

一步法合成¹⁸F-PSMA-1007 及其对前列腺癌的 PET/CT 显像

周星^{1,2} 申太鹏² 姚玉唐² 陆皓² 陈世容² 肖定琼²

赵椽² 许国辉² 游金辉¹ 程祝忠^{1,2}

¹川北医学院影像学院,四川省南充市 637000; ²四川省肿瘤医院暨四川省癌症防治研究所 PET/CT 中心、放射肿瘤学四川省重点实验室,成都 610041

通信作者:程祝忠, Email: chengzhuzhong@163.com

【摘要】 目的 合成¹⁸F-前列腺特异膜抗原(PSMA)-1007 并进行前列腺癌显像。方法 基于一步标记法,利用 CFN-MPS-200 型自动合成模块合成¹⁸F-PSMA-1007,并对产品进行质量分析,同时对 1 例前列腺癌患者(66 岁)进行¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT 显像。结果 自动化合成¹⁸F-PSMA-1007 的时间约为 50 min,合成产率为(25.0±5.0)% (衰减校正后, $n=3$),放化纯大于 99.0%,在 6 h 后放化纯仍大于 98.0%。产品为无色透明溶液, pH 值为 7.0~7.5,比活度为(410.0±11.0) MBq/ml,其核素纯度大于 99.0%。患者 PET/CT 显像示¹⁸F-PSMA-1007 高度浓聚于前列腺癌灶,最大标准摄取值(SUV_{max})为 40.9。结论 基于 CFN-MPS-200 多功能合成模块合成¹⁸F-PSMA-1007 的方法稳定,合成产率高,药物可浓聚于前列腺癌灶。

【关键词】 前列腺肿瘤;前列腺特异膜抗原;氟放射性同位素;化学合成;正电子发射断层显像术;体层摄影术,X 线计算机

基金项目:四川省科技计划项目(2017JY0081, 2019YJ0574);四川省干部保健科科研课题(川干研 2017-803)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.10.007

Synthesis of ¹⁸F-PSMA-1007 by one-step method and PET/CT imaging in prostate cancer

Zhou Xing^{1,2}, Shen Taipeng², Yao Yutang², Lu Hao², Chen Shirong², Xiao Dingqiong², Zhao Meng², Xu Guohui², You Jinhui¹, Cheng Zhuzhong^{1,2}

¹School of Medical Imaging, North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China; ²Radiation Oncology Key Laboratory of Sichuan Province, PET/CT Centre, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Chengdu 610041, China

Corresponding author: Cheng Zhuzhong, Email: chengzhuzhong@163.com

【Abstract】 Objective To synthesize and analyze ¹⁸F-prostate specific membrane antigen (PSMA)-1007, followed by its imaging in prostate cancer. **Methods** Based on one-step method, ¹⁸F-PSMA-1007 was produced by the CFN-MPS-200 automatic synthesis module and its quality analysis was conducted. ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT imaging was performed in a prostate cancer patient (66 years old). **Results** The synthesis time of ¹⁸F-PSMA-1007 was about 50 min, and the radiochemical yield was (25.0±5.0)% (attenuation correction, $n=3$). The radiochemical purity was above 99.0% and was above 98.0% after 6 h. The product was colorless transparent solution with pH value of 7.0–7.5, and the specific activity was (410.0±11.0) MBq/ml and the radioactive nuclear purity was above 99.0%. PET/CT imaging in the patient showed that ¹⁸F-PSMA-1007 was highly concentrated in prostate cancer with maximum standardized uptake value (SUV_{max}) of 40.9. **Conclusion** Based on CFN-MPS-200 multifunction synthesis module, ¹⁸F-PSMA-1007 can be stably synthesized with high radiochemical yield and can be concentrated in prostate cancer.

【Key words】 Prostate neoplasms; Prostate-specific membrane antigen; Fluorine radioisotopes; Chemical synthesis; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed

Fund program: Sichuan Science and Technology Program (2017JY0081, 2019YJ0574); Sichuan Provincial Cadre Health Research Project(2017-803)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.10.007

前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)是前列腺上皮细胞膜上的一种固有膜蛋白^[1-3],其在前列腺癌细胞中高表达,在良性前

列腺组织中低表达,是前列腺癌诊断和治疗领域理想的靶点^[4]。¹⁸F-PSMA-1007 作为一种新型的 PET 分子探针,能够与 PSMA 特异性结合,其在前列腺癌

