

中华医学会核医学分会第十一届委员会
技术与继续教育学组
系列专家讲座



中华医学会核医学分会
技术与继续教育学组

转移性前列腺癌的放射性核素治疗
Radionuclide Therapy of Metastatic Prostate Cancer

肖茜 天津医科大学总医院

2020年



- 硕士、主治医师
- 中华医学会核医学分会技术与继续教育学组成员；中国核学会核医学分会核医学教学建设工作委员会成员；中华医学会核医学分会教育工作委员会成员



转移性前列腺癌的治疗现状

- 前列腺癌(PCa)已成为目前威胁男性健康的主要恶性肿瘤之一，就诊时往往已发生远处转移
- 早期PCa细胞多为雄激素依赖性，经过一段时间(约14~30月)内分泌治疗后多转为非激素依赖性前列腺癌(androgen independent prostate cancer, AIPC)，最终转化为激素难治性前列腺癌(hormone refractory prostate cancer, HRPC)
- HRPC患者中位生存时间短，且目前对于AIPC、HRPC及其转移灶尚无有效的治疗手段，是导致PCa预后差、死亡率高的主要原因



转移性前列腺癌的治疗现状

- 目前转移性前列腺癌的主要治疗方法是激素治疗
- 除紫杉烷外，对常规化疗不敏感
- 对放射敏感，外照射对局限性前列腺癌有效，为转移性前列腺癌使用全身放射性药物提供了良好的理论基础
- 发射 β 射线的亲骨性放射性核素治疗历史悠久，作为止痛药是有效的，但不能提高生存率
- 目前放射性标记的前列腺特异性膜抗原高亲和力配体正在临床评估中

放射性核素治疗转移性前列腺癌的 临床需要和理论基础



中华医学会核医学分会
技术与继续教育学组

- 目前转移性前列腺癌的主要治疗方法基于对雄激素的控制
- 标准雄激素抑制治疗（ADT）和新的雄激素轴药物（NAAD）是常见的耐受性良好的治疗方法
- 前列腺肿瘤对化疗有内在的抵抗力，紫杉醇方案是唯一证实有效的化疗方案。多西紫杉醇作为ADT的联合治疗应用于年轻患者时，对生存率的影响大
- 其他治疗机制，如免疫治疗或酪氨酸激酶抑制剂，首次临床试验失败
- 转移性去势抵抗前列腺癌（mCRPC）的治疗仍然具有挑战性
- 全身放射性药物治疗很有前景

