

中国智造:新型¹⁸F 标记 PSMA PET 探针及其在前列腺癌中的临床转化

朱华 任亚楠 杨志

北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所核医学科、国家药监局放射性药物研究与评价重点实验室、恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室,北京 100142

通信作者:杨志, Email: pekyz@163.com

基金项目:国家自然科学基金(82171980, 82171973, 82102092)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230302-00049

Made with wisdom: novel ¹⁸F labeled PSMA PET probes and clinical translation in prostate cancer

Zhu Hua, Ren Yanan, Yang Zhi

Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Key Laboratory for Research and Evaluation of Radiopharmaceuticals (National Medical Products Administration), Department of Nuclear Medicine, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China

Corresponding author: Yang Zhi, Email: pekyz@163.com

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82171980, 82171973, 82102092)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230302-00049

前列腺癌是男性重大恶性肿瘤,其发病率在欧美常年居于首位;我国前列腺癌的发病率在近 20 年间增长超过了 10 倍。随着社会发展及社会老龄化、人口城市化、膳食结构变化与检测技术的进步,前列腺癌发病率也逐年升高,未来 10 年中国前列腺癌发病率上升幅度令人堪忧。传统的影像学或组织学方法存在一定不足,如 CT 不能区别良性增生组织和癌组织、MRI 软组织分辨率高但不能鉴别淋巴结转移及远端骨转移、血清前列腺特异抗原 (prostate specific antigen, PSA) 缺乏特异性等,限制了其在前列腺癌中的应用^[1]。

PET/CT 可反映人体内代谢、酶、受体和基因水平疾病病理变化,将反映功能信息的 PET 和反映解剖信息的 CT 进行同机融合,集定性与定位为一体,可明显提高诊断的准确性。分子影像技术的实施,除了要有高分辨率、高灵敏度和高采集速度的显像技术外,还需要高特异性分子探针。以前列腺特异膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA) 为靶点的 PET/CT 是近年来快速普及的一种前列腺癌检查手段,可用于前列腺癌的诊断、分期、危险度分层预测、生化复发检测、疗效评价等,对于各期患者的精准治疗有非常重要的作用^[2]。随着 PSMA PET/CT 这项新兴诊断技术被写入欧洲泌尿外科学会指南,该技术已在欧美国家让大量前列腺癌患者获益^[3]。

PSMA 是前列腺癌的重要靶点之一,PSMA PET

用于前列腺癌诊断、分期及预后评价的临床意义已明确^[4-5]。近年来靶向 PSMA 的小分子药物迅速发展,其中⁶⁸Ga-PSMA-11 已被美国食品与药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于前列腺癌特异性显像,¹⁷⁷Lu-PSMA-617 也被批准用于治疗转移性去势抵抗性前列腺癌。但与⁶⁸Ga 相比,¹⁸F 适宜的半衰期 (109.8 min) 和回旋加速器制备¹⁸F 标记显像剂得以高产率合成,可用于更多患者,并且其具有更高的正电子发射丰度 (89% 和 97%),有助于提高图像灵敏度和空间分辨率^[6]。目前,2-(3-(1-羧基-5-((6-¹⁸F-氟-吡啶-3-羰基)-氨基)-戊基)-脲基)戊二酸 [2-(3-(1-carboxy-5-((6-¹⁸F-fluoropyridine-3-carbonyl)-amino)-pentyl)-ureido)-pentanedioic acid, ¹⁸F-DCFPyL] 已被美国 FDA 批准用于前列腺癌 PSMA 阳性病变的 PET 显像,但我国具有自主知识产权的¹⁸F 标记药物的报道较少,临床转化更是凤毛麟角。本期重点号选登的 4 篇文章分别从不同的侧面展现了国内对 PSMA 特异性放射性探针研发及临床转化的最新进展。

第一是氟 [¹⁸F] 思睿肽 (又名 Al¹⁸F-PSMA-BCH) 的研究,该研究是将 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) 取代 PSMA-617 上的 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), 同时用 Al¹⁸F 标记^[7]。刘辰等^[8]则在 51 例患者中评估

