

$^{18}\text{F}$ -FMISO,  $^{18}\text{F}$ -FDG 及  $^{18}\text{F}$ -FAc 作為  
正子造影探針於發炎及腫瘤動物模式之評估

第四組

B9603231楊佳穎 B9603232林鈺芳  
B9603233陳冠宇 B9603234蔡祐軒  
B9603235高子嫻 B9603236黃筱嵐  
B9603238徐中信

# 前言

- **正子電腦斷層造影** (positron emission tomography, PET)
  - 非侵入性的醫學造影技術
  - 全身性或局部器官功能性的檢查。
- 由於大部分惡性腫瘤細胞分裂快速，對於**葡萄糖**或其他能量來源物質如**醋酸鹽**)的代謝及利用率增加，可能產生**慢性缺氧**等情況。
  - 利用此特性來設計適當的核醫藥物。
  - **偵測及鑑別腫瘤組織**，亦可對腫瘤之治療策略預後療效評估。

# 目的

- **$^{18}\text{F}$ -FDG**
    - 最廣泛使用的腫瘤缺氧造影核醫藥物，敏感度高。
    - 缺：偵測腦部腫瘤、無特異性(腫瘤+發炎)
  - **$^{18}\text{F}$ -Ffluoromisonidazole(FMISO)**
    - 缺氧組織造影劑
  - **$^{18}\text{F}$ -fluoroacetate (FAc)**
    - 醋酸鹽
    - 可能取代 $^{11}\text{C}$ -acetate(半衰期短、製造限制)
- 以荷腫瘤與發炎組織之小鼠為實驗動物，釐清 $^{18}\text{F}$ -FMISO 及 $^{18}\text{F}$ -FAc 在發炎組織的積聚情況。

# 材料

1. Cell and Animal
2. Pharmaceutical preparation
3. Instrument

# 1. Cell and Animal

- Cell : KHT sarcoma cell
- Animal : C3H mice , 6~8 weeks ,  
weight 20~25 g

## 2. Pharmaceutical preparation

- $^{18}\text{F}$ -FMISO 放射化學合成所需材料
- $^{18}\text{F}$ -FAc 放射化學合成所需材料
- $^{18}\text{F}$ -FDG (from cyclotron)

