

^{64}Cu -PSMA-Q PET/CT 显像在晚期前列腺癌患者中的诊断与辐射剂量学研究

陈飞¹ 张皓¹ 唐铁龙² 詹友胜¹ 罗飞¹ 杨凡慧¹

黄晓红¹ 何宗喜¹ 顾华见¹ 李素平¹

¹川北医学院附属医院核医学科,南充 637000;²川北医学院附属医院泌尿外科,南充 637000

通信作者:李素平, Email: suping7273@163.com

【摘要】 **目的** 比较 ^{64}Cu -前列腺特异膜抗原(PSMA)-Q 与 ^{18}F -FDG 在晚期前列腺癌患者中的诊断效能,并对 ^{64}Cu -PSMA-Q 进行人体辐射剂量学分析。**方法** 本研究为开放、单中心、自身对照的诊断评价试验。纳入 2023 年 9 月至 2023 年 12 月间川北医学院附属医院经病理证实的晚期前列腺癌患者 29 例,年龄 58~87 岁,患者均行 ^{64}Cu -PSMA-Q 和 ^{18}F -FDG PET/CT 检查。采用 McNemar 检验比较 ^{64}Cu -PSMA-Q 和 ^{18}F -FDG PET/CT 对原发灶、淋巴结转移灶、骨转移灶的检出率,采用 Mann-Whitney *U* 检验比较 ^{64}Cu -PSMA-Q 和 ^{18}F -FDG PET/CT 在病变组织 SUV_{max} 和肿瘤/本底比(TBR)方面的差异。对其中 9 例患者的 ^{64}Cu -PSMA-Q PET/CT 影像数据采用 OLINDA/EXM 2.1(成年男性体模)进行辐射剂量计算。**结果** 共 21 例患者被检出原发灶。 ^{64}Cu -PSMA-Q PET/CT 对原发灶的检出率为 95.2%(20/21),高于 ^{18}F -FDG PET/CT 的 66.7%(14/21; $\chi^2=6.00, P=0.031$);两者对淋巴结转移灶检出率分别为 65.5%(19/29)和 55.2%(16/29),差异无统计学意义($\chi^2=3.00, P=0.250$);两者对骨转移灶检出率分别为 72.4%(21/29)和 65.5%(19/29),差异亦无统计学意义($\chi^2=2.00, P=0.500$)。 ^{64}Cu -PSMA-Q PET/CT 显像时原发灶、区域淋巴结转移灶、骨转移灶的 TBR 高于 ^{18}F -FDG PET/CT 显像[原发灶:8.3(2.2, 13.3)与 2.3(1.0, 5.5), $Z=7.16, P=0.002$;区域淋巴结转移灶:4.9(1.4, 8.3)与 1.7(0.9, 4.0), $Z=189.34, P=0.001$;骨转移灶:18.7(4.5, 26.9)与 5.1(2.1, 9.7), $Z=24.83, P=0.003$]。两者检出远处淋巴结转移灶 TBR 间、良性病变 TBR 间的差异均无统计学意义(Z 值:1.49 和 0.91, P 值:0.135 和 0.558)。9 例患者的辐射剂量学分析显示, ^{64}Cu -PSMA-Q 的全身有效剂量为(28.200±1.590) $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ 。未观察到显像剂相关的不良事件。**结论** ^{64}Cu -PSMA-Q 是一种有潜力的新型诊断性 PET 显像剂,可应用于前列腺癌患者的诊断,辅助临床决策。

【关键词】 前列腺特异膜抗原;铜放射性同位素;辐射剂量;正电子发射断层显像术;体层摄影术;X 线计算机

基金项目: 四川省自然科学基金(2024NSFSC0668);川北医学院附属医院科研发展计划(2023LC001)

临床试验注册: 中国临床试验注册中心(ChiCTR2300079237)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20241116-00403

Diagnosis and radiation dosimetry of ^{64}Cu -PSMA-Q PET/CT imaging in patients with advanced prostate cancer

Chen Fei¹, Zhang Hao¹, Tang Tielong², Zhan Yousheng¹, Luo Fei¹, Yang Fanhui¹, Huang Xiaohong¹, He Zongxi¹, Gu Huajian¹, Li Suping¹

¹Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China; ²Department of Urology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

Corresponding author: Li Suping, Email: suping7273@163.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the diagnostic performance of ^{64}Cu -prostate specific membrane antigen (PSMA)-Q compared with ^{18}F -FDG in patients with advanced prostate cancer and to analyze the radiation dosimetry of ^{64}Cu -PSMA-Q. **Methods** This study was an open-label, single-arm, self-controlled diagnostic evaluation trial. A total of 29 patients (age 58–87 years) with pathologically confirmed advanced prostate cancer in the Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College from September 2023 to December 2023 were included. All patients underwent both ^{64}Cu -PSMA-Q PET/CT and ^{18}F -FDG PET/CT examinations. McNemar test was used to compare the detection rates of ^{64}Cu -PSMA-Q PET/CT and ^{18}F -FDG PET/CT for primary lesions, lymph node metastases, and bone metastases. Mann-Whitney *U* test was applied to