了 $Al^{18}F$ -PSMA-BCH PET/CT 在前列腺癌根治性切除术后对早期复发病灶的检测和定位价值。该研究证实了对于低 PSA 水平 ($PSA < 2.0 \mu g/L$), 甚至是极低 PSA 水平 ($PSA < 0.2 \mu g/L$) 前列腺癌根治性切除术后早期复发患者, $Al^{18}F$ -PSMA-BCH PET/CT 可有效检出复发病灶, $PSA < 0.2 \mu g/L$ 组和 $0.2 \mu g/L \leq PSA < 0.5 \mu g/L$ 组的阳性病灶检出率依次为 39.1% (9/23) 和 6/11。但该研究为小样本回顾性研究, 仍存在局限性, 大部分患者的病变无法获得病理证实, 对于阴性病灶的定性影响较大。

第二是基于 PSMA-617 进一步修饰, 以 3-喹林取代 PSMA-617 上的萘环, 在提高亲和力的同时降低其脂溶性^[9]。刘亚超等^[10] 开展新型核素探针 $Al^{18}F$ -NOTA-PSMA-3 喹啉 (即 ^{18}F -PSMA-3Q) PET/CT 在前列腺癌术后低 PSA 水平 ($PSA < 1.00 \mu g/L$) 患者中的应用价值研究, 共发现 36 例 (62.1%, 36/58) 患者的 85 个病灶, ^{18}F -PSMA-3Q PET/CT 显像阳性和阴性患者的 PSA 水平差异具有统计学意义 [(0.48 ± 0.28) 与 $(0.28 \pm 0.25) \mu g/L$; $t = 2.67, P = 0.010$]。临床研究结果证实, ^{18}F -PSMA-3Q 作为一种新型的前列腺癌特异性 PET 显像剂, 通过全身 PET/CT 显像, 可以有效探测前列腺癌术后低 PSA 水平患者的临床病灶, 临床医师有望根据显像所示的局部复发、寡转移及广泛转移情况进行个体化治疗, 使患者受益。该修饰的意义在于诊疗一体化的研究, 其后续 ^{177}Lu 标记的 PSMA-3Q 的动物实验展示了不亚于 ^{177}Lu -PSMA-617 的治疗效果^[11], 期待其进一步临床研究成果。

第三是以三七素-脲-赖氨酸为 PSMA 靶向结构基础, 将原先保守的基团用三七素取代^[12]。张卓晨等^[13] 对 NOTA-PSMA-137 的 $Al^{18}F$ 标记最佳条件进行了详细探究, 通过对不同标记条件下的标记率进行比较, 最后确定 $Al^{18}F$ -PSMA-137 的最优制备条件为 25 μl 邻苯二甲酸氢钾缓冲溶液 (0.5 mol/L , $pH = 4.0$)、7.0 μl $AlCl_3$ 溶液 (20 mmol/L , 由 0.05 mol/L 缓冲溶液配制)、200 μl $Na^{18}F$ 溶液 (74~80 MBq) 和 230 μg 配体 NOTA-PSMA-137 摇匀, 室温静置 5 min, 再加入 100 μl 乙醇, 100 $^\circ C$ 下反应 10 min, 该条件下标记率为 85.7%~88.5%; 在大剂量 (3.7~7.4 GBq) 标记实验中, 标记率为 $(82.0 \pm 2.6)\%$, 为临床 PSMA PET 显像提供更充裕的药物支持。

