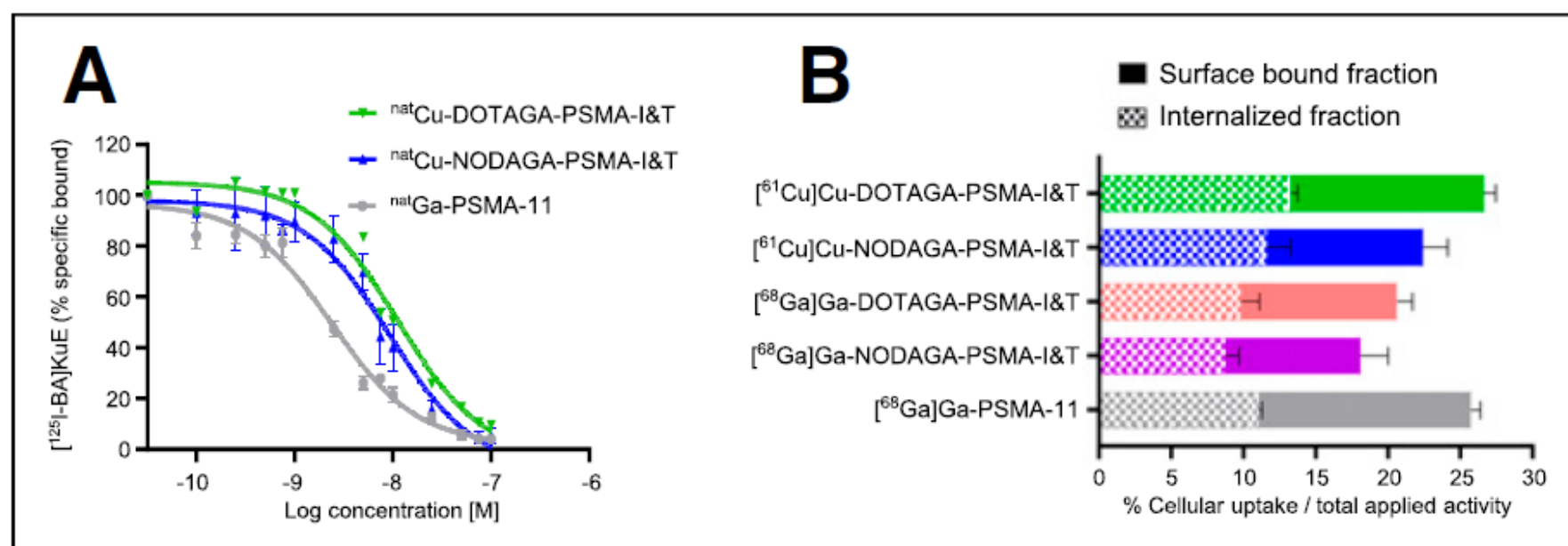


⁶¹Cu-PSMA–Targeted PET for Prostate Cancer: From Radiotracer Development to First-in-Human Imaging

Tais Basaco Bernabeu¹, Rosalba Mansi¹, Luigi Del Pozzo¹, Sandra Zanger¹, Raghuvir H. Gaonkar¹, Lisa McDougall¹, Francesco De Rose², Leila Jaafar-Thiel², Michael Herz^{3,4}, Matthias Eiber^{3,4}, Gary A. Ulaner^{5,6}, Wolfgang A. Weber^{3,4}, and Melpomeni Fani¹

¹Division of Radiopharmaceutical Chemistry, University Hospital Basel, Basel, Switzerland; ²Nuclidium AG, Basel, Switzerland;

³Department of Nuclear Medicine, Technical University of Munich, Munich, Germany; ⁴Bavarian Cancer Research Center, Munich, Germany; ⁵Molecular Imaging and Therapy, Hoag Family Cancer Institute, Irvine, California; and ⁶Departments of Radiology and Translational Genomics, University of Southern California, Los Angeles, California



Abstract

The demand for PET tracers that target prostate-specific membrane antigen (PSMA) continues to increase. Meeting this demand with approved ^{68}Ga - and ^{18}F -labeled PSMA tracers is challenging outside of major urban centers. This is because the short physical half-life of these radionuclides makes it necessary to produce them near their sites of usage. To overcome this challenge, we propose cyclotron-produced ^{61}Cu for labeling PSMA PET tracers. ^{61}Cu can be produced on a large scale, and its 3.33-h half-life allows shipping over considerably longer distances than possible for ^{68}Ga and ^{18}F . Production of true theranostic twins using ^{61}Cu and the β^- -emitter ^{67}Cu is also feasible.

