

前列腺癌 PSMA PET 显像剂研究进展

周文瑶 张俊

泰州市人民医院核医学科 225300

通信作者:张俊, Email: dr.junzhang@hotmail.com

【摘要】 前列腺特异膜抗原(PSMA)靶向 PET 显像是一种新兴的前列腺癌显像方法,其灵敏度和特异性一定程度上优于传统影像,PSMA 配体也优于其他目前常用的 PET 显像剂。PSMA PET 显像的应用范围主要包括肿瘤定位、局部分期、生化复发与转移的检测、指导治疗方案的选择等。目前被广泛研究的基于 PSMA 的 PET 显像剂主要是⁶⁸Ga 或¹⁸F 标记化合物,该文将对前列腺癌 PSMA PET 相关显像剂进行综述。

【关键词】 前列腺肿瘤;前列腺特异膜抗原;正电子发射断层显像术;发展趋势

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20191202-00284

Research progress of PSMA PET tracers for prostate cancer

Zhou Wenyao, Zhang Jun

Department of Nuclear Medicine, Taizhou People's Hospital, Taizhou 225300, China

Corresponding author: Zhang Jun, Email: dr.junzhang@hotmail.com

【Abstract】 Prostate specific membrane antigen (PSMA) targeting PET is a new imaging method for prostate cancer. Its sensitivity and specificity are better than traditional imaging methods to some extent, and PSMA ligands are also better than other commonly used PET imaging agents. The application of PSMA PET imaging mainly includes tumor localization, local staging, detection of biochemical recurrence and metastasis, and guidance for the choice of therapy. Currently, PET tracers based on PSMA are mainly ⁶⁸Ga or ¹⁸F labeled compounds. This article reviews these related imaging agents.

【Key words】 Prostatic neoplasms; Prostate-specific membrane antigen; Positron-emission tomography; Trends

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20191202-00284

前列腺癌是常见的恶性肿瘤之一,其发病率在全球男性恶性肿瘤中排第 2 位,在中国排第 6 位^[1]。近年来,中国前列腺癌的发病率呈现逐年上升的趋势,老年男性尤为显著。早期、全面、无创和动态地发现前列腺癌原发灶及转移灶,对指导临床准确分期、判断预后、选择治疗方案以及判断疗效有着重要意义。

目前最常用于前列腺癌诊断的影像学方法是 MRI,其具有灵敏度高、而特异性相对较低、假阳性率高的特点,且对远处转移及生化复发(biochemical recurrence, BCR)的检测较为局限。因此,急需能够提供更多生物学信息及灵敏度、特异性和阳性检出率更高的影像手段。PET 显像由于其固有的优点进入人们的视野,其最常用的显像剂是¹⁸F-脱氧葡萄糖(flurodeoxyglucose, FDG),然而由于前列腺癌增殖缓慢、葡萄糖糖代谢率较低,且显像剂会在膀胱内高度聚集,干扰了前列腺病灶的检出,因此¹⁸F-FDG 在前列腺癌显像中的应用受到限制。近来,前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)靶向的 PET 显像受到越来越多的关注,其对前列腺癌诊疗有较好的应用价值,本文将对目前研究较多的 PSMA 正电子类显像剂进行综述。

一、PSMA 及放射性标记配体简介

PSMA 是一种 II 型跨膜蛋白质,由 2 个单体,3 个基团(19 个细胞内、24 个跨膜和 707 个细胞外氨基酸)组成^[2-3]。

PSMA 的外部基团可以连接功能不同的各种配体,而内部基团则含有启动内吞反应的功能因子。当用于显像的 PSMA 配体或特异性抗体与 PSMA 外部基团结合后,内化基团会启动细胞的内吞反应,PSMA 配体或抗体将内化至细胞质中或保留在溶酶体内,从而达到放射性显像剂在细胞内部的聚集;而未被结合的配体,由于其体积小,迅速被机体清除,从而形成较高的肿瘤与背景的对比^[2-3]。PSMA 在前列腺癌细胞明显高表达,是正常细胞的 100~1 000 倍^[4-5],在前列腺癌晚期和去势治疗抵抗的癌细胞中表达更高,且随着肿瘤分期及分级的升高而升高^[6-7]。尽管 PSMA 并不特异表达于前列腺癌,一些正常器官包括唾液腺、泪腺、小肠等以及部分肿瘤,如肾细胞癌等的新生血管中也可观察到 PSMA 的表达,但这些组织 PSMA 表达水平较前列腺癌明显减低^[8]。基于以上这些生物学特性,PSMA 已成为一种很有发展潜力的生物靶点。