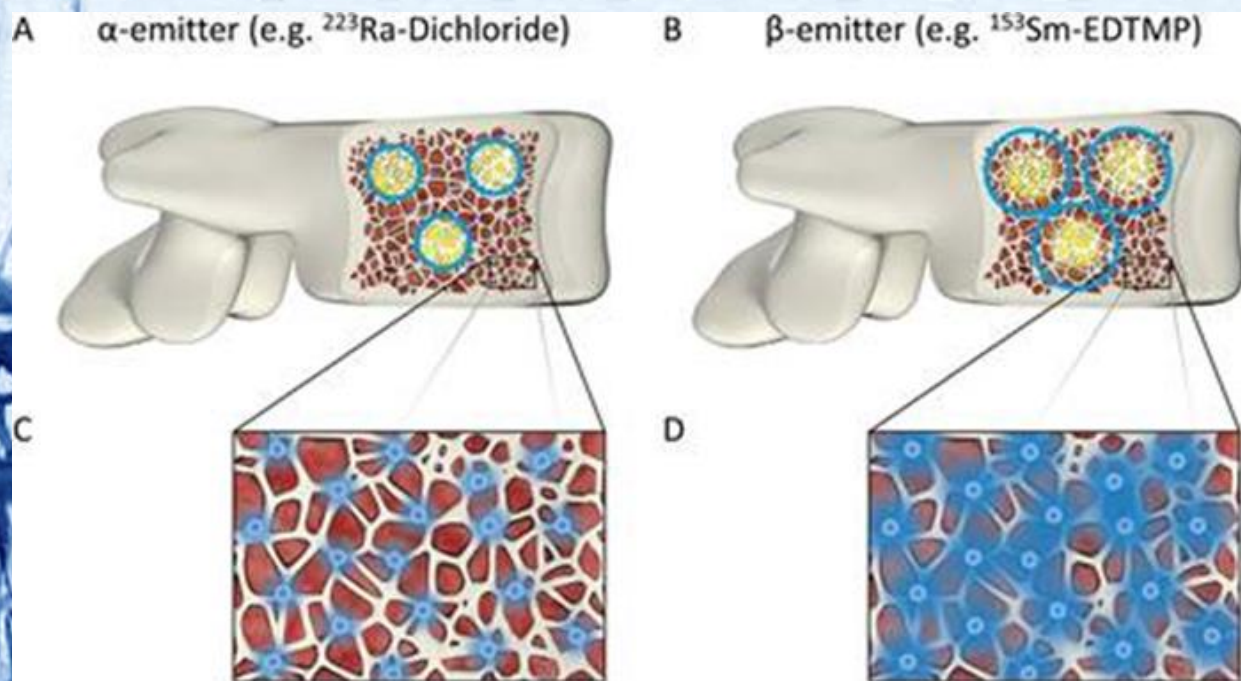
骨靶向放射性核素治疗

Bone-Targeted Radionuclide Therapy



中华医学会核医学分会
技术与继续教育学组

- ^{89}Sr -钙类似物，与安慰剂对比存活率无显著差异
- 半衰期较短的 β 放射性药物（磷酸盐靶向骨代谢），可以缩短血液毒性持续时间
- ^{89}Sr 、 $^{186/188}\text{Re}$ -HEDP和 ^{153}Sm -EDTMP红骨髓吸收剂量、血小板减少以及症状改善的反应率、程度和持续时间方面高度相似，但均不能改善总生存率（单药治疗或联合化疗均不优于单纯化疗）
- ^{223}Ra ，也是钙类似物，但与 ^{89}Sr 相比，是一个短距离 α 放射性药物，对周围红骨髓的穿透范围较短，血液毒性显著降低，可提高生存率



α (A) 和 β (B) 放射性药物的吸收剂量分布： α 放射性药物将其能量高度集中到靶向转移组织（黄色），很少影响周围组织（蓝色圆圈；0.1mm）。 β 放射性药物在其最大射线穿透范围（蓝色圆圈；0.5-5mm）内释放能量。使用 α 放射性药物 ^{223}Ra ，健康骨小梁的非特异性摄取很少（C），但 β 放射性药物可将相关的非靶向剂量传递给未受影响的红骨髓（D）。

PSMA（前列腺癌特异性膜抗原）



中华医学会核医学分会

技术与继续教育学组

- 大小约为100-120kD的跨膜糖蛋白，可从已酰天冬氨酸谷氨酸(NAAG)、多聚谷氨酸叶酸盐水解下谷氨酸。
- 作为膜受体，可通过受体介导的内化入胞的机制参与营养物质转运及信号转导，其在HRPC及其转移灶的肿瘤细胞表面呈高度表达，且随PCa恶性进展而升高，而在其它良性肿瘤细胞表面、膀胱、前列腺、肺、肾、肝等正常组织及炎性病变呈低水平表达水平极低或不表达
- HRPC的PCa细胞表面PSMA的表达水平明显高于正常前列腺组织，高达几百倍到上千倍
- PSMA成为HRPC及其转移灶靶向治疗的主要靶蛋白。
- 目前，以PSMA为靶点的治疗领域主要集中于免疫治疗、基因治疗和内放射靶向治疗等。

