

PSMA 配体 PET 显像在非前列腺肿瘤诊疗中的应用

王观筠 于鹏 宁静 徐白莹

解放军总医院核医学科, 北京 100853

通信作者: 徐白莹, Email: xbx301@163.com

【摘要】 前列腺特异膜抗原(PSMA)是前列腺癌分子影像学研究的热点。但 PSMA 也可在非前列腺的生理组织及其他多种良恶性疾病中表达,特别是在肿瘤相关的新生血管内皮细胞中高表达。相关临床研究已表明 PSMA 配体 PET 显像在指导非前列腺癌的其他恶性肿瘤分期中具有应用价值。该文对 PSMA 配体 PET 显像在非前列腺肿瘤诊断和治疗中的应用进行综述。

【关键词】 前列腺特异膜抗原;正电子发射断层显像术;发展趋势

基金项目: 国家自然科学基金(81571715)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20190722-00137

Application of PSMA ligands PET imaging in the diagnosis and treatment of non-prostate tumors

Wang Guanyun, Yu Peng, Ning Jing, Xu Baixuan

Department of Nuclear Medicine, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: Xu Baixuan, Email: xbx301@163.com

【Abstract】 Prostate specific membrane antigen (PSMA) is a hot topic in molecular imaging research of prostate cancer. However, non-prostate related PSMA can also be expressed in physiological tissues and different benign and malignant diseases, especially in tumor-associated endovascular endothelial cells. Related clinical studies have demonstrated the staging potential of PSMA ligands PET imaging in non-prostate tumors. This article summarizes the application of PSMA ligands PET imaging in the diagnosis and treatment of non-prostate tumors.

【Key words】 Prostate-specific membrane antigen; Positron-emission tomography; Trends

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81571715)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20190722-00137

近年来,前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)配体作为分子探针在前列腺癌的诊疗中发挥着重要作用^[1]。研究显示,PSMA 不仅在前列腺癌中高表达,也出现在其他非前列腺肿瘤中,且 PSMA 的表达程度与肿瘤分期、分级等具有相关性^[2];此外,PSMA 在前列腺癌上皮细胞中高表达,而在其他实体肿瘤中的高表达则大多位于新生血管内皮细胞中^[3],上述发现表明 PSMA 配体 PET 显像或许可以应用于非前列腺肿瘤中,同时也为相应的核素靶向治疗研究奠定了基础。

一、PSMA 配体显像在非前列腺肿瘤诊断中的价值

1. 肾癌。在非前列腺肿瘤中,肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)是目前报道较多的表达 PSMA 的恶性肿瘤。其是一种包含大量血管蒂的肿瘤,在肿瘤相关新生血管中 PSMA 的表达率较高^[4],因此 PSMA 配体显像在该疾病诊断中存在巨大潜力。

Rhee 等^[5]在 8 例 ccRCC 患者中对比了⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 显像和 CT 的诊断效能,通过对 36 个原发或转移肿瘤组织进行病理学检查发现,⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 显像的灵敏度较 CT 更高(92%与 69%),阳性预测值也更高(97%与 80%);由于⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 显像发现了更多的转移病灶,因此改变了其中 2 例患者的分期与治疗。Siva 等^[6]对 5 例具有相同部位转移病灶的 ccRCC 患者进行了⁶⁸Ga-

PSMA-11 和¹⁸F-脱氧葡萄糖(flurodeoxyglucose, FDG) PET/CT 显像对比,发现 2 种显像方式的诊断效能相近;但在其中 1 例患者中,⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 显像发现了 2 处¹⁸F-FDG PET/CT 显像未发现的病变,因此改变了患者治疗方案。在已发表的单个病例报告中,有研究显示 PSMA 配体 PET/CT 显像在原发病灶诊断、肿瘤转移诊断方面优于¹⁸F-FDG PET/CT 显像^[7]。

非 ccRCC 患者应用 PSMA 配体 PET/CT 显像诊断的研究目前较少。Yin 等^[8]应用 2-[3-(1-羧基-5-[(6-[¹⁸F]氟-吡啶-3-羰基)-胺基]-戊基)-脲基]-戊二酸[2-(3-(1-carboxy-5-((6-[¹⁸F] fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino)-pentyl)-ureido)-pentanedioic acid, ¹⁸F-DCFPyL] PET/CT 显像对 8 例非 ccRCC 患者(包括乳头状细胞癌 3 例、嫌色细胞癌 2 例以及未分类肾细胞癌 2 例)进行了研究,结果显示 PSMA 配体 PET/CT 显像在诊断其他非 ccRCC 亚型的过程中不具有优势,这或许与组织病理学研究发现 PSMA 在非 ccRCC 中的表达率较低且表达较弱、甚至不表达有关^[9],组织病理学的不同可能导致不同肾细胞癌亚型的 PSMA 配体显像存在差异^[5-6]。

