

## · 病例报告 ·

# <sup>18</sup>F-AIF-NOTA-octreotide/<sup>18</sup>F-PSMA-1007 PET/CT 联合显像 诊断前列腺腺癌伴神经内分泌癌 1 例

田蓉蓉<sup>1</sup> 赵铭<sup>1</sup> 薄云峰<sup>2</sup> 郝海龙<sup>3</sup> 邢军<sup>1</sup> 周洁<sup>1</sup>

<sup>1</sup>山西省肿瘤医院、中国医学科学院肿瘤医院山西医院、山西医科大学附属肿瘤医院核医学科,太原 030013;<sup>2</sup>山西省肿瘤医院、中国医学科学院肿瘤医院山西医院、山西医科大学附属肿瘤医院病理科,太原 030013;<sup>3</sup>山西省肿瘤医院、中国医学科学院肿瘤医院山西医院、山西医科大学附属肿瘤医院泌尿外科,太原 030013

通信作者:赵铭, Email: zm19701025@163.com

基金项目:山西省科技厅重点研发计划项目(201903D321187)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20221125-00358

## A case of prostate adenocarcinoma with neuroendocrine cancer diagnosed by combined <sup>18</sup>F-AIF-NOTA-octreotide/<sup>18</sup>F-PSMA-1007 PET/CT imaging

Tian Rongrong<sup>1</sup>, Zhao Ming<sup>1</sup>, Bo Yunfen<sup>2</sup>, Hao Hailong<sup>3</sup>, Xing Jun<sup>1</sup>, Zhou Jie<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, Shanxi Province Cancer Hospital, Shanxi Hospital Affiliated to Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Cancer Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan 030013, China; <sup>2</sup>Department of Pathology, Shanxi Province Cancer Hospital, Shanxi Hospital Affiliated to Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Cancer Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan 030013, China; <sup>3</sup>Department of Urology, Shanxi Province Cancer Hospital, Shanxi Hospital Affiliated to Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Cancer Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan 030013, China

Corresponding author: Zhao Ming, Email: zm19701025@163.com

Fund program: Key Research and Development Program of Shanxi Province(201903D321187)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20221125-00358

患者男,62岁,1年前经盆腔MRI、骨显像(图1)及前列腺12针穿刺活组织检查(简称活检)确诊为前列腺癌(腺癌,Gleason评分:5+5=10分),双侧精囊腺受侵,双侧髂血管周多发淋巴结转移,多发骨转移(包括胸骨、多发肋骨、椎体、骨盆、双侧肩关节、双侧肱骨上段及股骨上段),临床分期:T3bN1M1b。治疗前总前列腺特异抗原(total prostate specific antigen, tPSA)64.82(括号内为正常参考值范围,下同;<5.00) μg/L,游离前列腺特异抗原(free prostate specific antigen, fPSA)18.38(<1.00) μg/L,癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、神经原特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)等均在正常值范围。遂行雄激素剥夺治疗(androgen deprivation therapy, ADT):阿比特龙(1000 mg;每日1次)、泼尼松(5 mg;每日1次);后定期复查PSA水平逐渐降低,期间间断输注伊班磷酸钠治疗骨转移。4个月前患者自觉左下肢及左臀部疼痛,逐渐加重。复查血tPSA 0.08 μg/L, fPSA 0.03 μg/L,睾酮(testosterone, TESTO)0.06(男性:1.75~7.81) μg/L, CEA 8.16(<3.00) μg/L;骨显像示:左侧髂骨、左侧股骨上段显像剂异常浓聚,考虑局部骨转移进展,其余骨盆骨及椎体骨密度异常增高伴局部骨质破坏,不伴显像剂摄取异常,考虑ADT治疗后改变(图2)。遂在ADT的基础上行左侧髂骨及股骨处病灶X线(6 MV)调强放疗,14 d内放疗10次,剂量共30 Gy,放疗后疼痛缓解。

