

· 专家述评 ·



樊卫，医学博士，主任医师，中山大学博士研究生导师，中山大学肿瘤防治中心核医学科主任、核医学教研室主任、核医学住院医师规范化培训专业基地主任。《肿瘤影像学》主编，《中华核医学与分子影像》《国际放射医学核医学杂志》编委。主要社会兼职：中国抗癌协会肿瘤核医学专业委员会前主任委员，广东省抗癌协会肿瘤核医学专业委员会主任委员，广东省医院协会核医学管理专业委员会主任委员，广东省核医学专业质量控制中心主任委员，中华医学会核医学分会委员兼肿瘤学组副组长，中华医学会肿瘤核医学分会淋巴瘤学组委员，中国核学会核医学分会常务理事，广东省医学会核医学分会副主任委员，广东省医院协会医学影像中心管理专业委员会副主任委员等。发表相关论文70余篇，参与编写教育部规划全国高等院校教材《PET/CT诊断学》（副主编）、《核医学》（英文版副主编）、《核医学教程》（编委）、《临床肿瘤学》（编委），参与编写学术专著8部，同时承担和参与10余项国家自然科学基金和广东省自然科学基金等科研项目。

参与编写教育部规划全国高等院校教材《PET/CT诊断学》（副主编）、《核医学》（英文版副主编）、《核医学教程》（编委）、《临床肿瘤学》（编委），参与编写学术专著8部，同时承担和参与10余项国家自然科学基金和广东省自然科学基金等科研项目。

PSMA分子靶向探针在前列腺癌诊疗中的应用及研究进展

莫奕文¹，李汝平²，樊卫¹

1. 中山大学肿瘤防治中心，中山大学肿瘤研究所，华南肿瘤学国家重点实验室，肿瘤医学协同创新中心核医学科，广东广州 510060；
2. 河南省肿瘤医院核医学科，河南郑州 450003

[摘要] 前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 是威胁中老年男性生命健康常见的恶性肿瘤之一。前列腺特异性膜抗原 (prostate-specific membrane antigen, PSMA) 是表达于前列腺上皮细胞的 II 型跨膜糖蛋白。与非病变前列腺组织相比，PCa 组织中 PSMA 表达可上升 100~1 000 倍。近年来，以 PSMA 作为分子显像和治疗靶点受到广泛关注，其在 PCa 分期、再分期、治疗和疗效评价中具有独特优势和重要价值。本文将围绕 PSMA 分子靶向探针在前列腺癌分子显像及治疗中的最新研究进展作简要述评，以期更好地服务于临床。

[关键词] 前列腺特异性膜抗原；前列腺癌；正电子发射体层成像；¹⁷⁷Lu

中图分类号：R737.25；R445.5 文献标志码：A DOI: 10.19732/j.cnki.2096-6210.2023.03.001

Application and progress of PSMA probes in the diagnosis and treatment of prostate cancer MO Yiwen¹, LI Ruping², FAN Wei¹ (1. Department of Nuclear Medicine, Sun Yat-sen University Cancer Center, Sun Yat-sen University Cancer Research Laboratory, State Key Laboratory of Oncology in South China, Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Guangzhou 510060, Guangdong Province, China; 2. Department of Nuclear Medicine, Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450003, Henan Province, China)

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

[Abstract] Prostate cancer (PCa) is one of the common malignant tumors threatening the life and health of middle-aged and elderly men. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) is a type II transmembrane glycoprotein expressed in prostate epithelial cells. Compared with non-diseased prostate tissues, the expression of PSMA in prostate cancer was increased by 100-1 000 times.

In recent years, PSMA has been attracted much attention as a target for prostate cancer imaging and treatment. It plays a unique and important role in prostate cancer staging, restaging, treatment and efficacy evaluation. Based on this, this paper briefly reviewed the latest progress of the application of PSMA molecular targeting probe in PCa imaging and treatment of PCa, in order to better serve the clinic.

[**Key words**] Prostate-specific membrane antigen; Prostate cancer; Positron emission tomography; ^{177}Lu

