

• 专家述评 •



樊卫，医学博士，主任医师，中山大学肿瘤学专业博士生导师，中山大学附属肿瘤医院核医学科主任。擅长肿瘤分子影像学诊断及核素靶向治疗。主要社会职务有中国抗癌协会肿瘤核医学专业委员会主任委员、中华医学会核医学与分子影像分会肿瘤学组副组长、中华医学会肿瘤学分会淋巴瘤学组委员、广东省医学会核医学分会副主任委员、广东省医院协会影像技术专业委员会副主任委员等职。兼任《肿瘤影像学》副主编、《中华核医学与分子影像杂志》编委等。

## 前列腺癌PET分子影像应用研究进展

焦 举<sup>1</sup> 综述 樊 卫<sup>2</sup> 审校

1. 中山大学附属第三医院核医学科，广东 广州 510620
2. 中山大学附属肿瘤医院核医学科，广东 广州 510060

【摘要】 前列腺癌的发病率逐年增高，成为影响我国男性生命健康的重要问题。目前已有多种核医学PET分子探针应用于前列腺癌的早期诊断、精准分期及疗效评估，具有独特的优势及重要的临床应用价值。

【关键词】 前列腺癌；正电子发射计算机断层扫描；分子影像学

中图分类号：R445.5 文献标志码：A 文章编号：1008-617X(2016)02-0099-07

**Progress on PET molecular imaging of prostate cancer** JIAO Ju<sup>1</sup>, FAN Wei<sup>2</sup> (1. Department of Nuclear Medicine, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510620, Guangdong Province, China; 2. Department of Nuclear Medicine, Sun Yat-sen University Cancer Centre, Guangzhou 510060, Guangdong Province, China)

Correspondence to: FAN Wei E-mail: fanwei@sysucc.org.cn

【Abstract】 The morbidity of prostate cancer is increasing year by year, and prostate cancer has become an important issue affecting men's health in China. Now, multiple PET molecular imaging agents, with distinctive and important clinical application values, have been used in the early diagnosis, precise staging and evaluation of therapeutic effect of prostate cancer.

【Key words】 Prostate cancer; Positron emission tomography-computed tomography; Molecular imaging

前列腺癌是老年男性常见恶性肿瘤。据2015年美国癌症协会统计，前列腺癌是美国男性发病率第1位的恶性肿瘤，居男性肿瘤死亡病因的第2位<sup>[1]</sup>。随着生活方式的改变，我国前列腺癌的发病率也逐年增加。据2015年我国国家肿瘤防控办公室最新统计结果显示，中国前列腺癌发病率已跃居男性肿瘤的第6位，成为影响我国男性健康的重要问题<sup>[2]</sup>。影像学在前列腺癌的临床诊疗中具有重要作用，但基于形态结构

的传统影像学方法如经直肠超声、CT、MRI等在前列腺癌诊疗中的应用存在不足<sup>[3]</sup>。近年来，基于肿瘤组织代谢及特异靶点的PET分子影像可显示肿瘤细胞内生化代谢异常和细胞特征靶点分子表达的变化，为肿瘤病灶探测、疗效评估及肿瘤细胞生物学特性的认识提供了技术手段。

前列腺癌作为一种具有明显异质性的男性肿瘤，既有癌灶雄激素受体(androgen receptor,

AR)、前列腺特异性膜抗原(prostate specific-membrane antigen, PSMA)等靶点分子表达的变化,又有葡萄糖、氨基酸、脂类及核苷酸等分子代谢的异常,而上述变化和异常被认为与肿瘤病灶的恶性行为有关,还常与多种治疗的反应相关。因此,使用PET显像对前列腺癌特异性分子靶点及多种分子代谢底物进行示踪,不但可特异探测肿瘤病灶,还能研究前列腺癌分子分型,并对前列腺癌早期疗效进行评估。以下就基于不同示踪剂的PET分子影像在前列腺癌中的应用情况综述如下。

