

PSMA 配体的前列腺癌 PET 显像

黎翔(译) 杨卫东 汪静(审校)

第四军医大学第一附属医院核医学科,西安 710032

本文首次发表在 *The Journal of Nuclear Medicine*, 2017, 58(10): 1545-1552

PSMA ligands for PET imaging of prostate cancer

Sarah M. Schwarzenboeck¹, Isabel Rauscher², Christina Bluemel³, Wolfgang P. Fendler^{4,5}, Steven P. Rowe⁶, Martin G. Pomper⁶, Ali Asfhar-Oromich^{7,8}, Ken Herrmann^{4,9}, Matthias Eiber^{2,4}

¹Department of Nuclear Medicine, Rostock University Medical Centre, Rostock, Germany; ²Department of Nuclear Medicine, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Germany; ³Department of Nuclear Medicine, University Hospital Würzburg, Würzburg, Germany; ⁴Department of Molecular and Medical Pharmacology, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California; ⁵Department of Nuclear Medicine, Ludwig-Maximilians-University of Munich, Munich, Germany; ⁶Russell H. Morgan Department of Radiology and Radiological Science, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; ⁷Department of Nuclear Medicine, Heidelberg University Hospital, Heidelberg, Germany; ⁸Clinical Cooperation Unit Nuclear Medicine, German Cancer Research Centre, Heidelberg, Germany; ⁹Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Essen, Essen, Germany

Corresponding author: Sarah M. Schwarzenboeck, Email: sarah.schwarzenboeck@med.uni-rostock.de

【摘要】 近年来,用⁶⁸Ga 和¹⁸F 标记 PET 显像剂靶向前列腺特异膜抗原(PSMA)逐渐受到重视。多项回顾性研究指出,与常规影像相比,PSMA 配体前列腺癌 PET/CT 显像具有较高的检测效能,前列腺癌生化复发已被世界多个地区确立为 PSMA 配体前列腺癌 PET/CT 显像的临床适应证。对于高危原发前列腺癌,越来越多的证据表明该显像方式有助于探测隐匿性淋巴结和前列腺癌骨转移;对于原发和复发性前列腺癌的临床适应证,初步研究证实其对临床管理有着重要影响;另有证据表明,其对前列腺内的肿瘤定位、治疗分期和特定临床情况下的晚期病灶治疗监测将成为未来的适应证。随着有关生理性和病理性摄取模式和误区文献数量的剧增,PSMA 配体 PET 显像报告的标准也在不断改进。文章旨在对 PSMA 配体 PET 显像的现状进行概述,包括显像程序和解释、临床适应证、诊断潜力及其对治疗计划的影响。

【关键词】 前列腺癌;PET/CT;PSMA

DOI:10.2967/jnumed.117.191031

前列腺癌是男性高发肿瘤,也是男性因肿瘤死亡的第三大常见原因^[1]。原发前列腺癌治疗后复发率近 30%~40%,经过补救性治疗后,患者通常需要雄激素去势治疗(androgen deprivation therapy, ADT)。通常去势治疗后 2~8 年前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)开始再次升高,提示出现转移性去势抵抗性前列腺癌,这是前列腺癌最致命的一种类型。

在初诊中,检测前列腺癌腺外转移对进一步治疗规划和预后判断十分关键。但许多指南推荐的断层显像和骨显像在探测术前患者淋巴结和骨转移灶方面有明显的局限性^[2-4]。对于高度可疑的前列腺癌患者,多参数 MRI 可能会漏掉侵袭性前列腺癌病灶^[5],但能帮助排除重要疾病并指导活组织检查^[6]。前列腺癌生化复发的准确再分期十分关键,因为不同疾病程度(局部或系统)会对治疗决策产生重要影响。准确判断病灶位置和病变范围有助于调整治疗方案,但常规显像在前列腺癌诊断的灵敏性和特异性上都有一定的局限性。

相比之下,在过去几十年里,结合功能显像与解剖显像的 PET/CT 显像在前列腺癌中的应用逐渐增加。¹⁸F-脱氧葡

萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)是肿瘤 PET/CT 显像最常用的显像剂,但只有少数的前列腺癌(如侵袭性、分化不良或未分化型前列腺癌)有较高的糖酵解率,这限制了¹⁸F-FDG PET/CT 显像在前列腺癌中的应用^[7-8]。在欧洲,核素标记的胆碱衍生物(¹⁸F-fluorocholine 或¹¹C-choline)常作为 PET 显像剂用于前列腺癌的再分期和特殊病例(如高危前列腺癌)的初始分期。原发前列腺癌的检测和定位主要受制于前列腺内良性组织的非特异性摄取^[9]。最近有 Meta 分析指出,胆碱衍生物 PET/CT 显像对于前列腺癌初始淋巴结分期的特异性高达 95%,但灵敏度仅有 49%^[10]。胆碱衍生物的检测率和 PSA 水平呈正相关,但在早期生化复发患者(如 PSA<2 μg/L)中较低(<50%)^[11]。其他 PET 放射性药物,如¹¹C-acetate 或已获美国食品与药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的¹⁸F-fluciclovine,在一定程度上要优于胆碱衍生物^[12-15]。

鉴于被研究得最广泛的 PET 显像剂有其局限性,靶向前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)的分子影像探针最近受到更多关注。PSMA 是 1 种在几乎所有前列腺癌类型中呈高表达(100 或者 1 000 倍)的跨膜蛋

白^[16-19]。只有 5%~10% 的原发前列腺癌病灶为 PSMA 阴性^[20-21]。PSMA 的表达水平随肿瘤分期和分级的增加而增加^[16,18,22]。目前唯一被 FDA 批准的 PSMA 药物是核素标记的 PSMA 单克隆抗体 (ProstaScint, capromab pendetide; EUSA Pharma); 但该抗体靶向 PSMA 的细胞内抗原决定部位 (7E11)^[19], 无法在活体肿瘤细胞中获得, 这限制了其诊断应用^[23]。

相比之下, 小分子 PSMA 配体可以结合在 PSMA 细胞外的活性区域, 经过内化和内体再循环可以增加肿瘤摄取和滞留, 从而提高显像效果^[24-27]。PET 显像使用最广泛的⁶⁸Ga 标记 PSMA 配体是⁶⁸Ga-PSMA-11 和诊疗药物⁶⁸Ga-PSMA-617 和⁶⁸Ga-PSMA-I&T^[28-29]。¹⁸F 标记药物包括 *N*-[*N*-(*S*)-1,3-二羧基丙基]氨基甲酰基]-4-¹⁸F-氟苄基-*L*-半胱氨酸 (*N*-(*S*)-1,3-dicarboxypropyl) carbamoyl]-4-¹⁸F-fluorobenzyl-*L*-cysteine, ¹⁸F-DCFBC)^[30-31]、2-[3-1-羧基-5-(6-¹⁸F-吡啶-3-羧基)-氨基]-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)^[32] 和¹⁸F-PSMA-1007^[33], 其利用¹⁸F 相对于⁶⁸Ga 更低的正电子能谱 (可以降低模糊效应) 和更长的半衰期, 更易于集中生产和分配。最近发表的一篇文章对临床常用的 PSMA 配体进行了综述^[34]。