2. 涎腺腺样囊性癌(adenoid cystic carcinoma, AdCC)。AdCC 是一种罕见的头颈部分泌腺上皮性恶性肿瘤,约占所有唾液腺恶性肿瘤的 20%~35%^[10]。有研究评估了 PSMA

配体 PET/CT 显像用于 AdCC 分期的可行性, 9 例转移性 AdCC 患者的⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 显像示所有病灶均为摄取阳性^[11], 说明 PSMA 配体 PET/CT 显像或许能够用于探测 AdCC 的局部复发和远处转移。

3. 甲状腺癌。大多数分化型甲状腺癌 (differentiated thyroid carcinoma, DTC) 对¹³¹I 高摄取, 而去分化甲状腺癌可能失去摄碘的能力, 转而对¹⁸F-FDG 进行摄取 (即“触发现象”)^[12]。PSMA 配体显像用于甲状腺癌研究方面存在较大争议^[13-14]。有研究以 6 例¹³¹I 显像阴性而¹⁸F-FDG 显像阳性的 DTC 转移瘤患者 (4 例滤泡状癌, 2 例乳头状癌) 为研究对象, 评估⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 显像用于甲状腺癌显像的潜力, 结果显示 3 例患者¹⁸F-FDG PET/CT 显像较⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 显像探测出更多的转移病灶; 仅有 1 例患者⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 显像对病变的显示较¹⁸F-FDG PET/CT 显像具有优势^[15]。因此, PSMA 配体 PET/CT 显像或许可以用于¹³¹I 及¹⁸F-FDG 显像均为阴性的 DTC 患者。组织病理学研究显示, DTC 患者中仅 50% 出现 PSMA 表达 (其中包括 63% 的¹³¹I 难治型甲状腺癌患者)^[16]。近期有研究发现 PSMA 在甲状腺癌新生血管中的表达 (57.1%, 36/63) 与在良性甲状腺疾病新生血管中的表达 (13.2%, 5/38) 存在差异 ($P=0.0001$); 去分化甲状腺癌新生血管中 PSMA 表达水平明显高于 DTC ($P=0.021$)^[17]。未来的研究应着重评估转移性去分化甲状腺癌中 PSMA 的表达情况, 这或许可以使 PSMA 放射性配体治疗成为可能。

4. 乳腺癌。组织病理学研究显示, PSMA 在乳腺癌相关内皮细胞中表达较高^[18]。Satheke 等^[19]报道了一项纳入 19 例乳腺癌患者的前瞻性研究, 结果显示在¹⁸F-FDG PET/CT 显像发现的 35 个病灶 (18 例) 中, PSMA 配体 PET/CT 显像可以检出其中 29 个 (83%), 有 1 例 PSMA 配体 PET/CT 显像阳性而¹⁸F-FDG PET/CT 显像阴性, 这可能提示 PSMA 配体 PET/CT 显像联合¹⁸F-FDG PET/CT 显像可以更准确地对乳腺癌进行诊断及分期。近期研究显示, 在 315 例非特殊类型浸润性癌 (invasive carcinoma of no special type, NST) 及小叶性乳腺癌患者中, 60% 的患者表现为肿瘤细胞内皮细胞 PSMA 表达阳性, 在高级别肿瘤、人表皮生长因子受体 2 (human epithelial growth factor receptor 2, HER2) 阳性以及雌激素阴性的患者中有较高的 PSMA 表达, 而三阴性乳腺癌患者中 PSMA 表达最高^[20], 这说明 PSMA 配体 PET 显像在乳腺癌的诊治中具有一定的潜力。

