

세포 증식 영상용 방사성의약품

울산대학교 의과대학 핵의학과

오 승 준

Radiopharmaceuticals for Imaging of Cellular Proliferation

Seung Jun Oh, Ph.D.

Department of Nuclear Medicine, Asan Medical Center,
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

By considering the biological properties of a tumor, it should be possible to realize better results in cancer therapy. PET imaging offers the opportunity to measure tumor growth non-invasively and repeatedly as an early assessment of response to cancer therapy. Measuring cellular growth instead of energy metabolism showed offer significant advantages in evaluating therapy. Thymidine and its derivative nucleoside compounds can be changed to mono, di- and tri- phosphate compounds by thymidine kinase and then be incorporated into DNA. Their bindings are increased in highly proliferating cells due to the high DNA synthesis rate. To evaluate cell proliferation, many kinds of thymidine and uridine derivatives have been labeled with positron emitter and radioactive iodine. Compared to radiopharmaceuticals which have radioisotope labeled base ring such as pyrimidine, the radiopharmaceuticals which have radioisotope labeled sugar ring are more stable in vivo and have metabolic resistance. The biological properties such as DNA incorporation ratios are highly dependent on their chemical structures and metabolic processes. This overview describes synthesis of radiopharmaceuticals and their biological properties for imaging of tumor cell proliferation (**Korean J Nucl Med 2002;36:209-23**)

Key Words: Cell proliferation, PET, Positron emitter radioisotope, Radiopharmaceuticals, Nucleoside

암세포의 발생은 분화(differentiation)능력을 상실한, 조절이 되지 않는 세포의 성장(growth) 및 증식(proliferation)에 의한다. 즉, 세포의 발생, 성장과 분화과정에 이상이 생겼을 때 암세포가 생긴다는 것이다. 암세포의 성장은 정상적인 cellular brake mechanism의 파괴를 보이며, 세포 사멸과 세포 증

식 사이의 균형적인 조절의 실패가 따르게 되므로 세포 증식 속도의 측정을 PET를 이용하여 가능하게 할 경우 종양의 staging 또는 종양의 세포학적 사실에 관한 좀 더 정확한 정보를 얻을 수 있다.¹⁻³⁾

DNA는 네 개의 염기, cytosine, guanine, adenine, 그리고 thymidine의 nucleotide 형태로부터 합성이 되어진다. 그러나 이들 중에서 thymidine은 RNA의 합성에는 참여하지 않는 특성이 있다. Cell replication cycle중에서 S phase는 DNA 복제가 발생하는 시기이므로 DNA 합성에 사용되는 thymidine 또는 thymidine 유도체에 방사성동위원소를 표지하여 방사성의약품으로 사용할 경우 세포 증식의 측정이

Received Aug 20, 2002; accepted Aug 20, 2002

Corresponding author: Seung Jun Oh, Ph.D., Department of Nuclear Medicine, Asan Medical Center, 388-1 Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: 82-2-2224-4595, Fax: 82-2-2224-4588
E-mail: sjoh@www.amc.seoul.kr

가능할 것이며, 이러한 원리는 세포 증식의 정도를 측정하기 위하여 방사성동위원소가 표지된 thymidine을 사용하는 가장 큰 이유가 된다. 또한 방사성 동위원소가 표지된 thymidine과 달리 방사성동위원소가 표지된 방사성의약품으로서 thymidine 유도체 nucleotide는 cell membrane을 통과할 수가 없는 반면 방사성동위원소가 표지된 thymidine 또는 thymidine 유도체는 non-energy-dependent nucleoside transporter에 의해 빠르게 세포 내부로 유입되어 경우에 따라서는 DNA의 합성에 사용되어질 수 있다. 이렇게 하여 세포 내부로 유입된 thymidine 또는 thymidine 유도체는 일차적으로 thymidine kinase (TK)에 의해 thymidine monophosphate로 인산화되고 다시 DNA에 결합되기 전에 thymidine di-, triphosphate로 변하게 된다.^{3,5)}

Thymidine과는 같이 deoxyuridine 역시 thymidine kinase에 의해 monophosphorylation이 일어난 후 deoxyuridine monophosphate는 thymidylate synthase (TS)에 의해 base ring에 메틸화된 후 thymidine과 유사한 대사과정을 가지게 된다. 이러한 TK 또는 TS는 cell의 성장에 밀접한 연관 관계를 가지고 있으며, 일반적으로 이들 효소는 cell cycle이 S-phase에 있을 때 5~10배정도 증가되는 경향을 가지고 있다.^{3,5)}

Nucleoside 계열의 화합물은 염기(base)와 당(sugar)이 N-glycosidation에 의해 결합되어 있는 화합물로서 항바이러스제 또는 항암제로 개발되어 사용되어져 왔다. 기존의 항암제 또는 항바이러스제로는 많은 화합물이 개발되었지만 nucleoside 제제는 합성에서의 어려움 및 대량 생산에서의 문제점으로 인하여 그 사용이 제한적으로 이루어 졌다. 더욱이 핵의학에서 nucleoside 계열의 화합물의 방사성의약품으로의 사용은 1990년대 중반에서야 시작이 되었으며, 현재에서도 그 사용 및 방사성의약품으로 nucleoside 계열의 화합물의 사용 및 개발은 전 세계적으로도 몇 개의 연구팀에 의해 제한적으로 이루어지고 있다.

Thymidine은 sugar와 pyrimidine base가 결합된 nucleoside 계열의 화합물로서 화학적 구조 및 thymidine 유도체의 명명을 위한 위치의 번호가 Fig.

1에 있다. 이러한 thymidine 또는 thymidine 유도체 들은 세포 증식의 측정을 위하여 [¹⁴C]carbon, [¹⁸F]fluoride 또는 방사성동위원소로서의 iodine으로 표지되어 방사성의약품으로 개발되었다. Thymidine이 DNA replication에 참여한다는 사실에 기초하여 다양한 thymidine 유도체가 세포 증식 측정용 방사성의약품으로 개발이 되었지만 deoxyuridine 및 deoxyuridine 유도체 역시 세포 증식 측정용 방사성의약품으로 개발 연구되었다. Deoxyuridine은 앞에서 기술된 것과 같이 histology에서 세포 증식 측정용 agent로 bromodeoxyuridine이 사용된 것에 기초하여 [⁷⁶Br]Br을 표지한 다양한 종류의 bromodeoxyuridine 유도체가 세포 증식 측정용 방사성의약품으로 개발되었다. Deoxyuridine의 화학적 구조 역시 Fig. 1에 있다(Fig. 1).^{28,29)}

일반적인 세포 증식 측정용 방사성의약품의 기준으로서는 다음과 같이 제시할 수 있다

- ① 개발되어진 방사성의약품은 증식 세포에 섭취가 발생하여야하며 DNA에 incorporation이 가능 또는 DNA synthesis pathway에 사용이 가능하여야 한다. 이것은 또 다른 표현으로 thymidine kinase와 같은 효소와 반응이 가능하여야 한다.
- ② 영상분석 및 kinetic modeling의 영향이 최소화가능하도록 방사성동위원소가 표지된 metabolite의 생성이 최소화 되어야하며 방사성동위원소가 표지된 metabolite의 재섭취가 발생하지 않아야 한다.
- ③ 방사성의약품의 합성 측면에서 전구체를 비롯하

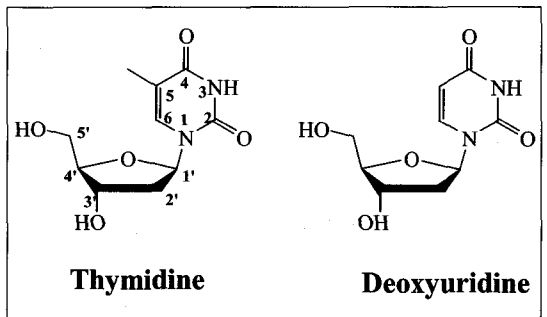


Fig. 1. Thymidine과 uridine의 화학적 구조.

여 방사성동위원소의 표지가 용이하여야 한다.

따라서 본 종설에서는 현재 개발된 thymidine 또는 deoxyridine 유도체로서 cell proliferation 측정용 방사성의약품의 합성에 관하여 살펴보고 각각의 특징을 비교하였다.