不同 PSMA 放射性配体的性质略有不同,其中,PSMA 的抑制剂主要分为 3 大类:磷基(包括磷酸酯、磷酸盐和磷酰胺类)、硫醇基和脲基^[9]。其中应用最多的 PSMA 的 PET 显像剂是基于脲基的小分子,其与 PSMA 的酶部分具有高亲和力,如 PSMA-11、⁶⁸Ga-PSMA-617、⁶⁸Ga-PSMA-I&T、N-(N-((S)-1,3-二羧基丙基)氨基甲酰基)-4-¹⁸F-氟苄基-L-半胱氨酸[N-(N-((S)-1,3-dicarboxypropyl) carbamoyl)-4-¹⁸F-fluorobenzyl-

L-cysteine, ¹⁸F-DCFBC]、2-(3-(1-羧基-5-(6-¹⁸F-吡啶-3-羰基)-氨基)-戊基)-脲基)-戊二酸[2-(3-(1-carboxy-5-(6-¹⁸F-fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino)-pentyl)-ureido)-pentanedioic acid, ¹⁸F-DCFPyL]和¹⁸F-PSMA-1007等^[10]。下面将对这些显像剂分别进行介绍,并将其代谢特点、优缺点及潜在适应证总结于表1。

二、⁶⁸Ga 标记的 PSMA 配体

1. ⁶⁸Ga-PSMA-11。第一个用于人体的 PSMA 药物是⁶⁸Ga 标记的显像剂。⁶⁸Ga 由⁶⁸Ge/⁶⁸Ga 发生器生产,每天淋洗剂量相对有限,⁶⁸Ga 的半衰期为 68 min,这使得其很难集中合成和配送,另外其较高的正电子能量也导致了空间分辨率略有下降^[11-12]。⁶⁸Ga 通常利用螯合剂与 PSMA 配体结合,常用的螯合剂包括 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid, DOTA)、1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid, NOTA)、1,4,7,10-四氮杂环十

二烷-1-(谷氨酸)-4,7,10-三乙酸[1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1-(glutaric acid)-4,7,10-triacetic acid, DOTAGA]等。

⁶⁸Ga-PSMA-11,也称⁶⁸Ga-N,N'-双[2-羟基-5-(羧乙基)苄基]乙二胺-N,N'-二乙酸{N,N'-bis[2-hydroxy-5-(carboxyethyl)benzyl]ethylene diamine-N,N'-diacetic acid, HBED-CC}-PSMA,是目前应用最广泛、研究最多的 PSMA 配体^[13-14]。PSMA-11 是 PSMA 抑制剂的一种类似物,以谷氨酸-脲-赖氨酸结构作为药效基团,能与 PSMA 特异性结合,采用 HBED-CC 新型螯合剂,可高效靶向 PSMA,并可借 PSMA 内部基团的内化作用进入细胞。HBED-CC 对⁶⁸Ga 具有很高的络合效率,与 DOTA 相比,HBED-CC 在组织中的非特异性结合减少,使得肿瘤细胞的特异性内化程度显著提高。⁶⁸Ga-PSMA-11 主要经由肾排泄,注射后 1~2 h 即可显像^[15],在非靶组织快速清除的同时,具有良好的肿瘤摄取和保留能力^[16]。但是 HBED-CC 对治疗金属核素的络合稳定性欠佳,因此 PSMA-11 不适用于靶向放疗^[17]。

表 1 几种常见的前列腺特异膜抗原(PSMA) PET 显像剂的特点

显像剂	排泄路径	优点	局限性	潜在适应证
⁶⁸ Ga-PSMA-11	主要经由肾脏、部分通过肝脏	1. 特异性摄取高; 2. 血液和器官清除快; 3. 肝脏蓄积低	1. ⁶⁸ Ga 淋洗剂量相对有限,半衰期短,临床操作时间窗窄; 2. 空间分辨率稍低; 3. 不适用于靶向放疗	1. 肿瘤定位,指导活组织检查; 2. 高危前列腺癌患者初始淋巴结分期; 3. 检测 BCR 及复发后再分期; 4. 检测骨转移
⁶⁸ Ga-PSMA-617	主要为肾脏	1. 特异性摄取高; 2. 肾脏排泄快; 3. 肿瘤/背景组织比值高	唾液腺、肠道等部位的高摄取	1. 评估高危前列腺癌; 2. 预测前列腺癌复发及转移风险
⁶⁸ Ga-PSMA-I&T	主要为肾脏	PSMA-I&T 用 ¹⁷⁷ Lu 标记可用于指导治疗	PSMA-I&T 制备过程繁琐	1. 前列腺癌原发灶和术后 BCR 的评估; 2. 指导晚期前列腺癌放疗计划的选择
¹⁸ F-DCFBC	主要为肾脏	1. 获取便捷, ¹⁸ F 可大批量生产; 2. 图像分辨率更优,使用剂量更好管理	1. 对原发性前列腺癌探测的灵敏度低; 2. 血池清除时间较长; 3. 软组织清除率较低	1. 鉴别前列腺良恶性病变; 2. 检测中高级别原发性前列腺癌; 3. 检测 BCR
¹⁸ F-DCFPyL	主要为肾脏	与 ¹⁸ F-DCFBC 相比: 1. PSMA 高亲和力; 2. 血池本底低; 3. 检测出低分级和小体积的前列腺癌原发灶	泪腺、唾液腺、肝脏、小肠等部位有显著摄取	1. 检测 BCR 及复发后再分期; 2. 对骨转移的检测,鉴别去势敏感性和去势抵抗性骨病变
¹⁸ F-PSMA-1007	主要经过肝胆通道	1. 前列腺、输尿管区域以及盆腔转移淋巴结显示良好; 2. 辐射剂量较小	-	1. 检测前列腺癌原发灶及局部转移; 2. 检测微小淋巴结转移
¹⁸ F-CTT1057	肾脏、肝胆通道	1. 存在胆道排泄,减少显像干扰; 2. 辐射敏感器官吸收剂量小; 3. 骨、软组织转移瘤高摄取,CTT1057 前体有一定的治疗潜力	-	1. 检测前列腺癌原发灶; 2. 检测前列腺癌骨和淋巴结转移

