

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2024.03.0281

综述

新型靶标放射性药物 ^{18}F -PSMA-1007 在前列腺癌中的临床应用进展

苏乾,董晴,杨钊 综述,王健 审校

(天津医科大学肿瘤医院分子影像及核医学诊疗科,天津医科大学肿瘤医院国家恶性肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤防治重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,天津 300060)

摘要 前列腺癌是男性常见的恶性肿瘤之一,我国前列腺癌的发病率及死亡率呈日益上升的趋势,对其进行早期诊治及准确分期具有极大经济意义和医学意义。近年来,随着前列腺特异性膜抗原(PSMA)靶向成像在前列腺癌诊断中的广泛应用,PSMA 靶标放射性药物也成为当今的研究热点。其中 ^{18}F -PSMA-1007 凭借其独有的肝胆排泄方式、良好的物理特性以及较高的肿瘤摄取率,在前列腺癌诊治的多个阶段均展现出明显的优势,并在实现诊疗一体化方面拥有广阔的前景。

关键词 ^{18}F -PSMA-1007;正电子发射断层显像/计算机断层成像;前列腺癌

中图分类号 R445.5

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2024)03-0281-04

据 GLOBOCAN 2020 数据显示^[1],前列腺癌是男性常见的第二大癌症,也是导致男性死亡的第五大原因,目前我国前列腺癌的发病率和死亡率逐步上升。虽然原发性前列腺癌治疗方式多样且预后良好,但仍然存在较高的复发风险,并且一旦发生转移其死亡率也会大幅提高。因此,前列腺癌的早期诊治具有极大经济意义和医学意义。

近年来,随着前列腺特异性膜抗原(PSMA)靶向成像在前列腺癌诊断中的应用,其敏感性和特异性得到了极大的提高,PSMA 靶标放射性药物也因此成为当今一大研究热点。临床上可用于标记 PSMA 配体的放射性核素多样,主要包括 ^{68}Ga 、 ^{18}F 、 ^{111}In 、 ^{14}C 、 ^{64}Cu 等,其中 ^{68}Ga -PSMA-11 是目前研究和应用最为广泛的 PSMA 示踪剂。而与 ^{68}Ga 相比, ^{18}F 在临床应用方面具有更加优越的性能^[2],主要体现在 ^{18}F 有较长的物理半衰期(110 min vs. 68 min)、产量丰富且成本低下、空间分辨率高、成像质量佳等方面,因此 ^{18}F 标记的 PSMA 配体已经成为当下重要的研究内容。而在众多 ^{18}F 标记的 PSMA 配体中, ^{18}F -PSMA-1007 凭借其独有的肝胆排泄方式和良好的肿瘤摄取率,在前列腺癌的初始分期、生化复发以及后续随访中引起广泛地关注和研究^[3]。本文将对 ^{18}F -PSMA-1007 的诊断效能和临床应用优缺点展开综述。

1 新型靶标放射性药物— ^{18}F -PSMA-1007

基金项目 天津市医院重点学科(专科)建设项目(TJYXZDXK-009A)
作者简介 苏乾(1990-),男,主治医师,博士,研究方向:肿瘤疾病的分子影像诊断;通信作者:王健:E-mail:wwbzzi@sina.com。

1.1 前列腺癌的评估靶点—PSMA PSMA 是一种由 750 个氨基酸组成的 II 型跨膜糖蛋白,在前列腺癌细胞中强烈过表达、具有较高特异性,甚至达到正常人的 100~1 000 倍^[4]。研究表明,PSMA 在人体一些正常脏器(如肾脏、泪腺、唾液腺、部分小肠和大肠、肝脏、脾脏、神经节等)、其他实体肿瘤(肾癌、膀胱癌、结肠癌)及多种良性病变中仍有不同程度的表达^[5],而在上述情况下的表达程度往往要低于前列腺癌细胞。此外,也有研究表明 PSMA 的表达水平还受肿瘤失分化程度的影响,二者呈正相关,即肿瘤失分化程度越高,PSMA 表达水平越高,因此 PSMA 在转移性或雄激素抵抗型前列腺癌中具有更高的表达水平^[4]。当配体与 PSMA 结合后,将会启动多种反应,并转移至前列腺癌细胞内部,从而使放射性示踪剂在细胞内聚集,并且不会快速降解^[6]。这些特性使得 PSMA 成为前列腺癌评估诊断的有效靶点。

