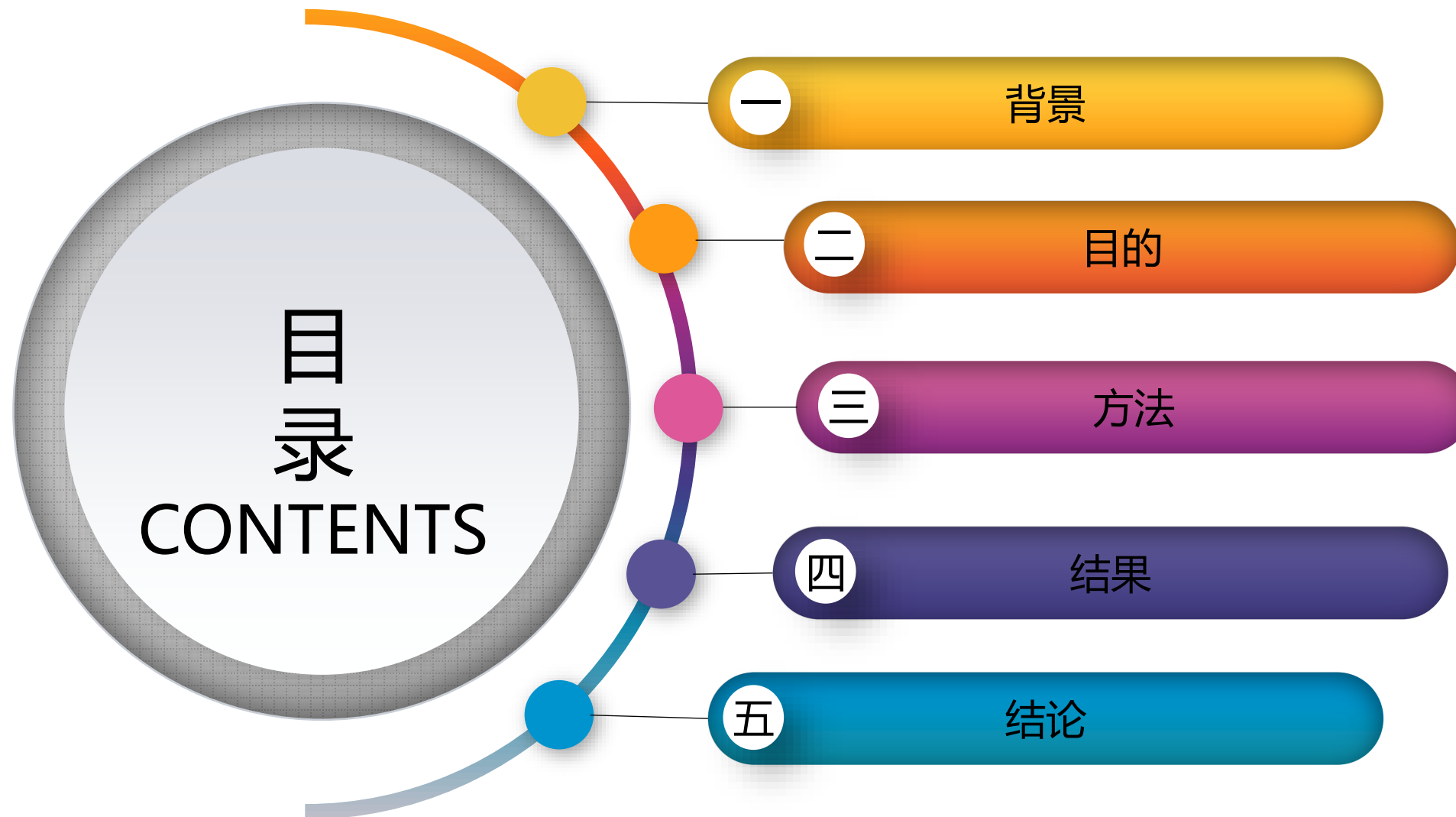




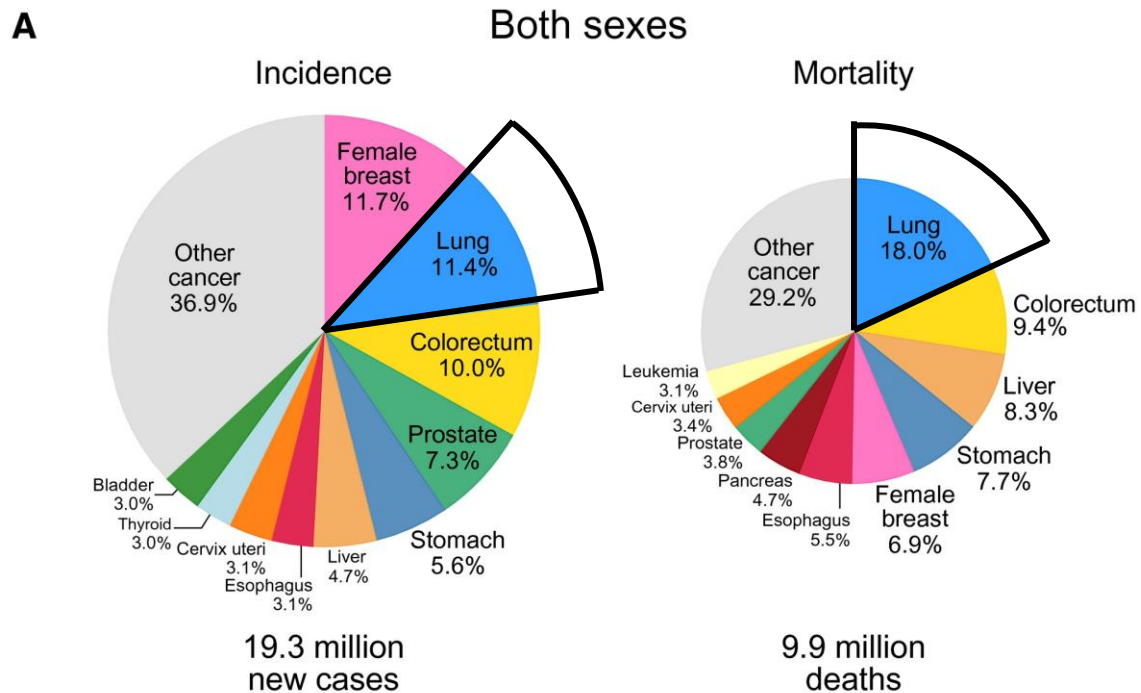
^{18}F 标记靶向肺癌酪氨酸激酶PET探针的研发

作者：刘松¹，刘福涛¹，张倩¹，王紫蕾¹，朱华¹，杨志^{1,*}