注:BCR 为生化复发,CTT1057 为(S)-2-((2-((S)-4-(4-¹⁸F-氟苯酰胺基)-4-羧丁胺基)-(S)-2-羧乙氧基)-羟基磷酸化胺基)戊二酸,¹⁸F-DCFBC 为 N-(N-(S)-1,3-二羧基丙基)氨基甲酰基)-4-¹⁸F-氟苄基-L-半胱氨酸,¹⁸F-DCFPyL 为 2-(3-(1-羧基-5-(6-¹⁸F-吡啶-3-羰基)-氨基)-戊基)-脲基)-戊二酸;“-”表示无明显局限性

目前,⁶⁸Ga-PSMA-11 在前列腺癌显像中的应用已有较多研究,主要集中在以下几个方面。(1)肿瘤定位:Eiber 等^[18]对 53 例经活组织检查(简称活检)证实为原发性前列腺癌的患者同时进行了多参数 MRI(multiparameter MRI, mpMRI)、PET 和⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/MR 定位对比,研究结果显示⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/MR 对前列腺癌进行定位的灵敏度及特异性均优于 mpMRI 或单独 PET(分别为 76%、58%、64%及 97%、82%、94%)。因此,⁶⁸Ga-PSMA-11 PET 图像已被用于指导高度怀疑局限性前列腺癌患者的活检。(2)淋巴结分期:Herlemann 等^[19]对 34 例中高危前列腺癌患者进行⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 扫描,对其进行术前淋巴结分期,结果显示 PSMA PET/CT 显像在识别 PSMA 淋巴结转移上优于 CT,灵敏度分别为 84%和 65%,特异性为 82%和 76%。类似的一项 30 例患者淋巴结清扫术前进行 PSMA-11 PET/CT 显像的研究发现,67%患者在 PET 上发现了 CT 未发现的假阴性淋巴结^[20]。因此,在淋巴结分期中可以使用 PSMA PET/CT 作为 CT 分期标准的补充。(3)检测复发灶:Eiber 等^[21]研究了⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 扫描与 248 例患者前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)浓度的相关性,发现⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 显像在 PSA 较低(0.2~1.0 μg/L)时仍然有效,检出率约为 56%~72%。在这些 PSA 水平上,大多数其他可用的显像剂无法检测转移。因此,⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 显像可用于前列腺癌局部复发的探测。这一结果超过了其他非 PSMA PET 显像剂在复发或常规显像中的灵敏度,例如胆碱 PET 显像剂在 PSA 浓度低于 1~1.5 μg/L 时,检出率仅为 19%~36%^[22-23]。(4)检测骨转移:Pyka 等^[24]比较了^{99m}Tc 骨显像和⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 显像对 126 例前列腺癌患者骨转移的检测,结果显示 PET/CT 和骨显像的灵敏度分别为 99%~100%和 87%~89%,特异性分别为 88.2%~100%和 61%~96%。⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 显像对全身骨骼受累的评价诊断准确性明显高于骨显像。

2. ⁶⁸Ga-PSMA-617。PSMA-617 是一种低相对分子质量的可用于诊断和治疗的 PSMA 配体,通过含有萘基的 DOTA 螯合剂结合到药效基团^[25]。其具有和 PSMA-11 相似的药代动力学性质,但可以应用⁶⁸Ga、¹⁷⁷Lu、¹¹¹In、⁹⁰Y、²²⁵Ac 等标记^[26]。最近一项研究运用⁶⁸Ga-PSMA-617 分析了病灶基础参数[包括最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{max}) 和代谢肿瘤体积(metabolic tumor volume, MTV)],发现这些参数与 Gleason 评分和 PSA 水平有很好的相关性,而这两者正是用于评估前列腺癌危险度分层的重要指标^[27]。有研究指出,前列腺癌患者 PSMA 表达异常增高也是前列腺癌复发与转移的一个独立危险因素^[28]。这表明⁶⁸Ga-PSMA-617 在评估前列腺癌危险度分层以及预测转移风险方面具有较好的应用前景。