## 1 肿瘤代谢显像

### 1.1 $^{18}\text{F}$ -脱氧葡萄糖( $^{18}\text{F}$ -fludeoxyglucose, $^{18}\text{F}$ -FDG)

$^{18}\text{F}$ -FDG是反映肿瘤葡萄糖代谢的显像药物,常用于肿瘤良恶性诊断和肿瘤分期诊断。但前列腺癌组织纤维成分多,癌细胞负荷相对较少,且前列腺癌细胞大多分化好,葡萄糖代谢较低,因此 $^{18}\text{F}$ -FDG PET显像常难以区分前列腺的良恶性结节。此外, $^{18}\text{F}$ -FDG经泌尿系统排泄,膀胱放射性滞留也会影响邻近部位前列腺病灶的观察。有临床研究发现, $^{18}\text{F}$ -FDG PET发现的前列腺结节,仅15%~20%是前列腺癌,而良性结节占80%~85%<sup>[4]</sup>。因此, $^{18}\text{F}$ -FDG PET检查并不常用于前列腺癌的诊疗。

### 1.2 $^{18}\text{F}$ -胆碱(choline, CH)和 $^{11}\text{C}$ -胆碱

胆碱是细胞膜的重要成分,在细胞增殖过程中胆碱合成明显增加,正电子核素标记胆碱可用于探测肿瘤细胞的增殖状态。 $^{18}\text{F}$ -胆碱、 $^{11}\text{C}$ -胆碱是目前临床上应用于前列腺癌诊断较为成熟的PET显像药物,在前列腺癌的诊断、分期及预后评估中均有一定价值。Treglia等分析文献发现, $^{18}\text{F}$ -胆碱和 $^{11}\text{C}$ -胆碱PET/CT显像诊断前列腺癌盆腔转移性淋巴结的灵敏度为62%,特异度为92%,可更改约41%患者的治疗方案,尤其适用于对血清前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)水平为1~50 ng/mL的前列腺癌患者复发病灶的检出<sup>[5]</sup>。但作为肿瘤代谢显像剂,胆碱代谢显像在一定程度上仍难以区分前列腺癌病灶与良性前列腺结节,存在误诊与漏诊的可能性。近年来, PET/MRI

的临床应用提高了胆碱代谢显像在前列腺癌诊疗中的价值。Wetter等研究显示, $^{18}\text{F}$ -胆碱PET/MRI对前列腺癌病灶的检出率明显高于 $^{18}\text{F}$ -胆碱PET/CT<sup>[6]</sup>。

### 1.3 $^{11}\text{C}$ -乙酸盐(acetate)

乙酸盐参与体内脂肪酸等多种生化代谢,而前列腺癌细胞常表现为脂肪酸的高代谢。 $^{11}\text{C}$ -乙酸盐PET显像在临床前列腺癌的诊疗中应用多年,显示了一定的临床应用价值。但从临床结果看, $^{11}\text{C}$ -乙酸盐PET显像仍在一定程度上难以区分良性前列腺增生、前列腺癌与正常前列腺<sup>[7]</sup>。Mohsen等对文献进行Meta分析发现, $^{11}\text{C}$ -乙酸盐PET显像对前列腺癌原发病灶检出的灵敏度为75.1%,特异度为75.8%;对前列腺癌复发病灶探测的灵敏度为64%,特异度为93%<sup>[8]</sup>。与胆碱PET/CT相比,两者前列腺癌病灶检出率相似,且对前列腺癌微转移灶探测的灵敏度不高。

### 1.4 氨基酸类似物

前列腺癌细胞表面氨基酸转运体高表达,氨基酸可被前列腺癌细胞大量摄取。因此,利用正电子核素标记氨基酸可进行前列腺癌PET显像。除 $^{11}\text{C}$ 标记蛋氨酸( $^{11}\text{C}$ -MET)外,还有其他氨基酸类PET显像药物,如 $^{18}\text{F}$ -fluciclovine(或 $^{18}\text{F}$ -FACBC)。它是 $^{18}\text{F}$ 标记的亮氨酸类似物,已广泛用于前列腺癌的临床诊疗研究,但其非特异性摄取是特异度受限的主要原因。Schuster等研究表明, $^{18}\text{F}$ -FACBC在前列腺癌探测中具有较高的灵敏度(90%),但因假阳性较高其特异度仅为40%。但对晚期前列腺癌而言, $^{18}\text{F}$ -FACBC具有重要价值。如Nanni等在28例晚期前列腺癌患者中比较 $^{18}\text{F}$ -FACBC与 $^{11}\text{C}$ -乙酸盐/胆碱的应用效果,结果显示 $^{18}\text{F}$ -FACBC明显优于后两者。目前,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已批准 $^{18}\text{F}$ -FACBC (Axumin<sup>TM</sup>)应用于前列腺癌的诊断。