前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 是全球范围内男性泌尿系统常见的恶性肿瘤, 发病率居男性恶性肿瘤第二位, 严重威胁中老年男性的生命健康^[1]。在PCa的疾病进程中, 磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 和不同的正电子发射断层成像 (positron emission tomography, PET) 放射性示踪剂已被广泛应用于提高传统影像学检查, 即计算机断层成像 (computed tomography, CT) 和骨显像的准确度。并且基于前列腺特异性膜抗原 (prostate-specific membrane antigen, PSMA) 的放射性配基在PCa成像中具有最高的诊断价值^[2]。PSMA在几乎所有的PCa细胞中高表达, 并与较高的前列腺特异性抗原 (prostate-specific antigen, PSA) 值和国际泌尿病理学会 (International Society of Urological Pathology, ISUP) 诊断分级相关, 同时与患者较差的总生存期 (overall survival, OS) 相关^[3]。自2012年 ^{68}Ga -PSMA-11首次应用于PCa患者^[4], 以PSMA为基础的示踪剂对PCa的影像评估迅速成为核医学研究热点。以PSMA作为靶分子的PET/CT在评价原发性PCa、生化复发 (biochemical recurrence, BCR) PCa、去势抵抗性PCa (castration-resistant PCa, CRPC)、转移性CRPC (metastatic CRPC, mCRPC) 等的诊断及分期方面均获得了令人满意的结果, 另外由放射性核素 ^{177}Lu 标记PSMA配体在PCa治疗方面也展现出极佳的应用前景。本文将围绕PSMA分子靶向探针在PCa分子影像及治疗方面的最新研究进展进行述评, 以期更好地服务于临床。

1 PSMA及其配体

PSMA是一种具有细胞外结合位点的II型跨膜糖蛋白, 也称为谷氨酸羧基肽酶II, 具有羧肽酶活性, 其编码基因位于11号染色体, PSMA存在于细胞表面, 由3个部分组成, 即胞内区 (19

个胞内氨基酸残基)、跨膜区 (24个跨膜氨基酸残基) 和胞外区 (707个胞外氨基酸残基), 胞外区占PSMA的95%, 是小分子和抗体作用的特异性分子靶点^[5]。PSMA的胞内结构域为含有内吞作用的功能因子, 胞外结构域是大多数PSMA配体的结合位点, 可结合各种不同功能的配体。PSMA胞外基因与用于显像的PSMA配体或特异性抗体结合后, 胞内结构域迅速启动细胞内吞反应, PSMA配体或其特异性抗体则被内化至细胞质或滞留于溶酶体, 使得结合有放射性核素显像剂的配体或抗体在细胞内浓聚, 未被结合的配体或抗体由于体积小被机体迅速清除, 从而形成较高的肿瘤与本底对比, 改善成像质量和疗效评定^[5]。PSMA也称为叶酸水解酶1 (folate hydrolase 1, FOLH1), 反映其在叶酸摄取中的作用, 由于PSMA可内化其配体, 因此可能参与前列腺组织中叶酸的摄取^[6]。

不同于PSA, PSMA是表达于前列腺上皮细胞的固有蛋白, PSMA的表达水平在几乎所有的PCa细胞膜中显著上调, 仅5%~10%的PCa病灶PSMA表达为阴性。此外PCa的PSMA表达水平是非病变前列腺组织的100~1 000倍, 且其表达水平与肿瘤的侵袭、转移能力呈现正相关趋势^[7-8]。尽管如此, PSMA并非前列腺组织所特有, 也可在许多正常组织器官中表达, 如唾液腺、泪腺、肝脏、脾脏、肾脏及结肠等^[9]。

PSMA配体主要有3类, 分别为磷基 (包括磷酸盐、磷酸酯及磷酸胺类)、硫醇基、脲基, 这些物质渗透性强、清除率高、相对分子质量小, 其中脲基与PSMA的亲合力最高, 可以在短时间内成像^[10]。临床上常用来标记PSMA配体的放射性核素包括 ^{68}Ga 、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{177}Lu 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 等, 其中应用最广泛的是 ^{68}Ga -PSMA及 ^{18}F -PSMA。 ^{68}Ga 由 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 发生器合成, 半衰期较短, 产量低, 临床应用受到一定的限制。 ^{18}F 由回旋加速器

批量生产，半衰期适中，产量高，正电子能量较低，图像分辨率更高^[11]。

2 PSMA配体PET在PCa中的临床诊断价值

与PCa患者PSMA PET检查最相关的临床特征包括原发肿瘤的分期、BCR、CRPC，以及PSMA靶向治疗的评估。

2.1 PSMA配体PET在原发性PCa中的作用

大多数的前列腺癌组织都表现为PSMA高表达，即病变部位显像剂异常浓聚。活检前进行PSMA PET，有利于确定穿刺部位，尤其是对于微小病灶，精确的穿刺前定位可避免假阴性的病理学诊断^[12]。

