮质摄取不明显,  $^{11}\text{C}$ -acetate PET 往往比  $^{18}\text{F}$ -FDG PET 能更好地显示脑转移病灶。

$^{11}\text{C}$ -acetate 与  $^{18}\text{F}$ -FDG 联合用于 PET-CT 已成为诊断肝癌复发非常灵敏的方法<sup>[9]</sup>, 可比 CT 早发现肿瘤代谢变化和复发。不足之处是当瘤体小于 7 mm 时, 由于标准化摄取值 (standardized uptake value, SUV) 测定的部分容积效应, 不易发现肿瘤代谢变化。其联合应用的敏感性、特异性和准确性有待进一步研究。

## 4 $^{11}\text{C}$ -acetate PET 在前列腺癌中的应用

$^{18}\text{F}$ -FDG PET 对于前列腺癌及其局部转移的显

像效果不佳,因为尿道膀胱有高放射性摄取<sup>[11]</sup>。<sup>11</sup>C-acetate PET是目前鉴别诊断和指导治疗前列腺癌较佳的手段之一。Oyama等<sup>[12]</sup>研究发现,<sup>11</sup>C-acetate PET对原发性前列腺癌诊断的阳性率为100%,而<sup>18</sup>F-FDG PET的阳性率为83.3%,SUV分别为3.27~9.87和1.97~6.34,并且<sup>11</sup>C-acetate PET发现了<sup>18</sup>F-FDG PET未发现的1例淋巴结转移患者和2例骨转移患者。Fricke等<sup>[11]</sup>研究发现,<sup>11</sup>C-acetate在探测前列腺癌的局部复发灶和局部淋巴结转移灶中比<sup>18</sup>F-FDG更有优势,SUV分别为2.9~3.8和1.0~1.1,而<sup>18</sup>F-FDG PET在探测前列腺癌的远处转移灶方面却比<sup>11</sup>C-acetate PET更有优势,SUV分别为3.2和2.3;Fricke还发现<sup>11</sup>C-acetate的SUV与血清前列腺特异性抗原在统计学上有明显的相关性( $r=0.864$ ,  $P<0.005$ ,  $n=24$ )。Kotzerke等<sup>[13]</sup>发现,<sup>11</sup>C-acetate PET和<sup>11</sup>C-胆碱 PET在前列腺癌的诊断中价值相当。

## 5 <sup>11</sup>C-acetate PET在肺癌中的应用

Higashi等<sup>[14]</sup>研究了<sup>11</sup>C-acetate PET在肺癌中的应用,并与<sup>18</sup>F-FDG PET和<sup>99m</sup>Tc-甲氧基异丁基异腈(<sup>99m</sup>Tc-methoxyisobutylisonitrile, <sup>99m</sup>Tc-MIBI)SPECT进行分析比较,结果显示<sup>11</sup>C-acetate PET在肿瘤探测和特性方面具有潜在的价值,研究发现:①<sup>11</sup>C-acetate PET在鉴别生长缓慢的细支气管肺泡癌时优于<sup>18</sup>F-FDG PET;②<sup>11</sup>C-acetate T/N比值与<sup>99m</sup>Tc-MIBI T/N比值呈正相关( $r=0.799$ ,  $P<0.0001$ );③在肺腺癌中<sup>11</sup>C-acetate和<sup>99m</sup>Tc-MIBI没有发现其摄取值与细胞去分化的程度呈正相关,而<sup>18</sup>F-FDG PET摄取却与细胞去分化的程度正相关;④在肺腺癌中,肿瘤侵袭性与<sup>11</sup>C-acetate和<sup>99m</sup>Tc-MIBI无明显相关性,但与<sup>18</sup>F-FDG摄取有一些相关性;⑤在肺腺癌中<sup>11</sup>C-acetate和<sup>99m</sup>Tc-MIBI的摄取与手术后复发无相关性;而<sup>18</sup>F-FDG PET与复发相关,恶性程度越大,<sup>18</sup>F-FDG摄取越多。因此,<sup>11</sup>C-acetate PET比<sup>18</sup>F-FDG PET在肺癌患者中的诊断价值小,但在低摄取<sup>18</sup>F-FDG的低度恶性肿瘤的鉴别中仍可充当补充的角色。Liu<sup>[15]</sup>发现,<sup>11</sup>C-acetate PET对诊断非小细胞肺癌的灵敏度可达到81%。