单位：¹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，100142

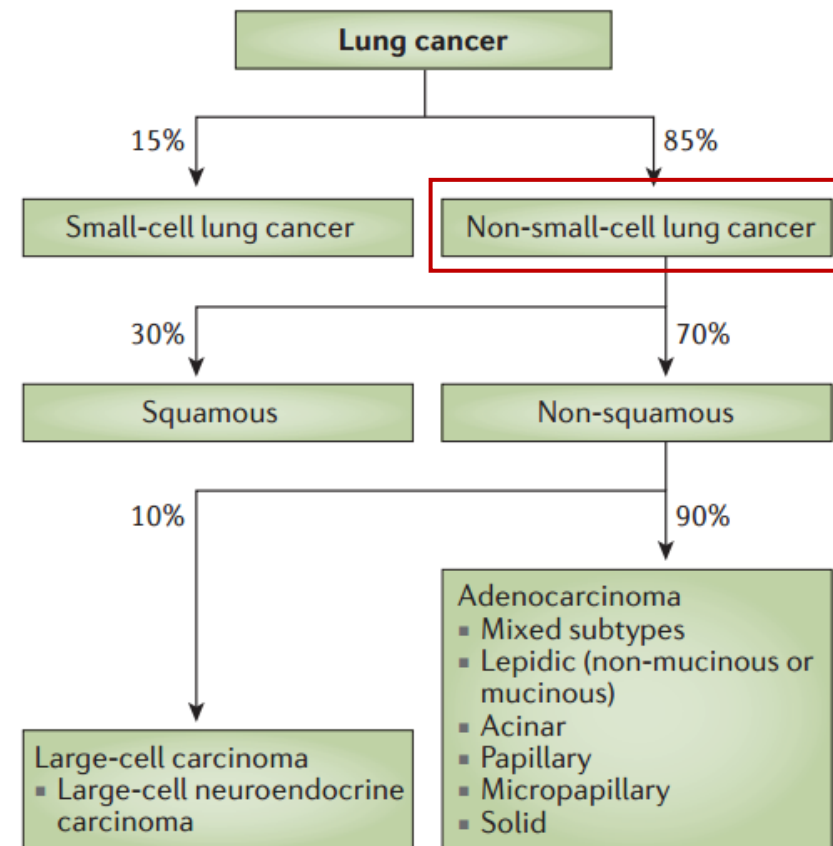


1.1 癌症现状



非小细胞肺癌(Non-small cell lung cancer, NSCLC):