本文旨在对 PSMA 配体 PET 的现状进行概述, 包括显像程序和解释、临床适应证、诊断潜力及对治疗计划的影响。

一、PSMA 配体 PET/CT 显像的主要临床适应证和现有文献证据

1. 生化复发。约有 30%~40% 的患者初始治疗失败, PSA 上升预示着复发和转移。根据疾病位置、病变范围及前期治疗情况, 采取不同的补救方案。补救性手术或补救性放疗用于原位和淋巴结复发, 立体定向放疗用于寡转移性病灶和播散性肿瘤的系统治疗。因此, 准确的再分期对复发性前列腺癌患者十分关键。目前, 生化复发性前列腺癌是最为临床接受和推荐的 PSMA 配体 PET/CT 显像适应证。尽管目前缺乏⁶⁸Ga-PSMA 配体和胆碱衍生物的前瞻性直接比较研究, 但许多对前列腺癌生化复发的回顾性研究指出, PSMA 配体显像较胆碱受体显像有着更高的诊断效能^[35-37]。⁶⁸Ga-PSMA-11 较¹⁸F-fluorocholine 有着较高的最大标准摄取值 (maximum standardized uptake value, SUV_{max}) 和靶/非靶比值^[35], ⁶⁸Ga-PSMA-11 较¹¹C-choline 对淋巴结和骨转移的探测率更高^[37]。而仅被¹⁸F-fluorocholine PET/CT 检测到的阳性结果非常少见^[36]。3 项大型回顾性研究 (分别包括 319、248 和 1 007 例对象) 表明, ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 对前列腺癌生化复发的检测率分别为 88%、近 90% 和 79.5%^[38-40]。在行根治性治疗且 PSA 水平低于 0.5 μg/L 的患者中, PSMA PET/CT 配体显像的检测率为 50%~58%^[36,38-40]。最近, 一项仅纳入放疗后患者 (患者中位 PSA 为 5.8 μg/L) 的研究显示, PET/CT 对于不同 PSA 水平 (μg/L) 患者的检测率分别为: PSA<0.5, 33.3%; 0.5≤PSA<1, 71.4%; 1≤PSA<2, 93.3%; 71% 的患者放疗后局部复发, 40% 有可疑淋巴结转移^[41]。最近发表的一项涵盖了 10 项研究的系统综述中, 首次通过多元回归分析指出, 当 PSA 水平分别为 0~0.2、0.2~1、1~2 和 >2 μg/L 时, PSMA 配体 PET/CT 显像的阳性率分别为 42%、58%、76% 和 95%^[42]。

但解读该项分析的结果时需谨慎, 因为其对不同种类的⁶⁸Ga-PSMA 显像剂进行了合并分析, 且没有系统组织学验证。图 1 和 2 是⁶⁸Ga-PSMA PET/CT 显像检测淋巴结和原位复发灶的实例。

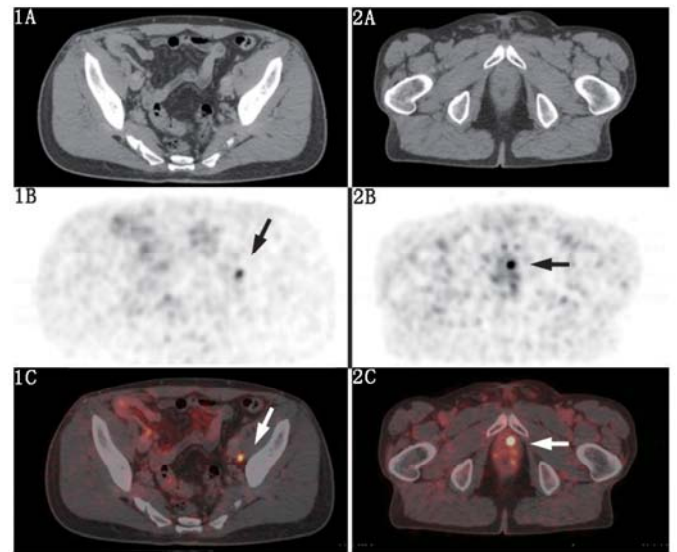


图 1 根治性前列腺癌切除术后复发患者 (63 岁)⁶⁸Ga-前列腺特异膜抗原 (PSMA) 配体 PET/CT 显像图。患者前列腺特异抗原 (PSA) 为 0.21 μg/L, 初诊 pT2c N0 M0 L1/V1 R1 G1, Gleason 评分 7; 行局部放疗和抗雄激素治疗。⁶⁸Ga-PSMA PET/CT 显像横断面 (1A. CT; 1B. PET; 1C. PET/CT) 图像示左髂肌有放射性浓聚淋巴结 (箭头示); 患者后行补救性淋巴结切除。图 2 根治性前列腺癌切除术后复发患者 (78 岁)⁶⁸Ga-PSMA 配体 PET/CT 显像图。患者 PSA 为 0.54 μg/L, 初诊 pT3b N0 M0 R0 G2。横断面 (2A. CT; 2B. PET; 2C. PET/CT) 图像示左旁正中前列腺窝局部摄取, 提示局部复发; 患者后行补救性淋巴结切除。

¹⁸F 标记 PSMA 配体的研究有相似的结论。对于转移性前列腺癌患者, ¹⁸F-DCFBC 和¹⁸F-DCFPyL PET/CT 显像检测可疑灶的性能优于常规影像^[32,43]。一项纳入 14 例前列腺癌复发患者的对照研究中, ¹⁸F-DCFPyL PET/CT 显像的分期能力与⁶⁸Ga-PSMA-11 相当^[44]。来自同一课题组的一项以相应 PSA 水平作为平行对照的前列腺癌复发患者的随访研究 (191 例) 表明, ¹⁸F-DCFPyL 并不逊色于⁶⁸Ga-PSMA-11, 提示¹⁸F 标记的放射性显像剂对 0.5 μg/L<PSA<3.5 μg/L 的患者有较高的灵敏度 (但需注意, 2 种 PSMA 靶向显像剂的注射剂量与采集参数并不相同)^[45]。但仍需进一步深入临床研究, 采用标准化图像采集方法和组织学验证来对这 2 种核素标记的显像剂进行比较。