compare differences in SUV_{max} and tumor-to-background ratio (TBR) between ^{64}Cu -PSMA-Q PET/CT and ^{18}F -FDG PET/CT. Radiation dosimetry of ^{64}Cu -PSMA-Q PET/CT imaging was performed using OLINDA/EXM 2.1 (adult male model) in 9 patients. **Results** Primary lesions were detected in 21 patients. ^{64}Cu -PSMA-Q PET/CT demonstrated a detection rate of 95.2% (20/21) for primary lesions, which was significantly higher than that of ^{18}F -FDG PET/CT (66.7% (14/21); $\chi^2 = 6.00$, $P = 0.031$). Detection rates of lymph node metastases were 65.5% (19/29) for ^{64}Cu -PSMA-Q and 55.2% (16/29) for ^{18}F -FDG, with no significant difference ($\chi^2 = 3.00$, $P = 0.250$). Similarly, detection rates of bone metastases were 72.4% (21/29) for ^{64}Cu -PSMA-Q and 65.5% (19/29) for ^{18}F -FDG respectively ($\chi^2 = 2.00$, $P = 0.500$). TBRs on ^{64}Cu -PSMA-Q PET/CT were significantly higher than those on ^{18}F -FDG PET/CT across primary lesions (8.3(2.2, 13.3) vs 2.3(1.0, 5.5); $Z = 7.16$, $P = 0.002$), regional lymph node metastases (4.9(1.4, 8.3) vs 1.7(0.9, 4.0), $Z = 189.34$, $P = 0.001$), and bone metastases (18.7(4.5, 26.9) vs 5.1(2.1, 9.7); $Z = 24.83$, $P = 0.003$). No significant difference in TBR was observed for distant lymph node metastases ($Z = 1.49$, $P = 0.135$) or benign lesions ($Z = 0.91$, $P = 0.558$). The whole-body effective dose of ^{64}Cu -PSMA-Q was (28.200±1.590) $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$ among the 9 patients analyzed, with no adverse events related to the tracer observed. **Conclusion** ^{64}Cu -PSMA-Q is a promising novel PET imaging agent with potential clinical utility for diagnosing prostate cancer and supporting clinical decision-making.

【Key words】 Prostate-specific membrane antigen; Copper radioisotopes; Radiation dosage; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed

Fund program: Natural Science Foundation of Sichuan Province (2024NSFSC0668); Scientific Research Development Program of Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College (2023LC001)

Trial Registration: Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR2300079237)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20241116-00403

2022 年我国前列腺癌新发病例 13.4 万例,位居男性恶性肿瘤发病率第 2 位,死亡率居第 7 位^[1],虽然发病率低于欧美国家^[2],但呈逐年上升趋势。因此,早期诊断前列腺癌具有重要的临床意义。前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)是一种 II 型跨膜糖蛋白,在正常前列腺以及前列腺增生细胞表面有所表达,而在前列腺癌细胞的表达量是正常细胞表达量的 100~1 000 倍^[3]。PSMA 表达升高与包括局部扩散、复发和转移在内的不良预后相关^[4]。PSMA PET 显像在前列腺癌的初始分期、生化复发检测和疾病进展监测等关键环节中有显著优势^[5-6]。

^{18}F -FDG 是临床上最常用的 PET 显像剂,但其经泌尿系统排泄,对原发灶及淋巴结、骨转移灶的灵敏度欠佳^[7]。 ^{64}Cu -PSMA-Q 是一种新的示踪剂,前期研究已完成其临床前表征,该示踪剂在前列腺癌病灶中表现出高特异性摄取和优异的肿瘤/本底比(tumor-to-background ratio, TBR)^[8]。本研究拟评价 ^{64}Cu -PSMA-Q 与 ^{18}F -FDG 对同一组前列腺癌患者原发灶与转移灶的诊断效能,并对患者进行生物分布与辐射剂量学分析。

资料与方法

1. 研究对象。本研究为开放、单中心、自身对照的诊断评价试验,经川北医学院附属医院医学伦理委员会批准(批件号:2023ER-115-1),患者均签署书面知情同意。

纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 周岁的男性患者;(2)

经组织学或细胞学确诊为前列腺癌;(3)经常规影像学检查确诊或怀疑的转移性激素敏感性前列腺癌或转移性去势抵抗性前列腺癌;(4)美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分为 0~2 分;(5)有足够的器官功能(包括骨髓储备、肝肾功能等)。符合全部标准者方可纳入研究。

排除标准:(1)既往接受过 PSMA 靶向放射配体治疗;(2)正在参加临床试验或接受试验性药物;(3)伴随有症状或接受糖皮质激素治疗以维持神经系统功能完整性的中枢神经系统转移患者;(4)合并其他恶性肿瘤(充分缓解 >3 年者除外);(5)合并严重或控制不佳的疾病;(6)存在干扰评估的躯体或精神疾病,或无法配合检查;(7)拒绝有效避孕;(8)研究者认为不宜入组。符合任一项者不得进入研究。

最终纳入 2023 年 9 月至 2023 年 12 月在川北医学院附属医院经病理证实的晚期前列腺癌患者 29 例,中位年龄 72.0(71.0,76.0)岁(范围:58~87 岁);前列腺特异抗原水平为 4.0~2 747.0 $\mu\text{g}/\text{L}$,中位值 265.0(41.2,731.0) $\mu\text{g}/\text{L}$ 。

2. ^{64}Cu -PSMA-Q 放射性标记与质量控制。 ^{64}Cu 、 ^{18}F 由日本住友公司 HM-10HC 型医用回旋加速器生产获得,PSMA-Q 由湖北省强耀生物科技有限公司提供。标记所用器具和仪器用紫外线照射消毒 30 min。将反应容器在 0.1 mmol/L 的 NaOH(四川金山制药有限公司)溶液中浸泡 4 h 以上,再用注射级水冲洗。采用放射性活度计(美国 Capintec 公司)

