

Progresses of magnetic resonance molecular imaging on prostate cancer

MIN Xiangde, WANG Liang*, FENG Zhaoyan, ZHANG Peipei

(Department of Radiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

[Abstract] Prostate cancer is a serious threat to the health of males. Taking the advantage of MRI and molecular imaging, magnetic resonance molecular imaging provides a promising method for the early diagnosis and targeted therapy of prostate cancer. The research progresses of magnetic resonance molecular imaging on prostate cancer were reviewed in this article.

[Key words] Prostate neoplasms; Magnetic resonance imaging; Molecular imaging

DOI: 10.13929/j.1003-3289.2016.11.038

前列腺癌磁共振分子影像学研究进展

闵祥德, 王 良*, 冯朝燕, 张配配

(华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科, 湖北 武汉 430030)

[摘要] 前列腺癌严重影响男性健康。MR 分子影像学结合了 MRI 和分子影像学优势, 为前列腺癌的早期诊断和靶向治疗提供了新的方法, 具有良好的应用前景。本文将就前列腺癌的 MR 分子影像学研究进展进行综述。

[关键词] 前列腺肿瘤; 磁共振成像; 分子成像

[中图分类号] R445.2; R737.25 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2016)11-1769-04

前列腺癌是男性常见的恶性肿瘤之一, 严重影响男性健康。分子影像学是应用影像技术示踪生物体内特殊分子, 进行高精度成像的新方法, 为前列腺癌的早期诊断提供了新的思路。很多新合成的靶向探针, 既可用于前列腺癌的精确诊断, 也可以携带抗癌药物, 能够实现诊疗一体化, 因此分子影像具有其他成像技术不可比拟的优势。MR 分子影像学结合了 MR 和分子影像学的优势, 是分子影像学的重要分支。本文将就前列腺癌的 MR 分子影像学研究进展进行综述。

1 前列腺癌分子靶点

靶点的筛选是分子成像探针研发的关键。靶点必须在前列腺癌中高表达, 而在正常组织或非癌良性病

灶中不表达或低表达。目前应用于前列腺癌 MR 分子影像的靶点包括前列腺特异性膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA)、前列腺干细胞抗原 (prostate stem cell antigen, PSCA)、纤维连接蛋白 (fibronectin, FN)。根据这些靶点设计出特异性的配体分子, 并连接能够被 MR 识别的显像剂, 即能实现对肿瘤分子靶点的 MR 特异性显像。

1.1 PSMA PSMA 存在于前列腺上皮细胞膜, 在正常组织中仅少量表达, 在前列腺癌原发灶和前列腺癌转移灶中高表达, 特别是在去势抵抗前列腺癌中的表达明显升高, 具有良好的前列腺组织器官特异性^[1]。PSMA 高表达的肿瘤 Gleason 评分更高, 包膜外和精囊外侵犯的概率更大, 术后也更容易发生前列腺特异性抗原 (prostate-specific antigen, PSA) 的生化复发。PSMA 具有内化功能, 特别是当 PSMA 与抗体结合后, 其转运功能将提高 3 倍^[2]。因此, PSMA 是前列腺癌分子影像研究中应用最广的靶点。

Banerjee 等^[3] 合成了含有 3 个 Gd^{III} (Gd3) 分子的

[第一作者] 闵祥德 (1988—), 男, 山东淄博人, 在读博士。研究方向: 前列腺功能磁共振成像。E-mail: minxiangde0129@126.com

[通信作者] 王良, 华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科, 430030。E-mail: wang6@tjh.tjmu.edu.cn

