· 综述 ·

^{68}Ga-PSMA PET/CT 在前列腺癌诊断中的研究进展

冯亚琪　崔邦平　王朋　代文莉　邓鹏裔　田金玲
三峡大学第一临床医学院、宜昌市中心人民医院核医学科、宜昌市核医学分子影像重点实验室　443003
通信作者：崔邦平，Email：yccbp@126.com

【摘要】 前列腺癌的发病率近年呈现明显的上升趋势。^{18}F-脱氧葡萄糖(FDG)是一种广谱的肿瘤显像剂，但在前列腺癌的应用上存在“盲区”，开发性能更加优良的前列腺显像剂有助于弥补上述不足。目前已有多种正电子显像剂可用于前列腺癌显像，但总体优势并不明显。最近新的^{68}Ga-前列腺特异膜抗原(PSMA)显像剂在前列腺癌的临床应用中显示出更好的价值，现就其研究进展予以综述。

【关键词】 前列腺肿瘤；前列腺特异膜抗原；同位素标记；镓放射性同位素；正电子发射断层显像术；体层摄影术，X 线计算机；发展趋势

基金项目：宜昌市科学研究与开发项目(A13301-12)；分子影像湖北省重点实验室开放基金项目(02.03.2015-150，02.03.2017-198)

DOI：10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.04.012

Research progress of ^{68}Ga-PSMA PET/CT in the diagnosis of prostate cancer

Feng Yaqi, Cui Bangping, Wang Peng, Dai Wenli, Deng Pengyi, Tian Jinling
Department of Nuclear Medicine, the First College of Clinical Medical Sciences, China Three Gorges University; Yichang Central People's Hospital; Yichang Key Laboratory of Nuclear Medicine and Molecular Image, Yichang 443003, China
Corresponding author: Cui Bangping, Email: yccbp@126.com

【Abstract】 The incidence of prostate cancer has shown an obvious upward trend in recent years. ^{18}F-fluorodeoxyglucose (FDG) is a broad-spectrum imaging agent for cancer, but there is a "blind zone" in the application of prostate cancer. Therefore, exploring prostate imaging agents with better performance can help to make up the deficiency. At present, there are a number of positron imaging agents for prostate cancer, but the overall advantage is not obvious. Recently, a new imaging agent, ^{68}Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA), has been demonstrated its better value in clinical application of prostate cancer. This review summarizes the research progress of ^{68}Ga-PSMA.

【Key words】 Prostatic neoplasms; Prostate-specific membrane antigen; Isotope labeling; Gallium radioisotopes; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Trends

Fund program: Scientific Research and Development Project of Yichang City (A13301-12); Open Fund Project of Hubei Provincial Key Laboratory of Molecular Image (02.03.2015-150, 02.03.2017-198)

DOI：10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.04.012

前列腺癌是世界范围内男性最常见的恶性肿瘤，早期诊断和治疗可有效降低前列腺癌患者的病死率，并改善预后。但之前没有优势明显的前列腺癌 PET 显像剂[1-2]。2012 年，^{68}Ga-前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen，PSMA)PET/CT 成功用于前列腺癌患者显像[3]。之后的研究发现^{68}Ga-PSMA-11 具有优良的生物分布及代谢动力学特征[4]，在前列腺癌的临床应用中具有重要价值，且较其他显像剂更具优势[5]。2017 年，欧洲核医学协会(European Association of Nuclear Medicine，EANM)和美国核医学与分子影像学会(Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging，SNMMI)共同发布了前列腺癌^{68}Ga-PSMA PET/CT 检查指南[6]，对患者选择、图像采集、图像解释、报告书写及显像剂管理等方面做出了具体说明。本文就^{68}Ga-PSMA PET/CT 在前列腺癌中的研究进展做一综述。

一、前列腺癌的传统诊断方法

目前临床上前列腺癌的诊断主要依靠直肠指诊、血清前列腺特异抗原(prostate specific antigen，PSA)检查、经直肠超声检查、CT、MRI 等，这些检查方法均有一定价值，但也有不足之处。直肠指诊对位于前列腺外周带的肿瘤有一定的诊断价值。血清 PSA 是目前最常用的前列腺癌筛查指标[7]，但前列腺炎、前列腺增生或近期行直肠指诊检查的患者也可出现 PSA 的显著升高。经直肠超声检查是目前前列腺癌诊断常用的检查手段，但特异性较低，急慢性前列腺炎也可出现类似于前列腺癌的低回声表现，另外前列腺癌也可表现为高和(或)等回声区。CT 对早期前列腺癌的灵敏度较低，对晚期前列腺癌的灵敏度与 MRI 相近[8]，CT 一般不能区分前