测定⁶⁴Cu 溶液活度 370 MBq (50 μl), 将其转移至反应容器中, 加入 183 μl 0.1 mmol/L HCl (成都科隆化学有限公司)。取 1 mmol/L NaOAc (四川金山制药有限公司) 43 μl 加入混合物中。取 1 支 100 μg/支的 PSMA-Q 前体冻干粉瓶^[8-9], 用 850 μl 水溶解配制前体溶液。随后将 170 μl 前体溶液加入反应容器中密封。将反应混合物加热至 90 °C、10 min, 冷却后加入 10 mg/ml 抗坏血酸钠 (石家庄石药集团维生药业有限公司) 溶液 0.666 ml。所得溶液通过 0.22 μm 无菌过滤器进入无菌容器。对外观性状、pH 值、内毒素水平和无菌情况等进行评估。采用高效液相色谱 (high performance liquid chromatography, HPLC) 仪 (日本岛津公司) 测定放化纯。

3. PET/CT 显像及图像处理。29 例患者经静脉注射⁶⁴Cu-PSMA-Q (按体质量 3.7 MBq/kg), 中位给药剂量 166.5 (121.0, 223.5) MBq。按入组先后顺序编号, 前 9 例患者在注射后 1、2、4 和 24 h 行 PET/CT 显像, 后 20 例患者在注药后 4 h 行 PET/CT 显像。¹⁸F-FDG 和⁶⁴Cu-PSMA-Q 显像至少间隔 3 d, 如先行⁶⁴Cu-PSMA-Q 显像, 则给药后第 4 天行¹⁸F-FDG 显像 (根据患者体质量注射 4.44~5.55 MBq/kg, 检查前禁食至少 6 h, 注射后 1 h 显像)。图像采集: 显像均在美国 GE 公司 Discovery PET/CT 710 仪上进行。扫描前患者排空膀胱, 摆位头朝里, 采集 7~8 个床位, 静态采集, 每个床位采集 3 min。采用有序子集最大期望值迭代算进行重建 (2 次迭代, 16 个子集)。基于 CT 数据进行衰减校正, CT 采集层厚 3.75 mm, 螺距 0.984, 管电压 120 kV, 管电流 170 mA。使用 Advantage Workstation 4.6 后处理工作站进行图像处理及定量分析。

4. 生物分布与内照射剂量分析。于注射⁶⁴Cu-PSMA-Q 后 1、2、4 和 24 h 评估各组织和器官 (脑、肺、心血池、肝、肾、臀大肌等) 的生理性摄取。由 1 名 5 年以上工作经验的核医学科医师手动勾画 ROI, 并除外病变部位, 记录 SUV_{max} 和 SUV_{mean}, 计算肿瘤 SUV_{max} 与器官 SUV_{mean} 的比值^[10]。

选择前 9 例患者图像行吸收剂量分析。选取脑、心脏壁、肾脏、肝脏、唾液腺、脾脏和膀胱壁为源器官。在 CT 图像上分别沿脑、肝脏、肾脏、唾液腺和脾脏的边界手动勾画 ROI, 并复制到 PET 图像上。在各个时间点, 用百分比注射剂量表示未经时间衰减校正的源器官的显像剂分布, 生成每个器官的时间-放射性活度曲线。使用 OLINDA/EXM 2.1 软件计算各脏器内照射吸收剂量和全身有效剂量。

剂量估算遵循国际放射防护委员会制定的成人参考计算模型^[11], 使用其特定吸收分数进行完善^[12]。根据个体患者数据计算出剂量, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

5. 诊断效能分析。由 2 名高级职称的核医学科医师对 PET/CT 图像进行视觉分析, 如有分歧, 则经商议得出最终结论。病灶周围的感兴趣体积 (volume of interest, VOI) 采用 42% 的等轮廓阈值勾画, 获得 SUV_{max}^[13]。阳性判断标准: (1) 前列腺内病变呈局限性显像剂浓聚, 并高于周围正常前列腺组织, 定义为阳性病变^[14]; (2) 与周围正常组织相比, 软组织和骨转移灶存在明显形态学改变, 定义为阳性^[15]。另外, PSMA 配体显像在一些良性病变 (如骨折、退行性改变和非特异性淋巴结炎等) 可表现为显像剂摄取增高, 结合同机 CT 影像表现确定为良性病变^[16]。将 PET 阳性病变分为以下几类: 局部肿瘤; 软组织转移 [包括淋巴结转移, 其他软组织 (如肺、肝) 转移]; 骨转移; 良性病变。

选择闭孔内肌作为参考本底, 并在其周围勾画 VOI^[14]。TBR 计算方法为病灶 SUV_{max} 除以闭孔内肌 SUV_{max}。记录每例患者原发肿瘤和最多 10 个转移灶的 TBR (骨和软组织转移灶限定为 5 个), 分别记录每个病灶 SUV_{max} 和 SUV_{mean}, 记录每例患者最多 10 个良性病变 SUV_{max}。

6. 统计学处理。采用 IBM SPSS Statistics 27.0 软件进行统计分析。符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 不符合正态分布的定量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 定性资料以频数 (百分比) 表示。采用 McNemar 检验分析⁶⁴Cu-PSMA-Q PET/CT 和¹⁸F-FDG PET/CT 对原发灶、淋巴结转移灶、骨转移灶检出率的差异, 采用两独立样本 *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验比较 2 组间病变组织 TBR 的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义 (双侧检验)。