2. 初始分期。对于高危前列腺癌患者, 病灶大小和前列腺外扩散 (包括淋巴结位置、范围和远处转移) 的诊断对制定下一步治疗计划 (标准化病灶切除与扩大切除; 改变初始放疗范围) 十分关键。越来越多的证据强调 PSMA 配体 PET/CT 显像在原发前列腺癌中的重要价值, 特别是对于 N/M 分期的高危患者。对于检测术前患者病灶和骨受累位置, 断层显像的灵敏度仅为 42%, 特异性为 82%, CT 分别为 39% 和 82%, 而 MRI 中 80% 的前列腺癌淋巴结转移表现为正常大小的淋巴结^[2-3]。多个研究指出 PSMA 配体 PET/CT 显像较常规影像 (CT、MR 或骨显像) 优势明显^[21,46-47]。例如, 在一项

纳入 130 例原发前列腺癌患者(中危到高危)的回顾性研究中,以 Template basis 骨盆组织病理学为参考,⁶⁸Ga-PSMA-11 PET 在患者和 Template basis 角度对淋巴结分期均较形态学影像有明显优势($P=0.002$; $P<0.001$)。在 Template basis 分析中,⁶⁸Ga-PSMA-11 PET 的灵敏度、特异性和准确性分别为 68.3%、99.1%和 95.2%,而形态学显像分别为 27.3%、97.1%和 87.6%^[21]。其他 PSMA 配体 PET/CT 显像探测淋巴结转移的诊断效能研究亦有类似结果^[46,48]。在骨转移方面,van Leeuwen 等^[49]证实⁶⁸Ga-PSMA-11 PET 显像具有高灵敏度和高特异性,明显优于骨显像($P=0.006$; $P<0.0001$)。由于大多数骨转移病例不易获得病理组织学“金标准”,在该研究基础上达成共识,即以现有和随访的影像结果(包括骨显像、SPECT、PET、CT、MRI)及临床资料作为对比参照标准。

关于⁶⁸Ga-PSMA-11 PET 对前列腺内的肿瘤组织定位,许多研究采用基于节段或体素的方法发现影像学结果与病理结果具有相关性^[50-52],且⁶⁸Ga-PSMA-11 在阳性区域的摄取明显高于阴性区域(SUV_{max} 分别为 11.8 和 4.9、11.0 和 2.7; $P<0.001$)^[50-51]。有来自 53 例术前中高危患者⁶⁸Ga-PSMA-11 PET 和多参数 MRI 结果联合分析表明,其在指导活组织检查中具有潜力。⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/MR 的灵敏度和特异性(76%和 97%)高于多参数 MRI(分别为 58%和 82%)和⁶⁸Ga-PSMA PET(分别为 64%和 94%)^[53]。

第 1 个¹⁸F 标记探针的队列研究(共纳入 13 例患者)显示,MR 对原位前列腺癌探测的灵敏度远高于¹⁸F-DCFBC PET/CT,但后者对临床重要疾病有更高的特异性^[31]。与其他小分子 PSMA 靶向配体相比,¹⁸F-DCFBC 的灵敏度较低,这可能与其较高的血池活性和低的靶/非靶比值有关,这些局限有望被¹⁸F-DCFPyL 和¹⁸F-PSMA-1007 等新型¹⁸F 标记药物所解决。第 1 个¹⁸F-PSMA 1007 显像的回顾性研究纳入 8 例原发前列腺癌患者,显像可正确检测到 18/19 个病理证实的淋巴结转移灶,诊断潜力高^[33]。

3.晚期肿瘤。通常,ADT 治疗后 2~8 年 PSA 上升预示着发生转移性去势抵抗性前列腺癌,这是前列腺癌的一种致命类型,需进一步行系统治疗(第 2 轮 ADT 和紫杉烷化疗)。胆碱 PET/CT 监测转移性去势抵抗性前列腺癌已有多个研究发表,但仍存在争议^[54-55]。实体瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) 1.1 中,硬化性骨转移灶未作为靶病灶,而骨显像也受到“闪耀”现象的影响。临床前数据显示,PSMA 的表达变化可以预测紫杉烷的治疗效果^[56]。PSMA 配体 PET/CT 显像可能克服常规影像的诸多不足。但有初步研究显示,由于 PSMA 在 ADT 后暂时性上调,随后下调,既而在雄激素抵抗性肿瘤中过表达,因此 ADT 可能是 PSMA 配体 PET/CT 显像的潜在干扰因素^[57-60]。

系统疗效监测可能是未来 PSMA 显像的另一项临床适应证,但目前尚缺乏足够证据^[61]。PSMA 配体 PET/CT 显像在 PSMA 靶向治疗(如放射性配体治疗)、评估靶点表达方面不断改善,可潜在用于预测疗效^[62-64]。但某些晚期疾病不表达或低表达 PSMA,这可能与治疗诱导的特殊生物亚型(如神经内分泌分化型前列腺癌)有关^[65-66]。此类虽然少见,但却是 PSMA 配体显像的潜在局限性。其他有关 PSMA 配体

诊断的内容已有多篇文章发表,在此不再赘述^[67-68]。

二、对治疗计划的影响

前列腺癌的治疗策略与病灶位置和病变程度密切相关(如局部病灶/淋巴结转移灶或系统疾病)。关于 PSMA 配体 PET/CT 显像对患者管理和治疗的影响已有不少研究,多数关注的是 PSMA 配体 PET/CT 显像在前列腺癌根治术后生化复发中的价值,以及不同临床情况治疗策略的调整变化^[69-74]。最近研究显示,131 例前列腺癌患者在初步治疗后,75%的患者治疗策略总体改变^[69]。另一项 45 例患者的小型队列研究也得到了类似结果,有 19 例(42.2%)患者改变了治疗方式(包括对局部复发扩大放疗范围、增加放疗剂量)。19 例患者中,2 例因存在多发转移灶,由补救性放疗改为系统性治疗^[70]。van Leeuwen 等^[74]的队列研究显示,70 例行补救性放疗前定义明确的患者($PSA<1 \mu\text{g/L}$)中,有 20 例治疗方式发生了较大改变。

对于初始治疗方案,一项纳入 15 例行 PSMA 配体 PET/CT 显像的小型队列研究显示,显像结果改变了 53.3%的患者 TNM 分期和 33.3%患者的放疗计划^[71]。另 2 项研究中,PSMA 配体 PET/CT 显像结合原发和复发疾病的放疗计划设置后,分别影响了 50.8%和 53.7%的患者^[72-73]。