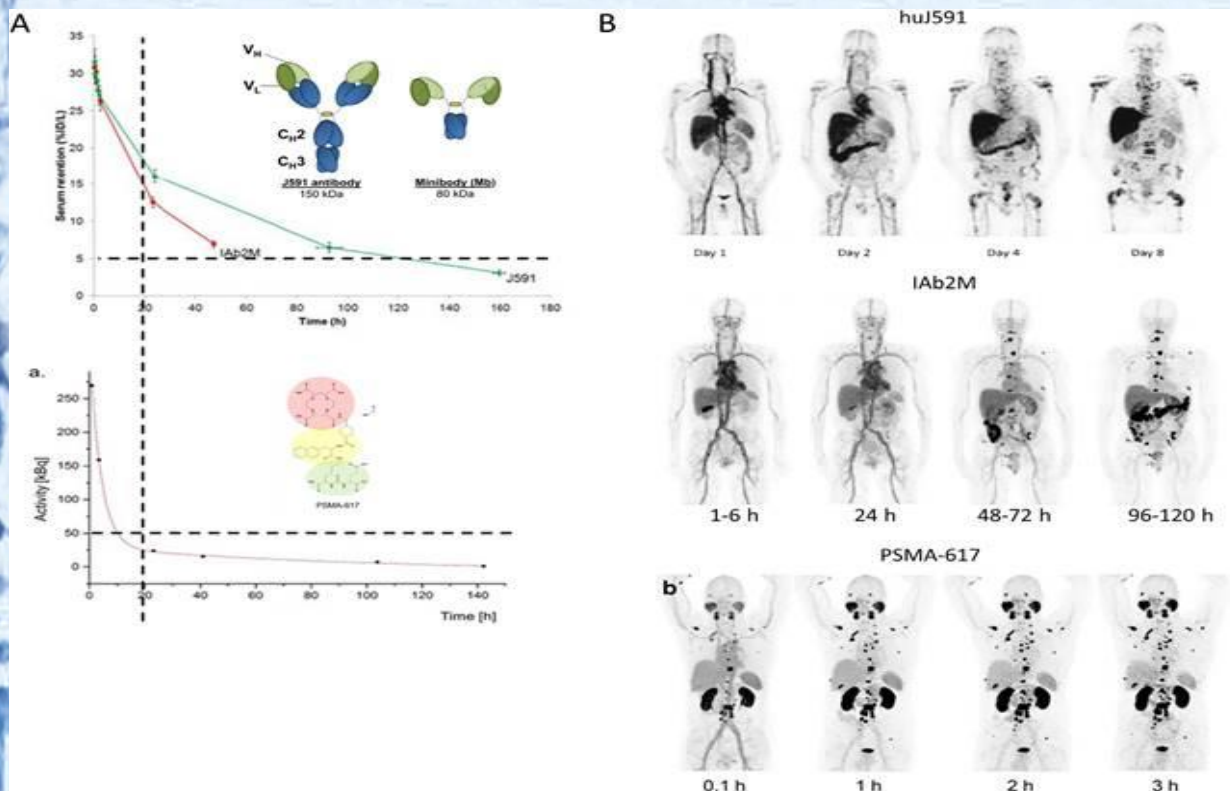


PSMA配体研究的最新进展

- 大多数前列腺癌（约85%）显示PSMA的过度表达。较大的细胞外结构很容易与配体结合。除了J591等抗体外，PSMA还可以与谷氨酸羧肽酶活性抑制剂靶向结合。
- 单靠对PSMA的亲合力并不能很好地预测一种特定的高亲和力配体的临床性能。在PSMA-PET/CT中的临床试验中发现PSMA-11（亲和性IC₅₀ 12.1nm）比PSMA-617（亲和性IC₅₀ 2.3nm）更快被肿瘤摄取；抗体J591在PSMA-PET/CT中的亲和性甚至小于2nm，但在体内的累积动力学缓慢。



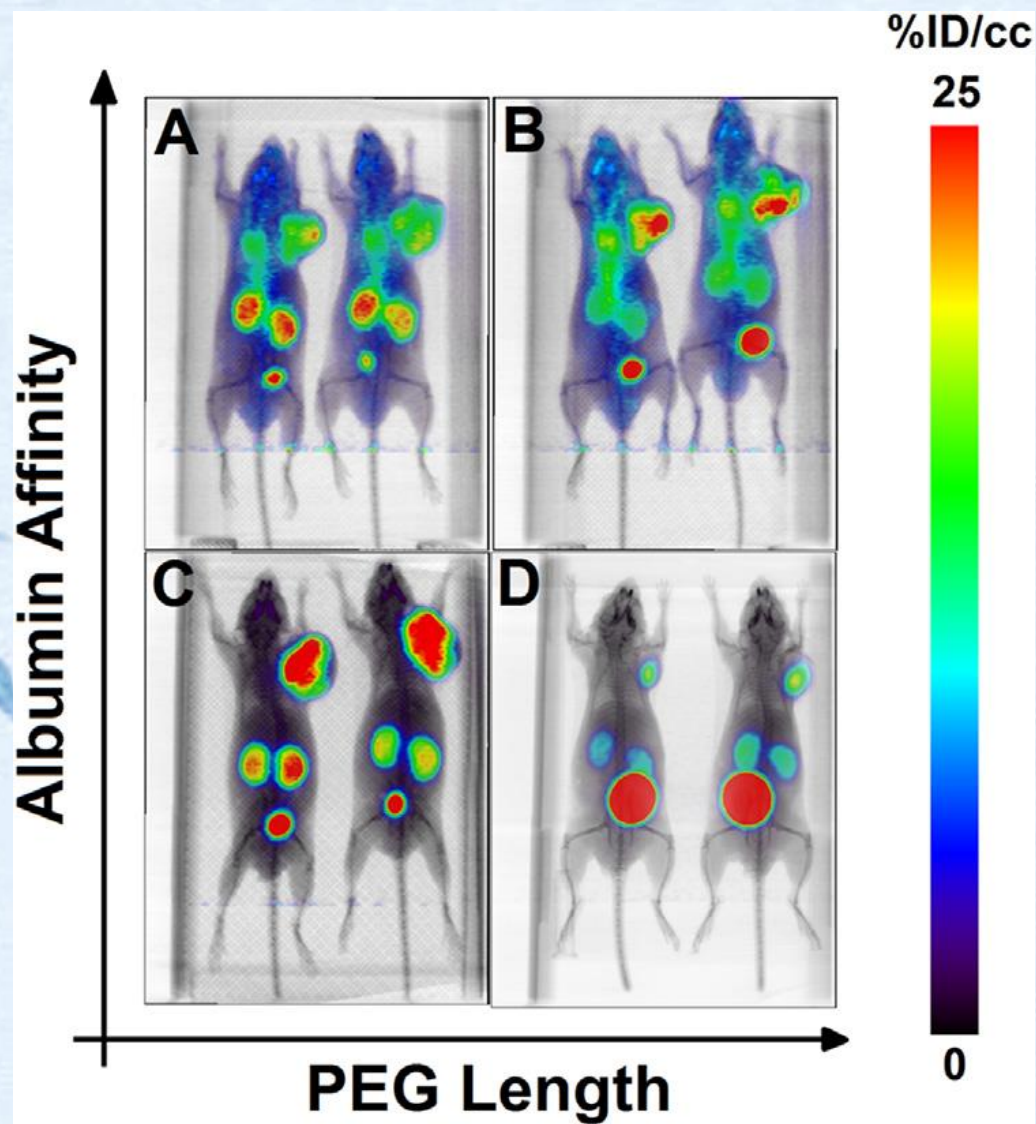
- J591抗体唾液腺摄取降低
- IAB2M微体，重量约为J591的一半（80 kDa比150 kDa），血浆清除快，可减少红骨髓吸收剂量
- IAB2M也可能是一种解决PSMA靶向 α 治疗所致唾液腺损伤的方法
- 有报道称，除了对 ^{225}Ac 标记抗体的特异性摄取外，肾摄取游离 ^{213}Bi 可贡献肾吸收剂量的60%