列腺的周围带、中央带和移行带;而 MRI 对较小的早期前列腺癌和中央区病灶性质的诊断能力也有一定的局限性。

二、^{68}Ga-PSMA PET/CT 的显像原理及特点

PSMA 是前列腺癌特异性靶分子,为Ⅱ型跨膜细胞糖蛋白。PSMA 由 750 个氨基酸残基构成,包括 3 个部分:胞外段、跨膜段、胞内段。胞外段具有叶酸水解酶及谷氨酸酶活性,结合底物为叶酸、氨甲喋呤及 *N*-乙酰基-谷氨酸-天冬氨酸(*N*-acetyl-*L*-aspartyl-*L*-glutamate, α-NAAG),胞外段的蛋白水解酶具有双核锌指结构和能与底物结合的精氨酸曲面。双核锌指结构中的 2 个锌离子可以催化水分子来促进亲核反应,促进 PSMA 与底物的结合;精氨酸曲面决定配体的特异性[9]。PSMA 的表达随着前列腺癌的进展、转移和复发而增加,在正常前列腺组织及其他组织中仅有少量表达。与正常前列腺组织相比,前列腺癌 PSMA 表达约上升 100~1 000 倍[10]。研究表明,PSMA 在去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC)和转移性前列腺癌中水平上调,因此 PSMA 可作为 CRPC 和前列腺复发的早期检测指标[11]。目前临床常见的 PSMA 分子探针有单克隆抗体、多肽和小分子等[12]。7E11、J591 单克隆抗体分别可以与 PSMA 的膜内段和膜外段特异性结合。7E11 主要被凋亡或坏死的细胞摄取[13],在早期代谢低的前列腺癌中易出现假阴性。有研究证实 J591 用于 PET 显像时对骨转移有较高的检出率,但其相对分子质量大,血液清除速率较慢[14]。PSMA-617、PSMA-I&T、PSMA-11 是 PSMA 小分子抑制剂,^{68}Ga 标记的 PSMA-617 蛋白结合率较高,可随血液有效分布至 PSMA 高表达的肿瘤部位[15]。PSMA-I&T 可被^{68}Ga 快速标记,对骨骼、淋巴结转移灶有较高的图像对比度[16],有利于转移灶的早期检出。PSMA-11 以 *N*,*N*′-双[2-羟基-5-(羧乙基)苄基]乙二胺-*N*,*N*′-二乙酸{*N*,*N*′-bis[2-hydroxy-5-(carboxyethyl)benzyl]ethylenediamine-*N*,*N*′-diacetic acid, HBED-CC}为偶联剂,具有良好的亲水性及热稳定性。^{68}Ga-PSMA-11 是 PSMA 放射性配体中具有较好前景的一种,其在体内的生物分布与 PSMA 的表达一致,生理性摄取主要位于肝脏、脾脏、心脏、小肠和肺等,主要经由肾脏排泄,血液清除快,早期显像可获得对比度良好的图像。有研究分析了 37 例行^{68}Ga-PSMA PET/CT 显像的前列腺癌患者,结果示 84%(31/37)的患者前列腺病灶被成功检出,60%(22/37)的前列腺癌患者 PSA 水平<2.2 μg/L[3]。此后有大量前列腺癌^{68}Ga-PSMA PET/CT 显像的研究。