1. [¹⁸F]FLT

³H 또는 ¹⁴C가 표지된 thymidine은 오래 전부터 세포 성장 및 증식을 측정하는데 사용되어져 왔으

며, 이러한 것은 thymidine이 세포 내부에서 DNA 합성에 이용되는 것에 기초한 것이다. [¹⁸F]FLT ([¹⁸F]Fluorolabeled thymidine)는 thymidine 유도체로서 이러한 원리 및 기존의 [¹¹C]-표지 thymidine 유도체가 체내에서의 이화작용과 복잡한 kinetic model로 인하여 방사성의약품으로서의 사용을 극복하기 위하여 개발되었으며, [¹⁸F] FLT의 구조가 Fig. 2에 있다.³⁰⁾ [¹⁸F]FLT는 Grierson에 의해 처음으로 합성된 이래로 방사화학적 수율을 높이기 위하여 다양한 합성법이 개발, 적용되었다(Fig. 2).^{6,9)}

[¹⁸F]FLT의 합성은 두 가지 방법으로 이루어졌으며, 첫 번째는 anhydrothymidine 유도체 (I)를 이용한 방법과 두 번째는 sugar ring의 3'-위치에 다양한 이탈기를 도입한 전구체 (II)가 합성에 사용되었다. 전구체 I의 계열 화합물들은 2,3'-anhydrothymidine(1), 5'-O-(4,4'-dimethoxytrityl)-2,3'-anhydrothymidine (2)의 화합물이 개발, [¹⁸F] FLT의 합성에 적용되었으며, Fig. 3에 anhydrothymidine 유도체를 이용한 [¹⁸F]FLT의 합성이 있다.⁶⁾ 이 합성방법은 [¹⁸F]FLT의 합성에 있어서 별도의 전구체의 합성이 필요 없이 상업적으로 판매되는 화합물 (1)을 구입하여 그대로 사용하거나 sugar ring의 5'-OH

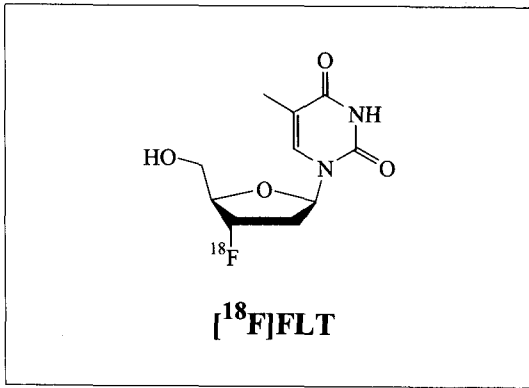


Fig. 2. [¹⁸F]FLT의 화학적 구조.

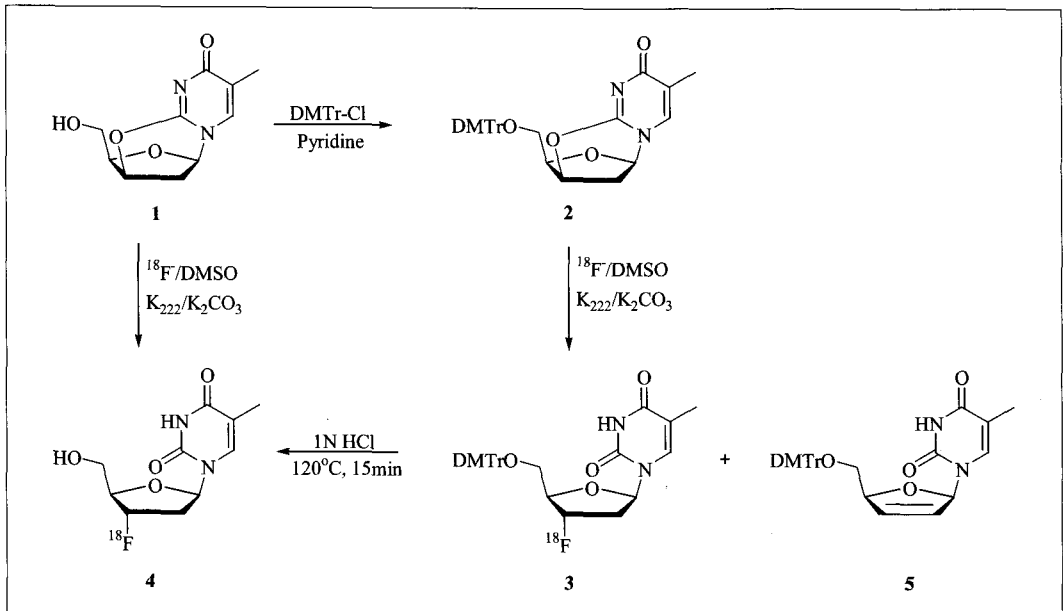


Fig. 3. [¹⁸F]FLT의 합성방법 1.

group에 단지 보호기로서 dimethoxytrityl group을 결합하여 [¹⁸F]FLT의 합성이 가능하기 때문에 전구체 합성에서는 다른 합성법에 비해 많은 장점을 가질 수 있었다. 그러나 [¹⁸F]fluorination은 basic condition하에서의 sugar ring에서의 elimination reaction으로 인하여 0.0±0.0-13.7±3.8%의 매우 낮은 [¹⁸F]fluorination 수율을 얻었으며, 이렇게 낮은 수율을 위해서도 180℃의 높은 반응온도가 요구되었다. 그러나 이 연구의 결과로부터 얻은 것은 5'-O 위치에 dimethoxytrityl 보호기의 치환은 치환이 되지 않은 화합물에 비해 2~7배 이상의 높은 [¹⁸F]fluorination 수율을 얻을 수 있었다(Fig. 3).⁶⁾

이러한 anhydrothymidine 유도체와는 달리 [¹⁸F]FLT의 [¹⁸F]fluoride가 표지되어 있는 위치인 thymidine의 sugar ring의 3'-위치에 threo position으로 이탈기를 도입하여 친핵성 치환반응에 의해 [¹⁸F]fluorination을 시도하였으며, 이탈기로서는 methanesulfonyl, 4-nitrobenzenesulfonyl, p-toluenesulfonyl 작용기의 결합이 시도되었다.^{7,9)} Anhydrothymidine 유도체와 같이 sugar ring의 5'-position 역시 dimethoxytrityl 또는 trityl group으로 protecting 되었고, 이전과는 달리 pyrimidine ring의 nitrogen에 결합된 basic hydrogen 역시 BOC 또는 2,3-dimethoxybenzyl group으로 보호된 전구체들이 개발 보고되었다. Fig. 4에 이러한 결과가 있다. 이러한 다양한 화합물 중에서 sugar ring의 5'-O 위치가 dimethoxytrityl group으로 보호되고 pyrimidine ring의 N-3에 BOC 작용기가 도입 및 3'-위치에

4-nitrobenzenesulfonyl 이탈기가 도입된 화합물 6이 28~30%의 가장 높은 수율로 합성이 가능하였다 (Fig. 4).⁷⁾

[¹⁸F]Fluorination의 수율은 전구체의 양, 반응온도, 반응시간에 높은 의존성을 보임에 따라 다양한 합성결과들이 보고되었다. Grierson 등은 R₃ 위치에 2,4-dimethoxybenzyl 작용기가 결합된 3'-nosylate thymidine을 사용하여 7%의 감쇄 보정된 방사화학적 수율로 [¹⁸F]FLT를 합성하였으나 이 방법은 R₃ 위치의 2,4-dimethoxybenzyl 작용기를 제거하기 위하여 ceric sulfate의 사용에 의한 침전물의 생성 및 침전물의 제거가 자동화 합성에서는 불가능한 단점을 가지고 있었다.⁸⁾ Martin 등은 R₃ 위치를 BOC 작용기로 치환한 3'-nosylate thymidine을 사용하여 105℃의 반응온도에서 19.8%의 감쇄보정된 방사화학적 수율로 [¹⁸F]FLT를 합성하였다.⁷⁾ Yun 등은 R₃ 위치에 BOC 작용기가 도입된 전구체와 도입되지 않은 전구체를 사용하여 110~130℃의 다소 높은 반응온도에서 40±5.2%와 42±5.4%의 감쇄보정된 수율로 [¹⁸F]FLT를 합성하였다.⁹⁾ 비록 방사화학적 수율은 유사한 결과를 얻었지만 R₃ 위치의 BOC 작용기의 도입은 좀 더 낮은 온도의 [¹⁸F]fluorination 조건을 요구함에 따라 pyrimidine ring amine의 acidic proton의 치환은 [¹⁸F]FLT의 수율을 높이기 위해서는 필수적인 요소로 밝혀졌다.