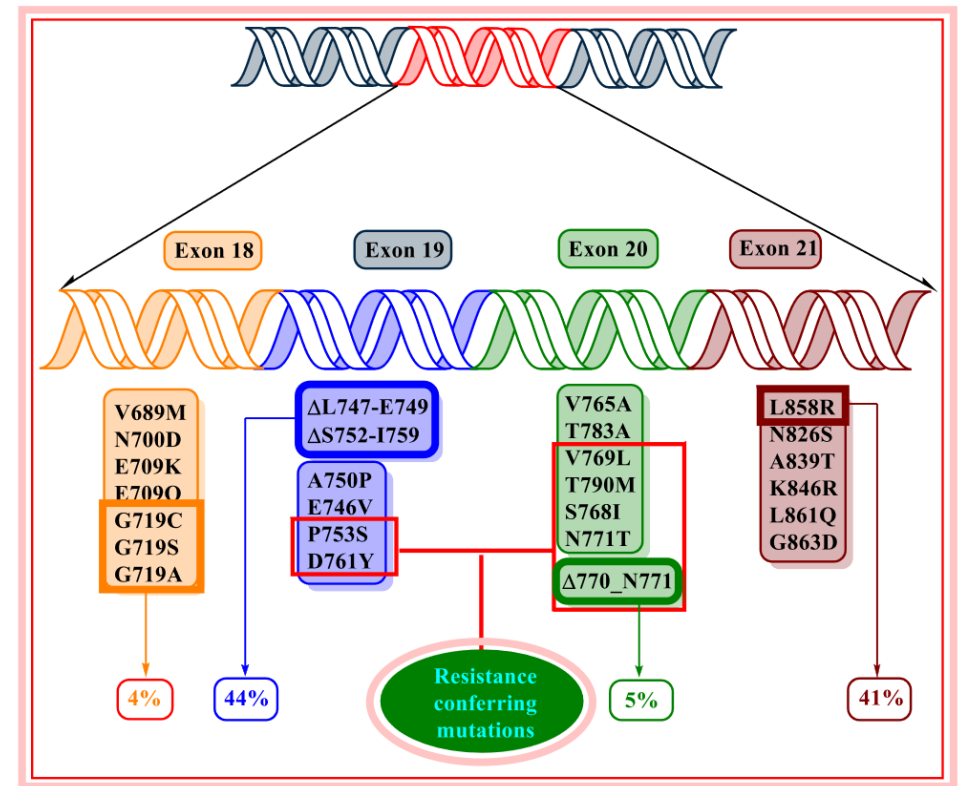
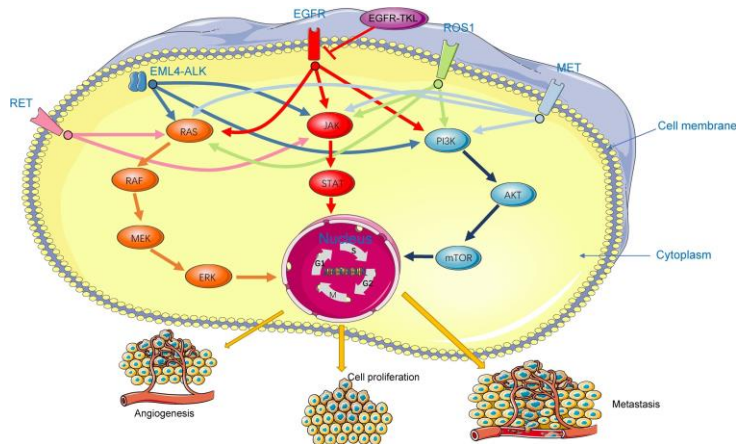
- 肺癌中最常见的一种恶性肿瘤
- 近年来其死亡率越来越高
- 绝大多数患者被诊断为晚期