1个月前患者再次出现全身多处疼痛,血tPSA 0.03 μg/L, fPSA 0.01 μg/L, TESTO 0.01 μg/L, CEA 20.15 μg/L, NSE

18.02(<15.20) μg/L;为进一步明确病情行<sup>18</sup>F-前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)-1007[由医用回旋加速器(Minitrace,美国GE公司)和Trasis All In One(比利时)合成器生产,试剂盒由德国ABX公司提供]PET/CT(美国GE公司,Discovery STE)显像[经山西省肿瘤医院医学伦理委员会批准(伦理编号:201955);图3],结果显示前列腺部位显像剂摄取轻度增高,SUV<sub>max</sub> 5.38(图3B),考虑ADT治疗后改变可能,局部残留不能除外,全身多发成骨和溶骨混合性骨转移,SUV<sub>max</sub> 9.56,左侧髂臼旁软组织肿块形成,显像剂摄取不均匀增高,SUV<sub>max</sub> 9.68(图3C),右侧肩胛骨区显像剂摄取略增高,SUV<sub>max</sub> 2.53(图3D),左髂血管旁淋巴结转移(大小约0.4 cm×0.6 cm, SUV<sub>max</sub> 2.88)。考虑到患者雄激素在去势水平,PSA水平较低,而临床症状加重且肿瘤标志物(CEA、NSE)增高,建议患者试行生长抑素类似物(somatostatin analogs, SSA)PET/CT显像排除合并神经内分泌癌。<sup>18</sup>F-AIF-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid,NOTA)-奥曲肽(octreotide)[由派特(北京)科技有限公司提供]PET/CT显像(图4)示,右侧肩胛骨局灶性异常浓聚,SUV<sub>max</sub> 18.22(图4D),而前列腺(图4B)、左侧髂臼旁软组织(图4C)及部分骨转移病灶显像剂摄取仅轻度增高(前列腺SUV<sub>max</sub> 4.25,骨SUV<sub>max</sub> 3.99,左侧髂臼旁软组织SUV<sub>max</sub> 3.31),左髂血管旁小淋巴结未见放射性分布,考虑右侧肩胛骨前列腺癌转移合并神经内分泌肿瘤可能。随后分别对前列腺及肩胛骨病灶行穿刺活检,右肩



图 1 前列腺腺癌伴神经内分泌癌患者(男,62 岁)治疗前<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-亚甲基二膦酸盐(MDP)SPECT 显像图。显像示胸骨、多发肋骨、多发椎体、骨盆骨、双侧肩关节、双侧肱骨上段及股骨上段显像剂分布异常浓聚 图 2 同一患者内分泌治疗 10 个月<sup>99</sup>Tc<sup>m</sup>-MDP SPECT/CT 显像图。显像示左侧髂骨、左侧股骨上段显像剂异常浓聚(2A),余右侧髂骨、骶骨(2B)及椎体骨(2C,2D)密度异常增高伴局部骨质破坏,不伴显像剂摄取异常

胛骨穿刺;结合免疫组织化学检查结果符合低分化神经内分泌癌,倾向小细胞癌(图 5A)。前列腺病理:部分腺泡基底细

胞增生,间质纤维组织增生,未见癌组织(图 5B);患者确诊为转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC)伴神经内分泌癌。行全身化疗(多西他赛+顺铂)4 周期后疼痛症状明显减轻,肿瘤标志物均恢复正常水平。