[¹⁸F]FLT는 nucleoside 계열의 tumor proliferation rate 측정용 방사성의약품 중에서 가장 활발하게 임상 및 기초 연구가 이루어지고 있다. non-Hodgkin's

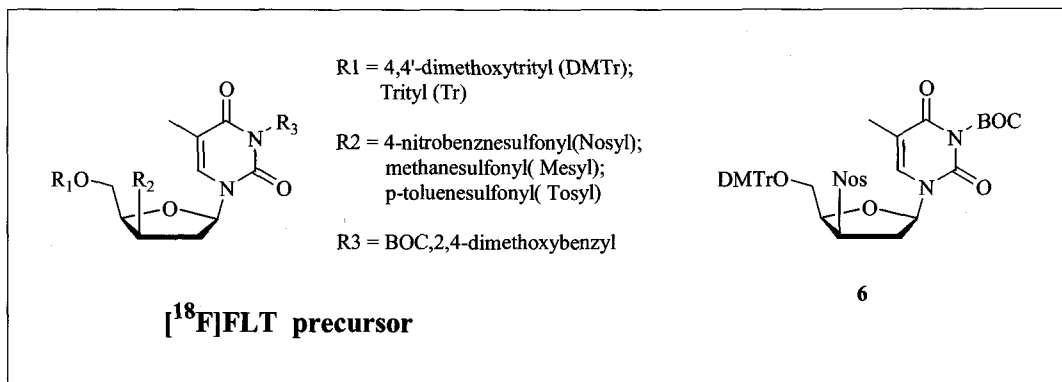


Fig. 4. [¹⁸F]FLT의 합성방법을 위한 전구체.

lymphoma dog에서 [^{18}F]FLT는 주사 후 50분에 측정 한 blood activity의 90% 이상이 [^{18}F]FLT로 존재함으로써 다른 종류의 방사성동위원소 표지 nucleoside에 비해 nucleoside phosphorylase에 의한 sugar ring과 base사이의 glycosidic bond의 분해에 상당한 저항성을 가지고 있는 특성을 보여주었다.¹⁰⁾ 이 실험에서 [^{18}F]FLT의 주사 후 가장 높은 방사능의 섭취를 보인 장기는 bone marrow, kidney, bladder였으며, kidney와 bladder에 높은 방사능의 섭취를 보임에 따라 [^{18}F]FLT의 빠른 체내 wash-out 특성을 알 수 있었다. Marrow 등의 proliferation rate가 빠른 기관 뿐만 아니라 tumor에 [^{18}F]FLT의 섭취는 주사 후 60분까지 지속적으로 증가하였으며, 뇌에는 [^{18}F]FDG와 달리 매우 낮은 방사능의 섭취를 보여주었다. 개의 lymphoma 영역에서는 tumor 중앙의 necrosis가 발생한 부분에는 [^{18}F]FLT의 섭취가 발생하지 않은 반면 proliferative tissue가 많은 tumor rim의 영역에는 높은 방사능의 섭취를 나타내었다. 그러나 상기의 dog bone marrow biopsy를 통하여 얻은 sample을 분석한 결과는 영상과는 달리 60분에 얻은 sample로부터 매우 적은 양만의 [^{18}F]FLT의 activity가 측정됨에 따라 [^{18}F]FLT의 DNA에의 incorporation이 매우 적음을 의미하였다. 즉 주사된 총 방사능양의 2~3%의 [^{18}F]FLT만이 DNA incorporation됨에 따라 상기의 연구는 다음의 두 가지의 의미를 가진다고 할 수 있다.¹⁰⁾ 첫 번째는 [^{18}F]FLT의 화학적 구조에서 고려할 때 DNA polymerization이 발생하는 부위에 [^{18}F] fluoride가 표지되어 있으므로 DNA incorporation 등의 과정이 진행이 어려울 수가 있으며, 두 번째는 [^{18}F] fluoride의 짧은 반감기로 인하여 장시간 동안의 지속적인 방사성의약품의 추적이 어렵다는 것이다. 또 다른 [^{18}F]FLT의 특징은 사람과 동물에서의 metabolism의 차이이다. 사람의 경우 임상실험에서 [^{18}F]FLT는 liver에 높은 방사능의 섭취를 보였으며, 이것은 liver에서의 glucuronidation에 기인한 것으로 알려졌다. 그러나 동물에서는 liver에서의 [^{18}F]FLT의 섭취가 발생하지 않았다.^{10,11)}

Infection을 유발시킨 동물에서는 [^{18}F]FLT와 [^{18}F]FDG의 비교실험에서 [^{18}F]FDG가 3.29의 target-

to-non-target ratio (T/N ratio)를 보인 반면 [^{18}F]FLT는 정상조직에 비해 약간 높은 1.14의 T/N ratio를 얻음에 따라 [^{18}F]FLT의 감염조직에의 섭취가 매우 낮음과 tumor와 infection 사이의 감별력에 관한 특징을 보여주었다.¹²⁾

[^{18}F]Fluorouridine

Fluorouridine은 최초 항암제로 개발되어 연구 개발이 이루어진 후 방사성의약품으로 응용 개발되었으며, tumor proliferation 측정용 방사성의약품으로 [^{18}F]F₂를 electrophilic fluorination을 통하여 10%의 방사화학적 수율로 [^{18}F]fluorouridine을 개발하였다.¹³⁻¹⁵⁾ Fig. 5에 [^{18}F]fluorouridine의 합성과정이 있다. 이 방사성의약품 역시 rat를 이용한 동물실험에서 주사 후 체내 방사성의약품의 체내 반감기가 2분에 이를 정도로 빠른 degradation 및 wash-out을 보여주었으며 [^{18}F]FLT와는 달리 sugar ring과 base사이의 glycosidic bond가 끊어진 후 발생 가능한 대물질인 5-[^{18}F]fluorouracile이 주된 대물질로 HPLC를 이용한 실험에서 증명되었다.¹⁶⁻¹⁸⁾ 그러나 [^{18}F]fluorouridine은 pancreatic cancer 동물모델에서 [^{18}F]fluorouridine 섭취와 proliferation index사이의 상관관계를 분석한 결과에서 [^{18}F]FDG에 비해 좀 더 우수한 상관관계를 보여주었다(Fig. 5).¹³⁾

^3H -Fluorothymidine 유도체

비록 [^{18}F] fluoride가 표지되지는 않았지만 ^3H -tritium을 표지하여 다양한 종류의 fluoride가 결합되어 있는 thymidine 유도체가 개발, 연구되었다. 유도체들의 화학적 구조가 Fig. 6에 있다(Fig. 6).¹⁹⁾

이들 화합물들은 mouse를 이용한 동물실험에서 각기 상이한 체내 분포를 보여주었으며, 이들 중 FFuDR만이 spleen 등의 proliferating organ에 섭취를 보였다. 나머지 화합물들은 모든 구성 장기 사이에 특별한 차이 없이 유사한 섭취를 보여주었으며, 장기별 섭취의 차이는 없었다. FFuDR의 경우 주사 후 2시간에 배후 장기에 비해 spleen에 3.7배 이상의 섭취를 가졌으나 DNA incorporation은 2시간에 4%

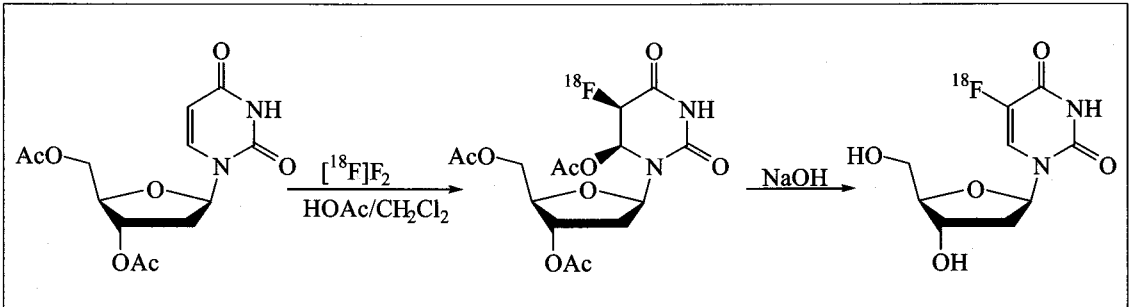


Fig. 5. ¹⁸F]Fluorouridine의 합성방법.

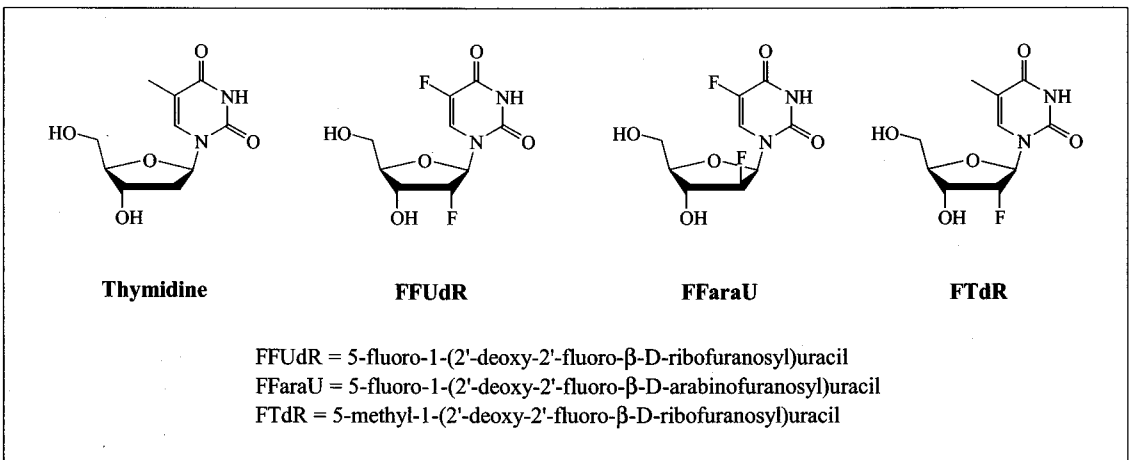


Fig. 6. Fluoride표지 thymidine 유도체의 화학적 구조.