分子大小与药代动力学的关系：J591（150 kDa）的血清半衰期约为2天、微体IAb2M9（80 kDa）约为1天、PSMA-617（1kDa）<1小时（A）。肿瘤组织内蓄积时间分别约为4天、2天、1小时（B）。小分子而非抗体衍生配体在唾液腺中呈现特异性但与PSMA无关的靶外聚集。



优化PSMA配体的另一个最新策略是在连接区引入白蛋白结合基序，其基本原理是60kda以下的蛋白质在肾小球中过滤，然后进行肾小管再吸收。与白蛋白的适度结合（约67kDa）可减少肾脏吸收剂量。由于循环时间延长，靶本比降低，与白蛋白亲和力和力成反比。以红骨髓毒性为急性剂量限制因子，可降低治疗范围，即肿瘤与剂量限制器官之比。



PSMA和白蛋白的双特异性配体可增加肿瘤摄取。与白蛋白结合（C）可获得最佳摄取结果，灌注依赖性活性的增加可降低肿瘤与血液的摄取比值（A，B）。



用于PSMA-RLT（放射配体治疗）的放射性核素 Radionuclides for PSMA-RLT

- 适合的放射性核素取决于其分子的药代动力学。
- 按照数学理论推断，4个有效半衰期后只余原辐射剂量的1/16（6.25%）。由于超过90%的吸收剂量是从核素转移到相应靶组织的，因此只有这4个半衰期与治疗效果和辐射损伤有关。



用于PSMA-RLT（放射配体治疗）的放射性核素 Radionuclides for PSMA-RLT

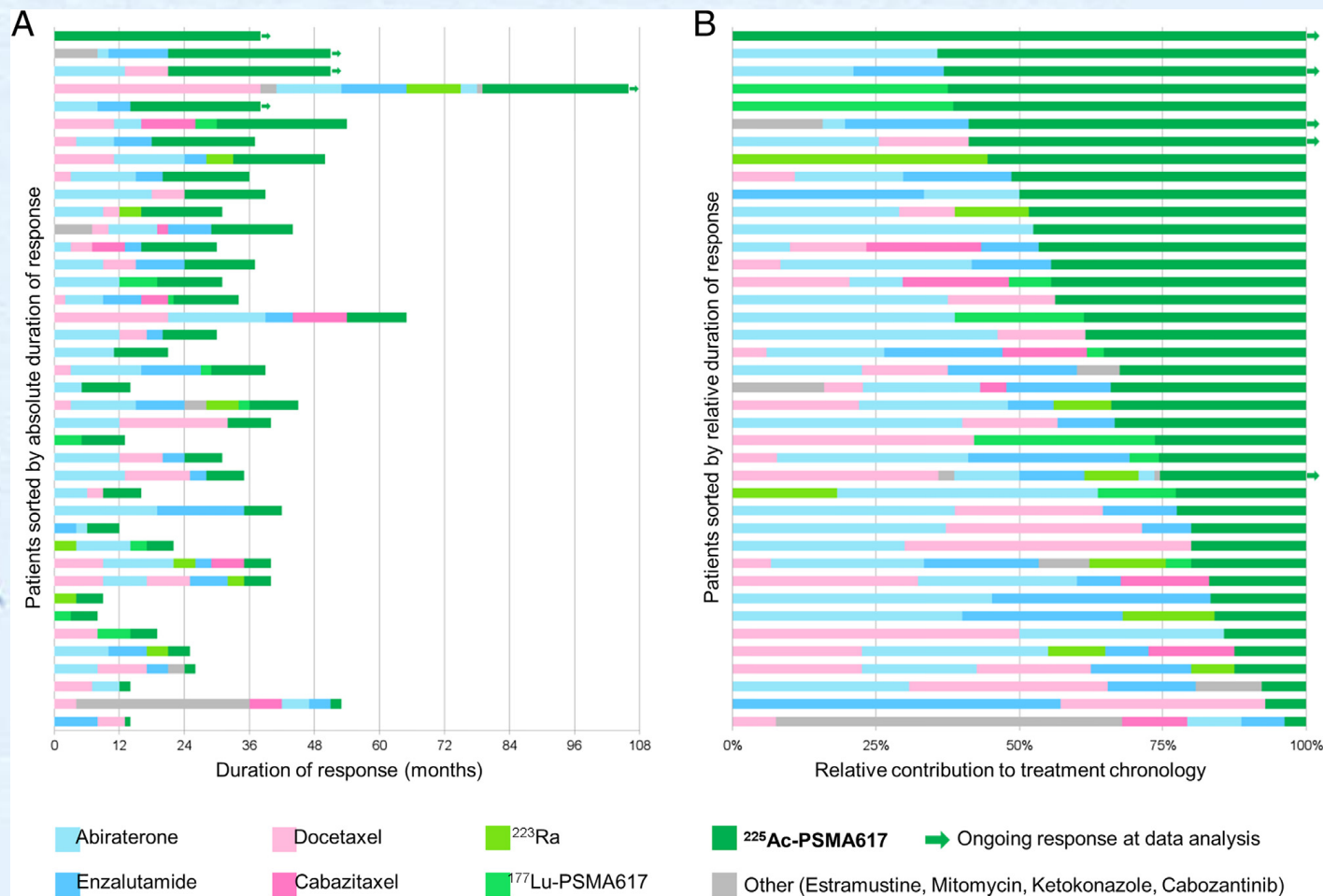
- 一般来说，适用于肿瘤治疗的放射性药物的生物半衰期（PSMA-617约为60-160小时）应与物理半衰期接近（介于1/4和4倍之间）。
- 放射性药物分子即便在肿瘤组织中较长时间滞留，也不再转化为较高的肿瘤吸收剂量，因为此时超过93%的放射活性已经物理衰减。
- 药物的肿瘤靶向性和血液清除应比其放射标记物的物理半衰期快4倍。