准确的分期对于前列腺癌的治疗至关重要。前瞻性研究^[13]结果显示，相较于传统的影像学检查（CT、骨显像），PSMA PET的诊断准确度最高。此外，研究^[3]表明，PSMA PET与病理组织学分级、ISUP分级及格利森评分（Gleason score, GS）具有相关性。有研究^[14-16]比较了PSMA PET/MRI和多参数MRI与原发性PCa病理学分级的相关性，结果表明，与多参数MRI相比，PSMA PET/MRI具有更高的诊断准确度，尤其适用于前列腺影像报告和数据系统（Prostate Imaging Reporting and Data System, PI-RADS）评分为3分的患者。对于高危PCa患者，病灶大小与前列腺外扩散情况（包括淋巴结位置、数目、范围及远处转移）的诊断对制订下一步治疗方案具有重要意义。PET/MRI可准确地判断肿瘤的局部特征，如肿瘤对周围邻近器官精囊、膀胱、直肠及神经血管束等的侵犯情况^[17]。Muehlematter等^[18]回顾并分析40例同时进行多参数MRI和PSMA PET/MRI的PCa患者，发现PSMA PET/MRI在诊断PCa包膜侵犯和精囊浸润方面比MRI更为敏感。

此外，PSMA PET在PCa淋巴结转移方面也具有较好的灵敏度（33%~92%）与特异度（82%~100%）^[19]。Hofman等^[13]的前瞻性多中心研究结果显示，⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT在评估盆腔淋巴结转移的准确度、灵敏度、特异度均高于常规成像组（⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT vs CT分别为92% vs 65%、85% vs 38%、98% vs 91%）。

在诊断骨转移方面，多项研究^[12, 20-22]发现，PSMA PET显像优于全身骨显像，可发现更多的骨转移病灶。Zhao等^[21]的meta分析结果显示，⁶⁸Ga-PSMA PET/CT在评估PCa骨转移中的灵敏度和特异度分别高达97%和100%，诊断效能均优于全身骨显像（86% vs 87%）。其他类型的以PSMA为基础的靶向分子探针亦有类似结果^[23-24]。

2.2 PSMA配体显像在PCa BCR患者中的应用

欧洲泌尿外科学会（European Association of Urology, EAU）指南^[25]建议，在任何已证实BCR的情况下，以及检查结果影响后续治疗决策的患者，都应行PSMA PET检查。临床中PSA复发定义的临界值很大程度上取决于原发肿瘤的治疗情况。EAU将PCa患者在根治术后出现两次不同时间测量的血清PSA>0.2 ng/mL定义为BCR，如PSA>0.4 ng/mL，提示远处转移可能。而2006年肿瘤放射治疗协作组-美国放射治疗及肿瘤学会（Radiation Therapy Oncology Group-American Society for Therapeutic Radiation and Oncology, RTOG-ASTRO）共识会议^[26]提出，初始治疗为局部放疗的患者（伴或不伴内分泌治疗），BCR的标准应为PSA≥2.0 ng/mL。此外，BCR患者的肿瘤生物学行为大不相同，部分患者仅表现为PSA水平升高，部分患者会迅速死亡，其治疗方案需要根据复发病灶的位置、范围等制订，如补救性手术、放疗等，因此，对肿瘤复发病灶位置的准确评估显得尤为重要。传统影像学方法对BCR诊断困难，PSA<2.0 ng/mL时骨显像的灵敏度低，仅有9.4%呈阳性，CT对BCR的检测能力也仅为11%~14%，而PSMA PET/CT或PSMA PET/MRI则凭借其特异度高的优势可大大提高诊断准确度^[27]。

PSMA PET的病灶检测率与PSA水平、肿瘤GS息息相关。来自德国的一项大型（2 533例）多中心研究^[28]结果显示，PSA≤0.2 ng/mL时的阳性发现率为43%，PSA>10.0 ng/mL时的阳性发现率高达93%，并且阳性发现率与PSA水平和肿瘤高GS显著相关（ $P=0.001$ ）。Dadgar等^[22]对415例BCR患者进行了回顾性分析，结

果显示, 在 $PSA < 0.2 \text{ ng/mL}$ 、 $0.2 \text{ ng/mL} \leq PSA < 0.5 \text{ ng/mL}$ 、 $0.5 \text{ ng/mL} \leq PSA < 1.0 \text{ ng/mL}$ 、 $1.0 \text{ ng/mL} \leq PSA < 2.0 \text{ ng/mL}$ 和 $PSA \geq 2.0 \text{ ng/mL}$ 等亚组中, ^{68}Ga -PSMA PET/CT的复发检出率分别为48.3%、52.6%、74.4%、79.6%和93.9% ($P < 0.05$)。另一项纳入了15个研究共1 100例患者的meta分析^[29]显示, PSMA PET使更多的BCR患者得到局部治疗如手术和放疗的机会, 从而降低了需要接受全身治疗的患者比例, 优化了部分患者的治疗决策。综上, PSMA PET在BCR患者病灶检测中具有良好的临床应用前景, 并且即使PSA很低 ($< 0.2 \text{ ng/mL}$), PSMA PET仍然能达到较高的灵敏度, 对患者治疗决策的制订发挥着无可比拟的作用。