PSMA 配体 PET/CT 显像也可指导补救性淋巴结切除,这可能使一部分早期生化复发的患者避免 ADT。随着 PSMA 配体 PET/CT 显像的普及,高特异性和不断提高的灵敏度使得其在复发性疾病中的研究增加。Rauscher 等^[75]报道对于行补救性淋巴结切除的患者,与常规影像相比,PSMA PET/CT 显像特异性高(>95%),灵敏度更好(78%与 27%)。另有初步研究报道了发射 γ 射线的 PSMA 配体(如¹¹¹In-PSMA I&T)指导手术切除转移淋巴结的可行性,通过该法可探测和切除较小的转移灶^[76-77]。最近出现的⁹⁹Tc^m-PSMA I&S 有望促进这一技术的推广^[78]。

三、患者准备和 PSMA 配体显像的采集

1.患者准备。显像前和摄取期间患者需充分水化(如在采集前 2 h 饮水 500 ml)。由于泌尿系统的高放射性活度可能导致光晕伪影和假阳性结果,注射显像剂时一并注射利尿,并嘱患者显像前排空膀胱,有利于降低伪影^[79]。直肠填充阴性对比剂(100~150 ml)有利于直肠与周围毗邻组织(如淋巴结、精囊等)相区分。

2.图像采集。推荐的⁶⁸Ga 标记 PSMA 配体静脉注射剂量为按体质量 2 MBq/kg。根据第 1 例临床试验报道,⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 通常在注射后 1 h 采集图像^[27],但该报道同时指出,由于背景信号不断减弱,病灶摄取不断增加,注射后 3 h 的延迟采集可显示更多的前列腺癌病灶,且对比度更好。近期就有一项研究证实,注射后 3 h 采集可提高病灶摄取和对比度,⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 可检测到更多病灶,进而增加了阳性 PET 结果的患者数量^[80]。与之相反,另一项大型回顾性研究却发现延迟显像并没有明显优势^[81]。对于可疑病灶和低 PSA 水平的情况,可考虑延迟显像。¹⁸F 标记的显像剂常在注射后 60 和 120 min 进行显像,初步证据表明 120 min 显像可以提高对病灶的探测率^[32,82]。

根据前期显像结果,行低剂量或有/无静脉造影剂的诊断性 CT 扫描。PET 采集应在三维模式下进行,采集时间 3~

4 min/床位。有关⁶⁸Ga 标记 PSMA 配体显像衰减校正、图像重建和后期处理等技术细节的内容,近期已有相关文章发表^[79]。

四、实际问题

1. 图像显示和解读。PET/CT 图像分析需要在特定的后处理工作站完成,以实现 PET、CT 和 PET/CT 图像在轴位、冠状位和矢状位及最大密度投影(maximum intensity projection, MIP)的平行可视化。PET 和 CT 需在同一床位以定位 PET 阳性结果。解读 PET 图像时,需同时评估未校正图像和衰减校正图像,以确认伪影(如对比剂、金属移植物或患者位移)。同时,有必要调整显示窗来动态改变标准摄取值(standardized uptake value, SUV)阈值,以适应 PSMA 配体摄取部位或其邻近的高摄取器官(如肾、输尿管或膀胱)的摄取变化,否则如膀胱附近的局部复发可能会被遗漏。使用三维感兴趣区体积(volume of interest, VOI)方法可从所有 PET 层面衰减校正后的结果中获得可疑灶的半定量信息,即平均 SUV(mean SUV, SUV_{mean})/SUV_{max}。值得注意的是,目前还没有严格定义的 SUV 阈值能可靠区分良恶性病变。诊断性增强 CT 根据建立的放射学标准在专用处理工作站上单独评价。

2. 生理性 PSMA 摄取与变异。用于 PET 显像的低相对分子质量的 PSMA 配体均可被泪腺、腮腺、颌下腺、肝、脾、小肠、肾和结肠等器官生理性摄取(图 3)。值得注意的是,唾液腺对 PSMA 配体的摄取与其 PSMA 的表达量是否有关尚未明确。此外,PSMA 与 N-乙酰-L-天门冬氨酸-L-谷氨酸胺酶 I 同源,该酶在人脑组织中表达并调节谷氨酸盐的浓度。

3. 与前列腺癌及其转移相关的病理性 PSMA 配体摄取。许多研究已证实了 PSMA 配体优异的特异性,尤其是对于淋巴转移^[21,39,47,83-85]。因此,任何高于背景且与生理性摄取无关的形态学可疑病灶的局部摄取均应予以重视。

与背景摄取(如肝、脾)比对后,病理性摄取描述为低、中和高 3 种程度^[86]。除局部病灶(原发灶和局部复发灶)外,典型的转移模式主要是局部盆腔淋巴转移,通常伴随远处淋巴结(主动脉分叉以上)和骨转移。晚期前列腺癌病变可扩散至肝、肺或其他内脏器官。

4. 临床解读的局限和误区。众所周知,许多实体肿瘤的新生血管可表达 PSMA^[22]。因此,PSMA 配体的摄取不仅仅是对前列腺癌细胞有特异性。大量病例报道描述了良性病灶(如神经组织、Paget 病、甲状腺腺瘤、肉芽肿性病变和肾上腺腺瘤)和恶性疾病(如肾细胞癌、肺癌、胶质瘤、肝癌和甲状腺癌)中 PET 信号增加^[87-95],补充材料的表 1(见 <http://jnm.snmjournals.org>)对此进行了总结。由于许多潜在误区可在临床层面或进一步显像中避免,神经节 PSMA 配体摄取增加成为最常见的问题(图 4),尤其是如骶神经、腹腔神经等靠近淋巴结转移的部位。因此,CT 特征(如大小、形状和特殊位置)对于鉴别诊断十分关键。最近的一项研究指出,89%接受过⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 检查的患者中至少有 1 例出现与腹膜后淋巴结疾病相似的腹腔神经节的高摄取^[96]。另一项主要局限是,约 10%的原发前列腺癌患者或低 PSMA 表达的晚期肿瘤患者的原发灶和转移灶没有足够的 PSMA 表达^[21]。PET/CT 中诊断性 CT 扫描和解读对 PSMA 配体 PET/CT 显像十分重要。图 5 为 1 例患者肋骨骨折部位 PSMA 配体显像阳性的患者。