任亚楠等^[14] 则进一步进行了三七素-脲-赖氨酸连接链的效应研究, 探究了 NOTA 络合物的连接链变化对探针生物学行为产生的影响, 具体为将此前

报道的探针 ^{18}F -AIF-PSMA-137^[15] 结构中 with NOTA 链接的苯环替换为环己烷, 并对 2 个探针在 PSMA 阳性模型中进行了对比评价。该研究结果显示, 2 个探针均有较好的 PSMA 抑制能力和肿瘤靶向能力, 但具有苯环结构的 NOTA-PSMA-137 比具有环己烷结构的 NOTA-PSMA-136 显示出更优越的 PSMA 抑制能力 (NOTA-PSMA-137 的 PSMA 抑制能力是 NOTA-PSMA-136 的 10 倍以上) 和肿瘤检测能力, 表明 NOTA 络合物链接链的改变对 ^{18}F 标记的探针生物学行为影响较大。与具有环己烷链接链的探针 ^{18}F -AIF-PSMA-136 相比, 具有苯环链接链的 ^{18}F -AIF-PSMA-137 在荷瘤小鼠体内肿瘤部位放射性聚集更明显, 显像效果更优越, 有望为前列腺癌早期诊断、治疗方案制定以及疗效评估等提供依据, 其临床应用结果有待进一步的报道。

本期重点号 4 篇文章 (2 篇为放射药物的标记、质量控制及 microPET 的基础研究, 2 篇为 ^{18}F 标记 PSMA 探针的临床研究) 为新型 ^{18}F 标记 PSMA PET 探针的研发及临床转化提供有益基础: (1) ^{18}F 标记 PSMA PET 探针具有可通过医用回旋加速器居里级量产、109.8 min 物理半衰期可配送的优势; (2) 得益于 ^{18}F 标记 PSMA PET 核素较高的空间分辨率, 其临床转化, 包含 PSMA 高表达的非前列腺癌应用, 将有巨大的临床空间; (3) 以临床需求为目标, 找到适合我国人群的核素探针, 对于核素探针的保障意义巨大; (4) 与 ^{18}F 标记 PSMA PET 探针相匹配, 放射性核素治疗具有特异性高、全身毒性低、正常组织损伤少等优势, 有待进一步普及推广。

值得关注的是, 2022 年国家药品监督管理局批准 $Al^{18}F$ -PSMA-BCH 注射液用于开展“前列腺癌患者 PSMA 阳性病灶的 PET 显像”的临床试验 (CXHL2200308)。 $Al^{18}F$ -PSMA-BCH 标记简单, 并可进行自动化批量生产; 其与 PSMA 蛋白具有较高的特异性和亲和力, 能在 PSMA 高表达的肿瘤中浓聚, 从而达到诊断的目的^[7]。

近年来靶向 PSMA 的小分子药物迅速发展, 但常用 ^{68}Ga 标记, 具有自主知识产权的药物及 ^{18}F 标记药物的报道较少。得益于我国科学家 2019 年公开报道原创 $Al^{18}F$ -PSMA-BCH 探针的首次临床转化研究^[7], 该探针于 2022 年获得国家药品监督管理局临床试验许可, 并于同年获得中国国家原子能机构核技术应用十大重要进展。药学和临床医学的双重认可, 使得我国在新型 ^{18}F 标记 PSMA PET 探针及临床转化方面取得一定成绩。然而, 国外在 PSMA

靶向治疗方面依然远远走在前面。依托已有成果,发展更高特异性、体内代谢性能优异及适合亚洲(中国)人群的新型 PSMA PET/CT 临床转化研究及治疗研究势在必行:(1)深入开发更高特异性/预靶向探针,使前列腺癌显像灵敏度接近 100%;(2)开发高效代谢的试剂,克服肾脏、唾液腺、肝脏等正常器官的摄入以提高显像信噪比;(3)解决前列腺癌一体化诊疗的实际问题,最大限度降低毒性及不良反应。在目前已有平台上,结合放射性药物研发人员、核医学医师及临床专家共同努力,依托现有平台,有望实现¹⁸F 标记 PSMA PET“更上一层楼”,为世界核医学做出贡献。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 朱华:论文撰写、论文修改;任亚楠:文献检索、论文修改;杨志:研究指导、经费支持