结 果

1. ⁶⁴Cu-PSMA-Q PET/CT 显像及吸收剂量分析。⁶⁴Cu-PSMA-Q 的结构如图 1 所示。其质量控制符合 2020 年版《中国药典》中《正电子类放射性药品质量控制指导原则》^[17] 的规定。产品为无色澄清溶液, 无悬浮颗粒, pH 值 3.0~7.0。放射性比活度为 (20.5±1.0) GBq/μmol, 放化纯大于 99.0%。产品注射液细菌内毒素和无菌性检查结果均为阴性。

9 例患者注射⁶⁴Cu-PSMA-Q 后行 PET/CT 显像, 显像剂主要浓聚于腮腺、颌下腺、肝脏、肾脏、膀胱, 肠道也有一定程度的摄取; 骨骼摄取低于多数脏器

摄取,脑内未见明显浓聚(图 2)。

注射后,肿瘤 SUV_{max} 随时间延长而逐渐升高,24 h 时仍有明显摄取。肝脏 SUV_{max} 随时间延长而增加,24 h 时达 15.47±3.88。除肝脏外,余测量器官 SUV_{max} 从注射后 1 h 开始逐渐增高,多数在 4 h 达高峰,然后下降。肿瘤 SUV_{max}/器官 SUV_{mean} 比值随时间延长逐渐升高,脑组织在所有时间点的比值最高,24 h 时达峰值。9 例患者均表现出良好的耐受性,无不良反应记录。

靶器官的吸收剂量见表 1。其中,肝脏吸收剂量最高,其次为肾脏、唾液腺、脾脏和胆囊壁,余器官的吸收剂量均低于 50.00 μGy/MBq。在有效剂量方面,肝脏最高,为 (13.900±2.010) μSv/MBq。测定平均全身吸收剂量为 (18.20±1.04) μGy/MBq,计算有效剂量为 (28.200±1.590) μSv/MBq。本研究前 9 例患者有效剂量为 (4.480±0.990) mSv。

2. ⁶⁴Cu-PSMA-Q PET/CT 与 ¹⁸F-FDG PET/CT 的检出情况比较(表 2)。(1)原发灶。在 21 例有原发灶的患者中,⁶⁴Cu-PSMA-Q PET/CT 对原发灶的检出率为 95.2% (20/21),其中 7 例 (35.0%, 7/20) 表现出明显的多灶性(图 3)。¹⁸F-FDG PET 对原发

灶的检出率为 66.7% (14/21),其中 1 例表现为多灶性。前者对原发灶的检出率高于后者(χ² = 6.00, P = 0.031)。⁶⁴Cu-PSMA-Q PET/CT 与 ¹⁸F-FDG PET/CT 显示原发病变的 TBR 分别为 8.3 (2.2, 13.3) 与 2.3 (1.0, 5.5),差异有统计学意义(Z = 7.16, P = 0.002)。

(2)转移灶。①淋巴结转移。29 例前列腺癌患者中,⁶⁴Cu-PSMA-Q PET/CT 发现 19 例有淋巴结转移,其中 9 例既有区域淋巴结也有远处淋巴结转移,8 例仅有区域淋巴结转移,2 例仅有远处淋巴结转移,共检出 86 个病灶。¹⁸F-FDG PET/CT 发现 16 例患者有淋巴结转移,9 例既有区域淋巴结也有远处淋巴结转移,5 例仅有区域淋巴结转移,2 例仅有远处淋巴结转移,共检出 34 个病灶。⁶⁴Cu-PSMA-Q 与 ¹⁸F-FDG PET/CT 对淋巴结转移灶检出率分别为 65.5% (19/29) 和 55.2% (16/29),差异无统计学意义(χ² = 3.00, P = 0.250)。

在两者均发现的 16 例淋巴结转移患者中,8 例在 ⁶⁴Cu-PSMA-Q PET/CT 上显示的淋巴结病灶多于 ¹⁸F-FDG PET/CT,2 例少于 ¹⁸F-FDG PET/CT,余 6 例 2 种显像结果相同。在 11 例有远处淋巴结转移的患者中,8 例在 ⁶⁴Cu-PSMA-Q PET/CT 上检出更多淋巴