[收稿日期] 2016-04-22 **[修回日期]** 2016-08-19

PSMA 靶向分子探针,分别向 PSMA 阳性和 PSMA 阴性的前列腺癌(PC3)细胞液中加入 Gd³⁺-PSMA 靶向分子探针,MR 扫描显示 PSMA 阳性细胞强化明显高于 PSMA 阴性者。在载瘤小鼠中也证明了 Gd³⁺-PSMA 靶向分子探针能够在体内与 PSMA 阳性的 PC3 肿瘤细胞特异性结合,而在 MR 中显像。Abdolahi 等^[4] 研究结果显示超顺磁性氧化铁(superparamagnetic iron oxide, SPIO)标记的 PSMA 单克隆抗体(J591-SPIO)能够特异性地与 PSMA 阳性的前列腺癌细胞结合,J591-SPIO 稳定性良好,识别 PSMA 阳性癌细胞的敏感度高。

1.2 PSCA PSCA 是一种膜蛋白,在正常前列腺组织中低表达,在前列腺癌组织中表达量明显升高,且与前列腺癌临床分期呈正相关,是前列腺分子影像的重要靶点^[5]。任静等^[6] 探讨 PSCA 特异性 MR 分子探针 7F5@GoldMag 用于体外 MR 成像的可行性,结果显示 7F5@GoldMag 能与 PC3 特异性结合,降低细胞的 T2WI 信号,为进一步的体内 MR 成像奠定了基础。

1.3 FN FN 是一种糖蛋白,参与构成细胞外基质, FN 在上皮细胞间质转化中起关键作用,而上皮细胞间质转化与多种肿瘤的发生相关^[7]。FN 在前列腺增生等良性病变中表达很低,而在前列腺癌组织中表达增加^[8],因此可以作为前列腺癌分子影像的靶点。Wu 等^[9] 探讨 FN 靶向 MR 对比剂 CREKA-(DOTA-Gd)₄ 在小鼠 PC3 模型中的应用,发现 CREKA-(DOTA-Gd)₄ 能够与前列腺癌组织特异性结合,CREKA-(DOTA-Gd)₄ 具有较高的弛豫率,仅需 0.03 mmol-Gd/kg 体质量即可获得良好的图像。此外,CREKA-(DOTA-Gd)₄ 分子结构小,水溶性好,能够快速经肾脏排泄,安全性高。

虽然其他一些受体如人表皮生长因子受体 2、血管内皮生长因子、CD147 等在前列腺癌组织中也呈现高表达,但目前这些受体主要应用于前列腺癌靶向药物制备方面,在前列腺癌的 MR 分子影像方面的报道鲜见。

2 MRI 对比剂

分子探针需要携带能够被 MR 识别的信号组件,即 MR 对比剂。目前最常用的 MR 对比剂仍以 Gd³⁺ 和 Fe³⁺ 的螯合物为主。MR 对比剂是通过改变组织的弛豫显像的,可以分为顺磁性对比剂和超顺磁性对比剂。有些 MR 显像剂不改变组织的弛豫,而是参与组织的代谢活动,可通过波谱扫描显像。

2.1 顺磁性对比剂 顺磁性对比剂即 T1 对比剂,是一种阳性对比剂。顺磁性分子探针主要是以 Gd³⁺ 或 Mn²⁺ 作为显像组件的靶向探针。Gd³⁺ 含有 7 个未配对电子,具有很强的顺磁性,能够缩短组织的 T1 弛豫,提高 T1 图像对比^[10]。Gd³⁺ 浓度高的区域组织的 T1 值缩短,信号升高,与周围组织的对比度增大,有利于疾病的鉴别诊断。Mn²⁺ 是 Ca²⁺ 的类似物,与 Ca²⁺ 具有类似的离子半径和生理作用,目前主要用于神经系统的研究。需要注意的是钆对比剂暴露与肾源性系统性纤维化之间有较强的相关性^[11],而 Mn²⁺ 对比剂也存在一定的细胞毒性^[10],因此对比剂结构的合理设计和对比剂的毒性检测极为重要。

Tan 等^[12] 探讨靶向对比剂 CLT1-G2-(Gd-DOTA)分子探针在小鼠前列腺癌 MR 分子成像中的效果,结果显示,CLT1-G2-(Gd-DOTA)只与前列腺癌组织结合,而不与正常前列腺组织结合,可显著提高图像的对比噪声比。