1.2 TKIs靶点治疗NSCLC

EGFR突变（表皮生长因子受体）：

- EGFR可促进细胞生长、增殖、及迁移；
- 较为成熟的抗肿瘤药物靶点。
- 在NSCLC中的比例大约为10-15%
- 东亚NSCLC患者中有高达50%的EGFR激活突变
- 其中外显子19位缺失（del19）突变占据了EGFR突变的近一半。



- ✓ EGFR 突变阳性的晚期患者经 EGFR-TKI 靶向治疗较化疗生存期有提高
- ✓ 不同EGFR突变尤其是获得性耐药突变的诊断，对指导用药十分重要

表 1 EGFR-TKI 药物和化疗用于组织 EGFR 阳性 NSCLC 患者的治疗效果比较

研究名称	突变类型	例数	分期	用药情况		PFS 时间 (个月)	P 值	ORR (%)	P 值	参考 文献
				EGFR-TKI	化疗					
IPASS	29 种 EGFR 突 变 ^{1*}	261	Ⅱ B/Ⅳ	吉非替尼		9.5	<0.001	71.2	<0.001	[11]
First-SIGNAL	19del/L858R	42	Ⅲ B/Ⅳ	卡铂/紫杉醇		6.3	0.086	47.3	0.002	[12]
				吉非替尼		8.4		84.6		
WJTOW3405	19del/L858R	172	Ⅲ B/Ⅳ	顺铂/吉西他滨		6.7	<0.000 1	37.5	<0.000 1	[13]
				吉非替尼		9.2		62.1		
ADJUVANT	19del/L858R	222	Ⅱ ~ Ⅲ A	顺铂/多西他赛		6.3	0.005 4	32.2	-	[14]
				吉非替尼		28.7		-		
NEJ002	19del/L858R	228	Ⅲ B/Ⅳ	顺铂+长春瑞滨		18.0	<0.001	73.7	<0.001	[15]
				吉非替尼		10.8				
OPTIMAL	19del/L858R	165	Ⅲ B/Ⅳ	卡铂/紫杉醇		5.4	<0.000 1	30.7	<0.000 1	[3, 16]
				厄洛替尼		13.1		83.0		
EURTAC	19del/L858R	174	Ⅲ B/Ⅳ	卡铂/吉西他滨		4.6	<0.000 1	36.0	<0.000 1	[17]
				厄洛替尼		9.7		64.0		
ENSURE	19del/L858R	217	Ⅲ B/Ⅳ	顺铂+多西他赛(吉西他滨)		5.2	<0.000 1	18.0	<0.000 1	[18]
				厄洛替尼		11.0		62.7		
LUX-Lung 6	19del/L858R/非 常 见突变 ^{2*}	327	Ⅲ B/Ⅳ	顺铂/吉西他滨		5.5	<0.000 1	33.6	<0.000 1	[19]
				阿法替尼		11.0		66.9		
CONVINCE	19del/L858R	285	Ⅲ B/Ⅳ	顺铂/吉西他滨		5.6	0.006	23.0	<0.001	[20]
				埃克替尼		11.2		64.8		
AURA3	T790M	419	-	顺铂/培美曲塞		7.9	<0.001	33.8	<0.001	[21]
				奥西替尼		10.1		71.0		
				培美曲塞/铂类		4.4		31.0		