# 3.Instrument

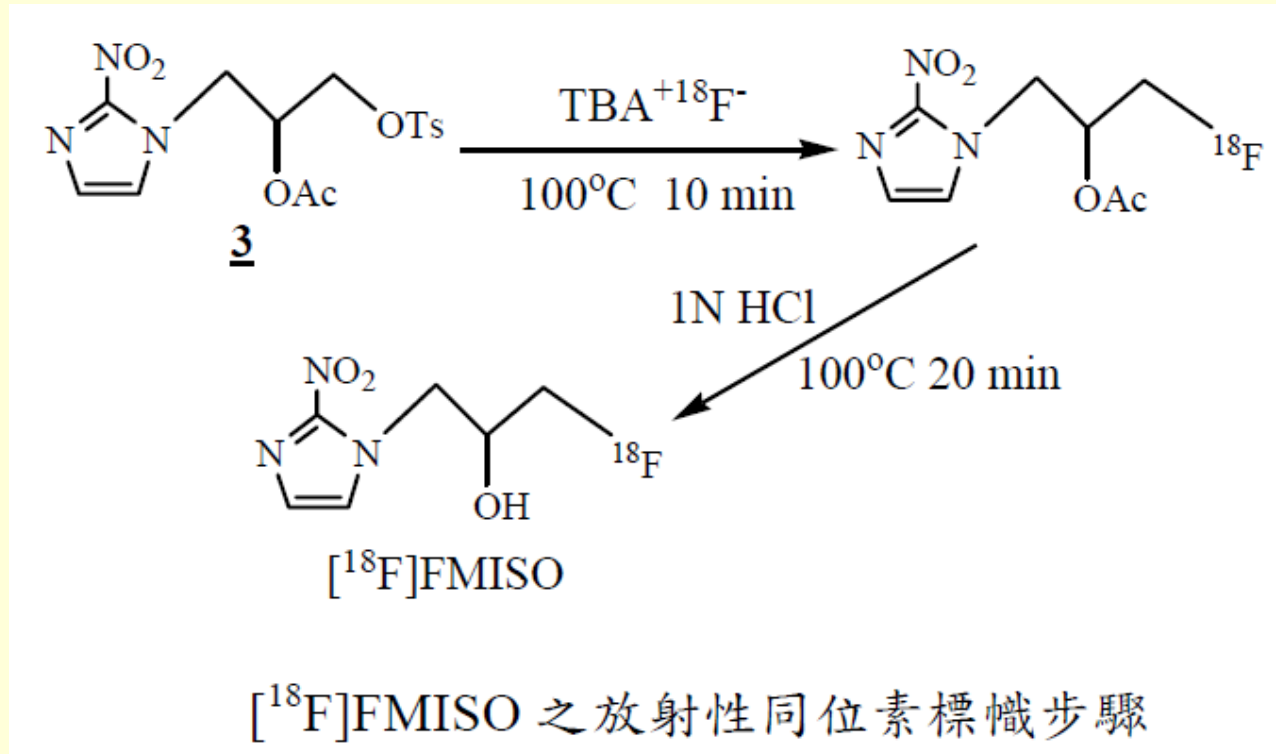
- Cyclotron
- Micro PET
- Gamma counter

# 實驗方法

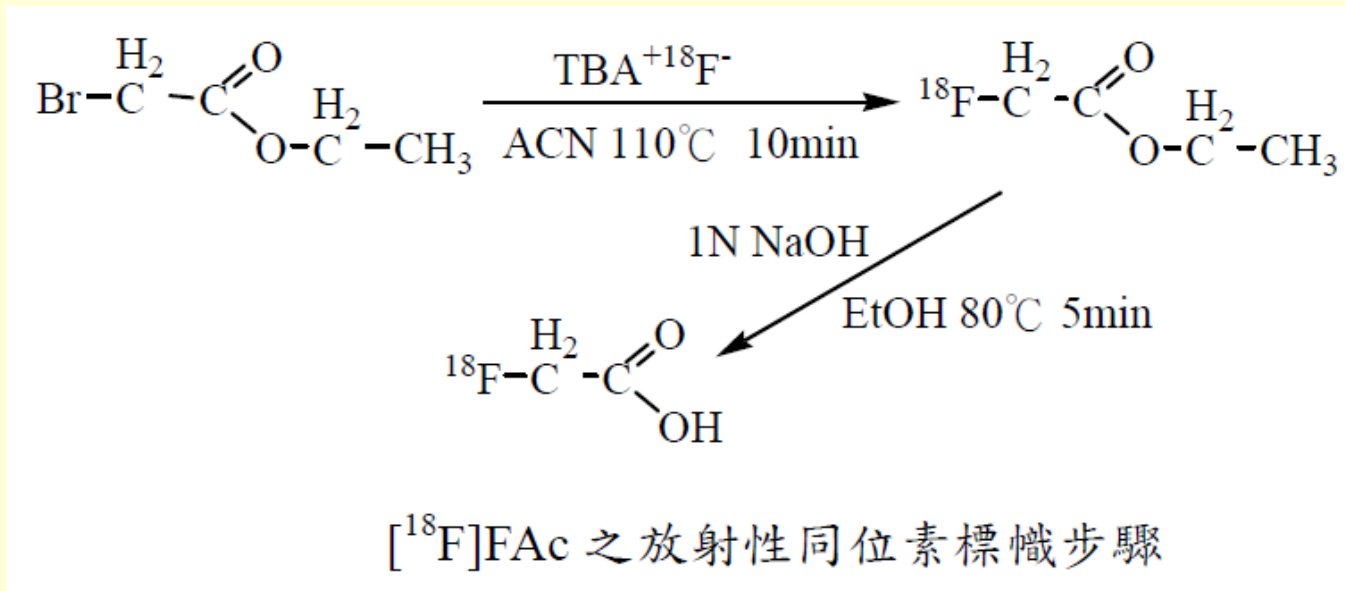
1.  $^{18}\text{F}$ -FMISO、 $^{18}\text{F}$ -FAC之放射性同位素標幟
2. 荷腫瘤與發炎小鼠動物模式之建立
3.  $^{18}\text{F}$ -FDG 於荷腫瘤與發炎小鼠之microPET image 及 whole body autoradiography
4.  $^{18}\text{F}$ -FDG、 $^{18}\text{F}$ -FMISO 及  $^{18}\text{F}$ -FAC 於荷腫瘤與發炎小鼠之microPET 造影
5.  $^{18}\text{F}$ -FDG、 $^{18}\text{F}$ -FMISO 及  $^{18}\text{F}$ -FAC 於荷腫瘤與發炎小鼠之生物分布研究