3. ⁶⁸Ga-PSMA-I&T。PSMA-I&T 与 PSMA-11 具有相似的生物分布和显像特性。I&T 指的是“显像和治疗”,即同一 PSMA 靶向分子既可用于显像,也可用于放射配体治疗(radiation ligand therapy, RLT)^[29]。PSMA-I&T 以 DOTAGA 作为螯合剂,可被⁶⁸Ga、¹⁷⁷Lu 快速高效标记^[30]。有研究对 240 例 BCR 患者进行⁶⁸Ga-PSMA-I&T 扫描,发现肿瘤检测率与血清 PSA 水平呈正相关^[31-32]。因此,可以将⁶⁸Ga-PSMA-I&T 用于

原发性前列腺癌患者前列腺切除术前和术后 BCR 患者的评估。Frenzel 等^[33]对 106 例放疗前的前列腺癌患者共进行了 120 次⁶⁸Ga-PSMA-I&T PET/CT 显像,目的是为了评价⁶⁸Ga-PSMA-I&T 对原发病灶、BCR、晚期前列腺癌放疗计划的影响,结果显示⁶⁸Ga-PSMA-I&T PET/CT 显像共检出 271 个阳性病灶,CT 检出 86 个;在指导治疗方案选择方面,改变了 55 次(46%, 55/120)患者的治疗方案。因此,⁶⁸Ga-PSMA-I&T PET/CT 在前列腺癌病变检测中优于 CT,对晚期前列腺癌放疗计划的选择也有着较大的影响。

三、¹⁸F 标记的 PSMA 配体

1. ¹⁸F-DCFBC 和¹⁸F-DCFPyL。相较于⁶⁸Ga,¹⁸F 的获取要更加方便快捷,¹⁸F 可以由回旋加速器大批量生产,集中合成后可以配送至当地的核医学部门。此外,¹⁸F 的正电子能量更低,图像分辨率更优,显像剂量上也更好管理。氟标化合物家族也是一种以胺基为基础的小分子,可直接与 PSMA 的胞外结构域结合,相对分子质量略小。

¹⁸F-DCFBC 为第一代药物,相较于传统显像,¹⁸F-DCFBC 对原发性前列腺癌的灵敏度较低,且¹⁸F-DCFBC 在血池的清除时间较长,干扰了腹膜后和盆腔大血管旁淋巴结的检测,软组织清除率也较低,肿瘤与背景的对比如较低^[34]。然而,在较高分级、较大体积的肿瘤(Gleason 评分 8、9)中,¹⁸F-DCFBC 具有较高的特异性,且在良性前列腺病变中摄取较前列腺癌低,提示其在高风险患者中有潜在作用^[34]。

¹⁸F-DCFPyL 作为第二代显像剂,克服了¹⁸F-DCFBC 结合血清蛋白的局限性^[35],不仅对 PSMA 表现出更强的结合亲和力,其血池本底也远低于¹⁸F-DCFBC。与一代药物相比,¹⁸F-DCFPyL 在低背景下显示出较高的肿瘤摄取,能够更好地检测出低分级和较小体积的原发性前列腺肿瘤^[36]。

目前,这些¹⁸F 标记的 PSMA 显像剂应用前景也不容小觑,主要表现在以下几个方面。(1)检测前列腺癌局部病灶:Turkbey 等^[37]通过¹⁸F-DCFBC PET/CT 和 mpMRI 对前列腺癌局部病灶同时进行检测,结果显示肿瘤对¹⁸F-DCFBC 的摄取非常高,一些病灶在注射后 1~2 h 的 SUV_{max} 大于 100,表明在中高级别原发性前列腺癌中¹⁸F-DCFBC 具有较高灵敏度。(2)检测肿瘤转移:Rowe 等^[38]的研究显示,同样的患者群体中,¹⁸F-DCFPyL PET/CT 可以检测出 138 个明确部位和 1 个不明确部位,而传统显像模式下仅检出 30 个明确部位和 15 个不明确部位,这表明¹⁸F-DCFPyL PET/CT 在检测局部复发、淋巴结或骨转移的诊断性能上都超过传统显像。(3)检测 BCR:Turkbey 等^[37]的研究显示,¹⁸F-DCFBC PET/CT 可以检测出 60.3%传统影像学上无明显显示的复发(局部或淋巴结),且其检出率与 PSA 相关。由于¹⁸F-DCFBC PET/CT 发现了超出预期的病灶数目,直接改变了 51.2%患者的临床管理,因此,¹⁸F-DCFBC PET/CT 在非侵入性检测复发性疾病以及治疗方面有着一定的应用前景。(4)检测转移性骨病:与高灵敏度但非特异性的¹⁸F-NaF PET/CT 相比,¹⁸F-DCFBC 或¹⁸F-DCFPyL PET/CT 对转移性骨病变的检测依赖于患者的治疗状态和疾病分期^[39]。