讨论 神经内分泌性前列腺癌(neuroendocrine prostate cancer, NEPC)主要表现为原发的前列腺神经内分泌癌(prostate neuroendocrine cancer, PNC)(可合并典型的前列腺腺癌)和前列腺腺癌伴神经内分泌分化(neuroendocrine differentiation, NED)2 种形式,其细胞起源目前尚存争议<sup>[1]</sup>。研究认为,前列腺腺癌经 ADT 后,少部分复发前列腺癌作为对雄激素受体(androgen receptor, AR)途径抑制的适应性反应,可与腺癌发生跨分化<sup>[2]</sup>,摆脱对 AR 途径的依赖并具有神经内分泌的功能,是 1 种罕见的雄激素非依赖性癌症亚型,出现在 mCRPC 治疗的后期,其特征性的表现是 AR 和 PSA 等前列腺特异性标志物表达下降,而嗜铬素 A、突触素和 NSE 等神经相关标志物表达升高,具有高度侵袭性及致死性,生存期仅 7~24 个月<sup>[2]</sup>。有多中心前瞻性研究结果显示,17%(27/160)的 mCRPC 患者转移灶活检组织中检出治疗诱导的小细胞癌,其中 20 例为小细胞癌,7 例为腺癌和小细胞癌同时存在<sup>[3]</sup>。本病例由于缺乏 ADT 治疗前 PSMA 和 SSA PET/CT 双显像,且治疗前的病理为穿刺结果,不能代表病变整体,尚不能明确是前列腺腺癌合并 PNC 还是在前列腺腺癌治疗后出现 NED。

近年来,PSMA PET/CT 显像已成为前列腺癌早期诊断、分期、检测生化复发及疗效评价的新方法,特别是对于低 PSA 水平的前列腺癌复发患者<sup>[4]</sup>。然而对于 PNC 或前列腺癌合并 NED 的患者,肿瘤组织具有神经内分泌功能,其表达生长抑素受体(somatostatin receptor, SSSTR),而 PSMA 表达