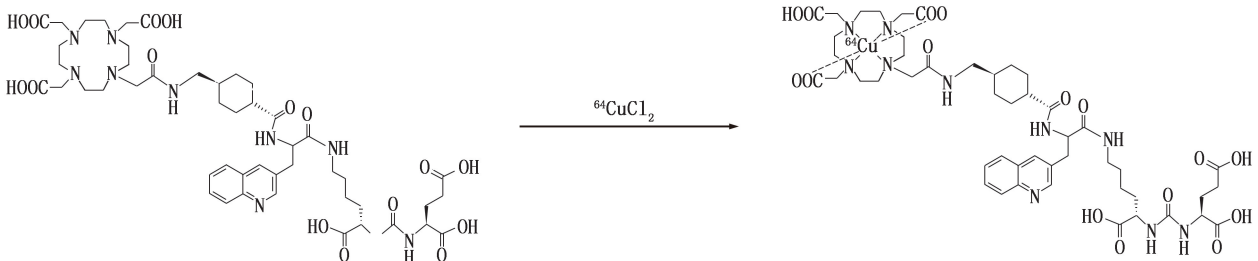


图 1 ⁶⁴Cu-前列腺特异膜抗原(PSMA)-Q 的化学结构式

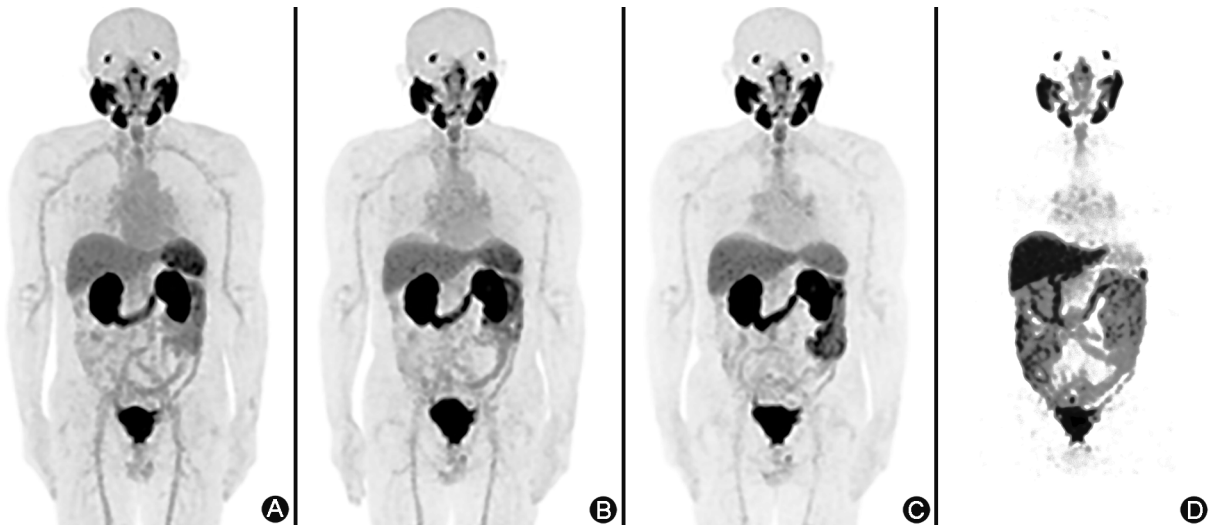


图 2 前列腺癌患者(68 岁)注射 ⁶⁴Cu-PSMA-Q 后 1 h(A)、2 h(B)、4 h(C)、24 h(D) 全身最大密度投影(MIP)图像。注射后显像剂主要浓聚于腮腺、颌下腺、肝脏、肾脏、膀胱。除肝脏外,患者其余测量器官 SUV_{max} 自 1 h 开始逐渐增高,多数在 4 h 近高峰,然后下降

表 1 9 例前列腺癌患者的⁶⁴Cu-PSMA-Q 吸收剂量和有效剂量估算($\bar{x}\pm s$)

器官(组织)	吸收剂量($\mu\text{Gy}/\text{MBq}$)	有效剂量($\mu\text{Sv}/\text{MBq}$)
肾上腺	1.84±0.43	0.017±0.004
颅脑	1.58±0.48	0.016±0.005
食管	6.58±1.37	0.263±0.055
胆囊壁	70.40±22.60	0.650±0.208
左半结肠	12.30±4.45	0.595±0.216
小肠	8.23±4.27	0.076±0.039
胃壁	10.90±6.03	1.310±0.722
右半结肠	15.10±7.02	0.731±0.341
直肠	6.11±6.42	0.141±0.148
心肌壁	36.90±16.50	0.340±0.152
肾脏	325.00±111.00	3.000±1.030
肝脏	347.00±50.10	13.900±2.010
肺	5.44±4.40	0.652±0.527
胰腺	45.10±22.30	0.416±0.206
前列腺	41.70±1.57	0.193±0.073
唾液腺	138.00±76.30	1.380±0.762
红骨髓	6.05±1.39	0.725±0.166
成骨细胞	1.24±0.16	0.012±0.002
脾脏	96.90±18.50	0.893±0.170
睾丸	6.10±1.54	0.244±0.062
胸腺	4.92±4.74	0.046±0.044
甲状腺	25.80±22.10	1.030±0.884
膀胱壁	38.30±19.80	1.540±0.795
全身	18.20±1.04	28.200±1.590

注:PSMA 为前列腺特异膜抗原

结病灶(图 4),3 例两者结果相同。

⁶⁴Cu-PSMA-Q 与 ¹⁸F-FDG PET/CT 显示区域淋巴结 TBR 分别为 4.9(1.4,8.3)与 1.7(0.9,4.0),差异有统计学意义($Z = 189.34, P = 0.001$);远处淋巴结转移灶 TBR 分别为 5.5(2.1,9.8)与 3.1(1.2,5.7),差异无统计学意义($Z = 1.49, P = 0.135$)。

②骨转移。⁶⁴Cu-PSMA-Q PET/CT 发现 21 例有骨转移(2 例单发,19 例多发),共检出病灶 84 个。¹⁸F-FDG PET/CT 发现 19 例有骨转移(1 例单发,18 例多发),共检出病灶 80 个。⁶⁴Cu-PSMA-Q 与 ¹⁸F-FDG PET/CT 对骨转移灶检出率分别为 72.4%(21/29)和 65.5%(19/29),两者差异无统计学意义($\chi^2 = 2.00, P = 0.500$)。⁶⁴Cu-PSMA-Q 与 ¹⁸F-FDG PET/CT 显示骨转移灶 TBR 分别为 18.7(4.5,26.9)与 5.1(2.1,9.7),