2. ¹⁸F-PSMA-1007。¹⁸F-PSMA-1007 是一种基于 PSMA-617 的化合物,由¹⁸F 标记后,具有与⁶⁸Ga-PSMA-11 或⁶⁸Ga-PSMA-I&T 类似的诊断和指导治疗的潜力^[40]。与其他已知

的 PSMA 配体相比, PSMA-1007 具有独特的生物分布, 其排泄主要经过肝胆通道, 而不是更常见的泌尿系统^[40], 这就使得其在肿瘤的原发灶分期和局部复发探测方面具有较好的优势, 因为前列腺正常组织和周围组织对显像剂的摄取较少, 肿瘤与正常组织的对比更明显。此外, 辐射剂量相较于其他 PSMA 配体也较少。

由于经过肝胆排泄, 其对前列腺和输尿管区域以及盆腔转移淋巴结的显示较其他显像方式更有优势。近期研究显示, 将¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT 与 mpMRI 进行局部分期比较时, 2 种模式显示出相似的准确性, 并且¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT 显像还可识别出在 mpMRI 上未发现的前列腺癌局部复发^[41]。另一项研究则显示,¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT 检测 BCR 患者的灵敏度较高, 在 150 例 BCR 患者中, PSA 水平在 0.2~0.5 μg/L 之间, 超过 60% 的 BCR 患者病灶检出率有所提高^[42]。此外, 在一些特定病例中,¹⁸F-PSMA-1007 的应用也表现出较高的灵敏度,¹⁸F-PSMA-1007 对小至 1 mm 的淋巴结检测灵敏度可达 95%^[40]。

3. (S)-2-((2-((S)-4-(4-¹⁸F-氟苯酰胺基)-4-羧丁胺基)-(S)-2-羧乙氧基)-羟基磷酸化胺基)戊二酸[(S)-2-((S)-4-(4-¹⁸F-fluorobenzamido)-4-carboxybutanamido)-(S)-2-carboxyethoxy) hydroxyphosphorylamino]-pentanedioic acid, [¹⁸F-CTT1057]。CTT1057 是一种新型的¹⁸F 标记的磷酸酯 PSMA 靶向 PET 放射性药物^[43]。与大多数具有脲基骨架的 PSMA 药物不同, 其基于一个磷酸酯骨架, 不可逆地与 PSMA 结合, 在临床前模型中显示了更好的肿瘤摄取。

Behr 等^[44]对局限性和转移性前列腺癌患者进行了 CTT1057 的首次人体 I 期临床研究, 在 A 组(局限性前列腺癌患者, n=5)中, 4 例患者出现 CTT1057 阳性摄取; 而在 B 组(转移性前列腺癌患者, n=15)中, CTT1057 PET 共检测到 97 个转移病灶, 其中骨转移病灶 56 个; 而骨显像仅检出 44 个病灶, 并且 PET 所检出的阳性淋巴结中有 8 枚较 CT 测量的尺寸大。该研究的多项结果显示, CTT1057 在多个方面体现出了良好的临床应用前景。(1)安全性: 该研究中的所有患者均未发现不良反应;(2)显像性能: CTT1057 既准确地探测到前列腺癌原发灶, 又检测到了骨和淋巴结转移, 较传统影像学显示出更高的灵敏度;(3)生物分布: CTT1057 的生物分布特征与其他 PSMA PET 显像剂相似, 主要分布唾液腺、泪腺、肝、脾和近端小肠等部位;(4)排泄特点: 与其他基于脲基的 PSMA 药物不同的是, 研究者在小肠中只观察到微量的放射性显像剂; 此外, A 组患者中, 4 例患者出现胆道排泄, 这一特点将有效的减少经肾排泄的显像干扰;(5)器官保护: 对于骨髓、乳腺等辐射敏感器官, CTT1057 吸收剂量小于⁶⁸Ga-PSMA-11^[45]、¹⁸F-PSMA-1007^[46], 与¹⁸F-DFCpYl^[35]相似; 在唾液腺的摄取上, CTT1057 的剂量(0.014 6 mGy/MBq)也明显低于⁶⁸Ga-PSMA I&T 的剂量(0.061 0 mGy/MBq)^[47], 这将有效地减少放射性核素治疗期间的唾液和泪腺并发症。

四、总结和展望

PSMA PET 显像的引入为前列腺癌显像带来了革命性的变化。将 PSMA PET 显像与其他 PET 显像或是传统影像进行比较, 发现 PSMA PET 显像具有显著的优势, 包括更高的特异性、灵敏度以及阳性预测值。⁶⁸Ga 标记 PSMA 配体作