诊断方面具有灵敏度高、特异性好、无创等优势^[5-8]。

Cardinale 等^[5]报道的两步法合成¹⁸F-PSMA-1007 的时间相对较长,放射化学产率低。在此基础上,他们继续研究,发现¹⁸F-PSMA-1007 的放射性亲核取代可以选择性进行,因此采用了一种不需要基团保护的前体直接进行亲核取代得到¹⁸F-PSMA-1007,即一步法合成¹⁸F-PSMA-1007^[9]。该方法简化了合成步骤,更利于自动化合成,且提高了¹⁸F-PSMA-1007 的合成产率。目前国内鲜见关于¹⁸F-PSMA-1007 放射合成的研究。笔者参考文献[9]的方法,在 CFN-MPS-200 型自动合成模块上编辑合成程序,设计合成装置,进行¹⁸F-PSMA-1007 的自动化合成,现报道如下。

材料与方法

1. 实验设备。HM-10 回旋加速器、CFN-MPS-200 多功能药物合成模块(日本住友株式会社);CRC-25R 活度计(美国 Capintec 公司);LC-15C 分析型高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)仪(日本岛津公司);WondaSil C18 柱(4.6 mm × 250 mm, 日本岛津公司);Biograph mCT-64 PET/CT 扫描仪(德国 Siemens 公司)。

2. 实验材料。PSMA-1007 前体、PSMA-1007 标准品、碳酸氢四丁胺(tetrabutylammonium hydrogen carbonate, TBAHCO₃)、乙醇、二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)、PS-H⁺柱、C18 ec 柱(德国 ABX 公司);无水乙腈(美国 Sigma 公司);生理盐水、注射用水(四川美大康佳乐药业有限公司);季铵型阴离子交换柱(quarternary methylamine column, QMA 柱;美国 Waters 公司);Millex-GS 无菌过滤器(0.22 μm, 美国 Millipore 公司)。

3. 实验方法。(1) 合成路线。如图 1 所示,PSMA-

1007 前体与¹⁸F 离子进行亲核取代反应,直接得到产物。

(2) 自动化合成。编辑相应的合成程序并连接好管线后,运行 CFN-MPS-200 自检程序,进行气体流量、气密性检查。自检结束后将各个试剂瓶、QMA 柱、PS-H⁺柱、C18 ec 柱连接好,关闭热室。用 10 MeV、60 μA 的质子束流连续轰击¹⁸O-H₂O 60 min,通过¹⁸O(p, n)¹⁸F 核反应生成¹⁸F⁻离子。用氦气将带有¹⁸F⁻的靶水传入靶水瓶中,收集完毕后再用氮气使靶水瓶中的靶水通过 QMA 柱,¹⁸F⁻吸附在 QMA 柱上。将 0.75 ml 0.075 mol/L TBAHCO₃ 溶液通过 QMA 柱,含有¹⁸F⁻的淋洗液进入反应瓶中。使反应瓶温度升高至 100 °C,将淋洗液完全蒸干,冷却至室温后再加入 0.4 ml 无水乙腈,95 °C 加热至乙腈完全蒸干。加 1.2 ml 含有 2 mg PSMA-1007 前体的 DMSO 溶液至反应瓶,在密闭的反应瓶中 85 °C 下氟化 10 min,随后加入 6 ml 体积分数 5%乙醇,然后用氮气压使反应瓶中液体通过 PS-H⁺柱、C18 ec 柱并进入废液瓶中,再用 23 ml 体积分数 5%乙醇、3 ml 体积分数 30%乙醇先后通过 PS-H⁺柱、C18 ec 柱后进入到废液瓶中,最后用 4 ml 体积分数 30%乙醇通过 PS-H⁺柱、C18 ec 柱将产物淋洗下来,加入 0.1 ml 100 mg/L 的维生素 C 溶液,再加入 36 ml 生理盐水,并经 0.22 μm 滤膜除菌后收集到产品瓶中。

(3) 质量分析。将合成得到的产品和 PSMA-1007 标准品(标准品用 DMSO 溶解)注入 HPLC 仪中分析保留时间,产品采用放射性检测器和紫外检测器检测,标准品仅采用紫外检测器检测。分析条件如下:流动相 A 为乙腈,流动相 B 为体积分数 0.1%三氟乙酸溶液;采用梯度洗脱,0~0.3 min 为 20%A+80%B,0.4~2 min 为 30%A+70%B,3~17 min 为 30%A+70%B,18~19 min 为 95%A+5%B,20~21 min 为 20%A+80%B,总流速为 1 ml/min,紫外检测波长