差异有统计学意义($Z = 24.83, P = 0.003$)。

在 19 例⁶⁴Cu-PSMA-Q 与 ¹⁸F-FDG PET/CT 均发现有骨转移病灶的患者中,两者间未观察到躯干和四肢骨转移的明显差异,⁶⁴Cu-PSMA-Q PET/CT 检出更多颅骨转移灶。

③其他。⁶⁴Cu-PSMA-Q PET/CT 发现 1 例肝转移,转移灶 2 个, SUV_{max} 21.4;1 例肺转移,转移灶>5 个, SUV_{max} 11.7;1 例可疑左侧肾上腺转移, SUV_{max} 15.4。¹⁸F-FDG PET/CT 发现 1 例肝转移,转移灶 1 个, SUV_{max} 18.9。

(3)良性病变。⁶⁴Cu-PSMA-Q PET/CT 发现 7 例患者有良性病变,共计检出 16 个良性病灶;¹⁸F-FDG PET/CT 发现 9 例有良性病变,共计检出 62 个良性病灶。⁶⁴Cu-PSMA-Q 与 ¹⁸F-FDG PET/CT 显示良性病变 TBR 分别为 5.7(1.8,10.5)与 3.4(1.3,7.4),两者差异无统计学意义($Z = 0.91, P = 0.558$)。

讨 论

近年来,靶向 PSMA 用于前列腺癌显像的正电子示踪剂多为 ⁶⁸Ga^[18] 或 ¹⁸F^[19] 标记,采用 ⁶⁴Cu 来标记者较少,关于 ⁶⁴Cu-PSMA 在人体的生物分布与吸收剂量研究则更少。本研究讨论了 ⁶⁴Cu-PSMA-Q 在前列腺癌患者体内的代谢特性及其在各个器官中的生物分布,研究显示 ⁶⁴Cu-PSMA-Q 在前列腺癌患者中表现出良好的生物分布特征与剂量学特征。

本研究中,⁶⁴Cu-PSMA-Q 主要浓聚于唾液腺、膀胱、肾脏中,肝脏和肠道中也有一定程度的摄取;骨骼摄取低于多数脏器,脑内未见明显浓聚,表明其具有良好的体内稳定性,与文献[20-21]的报道基本一致,但前述研究仅测定注射显像剂后 1 h 的生物分布情况,本研究则测定了 4 个时间点,可更加全面、准确地反映 ⁶⁴Cu-PSMA-Q 在人体的生物分布情况。本研究显示,肝脏摄取随时间延长逐渐增加,至 24 h 达最大值,这可能是肝脏对 ⁶⁴Cu 的特殊代谢^[22]和铜的特殊胆道排泄^[23]导致的,但这一假设需进一步证实。本研究对比发现,肝脏、肾脏有效剂量分别为 (13.900±2.010)和 (3.000±1.030) $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$,明显低

表 2 ⁶⁴Cu-PSMA-Q 和 ¹⁸F-FDG PET/CT 对 29 例前列腺癌患者阳性病变和良性病变的检出情况(个)

显像剂	病灶数	原发灶	转移灶						良性病变					
			淋巴结转移	骨转移	肝转移	肺转移	其他部位转移	合计	非特异性淋巴结炎	肺结节或斑片影	骨折	皮下结节	局部显像剂浓聚 ^a	合计
⁶⁴ Cu-PSMA-Q	230	34	86	84	2	5	3	180	5	6	1	1	3	16
¹⁸ F-FDG	192	15	34	80	1	0	0	115	42	11	1	1	7	62