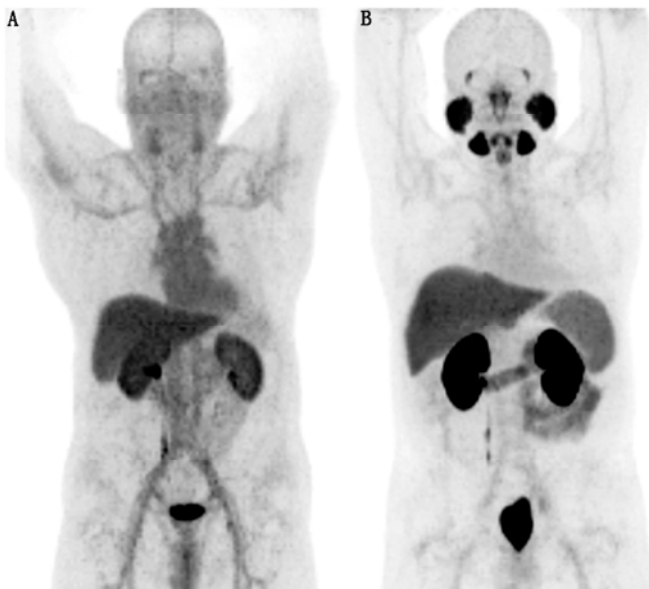


图 3 ¹⁸F-N-[N-(S)-1,3-二羧基丙基]氨基甲酰基]-4-¹⁸F-氟苄基-L-半胱氨酸(DCFBC; A) 和 ¹⁸F-2-[3-(1-羧基-5-[(6-¹⁸F-吡啶-3-羰基)-氨基]-戊基)-脲基]-L-谷氨酸(DCFPyL; B) 最大密度投影(MIP)图像。可见典型的前列腺特异膜抗原(PSMA)生物学分布,泪腺、唾液腺、鼻黏膜、肝、脾、小肠、肾、右侧输尿管和膀胱有生理性浓聚

⁶⁸Ga 和 ¹⁸F 标记的 PSMA 配体均通过肾脏排出,因此肾脏和尿液中有较高的放射性^[16]。少量的初步数据显示,¹⁸F-PSMA 1007 可能在注射后 2 h 内泌尿系统清除率较低,因而有可能改善在该时间窗内对前列腺进行的评估^[33]。

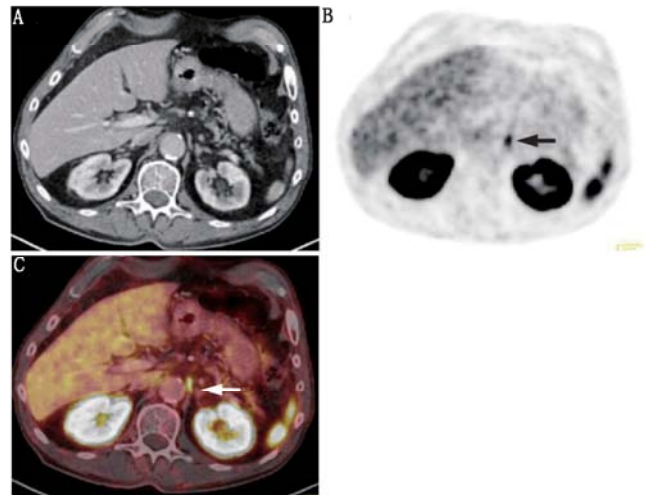


图 4 ⁶⁸Ga-PSMA 配体 PET/CT 显像图(A. CT; B. PET; C. PET/CT)。横断面显像示左肾上腺和主动脉弓之间的点状软组织内呈中度局部 PSMA 配体摄取(箭头示),提示为腹腔神经节的正常摄取

5. PSMA 配体监管现状。目前 PSMA 配体的临床使用尚未通过任何国家的批准,许多欧洲国家(特别是德国和奥地利)允许在一定限度内使用未经批准的 PET 显像剂。目前多个机构开展了 PSMA 配体显像前列腺癌分期和再分期的前瞻性研究,因此可提供 PSMA 的机构数目与日俱增。大多数⁶⁸Ga-PSMA-11 的操作方法都遵循核医学与分子影像临床实验网络协会牵头的多中心方案,其目的主要是促进新药

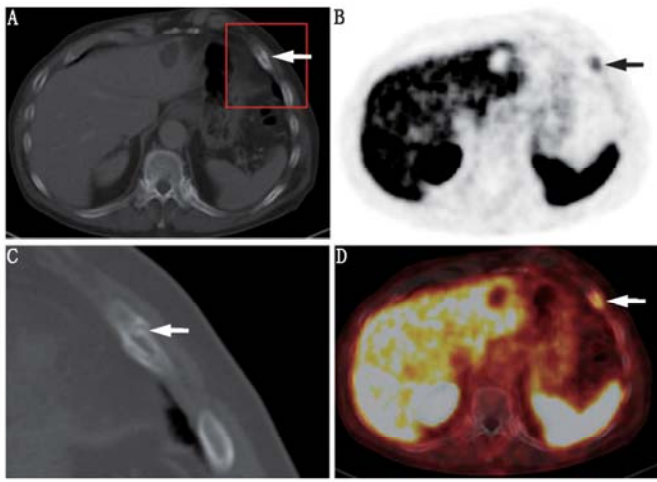


图 5 ^{68}Ga -前列腺特异膜抗原 (PSMA) 配体 PET/CT 显像图。横断面 PET (B) 和 PET/CT (D) 图像示左侧肋骨呈中度局部 PSMA 配体摄取 (箭头示), 对应的 CT 图像 (A 和 C) 证实为肋骨微小移位性骨折

申请和获得 FDA 的批准。此外, ^{18}F -DCFPyL 目前正在进行多中心临床 II/III 期试验。越来越多的临床指南将采用 PSMA 配体 PET 显像, 特别是对于复发性前列腺癌。

五、结论

PSMA 配体 PET/CT 已被广泛用于前列腺癌显像, 其可为复发性前列腺癌提供高效的诊断, 并对高风险前列腺癌进行分期。越来越多的证据表明, PSMA 配体 PET/CT 显像可探测常规影像不能发现的隐匿复发灶、淋巴结和远处转移, 对治疗决策有重要影响。前列腺内肿瘤定位、治疗分层和晚期肿瘤的疗效监测是未来潜在的适应证。PSMA 配体 PET 显像的图像解读规范化标准正在形成, 从而促进其临床应用。多项前瞻性试验正在开展中, 以期得到市场的认可和回报。

参 考 文 献

[1] Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends: an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25:16-27.

[2] Heesakkers RA, Hovels AM, Jager CJ, et al. MRI with a lymph-node-specific contrast agent as an alternative to CT scan and lymph-node dissection in patients with prostate cancer: a prospective multicohort study. *Lancet Oncol.* 2008;9:850-856.

[3] Hövels AM, Heesakkers RA, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol.* 2008;63:387-395.

[4] Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol.* 2004;171:2122-2127.

