· 前列腺癌与 PSMA ·

^{68}Ga-PSMA-617 PET/CT 对高危前列腺癌的预测价值

刘辰[1]　刘特立[1]　杨志[1]　张宁[2]　杜鹏[2]　杨勇[2]
刘毅强[3]　王静[4]　严昆[5]　杨兴[6]　朱华[1]　李囡[1]
[1]北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所核医学科、恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室　100142；[2]北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所泌尿外科、恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室　100142；[3]北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所病理科、恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室　100142；[4]北京大学医学部医用理学系　100191；[5]北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所超声科、恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室　100142；[6]北京大学第一医院核医学科　100034
通信作者：李囡，Email：rainbow6283@sina.com

【摘要】 目的　探讨^{68}Ga-前列腺特异膜抗原（PSMA）-617 PET/CT 对高危前列腺癌的预测价值。**方法**　回顾性分析 2016 年 5 月至 2017 年 1 月间 30 例（中位年龄 67 岁）经穿刺活组织检查证实的前列腺癌患者的^{68}Ga-PSMA-617 PET/CT 及临床资料，依据美国国立综合癌症网络（NCCN）指南的前列腺癌危险度分级标准［Gleason 评分、前列腺特异抗原（PSA）水平］将患者分为低～中危组和高危组。半定量分析患者 PET 图像获得前列腺癌最大标准摄取值（SUV_{max}），基于 SUV_{max} 建立高危前列腺癌的 logistic 回归预测模型，采用受试者工作特征（ROC）曲线分析评价其诊断效能。**结果**　30 例患者中位 Gleason 评分为 7.5（7，9）分；中位 PSA 水平为 34.0（19.4，119.1）μg/L，其中 PSA≤20 μg/L 者 9 例，PSA>20 μg/L 者 21 例。根据 NCCN 指南，24 例为高危前列腺癌，6 例为低～中危前列腺癌。高危组的 SUV_{max} 明显高于低～中危组［14.2（11.4，23.1）与 7.9（3.8，13.1）；$u=118$，$P<0.05$］。以 SUV_{max} 建立的二分类 logistic 回归模型预测高危前列腺癌的 ROC 曲线下面积为 0.819。以预测概率 0.73 为截断值，预测模型的诊断灵敏度及特异性分别为 87.5%（21/24）和 4/6。**结论**　^{68}Ga-PSMA-617 PET/CT 显像的 SUV_{max} 可作为独立预测高危前列腺癌的影像学参考指标。

【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

基金项目：北京大学医学科技创新平台发展基金-医学交叉种子基金（BMU2018MX007）

DOI：10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.02.004

Predictive value of ^{68}Ga-PSMA PET/CT for high-risk prostate cancer

Liu Chen[1], Liu Teli[1], Yang Zhi[1], Zhang Ning[2], Du Peng[2], Yang Yong[2], Liu Yiqiang[3], Wang Jing[4], Yan Kun[5], Yang Xing[6], Zhu Hua[1], Li Nan[1]
[1]Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Department of Nuclear Medicine, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China; [2]Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Department of Urology, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China; [3]Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Department of Pathology, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China; [4]Department of Medical Science, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China; [5]Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education/Beijing), Department of Ultrasonography, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China; [6]Department of Nuclear Medicine, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China
Corresponding author: Li Nan, Email: rainbow6283@sina.com

【Abstract】 Objective　To investigate the value of ^{68}Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA)-617 PET/CT in predicting high-risk prostate cancer. **Methods**　From May 2016 to January 2017, 30 patients (median age 67 years) with biopsy-proven prostate cancer were included. The ^{68}Ga-PSMA-617 PET/CT images and clinical data of all patients were analyzed retrospectively. According to prostate cancer risk stratifi-