注:^a局部显像剂浓聚而 CT 上无改变

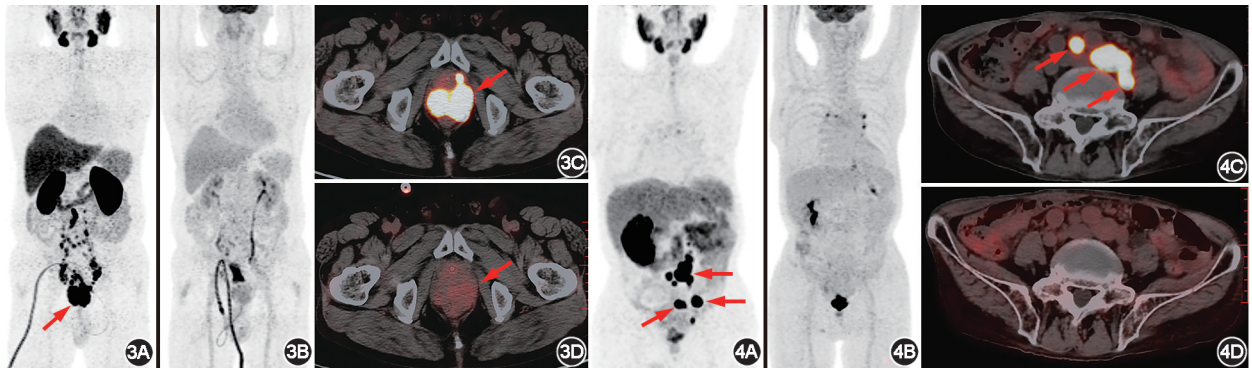


图 3 前列腺癌患者(72 岁)治疗前⁶⁴Cu-前列腺特异膜抗原(PSMA)-Q 和¹⁸F-FDG PET/CT 显像图(箭头示病灶)。3A. ⁶⁴Cu-PSMA-Q PET 全身最大密度投影(MIP)图示前列腺区团状显像剂异常浓聚灶;3B. ¹⁸F-FDG PET 全身 MIP 图未见异常浓聚;3C. ⁶⁴Cu-PSMA-Q PET/CT 横断位图示前列腺 PSMA 阳性病变,病变多灶性明显;3D. ¹⁸F-FDG PET/CT 横断位图示前列腺分布稍欠均匀,未见明显局限性浓聚灶 **图 4** 前列腺癌患者(70 岁)根治术后内分泌治疗中⁶⁴Cu-PSMA-Q 和¹⁸F-FDG PET/CT 显像图(箭头示病灶)。4A. ⁶⁴Cu-PSMA-Q PET 全身 MIP 图示盆腔多发显像剂异常浓聚灶;4B. ¹⁸F-FDG PET 全身 MIP 图未见异常浓聚灶;4C. ⁶⁴Cu-PSMA-Q PET/CT 横断位图示双侧髂血管旁多发淋巴结转移灶;4D. ¹⁸F-FDG PET/CT 横断位图示双侧髂血管旁淋巴结未见异常浓聚

于 Grubmüller 等^[20]报道的 130 和 70 $\mu\text{Sv}/\text{MBq}$,但后者仅测定了 3 例患者的注射后 1 h 数据,这可能是差异产生的原因之一。

本研究测定结果显示,⁶⁴Cu-PSMA-Q 注射后患者全身吸收剂量为 $(18.20 \pm 1.04) \mu\text{Gy}/\text{MBq}$,计算的全身有效剂量为 $(28.200 \pm 1.590) \mu\text{Sv}/\text{MBq}$,与现有的临床应用较为成熟的分子探针如⁶⁸Ga-PSMA 617 ($21 \mu\text{Sv}/\text{MBq}$)^[24]、⁶⁸Ga-PSMA-11 ($23 \mu\text{Sv}/\text{MBq}$)^[25]、¹⁸F-PSMA-1007 ($22.7 \mu\text{Sv}/\text{MBq}$)^[26]相近。假设注射 185 MBq ⁶⁴Cu-PSMA-Q 的全身有效剂量约 5.20 mSv,由于一部分示踪剂经泌尿系统排出,通过给予呋塞米或建议患者增加排泄次数,可进一步降低辐射剂量。

本研究 9 例患者注射⁶⁴Cu-PSMA-Q 后,进行了 4 个时间点的图像采集,与注射后 1、2 和 24 h 显像相比,注射后 4 h 显像肿瘤病灶 SUV_{max} 最高,比其余时间点能更好地显示病灶,这一发现与 Cantiello 等^[27]的研究结果一致。临床结果显示,相较于¹⁸F-FDG PET/CT,⁶⁴Cu-PSMA-Q PET/CT 对前列腺癌原发灶及转移灶的检出率均高于前者,这与 PSMA 在前列腺癌中强烈过表达,而在良性前列腺组织中表达较低密切相关。

⁶⁸Ga 和¹⁸F 的物理半衰期较短(分别为 68 和 110 min),检查窗口期较窄。⁶⁴Cu 物理半衰期为 12.7 h,实际应用更灵活。另外,⁶⁴Cu 更长的半衰期有利于长距离配送,可通过集中配送来满足无生产条件的医院对于前列腺癌诊断药物的临床需求。

本研究的主要局限性在于缺乏 PSMA 阳性病变的组织病理学证据。然而,病灶的显像剂摄取水平、CT 图像改变和临床病史提供了识别良性病变的可

能性。此外,本研究样本量相对较小、随访时间较短,未来的研究应侧重于扩大研究人群和延长随访期,以验证初步发现,进一步确定其在前列腺癌显像领域中的独特价值。

综上,本研究探讨了⁶⁴Cu-PSMA-Q 在前列腺癌中的诊断价值与辐射剂量学,结果表明其是一种安全、有潜力的新型诊断性 PET 示踪剂,可应用于前列腺癌患者的诊断,辅助医师做出患者管理决策,具有相当的临床应用价值。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 陈飞:研究设计、论文撰写;张皓、唐铁龙、李素平:研究指导、论文修改;詹友胜、罗飞:技术支持;杨凡慧、黄晓红:数据整理、统计学分析;何宗喜、顾华见:研究实施

参 考 文 献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263. DOI:10.3322/caac.21834.
- [2] Han B, Zheng R, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53. DOI: 10.1016/j.jncc.2024.01.006.
- [3] 周文瑶,张俊.前列腺癌 PSMA PET 显像剂研究进展[J].中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(12): 755-760. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20191202-00284. Zhou WY, Zhang J. Research progress of PSMA PET tracers for prostate cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(12): 755-760. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20191202-00284.
- [4] O'Keefe DS, Bacich DJ, Huang SS, et al. A perspective on the evolving story of PSMA biology, PSMA-based imaging, and endoradiotherapeutic strategies[J]. J Nucl Med, 2018, 59(7): 1007-1013. DOI:10.2967/jnumed.117.203877.
- [5] 陈若华,黄钢,刘建军. PSMA 诊疗一体化技术助力前列腺癌进入精准诊疗时代[J].中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44