# $^{18}\text{F}$ -FMISO、 $^{18}\text{F}$ -FAc之 放射性同位素標幟



由(2'-Nitro-1'-imidazolyl)-2-O-acetyl-3-O-tosylpropanol 來合成 $^{18}\text{F}$ -FMISO 之反應，乃利用 ( $\text{TBA}^{18}\text{F}$ )進行親核性取代反應取代標幟前驅物離去基之位置，再以酸水解保護基以獲得產物



- 由 ethyl bromoacetate 來合成 <sup>18</sup>F-FAc 之反應，亦是利用 tetra-n-butyl ammonium <sup>18</sup>F-fluoride (TBA<sup>18</sup>F) 進行親核性取代反應取代標幟前驅物離去基之位置，再以鹼水解保護基以獲得產物。

# 荷腫瘤與發炎小鼠動物模式之建立

- KHT sarcoma 細胞株之細胞培養
  - KHT sarcoma 細胞株以含10% FCS 之•-MEM 培養於 37°C、5% CO<sub>2</sub> 之恆溫培養箱中
- 小鼠動物模式建立
  - 將欲進行生物分布以及造影實驗之C3H 小鼠於其右後腿肌肉種入KHT sarcoma 細胞，待腫瘤生長至第11 天於小鼠左後腿皮下注入100μL turpentine oil(松節油) 引發發炎，於腫瘤種入第14天進行實驗。

# **$^{18}\text{F}$ -FDG 於小鼠之microPET image 及 whole body autoradiography**

- 將於右後腿荷有KHT sarcoma 之小鼠於腫瘤種入第11 天從尾靜脈注射約300  $\mu\text{Ci}$   $^{18}\text{F}$ -FDG，於藥物施打後60 分鐘進行microPET 造影 (static 10 min)，後於左後腿打入turpentine oil
- 三天後再次進行與前述相同步驟之microPET 造影，隨即犧牲小鼠，進行whole body autoradiography，目的在於確認turpentine oil 打入三天即於左後腿注入處產生發炎反應。

# $^{18}\text{F}$ -FDG、 $^{18}\text{F}$ -FMISO 及 $^{18}\text{F}$ -FAc 於小鼠之microPET 造影

- 於種植KHT sarcoma 第14 天(打入turpentine oil 第3天) 即可進行microPET 造影實驗。
- 實驗前8 小時將欲實驗之動物禁食
- 實驗時注射 $^{18}\text{F}$ -FDG、 $^{18}\text{F}$ -FMISO 或 $^{18}\text{F}$ -FAc，分別於藥物注射後30、60、120 及240 分鐘進行microPET 造影。