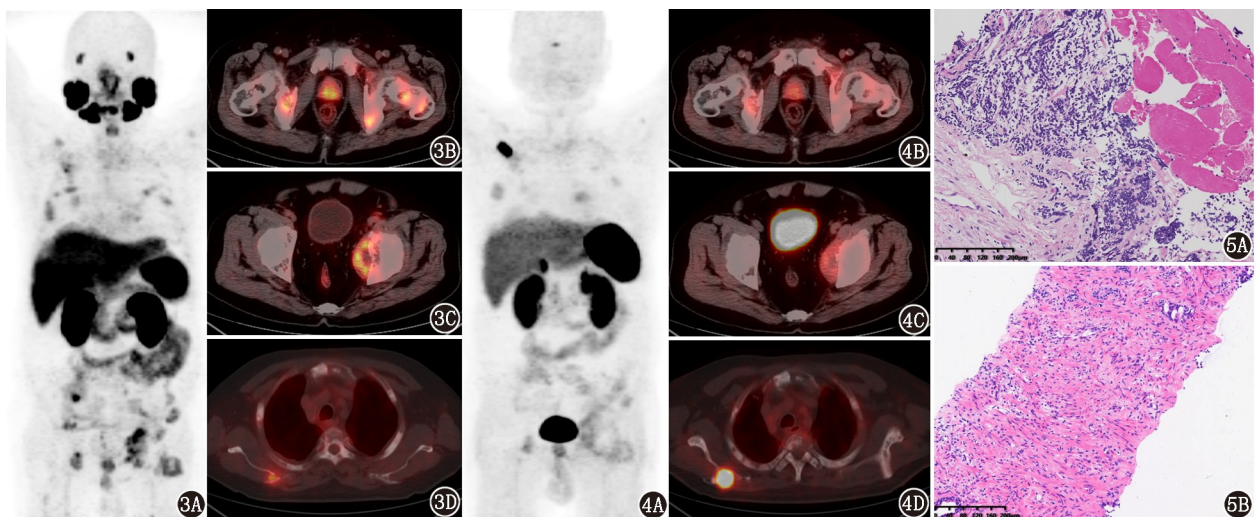


图 3 前列腺腺癌伴神经内分泌癌患者(男,62 岁)<sup>18</sup>F-前列腺特异膜抗原(PSMA)-1007 PET/CT 显像图。3A.最大密度投影(MIP)图示前列腺及全身多发骨显像剂摄取不均匀增高;3B.前列腺摄取不均匀增高,SUV<sub>max</sub> 5.38;3C.全身多发混合性骨转移,左侧髌臼旁软组织肿块,显像剂摄取不均匀增高,SUV<sub>max</sub> 9.68;3D.右侧肩胛骨摄取轻度增高,SUV<sub>max</sub> 2.69 图 4 同一患者<sup>18</sup>F-AIF-1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸(NOTA)-奥曲肽(octreotide) PET/CT 显像图。4A. MIP 图示右侧肩胛骨显像剂摄取明显增高,前列腺及其余骨显像剂摄取轻度增高;4B.前列腺摄取轻度增高,SUV<sub>max</sub> 4.25;4C.左侧髌臼旁软组织肿块,SUV<sub>max</sub> 3.31;4D.右侧肩胛骨摄取局灶性明显增高,SUV<sub>max</sub> 18.22 图 5 同一患者治疗后穿刺活检组织检查病理图。5A.右侧肩胛骨穿刺组织 HE 染色示,横纹肌组织旁见片状挤压的小细胞,免疫组织化学检查符合低分化神经内分泌癌,倾向小细胞癌;5B.前列腺穿刺组织 HE 染色示,部分腺泡基底细胞增生,间质纤维组织增生,未见癌组织

图 5 同一患者治疗后穿刺活检组织检查病理图。5A.右侧肩胛骨穿刺组织 HE 染色示,横纹肌组织旁见片状挤压的小细胞,免疫组织化学检查符合低分化神经内分泌癌,倾向小细胞癌;5B.前列腺穿刺组织 HE 染色示,部分腺泡基底细胞增生,间质纤维组织增生,未见癌组织

降低或阴性<sup>[5]</sup>,PSMA PET/CT 对该类型肿瘤可能会出现假阴性结果。本病例尽管内分泌治疗后前列腺部位穿刺未见癌组织,但是前列腺部位 PSMA 放射性分布仍轻度增高,考虑与前列腺癌 ADT 后肿瘤细胞减少或 PSMA 表达下降有关,也可能为持续 ADT 后局部炎性反应所致。

据国外个案报道,SSA PET/CT 能灵敏发现 PNC 或前列腺癌合并 NED<sup>[6]</sup>,NEPC 患者 SSA 显像剂摄取不同程度增高<sup>[5]</sup>。Kitajima 等<sup>[7]</sup>报道 1 例治疗相关性前列腺小细胞癌,前列腺部位 SSA SPECT/CT 仅为轻度的显像剂摄取,考虑与神经内分泌肿瘤去分化后 SSTR 表达降低有关。而本病例中前列腺部位的 SSA 和 PSMA 分布均轻度增高,故前列腺部位是否存在残留肿瘤组织或是否合并神经内分泌癌仍然不能排除,精确结果仍需进一步结合前列腺切除术病理结果。由于存在个体差异及缺乏基线 SSA PET/CT 显像,前列腺部位的 SSA 放射性轻度摄取与生理性摄取也不易鉴别,SSA、PSMA PET/CT 联合显像诊断 NEPC 仍需大样本研究。

早期精确诊断 NEPC 对于临床治疗至关重要,虽然临床病程和肿瘤标志物有助于预测 NEPC,但<sup>18</sup>F-AIF-NOTA-octreotide/<sup>18</sup>F-PSMA-1007 PET/CT 联合显像可以辅助定位诊断 NEPC,为早期诊断 NEPC 提供客观依据及指导穿刺部位。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 田蓉蓉、赵铭:研究实施、数据分析和解释、论文撰写;薄云峰:病理分析、数据采集;郝海龙、邢军、周洁:研究实施、数据采集

#### 参 考 文 献

[1] 徐嘉雯,孙亮,程亮.前列腺神经内分泌癌研究新进展[J].中华泌尿外科杂志,2019,40(1):73-75. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2019.01.020.

Xu JW, Sun L, Cheng L. Advances in the researches of prostate neuroendocrine cancer [J]. Chin J Urol, 2019, 40(1): 73-75. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6702.2019.01.020.