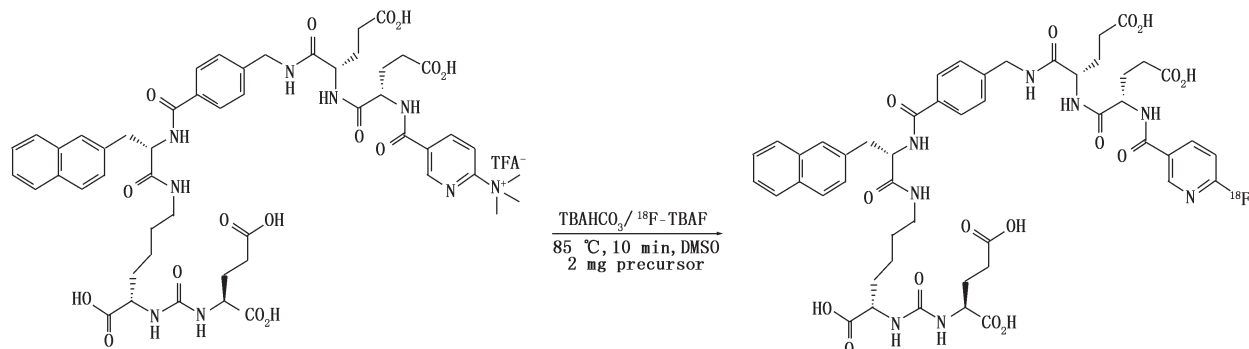


图 1 ¹⁸F-前列腺特异膜抗原(PSMA)-1007 的合成路线。DMSO 为二甲基亚砜,precursor 为前体,TBAF 为四丁氟化铵,TBAHCO₃ 为碳酸氢四丁胺,TFA 为三氟乙酸

为 254 nm。用 HPLC 检测产品注射液在室温放置 2、4、6 h 后的放化纯,测其稳定性。另外依次对 3 个批次的产品进行外观、颜色和澄清度的检查,利用精密 pH 试纸测 pH 值,利用半衰期计算方法进行核素纯度检测,并委托四川大学分析测试中心检测 3 个批次产品的乙醇含量,委托四川省肿瘤医院检验科检测细菌内毒素、无菌性。

4. 前列腺癌患者显像。对 1 例患者(66 岁)进行了合成药物 PET/CT 显像。患者因“尿频、尿急、尿痛 2 个月”入院,总前列腺特异抗原(total prostate specific antigen, tPSA) 218 $\mu\text{g/L}$,入院行 ^{18}F -脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG) PET/CT 显像后再行 ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT 显像,显像通过四川省肿瘤医院伦理委员会批准(审批号:JS-2017-01-02),患者在检查前签署知情同意书。2 次显像间隔时间为 6 d。 ^{18}F -FDG 注射剂量为 280 MBq,注射后患者静卧 60 min,排尿后行 PET/CT 显像; ^{18}F -PSMA-1007 注射剂量为 277.5 MBq,注射后患者静卧 180 min,排尿后行 PET/CT 显像。2 次检查采集范围均从颅顶至大腿中段,先行常规低剂量螺旋 CT 扫描,管电压 140 kV,有效管电流 42 mA,层厚为 8 mm,螺距 0.8;PET 图像采集使用三维模式,常规采集 6~7 个床位,每个床位采集 2 min。PET 图像经 CT 衰减校正,图像重建方法为有序子集最大期望值迭代法,迭代次数 3,子集数 21,通过德国 Siemens MMWP 后处理工作站 TrueD 软件得到 PET/CT 融合图像。

5. 统计学处理。采用 IBM SPSS 22.0 软件处理数据,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

结 果

1. 合成时间及产品质量分析。用本研究方法成功合成了 ^{18}F -PSMA-1007,合成时间约为 50 min,合成产率为(25.0 \pm 5.0)% (衰减校正后, $n=3$)。HPLC 分析结果:PSMA-1007 标准品出峰时间约为 18 min,合成的产品出峰时间与标准品出峰时间相同,表明合成得到的产物为 ^{18}F -PSMA-1007 且具有较高的放化纯。合成的产物无化学杂质。

产品注射液为无色澄清溶液,无悬浮颗粒,放射性比活度为(410.0 \pm 11.0) MBq/ml, pH 值为 7.0~7.5,核素纯度大于 99.0%,产品注射液在 2、4、6 h 后放化纯均大于 98.0%,表明其在常温下较稳定。3 个批次的产品注射液细菌内毒素和无菌性检查结果均为阴性,残留溶剂乙醇的含量为(2.9 \pm 0.2)%,低于文献报道^[7]。