## 2 肿瘤特异性靶向显像

### 2.1 以PSMA为靶点的PET显像

PSMA作为前列腺癌特异性靶分子广泛应用于前列腺癌的诊断与治疗。PSMA是一种II型跨膜细胞糖蛋白,具有叶酸水解酶及

*N*-乙酰化 $\alpha$ 连接酸性二肽酶(*N*-acetylated- $\alpha$ -linked acidic dipeptidase, NAALADase)活性,在前列腺癌及其转移灶中均高表达,极少释放入血。PSMA有细胞膜内化作用,参与细胞膜循环,被认为是前列腺癌最有价值的靶点<sup>[9]</sup>。目前,PSMA的靶向剂主要有单克隆抗体(J591、7E11)、小分子抑制剂如谷氨酸尿素(glutamate urea, GLA)及核酸适配子(aptamer, Apt)。由于7E11单克隆抗体结合PSMA的位点在包膜内,因此仅能对死亡的前列腺癌细胞进行显像,在此不再讨论。

### 2.1.1 J591

J591是靶向识别PSMA胞外段的短链单克隆抗体,相对分子质量较小,PSMA靶向性好,常用于前列腺癌的靶向诊断与治疗<sup>[10]</sup>。Zeglis等<sup>[11]</sup>研究显示,<sup>89</sup>Zr标记J591在活体动物水平具有较好的前列腺癌靶向性及较好的体内外稳定性。近期的一项I/II期临床研究结果显示,<sup>89</sup>Zr-J591 PET/CT对前列腺癌骨转移病灶的检测较好,明显优于常规影像学检查。但对软组织转移性肿瘤的检出与常规影像学检查比较差异不大<sup>[12]</sup>。另外,<sup>111</sup>In及<sup>177</sup>Lu等放射性核素标记J591均显示出较好的PSMA靶向性及成像性能<sup>[13-14]</sup>。虽然作为靶点分子的单克隆抗体应用较为成熟,但其仍存在分子识别及背景清除缓慢的缺点,在一定程度上应用受到限制。

### 2.1.2 小分子抑制剂

由于PSMA具有NAALADase活性,PSMA的小分子抑制剂能以高亲和力的方式特异结合PSMA的NAALADase活性位点,竞争性抑制NAALADase活性<sup>[15]</sup>。Maresca等<sup>[16]</sup>开发了一系列PSMA小分子抑制剂,并进行显像研究。如将放射性核素<sup>11</sup>C、<sup>18</sup>F等标记的小分子抑制剂DCFBC应用于体内外研究,表现出较好的PSMA靶向性及药物代谢动力学性能。GLA是Kularatne课题组在2009年筛选出的PSMA小分子抑制剂。该研究显示,GLA能以高亲和力的方式特异结合PSMA的NAALADase活性位点(细胞膜外段),竞争性抑制NAALADase活性( $K_i$ 值 $<1$  nmol/L);与其他PSMA小分子抑制剂相比,GLA对PSMA的亲合力更高。后期研究发现,连接适当的修饰物

如赖氨酸或酪氨酸等后,其亲和力也未见明显下降<sup>[17]</sup>。目前,国外已有多个正电子放射性核素标记GLA应用于临床,显示出较好的前列腺癌靶向性及临床应用价值<sup>[18]</sup>。