1.3 肺癌常用诊断及疗效监测方法

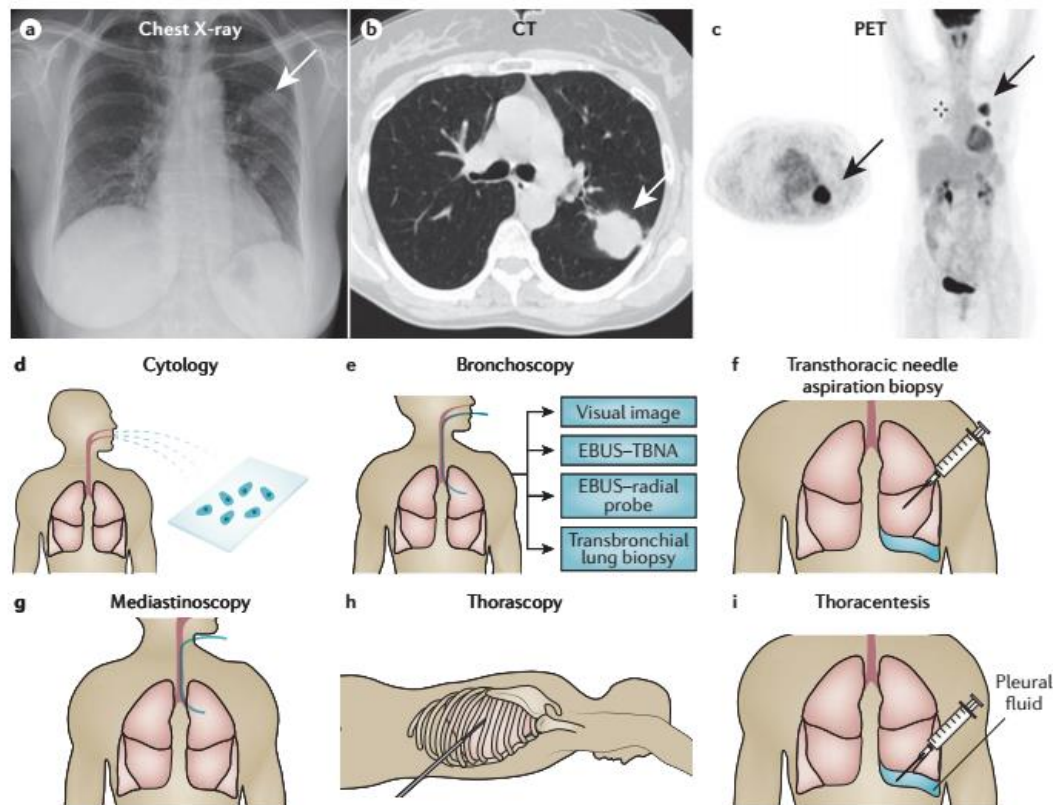


Figure 6 | **Diagnosis of lung cancer.** Chest X-ray (part a), CT scan (part b) and positron emission tomography (PET) scan (part c) showing the lung tumour (arrows). Schematic representations of different techniques (parts d–i) that are used to obtain a tumour specimen. EBUS, endobronchial ultrasonography; TBNA, transbronchial needle aspiration.

- 胸部X射线
- CT
- PET/CT (^{18}F -FDG)
- 痰细胞学
- 支气管镜检查 (EBUS-TBNA)
- 穿刺活检
- 胸腔镜和胸腔穿刺

以传统影像学手段，难以对EGFR突变和获得性耐药进行早期筛选和评价。
亟需新型探针用于无创鉴别EGFR突变的患者

基于TKIs开发靶向EGFR突变的小分子探针能够:

- ◆ 有效可视化地监测患者体内EGFR突变情况
- ◆ 对于非小细胞肺癌患者的诊断、精准治疗和疗效预测具有重要指导意义。

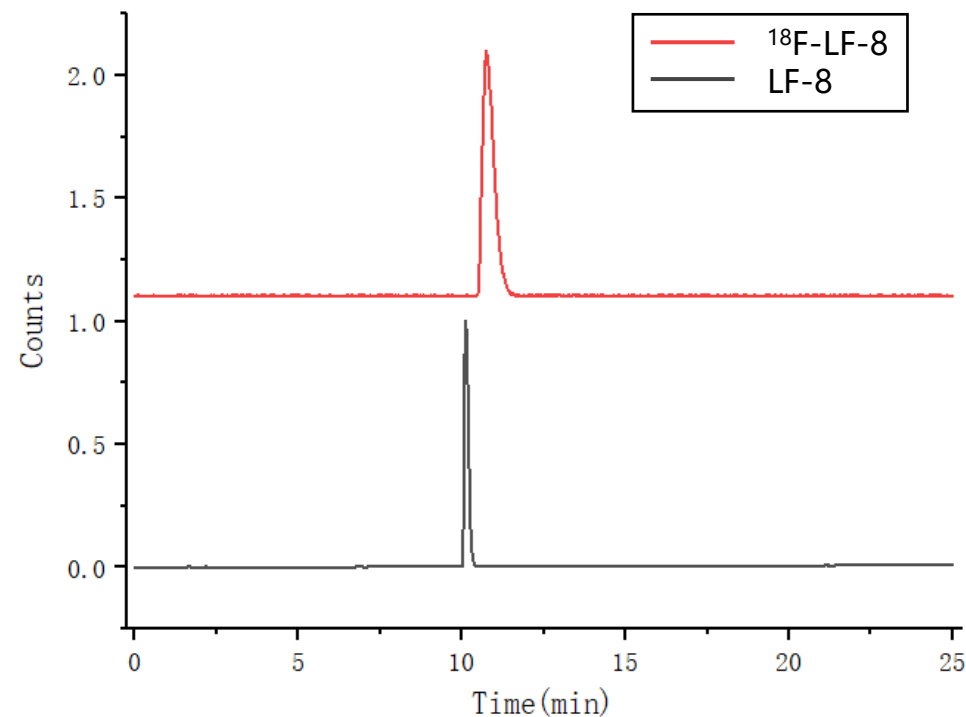
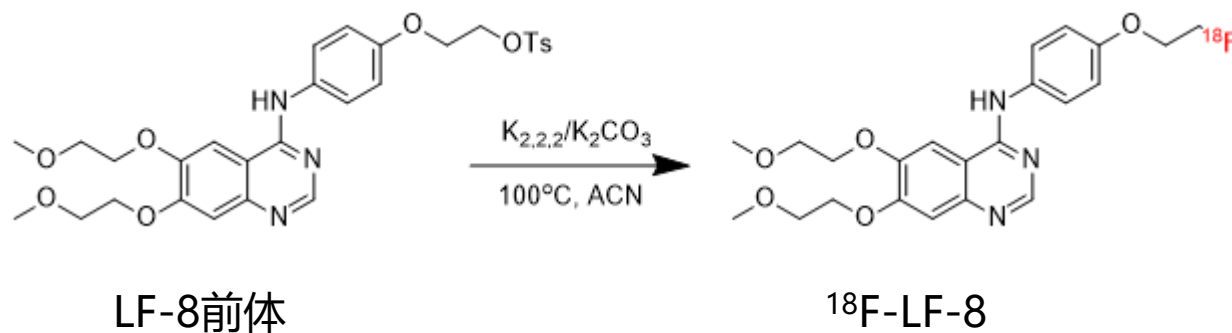


1. 选择喹啉环为骨架、 OTs作为离去基团的化合物作为前体（**LF-8标记前体**）；
2. 在90°C下，以 $K_{2,2,2}/KHCO_3$ 为催化剂，乙腈为溶剂，对其进行 ^{18}F **亲核取代标记**，经制备型Radio-HPLC纯化制得 ^{18}F -LF-8；
3. 经Radio-HPLC质控分析。分别将 ^{18}F -LF-8（200 μ L， 7.4 MBq）通过尾静脉注入HCC827荷瘤小鼠,不同时间段对其进行**micro-PET全身显像**，分析感兴趣区的SUVmax值。
4. 通过**免疫荧光**和**Western-blot**验证肿瘤细胞HCC827中EGFR突变（**Del 19**）的表达。