2.2 超顺磁性对比剂 超顺磁性对比剂即 T2 对比剂,是一种阴性对比剂。超顺磁性分子探针主要是以氧化铁作为显像组件的靶向探针。根据氧化铁粒子的大小可分为标准 SPIO、超小超顺磁性氧化铁(ultra-small superparamagnetic iron oxide, USPIO)。氧化铁粒子浓度高区域组织的 T2 时间缩短,信号减低,对比度增大。与顺磁性对比剂相比,超顺磁性对比剂磁距更高,细胞毒性和不良反应更少,是 MR 分子影像中应用最广泛的显像剂。

Zhu 等^[13] 合成了 SPIO 标记的 PSMA 靶向纳米探针,将靶向纳米探针分别注入 PSMA 阳性和 PSMA 阴性的荷瘤小鼠中,MR 扫描结果显示 PSMA 阳性的荷瘤鼠肿瘤的 T2 信号明显减低,而 PSMA 阴性的荷瘤鼠肿瘤的 T2 信号无明显改变;进一步的病理分析显示,SPIO 均匀分布于 PSMA 阳性的肿瘤组织中。

2.3 超级化¹³C 前列腺癌组织中的物质代谢发生变化,代谢产物亦发生变化,MRS 能够探测组织中代谢物质的变化,用以诊断前列腺癌。前列腺 MRS 主要探测¹H 和¹³C。

¹H-MRS 已经广泛应用于前列腺癌的临床诊断和治疗检测。¹H-MRS 能够获得组织代谢的半定量信息,辅助前列腺癌的诊断,也可用于评估前列腺癌 Gleason 评分。但¹H-MRS 的空间分辨率低,成像时间长,易受前列腺周围组织影响,信噪比较低。

超级化¹³C MRS 的图像信噪比明显提高,且通过超级化¹³C 标记的不同 MR 探针能够实现肿瘤组织

内的多种物质进行半定量测定。Keshari 等^[14]合成了超级化¹³C 标记的脱氢抗坏血酸(¹³C-DHA), 其对 4 只转基因前列腺癌小鼠分别进行¹³C-DHA MRS 和¹⁸F-FDG 成像, 测定肿瘤组织及周围正常组织的¹⁸F-FDG 摄取分数和维生素 C/(维生素 C+¹³C-DHA) 的比值, 发现肿瘤¹⁸F-FDG 摄取分数为正常组织的 3 倍, 而维生素 C/(维生素 C+¹³C-DHA) 比值是正常组织的 2.5 倍,¹³C-DHA MRS 在评估前列腺肿瘤代谢方面与¹⁸F-FDG PET 价值相当。

此外, 还有一些研究曾尝试其他对比剂在前列腺癌中的应用, 如铁铂纳米颗粒^[15]、¹⁹F^[16], 但目前相关研究极少。

3 MR 分子影像学在前列腺癌中的应用

MR 是目前前列腺癌的最佳影像检查方法之一, 但尚不能发现 T1 期的前列腺癌。虽然 MRI 功能成像, 如扩散加权成像、灌注成像等新型成像技术能够间接反应肿瘤组织微环境的变化, 提高了前列腺癌的检出率^[17], 但这些成像技术只是对肿瘤组织微环境变化的间接反映, 存在一定的不确定性。MR 分子影像, 实现了肿瘤组织分子水平和细胞水平的成像, 有可能实现肿瘤的超早期诊断, 具有良好的应用前景。

3.1 诊疗一体化 MR 分子探针具有前列腺癌的肿瘤特异性, 当将治疗药物与靶向探针特异性结合后, 不但能够实现肿瘤的早期诊断, 也可以达到靶向治疗的作用, 实现诊疗一体化。