为首先应用于前列腺癌的 PSMA PET 显像剂, 在肿瘤定位、局部分期、BCR、转移检测和指导治疗等多个方面都展现了良好的应用前景, 尽管目前显像剂的制备与配送还存在着一些限制; 而¹⁸F 标记的 PSMA 配体, 在显像与指导治疗方面具有与⁶⁸Ga 标记配体同样的潜力, 并且拥有更低的正电子能量和更长的半衰期, 这为集中生产和远距离配送提供了条件。未来更多的研究将指向基于 PSMA 的前列腺癌患者的危险分层及疗效监测^[48], 这就需要后续的研究有更多中心联合、使用更大的样本量以及开展更具前瞻性的临床试验, 来获得更优的临床证据, 以验证 PSMA 在前列腺癌显像中的应用价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 韩苏军, 张思维, 陈万青, 等. 中国前列腺癌发病现状和流行趋势分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(4): 330-334. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2013.04.009.
Han SJ, Zhang SW, Chen WQ, et al. Analysis of the status and trends of prostate cancer incidence in China [J]. J Clin Oncol, 2013, 18(4): 330-334. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2013.04.009.
- [2] 陈利星, 邹思娟, 朱小华. 放射性核素标记前列腺特异性膜抗原小分子抑制剂靶向前列腺癌的显像与治疗[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(1): 53-58. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.01.014.
Chen LX, Zou SJ, Zhu XH. Targeted imaging and therapy of prostate cancer by radionuclide labeled small molecule inhibitors of prostate specific membrane antigen [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(1): 53-58. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.01.014.
- [3] Schülke N, Varlamova OA, Donovan GP, et al. The homodimer of prostate-specific membrane antigen is a functional target for cancer therapy [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(22): 12590-12595. DOI: 10.1073/pnas.1735443100.
- [4] Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, et al. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases [J]. Cancer, 1998, 82(11): 2256-2261. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19980601)82:11<2256::aid-encr22>3.0.co;2-s.
- [5] Troyer JK, Beckett ML, Wright GL Jr. Detection and characterization of the prostate-specific membrane antigen (PSMA) in tissue extracts and body fluids [J]. Int J Cancer, 1995, 62(5): 552-558. DOI: 10.1002/ijc.2910620511.
- [6] Birtle AJ, Freeman A, Masters JR, et al. Tumour markers for managing men who present with metastatic prostate cancer and serum prostate-specific antigen levels of <10 ng/mL [J]. BJU Int, 2005, 96(3): 303-307. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2005.05619.x.
- [7] Evans MJ, Smith-Jones PM, Wongvipat J, et al. Noninvasive measurement of androgen receptor signaling with a positron-emitting radiopharmaceutical that targets prostate-specific membrane antigen [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011, 108(23): 9578-9582. DOI: 10.1073/pnas.1106383108.
- [8] Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. ⁶⁸Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging [J]. Bioconjug Chem, 2012, 23(4): 688-697. DOI: 10.1021/bc200279b.
- [9] Eiber M, Fendler WP, Rowe SP, et al. Prostate-specific membrane