이하의 매우 낮은 비율을 얻었으며, spleen 등의 proliferating rate가 빠른 장기를 적출하여 확인하여도 유사한 결과를 얻었다. 이것은 thymidine kinase 의해 FFdUR의 phosphorylation이 거의 발생하지 않는다는 것을 의미하였으며, 2시간째 4%의 섭취는 이들 장기에 FFuDR의 reversible binding에 의한 것으로 추정되었다. 또 다른 특징은 이들 화합물 역시 다른 nucleoside 계열의 화합물들과 같이 모든 화합물이 상당히 높은 kidney 섭취를 보임으로서 빠른 체내 wash-out을 보여주었다.¹⁹⁾

[¹¹C]C-labeled Thymidine

[¹¹C]C-표지 thymidine 유도체는 PET용 cell proliferation 측정용 방사성의약품으로서 최초로 개발된 것으로 pyrimidine ring의 2번 위치 또는 5번

위치에 [¹¹C]carbon이 표지 되거나 pseudothymidine의 형태로 개발되었다. [¹¹C]Carbon이 표지된 thymidine 유도체가 Fig. 7에 있다(Fig. 7).

[¹¹C-methyl]Thymidine은 bromouridine으로부터 합성되었으며 합성과정이 Fig. 8에 있다. 3'과 5'-위치의 O-protecting group은 전구체의 stability에 영향을 미쳤으며, tetrahydrofuranyl 작용기가 치환된 전구체가 좀 더 안정한 결과를 얻었다. [¹¹C]-Mehtyltion은 n-BuLi을 사용하여 저온에서 실시되었으며, 3'과 5'-위치의 O-protecting group의 제거 후 35분의 합성시간을 통하여 19%의 방사화학적 수율로 얻어졌다(Fig. 8).^{20,21)}

이와 달리 [¹¹C]thymidine은 [¹¹C]urea로부터 합성되었으며 Fig. 9에 합성과정이 있다. [¹¹C-methyl]Thymidine과 달리 [¹¹C]thymidine은 [¹¹C] methane으로부터 [¹¹C]HCN 또는 [¹¹C]CCl₄를 합성한 후

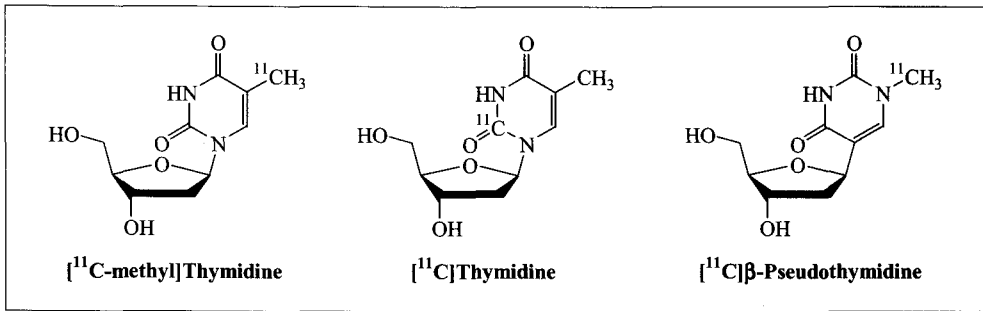


Fig. 7. $[^{11}\text{C}]$ Thymidine, $[^{11}\text{C}\text{-methyl}]$ Thymidine과 $[^{11}\text{C}]\beta$ -Pseudothymidine의 화학적 구조.

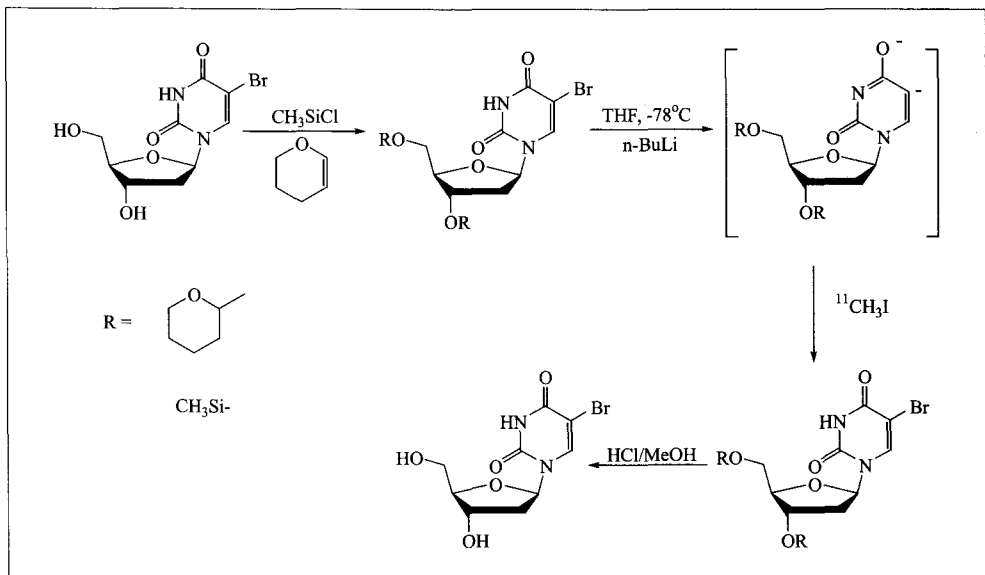


Fig. 8. $[^{11}\text{C}\text{-methyl}]$ Thymidine의 합성과정.

$[^{11}\text{C}]$ urea를 합성하여 생성되었으며 두 방법 모두 10~14%의 방사화학적 수율로 얻어졌다.²²⁾ 그러나 $[^{11}\text{C}]$ thymidine은 thymidine과 동일한 화학적 구조를 가지면서 방사성동위원소를 표지하기 위하여 합성 과정은 매우 복잡하게 되었으며, 합성 후 체내, 외에서의 방사성의약품의 특성실험에서도 $[^{11}\text{C}\text{-methyl}]$ thymidine에 비해 $[^{11}\text{C}]$ thymidine은 많은 방사성동위원소가 표지된 metabolite와 복잡한 대사 경로를 보여주었다(Fig. 9).

$[^{11}\text{C}\text{-methyl}]$ Thymidine은 체내에서 nucleoside phosphorylase에 의해 pyrimidine과 sugar ring사이의 glycosidic bond가 끊어진 후 $[^{11}\text{C}]\beta$ -aminoisobutyric acid의 극성이 높은 metabolite를 형성하며 이 물질

은 높은 극성으로 인하여 세포 내로의 재섭취가 발생하지는 않았다. 임상실험에서 $[^{11}\text{C}\text{-methyl}]$ thymidine은 blood pool에서의 activity가 주사 후 5분에 총 주사 방사능량의 10%이하로 빠른 감소를 보였으며, HPLC를 이용한 metabolite 분석결과 주사 후 3분에 blood pool activity의 50%, 20분에 90%가 metabolite에 기인한 것으로 밝혀져 매우 빠른 체내에서의 metabolism을 보여주었다. Fig. 10에 $[^{11}\text{C}\text{-methyl}]$ thymidine의 metabolic process가 제시되어 있다.²³⁾

$[^{11}\text{C}\text{-methyl}]$ Thymidine과는 달리 $[^{11}\text{C}]$ thymidine은 좀 더 복잡한 metabolic process에 의한 단점을 보여주었다. Fig. 11에 제시되어 있는 것과 같이 $[^{11}\text{C}]$ thymidine으로부터는 $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ 가 metabolite로

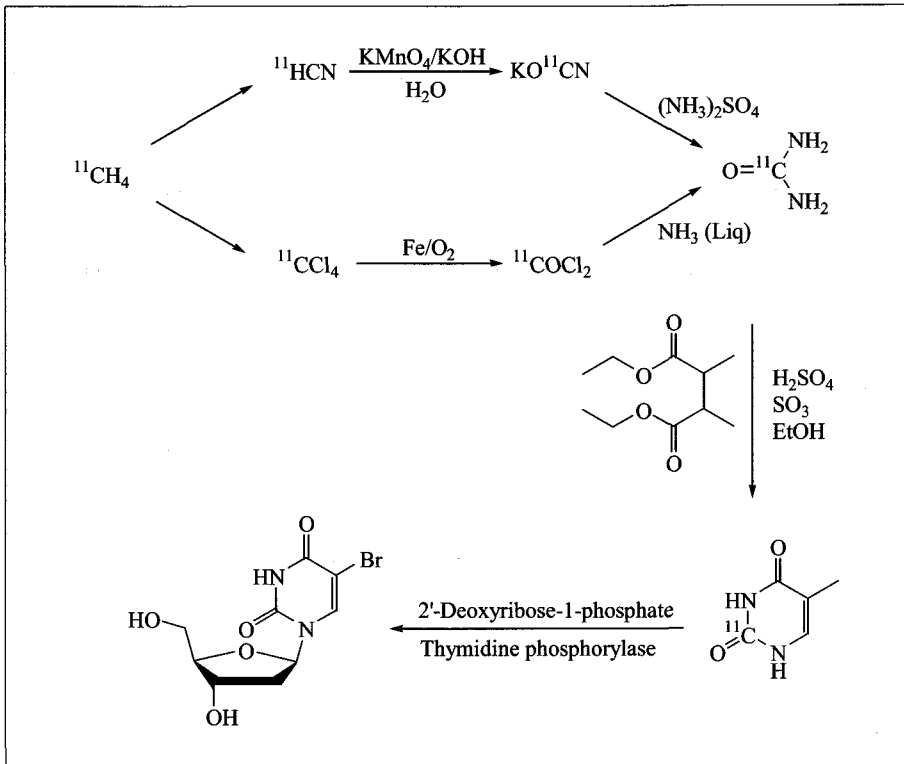


Fig. 9. $[^{11}\text{C}]$ Thymidine의 합성과정.