多项研究^[30-31]表明, ^{68}Ga -PSMA PET/CT较 ^{18}F -FDG PET/CT、 ^{11}C -胆碱有更高的靶/非靶值。根治性治疗后, $0.5 \text{ ng/mL} \leq PSA < 2.0 \text{ ng/mL}$ 亚组中 ^{68}Ga -PSMA PET/CT、 ^{11}C -胆碱对病灶的检出率分别约为69%、31%; 当 $PSA < 0.5 \text{ ng/mL}$, ^{68}Ga -PSMA PET/CT对病灶的检出率为50%~58%, 约50%的患者在 ^{11}C -胆碱及葡萄糖显像中为阴性^[32]。而不论PSA水平如何, PSMA PET均能探测到PSMA阳性而胆碱阴性的转移性淋巴结, 最小仅为6 mm^[33]。可见PSMA配体显像较葡萄糖/胆碱显像不仅图像对比度更高, 而且其诊断灵敏度和特异度也更具优势^[33-34]。

关于PSMA PET/MRI, Jentjens等^[35]前瞻性分析了34例BCR患者, 这些患者复发先后接受了 ^{68}Ga -PSMA PET/CT和 ^{68}Ga -PSMA PET/MRI检查, 结果显示, ^{68}Ga -PSMA PET的灵敏度明显高于CT和MRI。与PET/CT相比, 虽然PET/MRI可以发现更多的病变, 但两者发现局部复发或远处转移的诊断效能差异无统计学意义。另一项研究^[36]显示, 与MRI相比, ^{68}Ga -PSMA PET/CT和 ^{68}Ga -PSMA PET/MRI发现的阳性患者较多, 此外虽然PET/CT和PET/MRI在病灶检出率方面没有显著差异, 但后者在检测局部复发方面更具优势。

3 基于PSMA配体的核素治疗及疗效评价

雄激素剥夺治疗 (androgen deprivation therapy, ADT) 是晚期PCa的主要治疗方法, 可

有效地抑制肿瘤进展, 但经过中位时间18~24个月的内分泌治疗后, 几乎所有患者均会出现去势抵抗^[37], 发展为CRPC。对于此类患者, 目前尚无更好的治疗策略。而PCa对放疗敏感, 且PCa细胞大量表达PSMA, 基于PSMA与核素特异度结合的核素内照射治疗为这些患者提供了更多可能性。 ^{111}In 标记的卡罗单抗喷地肽是最早被用于PCa成像的靶向PSMA抗体, 但由于其结合位点在PSMA细胞内结构域, 需要将PSMA的内部结构域暴露才得以结合, 故核素标记该药物治疗PCa的疗效有限^[38]。J591是一种结合PSMA细胞外结构域的单克隆抗体, 已证明能与多种放射性核素结合, 并在CRPC患者中进行了疗效评估^[39]。2013年, 一项评估 ^{177}Lu -J591单次给药治疗CRPC患者的II期临床试验^[40]结果显示, ^{177}Lu -J591能靶向转移部位, 且药物耐受性良好, 47例患者经过治疗后, 59.6%的患者PSA下降, 并且治疗效果与PSMA表达相关, PSMA表达高的患者治疗反应更好。但由于J591相对分子质量大, 血浆清除时间长, 目前临床应用受限。

PSMA-617是结合PSMA的小分子配体, 能与多种放射性核素结合, 并同时进行治疗, 比如 ^{131}I 、 ^{90}Y 、 ^{177}Lu , 由于 ^{177}Lu 半衰期适宜 ($t_{1/2} = 6.65 \text{ d}$), 且对骨髓及病灶周围神经阻滞损伤小, 加之生物稳定性良好^[41], 因此成为最常用的PCa放射免疫治疗配体。相较于J591, ^{177}Lu -PSMA-617是小分子肽, 具有更快的血浆清除率、更高的PSMA亲和力和更低的毒性^[42]。2018年, 一项前瞻性单臂II期临床试验^[43]完成了 ^{177}Lu -PSMA-617对CRPC的治疗效果评估, 该研究结果表明, ^{177}Lu -PSMA-617治疗后, 57%的患者PSA下降超过50%, 此外患者的疼痛改善明显, 疾病缓解率高, 中位无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和OS分别达7.6和13.5个月。2021年, *Lancet*发布了全球首个对比 ^{177}Lu -PSMA-617和卡巴他赛的随机、开放、II期临床试验^[44]结果, 研究结果显示, ^{177}Lu -PSMA-617治疗组的PSA应答率、12个月PFS均高于卡巴他赛组 (PSA应答率: 66% vs 37%; 12个月PFS率: 19% vs 3%), 但3~4级不