- 有几种核素被认为是与PSMA相结合的合适的小分子或微型体物质。其他核素例如 ^{169}Er ($t_{1/2}$ 9.4d; E_{max} 340 keV)、 ^{153}Sm ($t_{1/2}$ 46.7 h; E_{max} 825 keV) 或 ^{186}Re ($t_{1/2}$ 89 h; E_{max} 1 MeV) 目前没有足够的特定活性, 适合于标记PSMA配体。
- J591和IAB2M的血浆半衰期对肿瘤摄取90%时间分别为1天对2天和2天对4天。
- ^{177}Lu 的半衰期为6.7天, 在下限范围内。
- ^{225}Ac (9.9天) 或 ^{227}Th (18.7天) 的半衰期更适合于全长抗体。
- 小分子PSMA-617和PSMA-I&T的生物半衰期为大约4-5d, 在4到24h之间达到最大肿瘤摄取量。

Table 1 Physical characteristics of beta-emitters appropriate to be used in PSMA-RLT

	Tb-161	I-131	Lu-177	Y-90	Cu-67
Physical half-life	6.9 d	8.05 d	6.7 d	2.7 d	2.6 d
Beta energies (emission probability)	590 keV	606 keV (89% abundance)	490 keV	2280 keV	580 keV
Alpha/beta range in water (max)	0.09 mm	2.3 mm	1.8 mm	11.3 mm	2.1 mm
Gamma energies	75 keV (10%)	364 keV (82% abundance)	113 keV (3% abundance)	Bremsstrahlung	185 keV (49%)
	45-49 keV (35%)	637 keV (7% abundance)	210 keV (11% abundance)	511 keV co-incidence (0.003%)	91-93 keV (23%)
		284 keV (6% abundance)			
		723 keV (2% abundance)			
		80 keV (3% abundance)			
		29-34 keV (4.5% / x-rays)			
Dose rate constants [$\mu\text{Sv.m}^2 / \text{GBq.h}$]	na	65.70	5.94	1.00	19.80