[5] Turkbey B, Brown AM, Sankineni S, Wood BJ, Pinto PA, Choyke PL. Multiparametric prostate magnetic resonance imaging in the evaluation of prostate cancer. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:326-336.

[6] Filson CP, Natarajan S, Margolis DJ, et al. Prostate cancer detection with magnetic resonance-ultrasound fusion biopsy: the role of systematic and targeted biopsies. *Cancer.* 2016;122:884-892.

[7] Schöder H, Herrmann K, Gonen M, et al. 2- ^{18}F fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography for the detection of disease in patients with prostate-specific antigen relapse after radical prostatec-

omy. *Clin Cancer Res.* 2005;11:4761-4769.

[8] Jadvar H. Imaging evaluation of prostate cancer with ^{18}F -fluorodeoxyglucose PET/CT: utility and limitations. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(suppl 1):S5-S10.

[9] Souvatzoglou M, Weirich G, Schwarzenboeck S, et al. The sensitivity of [^{11}C]choline PET/CT to localize prostate cancer depends on the tumor configuration. *Clin Cancer Res.* 2011;17:3751-3759.

[10] Evangelista L, Guttilla A, Zattoni F, Muzzio PC, Zattoni F. Utility of choline positron emission tomography/computed tomography for lymph node involvement identification in intermediate- to high-risk prostate cancer: a systematic literature review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2013;63:1040-1048.

[11] Fanti S, Minozzi S, Castellucci P, et al. PET/CT with ^{11}C -choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:55-69.

[12] Buchegger F, Garibotto V, Zilli T, et al. First imaging results of an intraindividual comparison of ^{11}C -acetate and ^{18}F -fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer at early biochemical first or second relapse after prostatectomy or radiotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41:68-78.

[13] Nanni C, Schiavina R, Boschi S, et al. Comparison of ^{18}F -FACBC and ^{11}C -choline PET/CT in patients with radically treated prostate cancer and biochemical relapse: preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(suppl 1):S11-S17.

[14] Nanni C, Schiavina R, Brunocilla E, et al. ^{18}F -FACBC compared with ^{11}C -choline PET/CT in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy: a prospective study in 28 patients. *Clin Genitourin Cancer.* 2014;12:106-110.

[15] Nanni C, Schiavina R, Brunocilla E, et al. ^{18}F -fluciclovine PET/CT for the detection of prostate cancer relapse: a comparison to ^{11}C -choline PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2015;40:e386-e391.

[16] Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues. *Clin Cancer Res.* 1997;3:81-85.

[17] Mannweiler S, Amersdorfer P, Trajanoski S, Terrett JA, King D, Mehes G. Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate carcinoma with distant metastasis. *Path Oncol Res.* 2009;15:167-172.

[18] Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, Roche P, Murphy GP. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases. *Cancer.* 1998;82:2256-2261.

[19] Troyer JK, Beckett ML, Wright GL. Detection and characterization of the prostate-specific membrane antigen (PSMA) in tissue extracts and body fluids. *Int J Cancer.* 1995;62:552-558.

[20] Budäus L, Leyh-Bannurah SR, Salomon G, et al. Initial experience of ^{68}Ga -PSMA PET/CT imaging in high-risk prostate cancer patients prior to radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2016;69:393-396.

[21] Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, et al. Diagnostic efficacy of ^{68}Ga -PSMA positron emission tomography compared to conventional imaging for lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer. *J Urol.* 2016;195:1436-1443.

[22] Chang SS. Overview of prostate-specific membrane antigen. *Rev Urol.* 2004;6(suppl 10):S13-S18.

[23] Bander NH. Technology insight: monoclonal antibody imaging of

- prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol.* 2006;3:216-225.
- [24] Rajasekaran SA, Anilkumar G, Oshima E, et al. A novel cytoplasmic tail MXXXL motif mediates the internalization of prostate-specific membrane antigen. *Mol Biol Cell.* 2003;14:4835-4845.
- [25] Ghosh A, Heston WDW. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer. *J Cell Biochem.* 2004;91:528-539.
- [26] Commandeur LC, Parsons JR. Degradation of halogenated aromatic compounds. *Biodegradation.* 1990;1:207-220.
- [27] Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, et al. PET imaging with a [⁶⁸Ga] gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40:486-495.
- [28] Eder M, Schafer M, Bauder-Wust U, et al. ⁶⁸Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjug Chem.* 2012;23:688-697.
- [29] Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, et al. ⁶⁸Ga- and ¹⁷⁷Lu-labelled PSMA I&T: optimization of a PSMA-targeted theranostic concept and first proof-of concept human studies. *J Nucl Med.* 2015;56:1169-1176.
- [30] Cho SY, Gage KL, Mease RC, et al. Biodistribution, tumor detection, and radiation dosimetry of ¹⁸F-DCFBC, a low-molecular-weight inhibitor of prostate-specific membrane antigen, in patients with metastatic prostate cancer. *J Nucl Med.* 2012;53:1883-1891.
- [31] Rowe SP, Gage KL, Faraj SF, et al. ¹⁸F-DCFBC PET/CT for PSMA-based detection and characterization of primary prostate cancer. *J Nucl Med.* 2015;56:1003-1010.
- [32] Rowe SP, Macura KJ, Mena E, et al. PSMA-based [¹⁸F]DCFPyL PET/CT is superior to conventional imaging for lesion detection in patients with metastatic prostate cancer. *Mol Imaging Biol.* 2016;18:411-419.
- [33] 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. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44:678-688.
- [34] Eiber MFW, Rowe SP, Calais J, et al. PSMA ligands for imaging and therapy. *J Nucl Med.* In press.
- [35] Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, et al. Comparison of PET imaging with a ⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand and ¹⁸F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41:11-20.
- [36] Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, et al. Prospective comparison of ¹⁸F-fluoromethylcholine versus ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients who have rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy. *J Nucl Med.* 2015;56:1185-1190.
- [37] Schwenck J, Rempp H, Reischl G, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-labelled PSMA-11 and ¹¹C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44:92-101.
- [38] Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the ⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42:197-209.
- [39] Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, et al. Evaluation of hybrid ⁶⁸Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med.* 2015;56:668-674.
- [40] Afshar-Oromieh A, Holland-Letz T, Giesel FL, et al. Diagnostic performance of ⁶⁸Ga-PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: evaluation in 1007 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44:1258-1268.
- [41] Meredith G, Wong D, Yaxley J, et al. The use of ⁶⁸Ga-PSMA PET CT in men with biochemical recurrence after definitive treatment of acinar prostate cancer. *BJU Int.* 2016;118(suppl 3):49-55.
- [42] Perera M, Papa N, Christidis D, et al. Sensitivity, specificity, and predictors of positive ⁶⁸Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;70:926-937.
- [43] Rowe SP, Macura KJ, Ciarallo A, et al. Comparison of prostate-specific membrane antigen-based ¹⁸F-DCFBC PET/CT to conventional imaging modalities for detection of hormone-naive and castration-resistant metastatic prostate cancer. *J Nucl Med.* 2016;57:46-53.
- [44] Dietlein M, Kobe C, Kuhnert G, et al. Comparison of [¹⁸F]DCFPyL and [⁶⁸Ga] Ga-PSMA-HBED-CC for PSMA-PET imaging in patients with relapsed prostate cancer. *Mol Imaging Biol.* 2015;17:575-584.
- [45] Dietlein F, Kobe C, Neubauer S, et al. PSA-stratified performance of ¹⁸F- and ⁶⁸Ga-PSMA PET in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *J Nucl Med.* 2017;58:947-958.
- [46] 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. *Eur Urol.* 2016;70:553-557.
- [47] Hijazi S, Meller B, Leitsmann C, et al. Pelvic lymph node dissection for nodal oligometastatic prostate cancer detected by ⁶⁸Ga-PSMA-positron emission tomography/computerized tomography. *Prostate.* 2015;75:1934-1940.
- [48] Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, et al. Comparison of bone scintigraphy and ⁶⁸Ga-PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:2114-2121.
- [49] van Leeuwen PJ, Emmett L, Ho B, et al. Prospective evaluation of ⁶⁸Galliumprostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computerized tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer. *BJU Int.* 2017;119:209-215.
- [50] Fendler WP, Schmidt DF, Wenter V, et al. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT detects the location and extent of primary prostate cancer. *J Nucl Med.* 2016;57:1720-1725.
- [51] Rahbar K, Weckesser M, Huss S, et al. Correlation of intraprostatic tumor extent with ⁶⁸Ga-PSMA distribution in patients with prostate cancer. *J Nucl Med.* 2016;57:563-567.
- [52] Zamboglou C, Drendel V, Jilg CA, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-HBED-CC PSMA PET/CT and multiparametric MRI for gross tumour volume detection in patients with primary prostate cancer based on slice by slice comparison with histopathology. *Theranostics.* 2017;7:228-237.
- [53] Eiber M, Weirich G, Holzapfel K, et al. Simultaneous ⁶⁸Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI improves the localization of primary prostate cancer. *Eur Urol.* 2016;70:829-836.
- [54] Ceci F, Castellucci P, Nanni C, Fanti S. PET/CT imaging for evaluating response to therapy in castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:2103-2104.
- [55] Schwarzenböck SM, Eiber M, Kundt G, et al. Prospective evaluation of [¹¹C] choline PET/CT in therapy response assessment of standardized