발생하며 이 물질은 세포 및 기타 배후 장기내로 재 흡수가 발생하므로 정확한 $[^{11}\text{C}]$ thymidine의 섭취를 측정하는 것이 매우 어려워지기 때문이다. $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ 의 농도는 임상실험에서 주사 후 2분 후부터 혈액 내에서 빠르게 증가하기 시작하여 주사 후 8분에서는 혈액 내 방사능의 65% 이상이 $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ 로 증명되었다. HPLC를 이용한 혈액 내 존재하는 방사성 물질을 분석한 결과 2.9분에 최초 $[^{11}\text{C}]$ thymidine의 50%가 분해된 것으로 밝혀짐에 따라 $[^{11}\text{C}]$ thymidine의 빠른 degradation 및 $[^{11}\text{C}]\text{CO}_2$ 에 의한 배후방사능 증가를 알 수 있었다(Fig. 10, 11).^{24,25)}

일반적인 thymidine 계열의 nucleoside는 sugar의 glycosidic carbon과 base의 nitrogen사이의 결합이 nucleoside phosphorylase에 의해 쉽게 끊어 단점이 있다. 그러나 $[^{11}\text{C}]\beta$ -pseudothymidine은 이러한 단점을 해소하기 위하여 Fig. 12에 있는 것과 같이 nucleoside의 base 부분에 탄소원자로 구성된 치환체를 사용하여 C-link pyrimidine nucleoside를 개발하였다. 합성은 $[^{11}\text{C}]\text{CH}_3\text{I}$ 를 사용하여 치환반응에

의해 11%의 방사화학적 수율로 합성하였다(Fig. 12).²⁶⁾

체내에서의 특성은 ^3H -thymidine과 ^3H - β -pseudothymidine 두 가지를 사용하여 평가되었다. 혈액 중의 thymidine phosphorylase를 사용한 irreversible degradation 실험에서 ^3H -thymidine과 달리 ^3H - β -pseudothymidine은 시간이 경과하여도 degradation이 거의 발생하지 않는 특징을 보여주었다. ^3H -Thymidine의 경우 blood plasma와 섞은 후 30분만 경과하여도 5% 이내로 ^3H -thymidine이 존재하는 반면, ^3H - β -pseudothymidine은 섞은 후 25시간이 경과하여도 ^3H - β -pseudothymidine의 형태로 90% 이상이 존재하여 β -pseudothymidine은 thymidine phosphorylase에 의해 영향을 받지 않는 것으로 확인되었다. 그러나 ^3H -thymidine, ^3H - β -pseudothymidine을 rat를 사용한 동물실험에서 ^3H -thymidine과는 달리 ^3H - β -pseudothymidine은 bone, spleen 등의 높은 proliferation rate를 가지고 있는 장기에 ^3H - β -pseudothymidine의 유의한 섭취가 발생하지 않았으며, spleen,

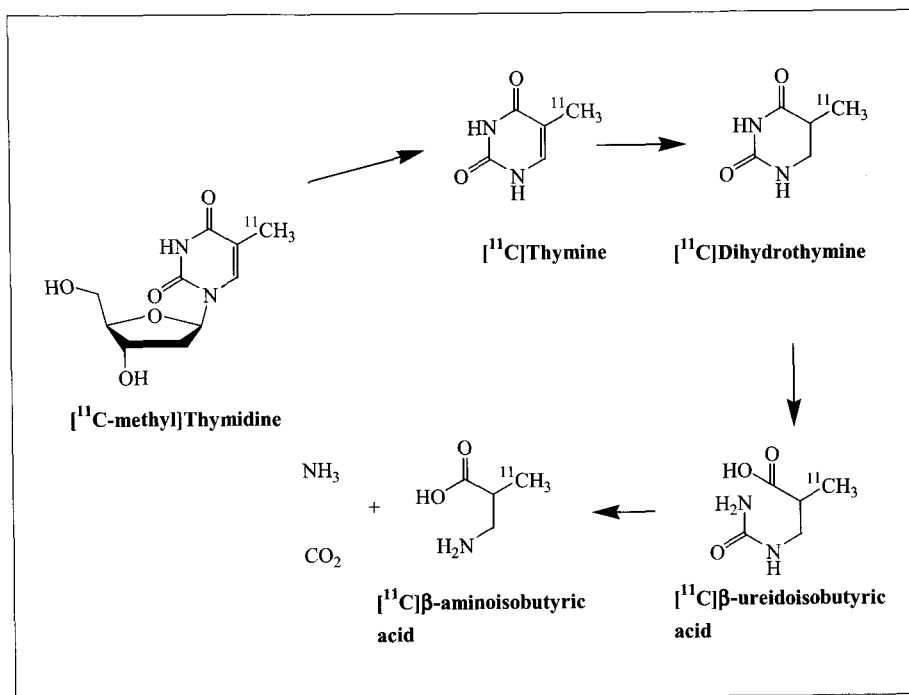


Fig. 10. $[^{11}\text{C}\text{-methyl}]\text{Thymidine}$ metabolic process.

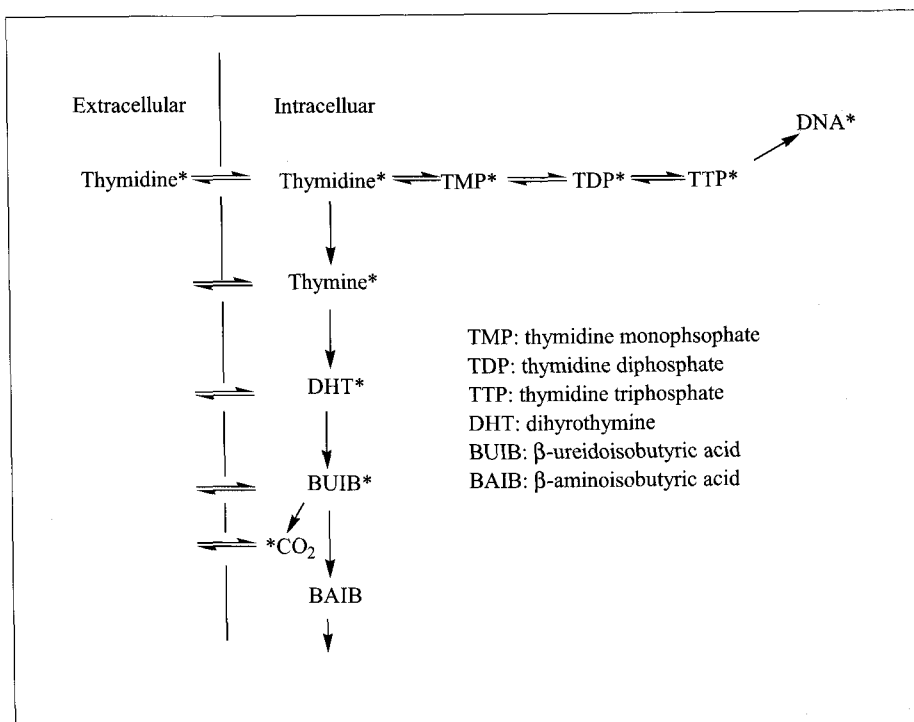


Fig. 11. $[^{11}\text{C}]\text{Thymidine}$ metabolic pathway.