# $^{18}\text{F}$ -FDG、 $^{18}\text{F}$ -FMISO及 $^{18}\text{F}$ -FAc

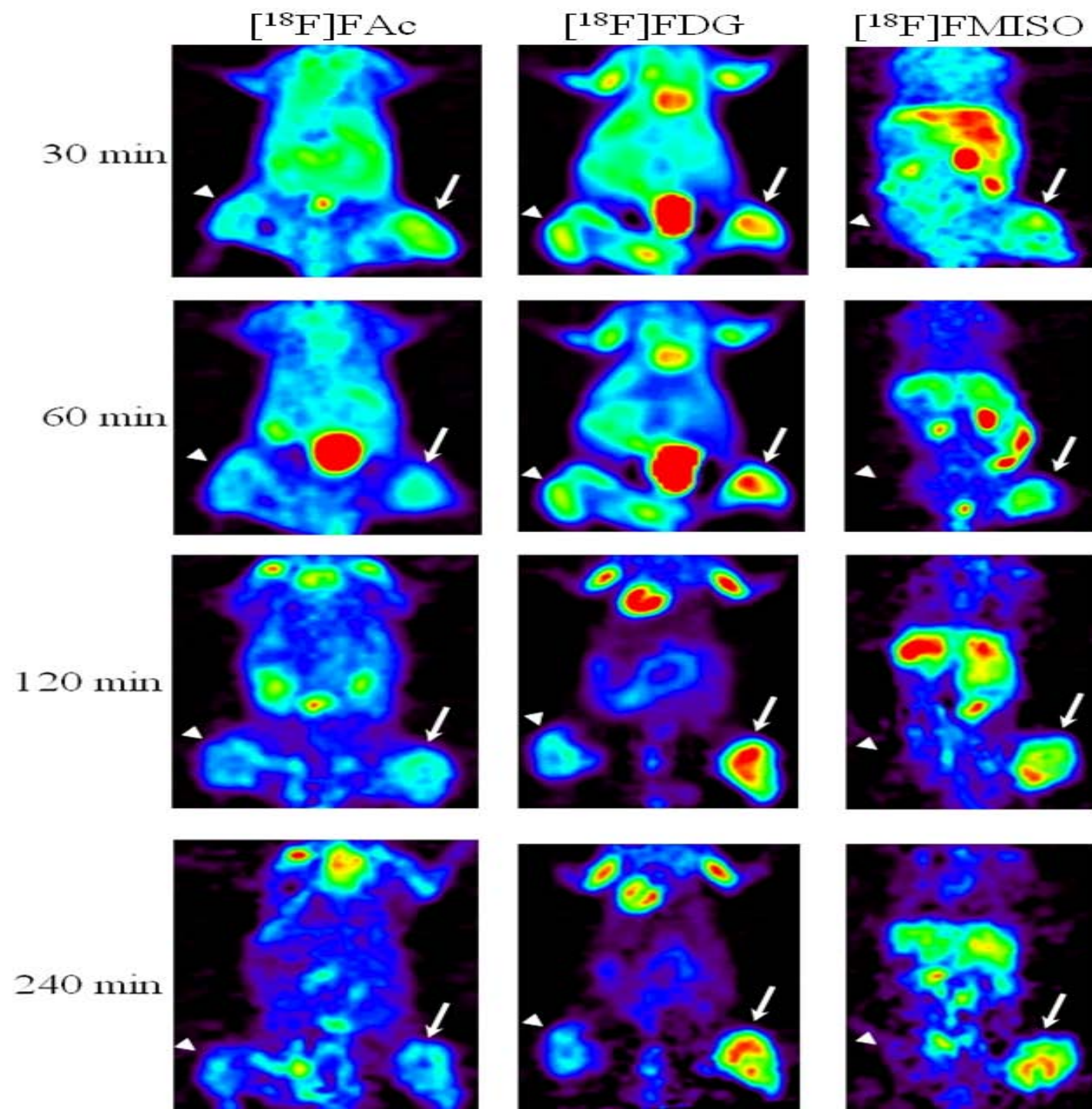
## 於小鼠之生物分布研究

- 實驗時將不同藥物分別注入後於第30、60、90、120及240分鐘將老鼠犧牲並取其器官
- 每隻老鼠取十四個器官，血液、心臟、肺臟、胃、肝臟、脾臟、胰臟、小腸、大腸、腎臟、肌肉、大腿骨、腫瘤及發炎組織
- 將取下之器官置於事先已秤重塑膠試管中，加蓋後以 $\beta$ -counter測量其放射活性，計算各器官攝取值(單位為%ID/g，percentage of injection dose per gram organ)
- 另以selectivity index (SI)，顯示腫瘤與發炎病灶扣除背景值後對放射藥物攝取之比例。

$$\text{SI} = \frac{(\text{tumor uptake} - \text{muscle uptake})}{(\text{inflammation uptake} - \text{muscle uptake})}$$

# 結果

<b>Micro PET</b>	<b>Tumor/Muscle</b>	<b>Inflammation lesion /Muscle</b>	<b>Tumor/Inflammation lesion</b>
<b><math>^{18}\text{F}</math>-FDG</b>	8.13	4.66	1.75
<b><math>^{18}\text{F}</math>-FMISO</b>	6.93	1.53	4.63
<b><math>^{18}\text{F}</math>-FAc</b>	3.80	3.25	1.68





# 討論

- 以腫瘤細胞能量需求旺盛為原理所設計之腫瘤造影核醫藥物往往可能容易受到發炎組織積聚之干擾而降低其特異性
- 比較三種腫瘤造影劑 $^{18}\text{F}$ -FDG、 $^{18}\text{F}$ -FMISO 及 $^{18}\text{F}$ -FAC於腫瘤與發炎組織積聚之生物差異性

# 結論

- 由 microPET 影像，生物分布結果顯示：
  - $^{18}\text{F}$ -FDG 與  $^{18}\text{F}$ -FAc 均會積聚於腫瘤與發炎組織
  - $^{18}\text{F}$ -FMISO 與注射後240 分鐘於腫瘤之積聚明顯大於發炎組織，且積聚於發炎組織為三種藥物之最低
- 研究結果指出  $^{18}\text{F}$ -FMISO 於本動物模式中具分辨發炎與腫瘤組織之潛力

# 參考文獻

- 周大凱， $^{18}\text{F}$ -FMISO,  $^{18}\text{F}$ -FDG 及  $^{18}\text{F}$ -FAC 作為正子造影探針於荷發炎及腫瘤動物模式之評估，國立陽明大學研究所碩士論文2007

**Thanks for Your Attention !**