5. 肺癌。¹⁸F-FDG PET/CT 显像在肺癌诊断和分期中具有较高的灵敏度和特异性, 特别是在肺门淋巴结转移的检测中^[21]; 而 PSMA 配体 PET 显像对于肺癌的指导作用可能更多地体现在放射配体治疗方面。有研究分析了⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 显像对原发性肺癌和前列腺癌肺转移的鉴别诊断能力, 发现所有非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 患者的病灶均出现 PSMA 摄取, 并且这些病例中新血管的 PSMA 免疫组织化学检查均为阳性^[22]。另外一项组织病理学研究发现, 在 87 例肺部肿瘤新生血管的检测中有 74 例的 PSMA 表达为阳性^[23]。但是近期有研究采用免疫组织化学方法对 275 例 NSCLC 患者组织标本进行 PSMA 表达程度的测定, 发现 PSMA 在 NSCLC 细胞中的表达率仅为

6%, 而且主要见于鳞状细胞癌 ($P=0.002$), 而在 49% 的 NSCLC 新生血管中存在 PSMA 表达, 并且新生血管中 PSMA 的表达与肿瘤分级 (G3/G4) 具有相关性 ($P<0.001$)^[24]。因此, 仍需要大量的临床研究来评估 PSMA 配体显像在肺癌诊断、分期和治疗中的作用。

6. 脑肿瘤。目前有 PSMA 配体 PET/CT 显像用于诊断前列腺癌脑转移的相关报道^[25], 其他脑肿瘤研究还有 PSMA 配体 PET 显像用于非前列腺癌脑转移瘤及脑部原发肿瘤, 这些研究均采用 PSMA 配体 PET 显像来描绘脑肿瘤的边缘^[26]。⁶⁸Ga-PSMA 和¹⁸F-PSMA 都是亲水性物质, 因此星形胶质细胞可以显影^[27], 而正常脑组织几乎没有 PSMA 摄取。由于这些显像剂无法通过扩散或主动转运的方式充分穿透血-脑屏障, 因此脑内 PSMA 配体 PET 显像存在 2 个局限性: (1) PSMA 配体可能依赖于血-脑屏障的损伤进而与脑内肿瘤细胞相结合, 因此血-脑屏障的损伤程度极大地影响了 PSMA 配体在脑内与肿瘤细胞结合情况, 这使其检测颅内 PSMA 阳性病变的灵敏度有所降低; (2) PSMA 配体可能被动地聚集于存在某些功能障碍的血-脑屏障区域, 这将降低其在颅内显像中的特异性。脑转移瘤通常以血-脑屏障功能障碍为主要特征, 这或许会使显像剂跨过受损屏障扩散到脑内肿瘤细胞; 然而使用血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 抗体 (如贝伐珠单抗抗体) 治疗能够恢复部分血-脑屏障的完整性^[28], 这对于 PSMA 配体 PET 显像是否产生影响不得而知。有个案报道了脑卒中后病变部位出现局灶性 PSMA 配体浓聚^[29], 这可能是由于局灶性血-脑屏障损伤部位内皮细胞聚集而产生的结果。

综上所述, 目前对⁶⁸Ga-和¹⁸F-PSMA PET 脑内显像的信号特异性的研究仍未有定论, 为了能够可靠地量化脑内肿瘤 PSMA 表达情况, 还需要方法来区分特异性和非特异性摄取。

7. 其他类型肿瘤。PSMA 在肝细胞癌^[30-31]、结直肠癌^[32]、头颈部鳞状细胞癌^[33]、肾上腺皮质癌^[34]以及卵巢和子宫内膜腺癌^[35]中均有表达, 但是仅有较少的个案报道。

到目前为止, PSMA 配体 PET 显像作为补充检查手段的最有希望的非前列腺肿瘤应用领域是 ccRCC, 当用¹⁸F-FDG PET 和常规影像检查无法对 ccRCC 患者进行病情评估或其他特殊情况下 (如对比剂不耐受), PSMA 配体 PET 显像可作为一种替代检查方法。值得注意的是, 有研究显示, 在结直肠癌^[36]、乳腺癌^[37]、AdCC^[11]等肿瘤中, 原发性肿瘤和远处转移肿瘤在 PSMA 表达程度上相似。