### 2.1.3 核酸适配子

核酸适配子是指在体外通过指数富集的配基系统进化技术(systematic evolution of ligands by exponential enrichment, SELEX)从复杂核酸文库中针对靶分子反复筛选、扩增而获得的RNA或单链DNA<sup>[19]</sup>。适配子的相对分子质量为6 000~40 000,通常具有特定的三维结构,以高亲和力结合在靶分子与小分子药物结合靶点相似结构的沟裂上。Lupold等于2004年合成、筛选出能与PSMA细胞外段706个氨基酸特异性结合的适配子,命名为xPSM-A10。此后,xPSM-A10适配子被大量用于前列腺癌靶向诊疗研究<sup>[20]</sup>。Farokhzad等首先将xPSM-A10应用于靶向载体构建,结果显示偶联xPSM-A10后,体外培养的前列腺癌细胞对NP的摄取率提高77倍<sup>[21]</sup>。另一项研究比较了xPSM-A10与单克隆抗体J591的体内外靶向效果,发现后者更佳,原因可能是单克隆抗体相对适配子更易形成稳定的化学修饰与连接<sup>[22]</sup>。

## 2.2 以前列腺干细胞抗原(protate stem cell antigen, PSCA)为靶点的PET显像

PSCA是Robert等于1998年筛选出的一种新的前列腺癌抗原,因与干细胞抗原2(stem cell antigen type 2, SCA-2)有30%的序列同源性而得名。PSCA是长度为123个氨基酸的蛋白质,属于Ly-6/Thy-1家族,通过糖基磷脂酰肌醇(glycosylphosphatidylinositol, GPI)以共价键结合于细胞表面<sup>[23]</sup>。目前,以PSCA为靶点的应用主要使用单克隆抗体和适配子。Olafsen等首先于2007年使用PSCA单克隆抗体进行PET显像研究,取得满意结果<sup>[24]</sup>。有学者使用单克隆抗体的片段minibody,发现显像效果更佳<sup>[25]</sup>。但minibody的相对分子质量较大,在体内应用时易受到体内免疫调节系统的影响。Wang等于2014年使用cell-SELEX方法筛选出PSCA的核酸适配子Wy-5a<sup>[26]</sup>,体外实验显示其具有较强的PSCA靶向性,适合作为核素显像的新型靶向示

踪剂。

### 2.3 以整合素 $\alpha v\beta 3$ 为靶点的PET显像

整合素 $\alpha v\beta 3$ 是一种在多种肿瘤细胞及肿瘤新生血管表面高表达的细胞黏附分子,由 $\alpha v$ 亚基和 $\beta$ 亚基组成<sup>[27]</sup>。因 $\alpha v\beta 3$ 能特异结合精氨酸-甘氨酸-天门冬氨酸(RGD)序列的肽片段,常被放射性核素 $^{18}\text{F}$ 、 $^{68}\text{Ga}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 等标记而进行PET显像研究。Yan等用 $^{18}\text{F}$ 标记RGD片段制备PET显像探针 $^{18}\text{F}$ -FB-AEADP-BBN-RGD,体内外实验显示具有较好的前列腺癌靶向性<sup>[28]</sup>。 $^{68}\text{Ga}$ 标记RGD具有更好的体内靶向特性<sup>[29]</sup>。与其他靶向分子如蛙皮素联合应用,可进一步提高核素分子探针在前列腺癌探测中的效率<sup>[30]</sup>。

### 2.4 以尿激酶型纤溶酶原激活物受体(urokinase-type plasminogen activator receptor, uPAR)为靶点的PET显像

uPAR是一种GPI锚定蛋白,在包括前列腺癌的多种肿瘤细胞中大量表达,与肿瘤的侵袭、转移及预后有密切关系,常用于肿瘤的靶向成像与靶向治疗<sup>[31]</sup>。Li等于2008年首先开展uPAR PET显像研究,用 $^{64}\text{Cu}$ 标记uPAR制备靶向显像剂来探测uPAR阳性表达的脑胶质瘤细胞,结果显示其具有较好的靶向性<sup>[32]</sup>。Persson等将 $^{18}\text{F}$ 标记uPAR用于前列腺癌的靶向显像,显示较好的体内药物动力学特点,能区分高侵袭性与预后较差的前列腺癌亚型<sup>[33]</sup>。在后续研究中, Persson等制备了 $^{177}\text{Lu}$ 标记uPAR,可同时进行显像和靶向治疗,用于前列腺癌靶向诊疗一体化研究,取得满意效果<sup>[34]</sup>。2015年 Persson等推出第1个用于临床的uPAR PET显像剂 $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-AE105,在人体内具有较好的稳定性及较快的血液清除速度,可满足临床需求<sup>[35]</sup>。