不良反应低于卡巴他赛组（33% vs 53%）。这些结果同样也在Ⅲ期VISION研究^[45]中被证实，VISION研究旨在评估¹⁷⁷Lu-PSMA-617联合标准治疗对比标准治疗用于mCRPC的疗效和安全性，研究结果显示，¹⁷⁷Lu-PSMA-617联合标准治疗组死亡风险下降38%，OS明显延长，从11.3个月延长到15.3个月。此外，¹⁷⁷Lu-PSMA-617联合标准治疗显著延缓了首次症状性骨骼事件时间，从6.8个月延长到11.5个月。这一系列革命性的突破使得¹⁷⁷Lu-PSMA-617于2022年相继获美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）和欧洲药品管理局（European Medicines Agency, EMA）批准上市，用于治疗mCRPC。

尽管发射 β 射线的¹⁷⁷Lu-PSMA已显示出对CRPC有较好的疗效，对其疗效及安全性的评估也已开展了大量研究，但仍有约30%患者对¹⁷⁷Lu耐受或治疗后病情仍持续进展^[46]。由于PSMA-617能与多种放射性核素结合，特别是发射 α 射线的高能量²²⁵Ac。因此，对于其他疗法效果不佳，且对¹⁷⁷Lu-PSMA耐受或治疗无效的晚期PCa患者，²²⁵Ac靶向PSMA疗法是一种新的选择。目前，一系列小型研究^[47-48]已在mCRPC患者（包括对¹⁷⁷Lu-PSMA-617耐药的患者）中评估了²²⁵Ac-PSMA-617的疗效，初步结果显示出其治疗潜力，该药物进一步的前瞻性临床试验值得期待。

对于¹⁷⁷Lu治疗后的疗效评价，目前尚无统一标准，临床中可通过PSA值进行评价，然而很多晚期PCa患者的PSA水平并不随病情而改变。而传统影像学检查评估疗效优势不足，PSMA PET/CT可能是评估¹⁷⁷Lu治疗CRPC患者反应的最佳检查方法^[49]。目前主要采用2020年由核医学、放射学及泌尿学的PCa专家小组制定的共识^[50]进行评估。

4 PSMA配体显像的缺点和局限性

如前所述，PSMA并非前列腺组织所特有，也在其他组织器官中表达^[9]。并且PSMA放射性配体尤其是⁶⁸Ga-PSMA通过泌尿系统排出，因此示踪剂在尿路或输尿管的局灶性积聚可能会被误解为可疑的淋巴结，或容易漏诊靠近膀胱的局部复发病灶，特别是如果阅片时不调整标准摄取

值（standard uptake value, SUV）阈值范围，更易遗漏小的局部复发病灶，这种情况通过充分的水化或使用速尿或延迟显像可降低漏诊率。此外，PSMA PET的阳性可能发现与PCa无关，免疫组织化学和PSMA PET结果表明，PSMA表达的增加也可在非前列腺实体瘤（肾细胞癌、肺癌、胶质母细胞瘤、肝细胞癌、甲状腺癌）和一些良性肿瘤（如神经源性肿瘤、佩吉特病、甲状腺腺瘤、肉芽肿性疾病、肾上腺腺瘤）的新生血管中出现^[51]，因此阅片时需警惕其他肿瘤摄取PSMA的可能性。除此之外，机体中交感神经节的PSMA高摄取也是临床中容易误诊的区域，比如锁骨上区域的交感神经节高摄取PSMA，常被误诊为锁骨上的转移性淋巴结；腹膜后神经节摄取PSMA，常被误诊为腹膜后淋巴结转移等。神经节的PSMA摄取可通过位置（邻近神经孔）和形态（常为线性或逗号形）与转移性淋巴结相鉴别。

此外，¹⁸F标记的示踪剂¹⁸F-PSMA-1007和¹⁸F-rhPSMA-7.3，与⁶⁸Ga-PSMA-11相比，骨病变的解释更具挑战性，许多良性骨病变表现为PSMA高摄取，导致PSMA-PET/CT假阳性，包括骨折、骨赘、骨纤维结构不良、血管瘤等^[52]。PSMA阳性良性骨病变的典型部位是肋骨和骨盆，并且良性骨病灶的PSMA摄取强度一般低于骨转移灶，但仍然无法通过定量测量明确区分。因此临床中出现单一骨病灶摄取PSMA（特别是肋骨）和缺乏明确的恶性肿瘤典型形态学表现的情况下，转移的诊断应谨慎，以避免误诊。采用PCa分子成像标准化评价标准（PCa molecular imaging standardized evaluation, PROMISE）进行图像判读有助于降低假阳性的判定^[53]。