综上所述,<sup>11</sup>C-acetate PET代谢显像剂在心肌血流量的测定和心肌耗氧量的测定应用有独特之处,在前列腺癌、肝癌诊断及鉴别诊断方面也明显

优于<sup>18</sup>F-FDG PET,在其他肿瘤鉴别诊断方面,可作为<sup>18</sup>F-FDG PET的一种重要补充手段。但是,<sup>11</sup>C半衰期较短而限制了<sup>11</sup>C-acetate的进一步推广应用。用简便方法合成半衰期长的其他核素标记的乙酸盐类,将有利于促进乙酸盐类PET代谢显像剂的发展。

## 参 考 文 献

- 1 Fricke E, Machten S, Hofmann M, et al. Positron emission tomography with <sup>11</sup>C-acetate and <sup>18</sup>F-FDG in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003, 30(4): 607-611.
- 2 Sun KT, Yeatman LA, Buxton DB, et al. Simultaneous measurement of myocardial oxygen consumption and blood flow using [1-<sup>14</sup>C] acetate. *J Nucl Med*, 1998, 39(2): 272-280.
- 3 Sciacca RR, Akinboboye O, Chou RL, et al. Measurement of myocardial blood flow with PET using 1-<sup>11</sup>C-acetate. *J Nucl Med*, 2001, 42(1): 63-70.
- 4 Klein LJ, Visser FC, Knaapen P, et al. Carbon-11-acetate as a tracer of myocardial oxygen consumption. *Eur J Nucl Med*, 2001, 28(5): 651-668.
- 5 Wolpers HG, Burchert W, Van den Hoff J, et al. Assessment of myocardial viability by use of <sup>11</sup>C-acetate and positron emission tomography. *J Circulat*, 1997, 95(6): 1417-1424.
- 6 Ukkonen H, Knuuti J, Katoh C, et al. Use of [<sup>11</sup>C]-acetate and [<sup>15</sup>O] O<sub>2</sub> PET for the assessment of myocardial oxygen utilization in patients with chronic myocardial infarction. *Eur J Nucl Med*, 2001, 28(3): 334-339.
- 7 Gropler RJ, Geltman EM, Sampathkumaran K, et al. Comparison of carbon-11-acetate with fluorine-18-fluorodeoxyglucose for delineating viable myocardium by positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*, 1993, 22(6): 1587-1597.
- 8 叶任高. 内科学. 第五版. 北京: 人民卫生出版社, 2001. 473-474.
- 9 Khan MA, Combs CS, Brunt EM, et al. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2000, 32(5): 792-797.
- 10 Ho CL, Yu SC, Yeung DW. <sup>11</sup>C- acetate PET imaging in hepatocellular carcinoma and other liver masses. *J Nucl Med*, 2003, 44(2): 213-221.
- 11 Hara T. <sup>18</sup>F-fluorocholine: a new oncologic PET tracer. *J Nucl Med*, 2001, 42(12): 1815-1817.
- 12 Oyama N, Akino H, Kanamaru H, et al. <sup>11</sup>C-acetate PET imaging of prostate cancer. *J Nucl Med*, 2002, 43(2): 181-186.
- 13 Kotzerke J, Volkmer BG, Glatting G, et al. Intraindividual comparison of <sup>11</sup>C-acetate and <sup>11</sup>C-choline PET for detection of metastases of prostate cancer. *J Nuklearmedizin*, 2003, 42(1): 25-30.
- 14 Higashi K, Ueda Y, Matsunari I, et al. <sup>11</sup>C-acetate PET imaging of lung cancer: comparison with <sup>18</sup>F-FDG PET and <sup>99m</sup>Tc-MIBI SPET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2004, 31(1): 13-21.
- 15 Liu RS. Clinical application of <sup>11</sup>C-acetate in oncology. *Clin Positron Imaging*, 2000, 3(4): 185.