## 3 基于PET的多模态显像

PET是目前最佳的分子影像学方法。其他影像手段除形态解剖学优势外,在反映脏器功能方面也不断取得进展,为临床诊治提供了帮助。因此,如何克服不同影像学方法的局限性,为临床提供病灶的多方面信息,指导肿瘤的个体化治疗,人们进行了多种尝试,研发具备多种成像性能的多模态显像剂成为分子影像

学研究方向之一。多模态显像剂的构建主要通过具备成像性能的材料上标记或偶联核素或发光分子制备而成。如Thorek等构建 $^{89}\text{Zr}$ 标记的超顺磁性氧化铁(superparamagnetic iron oxide, SPIO)纳米粒子,进行PET/MRI双模态显像,在探测前列腺癌转移淋巴结的灵敏度(可达亚毫米级)与准确率方面显著高于单纯MRI和 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -硫胶体SPECT显像<sup>[36]</sup>。Hu等使用 $^{64}\text{Cu}$ 标记GdVO<sub>4</sub>:Eu超薄纳米纸,进行前列腺癌PET、MRI及光学成像的多模态成像,在细胞水平显示出较好的多模态成像效果<sup>[37]</sup>。Hu等制备 $^{18}\text{F}$ 标记量子点,能同时实现光学及PET成像的双模态成像,可用于前列腺癌的精确靶向探测<sup>[38]</sup>。上述多模态成像有各自优点,弥补各种成像方法的不足,可能有助于肿瘤病灶的探测及评估。

## 4 PET分子影像在前列腺癌治疗评估中的作用

雄激素剥夺治疗(androgen deprivation therapy, ADT)是前列腺癌的主要治疗方法之一。研究显示,PSMA水平的变化可反映AR信号通路的变化,这一特性可用于PSMA PET显像对ADT疗效的评估。Evans等2011年的研究表明, $^{64}\text{Cu}$ 标记J591 PET成像可在体内外动物实验中反映AR信号通路的变化<sup>[39]</sup>。Schlenkhoff等的临床研究显示,PSMA PET可用于评估ADT对晚期前列腺癌的临床疗效<sup>[40]</sup>。多项临床研究显示,胆碱PET/CT可较好评估放疗对前列腺癌的疗效<sup>[41-43]</sup>。近年来,晚期前列腺癌分子靶向治疗取得重要进展,而核医学分子影像在其中发挥重要作用。有研究表明, $^{18}\text{F}$ -胆碱PET/CT评估阿比特龙与恩扎鲁胺(enzalutamide)对雄激素抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC)治疗效果的灵敏度明显优于PSA水平的变化,可用于监测临床疗效<sup>[44-45]</sup>。Yu等<sup>[46]</sup>用 $^{18}\text{F}$ -NaF PET评估分析达沙替尼对CRPC骨转移的疗效,结果提示 $^{18}\text{F}$ -NaF PET能较好反映治疗后骨转移病灶的好转情况,且与疾病无进展生存率有关。化疗作为晚期前列腺癌的辅助治疗手段具有一定价值,但目前研究认为胆碱PET/CT在评估一线化疗药物多西他赛对CRPC疗效中的临床价值有限,尚不能用于其疗效评估<sup>[47-48]</sup>。

## 5 结语

鉴于前列腺癌对老年男性患者生活质量的影响和形态结构影像的不足,人们对反映前列腺癌生物学特征的PET分子影像进行了大量研究,并开发出多种分子探针,对前列腺癌的临床诊治产生了重要影响。目前,临床应用较成熟的有 $^{18}\text{F}$ -FDG、 $^{11}\text{C}$ -胆碱/ $^{18}\text{F}$ -胆碱、 $^{68}\text{Ga}$ -PSMA及氨基酸类显像剂 $^{11}\text{C}$ -蛋氨酸、 $^{18}\text{F}$ -FACBC。但由于肿瘤细胞克隆的异质性、基因组的不稳定性及特殊的肿瘤微环境等因素,单一靶向分子难以全面反映前列腺癌的生物学特征,多靶点联合显像可能有助于提高前列腺癌病灶的探测效率。核医学分子影像因高灵敏度及可定量分析等优点,在前列腺癌治疗的早期评估中具有重要价值,是今后前列腺癌临床研究的重要领域之一。