1.2 ^{18}F -PSMA-1007 的诊断优势 在过去几年间,多种 PSMA 放射性标记配体(如 ^{18}F -PSMA-1007、 ^{68}Ga -PSMA-11、 ^{18}F -DCFPyL 和 ^{18}F -JK-PSMA-7)作为新型前列腺癌示踪剂被引入。其中 ^{18}F -PSMA-1007 相较于经由泌尿系统排泄的 PSMA 示踪剂和 ^{18}F -FDG,具有独特的生物代谢方式——肝胆排泄,这一排泄方式可以获得较低尿液清除率及尿路背景信号,因而使 ^{18}F -PSMA-1007 PET CT 成像技术对前列腺内的病灶、膀胱和输尿管周围的局部复发以及腹膜后输尿管周围淋巴结转移的判定具有较高的准确性^[7]。

此外,亦有多项研究将 ^{18}F -PSMA-1007 与其他 PSMA 示踪剂进行了比较^[8-10],结果表明 ^{18}F -PSMA-1007 在原发和转移性前列腺癌病灶中 SUV_{max} 增高程度与 ^{68}Ga -PSMA-11 相比具有统计学意义;与 ^{18}F -DCFPyL 和 ^{18}F -JK-PSMA-7 之间的差异虽然不具有统计学意义,但也呈现出类似的趋势,表明 ^{18}F -PSMA-1007 与其他 PSMA 靶标显像剂具有类似的肿瘤摄取率,甚至可能更加优于其他示踪剂。四川省肿瘤医院还曾将 ^{18}F -PSMA-1007 与 ^{18}F -FDG 进行了对比,结果显示, ^{18}F -PSMA-1007 对前列腺癌原发灶、转移灶的检出率、SUV_{max}、SUV_{mean} 及肿瘤背景比值(TBR)均高于 ^{18}F -FDG 且均具有统计学意义^[11]。

2 ^{18}F -PSMA-1007 的诊断应用

2.1 高危型前列腺癌的初始分期 在治疗过程中,对初诊原发性前列腺癌进行精准分期是至关重要的,这与临床治疗方案的正确选择密切相关。目前临床上主要推荐原发性前列腺癌患者通过 MR、骨扫描以及腹盆腔 CT 等检查来进行局部分期和转移灶的筛查。而 ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT 在高危型前列腺癌初始分期中也展现了潜在优势^[12],甚至在 TNM 分期的 3 个部分均有所体现。

过去十年,由于 MR 对原发性前列腺癌局部病灶的诊断具有良好的敏感性(93%)和特异性(41%)^[13],并且和组织切检结果高度一致,因此 MR 检查在原发性前列腺癌局部分期中至关重要。近期也有研究表明, ^{18}F -PSMA-1007 在初始 T 分期方面可以得到与 MR 检查相媲美的结果^[14],这也说明 ^{18}F -PSMA-1007 在前列腺癌初始分期中具有巨大的潜在价值。但由于该项研究入组的 10 例患者均为高危型前列腺癌,因此该结果目前仅适用于原发性高危型前列腺癌患者而不具有普遍性,今后需要更多的临床研究来进一步验证其在初始分期中的诊断价值。

事实上,相较于其他传统影像学诊断方法, ^{18}F -PSMA-1007 在高危型前列腺癌初始分期中的应用潜质并不仅局限于 T 分期,还主要表现在 N 和 M 分期^[15]。这主要得益于其对转移病灶的较高敏感性(甚至可以发现直径约 1 mm 的淋巴结转移)、特异性和诊断准确率,目前已经有学者提出用 ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT 取代骨扫描和腹部 CT 检查在高危型前列腺癌初始分期中的作用^[16]。此外,近期一篇纳入 27 项研究(包含 2 892 例患者)的荟萃分析发现, ^{18}F -PSMA-1007 对于前列腺癌的诊断效率明显