Methods:

PSMA-I&T (DOTAGA-(l-y)fk(sub-KuE)) and its derivative in which the DOTAGA chelator was replaced by NODAGA (NODAGA-(l-y)fk(sub-KuE)), herein reported as DOTAGA-PSMA-I&T and NODAGA-PSMA-I&T, respectively, were labeled with ^{61}Cu and compared with ^{68}Ga -DOTAGA-PSMA-I&T, ^{68}Ga -NODAGA-PSMA-I&T, ^{68}Ga -PSMA-11, and ^{18}F -PSMA-1007. In vitro (lipophilicity, affinity, cellular uptake, and distribution) and in vivo (PET/CT, biodistribution, and stability) studies were performed in LNCaP cells and xenografts. Human dosimetry estimates were calculated for ^{61}Cu -NODAGA-PSMA-I&T. First-in-human imaging with ^{61}Cu -NODAGA-PSMA-I&T was performed in a patient with metastatic prostate cancer.

Results:

^{61}Cu -DOTAGA-PSMA-I&T and ^{61}Cu -NODAGA-PSMA-I&T were synthesized with radiochemical purity of more than 97%, at an apparent molar activity of 24 MBq/nmol, without purification after labeling. In vitro, natural Cu (natCu)-DOTAGA-PSMA-I&T and natCu-NODAGA-PSMA-I&T showed high affinity for PSMA (inhibitory concentration of 50%, 11.2 ± 2.3 and 9.3 ± 1.8 nM, respectively), although lower than the reference natGa-PSMA-11 (inhibitory concentration of 50%, 2.4 ± 0.4 nM). Their cellular uptake and distribution were comparable to those of ^{68}Ga -PSMA-11. In vivo, ^{61}Cu -NODAGA-PSMA-I&T showed significantly lower uptake in nontargeted tissues than ^{61}Cu -DOTAGA-PSMA-I&T and higher tumor uptake (14.0 ± 5.0 percentage injected activity per gram of tissue [%IA/g]) than ^{61}Cu -DOTAGA-PSMA-I&T (6.06 ± 0.25 %IA/g, $P = 0.0059$), ^{68}Ga -PSMA-11 (10.2 ± 1.5 %IA/g, $P = 0.0972$), and ^{18}F -PSMA-1007 (9.70 ± 2.57 %IA/g, $P = 0.080$) at 1 h after injection. Tumor uptake was also higher for ^{61}Cu -NODAGA-PSMA-I&T at 4 h after injection (10.7 ± 3.3 %IA/g) than for ^{61}Cu -DOTAGA-PSMA-I&T (4.88 ± 0.63 %IA/g, $P = 0.0014$) and ^{18}F -PSMA-1007 (6.28 ± 2.19 %IA/g, $P = 0.0145$). Tumor-to-nontumor ratios of ^{61}Cu -NODAGA-PSMA-I&T were superior to those of ^{61}Cu -DOTAGA-PSMA-I&T and comparable to those of ^{68}Ga -PSMA-11 and ^{18}F -PSMA-1007 at 1 h after injection and increased significantly between 1 and 4 h after injection in most cases. Human dosimetry estimates for ^{61}Cu -NODAGA-PSMA-I&T were similar to the ones reported for ^{18}F -PSMA ligands. First-in-human imaging demonstrated multifocal osseous and hepatic metastases.

Conclusion:

^{61}Cu -NODAGA-PSMA-I&T is a promising PSMA radiotracer that compares favorably with ^{68}Ga -PSMA-11 and ^{18}F -PSMA-1007, while allowing delayed imaging.