2. 前列腺癌患者显像(图 2)。患者的 ^{18}F -PSMA-1007 最大密度投影(maximum intensity projection, MIP)图示显像剂主要在双侧泪腺、双侧唾液腺、肝脏、胆囊、双肾、脾脏及部分胃肠道浓聚,膀胱内未见明显浓聚;正常前列腺组织摄取低,而前列腺外周带及尖部癌灶区域呈局限性高摄取,病灶最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{max})为 40.9。该患者的 ^{18}F -FDG PET/CT 图像上病灶显示差,膀胱代谢高。

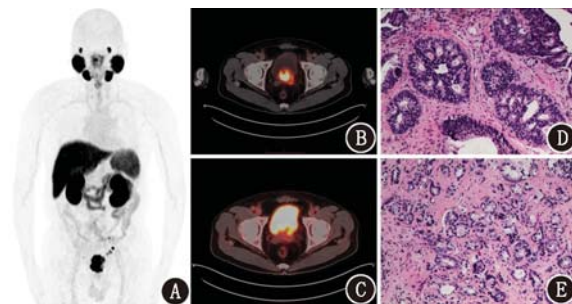


图 2 前列腺癌患者(66 岁)PET/CT 显像及病理检查图。A. ^{18}F -前列腺特异膜抗原(PSMA)-1007 全身最大密度投影(MIP)图示显像剂主要在双侧泪腺、双侧唾液腺、肝脏、胆囊、双肾、脾脏及部分胃肠道浓聚,膀胱内未见明显显像剂浓聚,前列腺呈局限性代谢增高影;B. ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT 图像示前列腺尖部局限性代谢增高影,最大标准摄取值(SUV_{max})为 40.9;C. ^{18}F -脱氧葡萄糖(FDG) PET/CT 显像对病灶显示差,膀胱代谢高,对病灶干扰大;D、E. 病理检查光学显微镜下见不规则异型腺体呈筛状结构(HE $\times 100$)

讨 论

PSMA 是存在于前列腺上皮细胞膜的一种 II 型固有蛋白,在几乎所有的前列腺癌中都会特异性高表达,随着前列腺癌的进展,PSMA 的表达会进一步增高^[5,10-11]。同时,PSMA 也可以在膀胱癌、胰腺癌、肺癌中表达^[12-13]。目前用于前列腺癌的 PSMA 显像剂多为 ^{68}Ga -PSMA-11,但 ^{68}Ga -PSMA-11 探针尚有不足。首先,受 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 发生器的限制, ^{68}Ga -PSMA-11 的产量较低;其次, ^{68}Ga -PSMA-11 的尿液代谢活性高,容易干扰病灶。而 ^{18}F 由回旋加速器产生,这确保了 ^{18}F -PSMA-1007 可以稳定、大量地被合成;另一方面, ^{18}F -PSMA-1007 具有中等亲脂性,主要通过肝胆排泄途径排出,在膀胱及输尿管中摄取较低,对病灶干扰小,更有利于病灶显示,因此能够更加准确地对前列腺癌进行诊断及分期,以及区分局部复发病灶和淋巴转移^[6-8,14-15]。此外,研究表明,在低前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA; $\leq 0.5 \mu\text{g/L}$)时, ^{18}F -PSMA-1007 对前列腺癌原发或复发病灶的检测率

明显高于⁶⁸Ga-PSMA-11^[6,8]。

CFN-MPS-200 多功能合成模块采用新型的卡套技术,将合成管线集中在较小的卡套内,气密性好,既避免气体在管线中的路线过长,又避免了试剂大量残留。此外,配套的程序会对各合成线路进行气密性检查,降低合成过程中出错的概率;合成程序会弹出对话框提醒操作人员按步骤操作,确保每个步骤顺利进行。本研究在 CFN-MPS-200 自动合成模块上编辑合成程序,改造合成装置,将 CFN-MPS-200 自动合成模块的特点与参考文献[9]的一步法相结合,大剂量、自动化地合成了¹⁸F-PSMA-1007,为国内合成¹⁸F-PSMA-1007 的研究提供了重要的参考依据。本研究的合成产率与参考文献[9]报道的一致,均为 25.0%,但本研究的合成产率较稳定,合成时间较短(50 min 与 55 min),产品放化纯较高,6 h 后放化纯仍大于 98.0%。