PSMA PET的灵敏度和特异度受到一些治疗方法如ADT的影响^[54]。体内外研究^[55]表明，ADT上调PSMA基因表达，提高了约55%接受ADT治疗的进展期PCa的PSMA摄取。在ADT治疗的前几周最为显著，而后随着时间的推移而下降^[56]。因此临床应用PSMA PET进行疗效评估时必须考虑ADT的使用和PSMA PET检查之间的

时间间隔。

5 总结与展望

PSMA靶向分子探针成像是临床公认的PCa成像技术,对复发性PCa和高危PCa的分期具有良好的诊断效能。大量证据表明,PSMA PET/CT通过检测复发部位和淋巴结或远处转移(通常传统影像学检查为阴性者),对治疗决策具有重大影响。在治疗方面,¹⁷⁷Lu-PSMA取得了一系列革命性突破,并于2022年相继获美国FDA和EMA批准上市,用于mCRPC患者的治疗,同时PSMA PET也是良好的疗效评估方法。目前的挑战在于如何阐释PSMA在肿瘤发生、发展中的作用,这可能是未来的研究方向。此外,作为核医学科医师,必须清晰认识PSMA的生物学特征,才能准确解读PSMA PET图像,而与临床医师的密切合作对于PSMA PET显像的推广应用至关重要。

综上所述,随着诊疗技术的进步,靶向PSMA的分子探针显像及治疗将为更多的PCa患者带来福音。

[参考文献]

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] PERERA M, PAPA N, ROBERTS M, et al. Gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer—updated diagnostic utility, sensitivity, specificity, and distribution of prostate-specific membrane antigen-avid lesions: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Urol*, 2020, 77(4): 403-417.
- [3] PASCHALIS A, SHEEHAN B, R IISNAES R, et al. Prostate-specific membrane antigen heterogeneity and DNA repair defects in prostate cancer [J]. *Eur Urol*, 2019, 76(4): 469-478.
- [4] AFSHAR-OROMIEH A, HABERKORN U, EDER M, et al. [⁶⁸Ga] Gallium-labelled PSMA ligand as superior PET tracer for the diagnosis of prostate cancer: comparison with ¹⁸F-FECH [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 39(6): 1085-1086.
- [5] RISTAU B T, O'KEEFE D S, BACICH D J. The prostate-specific membrane antigen: lessons and current clinical implications from 20 years of research [J]. *Urol Oncol*, 2014, 32(3): 272-279.
- [6] YAO V, BACICH D J. Prostate specific membrane antigen (PSMA) expression gives prostate cancer cells a growth advantage in a physiologically relevant folate environment *in vitro* [J]. *Prostate*, 2006, 66(8): 867-875.
- [7] CHAVOSHI M, MIRSHAHVALAD S A, METSER U, et al. ⁶⁸Ga-PSMA PET in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of the observer agreement [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(3): 1021-1029.
- [8] SHAGERA Q A, ARTIGAS C, KARFIS I, et al. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT for response assessment and outcome prediction in metastatic prostate cancer patients treated with taxane-based chemotherapy [J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(8): 1191-1198.
- [9] EAPEN R S, NZENZA T C, MURPHY D G, et al. PSMA PET applications in the prostate cancer journey: from diagnosis to theranostics [J]. *World J Urol*, 2019, 37(7): 1255-1261.
- [10] EIBER M, FENDLER W P, ROWE S P, et al. Prostate-specific membrane antigen ligands for imaging and therapy [J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(Suppl 2): 67S-76S.
- [11] KUTEN J, FAHOUM I, SAVIN Z, et al. Head-to-head comparison of ⁶⁸Ga-PSMA-11 with ¹⁸F-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.
- [12] QIU D X, LI J, ZHANG J W, et al. Dual-tracer PET/CT-targeted, mpMRI-targeted, systematic biopsy, and combined biopsy for the diagnosis of prostate cancer: a pilot study [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(8): 2821-2832.
- [13] HOFMAN M S, LAWRENTSCHUK N, FRANCIS R J, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study [J]. *Lancet*, 2020, 395(10231): 1208-1216.
- [14] AL-BAYATI M, GRUENEISEN J, LÜTJE S, et al. Integrated ⁶⁸Gallium labelled prostate-specific membrane antigen-11 positron emission tomography/magnetic resonance imaging enhances discriminatory power of multi-parametric prostate magnetic resonance imaging [J]. *Urol Int*, 2018, 100(2): 164-171.
- [15] PARK S Y, ZACHARIAS C, HARRISON C, et al. Gallium 68 PSMA-11 PET/MR imaging in patients with intermediate- or high-risk prostate cancer [J]. *Radiology*, 2018, 288(2): 495-505.
- [16] EIBER M, WEIRICH G, HOLZAPFEL K, et al. Simultaneous ⁶⁸GA-PSMA HBED-CC PET/MRI improves the localization of primary prostate cancer [J]. *Eur Urol*, 2016, 70(5): 829-836.
- [17] GRUBMÜLLER B, BALTZER P, HARTENBACH S, et al. PSMA ligand PET/MRI for primary prostate cancer: staging performance and clinical impact [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(24): 6300-6307.
- [18] MUEHLEMATTER U J, BURGER I A, BECKER A S, et al. Diagnostic accuracy of multiparametric MRI versus ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/MRI for extracapsular extension and seminal vesicle invasion in patients with prostate cancer [J]. *Radiology*, 2019, 293(2): 350-358.
- [19] HERLEMANN A, WENTER V, KRETSCHMER A, et al. ⁶⁸Ga-