- (9): 513-515. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240702-00241.
- Chen RH, Huang G, Liu JJ. PSMA-based theranostic technology advances prostate cancer management towards a new era of precision diagnosis and treatment[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(9): 513-515. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240702-00241.
- [6] 刘亚超, 张晓军, 刘家金, 等. ^{18}F -PSMA-3Q PET/CT 在前列腺癌术后低 PSA 水平患者中的应用价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(4): 201-205. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20221220-00374.
- Liu YC, Zhang XJ, Liu JJ, et al. Value of ^{18}F -PSMA-3Q PET/CT in prostate cancer patients with low prostate specific antigen level after radical prostatectomy [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43(4): 201-205. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20221220-00374.
- [7] Jadvar H. Prostate cancer: PET with ^{18}F -FDG, ^{18}F - or ^{11}C -acetate, and ^{18}F - or ^{11}C -choline[J]. J Nucl Med, 2011, 52(1): 81-89. DOI:10.2967/jnumed.110.077941.
- [8] Wu Y, Zhang X, Zhou H, et al. Synthesis, preclinical evaluation, and first-in-human study of Al ^{18}F -PSMA-Q for prostate cancer imaging[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(8): 2774-2785. DOI:10.1007/s00259-022-05775-z.
- [9] Wu Y, Zhang X, Zhang Y, et al. Optimized ^{68}Ga -labeled urea-based PSMA-targeted PET tracers for prostate cancer[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2022, 15(8): 1001. DOI:10.3390/ph15081001.
- [10] Meyer C, Dahlbom M, Lindner T, et al. Radiation dosimetry and biodistribution of ^{68}Ga -FAPI-46 PET imaging in cancer patients [J]. J Nucl Med, 2020, 61(8): 1171-1177. DOI: 10.2967/jnumed.119.236786.
- [11] Grosswendt B. ICRP publication 110[J]. Radiat Prot Dosimetry, 2012, 150(1): 124-126. DOI:10.1093/tpd/ncs059.
- [12] Bolch WE, Jokisch D, Zankl M, et al. ICRP publication 133; the ICRP computational framework for internal dose assessment for reference adults: specific absorbed fractions[J]. Ann ICRP, 2016, 45(2): 5-73. DOI:10.1177/0146645316661077.
- [13] Zhou X, Li Y, Jiang X, et al. Intra-individual comparison of ^{18}F -PSMA-1007 and ^{18}F -FDG PET/CT in the evaluation of patients with prostate cancer[J]. Front Oncol, 2020, 10: 585213. DOI: 10.3389/fonc.2020.585213.
- [14] Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, et al. ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(6): 941-949. DOI: 10.1007/s00259-017-3631-6.
- [15] 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.
- [16] Rauscher I, Krönke M, König M, et al. Matched-pair comparison of ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT and ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT: frequency of pitfalls and detection efficacy in biochemical recurrence after radical prostatectomy[J]. J Nucl Med, 2020, 61(1): 51-57. DOI:10.2967/jnumed.119.229187.
- [17] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 537.
- Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China: part IV [M]. Beijing: China Medical Science Press, 2020: 537.
- [18] 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.
- [19] 朱华, 任亚楠, 杨志. 中国智造: 新型 ^{18}F 标记 PSMA PET 探针及其在前列腺癌中的临床转化[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(4): 193-195. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230302-00049.
- Zhu H, Ren YN, Yang Z. Made with wisdom: novel ^{18}F labeled PSMA PET probes and clinical translation in prostate cancer [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43(4): 193-195. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230302-00049.
- [20] Grubmüller B, Baum RP, Capasso E, et al. ^{64}Cu -PSMA-617 PET/CT imaging of prostate adenocarcinoma: first in-human studies [J]. Cancer Biother Radiopharm, 2016, 31(8): 277-286. DOI:10.1089/cbr.2015.1964.
- [21] Calabria F, Pichler R, Leporace M, et al. $^{68}\text{Ga}/^{64}\text{Cu}$ PSMA bio-distribution in prostate cancer patients: potential pitfalls for different tracers[J]. Curr Radiopharm, 2019, 12(3): 238-246. DOI: 10.2174/1874471012666190515090755.
- [22] Andreozzi EM, Torres JB, Sunassee K, et al. Studies of copper trafficking in a mouse model of Alzheimer's disease by positron emission tomography: comparison of ^{64}Cu acetate and ^{64}Cu GTSM[J]. Metallomics, 2017, 9(11): 1622-1633. DOI:10.1039/c7mt00227k.
- [23] Ishihara N, Matsushiro T. Biliary and urinary excretion of metals in humans[J]. Arch Environ Health, 1986, 41(5): 324-330. DOI: 10.1080/00039896.1986.9936705.
- [24] Pfoh CH, Ziegler S, Graner FP, et al. Biodistribution and radiation dosimetry of ^{68}Ga -PSMA HBED CC-a PSMA specific probe for PET imaging of prostate cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(11): 1962-1970. DOI:10.1007/s00259-016-3424-3.
- [25] Afshar-Oromieh A, Hetzheim H, Kübler W, et al. Radiation dosimetry of ^{68}Ga -PSMA-11 (HBED-CC) and preliminary evaluation of optimal imaging timing[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(9): 1611-1620. DOI:10.1007/s00259-016-3419-0.
- [26] 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.
- [27] Cantiello F, Gangemi V, Cascini GL, et al. Diagnostic accuracy of ^{64}Cu prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography for primary lymph node staging of intermediate- to high-risk prostate cancer: our preliminary experience[J]. Urology, 2017, 106: 139-145. DOI:10.1016/j.urology.2017.04.019.

(收稿日期: 2024-11-16)