三、^{68}Ga-PSMA PET/CT 在原发性前列腺癌诊断中的应用价值

许多文献报道^{68}Ga-PSMA PET/CT 主要用于前列腺癌生化复发的诊断,但其在原发性前列腺癌的诊断中也有较好的应用价值。Fendler 等[17]研究了经病理证实的 21 例前列腺癌患者(共 126 个病灶),病理阳性病灶较阴性病灶有更高的最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{max};11.8±7.6 与 4.9±2.9,P<0.001)。以 SUV_{max} 6.5 为阈值时,^{68}Ga-PSMA PET/CT 的诊断灵敏度、特异性性、阳性预测值、阴性预测值及准确性分别为 67%(67/100)、92%(24/26)、97%(67/69)、42%(24/57)和 72%(91/126)。Rahbar 等[18]分析了 6 例经活组织检查(简称活检)证实的高危前列腺癌患者,先行^{68}Ga-PSMA PET/CT 检查,再行根治性前列腺切除术。共采集到 112 个有效节段,以病理结果为标准,^{68}Ga-PSMA PET/CT 的诊断灵敏度、特异性性、阳性预测值和阴性预测值分别为 92%、92%、96%和 85%;真阳性节段较真阴性节段有更高的平均 SUV_{max}(11.0±7.8 与 2.7±0.9);当标准摄取值(standardized uptake value, SUV)阈值为 4.0 时,灵敏度和特异性分别为 88.0%和 86.5%,准确性为 87.5%。该研究表明,^{68}Ga-PSMA PET/CT 可用于评估前列腺癌病灶的位置和范围,有助于在前列腺活检前确定目标病变,并可为选择局灶性或根治性治疗提供决策依据。Zamboglou 等[19]比较了^{68}Ga-PSMA PET/CT 与多参数 MRI 对前列腺癌肿瘤靶区体积(gross tumor volume, GTV)的评价价值,将病理组织片段(6 例患者共 112 个有效片段)与对应位置的断层图像进行对比,结果显示 GTV-PET 的灵敏度与特异性分别为 75%和 87%,GTV-MRI 的灵敏度与特异性分别为 70%和 82%,PSMA-PET 在评估前列腺癌灶的位置及范围上比 MRI 更具优势。Eiber 等[20]的研究提示^{68}Ga-PSMA PET/MR 比多参数 MR 更具优势。总之,^{68}Ga-PSMA PET/CT 在原发性前列腺癌的诊断及病灶范围的显示等方面有较好的应用价值。

四、^{68}Ga-PSMA PET/CT 在前列腺癌分期中的应用价值

由于目前淋巴结分期成像方法的准确性不高,临床医师主要依靠 PSA 水平、Gleason 评分和 T 分期来综合评判。淋巴结分期在非转移性前列腺癌的初期管理中起着非常重要的作用,更准确的分期可以改变患者的管理方式。在 Gupta 等[21]对^{68}Ga-PSMA PET/CT 与 MRI 的比较性研究中,以病理结果为判断标准,^{68}Ga-PSMA PET/CT 与 MRI 对病灶检出率的灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值和准确性分别为 100.0%、80.0%、87.5%、100.0%、91.7%和 57.1%、80.0%、80.0%、57.4%、66.7%;两者对转移性淋巴结探测的上述诊断效能分别为 66.67%、98.61%、85.71%、95.95%、95.06%和 25.93%、98.61%、70%、91.42%、90.53%,结果表明^{68}Ga-PSMA PET/CT 对病灶和淋巴结的探查均优于 MRI。Sterzing 等[22]研究了 57 例放疗前分别行^{68}Ga-PSMA PET/CT 和 CT 的前列腺癌患者,CT 仅检出 12 例患者的病灶,^{68}Ga-PSMA PET/CT 检出 34 例患者共 85 处病灶并改变了 29 例(50.8%)患者的 TNM 分期。在另一项回顾性研究中,^{68}Ga-PSMA PET/CT 对前列腺癌淋巴结转移的探测率的总体灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为 4/12、18/18、4/4 和 69%(18/26)[23]。该作者考虑灵敏度低的原因可能是前列腺癌早期有相当一部分^{68}Ga-PSMA 被前列腺组织摄取,从而限制了其在转移淋巴结中的摄取。

五、^{68}Ga-PSMA PET/CT 在前列腺癌复发中的应用价值

目前治疗局限性前列腺癌最有效的方法之一是前列腺癌根治性切除术,但术后 10 年内生化复发率高达 17%~53%[24]。早期诊断复发对挽救性治疗的成功具有重要意义。欧洲泌尿协会推荐经直肠超声、CT、MRI、核素骨显像来检测复发部位[25]。形态学成像(包括经直肠超声检查和 CT)在检测局部前列腺癌复发的灵敏度相对较低(25%~54%),CT 和 MRI 对淋巴结转移的灵敏度为 30%~80%[26-27]。Afshar-Oromieh 等[28]的回顾性研究结果显示病灶的检出率与 PSA 水平和雄激素阻断治疗(androgen deprivation therapy, ADT)相关。Einspieler 等[29]的研究结果提示检出率随 PSA 水平