- PSMA positron emission tomography/computed tomography provides accurate staging of lymph node regions prior to lymph node dissection in patients with prostate cancer [J]. *Eur Urol*, 2016, 70(4): 553–557.
- [20] LING S W, DE JONG A C, SCHOOTS I G, et al. Comparison of ^{68}Ga -labeled prostate-specific membrane antigen ligand positron emission tomography/magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography for primary staging of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Urol Open Sci*, 2021, 33: 61–71.
- [21] ZHAO R, LI Y, NIE L, et al. The meta-analysis of the effect of ^{68}Ga -PSMA-PET/CT diagnosis of prostatic cancer compared with bone scan [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(15): e25417.
- [22] DADGAR H, EMAMI F, NOROUZBEIGI N, et al. Application of ^{68}Ga PSMA PET/CT in diagnosis and management of prostate cancer patients [J]. *Mol Imaging Biol*, 2020, 22(4): 1062–1069.
- [23] PATTISON D A, DEBOWSKI M, GULHANE B, et al. Prospective intra-individual blinded comparison of ^{18}F PSMA-1007 and ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT imaging in patients with confirmed prostate cancer [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(2): 763–776.
- [24] 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.
- [25] CORNFORD P, VAN DEN BERGH R C N, BRIERS E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer. part II –2020 update: treatment of relapsing and metastatic prostate cancer [J]. *Eur Urol*, 2021, 79(2): 263–282.
- [26] ROACH M 3rd, HANKS G, THAMES H Jr, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO phoenix consensus conference [J]. *Int J Radiat Oncol*, 2006, 65(4): 965–974.
- [27] KANE C J, AMLING C L, JOHNSTONE P A, et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy [J]. *Urology*, 2003, 61(3): 607–611.
- [28] AFSHAR-OROMIEH A, DA CUNHA M L, WAGNER J, et al. Performance of ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT in patients with recurrent prostate cancer after prostatectomy—a multi-centre evaluation of 2 533 patients [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(9): 2925–2934.
- [29] HAN S, WOO S, KIM Y J, et al. Impact of ^{68}Ga -PSMA PET on the management of patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Urol*, 2018, 74(2): 179–190.
- [30] AFSHAR-OROMIEH A, HOLLAND-LETZ T, GIESEL F L, et al. Diagnostic performance of ^{68}Ga -PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: evaluation in 1 007 patients [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(8): 1258–1268.
- [31] PFISTER D, PORRES D, HEIDENREICH A, et al. Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC than with ^{18}F -Fluoroethylcholine PET/CT [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(8): 1410–1417.
- [32] SCHWENCK J, REMPP H, REISCHL G, et al. Comparison of ^{68}Ga -labelled PSMA-11 and ^{11}C -choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(1): 92–101.
- [33] MORIGI J J, STRICKER P D, VAN LEEUWEN P J, et al. Prospective comparison of ^{18}F -fluoromethylcholine versus ^{68}Ga -PSMA PET/CT in prostate cancer patients who have rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy [J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(8): 1185–1190.
- [34] AFSHAR-OROMIEH A, ZECHMANN C M, MALCHER A, et al. Comparison of PET imaging with a ^{68}Ga -labelled PSMA ligand and ^{18}F -choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(1): 11–20.
- [35] JENTJENS S, MAI C, AHMADI BIDA KVIDI N, et al. Prospective comparison of simultaneous ^{68}Ga -PSMA-11 PET/MR versus PET/CT in patients with biochemically recurrent prostate cancer [J]. *Eur Radiol*, 2022, 32(2): 901–911.
- [36] LI B, HE S, ZHENG Y, et al. Genome-wide identification and expression analysis of the calmodulin-binding transcription activator (CAMTA) family genes in tea plant [J]. *BMC Genomics*, 2022, 23(1): 667.
- [37] WU C T, CHEN W C, CHEN M F. The response of prostate cancer to androgen deprivation and irradiation due to immune modulation [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 11(1): E20.
- [38] SUNEEL N, NAGDA, M D, et al. Long-term follow-up of ^{111}In -capromab pendetide (ProstaScint) scan as pretreatment assessment in patients who undergo salvage radiotherapy for rising prostate-specific antigen after radical prostatectomy for prostate cancer [J]. *Int J Radiat Oncol*, 2007, 67(3): 834–840.
- [39] NAKAJIMA T, MITSUNAGA M, BANDER N H, et al. Targeted, activatable, in vivo fluorescence imaging of prostate-specific membrane antigen (PSMA) positive tumors using the quenched humanized J591 antibody-indocyanine green (ICG) conjugate [J]. *Bioconjugate Chem*, 2011, 22(8): 1700–1705.
- [40] 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.
- [41] AFSHAR-OROMIEH A, HETZHEIM H, KRATOCHWIL C, et al. The theranostic PSMA ligand PSMA-617 in the diagnosis of prostate cancer by PET/CT: biodistribution in humans, radiation