笔者将本研究合成的¹⁸F-PSMA-1007 用于前列腺癌患者显像,该例患者的显像结果示正常前列腺组织放射性摄取低,而前列腺外周带及尖部癌灶区域呈局限性高摄取。¹⁸F-FDG 也用于前列腺癌显像,与既往研究类似,本研究发现¹⁸F-PSMA-1007 对前列腺癌显像的效果优于¹⁸F-FDG(图 2)。

本研究也存在一定不足:仅根据 Giesel 等^[14]的研究,在 180 min 时进行显像,未进行不同时间段的¹⁸F-PSMA-1007 图像采集,后续将开展这方面的研究。

总之,基于 CFN-MPS-200 多功能合成模块合成¹⁸F-PSMA-1007 的方法稳定,产率高,放化纯高且无其他杂质,1 例前列腺癌患者显像结果示¹⁸F-PSMA-1007 高度浓聚于前列腺癌灶区域。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Watt F, Martorana A, Brookes DE, et al. A tissue-specific enhancer of the prostate-specific membrane antigen gene, FOLH1[J]. *Genomics*, 2001, 73(3): 243-254. DOI:10.1006/geno.2000.6446.

[2] 刘大亮,李国权,陈玲,等. ⁶⁸Ga-PSMA-617 PET/CT 与多参数 MRI 诊断前列腺癌的对比研究[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2019, 39(2): 72-76. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.02.003.

Liu DL, Li GQ, Chen L, et al. Comparative study in diagnostic value of ⁶⁸Ga-PSMA-617 PET/CT and multi-parameter MRI for primary prostate cancer[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 39(2): 72-76. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.02.003.

[3] Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, et al. PET imaging with a [⁶⁸Ga]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.

- [4] 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.
- [5] Cardinale J, Schäfer M, Benešová M, et al. Preclinical evaluation of ¹⁸F-PSMA-1007, a new prostate-specific membrane antigen ligand for prostate cancer imaging[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(3): 425-431. DOI:10.2967/jnumed.116.181768.
- [6] Rahbar K, Afshar-Oromieh A, Seifert R, et al. Diagnostic performance of ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT in patients with biochemical recurrent prostate cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(12): 2055-2061. DOI:10.1007/s00259-018-4089-x.
- [7] Kesck C, Vinsensia M, Radtke JP, et al. Intraindividual comparison of ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT, multiparametric MRI, and radical prostatectomy specimens in patients with primary prostate cancer: a retrospective, proof-of-concept study[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(11): 1805-1810. DOI:10.2967/jnumed.116.189233.
- [8] Giesel FL, Knorr K, Spohn F, et al. Detection efficacy of ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT in 251 patients with biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(3): 362-368. DOI:10.2967/jnumed.118.212233.
- [9] Cardinale J, Martin R, Remde Y, et al. Procedures for the GMP-compliant production and quality control of [¹⁸F]PSMA-1007: a next generation radiofluorinated tracer for the detection of prostate cancer[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2017, 10(4): pii: E77. DOI:10.3390/ph10040077.
- [10] 刘辰,刘特立,杨志,等. ⁶⁸Ga-PSMA-617 PET/CT 对高危前列腺癌的预测价值[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2019, 39(2): 77-80. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.02.004.
- Liu C, Liu TL, Yang Z, et al. Predictive value of ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT for high-risk prostate cancer[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 39(2): 77-80. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.02.004.
- [11] Mease RC, Foss CA, Pomper MG. PET imaging in prostate cancer: focus on prostate-specific membrane antigen[J]. *Curr Top Med Chem*, 2013, 13(8): 951-962. DOI:10.2174/1568026611313080008.
- [12] Schmidt LH, Heitkötter B, Schulze AB, et al. Prostate specific membrane antigen (PSMA) expression in non-small cell lung cancer[J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0186280. DOI:10.1371/journal.pone.0186280.
- [13] Ren H, Zhang H, Wang X, et al. Prostate-specific membrane antigen as a marker of pancreatic cancer cells[J]. *Med Oncol*, 2014, 31(3): 857. DOI:10.1007/s12032-014-0857-z.
- [14] 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.
- [15] Giesel FL, Kesck C, Yun M, et al. ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT detects micrometastases in a patient with biochemically recurrent prostate cancer[J]. *Clin Genitourin Cancer*, 2017, 15(3): e497-e499. DOI:10.1016/j.clgc.2016.12.029.

(收稿日期:2019-06-19)