## 参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(1): 5-29.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] BOUCHELOUCHE K, TURKBEBY B, CHOYKE P L. Advances in imaging modalities in prostate cancer [J]. *Curr Opin Oncol*, 2015, 27(3): 224-231.
- [4] YANG Z, HU S, CHENG J, et al. Prevalence and risk of cancer of incidental uptake in prostate identified by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography [J]. *Clin Imaging*, 2014, 38(4): 470-474.
- [5] TREGLIA G, CERIANI L, SADEGHI R, et al. Relationship between prostate-specific antigen kinetics and detection rate of radiolabelled choline PET/CT in restaging prostate cancer patients: a meta-analysis [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2014, 52(5): 725-733.
- [6] Wetter A, Lipponer C, Nensa F, et al. Evaluation of the PET component of simultaneous [ $^{18}\text{F}$ ]choline PET/MRI in prostate cancer: comparison with [ $^{18}\text{F}$ ]choline PET/CT [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(1): 79-88.
- [7] CHO S Y, SZABO Z. Molecular imaging of urogenital diseases [J]. *Semin Nucl Med*, 2014, 44(2): 93-109.
- [8] MOHSEN B, GIORGIO T, RASOUL Z S, et al. Application of C-11-acetate positron emission tomography (PET) imaging in prostate cancer: systematic review and meta-analysis of the literature [J]. *BJU Int*, 2013, 112(8): 1062-1072.
- [9] OSBORNE J R, AKHTAR N H, VALLABHAJOSULA S, et al. Prostate specific membrane antigen based imaging [J]. *Urol Oncol*, 2013, 31(2): 144-154.
- [10] ABDOLAHI M, SHAHBAZI-GAHRUEI D, LAURENT S, et al. Synthesis and in vitro evaluation of MR molecular imaging probes using J591 mAb-conjugated SPIONs for specific detection of prostate cancer [J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2013, 8(2): 175-184.
- [11] ZEGLIS B M, LEWIS J S. The bioconjugation and radiosynthesis of  $^{89}\text{Zr}$ -DFO-labeled antibodies [J]. *J Vis Exp*, 2015, 12(96): 52521.
- [12] PANDIT-TASKAR N, O'DONOGHUE J A, DURACK J C, et al. A phase I/II study for analytic validation of  $^{89}\text{Zr}$ -J591 ImmunoPET as a molecular imaging agent for metastatic prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(23): 5277-5285.
- [13] TAGAWA S T, MILOWSKY M I, MORRIS M, et al. Phase II study of lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(18): 5182-5191.
- [14] PANDIT-TASKAR N, O'DONOGHUE J A, DIVGI C R, et al. Indium 111-labeled J591 anti-PSMA antibody for vascular targeted imaging in progressive solid tumors [J]. *EJNMMI Res*, 2015, 5: 28.
- [15] WANG H, BYUN Y, BARINKA C, et al. Bioisosterism of urea-based GCPII inhibitors: synthesis and structure-activity relationship studies [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(1): 392-397.
- [16] MARESCA K P, STABIN M G, JOYAL J L, et al. First-in-man evaluation of 2 high-affinity PSMA-avid small molecules for imaging prostate cancer [J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(3): 380-387.
- [17] KULARATNE S A, ZHOU Z, YANG J, et al. Design, synthesis, and preclinical evaluation of prostate-specific membrane antigen targeted  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -radioimaging agents [J]. *Mol Pharm*, 2009, 6(3): 790-800.
- [18] MAURER T, EIBER M, SCHWAIGER M, et al. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management [J]. *Nat Rev Urol*, 2016, 13(4): 226-235.
- [19] YANG Y, REN X, J SCHLUESENER H, et al. Aptamers: selection, modification and application to nervous system diseases [J]. *Curr Med Chem*, 2011, 18(27): 4159-4168.
- [20] LUPOLD S E, HICKE R R, LIN Y, et al. Identification