- dosimetry, and first evaluation of tumor lesions [J] . *J Nucl Med*, 2015, 56(11): 1697–1705.
- [42] CIMADAMORE A, CHENG M, SANTONI M, et al. New prostate cancer targets for diagnosis, imaging, and therapy: focus on prostate-specific membrane antigen [J] . *Front Oncol*, 2018, 8: 653.
- [43] HOFMAN M S, VIOLET J, HICKS R J, et al. [¹⁷⁷Lu] – PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study [J] . *Lancet Oncol*, 19(6): 825–833.
- [44] HOFMAN M S, EMMETT L, SANDHU S, et al. [¹⁷⁷Lu] Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial [J] . *Lancet*, 2021, 397(10276): 797–804.
- [45] SARTOR O, DE BONO J, CHI K N, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer [J] . *N Engl J Med*, 2021, 385(12): 1091–1103.
- [46] RASUL S, HARTENBACH M, WOLLENWEBER T, et al. Prediction of response and survival after standardized treatment with 7 400 MBq ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 every 4 weeks in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer [J] . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(5): 1650–1657.
- [47] KRATOCHWIL C, BRUCHERTSEIFER F, GIESEL F L, et al. ²²⁵Ac-PSMA-617 for PSMA-targeted α -radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer [J] . *J Nucl Med*, 2016, 57(12): 1941–1944.
- [48] SATHEKGE M M, BRUCHERTSEIFER F, LAWAL I O, et al. Treatment of brain metastases of castration-resistant prostate cancer with ²²⁵Ac-PSMA-617 [J] . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(8): 1756–1757.
- [49] EVANGELISTA L, BERTOLDO F, BOCCARDO F, et al. Diagnostic imaging to detect and evaluate response to therapy in bone metastases from prostate cancer: current modalities and new horizons [J] . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(8): 1546–1562.
- [50] FANTI S, GOFFIN K, HADASCHIK B A, et al. Consensus statements on PSMA PET/CT response assessment criteria in prostate cancer [J] . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(2): 469–476.
- [51] UIJEN M J M, DERKS Y H W, MERKX R I J, et al. PSMA radioligand therapy for solid tumors other than prostate cancer: background, opportunities, challenges, and first clinical reports [J] . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(13): 4350–4368.
- [52] ARNFIELD E G, THOMAS P A, ROBERTS M J, et al. Clinical insignificance of ¹⁸F PSMA-1007 avid non-specific bone lesions: a retrospective evaluation [J] . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(13): 4495–4507.
- [53] EIBER M, HERRMANN K, CALAIS J, et al. Prostate cancer molecular imaging standardized evaluation (PROMISE): proposed miTNM classification for the interpretation of PSMA-ligand PET/CT [J] . *J Nucl Med*, 2018, 59(3): 469–478.
- [54] VAZ S, HADASCHIK B, GABRIEL M, et al. Influence of androgen deprivation therapy on PSMA expression and PSMA-ligand PET imaging of prostate cancer patients [J] . *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(1): 9–15.
- [55] HORGAN D, BORISCH B, CATTANEO I, et al. Factors affecting citizen trust and public engagement relating to the generation and use of real-world evidence in healthcare [J] . *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(3): 1674.
- [56] EMMETT L, YIN C, CRUMBAKER M, et al. Rapid modulation of PSMA expression by androgen deprivation: serial ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET in men with hormone-sensitive and castrate-resistant prostate cancer commencing androgen blockade [J] . *J Nucl Med*, 2019, 60(7): 950–954.

(收稿日期: 2023-03-22 修回日期: 2023-04-29)