4.1 ^{18}F -LT8标记及Radio-HPLC结果



Radio-HPLC制备后得到 ^{18}F -LF-8, RCP > 99%。



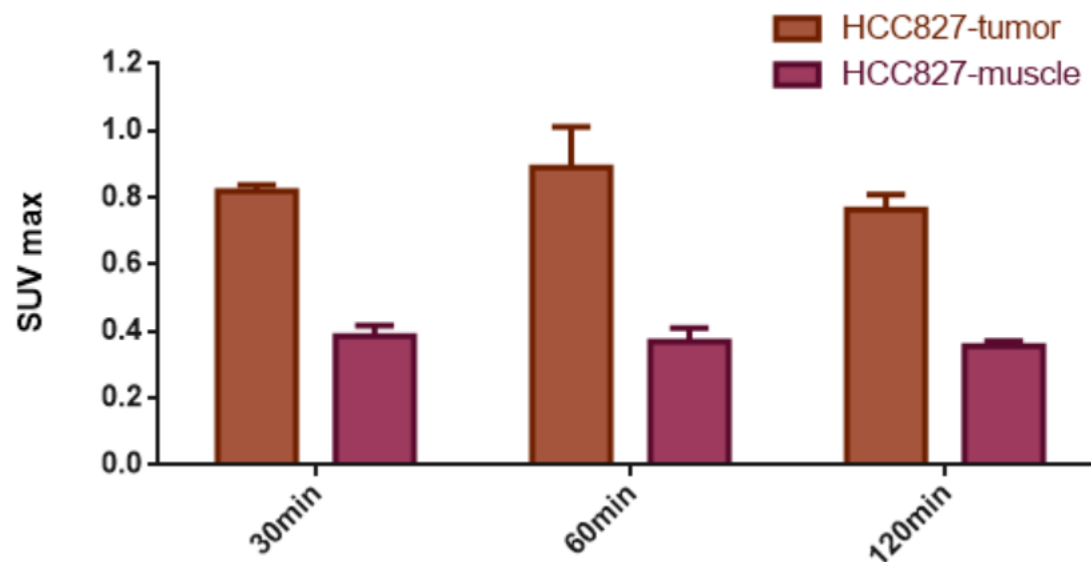
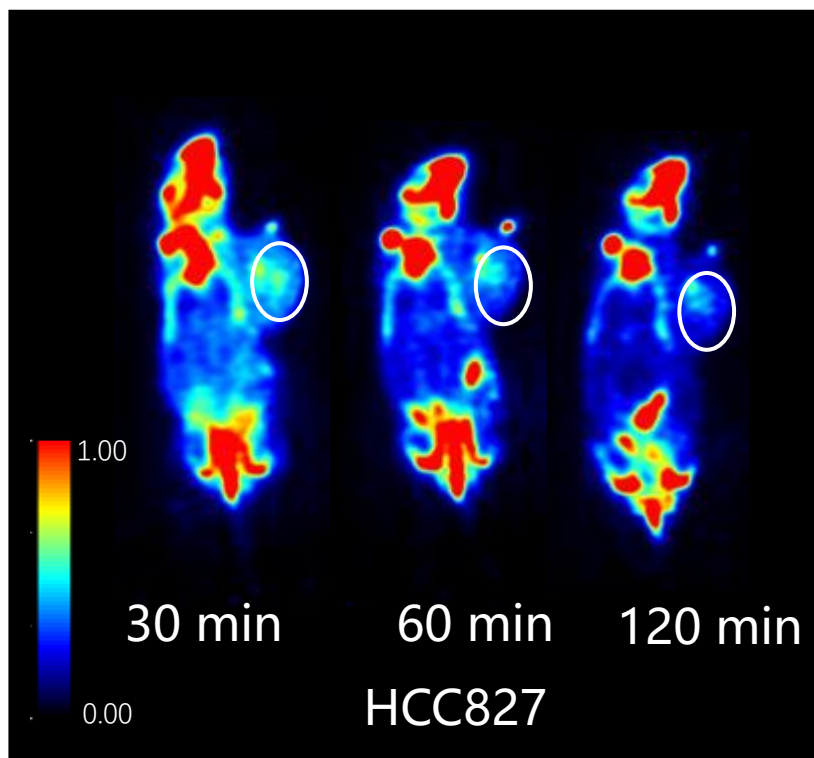
色谱柱: Eclipse Plus C18 (150 μm)
流动相: 0.1% TFA H₂O / 0.1% TFA ACN
0min 95% H₂O / 5% ACN
20min 5% H₂O / 95% ACN
20-25min 5% H₂O / 95% ACN