二、PSMA 在预测非前列腺肿瘤患者转归中的应用

在应用组织病理学方法检测不同类型肿瘤 PSMA 表达情况的研究中, 大多数研究将 PSMA 表达程度与预后相关指标进行关联, 从而显示 PSMA 表达程度在不同类型肿瘤中的预后价值不同。在头颈部鳞状细胞癌中, Haffner 等^[38]发现肿瘤内皮细胞 PSMA 低表达与高表达患者的总生存率存在差异 (77 与 18 个月; $P=0.0001$); 经过分级、分期调整后, PSMA 高表达仍是提示预后不良的独立预后因子 ($P=0.007$)。在骨肉瘤中, 不仅 PSMA 表达程度与肿瘤大小、肺转移与否相关, 而且 PSMA 高表达的病例总生存率较差 (PSMA 表达阴性者 5 年生存率为 63.2%, PSMA 表达阳性者为 36.6%; $P<0.05$)^[39]。在乳腺癌中, PSMA 表达程度与侵袭性

等级(核级、细胞增殖核抗原 Ki-67 指数、雌激素受体阴性、孕激素受体阴性)表现出明显相关性,而肿瘤大小与总生存率呈负相关(肿瘤内皮细胞 PSMA 表达弱阳性/阴性患者的 10 年生存率为 96%,而 PSMA 表达强阳性则为 79.7%, $P=0.05$)^[37]。在 ccRCC 中,多变量 Cox 分析显示,PSMA 表达阳性与总生存率间存在相关性($P=0.028$),且与国际泌尿系统病理学家协会(International Society of Urological Pathology, ISUP)等级呈正相关^[4]。在甲状腺癌中,PSMA 表达阳性与滤泡性甲状腺癌的肿瘤大小和血管浸润程度显著相关^[16];然而没有发现与甲状腺向外浸润、转移及美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)TNM 分期等其他特征的相关性。

综上所述,目前对于 PSMA 配体 PET 显像是否能反映非前列腺肿瘤预后尚不确定。根据现有研究结果,对于头颈部鳞状细胞癌、ccRCC、骨肉瘤和乳腺癌这几类肿瘤,PSMA 配体 PET 显像似乎很有希望用于预测患者预后。无论未来 PSMA PET 显像在判断预后方面的作用如何发展,相关性分析已经证明了肿瘤生物学与 PSMA 表达程度存在关联,内皮细胞 PSMA 表达的作用将变得非常重要。

三、总结

PSMA 配体 PET 显像在前列腺癌领域中的应用已经得到了广泛的证实,但能否在非前列腺肿瘤中依然得到满意的效果还需要更多的研究进行证实。现有的研究表明 PSMA 配体 PET 显像在一些非前列腺肿瘤的诊断和分期中具有一定价值,能够与¹⁸F-FDG PET 显像形成互补,并且为患者的治疗和预后预测提供一定的指导作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] 汪静. ⁶⁸Ga/¹⁷⁷Lu-PSMA 在前列腺癌靶向诊疗中的作用[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(2): 65-66. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.02.001.
Wang J. Role of ⁶⁸Ga/¹⁷⁷Lu-PSMA in theranostic of prostate cancer [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(2): 65-66. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.02.001.

[2] Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, et al. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases [J]. Cancer, 1998, 82(11): 2256-2261. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19980601)82:11<2256::aid-cnrc22>3.0.co;2-s.

[3] Van de Wiele C, Sathekge M, de Spiegeleer B, et al. PSMA-targeting positron emission agents for imaging solid tumors other than non-prostate carcinoma: a systematic review [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(19): 4886. DOI:10.3390/ijms20194886.

[4] Spatz S, Tolkach Y, Jung K, et al. Comprehensive evaluation of prostate specific membrane antigen expression in the vasculature of renal tumors: implications for imaging studies and prognostic role [J]. J Urol, 2018, 199(2): 370-377. DOI:10.1016/j.juro.2017.08.079.

[5] Rhee H, Blazak J, Tham CM, et al. Pilot study: use of gallium-68 PSMA PET for detection of metastatic lesions in patients with renal tumour [J]. EJNMMI Res, 2016, 6(1): 76. DOI: 10.1186/s13550-016-0231-6.

[6] Siva S, Callahan J, Pryor D, et al. Utility of ⁶⁸Ga prostate specific

membrane antigen-positron emission tomography in diagnosis and response assessment of recurrent renal cell carcinoma [J]. J Med Imaging Radiat Oncol, 2017, 61(3): 372-378. DOI:10.1111/1754-9485.12590.

[7] Sasikumar A, Joy A, Nanabala R, et al. Complimentary pattern of uptake in ¹⁸F-FDG PET/CT and ⁶⁸Ga-prostate-specific membrane antigen PET/CT in a case of metastatic clear cell renal carcinoma [J]. Clin Nucl Med, 2016, 41(12): e517-e519. DOI:10.1097/RLU.0000000000001394.