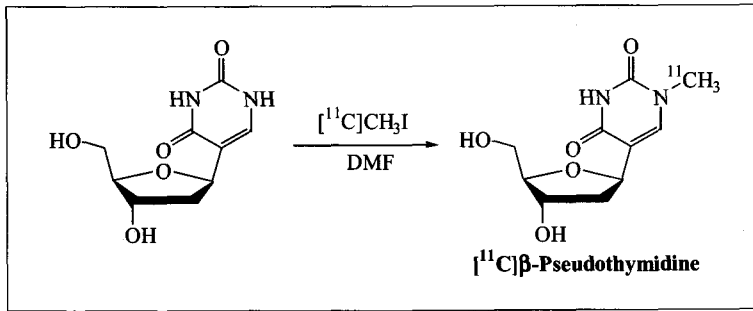


Fig. 12. $[^{11}\text{C}]\beta$ -Pseudothymidine의 합성.

duodenum, tumor를 적출하여 DNA 분리 실험을 실시하여 확인하여도 ^3H - β -pseudothymidine이 이들 장기가 배후로 기준이 되는 다른 장기 또는 세포에 섭취된 양에 비해 유의하게 섭취가 증가하였다는 결과를 얻을 수 없었다. 이러한 결과는 β -pseudothymidine의 nucleotide의 형태가 존재하지 않는다는 것을 의미하며 thymidine kinase에 의해 phosphorylation되지 않는다는 것을 의미하였다.²⁶⁾

$[^{76}\text{Br}]\text{Br}$ -Labeled deoxyuridine 유도체

$[^{76}\text{Br}]\text{Br}$ -표지 방사성의약품은 in vitro tumor proliferation 측정에서 bromodeoxyuridine이 사용되는 것에 기초하여 개발되었다. 현재까지 개발된 tumor proliferation 측정용 $[^{76}\text{Br}]\text{Br}$ -표지 deoxyuridine 유도체는 5- $[^{76}\text{Br}]\text{bromo-2'}$ -deoxyuridine ($[^{76}\text{Br}]\text{BrdU}$)과 5- $[^{76}\text{Br}]\text{bromo-2'}$ -fluoro-2'-deoxyuridine ($[^{76}\text{Br}]\text{BFU}$)의 두 가지이다. 이들 화합물들은 방사성의약품이 세포 증식 과정에 참여하기에는 다소 짧은 시간인 110분의 짧은 반감기를 가지는 $[^{18}\text{F}]\text{fluoride}$ 에 비해 16.2시간의 긴반감기를 가지는 $[^{76}\text{Br}]\text{bromide}$ 를 표지하여 사용하므로 영상획득 및 체내 대사 과정 추적에 있어서 장점을 가질 수 있다. 또한 iododeoxyuridine에 비해 BrdU의 경우 carbon-iodide 사이의 결합보다는 carbon-bromide사이의 결합의 높은 안전성에 기인된 빠른 DNA incorporation rate에 의거하여 $[^{76}\text{Br}]\text{BrdU}$ 의 개발 및 연구가 진행되었다. $[^{76}\text{Br}]\text{BFU}$ 는 2'-deoxyribose의 2'-위치의 fluoride의 도입이 metabolic resistance가 높다는 보고에 의해 합성되었다.²⁷⁾

$[^{76}\text{Br}]\text{BrdU}$ 와 $[^{76}\text{Br}]\text{BFU}$ 의 합성은 다음의 Fig. 13과 14에 있다. $[^{76}\text{Br}]\text{BrdU}$ 의 경우 두 가지 방법으로 합성이 되었는데, 첫 번째는 trimethyltin 이탈기를 사용한 전구체를 준비하여 합성하는 방법과 iododeoxyuridine을 사용하여 halogen exchange 반응을 통하여 합성한 방법이 사용되었다.^{28,29)} Trimethyltin 전구체를 사용하는 방법은 전구체 합성이 필요한 단점이 있지만 합성 후 생산된 높은 비방사능을 가진 $[^{76}\text{Br}]\text{BrdU}$ 를 얻을 수 있다는 장점을 가지고 있으며, 60%의 방사화학적 수율 및 2 GBq/ μmol 의 비방사능으로 친전자성 반응을 통하여 얻어졌다.²⁸⁾ 두 번째 방법의 경우 상업적으로 구입이 가능한 iododeoxyuridine을 사용하므로 전구체의 합성은 필요 없다는 장점은 있으나 halogen exchange 반응을 통하여 $[^{76}\text{Br}]\text{BrdU}$ 를 합성하므로 다소 낮은 비방사능을 가지는 단점을 가지고 있다. 이 방법을 사용하여 $[^{76}\text{Br}]\text{BrdU}$ 의 합성은 30~50%의 방사화학적 수율과 0.5~2 GBq/ μmol 의 비방사능으로 얻어졌다.²⁷⁾ $[^{76}\text{Br}]\text{BFU}$ 역시 trimethyltin 전구체로부터 60%의 방사화학적 수율 및 2 GBq/ μmol 의 비방사능으로 친전자성 반응을 통하여 얻어졌다. $[^{76}\text{Br}]\text{BFU}$ 의 합성 과정이 Fig. 14에 있다(Fig. 13, 14).²⁹⁾

Human carcinoid tumor cell line (BON-I)과 두 개의 bladder cancer cell line (RT4, J82)와 ^3H -thymidine을 이용한 DNA incorporation 실험에서 $[^{76}\text{Br}]\text{BrdU}$ 는 ^3H -thymidine 섭취와 매우 유사한 결과를 얻었으며, correlation coefficient는 0.91 이었다. $[^{18}\text{F}]\text{FLT}$ 가 총 방사능량의 2%만이 DNA incorporation을 보이는 반면 $[^{76}\text{Br}]\text{BrdU}$ 는 DNA incorporation된 세포에서 2시간째 총방사능량의 60%, 14시간째에는

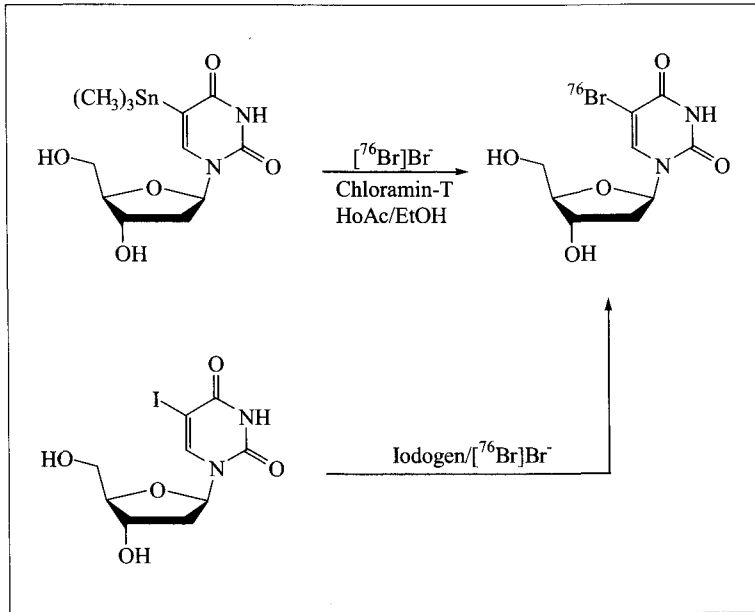


Fig. 13. $[^{76}\text{Br}]\text{BrdU}$ 의 합성 과정.

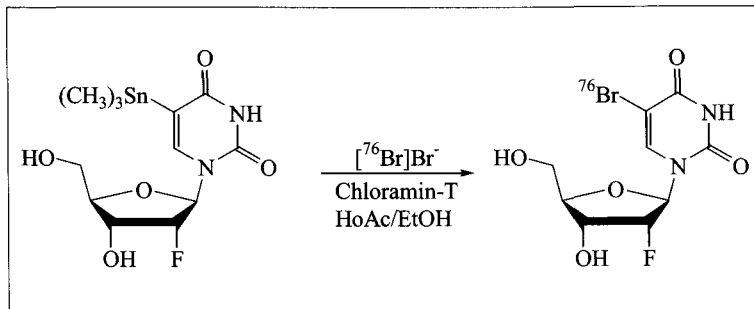


Fig. 14. $[^{76}\text{Br}]\text{BFU}$ 의 합성 과정.

80%의 방사능이 검출되었으며 이 결과는 cell line의 종류에는 큰 영향을 보이지 않았다.²⁸⁾ Rat를 이용한 체내 실험에 있어서도 $[^{76}\text{Br}]\text{BrdU}$ 는 높은 증식 속도를 가지는 장기인 spleen과 intestine에 높은 방사능의 섭취를 보였으며, 이러한 결과는 동물에 주사 후 2시간에서부터 32시간까지 지속되었다. 그러나 $[^{76}\text{Br}]\text{BrdU}$ 는 체내 주사 후 2분 시점에서부터 pyrimidine ring의 5번 위치의 $[^{76}\text{Br}]\text{bromide}$ 의 이탈로 인하여 plasma에서 유리 $[^{76}\text{Br}]\text{bromide}$ 의 방사능이 증가하는 것이 가장 큰 단점으로 보고되었다. 또한 주사 후 20분에 blood plasma 방사능의 15%가 $[^{76}\text{Br}]\text{bromouracile}$ 로 밝혀짐에 따라 bromouracil과

sugar ring의 결합이 끊어지는 것으로 보고되었다.^{27,28,30)} 이와 같은 단점을 보완하기 위하여 torasemide와 NaCl을 diuretic agent로 사용하여 유리된 $[^{76}\text{Br}]\text{bromide}$ 의 체외로의 강제 배설을 유도하는 실험도 행하여 졌으나 $[^{76}\text{Br}]\text{bromide}$ 의 유리는 $[^{76}\text{Br}]\text{BrdU}$ 의 가장 큰 단점으로 보고되었다.³¹⁾