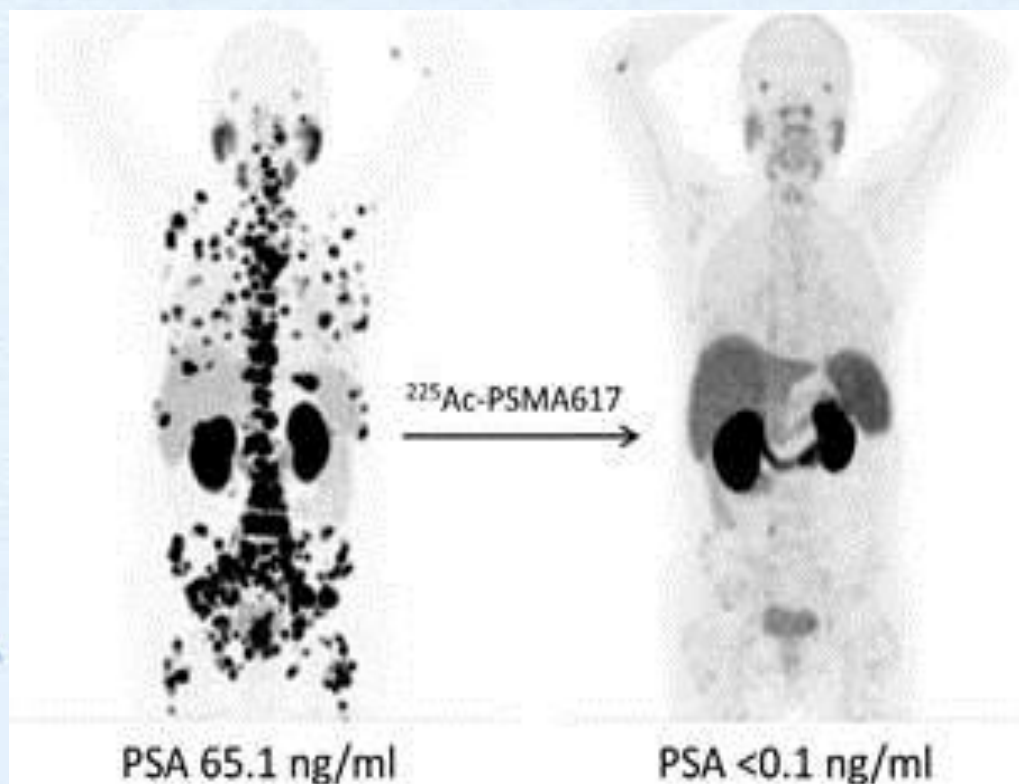
肿瘤控制持续时间（左）和相对于先前激素和化疗治疗的持续时间（右）（以月为单位）。



- 另一个需要考虑的特征是核素的线性能量转移（LET）和组织范围。
- 较短的穿透范围使周围组织吸收剂量在安全范围，而且可能有益于红骨髓浸润。
- 以数学理论分析，根据潜在的肿瘤病变大小，预测放射性核素的肿瘤细胞杀伤率是可能的。
- 根据数学模型， ^{177}Lu 适用于大小直径在1.2-3.0mm之间的肿瘤，是最佳病灶大小。
- ^{90}Y 治疗适用于直径在28-42mm之间的肿瘤。
- ^{90}Y 的平均/最大组织穿透力约为3/11mm， ^{177}Lu 的平均/最大组织穿透力约为0.3/1.0 mm。



- ^{67}Cu 提供了接近肿瘤生物半衰期的理想物理半衰期。因此，已经开发出几种适合于铜标记的PSMA配体，然而，其疗效欠佳是主要限制，很难完全消灭肿瘤细胞。
- ^{161}Tb 和 ^{111}In 目前仅用于临床模型试验，组织内辐射范围 $<10\text{mm}$ 。



多灶骨转移患者 $^{225}\text{Ac-PSMA-617}$ 治疗后临床完全缓解。（平均摄取吸收剂量肿瘤>唾液腺）。



PSMA-RLT：从理论基础到三期临床试验

- 设计前景：放射性碘所标记
- 2011-2013年进行了第一次临床试验，应用 ^{131}I -MIP109562 作为单次注射治疗，接近 ^{124}I -MIP1095 PET/CT 估计的最大耐受剂量。但需要长时间住院隔离（大约1周）。
- ^{177}Lu PSMA 的后期治疗方案，旨在增加无进展生存期， ^{177}Lu 的引入改善了辐射防护问题，提高了体内稳定性。
- 2014年证明了第二代配体 PSMA-617 的机制。