- docetaxel first-line chemotherapy in patients with advanced castration refractory prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:2105-2113.
- [56] Hillier SM, Kern AM, Maresca KP, et al. ^{123}I -MIP-1072, a small-molecule inhibitor of prostate-specific membrane antigen, is effective at monitoring tumor response to taxane therapy. *J Nucl Med*. 2011;52:1087-1093.
- [57] Wright GL Jr, Grob BM, Haley C, et al. Upregulation of prostate-specific membrane antigen after androgen-deprivation therapy. *Urology*. 1996;48:326-334.
- [58] Murphy G, Ragde H, Kenny G, et al. Comparison of prostate specific membrane antigen, and prostate specific antigen levels in prostatic cancer patients. *Anticancer Res*. 1995;15:1473-1479.
- [59] Liu T, Wu LY, Fulton MD, Johnson JM, Berkman CE. Prolonged androgen deprivation leads to downregulation of androgen receptor and prostate-specific membrane antigen in prostate cancer cells. *Int J Oncol*. 2012;41:2087-2092.
- [60] Meller B, Bremmer F, Sahlmann CO, et al. Alterations in androgen deprivation enhanced prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate cancer cells as a target for diagnostics and therapy. *EJNMMI Res*. 2015;5:66.
- [61] Ahmadzadehfahar H, Schlenkhoff CD, Rogenhofer S, Yordanova A, Essler M. ^{68}Ga -PSMA-11 PET represents the tumoricidal effect of ^{223}Ra in a patient with castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Clin Nucl Med*. 2016;41:695-696.
- [62] Ahmadzadehfahar H, Eppard E, Kurpig S, et al. Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with ^{177}Lu -PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Oncotarget*. 2016;7:12477-12488.
- [63] Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, et al. ^{177}Lu -labeled prostate-specific membrane antigen radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: safety and efficacy. *J Nucl Med*. 2016;57:1006-1013.
- [64] Heck MM, Retz M, D'Alessandria C, et al. Systemic radioligand therapy with ^{177}Lu labeled prostate specific membrane antigen ligand for imaging and therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *J Urol*. 2016;196:382-391.
- [65] Parimi V, Goyal R, Poropatich K, Yang XJ. Neuroendocrine differentiation of prostate cancer: a review. *Am J Clin Exp Urol*. 2014;2:273-285.
- [66] Yuan TC, Veeramani S, Lin MF. Neuroendocrine-like prostate cancer cells; neuroendocrine transdifferentiation of prostate adenocarcinoma cells. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14:531-547.
- [67] Afshar-Oromieh A, Babich JW, Kratochwil C, et al. The rise of PSMA ligands for diagnosis and therapy of prostate cancer. *J Nucl Med*. 2016;57(suppl):79S-89S.
- [68] Rowe SP, Drzezga A, Neumaier B, et al. Prostate-specific membrane antigen-targeted radiohalogenated PET and therapeutic agents for prostate cancer. *J Nucl Med*. 2016;57(suppl):90S-96S.
- [69] Albisinni S, Artigas C, Aoun F, et al. Clinical impact of ^{68}Ga -prostate-specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) in patients with prostate cancer with rising prostate-specific antigen after treatment with curative intent: preliminary analysis of a multidisciplinary approach. *BJU Int*. 2017;120:197-203.
- [70] Bluemel C, Linke F, Herrmann K, et al. Impact of ^{68}Ga -PSMA PET/CT on salvage radiotherapy planning in patients with prostate cancer and persisting PSA values or biochemical relapse after prostatectomy. *EJNMMI Res*. 2016;6:78.
- [71] Dewes S, Schiller K, Sauter K, et al. Integration of ^{68}Ga -PSMA-PET imaging in planning of primary definitive radiotherapy in prostate cancer: a retrospective study. *Radiat Oncol*. 2016;11:73.
- [72] Shakespeare TP. Effect of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography on the decision-making of radiation oncologists. *Radiat Oncol*. 2015;10:233.
- [73] Sterzing F, Kratochwil C, Fiedler H, et al. ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT: a new technique with high potential for the radiotherapeutic management of prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:34-41.
- [74] van Leeuwen PJ, Stricker P, Hruby G, et al. ^{68}Ga -PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment. *BJU Int*. 2016;117:732-739.
- [75] Rauscher I, Maurer T, Beer AJ, et al. Value of ^{68}Ga -PSMA HBED-CC PET for the assessment of lymph node metastases in prostate cancer patients with biochemical recurrence: comparison with histopathology after salvage lymphadenectomy. *J Nucl Med*. 2016;57:1713-1719.
- [76] Maurer T, Weirich G, Schottelius M, et al. Prostate-specific membrane antigen-radioguided surgery for metastatic lymph nodes in prostate cancer. *Eur Urol*. 2015;68:530-534.
- [77] Rauscher I, Düwel C, Wirtz M, et al. Value of ^{111}In -prostate-specific membrane antigen (PSMA)-radioguided surgery for salvage lymphadenectomy in recurrent prostate cancer: correlation with histopathology and clinical follow-up. *BJU Int*. 2017;120:40-47.
- [78] Robu S, Schottelius M, Eiber M, et al. Preclinical evaluation and first patient application of $^{99\text{Tc}}\text{m}$ -PSMA-I&S for SPECT imaging and radioguided surgery in prostate cancer. *J Nucl Med*. 2017;58:235-242.
- [79] Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, et al. ^{68}Ga -PSMA PET/CT: joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:1014-1024.
- [80] Afshar-Oromieh A, Sattler LP, Mier W, et al. The clinical impact of additional late PET/CT imaging with ^{68}Ga -PSMA-11 (HBED-CC) in the diagnosis of prostate cancer. *J Nucl Med*. 2017;58:750-755.
- [81] Schmuck S, Nordlohne S, von Klot CA, et al. Comparison of standard and delayed imaging to improve the detection rate of [^{68}Ga]PSMA I&T PET/CT in patients with biochemical recurrence or prostate-specific antigen persistence after primary therapy for prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:960-968.
- [82] Wondergem M, van der Zant F, Knol R, Lazarenko S, Pruim J, de Jong IJ. ^{18}F FDG PET/CT in the detection of prostate cancer at 60 and 120 minutes; detection rate, image quality, activity kinetics and biodistribution. *J Nucl Med*. 2017;58:1797-1804.
- [83] 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 Nucl Med*. 2015;56:1697-1705.
- [84] Pfister D, Porres D, Heidenreich A, et al. Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with ^{68}Ga -PSMAHBED-CC than with ^{18}F -fluoroethylcholine PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:1410-1417.
- [85] Sahlmann CO, Meller B, Bouter C, et al. Biphasic ^{68}Ga -PSMA-