要旨

前立腺特異膜抗原（PSMA）を標的とするPETトレーサーの需要は増加し続けています。承認済みの68Gaおよび18F標識PSMAトレーサーでこの需要を満たすことは、大都市圏以外では困難です。これらの放射性核種の物理的半減期が短いため、使用場所の近くで製造する必要があるためです。

この課題を克服するために、我々はサイクロトロン製造の61CuをPSMA PETトレーサーの標識として提案します。61Cuは大量生産が可能で、半減期が3.33時間であるため、68Gaや18Fよりもはるかに長距離の輸送が可能です。61Cuとβ線放出核種である67Cuを用いた真のセラノスティック双胎の作製も実現可能です。

方法

PSMA-I&T（DOTAGA-(l-y)fk(sub-KuE)) およびDOTAGAキレート剤をNODAGAに置換した誘導体（NODAGA-(l-y)fk(sub-KuE))（以下、それぞれDOTAGA-PSMA-I&TおよびNODAGA-PSMA-I&Tと記す）を61Cuで標識し、[68Ga]Ga-DOTAGA-PSMA-I&T、[68Ga]Ga-NODAGA-PSMA-I&T、[68Ga]Ga-PSMA-11、および[18F]PSMA-1007と比較した。LNCaP細胞および異種移植片を用いて、in vitro（親油性、親和性、細胞内取り込みおよび分布）およびin vivo（PET/CT、生体内分布および安定性）研究を実施した。[61Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&Tのヒト線量推定値を算出した。転移性前立腺癌患者を対象に、[61Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&Tを用いたヒト初回イメージングを実施した。

結果

[61Cu]Cu-DOTAGA-PSMA-I&Tおよび[61Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&Tは、標識後の精製なしに、放射化学純度97%以上、見かけのモル放射能24 MBq/nmolで合成された。試験管内試験において、天然Cu（natCu）-DOTAGA-PSMA-I&TおよびnatCu-NODAGA-PSMA-I&TはPSMAに対して高い親和性を示した（50%阻害濃度：それぞれ11.2±2.3および9.3±1.8 nM）。ただし、対照薬であるnatGa-PSMA-11（50%阻害濃度：2.4±0.4 nM）よりも低かった。これらの細胞内への取り込みおよび分布は[68Ga]Ga-PSMA-11と同等であった。生体内では、[61Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&Tは、[61Cu]Cu-DOTAGA-PSMA-I&Tよりも非標的組織への取り込みが有意に低く、注入後1時間で腫瘍への取り込み（組織1グラムあたりの注入活性率14.0 ± 5.0 [%IA/g]）が[61Cu]Cu-DOTAGA-PSMA-I&T（6.06 ± 0.25 %IA/g、P = 0.0059）、[68Ga]Ga-PSMA-11（10.2 ± 1.5 %IA/g、P = 0.0972）、[18F]PSMA-1007（9.70 ± 2.57 %IA/g、P = 0.080）よりも高かった。腫瘍への取り込みも、[61Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&Tでは注射後4時間で10.7±3.3%IA/gとなり、[61Cu]Cu-DOTAGA-PSMA-I&T（4.88±0.63%IA/g、P = 0.0014）や[18F]PSMA-1007（6.28±2.19%IA/g、P = 0.0145）よりも高かった。[61Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&Tの腫瘍対非腫瘍比は、注入後1時間では[61Cu]Cu-DOTAGA-PSMA-I&Tより優れ、[68Ga]Ga-PSMA-11および[18F]PSMA-1007と同等であり、ほとんどの場合、注入後1時間から4時間の間に有意に増加した。[61Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&Tのヒト線量推定値は、18F-PSMAリガンドで報告されたものと同様であった。ヒト初回イメージングでは、多巣性骨転移および肝転移が示された。

結論

[61Cu]Cu-NODAGA-PSMA-I&Tは、遅延イメージングを可能にしながら、[68Ga]Ga-PSMA-11および[18F]PSMA-1007に匹敵する有望なPSMA放射性トレーサーである。

セラヨコ・トーク



今回論文は61Cu-PSMAであるが、
治験を進めようとしている64Cu-PSMAの画像はどうか、Ga-PSMA-11と比較してどうか？

遅延相では膀胱への集積が減って局所再発がわかりやすいかも

18F-DCFPyL or 18F-rhPSMA-7.3 が日本で認可されたら、狭い日本で需要はあるのか？

何分後撮影が最適か？ 被曝量が多いのではないかな？ 配送は昼？ 前日夕方？