Yu 等^[18]合成了 PSMA 适配体修饰的 PSMA⁺ 细胞靶向热交联 SPIO 纳米粒子 (Apt-hybr-TCL-SPIO-N), 这种纳米粒子与 PSMA 阳性靶细胞特异性结合, 在 MRI 中特异性显示肿瘤。而且还负载抗癌药物阿霉素, 使得抗癌药物能够靶向到达肿瘤, 既可以减少抗癌药物对正常器官的损害, 也可以提高肿瘤组织的药物浓度。Ren 等^[19]用金磁颗粒标记 PSCA 单克隆抗体 mAb 7F5, 合成了 PSCA 靶向探针 mAb 7F5@GoldMag, 能够特异性结合 PSCA⁺ 的肿瘤组织, 降低肿瘤组织的 T2 信号强度, 探针中的单克隆抗体 mAb 7F5 与肿瘤细胞表面的 PSCA 结合后能够抑制肿瘤的生长, 为前列腺癌的治疗提供了新的思路。

3.2 评估肿瘤侵袭性 MR 分子影像可用于评估前列腺癌的分化程度和淋巴结转移情况, 以利于针对患者病情选择个体化治疗方法。Albers 等^[20]对转基因小鼠前列腺癌模型进行了超级化¹³C 标记的丙酮酸成像, 结果显示高分化前列腺癌、低分化前列腺癌、前列腺周围正常组织和转移淋巴结的乳酸含量具有显著差

异。Triantafyllou 等^[21]采用 USPIO 对 75 例患者 (前列腺癌患者 48 例, 膀胱癌患者 19 例, 同时患有前列腺癌和膀胱癌患者 8 例) 进行 MR 淋巴结成像, 并与病理结果对照, 结果表明 MR 淋巴结成像能够鉴别正常大小的转移淋巴结, 有利于手术方案的制定。

4 展望

总之, MR 分子影像为前列腺癌的诊断、治疗和评估提供了新的思路和方法。但目前多数研究局限于体外研究或动物实验阶段, 鲜有应用于临床者。这可能是由于分子影像作为新兴学科, 发展时间较短, 尚有诸多问题需要进一步探讨, 如靶向对比剂在人体内的作用效果、安全性评估, 与其他检查方法和治疗方法的比较等。但 MR 分子影像已经展现了良好的应用前景, 随着 MR 设备的进一步发展、科学研究跟进, MR 分子影像的临床应用将会逐步实现。此外, 多模态分子影像是分子成像的重要研究内容, 将是未来分子影像的重要发展方向。

[参考文献]

- [1] Kiess AP, Banerjee SR, Mease RC, et al. Prostate-specific membrane antigen as a target for cancer imaging and therapy. *Q J Nucl Med Mol imaging*, 2015, 59(3):241-268.
- [2] Barve A, Jin W, Cheng K. Prostate cancer relevant antigens and enzymes for targeted drug delivery. *J Control Release*, 2014, 187: 118-132.
- [3] Banerjee SR, Ngen EJ, Rotz MW, et al. Synthesis and evaluation of Gd(III)-based magnetic resonance contrast agents for molecular imaging of Prostate-Specific membrane antigen. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2015, 54(37):10778-10782.
- [4] Abdolahi M, Shahbazi-Gahrouei D, Laurent S, et al. Synthesis and in vitro evaluation of MR molecular imaging probes using J591 mAb-conjugated SPIOs for specific detection of prostate cancer. *Contrast Media Mol Imaging*, 2013, 8(2):175-184.
- [5] Yang X, Guo Z, Liu Y, et al. Prostate stem cell antigen and cancer risk, mechanisms and therapeutic implications. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2014, 14(1):31-37.
- [6] 任静, 杨勇, 王芳, 等. 前列腺干细胞抗原特异性 MR 分子探针体外成像实验研究. *磁共振成像*, 2010, 1(2):138-141.
- [7] Gao D, Vahdat LT, Wong S, et al. Microenvironmental regulation of epithelial-mesenchymal transitions in cancer. *Cancer Res*, 2012, 72(19):4883-4889.
- [8] Jankovic MM, Kosanovic MM. Fibronectin pattern in benign hyperplasia and cancer of the prostate. *Dis Markers*, 2008, 25(1): 49-58.
- [9] Wu X, Yu G, Lindner D, et al. Peptide targeted high-resolution molecular imaging of prostate cancer with MRI. *Am J Nucl Med*