参 考 文 献

- [1] 朱华,程震,杨志.核医学分子探针在前列腺癌诊断中的临床研究进展[J].中华核医学与分子影像杂志,2017,37(2):103-107. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.02.012.
Zhu H, Cheng Z, Yang Z. Progress in nuclear molecular probes for noninvasive prostate cancer clinical imaging [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(2): 103-107. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.02.012.
- [2] Morris MJ, Rowe SP, Gorin MA, et al. Diagnostic performance of ¹⁸F-DCFPyL-PET/CT in men with biochemically recurrent prostate cancer: results from the CONDOR phase III, multicenter study[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(13): 3674-3682. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-20-4573.
- [3] Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, et al. NCCN guidelines® insights: prostate cancer, version 1.2023 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(12): 1288-1298. DOI:10.6004/jnccn.2022.0063.
- [4] 王一宁,陈若华,周翔,等.⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 与¹⁸F-FDG PET/CT 在前列腺癌术前 TNM 分期中的对比研究[J].中华核医学与分子影像杂志,2021,41(11):647-652. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200623-00247.
Wang YN, Chen RH, Zhou X, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT and ¹⁸F-FDG PET/CT for preoperative TNM staging of patients with prostate cancer [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(11): 647-652. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200623-00247.
- [5] 刘伟,刘畅,许晓平,等.⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 在初诊前列腺癌患者中的应用价值[J].中华核医学与分子影像杂志,2023,43(2):97-101. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210804-00264.
Liu W, Liu C, Xu XP, et al. Application value of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT in newly diagnosed prostatic cancer patients [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43(2): 97-101. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210804-00264.
- [6] 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.
- [7] Liu T, Liu C, Xu X, et al. Preclinical evaluation and pilot clinical study of Al¹⁸F-PSMA-BCH for prostate cancer PET imaging [J]. J Nucl Med, 2019, 60(9): 1284-1292. DOI:10.2967/jnumed.118.221671.
- [8] 刘辰,刘特立,谢卿,等. Al¹⁸F-PSMA-BCH PET/CT 对前列腺癌根治性切除术后早期复发的检测效能研究 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(4): 196-200. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230129-00020.
Liu C, Liu TL, Xie Q, et al. Detection performance of Al¹⁸F-PSMA-BCH PET/CT in early relapsed prostate cancer after radical prostatectomy [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43(4): 196-200. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230129-00020.
- [9] Wu Y, Zhang X, Zhou H, et al. Synthesis, preclinical evaluation, and first-in-human study of Al¹⁸F-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.
- [10] 刘亚超,张晓军,刘家金,等. ¹⁸F-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 ¹⁸F-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.
- [11] Wu Y, Zhang X, Duan X, et al. Optimized therapeutic ¹⁷⁷Lu-labeled PSMA-targeted ligands with improved pharmacokinetic characteristics for prostate cancer [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2022, 15(12): 1530. DOI:10.3390/ph15121530.
- [12] Duan X, Liu F, Kwon H, et al. (S)-3-(Carboxyformamido)-2-(3-(carboxymethyl)ureido)propanoic acid as a novel PSMA targeting scaffold for prostate cancer imaging [J]. J Med Chem, 2020, 63(7): 3563-3576. DOI:10.1021/acs.jmedchem.9b02031.
- [13] 张卓晨,段小江,廖栩鹤,等.前列腺癌新型 PET 探针 Al¹⁸F-PSMA-137 标记方法的优化 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(4): 206-210. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230129-00019.
Zhang ZC, Duan XJ, Liao XH, et al. Optimization of labeling methods for a novel prostate cancer PET probe Al¹⁸F-PSMA-137 [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43(4): 206-210. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230129-00019.
- [14] 任亚楠,刘特立,朱华,等.新型靶向 PSMA PET 探针连接链的效应研究 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(4): 211-215. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230130-00022.
Ren YN, Liu TL, Zhu H, et al. Evaluation of the effect of linker on novel targeted PSMA PET probes [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43(4): 211-215. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230130-00022.
- [15] Ren Y, Liu C, Liu T, et al. Preclinical evaluation and first in human study of Al¹⁸F radiolabeled ODAP-urea-based PSMA targeting ligand for PET imaging of prostate cancer [J]. Front Oncol, 2022, 12: 1030187. DOI:10.3389/fonc.2022.1030187.

(收稿日期:2023-03-02)