- and characterization of nuclease-stabilized RNA molecules that bind human prostate cancer via the prostate-specific membrane antigen [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(14): 4229-4233.
- [21] FAROKHZAD O C, JON S, KHADEMHOSEINI A, et al. Nanoparticle-aptamer bioconjugates: a new approach for targeting prostate cancer cells [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(21): 7668-7672.
- [22] BANDEKAR A, ZHU C, JINDAL R, et al. Anti-prostate-specific membrane antigen liposomes loaded with  $^{225}\text{Ac}$  for potential targeted antivasular  $\alpha$ -particle therapy of cancer [J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(1): 107-114.
- [23] REITER R E, GU Z, WATABE T, et al. Prostate stem cell antigen: a cell surface marker overexpressed in prostate cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(4): 1735-1740.
- [24] OLAFSEN T, GU Z, SHERMAN M A, et al. Targeting, imaging, and therapy using a humanized antiprostate stem cell antigen (PSCA) antibody [J]. *J Immunother*, 2007, 30(4): 396-405.
- [25] LEPIN E J, LEYTON J V, ZHOU Y, et al. An affinity matured minibody for PET imaging of prostate stem cell antigen (PSCA)-expressing tumors [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 37(8): 1529-1538.
- [26] WANG Y Y, LUO Y, BING T, et al. DNA aptamer evolved by cell-SELEX for recognition of prostate cancer [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e100243.
- [27] RUBTSOV M A, SYRKINA M S, ALIEV G. RGD-based therapy: Principles of selectivity [J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(7): 932-952.
- [28] YAN Y, CHEN K, YANG M, et al. A new  $^{18}\text{F}$ -labeled BBN-RGD peptide heterodimer with a symmetric linker for prostate cancer imaging [J]. *Amino Acids*, 2011, 41(2): 439-447.
- [29] DIJKGRAAF I, YIM C B, FRANSSEN G M, et al. PET imaging of  $\alpha v \beta 3$  integrin expression in tumours with  $^{68}\text{Ga}$ -labelled mono-, di- and tetrameric RGD peptides [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011, 38(1): 128-137.
- [30] DURKAN K, JIANG Z, ROLD T L, et al. A heterodimeric [RGD-Glu- $^{64}\text{Cu}$ -NO<sub>2</sub>A]-6-Ahx-RM2]  $\alpha v \beta 3$ /GRPr-targeting antagonist radiotracer for PET imaging of prostate tumors [J]. *Nucl Med Biol*, 2014, 41(2): 133-139.
- [31] YANG L, PENG X H, WANG Y A, et al. Receptor-targeted nanoparticles for in vivo imaging of breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(14): 4722-4732.
- [32] LI Z B, NIU G, WANG H, et al. Imaging of urokinase-type plasminogen activator receptor expression using a  $^{64}\text{Cu}$ -labeled linear peptide antagonist by microPET [J]. *Clin Cancer Res*, 2008; 14(15): 4758-4766.
- [33] PERSSON M, LIU H, MADSEN J, et al. First  $^{18}\text{F}$ -labeled ligand for PET imaging of uPAR: in vivo studies in human prostate cancer xenografts [J]. *Nucl Med Biol*, 2013, 40(5): 618-624.
- [34] PERSSON M, JUHL K, RASMUSSEN P, et al. uPAR targeted radionuclide therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-AE105 inhibits dissemination of metastatic prostate cancer [J]. *Mol Pharm*, 2014, 11(8): 2796-2806.
- [35] PERSSON M, SKOVGAARD D, BRANDT-LARSEN M, et al. First-in-human uPAR PET: Imaging of cancer aggressiveness [J]. *Theranostics*, 2015, 5(12): 1303-1316.
- [36] THOREK D L, ULMERT D, DIOP N F, et al. Non-invasive mapping of deep-tissue lymph nodes in live animals using a multimodal PET/MRI nanoparticle [J]. *Nat Commun*, 2014, 5(5): 3097.
- [37] HU H, LI D, LIU S, et al. Integrin  $\alpha 2 \beta 1$  targeted GdVO<sub>4</sub>: Eu ultrathin nanosheet for multimodal PET/MR imaging [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(30): 8649-8658.
- [38] HU K, WANG H, TANG G, et al. In vivo cancer dual-targeting and dual-modality Imaging with functionalized quantum dots [J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(8): 1278-1284.
- [39] EVANS M J, SMITH-JONES P M, WONGVIPAT J, et al. Noninvasive measurement of androgen receptor signaling with a positron-emitting radiopharmaceutical that targets prostate-specific membrane antigen [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(23): 9578-9582.
- [40] SCHLENKHOFF C D, GAERTNER F, ESSLER M, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -Labeled anti-prostate-specific membrane antigen peptide as marker for androgen deprivation therapy response in prostate cancer [J]. *Clin Nucl Med*, 2016, 41(5): 423-425.
- [41] PICCHIO M, BERARDI G, FODOR A, et al.  $^{11}\text{C}$ -Choline PET/CT as a guide to radiation treatment planning of lymph-node relapses in prostate cancer patients [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(7): 1270-1279.
- [42] CHALLAPALLI A, BARWICK T, TOMASI G, et al. Exploring the potential of [ $^{11}\text{C}$ ]choline-PET/CT as a novel imaging biomarker for predicting early treatment response in prostate cancer [J]. *Nucl Med Commun*, 2014, 35(1): 20-29.
- [43] INCERTI E, FODOR A, MAPELLI P, et al. Radiation treatment of lymph node recurrence from prostate cancer: is  $^{11}\text{C}$ -choline PET/CT predictive of survival outcomes? [J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(12): 1836-1842.
- [44] DE GIORGI U, CAROLI P, BURGIO S L, et al. Early