- Mol Imaging, 2014, 4(6):525-536.
- [10] Shokrollahi H. Contrast agents for MRI. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2013, 33(8):4485-4497.
- [11] 张斌, 梁龙, 陈文波, 等. 含钆对比剂与肾源性系统性纤维化关联度变化趋势的 Meta 分析及因果解析. 磁共振成像, 2015, 6(4): 304-311.
- [12] Tan M, Burden-Gulley SM, Li W, et al. MR molecular imaging of prostate cancer with a peptide-targeted contrast agent in a mouse orthotopic prostate cancer model. Pharm Res, 2012, 29(4):953-960.
- [13] Zhu Y, Sun Y, Chen Y, et al. In vivo molecular MRI imaging of prostate cancer by targeting PSMA with Polypeptide-Labeled superparamagnetic iron oxide nanoparticles. Int J Mol Sci, 2015, 16(5):9573-9587.
- [14] Keshari KR, Sai V, Wang ZJ, et al. Hyperpolarized [1-13C]dehydroascorbate MR spectroscopy in a murine model of prostate cancer: Comparison with ¹⁸F-FDG PET. J Nucl Med, 2013, 54(6):922-928.
- [15] Taylor RM, Sillerud LO. Paclitaxel-loaded iron platinum stealth immunomicelles are potent MRI imaging agents that prevent prostate cancer growth in a PSMA-dependent manner. Int J Nanomedicine, 2012, 7:4341-4352.
- [16] Hoff MN, Yapp DT, Yung AC, et al. In vivo measurement of the hypoxia marker EF5 in Shionogi tumours using (19)F magnetic resonance spectroscopy. Int J Radiat Biol, 2008, 84(3): 237-242.
- [17] 李鹏, 杨文君, 陈志强, 等. 前列腺癌动态对比增强 MRI 与扩散加权成像的相关性. 中国医学影像技术, 2013, 29(2):264-268.
- [18] Yu MK, Kim D, Lee IH, et al. Image-guided prostate cancer therapy using aptamer-functionalized thermally cross-linked superparamagnetic iron oxide nanoparticles. Small, 2011, 7(15): 2241-2249.
- [19] Ren J, Wang F, Wei G, et al. MRI of prostate cancer antigen expression for diagnosis and immunotherapy. PLoS One, 2012, 7(6):e38350.
- [20] Albers MJ, Bok R, Chen AP, et al. Hyperpolarized 13C lactate, pyruvate, and alanine: Noninvasive biomarkers for prostate cancer detection and grading. Cancer Res, 2008, 68(20): 8607-8615.
- [21] Triantafyllou M, Studer UE, Birkhauser FD, et al. Ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide allow for the detection of metastases in normal sized pelvic lymph nodes of patients with bladder and/or prostate cancer. Eur J Cancer, 2013, 49(3):616-624.

《中国医学影像技术》被数据库收录情况

《中国医学影像技术》杂志是由中国科学院主管, 中国科学院声学研究所主办的国家级学术期刊, 被以下数据库收录:

中国精品科技期刊

《中文核心期刊要目总览》收录期刊

中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)

中国科学引文数据库核心期刊

WHO《西太平洋区医学索引》(WPRIM)来源期刊

荷兰《医学文摘》收录源期刊

英国《科学文摘》收录源期刊

俄罗斯《文摘杂志》收录源期刊

《日本科学技术振兴机构中国文献数据库》(JSTChina)收录期刊