$[^{76}\text{Br}]\text{BrdU}$ 와는 달리 $[^{76}\text{Br}]\text{BFU}$ 는 sugar ring의 2'-위치의 fluoride 치환에 의한 metabolic resistance로 인하여 $[^{76}\text{Br}]\text{BrdU}$ 보다는 매우 높은 안전성을 가졌으며, 주사 후 2시간째 얻어진 urine의 HPLC 분석에서도 $[^{76}\text{Br}]\text{BFU}$ 가 95% 이상으로 존재함을 얻음으로서 매우 높은 체내 안전성을 얻었다. 또한

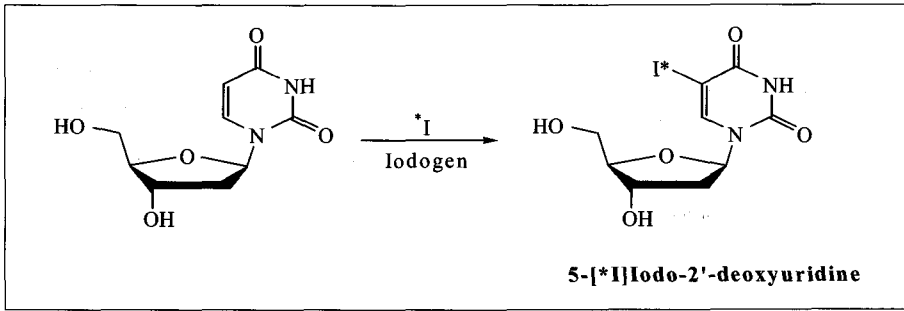


Fig. 15. 5-[*I]iodo-2'-deoxyurine의 합성.

spleen과 intestine을 이용한 DNA incorporation 실험에서 주사 후 1시간에 75%, 4시간에 97% 결합비율을 보임으로서 2%의 [¹⁸F]FLT에 비해 매우 높은 DNA incorporation 결합을 보여주었다. 그러나 [⁷⁶Br]BFU 역시 [⁷⁶Br]BrdU와 같이 체내에서 매우 빠른 배설을 보였다. 이러한 빠른 배설을 지연시키기 위하여 Lu 등은 organic cation secretory system inhibitor인 cimetidine을 사용하여 nucleoside 계열의 화합물인 [⁷⁶Br]BFU의 체내 배설을 지연시키는 연구를 실시하였으며, 체내 배설을 지연시킴에 의한 충분한 DNA incorporation 시간을 가짐으로서 이 연구에서 control group에 비해 20 mg/kg의 cimetidine을 사용한 group은 7배 이상의 intestine에서의 방사능 섭취를 보여주었다.²⁹⁾

5-[*I]iodo-2'-deoxyuridine

Tumor proliferation 측정을 위한 방사성동위원소로서 iodine이 표지된 방사성의약품은 5-[*I]iodo-2'-deoxyuridine이 개발되었다. [⁷⁶Br]bromide 표지 uridine 유도체와 같이 방사성동위원소로서 iodine이 표지된 deoxyuridine 유도체 역시 배경은 동일하다. 다른 특징이 있다면 5-[*I]iodo-2'-deoxyuridine은 알려진 방사성동위원소 표지 tumor proliferation 측정용 방사성의약품 중에서 가장 오래전부터 연구되어 온 것이며, [¹²³I]iodide를 표지하여 SPECT에서도 사용이 가능하다는 것이다.^{32,36)}

5-[*I]iodo-2'-deoxyuridine은 radioactive iodine의 종류와 무관하게 Chloramin-T 또는 iodogen을 사용하여 uridine으로부터 합성되었으며, 45~65%의 방사

화학적 수율로 얻어졌으며 Fig. 15에 합성과정이다.^{32,34)}

[⁷⁶Br]Bromodeoxyuridine 유도체와 같이 5-[*I]iodo-2'-deoxyuridine 역시 체내에서의 과정은 유사한 결과를 얻었다. 임상연구에서 5-[*I]iodo-2'-deoxyuridine은 주사 후 10분에 주사량의 85%이상의 유리 [*I]iodide로 존재하며, metabolite로 생성되는 것이 유리 [*I]iodide와 nucleoside phosphorylase에 의한 [*I]iodouracile의 두 가지가 존재하는 것으로 밝혀졌다(Fig. 15).³³⁾

기존의 PET용 방사성의약품과 달리 5-[*I]iodo-2'-deoxyuridine의 다른 점은 ¹²⁵I 또는 ¹³¹I을 표지하여 종양 치료용으로 연구가 시도되었다는 것이다. 그러나 이러한 시도는 5-[*I]iodo-2'-deoxyuridine의 빠른 체내에서의 degradation 때문에 발생하는 free [*I]iodide 때문에 주목할만한 연구결과를 얻지는 못하였다.³⁵⁾

고 찰

세포증식 영상용 nucleoside 계열의 방사성의약품들은 두 가지의 특징을 가지고 있다.

첫 번째는 base ring에 방사성동위원소를 표지할 경우 전구체 합성의 용이, 방사성동위원소 표지의 용이, 높은 DNA incorporation ratio 등의 장점을 가질 수 있으나 nucleoside phosphorylase에 의해 sugar ring과 base ring사이의 glycosidic bond의 끊어짐에 의한 방사성의약품의 체내에서의 불안정성 및 방사성동위원소가 표지된 체내 대사물질 발생 가능성이 높으며, 또한 이러한 대사 부산물로 인한 배후 방사

능의 증가 및 방사성의약품의 kinetic modeling의 어려움의 단점이 있다.

두 번째는 이와 달리 sugar ring에 방사성동위원소를 표지할 경우 체내에서 방사성동위원소 표지 대사물질의 생성이 적은 장점이 있지만 방사성의약품 준비의 어려움, 낮은 DNA incorporation ratio 등의 단점이 있다. 최근의 보고는 sugar ring의 2' 위치에 fluorine을 결합시킬 경우 해당 nucleoside 계열의 방사성의약품의 체내 안정성이 증가한다는 보고가 있으나,⁴⁾ 이러한 결과로부터 상기의 두 가지를 모두 극복한 방사성의약품은 아직은 없는 상태이다.

표지되는 방사성동위원소의 선택도 방사성의약품의 체내 특성에 많은 영향을 가지고 있다. 단반감기 PET용 방사성동위원소를 이용할 경우 방사성의약품이 체내에서 DNA 결합하기에는 너무도 짧은 시간 이내에 방사성동위원소가 감쇄되기 때문에 cell proliferation의 정확한 측정이 어렵다는 것이다. 그러나 장반감기의 방사성동위원소의 사용은 긴반감기로 인한 방사성의약품의 충분한 체내 평가의 장점은 가지고 있으나 환자에 대한 방사성 피폭의 증가의 단점이 있다.

현재까지 개발된 세포증식용 방사성의약품 중에서 상기의 단점을 모두 극복한 방사성의약품은 아직 없으며, 현재에서 새로운 방사성의약품의 개발은 지속적으로 이루어지고 있다. 이러한 사실은 세포 증식 영상용 방사성의약품으로 개발하려고 하는 nucleoside 계열의 화합물의 화학적 구조에 따른 체내 영상에 대한 체계적인 structure-activity relationship (SAR)에 관한 자료가 필요하며 이와 더불어서 방사성동위원소의 선정 및 표지에 있어서도 nucleoside 계열의 화합물의 SAR과 관련된 자료가 필요하다는 것을 의미한다.

참 고 문 헌

- Hahn WC, Weinberg RA. Modeling the molecular circuitry of cancer. *Nat Rev Cancer* 2002;5:331-41.
- Livingston RE, Hart JS. The clinical application of cell kinetics in cancer therapy. *Ann Rev Toxicol* 1977;17:529-43.
- Krohn KA, Mankoff DA, Eary JF. Imaging cellular proliferation a measure of response to therapy. *J Clin Pharmacol* 2001;41:96S-103S.
- Gambhir SS, Herschman HR, Cherry SR, Barrio JR, Satyamurthy N, Toyokuni T, Phelps ME, Larson SM, Balaton J, Finn R, Sadelain M, Tjuvajev J, Blasberg R. Imaging transgene expression with radionuclide imaging technologies. *Neoplasia* 2000; 2:118-38.
- Cleaver JE. Thymidine metabolism and cell kinetics. *Frontiers Biol* 1967;17:3058-63.
- Machulla HJ, Blocher A, Kuntzsch M, Piert M, Wei R, Grierson JR. Simplified labeling approach for synthesizing 3'-deoxy-3'-[¹⁸F]fluorothymidine ([¹⁸F]FLT). *J Radioanal Nucl Chem* 2000;243:843-6.
- Martin SJ, Eisenbarth JA, Wagner-Utermann U, Mier W, Henze M, Pritzkow H, Harberkorn U, Eisenhut M. A new precursor for the radiosynthesis of [¹⁸F] FLT. *Nucl Med Biol* 2002;29:263-73.
- Grierson JR, Shields AF. Radiosynthesis of 3'-deoxy-3'-[¹⁸F]fluorothymidine: [¹⁸F]FLT for imaging of cellular proliferation in vivo. *Nucl Med Biol* 2000;27:143-56.
- Yun MK, Oh SJ, Ha HJ, Ryu JS, Moon DH. High radiochemical yield synthesis of 3'-deoxy-3'-[¹⁸F]fluorothymidine with precursor 5'-O-dimethoxytrityl-2'-deoxy-3'-O-nosyl-b-D-threo-pentofuranosyl thymidine and its 3-N-BOC-protected analog. *J Nucl Med* 2002;43:
- Shield AF, Grierson JR, Muzik O, Stayanoff JC, Lawhorn-Crews JM, Obradovich JE, Mangner TJ. Kinetics of 3'-deoxy-3'-[¹⁸F]fluorothymidine uptake and retention in dogs. *Molecular Imaging and Biology* 2002;4:83-9.
- Shield AF, Grierson JR, Dohmen BM, Machulla HJ, Stayanoff JC, Lawhorn-Crews JM, Obradovich JE, Muzik O, Mangner TJ. Imaging