升高而升高。有研究发现,ADT 可以增加 PSMA 在前列腺癌细胞中的表达,因此,接受 ADT 治疗的患者^{68}Ga-PSMA PET/CT 阳性率要高于未接受 ADT 治疗的患者[30]。^{68}Ga-PSMA PET/CT 和 PSA 水平有很强的相关性,这是因为 PSA 水平的增加通常意味着前列腺癌的进展。在 Eiber 等[27]的回顾性研究中,248 例行根治性前列腺切除术的前列腺癌患者在行^{68}Ga-PSMA PET/CT 后,89%的患者有阳性病灶且被病理证实。PSA 水平在 0.2~0.5、0.6~1.0、1.1~2.0 和>2.0 μg/L 时,检出率分别为 11/19、72.7%(24/33)、93.1%(67/72)和 96.8%(120/124)。Kabasakal 等[31]的研究发现,当 PSA 水平在<0.2、0.2~2.0、2.1~5.0 μg/L 时,^{68}Ga-PSMA PET/CT 的阳性率分别为 4/12、50%(11/22)和 14/16。上述研究显示,^{68}Ga-PSMA PET/CT 可以用于 PSA 水平很低(<0.2 μg/L)但逐渐增加的患者。Afshar-Oromieh 等[32]的研究显示,与 PET/CT 相比,^{68}Ga-PSMA PET/MR 对复发性前列腺癌的诊断具有更高的灵敏度和准确性。

上述研究结果表明,^{68}Ga-PSMA PET/CT 在前列腺癌的生化复发诊断中具有重要价值,检出率与 PSA 水平、ADT 有一定的相关性,同时有研究显示^{68}Ga-PSMA PET/MR 的诊断价值优于 PET/CT。

六、^{68}Ga-PSMA 与其他正电子显像剂比较

正电子核素标记的胆碱在前列腺癌的应用上较^{18}F-脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose, FDG)和^{11}C-乙酸盐有一定优势,是较为常用的显像剂。胆碱常用^{11}C 或^{18}F 进行标记,荟萃分析表明^{18}F-胆碱对前列腺癌的诊断准确性略优于^{11}C-胆碱[33],因此本文仅将^{68}Ga-PSMA 与^{18}F-胆碱进行简要比较。Morigi 等[34]发现,在前列腺癌根治术、放射治疗、前列腺癌根治术及放疗后 PSA 水平增高的患者中,^{68}Ga-PSMA 对前列腺癌病灶的探测率比^{18}F-胆碱更高,且所有 PSA 水平均有优越性。当 PSA<0.5、0.5~2.0、>2.0 μg/L 时,检出率分别为 50%和 12.5%、69%和 31%、88%和 63%。该研究表明,^{68}Ga-PSMA PET/CT 影响患者的管理,特别是在 PSA 水平很低的时候。Afshar-Oromieh 等[35]收集了 37 例经传统治疗后怀疑病情有进展的患者行^{68}Ga-PSMA 与^{18}F-胆碱显像,结果表明^{68}Ga-PSMA 比^{18}F-胆碱有更高的检出率(86.5%与 70.3%),特别是在 PSA 水平较低时(PSA≤2.82 μg/L)^{68}Ga-PSMA 更具优势。上述研究表明,^{68}Ga-PSMA 诊断复发性前列腺癌有更高的灵敏度与特异性,特别是在 PSA 水平很低的时候。

综上,虽然^{68}Ga-PSMA 最早用于检测前列腺癌生化复发,但其在原发性前列腺癌、高风险患者术前或放射治疗前分期中也有较好的价值。与其他正电子显像剂相比,^{68}Ga-PSMA PET/CT 在前列腺癌复发早期探测中具有明显优势,特别是在 PSA 水平很低时。另外,由于 MR 相较于 CT 具有某些独特的优势,也有一些研究表明^{68}Ga-PSMA PET/MR 比 PET/CT 价值更高。目前对^{68}Ga-PSMA PET/CT 的评估多为小样本、单一机构的研究,因此,还有待大样本、多中心的研究对其应用价值进行更全面的评价。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Brogsitter C, Zöphel K, Kotzerke J. ^{18}F-Choline, ^{11}C-choline and ^{11}C-acetate PET/CT: comparative analysis for imaging prostate cancer patients[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013, 40 Suppl 1: S18-27. DOI:10.1007/s00259-013-2358-2.

[2] Li R, Ravizzini GC, Gorin MA, et al. The use of PET/CT in prostate cancer[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2018, 21(1): 4-21. DOI:10.1038/s41391-017-0007-8.