[8] Yin Y, Campbell SP, Markowski MC, et al. Inconsistent detection of sites of metastatic non-clear cell renal cell carcinoma with PSMA-targeted [¹⁸F]DCFPyL PET/CT [J]. Mol Imaging Biol, 2019, 21(3): 567-573. DOI:10.1007/s11307-018-1271-2.

[9] Al-Ahmadie HA, Olgac S, Gregor PD, et al. Expression of prostate-specific membrane antigen in renal cortical tumors [J]. Mod Pathol, 2008, 21(6): 727-732. DOI:10.1038/modpathol.2008.42.

[10] Backhaus P, Noto B, Avramovic N, et al. Targeting PSMA by radioligands in non-prostate disease-current status and future perspectives [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45(5): 860-877. DOI:10.1007/s00259-017-3922-y.

[11] Klein Nulent T, van Es R, Krijger GC, et al. Prostate-specific membrane antigen PET imaging and immunohistochemistry in adenoid cystic carcinoma—a preliminary analysis [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(10): 1614-1621. DOI:10.1007/s00259-017-3737-x.

[12] Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, et al. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer [J]. J Nucl Med, 1996, 37(9): 1468-1472.

[13] Osman MM, Iravani A, Hicks RJ, et al. Detection of synchronous primary malignancies with ⁶⁸Ga-labeled prostate-specific membrane antigen PET/CT in patients with prostate cancer: frequency in 764 patients [J]. J Nucl Med, 2017, 58(12): 1938-1942. DOI:10.2967/jnumed.117.190215.

[14] Sager S, Vatankulu B, Uslu L, et al. Incidental detection of follicular thyroid carcinoma in ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT Imaging [J]. J Nucl Med Technol, 2016, 44(3): 199-200. DOI:10.2967/jnmt.115.171660.

[15] Lütje S, Gomez B, Cohnen J, et al. Imaging of prostate-specific membrane antigen expression in metastatic differentiated thyroid cancer using ⁶⁸Ga-HBED-CC-PSMA PET/CT [J]. Clin Nucl Med, 2017, 42(1): 20-25. DOI:10.1097/RLU.0000000000001454.

[16] Bychkov A, Vutrapongwatana U, Tepmongkol S, et al. PSMA expression by microvasculature of thyroid tumors—potential implications for PSMA theranostics [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 5202. DOI:10.1038/s41598-017-05481-z.

[17] Heitkötter B, Steinestel K, Trautmann M, et al. Neovascular PSMA expression is a common feature in malignant neoplasms of the thyroid [J]. Oncotarget, 2018, 9(11): 9867-9874. DOI:10.18632/oncotarget.23984.

[18] Denmeade SR, Mhaka AM, Rosen DM, et al. Engineering a prostate-specific membrane antigen-activated tumor endothelial cell prodrug for cancer therapy [J]. Sci Transl Med, 2012, 4(140): 140ra86. DOI:10.1126/scitranslmed.3003886.

[19] Sathekge M, Lengana T, Modiselle M, et al. ⁶⁸Ga-PSMA-HBED-CC PET imaging in breast carcinoma patients [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(4): 689-694. DOI:10.1007/s00259-016-

3563-6.