高于 ^{18}F -FDG^[17]。Zhou 等^[11]将 ^{18}F -PSMA-1007 和 ^{18}F -FDG 显像在前列腺癌初诊分期方面进行了比较,结果发现 ^{18}F -PSMA-1007 对于原发灶的检出率高于 ^{18}F -FDG (100% vs.67%),且其相应的 SUV_{max} (15.20% vs.4.20%)、SUV_{mean} (8.70% vs.2.80%)、TBR (24.92% vs.4.82%)均高于 ^{18}F -FDG,有多位学者也发现类似结果^[18-19]。还有研究将 ^{18}F -PSMA-1007 与其他 PSMA 靶标放射性药物对比,发现所有显像剂均在前列腺癌初始分期方面的准确性高度一致^[9-10],但是相较于其他 PSMA 示踪剂, ^{18}F -PSMA-1007 具有良好的肿瘤摄取率和较低背景信号,因而 ^{18}F -PSMA-1007 更具优势。

2.2 生化复发(BCR)的早期发现及精准定位 BCR 是指前列腺癌经根治性手术或放疗后已达到根治效果,生化指标[一般是血清前列腺特异抗原(PSA)]再次出现了升高,通常病灶隐匿早期不易发现。目前国际上对于 BCR 并无统一定论,但中华医学会泌尿外科学会将前列腺癌根治术后连续 2 次血清 PSA 水平 >0.2 ng/mL 定义为 BCR^[20]。据报道,大约有 20%~30% 的患者会出现 BCR^[21],早期发现并确切定位对临床挽救性治疗至关重要,而传统的影像学检查(如:骨扫描、腹盆腔增强 CT 或 MR)对 BCR 的诊断敏感性和特异性均较差,不足以满足临床需求。因此近些年来,随着 PSMA 靶标 PET/CT 的广泛应用,前列腺癌 BCR 诊断开启了新的篇章^[22]。而在众多 PSMA 配体示踪剂中,由肝脏代谢的 ^{18}F -PSMA-1007 在 BCR 中具有明显优势且对病灶有较高的敏感性,甚至可以在血清 PSA ≤ 0.5 ng/mL 的情况下对 BCR 早期病灶进行精准定位^[9]。

目前已经有多项临床试验对 ^{18}F -PSMA-1007 在前列腺癌 BCR 中的诊断性能进行评估并且大多数都得到了类似的结果。结果显示: ^{18}F -PSMA-1007 对 BCR 的早期病灶有高诊断准确率,可达 81.3%;其诊断准确性与患者血清 PSA 水平呈正相关,即 PSA 水平越高其准确性越高^[23-24]。虽然 ^{18}F -PSMA-1007 对 BCR 的诊断还受 PSA 水平的影响,但仍可在 PSA < 0.5 ng/mL 时达到了 61.5% 的探测率,甚至有研究显示探测率可高达 86%,相较于 ^{68}Ga -PSMA-11 的 58%, ^{18}F -PSMA-1007 具有明显的优势^[23-25]。另外,由肝胆代谢的 ^{18}F -PSMA-1007 比其他经泌尿系统排泄的 PSMA 示踪剂在前列腺床、膀胱以及尿路周围局部复发的病灶具有更高的敏感性,因此可以使病灶显示的更加清晰。

3 ^{18}F -PSMA-1007 的治疗应用

雄激素剥夺治疗(ADT)是目前针对前列腺癌的主要治疗手段,但几乎所有的患者都会产生耐药性,从而成为去势抵抗性前列腺癌(CRPC)。由于前列腺癌是对放疗敏感的肿瘤,其癌细胞大量表达PSMA,这使得PSMA配体耦联放射性核素治疗成为了研究热点,其中以 ^{177}Lu -PSMA-617用于mCRPC的治疗最为突出。而研究发现 ^{18}F -PSMA-1007与 ^{177}Lu -PSMA-617具有相似的化学结构^[26-27],所以这两种化学物质在肿瘤和正常器官中的摄取量非常相似,这种相似性使得 ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT可以在早期筛选适用于 ^{177}Lu -PSMA-617治疗的患者。有文章也提出 ^{18}F -PSMA-1007显像对于mCRPC患者进行 ^{177}Lu -PSMA-617治疗的疗效预测有一定的参考价值。Kessel等^[28]将19例mCRPC患者纳入试验,以探讨 ^{177}Lu -PSMA-617治疗的可靠预后指标,结果发现 ^{18}F -PSMA-1007显像所示肿瘤代谢体积(MTV)与mCRPC患者的总生存期呈负相关。