[3] Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, et al. PET imaging with a [^{68}Ga] gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013, 40(4): 486-495. DOI:10.1007/s00259-012-2298-2.

[4] 崔璨,邵国强,徐志红,等. ^{68}Ga-PSMA-11 标记合成及生物分布和代谢动力学研究[J].中华核医学与分子影像杂志, 2016, 36(2): 106-111. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.02.003.
Cui C, Shao GQ, Xu ZH, et al. Synthesis of ^{68}Ga-PSMA-11 and evaluation of its biodistribution and kinetics in mice[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 36(2): 106-111. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.02.003.

[5] 李方. ^{68}Ga 标记显像剂的发展:核医学的进步与契机[J].中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(3): 129-131. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.03.001.
Li F. ^{68}Ga-radiopharmacueticals development: advances and opportunities of nuclear medicine[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(3): 129-131. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.03.001.

[6] 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[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(6): 1014-1024. DOI:10.1007/s00259-017-3670-z.

[7] 牟睿宇.前列腺癌实验室诊断方法研究进展[J].中华男科学杂志, 2017, 23(4): 372-375. DOI:10.13263/j.cnki.nja.2017.04.015.
Mou RY. Laboratory techniques for the diagnosis of prostate cancer: an update[J]. Natl J Androl, 2017, 23(4): 372-375. DOI:10.13263/j.cnki.nja.2017.04.015.

[8] 尚柳彤,王婷婷. CT 与 MRI 诊断前列腺癌的临床价值分析[J].中国 CT 和 MRI 杂志, 2016, 14(1): 99-101. DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2016.01.030.
Shang LT, Wang TT. Analysis clinical value of CT and MRI in diagnosis of prostate cancer[J]. Chin J CT MRI, 2016, 14(1): 99-101. DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2016.01.030.

[9] 付晶晶,贾瑞鹏,王峰. PSMA 靶向核医学显像诊断和治疗去势抵抗性前列腺癌的现状及进展[J].临床泌尿外科杂志, 2017, 32(11): 846-851. DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2017.11.006.
Fu JJ, Jia RP, Wang F. State-of-the-art PSMA based theranostics on castration-resistant prostate cancer[J]. J Clin Urol, 2017, 32(11): 846-851. DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2017.11.006.

[10] Sokoloff RL, Norton KC, Gasior CL, et al. A dual-monoclonal sandwich assay for prostate-specific membrane antigen: levels in tissues, seminal fluid and urine[J]. Prostate, 2000, 43(2): 150-157.

[11] 臧士明,王峰,黄悦,等. ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 对去势抵抗性前列腺癌的诊断价值[J].中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(3): 142-146. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.03.004.
Zang SM, Wang F, Huang Y, et al. Clinical value of ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT in the diagnosis of castration-resistant prostate cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(3): 142-146. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.03.004.

[12] 朱华,程震,杨志.核医学分子探针在前列腺癌诊断中的临床研

究进展[J].中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(2): 103-107. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.02.012.
Zhu H, Cheng Z, Yang Z. Progress in nuclear molecular probes for noninvasive prostate cancer clinical imaging [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(2): 103-107. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.02.012

[13] Ruggiero A, Holland JP, Hudolin T, et al. Targeting the internal epitope of prostate-specific membrane antigen with ^{89}Zr-7E11 immuno-PET[J]. J Nucl Med, 2011, 52(10): 1608-1615. DOI:10.2967/jnumed.111.092098.

[14] Pandit-Taskar N, O'Donoghue JA, Durack JC, et al. A phase Ⅰ/Ⅱ study for analytic validation of ^{89}Zr-J591 immunoPET as a molecular imaging agent for metastatic prostate cancer[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(23): 5277-5285. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0552.

[15] 韩雪迪,朱华,刘菲,等. ^{68}Ga-PSMA-617 的制备及 microPET 显像研究[J].中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(9): 568-571. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.09.010.
Han XD, Zhu H, Liu F, et al. Preparation of ^{68}Ga-PSMA-617 and its microPET imaging in BGC-823 cell bearing mice[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(9): 568-571. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.09.010.

[16] Herrmann K, Bluemel C, Weineisen M, et al. Biodistribution and radiation dosimetry for a probe targeting prostate-specific membrane antigen for imaging and therapy[J]. J Nucl Med, 2015, 56(6): 855-861. DOI:10.2967/jnumed.115.156133.