cation criteria of National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines (including Gleason scores, prostate specific antigen (PSA)), all patients were classified into low-moderate-risk group and high-risk group. PET images were analyzed semi-quantitatively and maximum standardized uptake value (SUV_{max}) of primary prostate cancer was measured. SUV_{max} of ^{68}Ga-PSMA-617 PET/CT was used to establish logistic regression model for predicting high-risk prostate cancer, and the diagnostic efficiency of the model was evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. **Results** The median Gleason score of 30 patients was 7.5 (7, 9), and the median PSA was 34.0 (19.4, 119.1) μg/L, including 9 patients with PSA≤20 μg/L and 21 patients with PSA>20 μg/L. According to the NCCN Guidelines, there were 24 patients with high-risk prostate cancer and 6 patients with low-moderate-risk prostate cancer. SUV_{max} was higher in high-risk group than that in low-moderate-risk group (14.2(11.4, 23.1) *vs* 7.9(3.8, 13.1); $u=118$, $P<0.05$). Logistic regression model established with SUV_{max} could effectively predict high-risk prostate cancer with the area under ROC curve of 0.819. When the cut-off value was set as 0.73, the sensitivity and specificity of the model were 87.5% (21/24) and 4/6 respectively. **Conclusion** SUV_{max} of ^{68}Ga-PSMA-617 PET/CT can be used as an imaging biomarker for predicting high-risk prostate cancer.

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

Fund program: The Interdisciplinary Medicine Seed Fund of Peking University (BMU2018MX007)

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.02.004

前列腺癌是男性重大恶性肿瘤之一,其发病率在欧美常年居于首位[1],在我国的发病率逐年上升[2]。不同恶性程度的前列腺癌的生物学行为差异较大,直接影响疾病的治疗决策及预后。对于低~中危前列腺癌患者,主动监测、根治性手术及根治性放疗等可使其获得较好的预后和较长的无生化复发生存时间。但高危前列腺癌则预示着更高的转移、复发和死亡风险[3]。尽管前列腺癌的危险度分层标准逐步趋于统一,但对于高危前列腺癌的定义至今未达成共识。D'Amico 等[4]率先提出前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)>20 μg/L、Gleason 评分≥8 或临床分期≥cT2c 为高危患者,并被美国泌尿外科协会(American Urological Association, AUA)采纳。但美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南则将高危前列腺癌的临床分期限定在 cT3a 及以上[5]。因此,目前尚需客观且准确的无创影像学指标作为诊断高危前列腺癌的参考标准。

近年来,以前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)为分子靶点的^{68}Ga-PSMA PET/CT 显像技术取得了飞速发展。研究证实,前列腺原位癌对^{68}Ga-PSMA 的摄取与 Gleason 评分及治疗前 PSA 水平显著相关[6],而后两者是评估前列腺癌危险度分层的重要指标。因此,^{68}Ga-PSMA PET/CT 在评估前列腺患者危险度分层方面具有潜在价值。本研究旨在此前研究的基础上,探讨^{68}Ga-PSMA-617 PET/CT 对高危前列腺癌的预测价值。

资料与方法

1.研究对象。连续纳入 2016 年 5 月至 2017 年 1 月 30 例于本院行^{68}Ga-PSMA-617 PET/CT 分期的初诊前列腺癌患者,中位年龄 67(51~83)岁。纳入标准:穿刺活组织检查(简称活检)确诊为前列腺癌;签署知情同意书;愿意接受随访。排除标准:已接受局部或系统治疗;临床及影像资料不完整。本研究通过本院伦理委员会审核(伦理批号:2016YJZ15),患者均签署知情同意书。

根据 NCCN 指南[5],将患者分为低~中危组(PSA≤20 μg/L, Gleason 评分 6~7 和 cT1~cT2c;患者需符合全部条件)和高危组(PSA>20 μg/L, Gleason 评分 8~10 或 cT3 以上;患者至少需符合其中 1 条)。治疗前 PSA 为^{68}Ga-PSMA PET/CT 检查前 4 周内的结果。