- HBED-CC-PET/CT in patients with recurrent and high-risk prostate carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:898-905.
- [86] Rauscher I, Maurer T, Fendler WP, Sommer WH, Schwaiger M, Eiber M. ^{68}Ga -PSMA ligand PET/CT in patients with prostate cancer: how we review and report. *Cancer Imaging*. 2016;16:14.
- [87] Artigas C, Alexiou J, Garcia C, et al. Paget bone disease demonstrated on ^{68}Ga -PSMA ligand PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:195-196.
- [88] Kanthan GL, Coyle L, Kneebone A, Schembri GP, Hsiao E. Follicular lymphoma showing avid uptake on ^{68}Ga PSMA-HBED-CC PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2016;41:500-501.
- [89] Kobe C, Maintz D, Fischer T, Drzezga A, Chang DH. Prostate-specific membrane antigen PET/CT in splenic sarcoidosis. *Clin Nucl Med*. 2015;40:897-898.
- [90] 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 Nucl Med*. 2016;57:367-371.
- [91] Rischpler C, Maurer T, Schwaiger M, Eiber M. Intense PSMA-expression using ^{68}Ga -PSMA PET/CT in a paravertebral schwannoma mimicking prostate cancer metastasis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:193-194.
- [92] Rowe SP, Gorin MA, Hammers HJ, Pomper MG, Allaf ME, Javadi MS. Detection of ^{18}F -FDG PET/CT occult lesions with ^{18}F -DCFPyL PET/CT in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Nucl Med*. 2016;41:83-85.
- [93] Sasikumar A, Joy A, Nanabala R, Pillai MR, Thomas B, Vikraman KR. ^{68}Ga -PSMA PET/CT imaging in primary hepatocellular carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:795-796.
- [94] Schwenck J, Tabatabai G, Skardelly M, et al. *In vivo* visualization of prostate-specific membrane antigen in glioblastoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:170-171.
- [95] Verburg FA, Krohn T, Heinzel A, Mottaghy FM, Behrendt FF. First evidence of PSMA expression in differentiated thyroid cancer using [^{68}Ga]PSMA-HBED-CC PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:1622-1623.
- [96] Krohn T, Verburg FA, Pufe T, et al. [^{68}Ga]PSMA-HBED uptake mimicking lymph node metastasis in coeliac ganglia: an important pitfall in clinical practice. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:210-214.

(收稿日期:2018-12-11)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于论著文稿中中、英文摘要的书写要求

根据 GB6447-86 的定义,文摘是以提供文献内容梗概为目的,不加评价和解释,简明确切地记述文献重要内容的短文。摘要应具有自明性和独立性,并拥有与一次文献同等量的主要信息。即不阅读全文就能获得必要的信息。它的详简程度取决于文献的内容,通常中文文摘以不超过 400 字为宜。应以第三人称的语气书写。不要使用“本人”、“作者”、“我们”等作为陈述的主语。

摘要的内容应包括四个要素,即目的、方法、结果、结论。(1)目的:指研究的前提和缘起,即为为什么要作此项研究,可以有简单的背景材料。(2)方法:指研究所用的原理、对象、观察和实验的具体方法等。(3)结果:指研究的结果、效果、数据等,着重反映创新性的、切实可行的成果,包括本组研究中的重要数据。(4)结论:指对结果进行综合分析,逻辑推理得出的判断。有的可指出实用价值和推广价值;如有特殊例外的发现或难以解决的问题,可以提出留待今后深入探讨。英文摘要的内容与中文摘要的内容要求大体一致。

英文摘要要求做到语法正确,用词准确,与中文摘要对应,方法、结果可略详于中文摘要。必要时,作者在投稿前请英文书写水平高的人员帮助修改。英文文题后列出全部作者及其单位、科室(包括城市、邮编)的英文规范表达。要求使用 A4 纸打印,行间距为 2 行,纸边距两边各留 2~3 cm。

敬请广大读者、作者周知,并遵照此要求投稿。

本刊编辑部