[17] Fendler WP, Schmidt DF, Wenter V, et al. ^{68}Ga-PSMA PET/CT detects the location and extent of primary prostate cancer[J]. J Nucl Med, 2016, 57(11): 1720-1725. DOI: 10.2967/jnumed.116.172627.

[18] Rahbar K, Weckesser M, Huss S, et al. Correlation of intraprostatic tumor extent with ^{68}Ga-PSMA distribution in patients with prostate cancer[J]. J Nucl Med, 2016, 57(4): 563-567. DOI:10.2967/jnumed.115.169243.

[19] Zamboglou C, Drendel V, Jilg CA, et al. Comparison of ^{68}Ga-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[J]. Theranostics, 2017, 7(1): 228-237. DOI:10.7150/thno.16638.

[20] Eiber M, Weirich G, Holzapfel K, et al. Simultaneous ^{68}Ga-PSMA HBED-CC PET/MRI improves the localization of primary prostate cancer[J]. Eur Urol, 2016, 70(5): 829-836. DOI:10.1016/j.eururo.2015.12.053.

[21] Gupta M, Choudhury PS, Hazarika D, et al. A comparative study of ^{68}Gallium-prostate specific membrane antigen positron emission tomography-computed tomography and magnetic resonance imaging for lymph node staging in high risk prostate cancer patients: an initial experience[J]. World J Nucl Med, 2017, 16(3): 186-191. DOI:10.4103/1450-1147.207272.

[22] 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[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016, 43(1): 34-41. DOI:10.1007/s00259-015-3188-1.

[23] 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[J]. Eur Urol, 2016, 69(3): 393-396. DOI:10.1016/j.eururo.2015.06.010.

[24] Shiota M, Yokomizo A, Takeuchi A, et al. The feature of metabolic syndrome is a risk factor for biochemical recurrence after radical prostatectomy[J]. J Surg Oncol, 2014, 110(4): 476-481. DOI: 10.1002/jso.23677.

[25] Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013[J]. Eur Urol, 2014, 65(1): 124-137. DOI:10.1016/j.eururo.2013.09.046.

[26] Beer AJ, Eiber M, Souvatzoglou M, et al. Radionuclide and hybrid imaging of recurrent prostate cancer[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(2): 181-191. DOI:10.1016/S1470-2045(10)70103-0.

[27] Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, et al. Evaluation of hybrid ^{68}Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy[J]. J Nucl Med, 2015, 56(5): 668-674. DOI:10.2967/jnumed.115.154153.

[28] Afshar-Oromieh A, Holland-Letz T, Giesel FL, et al. Diagnostic performance of ^{68}Ga-PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: evaluation in 1007 patients[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(8): 1258-1268. DOI: 10.1007/s00259-017-3711-7.

[29] Einspieler I, Rauscher I, Düwel C, et al. Detection efficacy of hybrid ^{68}Ga-PSMA ligand PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after primary radiation therapy defined by Phoenix criteria[J]. J Nucl Med, 2017, 58(7): 1081-1087. DOI: 10.2967/jnumed.116.184457.

[30] Liu T, Wu LY, Fulton MD, et al. Prolonged androgen deprivation leads to downregulation of androgen receptor and prostate-specific membrane antigen in prostate cancer cells[J]. Int J Oncol, 2012, 41(6): 2087-2092. DOI:10.3892/ijo.2012.1649.

[31] Kabasakal L, Demirci E, Nematyazar J, et al. The role of PSMA PET/CT imaging in restaging of prostate cancer patients with low prostate-specific antigen levels[J]. Nucl Med Commun, 2017, 38(2): 149-155. DOI:10.1097/MNM.0000000000000617.

[32] Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Schlemmer HP, et al. Comparison of PET/CT and PET/MRI hybrid systems using a ^{68}Ga-labelled PSMA ligand for the diagnosis of recurrent prostate cancer: initial experience[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 41(5): 887-897. DOI:10.1007/s00259-013-2660-z.

[33] Liu J, Chen Z, Wang T, et al. Influence of four radiotracers in PET/CT on diagnostic accuracy for prostate cancer: a bivariate random-effects meta-analysis[J]. Cell Physiol Biochem, 2016, 39(2): 467-480. DOI:10.1159/000445639.

[34] Morigi JJ, Stricker PD, van Leeuwen PJ, 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. DOI:10.2967/jnumed.115.160382.

[35] Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, 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. DOI: 10.1007/s00259-013-2525-5.

(收稿日期:2018-09-11)