- antigen ligands for imaging and therapy[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58 (Suppl 2): 67S-76S. DOI:10.2967/jnumed.116.186767.
- [10] Janssen JC, Meibner S, Woythal N, et al. Comparison of hybrid ^{68}Ga -PSMA-PET/CT and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPD-SPECT/CT for the detection of bone metastases in prostate cancer patients: additional value of morphologic information from low dose CT[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28 (2): 610-619. DOI:10.1007/s00330-017-4994-6.
- [11] 冯亚琪, 崔邦平, 王朋, 等. ^{68}Ga -PSMA PET/CT 在前列腺癌诊断中的研究进展[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2019, 39(4): 237-240. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.04.012. Feng YQ, Cui BP, Wang P, et al. Research progress of ^{68}Ga -PSMA PET/CT in the diagnosis of prostate cancer[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 39(4): 237-240. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.04.012.
- [12] Satpati D, Shinto A, Kamaleshwaran KK, et al. Convenient preparation of [^{68}Ga]DKFZ-PSMA-11 using a robust single-vial kit and demonstration of its clinical efficacy[J]. *Mol Imaging Biol*, 2016, 18(3): 420-427. DOI:10.1007/s11307-016-0943-z.
- [13] Rauscher I, Maurer T, Fendler WP, et al. ^{68}Ga -PSMA ligand PET/CT in patients with prostate cancer: how we review and report [J]. *Cancer Imaging*, 2016, 16(1): 14. DOI:10.1186/s40644-016-0072-6.
- [14] Rowe SP, Gorin MA, Allaf ME, et al. PET imaging of prostate-specific membrane antigen in prostate cancer: current state of the art and future challenges[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2016, 19(3): 223-230. DOI:10.1038/pcan.2016.13.
- [15] 崔璨, 邵国强, 徐志红, 等. ^{68}Ga -PSMA-11 标记合成及生物分布和代谢动力学研究[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2016, 36(2): 106-111. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.02.003. Cui C, Shao GQ, Xu ZH, et al. Synthesis of ^{68}Ga -PSMA-11 and evaluation of its biodistribution and kinetics in mice[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 36(2): 106-111. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.02.003.
- [16] Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, et al. PET imaging with a [^{68}Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40(4): 486-495. DOI:10.1007/s00259-012-2298-2.
- [17] Schuhmacher J, Klivényi G, Hull WE, et al. A bifunctional HBED-derivative for labeling of antibodies with ^{67}Ga , ^{111}In and ^{59}Fe . Comparative biodistribution with ^{111}In -DPTA and ^{131}I -labeled antibodies in mice bearing antibody internalizing and non-internalizing tumors [J]. *Int J Rad Appl Instrum B*, 1992, 19(8): 809-824. DOI:10.1016/0883-2897(92)90167-w.
- [18] Eiber M, Weirich G, Holzapfel K, et al. Simultaneous ^{68}Ga -PSMA HBED-CC PET/MRI improves the localization of primary prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2016, 70(5): 829-836. DOI:10.1016/j.eururo.2015.12.053.
- [19] Herlemann A, Wenter V, Kretschmer A, et al. ^{68}Ga -PSMA positron emission tomography/computed tomography provides accurate staging of lymph node regions prior to lymph node dissection in patients with prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2016, 70(4): 553-557. DOI:10.1016/j.eururo.2015.12.051.
- [20] Budäus L, Leyh-Bannurah SR, Salomon G, et al. Initial experience of ^{68}Ga -PSMA PET/CT imaging in high-risk prostate cancer patients prior to radical prostatectomy[J]. *Eur Urol*, 2016, 69(3): 393-396. DOI:10.1016/j.eururo.2015.06.010.
- [21] Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, et al. Evaluation of hybrid ^{68}Ga -PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy[J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(5): 668-674. DOI:10.2967/jnumed.115.154153.
- [22] Castellucci P, Fuccio C, Rubello D, et al. Is there a role for ^{11}C -choline PET/CT in the early detection of metastatic disease in surgically treated prostate cancer patients with a mild PSA increase <1.5 ng/ml? [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011, 38(1): 55-63. DOI:10.1007/s00259-010-1604-0.
- [23] Castellucci P, Picchio M. ^{11}C -choline PET/CT and PSA kinetics [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40 Suppl 1: S36-40. DOI:10.1007/s00259-013-2377-z.
- [24] Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, et al. Comparison of bone scintigraphy and ^{68}Ga -PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(12): 2114-2121. DOI:10.1007/s00259-016-3435-0.
- [25] Benešová M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. Preclinical evaluation of a tailor-made DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endoradiotherapy of prostate cancer[J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(6): 914-920. DOI:10.2967/jnumed.114.147413.
- [26] Kelly JM, Amor-Coarasa A, Nikolopoulou A, et al. Assessment of PSMA targeting ligands bearing novel chelates with application to theranostics: stability and complexation kinetics of $^{68}\text{Ga}^{3+}$, $^{111}\text{In}^{3+}$, $^{177}\text{Lu}^{3+}$ and $^{225}\text{Ac}^{3+}$ [J]. *Nucl Med Biol*, 2017, 55: 38-46. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2017.10.001.
- [27] Liu C, Liu T, Zhang N, et al. ^{68}Ga -PSMA-617 PET/CT: a promising new technique for predicting risk stratification and metastatic risk of prostate cancer patients[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(11): 1852-1861. DOI:10.1007/s00259-018-4037-9.
- [28] Kasperzyk JL, Finn SP, Flavin R, et al. Prostate-specific membrane antigen protein expression in tumor tissue and risk of lethal prostate cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2013, 22(12): 2354-2363. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-13-0668.
- [29] Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, et al. ^{68}Ga - and ^{177}Lu -labeled PSMA I&T: optimization of a PSMA-targeted theranostic concept and first proof-of-concept human studies [J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(8): 1169-1176. DOI:10.2967/jnumed.115.158550.
- [30] 付晶晶, 贾瑞鹏. PSMA 靶向核医学显像诊断和治疗去势抵抗性前列腺癌的现状与进展[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2017, 32(11): 846-851. DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2017.11.006. Fu JJ, Jia RP. State-of-the-art PSMA based theranostics on castration-resistant prostate cancer [J]. *J Clin Urol*, 2017, 32(11): 846-851. DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2017.11.006.
- [31] Schmuck S, Mamach M, Wilke F, et al. Multiple time-point ^{68}Ga -PSMA I&T PET/CT for characterization of primary prostate cancer: value of early dynamic and delayed imaging[J]. *Clin Nucl Med*, 2017, 42(6): e286-e293. DOI:10.1097/RLU.0000000000001589.
- [32] Schmuck S, Nordlohne S, von Klot CA, et al. Comparison of standard and delayed imaging to improve the detection rate of [^{68}Ga]PSMA I&T PET/CT in patients with biochemical recurrence or prostate-specific antigen persistence after primary therapy for prostate cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(6): 960-968. DOI:10.1007/s00259-017-3669-5.
- [33] Frenzel T, Tienken M, Abel M, et al. The impact of [^{68}Ga]PSMA I&T PET/CT on radiotherapy planning in patients with prostate cancer[J]. *Strahlenther Onkol*, 2018, 194(7): 646-654. DOI:10.