2. ^{68}Ga-PSMA-617 PET/CT 显像。每例患者经静脉注射^{68}Ga-PSMA-617(德国 ABX 公司)110~312 MBq,注射后(60±10) min 采用 Gemini TF PET/CT (荷兰 Philips 公司)行 PET 及 CT 扫描,扫描范围为头顶至大腿中段。CT 采集参数:电压 120 keV,电流 100 mA,螺距 0.8 mm,球管单圈旋转时间 0.5 s,扫描层厚 3 mm;CT 重建采用标准重建法,矩阵 512×512,重建层厚 3~5 mm。PET 采集参数:采用三维模式采集,共扫描 9~10 个床位,采集时间 90 s/床位;PET 图像重建采用有序子集最大期望值迭代法。利用 CT 数据对 PET 图像行衰减校正。最终获得全身 CT 和 PET 图像。

3. ^{68}Ga-PSMA-617 PET/CT 图像分析。采用 EBW 工作站(荷兰 Philips 公司)进行图像融合及分析。由 2 位有经验的核医学科医师共同分析原始及融合图像,意见不一时讨论达统一。以完整的穿刺活检及术后病理结果作为^{68}Ga-PSMA-617 PET/CT 半定量分析的参考依据,确定前列腺癌病灶在 PET/

CT 影像上的对应位置,采用阈值法三维勾画感兴趣区(volume of interests, VOIs),手动调整 VOIs 与阳性病灶边缘相吻合;对于无法清晰识别的前列腺癌病灶,参考术后病理的病灶位置及大小在 PET/CT 图像上勾画 VOIs。测量并计算 VOIs 内最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{max})。另外,测量非肿瘤区域前列腺组织 SUV_{max} 和臀大肌 SUV_{max},分别作为正常前列腺腺体和本底摄取的参考值。

4.统计学处理。采用 IBM SPSS 22.0 软件分析数据。不符合正态分布的计量数据以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。SUV_{max} 与 Gleason 评分和治疗前 PSA 水平的相关性分析采用 Spearman 相关,不同组别间 SUV_{max} 的差异采用 Mann-Whitney u 检验进行分析。以 PET/CT 的 SUV_{max} 构建高危前列腺癌的 logistics 预测模型,并通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析其诊断效能。$P<0.05$ 为差异或相关性有统计学意义。

结　　果

30 例患者的 Gleason 评分为 6~10 分,其中,6 分 4 例(13%)、7 分 11 例(37%)、8 分 6 例(20%)、9 分 7 例(23%)、10 分 2 例(7%);中位 Gleason 评分为 7.5(7, 9)。全部患者中位 PSA 水平为 34.0(19.4, 119.1) μg/L,其中 PSA≤20 μg/L 者 9 例(30%),PSA>20 μg/L 者 21 例(70%)。临床分期为 cT1~cT2c 者 13 例(43%),分期为 cT3a~cT4 者 17 例(57%)。低~中危组前列腺癌 6 例(20%,6/30),高危组 24 例(80%,24/30)。

半定量分析显示,全部前列腺癌原发灶中位 SUV_{max} 为 12.9(10.1,19.3),明显高于正常前列腺组织[中位 SUV_{max} 4.1(3.2,4.8);$u=854$,$P<0.05$]及本底[中位 SUV_{max} 0.9(0.8, 1.1);$u=900$,$P<0.05$]。Gleason 评分≥8 分亚组患者(15 例)^{68}Ga-PSMA 摄取值较 Gleason 评分<8 分亚组者(15 例)明显增高,中位 SUV_{max} 分别为 14.4(12.3,24.2)和 11.4(5.8,13.2),差异有统计学意义($u=169$,$P<0.05$)。PSA>20 μg/L 亚组患者的原发肿瘤 SUV_{max} 高于 PSA≤20 μg/L 亚组者,两者中位 SUV_{max} 分别为 14.2(11.5,22.3)和 10.1(5.0, 13.7),差异亦有统计学意义($u=206$,$P<0.01$)。高危组 SUV_{max} 明显高于低~中危组[14.2(11.4, 23.1)与 7.9(3.8, 13.1);$u=118$,$P<0.05$]。

相关分析显示,前列腺癌原发病灶 SUV_{max} 与 Gleason 评分有相关性($r_s=0.45$,$P=0.01$)。前列腺癌 SUV_{max} 与 PSA 水平呈正相关($r_s=0.43$,$P<0.05$)。