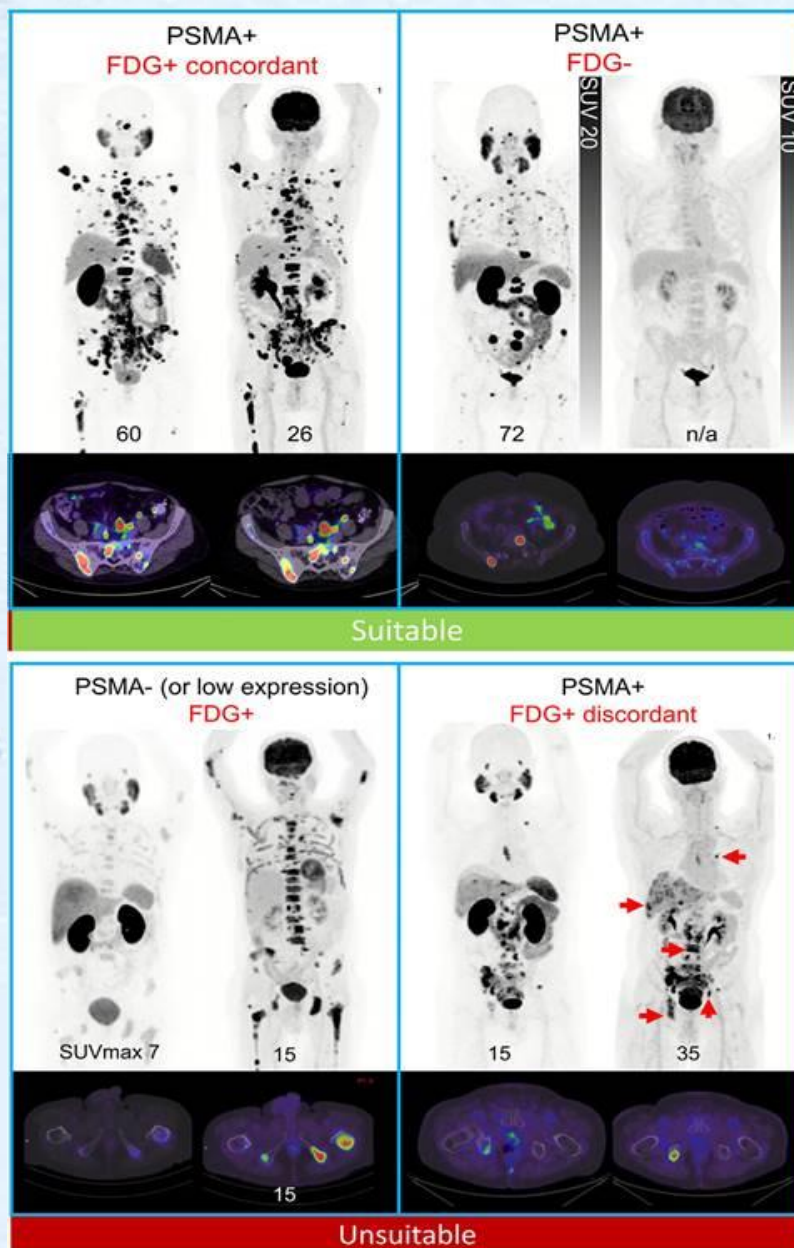


- PSMA-617和PSMA-I&T两种配体体内吸收剂量：肾脏（0.5-0.9gy/GBq）、红骨髓（0.01-0.05gy/GBq）和肿瘤（0-22，平均6gy/GBq）。与 ^{153}Sm -EDTMP相比，肿瘤与红骨髓的比率高出10倍以上。
- ^{131}I -MIP1095和 ^{177}Lu -J591的治疗范围不能直接比较。尽管如此，两种化合物的红骨髓剂量也分别高出约10倍（0.3gy/GBq）；这可能是由于抗体的循环时间长，或是主要由骨外来源器官产生的50%伽马射线贡献。



适应征与预后因素分析

- 前列腺癌具有高度的遗传和表型异质性，尤其是晚期。
- 向神经内分泌前列腺癌的转化可导致PSMA的表达减少。
- 研究现状：德国多中心研究（应答率45%）和2期临床试验（应答率57%）之间的主要差异就是患者的选择不同，且PSMA-PET仅与CT扫描结果进行比较；澳大利亚一项研究，一组PSMA-PET与FDG-PET进行比较，结果排除了30%（13/43）的患者，另一组将PSMA-PET与 ^{18}F -NaF骨PET进行比较，发现只有351/468（75%）的成骨细胞病变呈PSMA阳性。平面PSMA显像与常规骨扫描的个体内比较显示，10%的患者具有PSMA阴性肿瘤表型。