4 ^{18}F -PSMA-1007 的应用误差

虽然 ^{18}F -PSMA-1007在前列腺癌诊治方面表现出巨大的应用价值,但有研究发现 ^{18}F -PSMA-1007具有较高的假阳性,甚至可高达 ^{68}Ga -PSMA-11的5倍之多,并且在假阳性病灶的SUV_{max}值也高于 ^{68}Ga -PSMA-11^[29],目前导致其高假阳性的原因尚未清晰,但很大可能性是由于 ^{18}F 较 ^{68}Ga 提高了空间分辨率、具有更长的半衰期以及PSMA配体本身的非特异性分布引起的。这些产生假阳性摄取部位通常是人体正常神经节、非特异性淋巴结、非特异性骨摄取、其他良性病变以及非前列腺来源的恶性病变^[5],其中人体正常神经节是导致 ^{18}F -PSMA-1007诊断假阳性的主要原因^[29],而非特异性骨摄取可能是对临床诊治影响最大的缺陷。此外,由于 ^{18}F -PSMA-1007经肝脏排出体外,所以其具有较高的肝脏背景,在评估肝实质性变时会产生假阴性,容易忽略晚期肝转移病灶^[30]。

^{18}F -PSMA-1007凭借其优越的物理特性、独有的经肝脏代谢方式以及较高的TBR,在前列腺癌的临床应用中具有巨大的潜力,甚至有可能取代 ^{68}Ga -PSMA-11的重要地位。首先, ^{18}F -PSMA-1007在原发性前列腺癌初始分期中具有较高敏感性,甚至可以获得与MR检查相比拟的结果,还可以弥补其他传统影像学检查在N和M分期中的不足,起到“一站式”检查的效果。其次,相较于传统影像学检查和

其他PSMA靶标PET/CT而言, ^{18}F -PSMA-1007可以发现BCR的早期病灶,甚至在血清PSA极低时仍能获得较高的敏感性,而且由于其经肝脏排出体外,因此对膀胱、输尿管、前列腺及盆腔内的病变诊断准确性更高。然而,目前关于 ^{18}F -PSMA-1007在前列腺癌初始分期中应用的临床试验较少,对于生化复发的研究缺少前瞻性研究,这都是今后临床研究的重点方向。最后,由于 ^{18}F -PSMA-1007检查具有很高的假阳性,正确辨别非特异性骨摄取等假阳性、假阴性摄取仍然是未来诊断过程中需要克服的困难。