- 1007/s00066-018-1291-5.
- [34] Rowe SP, Gage KL, Faraj SF, et al. ^{18}F -DCFBC PET/CT for PSMA-based detection and characterization of primary prostate cancer[J]. J Nucl Med, 2015, 56(7): 1003-1010. DOI: 10.2967/jnumed.115.154336.
- [35] Szabo Z, Mena E, Rowe SP, et al. Initial evaluation of [^{18}F]DCFPyL for prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted PET imaging of prostate cancer[J]. Mol Imaging Biol, 2015, 17(4): 565-574. DOI: 10.1007/s11307-015-0850-8.
- [36] Chen Y, Pullambhatla M, Foss CA, et al. 2-(3-(1-Carboxy-5-[(6- ^{18}F fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-pentyl)-ureido)-pentanedioic acid, [^{18}F]DCFPyL, a PSMA-based PET imaging agent for prostate cancer[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(24): 7645-7653. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-1357.
- [37] Turkbey B, Mena E, Lindenberg L, et al. ^{18}F -DCFBC prostate-specific membrane antigen-targeted PET/CT imaging in localized prostate cancer: correlation with multiparametric MRI and histopathology[J]. Clin Nucl Med, 2017, 42(10): 735-740. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001804.
- [38] Rowe SP, Macura KJ, Mena E, et al. PSMA-based [^{18}F]DCFPyL PET/CT is superior to conventional imaging for lesion detection in patients with metastatic prostate cancer [J]. Mol Imaging Biol, 2016, 18(3): 411-419. DOI: 10.1007/s11307-016-0957-6.
- [39] Harmon SA, Bergvall E, Mena E, et al. A prospective comparison of ^{18}F -sodium fluoride PET/CT and PSMA-targeted ^{18}F -DCFBC PET/CT in metastatic prostate cancer[J]. J Nucl Med, 2018, 59(11): 1665-1671. DOI: 10.2967/jnumed.117.207373.
- [40] Giesel FL, Cardinale J, Schäfer M, et al. ^{18}F -labelled PSMA-1007 shows similarity in structure, biodistribution and tumour uptake to the theragnostic compound PSMA-617[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(10): 1929-1930. DOI: 10.1007/s00259-016-3447-9.
- [41] Paddubny K, Freitag MT, Kratochwil C, et al. Fluorine-18 prostate-specific membrane antigen-1007 positron emission tomography/computed tomography and multiparametric magnetic resonance imaging in diagnostics of local recurrence in a prostate cancer patient after recent radical prostatectomy [J]. Clin Genitourin Cancer, 2018, 16(2): 103-105. DOI: 10.1016/j.clgc.2017.09.014.
- [42] Giesel FL, Will L, Kesch C, et al. Biochemical recurrence of prostate cancer: initial results with [^{18}F]PSMA-1007 PET/CT[J]. J Nucl Med, 2018, 59(4): 632-635. DOI: 10.2967/jnumed.117.196329.
- [43] Ganguly T, Dannoon S, Hopkins MR, et al. A high-affinity [^{18}F]-labeled phosphoramidate peptidomimetic PSMA-targeted inhibitor for PET imaging of prostate cancer[J]. Nucl Med Biol, 2015, 42(10): 780-787. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2015.06.003.
- [44] Behr SC, Aggarwal R, VanBrocklin HF, et al. Phase I study of CTT1057, an ^{18}F -labeled imaging agent with phosphoramidate core targeting prostate-specific membrane antigen in prostate cancer[J]. J Nucl Med, 2019, 60(7): 910-916. DOI: 10.2967/jnumed.118.220715.
- [45] Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, et al. Comparison of PET imaging with a ^{68}Ga -labelled PSMA ligand and ^{18}F -choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 41(1): 11-20. DOI: 10.1007/s00259-013-2525-5.
- [46] Giesel FL, Hadaschik B, Cardinale J, et al. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(4): 678-688. DOI: 10.1007/s00259-016-3573-4.
- [47] Herrmann K, Bluemel C, Weineisen M, et al. Biodistribution and radiation dosimetry for a probe targeting prostate-specific membrane antigen for imaging and therapy[J]. J Nucl Med, 2015, 56(6): 855-861. DOI: 10.2967/jnumed.115.156133.
- [48] Schwarzenboeck SM, Rauscher I, Bluemel C, et al. PSMA ligands for PET imaging of prostate cancer [J]. J Nucl Med, 2017, 58(10): 1545-1552. DOI: 10.2967/jnumed.117.191031.

(收稿日期: 2019-12-02)