Logistics 回归分析显示,前列腺癌 SUV_{max} 可作为独立的预测高危前列腺癌指标。回归模型为 $\text{logit}(P)=-1.909+0.288\times SUV_{max}$。以 ^{68}Ga-PSMA-617 PET/CT 的半定量指标 SUV_{max} 构建的高危前列腺癌的预测模型 ROC 曲线下面积为 0.819。以预测概率 0.73 为预测模型的截断值,预测模型诊断的灵敏度及特异性分别为 87.5%(21/24)和 4/6。

讨　　论

近年来,中国前列腺癌发病人群增长迅速[2],且中国前列腺癌患者的 5 年生存率低于世界平均水平[7]。及时准确地诊断高危前列腺癌一直是有待解决的难题。目前常用的前列腺癌危险度分级标准是基于临床分期、穿刺活检 Gleason 评分、治疗前的 PSA 水平确立的。尽管有众多的危险度分级标准相继推出,但高危前列腺癌的定义至今未统一[4-5,8],主要分歧在于定义中临床分期应限定为≥cT2c 或是≥cT3a。另外,由于标准中 T 分期的判定与临床医师的经验和解读有较大关系,是否将其纳入危险度评级标准尚存争议。目前需要一个客观准确的预测指标作为诊断高危前列腺癌的参考,本研究旨在探讨通过^{68}Ga-PSMA-617 PET/CT 的无创影像学诊断方法预测高危前列腺癌的可行性,并建立客观的影像学参考指标。

前列腺癌的 PSMA 表达水平与肿瘤分期、Gleason 评分评级及治疗前 PSA 水平呈正相关,PSMA 表达越高,前列腺癌恶性程度往往越高[9-11]。还有研究指出,前列腺癌 PSMA 表达异常增高是前列腺癌复发与转移的独立危险因素[12]。因此,以 PSMA 为靶点的^{68}Ga-PSMA PET/CT 显像在评价前列腺癌的危险度分级及转移风险方面具有独特的应用潜力。此前研究证实,原发前列腺癌的^{68}Ga-PSMA-11 SUV_{max} 与 Gleason 评分和 PSA 水平相关[6]。^{68}Ga-PSMA-617 与^{68}Ga-PSMA-11 属于同一类 PSMA 小分子化合物,本研究结果显示,前列腺癌对^{68}Ga-PSMA-617 的 SUV_{max} 与 Gleason 评分及 PSA 水平有相关性,与此前^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT 的研究结果一致。

基于上述研究,^{68}Ga-PSMA-617 PET/CT 的半定量分析指标与高危前列腺癌诊断标准中的 Gleason 评分及 PSA 均相关,因此推断^{68}Ga-PSMA-617 PET/CT 具有预测高危前列腺癌的潜力。本研究基于^{68}Ga-PSMA-617 PET/CT 的半定量指标 SUV_{max} 构建的预测模型 ROC 曲线下面积为 0.819,可有效判别高危

前列腺癌患者。Bjurlin 等[13]提出,高危前列腺癌的预测模型首先应有高灵敏度,可筛选出大部分恶性程度较高和转移风险较大的患者,同时要具有较好的特异性。本研究显示,^{68}Ga-PSMA-617 PET/CT 预测模型的灵敏度及特异性分别为 87.5%(21/24)和 4/6,数据表明其在前列腺癌危险度分层方面具有预测价值。

PSMA-617 既可标记^{68}Ga 用于 PET/CT 显像,又可标记^{177}Lu、^{225}Ac 等放射性核素用于治疗,从而实现前列腺癌的诊疗一体化[14]。目前一系列研究证实,以 PSMA 为靶点的^{177}Lu-PSMA-617 治疗可使去势抵抗性前列腺癌患者获益。由于^{68}Ga-PSMA-617 和^{177}Lu-PSMA-617 标记的是同一小分子化合物,^{68}Ga-PSMA-617 能更准确地反映肿瘤对 PSMA-617 的摄取情况,更适于患者的筛选及预后评价。随着^{177}Lu-PSMA-617 治疗的研究不断进展,适应证不断扩大,^{68}Ga-PSMA-617 对于需要接受放射性核素靶向治疗的高危前列腺腺癌患者会具有越来越重要的意义。