- proliferation in vivo with [F-18] FLT and positron emission tomography. *Nat Med* 1998;4: 1334-6.
- 12) Carter EA, Mckuster K, Syed S, Tompkins RG, Fischman AJ. Comparison of ¹⁸F-FLT with ¹⁸F-FDG for differentiation between tumor and focal sites of infection in rats. *J Nucl Med* 2002;43:266P.
 - 13) Seitz U, Wagner M, Vogt AT, Glatting G, Neumaier B, Greten FR, Schmid RM, Reske SN. In vivo evaluation of 5-[¹⁸F]fluoro- 2'-deoxyuridine as tracer for positron emission tomography in a murine pancreatic cancer model. *Cancer Res* 2001;61:3853-57.
 - 14) Ishiwata K, Sato K, Kameyama M, Yoshimoto T, Ido T. Metabolic fates of 2'-deoxy-5-[¹⁸F] fluorouridine in tumor-bearing mice and human plasm. *Nucl Med Biol* 1991;18:539-45.
 - 15) Ishiwata K, Tsurumi Y, Kameyama M, Sato K, Iwata R, Takahashi T, Ido T, Yoshimoto T. Brain tumor accumulation and plasma pharmacokinetic parameters of 2'-deoxy-5-¹⁸F-fluorouridine. *Ann Nucl Med* 1993;7:199-205.
 - 16) Ishiwata K, Ido T, Kawashima K, Murakami M, Takahashi T. Studies on ¹⁸F-labeled pyrimidines. II. Metabolic investigation of ¹⁸F-5-fluorouracil, ¹⁸F-5-fluoro- 2'-deoxyuridine and ¹⁸F-5-fluorouridine in rats. *Eur J Nucl Med* 1984;9:185-9.
 - 17) Abe Y, Fukuda H, Ishiwata K, Yoshioka S, Yamada K, Endo S, Kubota K, Sato T, Matsuzawa T, Takahashi T, Ido T. Studies on ¹⁸F-labeled pyrimidines. Tumor uptakes of ¹⁸F-5-fluorouracil, ¹⁸F-5-fluorouridine, and ¹⁸F-5-fluorodeoxyuridine in animals. *Eur J Nucl Med* 1983;8:258-61.
 - 18) Crawford EJ, Fredkin M, Wolf AP, Flower JS, Gallagher BM, Lambrecht RM, MacGregor RR, Shiue CY, Wondinsky I, Goldin A. ¹⁸F-5-Fluorouridine, a new probe for measuring the proliferation of tissue in vivo. *Advances in Enzyme Regulation* 1982;20:3-22.
 - 19) Shield AF, Grierson JR, Kozawa SM, Zheng M. Development of labeled thymidine analogs for imaging tumor proliferation. *Nucl Med Biol* 1996;23:17-22.
 - 20) Alauddin MM, Ravert HT, Musachio JL, Mathews WB, Dannals RF, Conti PS. Selective alkylation of pyrimidyl dianions III: no-carrier-added synthesis of [¹¹C- methyl]thymidine. *Nucl Med Biol* 1995;22: 791-94.
 - 21) Goethals P, Lameire N, Eijkeren M, Kesteloot D, Thierens H, Dams R. [methyl-carbon-11] Thymidine for in vivo measurement of cell proliferation. *J Nucl Med* 1996;37:1048- 52.
 - 22) Steel CJ, Brady F, Luthra SK, Brown G, Khan I, Poole KG, Sergis A, Jones T, Price PM. An automated radiosynthesis of 2-[¹¹C]thymidine using anhydrous [¹¹C]urea derived from [¹¹C]phosgene. *Appl Radiat Isot* 1999;51:377-88.
 - 23) Goethals P, Lameire L, Eijkeren M, Kesteloot D, Thierens H, Dams R. [methyl-carbon-11]Thymidine for in vivo measurement of cell proliferation. *J Nucl Med* 1996;37:1048- 52.
 - 24) Shield AF, Mankoff D, Graham MM, Zheng M, Kozawa SM, Link JM, Krohn KA, Analysis of 2-carbon-11-thymidine blood metabolites in PET imaging. *J Nucl Med* 1996;37:29096.
 - 25) Mankoff DA, Shield AF, Graham MM; Link JM, Eary JF, Krohn KA. Kinetic analysis of 2-[carbon-11]thymidine PET imaging studies: compartmental model and mathematical analysis. *J Nucl Med* 1998;39:1043-55.
 - 26) Grierson JR, Shield AF, Zheng M, Kozawa SM, Courter JH. Radiosynthesis of labeled b-pseudothymidine ([C-11]- and [H-3]methyl) and its biodistribution and metabolism in normal and tumored mice. *Nucl Med Biol* 1995;22:671-8.
 - 27) Ryser JE, Blauenstein P, Remy N, Weinreich R, Hasler PH, Novak-Hofer I, Schubiger PA. [⁷⁶Br]Bromodeoxyuridine, a potential tracer for the measurement of cell proliferation by positron

- emission tomography, in vitro and in vivo studies in mice. *Nucl Med Biol* 1999;26:673-9.
- 28) Bergstrom M, Lu L, Fasth K, Wu F, Bergstrom-Pettermann E, Tolmachev V, Hedberg E, Cheng A, Langstrom B. In vitro and animal validation of bromine-76-bromodeoxyuridine as a proliferation marker. *J Nucl Med* 1998;39:1273-9.
- 29) Lu L, Bergstrom M, Fasth K, Wu F, Langstrom B. Synthesis of [⁷⁶Br]bromofluorodeoxyuridine and its validation with regard to uptake, DNA incorporation, and excretion modulation in rats. *J Nucl Med* 2000;41:1746-52.
- 30) Gardelle O, Roelcke U, Vontobel P, Crompton NE, Guenther I, Blauenstein P, Schubiger AP, Blattmann H, Ryser JE, Leenders KL, Kaser-Hotz, B. [⁷⁶Br]Bromodeoxyuridine PET in tumor-bearing animals. *Nucl Med Biol* 2001;28: 51-7.
- 31) Lu L, Bergstrom M, Fasth K, Wu F, Eriksson B, Langstrom B. Elimination of nonspecific radioactivity from [⁷⁶Br]bromide in PET study with [⁷⁶Br]bromodeoxyuridine. *Nucl Med Biol* 1999;26:795-802.
- 32) Guenther I, Wyer L, Knust EJ, Finn RD, Koziorowski J, Weinreich R, Radiosynthesis and quality control assurance of 5-[¹²⁴I] iodo-2'-deoxyuridine for functional PET imaging of cell proliferation. *Nucl Med Biol* 1998;25:359-65.
- 33) Blasberg RG, Ulrich U, Weinreich R, Beattie B, Ammon K, Yonekawa Y, Landolt H, Guenther I, Crompton NEA, Vontobel P, Missimer J, Maguire RP, Koziorowski J, Knust EJ, Finn RD, Leenders KL. Imaging brain tumor proliferative activity with [¹²⁴I]iododeoxyuridine. *Cancer Res* 2000;60: 624-35.
- 34) Carnochan P, Brooks R. Radiolabelled 5'-iodo-2'-deoxyuridine: A promising alternative to [¹⁸F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose for PET studies of early response to anticancer treatment. *Nucl Med Biol* 1999; 26:667-72.
- 35) Sgouros G, O'Donoghue JA, Larson SM, Macapinlac H, Larson JJ, Kemeny N. Mathematical model of 5-[¹²⁵I]iodo-2'-deoxyuridine treatment: continuous infusion regimens for hepatic metastases. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998;41: 1177-83
- 36) Kriss JP, Revesz L. Quantitative studies of incorporation of exogenous thymidine and 5-bromodeoxyuridine into deoxyribonucleic acid of mammalian cells in vitro. *Cancer Res* 1961;21: 1141-7.
-