参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] PIANOU N K, STAVROU P Z, VLONTZOU E, et al. More advantages in detecting bone and soft tissue metastases from prostate cancer using (18)F-PSMA PET/CT[J]. Hell J Nucl Med, 2019, 22(1): 6-9.
- [3] 李艳梅, 李艳, 陈健, 等. 基于(18)F-PSMA-1007 PET/CT及临床病理因素预测前列腺癌转移的诊断价值[J]. 放射学实践, 2023, 38(7): 925-930.
- [4] 贾杰东, 王博. PSMA-PET成像在前列腺癌诊断中的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(66): 79-80.
- [5] HOFMAN M S, HICKS R J, MAURER T, et al. Prostate-specific membrane antigen PET: clinical utility in prostate cancer, normal patterns, pearls, and pitfalls[J]. Radiographics, 2018, 38(1): 200-217.
- [6] 施之恩, 齐隽. PSMA PET在前列腺癌诊疗中的应用及进展[J]. 中国男科学杂志, 2021, 35(3): 76-81.
- [7] SPRUTE K, KRAMER V, KOERBER S A, et al. Diagnostic accuracy of (18)F-PSMA-1007 PET/CT imaging for lymph node staging of prostate carcinoma in primary and biochemical recurrence[J]. J Nucl Med, 2021, 62(2): 208-213.
- [8] DIETLEIN F, KOBE C, HOHBERG M, et al. Intraindividual comparison of (18)F-PSMA-1007 with renally excreted PSMA ligands for PSMA PET imaging in patients with relapsed prostate cancer[J]. J Nucl Med, 2020, 61(5): 729-734.
- [9] KUTEN J, FAHOUM I, SAVIN Z, et al. Head-to-head comparison of (68)Ga-PSMA-11 with (18)F-PSMA-1007 PET/CT in staging prostate cancer using histopathology and immunohistochemical analysis as a reference standard[J]. J Nucl Med, 2020, 61(4): 527-532.
- [10] GIESEL F L, WILL L, LAWAL I, et al. Intraindividual comparison of (18)F-PSMA-1007 and (18)F-DCFPyL PET/CT in the prospective evaluation of patients with newly diagnosed prostate carcinoma: a pilot study[J]. J Nucl Med, 2018, 59(7): 1076-1080.
- [11] 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.
- [12] WILLIAMS I S, MCVEY A, PERERA S, et al. Modern paradigms for prostate cancer detection and management[J]. *Med J Aust*, 2022, 217(8): 424-433.
- [13] TANEJA S S. Re: diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study[J]. *J Urol*, 2017, 198(1): 101-102.
- [14] KESCH C, VINSENSIA M, RADTKE J P, et al. Intraindividual comparison of (18)F-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.
- [15] FOLEY R W, REDMAN S L, GRAHAM R N, et al. Fluorine-18 labelled prostate-specific membrane antigen (PSMA)-1007 positron-emission tomography-computed tomography: normal patterns, pearls, and pitfalls[J]. *Clin Radiol*, 2020, 75(12): 903-913.
- [16] AWENAT S, PICCARDO A, CARVOEIRAS P, et al. Diagnostic role of (18)F-PSMA-1007 PET/CT in prostate cancer staging: a systematic review[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(3): 552.
- [17] YU W, ZHAO M, DENG Y, et al. Meta-analysis of (18)F-PSMA-1007 PET/CT, (18)F-FDG PET/CT, and (68)Ga-PSMA PET/CT in diagnostic efficacy of prostate cancer[J]. *Cancer Imaging*, 2023, 23(1): 77.
- [18] 张泽旭, 关锋, 杨太宇, 等. (18)F-PSMA 和 (18)F-FDG PET/CT 显像在前列腺癌分期及疗效评价中的应用比较[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(20): 4971-4973.
- [19] 丁婷婷, 郝珊瑚, 王治国, 等. (18)F-PSMA-1007 PET/CT 与 (18)F-FDG PET/CT 对前列腺癌骨转移的诊断价值比较[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2023, 33(5): 369-373.
- [20] 陈彦君, 刘建萍, 龚志勇. 预测前列腺癌根治术后生化复发的研究[J]. *医学信息*, 2021, 34(5): 49-53.
- [21] ZUMSTEG Z S, SPRATT D E, ROMESSER P B, et al. The natural history and predictors of outcome following biochemical relapse in the dose escalation era for prostate cancer patients undergoing definitive external beam radiotherapy[J]. *Eur Urol*, 2015, 67(6): 1009-1016.
- [22] BAAS D J H, SCHILHAM M, HERMSEN R, et al. Preoperative PSMA-PET/CT as a predictor of biochemical persistence and early recurrence following radical prostatectomy with lymph node dissection [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2022, 25(1): 65-70.
- [23] GIESEL F L, KNORR K, SPOHN F, et al. Detection efficacy of (18)F-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.
- [24] RAHBAR K, AFSHAR-OROMIEH A, SEIFERT R, et al. Diagnostic performance of (18)F-PSMA-1007 PET/CT in patients with biochemical recurrent prostate cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(12): 2055-2061.
- [25] 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.
- [26] KIM S B, SONG I H, KIM S Y, et al. Preclinical evaluation of a companion diagnostic radiopharmaceutical, (18)F-PSMA-1007, in a subcutaneous prostate cancer xenograft mouse model[J]. *Mol Pharm*, 2023, 20(2): 1050-1060.
- [27] GIESEL F L, 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.
- [28] KESSEL K, SEIFERT R, WECKESSER M, et al. Molecular analysis of circulating tumor cells of metastatic castration-resistant prostate cancer patients receiving (177)Lu-PSMA-617 radioligand therapy[J]. *Theranostics*, 2020, 10(17): 7645-7655.
- [29] 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.
- [30] HARTRAMPF P E, SEITZ A K, KREBS M, et al. False-negative (18)F-PSMA-1007 PET/CT in metastatic prostate cancer related to high physiologic liver uptake[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(8): 2044-2046.

(2023-10-05 收稿)