[2] Apostolidis L, Nientiedt C, Winkler EC, et al. Clinical characteristics, treatment outcomes and potential novel therapeutic options for patients with neuroendocrine carcinoma of the prostate[J]. Oncotarget, 2019, 10(1): 17-29. DOI:10.18632/oncotarget.26523.

[3] Aggarwal R, Huang J, Alumkal JJ, et al. Clinical and genomic characterization of treatment-emergent small-cell neuroendocrine prostate cancer: a multi-institutional prospective study [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(24): 2492-2503. DOI:10.1200/JCO.2017.77.6880.

[4] 田蓉蓉,赵铭,周洁,等.<sup>18</sup>F-PSMA-1007 PET/CT 对低 PSA 水平前列腺癌复发的检测价值[J].中华核医学与分子影像杂志,2020,40(10):589-594. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20190930-00215. Tian RR, Zhao M, Zhou J, et al. Detection value of <sup>18</sup>F-PSMA-1007 PET/CT in the recurrence of prostate cancer at low serum prostate specific antigen level [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(10): 589-594. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20190930-00215.

[5] Acar E, Kaya GÇ. <sup>18</sup>F-FDG, <sup>68</sup>Ga-DOTATATE and <sup>68</sup>Ga-PSMA positive metastatic large cell neuroendocrine prostate tumor [J]. Clin Nucl Med, 2019, 44(1): 53-54. DOI:10.1097/RLU.0000000000002322.

[6] Wu W, Yu F, Zhang P, et al. <sup>68</sup>Ga-DOTA-NT-20.3 neurotensin receptor 1 PET imaging as a surrogate for neuroendocrine differentiation of prostate cancer [J]. J Nucl Med, 2022, 63(9): 1394-1400. DOI:10.2967/jnumed.121.263132.

[7] Kitajima K, Yamamoto S, Ikeda M, et al. Pelvic MRI, FDG-PET/CT, and somatostatin receptor scintigraphy findings of treatment-related neuroendocrine-differentiated prostate cancer [J]. Case Rep Oncol, 2021, 14(1): 397-402. DOI:10.1159/000511070.

(收稿日期:2022-11-25)

## · 读者 · 作者 · 编者 ·

### 2024 年本刊可直接用缩写的常用词汇

ATP(adenosine-triphosphate),三磷酸腺苷  
 AUC(area under curve),曲线下面积  
 CI(confidence interval),可信区间  
 CT(computed tomography),计算机断层摄影术  
 CV(coefficient of variation),变异系数  
 DNA(deoxyribonucleic acid),脱氧核糖核酸  
 FDG(fluorodeoxyglucose),脱氧葡萄糖  
 HAV(hepatitis A virus),甲型肝炎病毒  
 Hb(hemoglobin),血红蛋白  
 HBsAg(hepatitis B surface antigen),乙型肝炎表面抗原  
 HBV(hepatitis B virus),乙型肝炎病毒  
 HCV(hepatitis C virus),丙型肝炎病毒  
 MRI(magnetic resonance imaging),磁共振成像  
 PBS(phosphate buffered solution),磷酸盐缓冲液

PCR(polymerase chain reaction),聚合酶链反应  
 PET(positron emission tomography),正电子发射断层摄影术  
 PLT(platelet count),血小板计数  
 RBC(red blood cells),红细胞  
 RNA(ribonucleic acid),核糖核酸  
 ROC(receiver operating characteristic),受试者工作特征  
 ROI(region of interest),感兴趣区  
 SPECT(single photon emission computed tomography),单光子发射计算机断层摄影术  
 SUV(standardized uptake value),标准摄取值  
 SUV<sub>max</sub>(maximum standardized uptake value),最大标准摄取值  
 SUV<sub>mean</sub>(mean standardized uptake value),平均标准摄取值  
 WBC(white blood cells),白细胞  
 WHO(World Health Organization),世界卫生组织

本刊编辑部