4.2 显像结果



^{18}F -LF-8在HCC827荷瘤小鼠体内Micro-PET显像结果

HCC827荷瘤鼠中肿瘤对探针具有明显摄取，探针代谢较快。在注射后30分钟时，肿瘤显示最高摄取，在60分钟和120分钟，肿瘤的摄取逐渐降低。

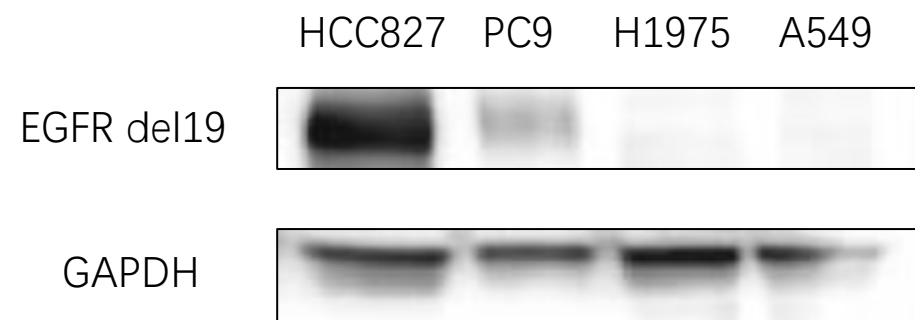
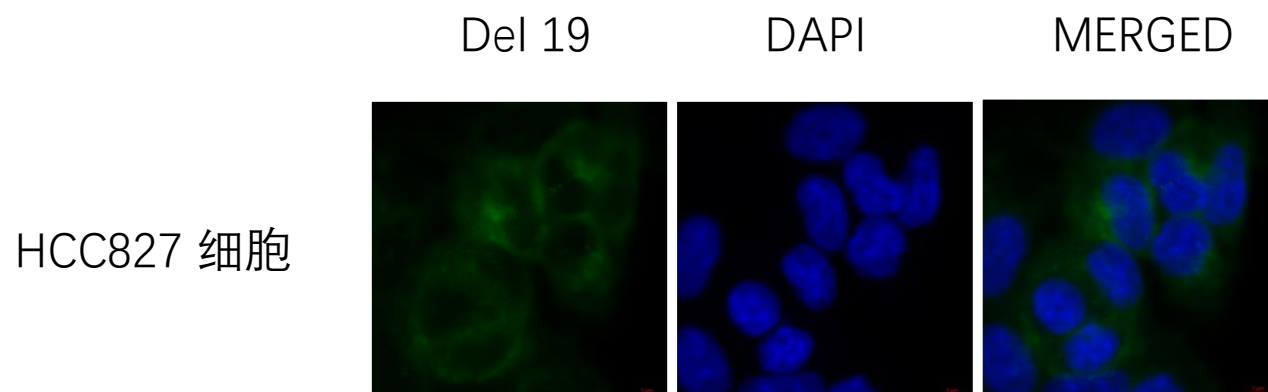


4.3 免疫荧光和Western-blot结果



免疫荧光和Western-blot验证HCC827细胞中Del19突变的表达

HCC827细胞中Del19突变高表达。



^{18}F -LF-8可以特异性靶向EGFR突变（Del 19）显像，具有筛查EGFR突变患者、提供精准个体化治疗策略的潜力。

谢谢!