- [20] Tolkach Y, Gevensleben H, Bundschuh R, et al. Prostate-specific membrane antigen in breast cancer: a comprehensive evaluation of expression and a case report of radionuclide therapy [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 169 (3): 447-455. DOI: 10.1007/s10549-018-4717-y.
- [21] 许泽清, 段晓蓓, 樊卫. ^{18}F -FDG PET/CT 显像诊断非小细胞肺癌纵隔淋巴结转移的临床价值 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2013, 33(5): 381-382. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.05.016.
- Xu ZQ, Duan XB, Fan W. Value of ^{18}F -FDG PET/CT imaging in the diagnosis of mediastinal node metastasis in non-small cell lung cancer [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 33(5): 381-382. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2013.05.016.
- [22] Pyka T, Weirich G, Einspieler I, et al. ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC PET for differential diagnosis of suggestive lung lesions in patients with prostate cancer [J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(3): 367-371. DOI: 10.2967/jnumed.115.164442.
- [23] Wang HL, Wang SS, Song WH, et al. Expression of prostate-specific membrane antigen in lung cancer cells and tumor neovasculature endothelial cells and its clinical significance [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0125924. DOI: 10.1371/journal.pone.0125924.
- [24] Schmidt LH, Heitkötter B, Schulze AB, et al. Prostate specific membrane antigen (PSMA) expression in non-small cell lung cancer [J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0186280. DOI: 10.1371/journal.pone.0186280.
- [25] Chakraborty PS, Kumar R, Tripathi M, et al. Detection of brain metastasis with ^{68}Ga -labeled PSMA ligand PET/CT: a novel radiotracer for imaging of prostate carcinoma [J]. *Clin Nucl Med*, 2015, 40(4): 328-329. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000709.
- [26] Sasikumar A, Joy A, Pillai MR, et al. Diagnostic value of ^{68}Ga PSMA-11 PET/CT imaging of brain tumors-preliminary analysis [J]. *Clin Nucl Med*, 2017, 42(1): e41-e48. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001451.
- [27] Giesel FL, Hadaschik B, Cardinale J, et al. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(4): 678-688. DOI: 10.1007/s00259-016-3573-4.
- [28] Lee J, Baird A, Eliceiri BP. Vascular normalization in cerebral angiogenesis: friend or foe? [J]. *Methods Mol Biol*, 2014, 1135: 25-34. DOI: 10.1007/978-1-4939-0320-7_3.
- [29] Chan M, Hsiao E. Subacute cortical infarct showing uptake on ^{68}Ga -PSMA PET/CT [J]. *Clin Nucl Med*, 2017, 42(2): 110-111. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001489.
- [30] Kesler M, Levine C, Hershkovitz D, et al. ^{68}Ga -PSMA is a novel PET-CT tracer for imaging of hepatocellular carcinoma: a prospective pilot study [J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(2): 185-191. DOI: 10.2967/jnumed.118.214833.
- [31] Perez PM, Flavell RR, Kelley RK, et al. Heterogeneous uptake of ^{18}F -FDG and ^{68}Ga -PSMA-11 in hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Nucl Med*, 2019, 44(3): e133-e135. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002452.
- [32] Abdel-Hadi M, Ismail Y, Younis L. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) immunoeexpression in the neovasculature of colorectal carcinoma in Egyptian patients [J]. *Pathol Res Pract*, 2014, 210(11): 759-763. DOI: 10.1016/j.prp.2014.05.015.
- [33] Lawhn-Heath C, Flavell RR, Glastonbury C, et al. Incidental detection of head and neck squamous cell carcinoma on ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT [J]. *Clin Nucl Med*, 2017, 42(4): e218-e220. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001569.
- [34] Crowley MJ, Scognamiglio T, Liu YF, et al. Prostate-specific membrane antigen is a potential antiangiogenic target in adrenocortical carcinoma [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(3): 981-987. DOI: 10.1210/jc.2015-4021.
- [35] Wernicke AG, Kim S, Liu H, et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in the neovasculature of gynecologic malignancies: implications for PSMA-targeted therapy [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2017, 25(4): 271-276. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000297.
- [36] Haffner MC, Kronberger IE, Ross JS, et al. Prostate-specific membrane antigen expression in the neovasculature of gastric and colorectal cancers [J]. *Hum Pathol*, 2009, 40(12): 1754-1761. DOI: 10.1016/j.humphath.2009.06.003.
- [37] Wernicke AG, Varma S, Greenwood EA, et al. Prostate-specific membrane antigen expression in tumor-associated vasculature of breast cancers [J]. *APMIS*, 2014, 122(6): 482-489. DOI: 10.1111/apm.12195.
- [38] Haffner MC, Laimer J, Chaux A, et al. High expression of prostate-specific membrane antigen in the tumor-associated neo-vasculature is associated with worse prognosis in squamous cell carcinoma of the oral cavity [J]. *Mod Pathol*, 2012, 25(8): 1079-1085. DOI: 10.1038/modpathol.2012.66.
- [39] Zeng C, Ke ZF, Yang Z, et al. Prostate-specific membrane antigen: a new potential prognostic marker of osteosarcoma [J]. *Med Oncol*, 2012, 29(3): 2234-2239. DOI: 10.1007/s12032-011-0089-4.

(收稿日期: 2019-07-22)

更正

本刊 2020 年第 2 期第 72 页表 1 中“心/肝”“心/肺”比值对应的数据均应除以 37, 特此更正。