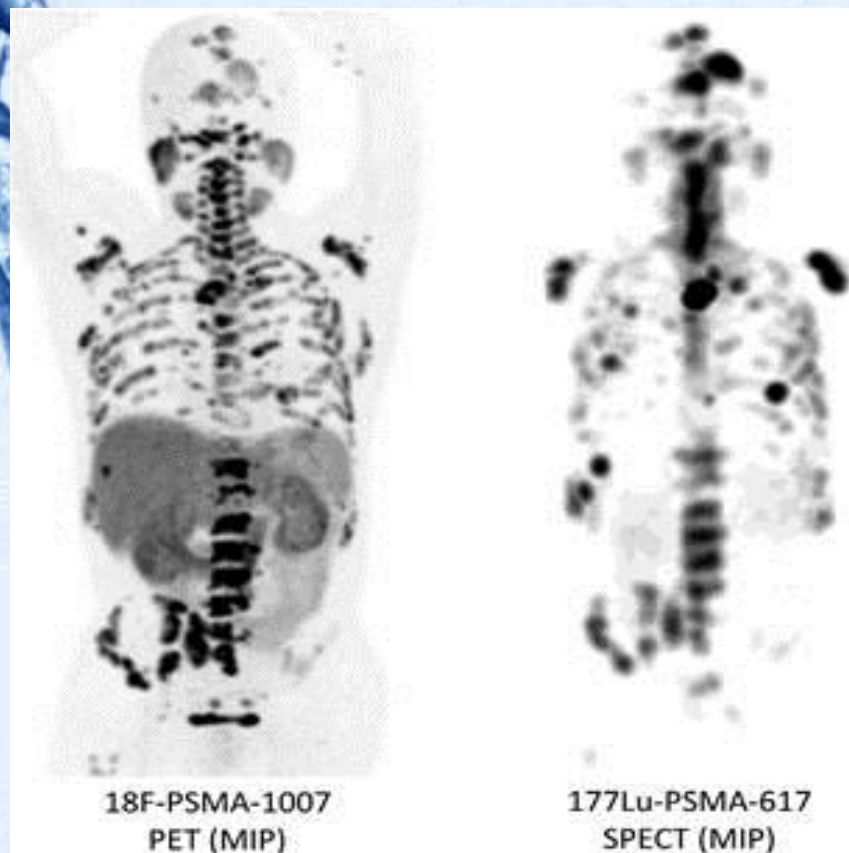


基于功能成像的患者分层：使用第二种成像方式（例如， ^{18}F FDG-PET/CT），可以提前识别在所有存活肿瘤病变中充分摄取放射性药物的患者。分子靶向治疗不能有效地治疗靶向阴性病变；通过消除相关靶向阴性病变的患者，可以提高有效率。



- 治疗前PSMA PET/CT的SUV在某种程度上与肿瘤吸收剂量相关
- 肿瘤吸收>1.5-2倍肝背景可能是 ^{68}Ga -PSMA-11的有价值的阈值
- ^{18}F -PSMA-1007肿瘤摄取>唾液腺摄取，由于其肝胆清除作用，肝脏摄取不均匀
- 其他影响PSMA-RLT疗效的相关因素：血红蛋白水平低、内脏转移、乳酸脱氢酶升高和PSA无反应

(A) ^{18}F -PSMA-1007
(B) ^{177}Lu -PSMA-617
SPECT



A

B



未来展望

- ^{177}Lu -PSMA-617的3期关键试验的成功是可预测的，PSMA-RLT将在早期的治疗中进行评估。
- 在目前的研究中，即mCRPC在二次激素调控后，由于PSMA基因受到雄激素的抑制，PSMA持续性高表达，随着肿瘤激素独立性的增加而减弱。
- 在临床前期研究中，早期观察到部分ADT患者暂时性PSMA过度表达。然而，这种作用仅在用阿比拉特罗和恩扎鲁胺治疗时发现，而在用PSMA-PET/CT评估的男性中，并未发现黄体生成素释放激素和比卡鲁胺的作用。
- 联合疗法也可能成为未来研究的领域。关于突变在DNA修复相关基因中的作用的报道仍存在争议。有这种突变的患者对 ^{223}Ra 治疗有良好的反应。
- 在前列腺切除术前进行新辅助试验，为评估预后指标提供了一种潜在的策略；重要基因的检测和靶向药物应用可能在未来发挥重要作用。
- 针对个体基因表达将为治疗效果带来巨大回报，并避免不良反应。
- 免疫治疗和肿瘤疫苗可能成为未来的研究重点。



参考文献

- [1]Clemens, Kratochwil, Uwe, et al. Therapy of Metastatic Prostate Cancer.[J].Seminars in nuclear medicine, 2019, 49(4):313-325.
- [2]Thien Vinh, Luong, et al. ^{68}Ga -Prostate-Specific Membrane Antigen Uptake in a Pancreatic Neuroendocrine Tumor. [J].Clinical nuclear medicine, 2020, 45(5):379-382.
- [3]Michael S, Hofman.ProPSMA: a callout to the nuclear medicine community to change practice with prospective, high-quality data. [J].Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine, 2020.
- [4]Apurva, Sood, Shelvin, et al. Incidental Detection of Hypothyroidism on ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC PET/CT Imaging.[J].Clinical nuclear medicine, 2020, 45(4):e217-e218.
- [5]Theodore, Gourdin. Recent progress in treating advanced prostate cancer.[J].Current opinion in oncology, 2020, 32(3):210-215.



中华医学会核医学分会第十一届委员会 技术与继续教育学组成员名单

组 长	姚稚明、缪蔚冰
副组长	王茜、范岩、刘纯
传媒管理	林端瑜、余飞
秘 书	李旭、郑山
委 员	陈亮、杨治平、肖茜、李梦春、郑堃、李从心、王闯、程兵、黄斌豪、邓群力、袁梦晖、边艳珠、李忠原、黄占文、张卫方、李凤岐、褚玉、潘建英、程祝忠、梅丽努尔.阿布都热西提、肖欢、耿建华、武兆忠、杨吉琴、农天雷、徐微娜、苏莉、江勇、董萍、黄谋清、马宏星、向阳