本研究为小样本回顾性研究。高危前列腺癌中有一部分低分化及失分化的前列腺癌,其 PSMA 表达减低甚至不表达,但这部分患者构成比相对较小。本研究的小样本分析表明了^{68}Ga-PSMA-617 PET/CT 在预测前列腺癌危险度分层及转移风险中的潜在价值,但未来仍需大样本的前瞻性研究数据进一步支持该结论。另外,尽管^{68}Ga-PSMA-617 PET/CT 的 SUV_{max}显示了更令人期待的应用价值,但其受不同操作者测量误差的影响,还需更多的 PET/CT 影像与病例对照研究,以建立准确且稳定的病灶勾画方案。综上,^{68}Ga-PSMA-617 PET/CT 对高危前列腺癌的诊断具有应用价值,其 SUV_{max}与 Gleason 评分及治疗前 PSA 水平相关,可作为影像学参考指标来预测高危前列腺癌。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1): 7-30. DOI:10.3322/caac.21387.

[2] 顾秀瑛,郑荣寿,张思维,等. 2000-2014 年中国肿瘤登记地区前列腺癌发病趋势及年龄变化分析[J].中华预防医学杂志, 2018, 52(6): 586-592. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.06.006.
Gu XY, Zheng RS, Zhang SW, et al. Analysis on the trend of prostate cancer incidence and age change in cancer registration areas of China, 2000 to 2014[J]. Chin J Prev Med, 2018, 52(6): 586-592. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2018.06.006.

[3] Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(3): 272-277. DOI:10.1200/JCO.2014.55.1192.

[4] D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer[J]. JAMA, 1998, 280(11): 969-974.

[5] National Comprehensive Cancer Network. (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer, Version 2. 2017 [EB/OL]. [2018-12-08]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.

[6] Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, et al. ^{68}Ga-PSMA-11 PET/CT in primary staging of prostate cancer: PSA and Gleason score predict the intensity of tracer accumulation in the primary tumour[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(6): 941-949. DOI:10.1007/s00259-017-3631-6.

[7] Monn MF, Tatem AJ, Cheng L. Prevalence and management of prostate cancer among East Asian men: current trends and future perspectives[J]. Urol Oncol, 2016, 34(2): 58 e1-9. DOI:10.1016/j.urolonc.2015.09.003.

[8] European Assoication of Urology Guidelines on prostate cancer. uroweb.org[EB/OL]. [2018-12-08]. http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer.

[9] Bravaccini S, Puccetti M, Bocchini M, et al. PSMA expression: a potential ally for the pathologist in prostate cancer diagnosis[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 4254. DOI:10.1038/s41598-018-22594-1.

[10] Ross JS, Sheehan CE, Fisher HA, et al. Correlation of primary tumor prostate-specific membrane antigen expression with disease recurrence in prostate cancer[J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(17): 6357-6362.

[11] 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.

[12] Perner S, Hofer MD, Kim R, et al. Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression[J]. Hum Pathol, 2007, 38(5): 696-701. DOI:10.1016/j.humpath.2006.11.012.

[13] Bjurlin MA, Rosenkrantz AB, Beltran LS, et al. Imaging and evaluation of patients with high-risk prostate cancer[J]. Nat Rev Urol, 2015, 12(11): 617-628. DOI:10.1038/nrurol.2015.242.

[14] 陈利星,邹思娟,朱小华.放射性核素标记前列腺特异性膜抗原小分子抑制剂靶向前列腺癌的显像与治疗[J].中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(1): 53-58. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.01.014.
Chen LX, Zou SJ, Zhu XH. Targeted imaging and therapy of prostate cancer by radionuclide labeled small molecule inhibitors of prostate specific membrane antigen[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(1): 53-58. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.01.014.

(收稿日期:2018-12-21)