- outcome prediction on  $^{18}\text{F}$ -fluorocholine PET/CT in metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with abiraterone [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(23): 12448–12458.
- [45] DE GIORGI U, CAROLI P, SCARPI E, et al.  $^{18}\text{F}$ -Fluorocholine PET/CT for early response assessment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(8): 1276–1283.
- [46] YU E Y, DUAN F, MUZI M, et al. Castration-resistant prostate cancer bone metastasis response measured by  $^{18}\text{F}$ -fluoride PET after treatment with dasatinib and correlation with progression-free survival: results from American College of Radiology Imaging Network 6687 [J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(3): 354–360.
- [47] CECI F, CASTELLUCCI P, GRAZIANI T, et al.  $^{11}\text{C}$ -Choline PET/CT in castration-resistant prostate cancer patients treated with docetaxel [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(1): 84–91.
- [48] SCHWARZENBÖCK S M, EIBER M, KUNDT G, et al. Prospective evaluation of [ $^{11}\text{C}$ ]choline PET/CT in therapy response assessment of standardized docetaxel first-line chemotherapy in patients with advanced castration refractory prostate cancer [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016 [Epub ahead of print].
- (收稿日期: 2016-06-20)

## 《抗癌》杂志征稿启事

《抗癌》杂志于1988年创刊，主管单位为上海市科学技术协会，主办单位为上海市抗癌协会，杂志刊号：CN31-1664/R ISSN 1008-3065。征稿栏目及内容如下。

### 一、《抗癌博客》栏目

记录癌症患者自强不息、热爱生活、勇敢面对病痛和生活压力的故事，能够启发其他患者自信和勇敢的精神，帮助他们建立积极、知足、感恩和达观的生活态度。可以是你的亲身经历，也可以是医生治疗患者时的所见所闻，或是你身边发生的故事。

### 二、《正谊明道、大医精诚》栏目

真实记录医生对患者的关怀；或是爱岗敬业、精益求精富有专业精神的事迹，让更多医道同仁敬重和学习。可以讲述患者眼里的医生，也可以记录你的同事。

以上稿件《抗癌》杂志编辑部在发表时有修改的权力，如果不同意修改请注明，谢谢！欢迎各位作者踊跃投稿。

通信地址：上海市东安路270号6号楼3楼《抗癌》杂志社

邮 编：200032           电 话：021-64043766

传 真：021-64043766   E-mail: anti-cancer@163.com

上海《抗癌》杂志社