

前列腺癌的多模态成像

宋祥铭(译) 刘振 兰晓莉(审校)

华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科, 武汉 430022

本文首次发表在 *The Journal of Nuclear Medicine*, 2019, 60(10): 1350-1358

Multimodality imaging of prostate cancer

Soleen Ghafoor¹, Irene A. Burger², Alberto H. Vargas¹

¹Department of Radiology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York; ²Department of Nuclear Medicine, Baden Cantonal Hospital, Baden, Switzerland

Corresponding author: Soleen Ghafoor, Email: ghafoors@mskcc.org

原文 DOI: 10.2967/jnumed.119.228320

【摘要】 前列腺癌是一种高度异质性疾病,目前治疗重点是识别与治疗预后不良的高危肿瘤,减少对惰性、低风险肿瘤过度治疗。近年来,影像学在前列腺癌的探查、分期、治疗后评估和复发检测中的重要性逐渐增加。在不同的临床场景中,包括传统与功能检测在内的多种成像方式各有其优势与限制。该文概述目前应用于前列腺癌的影像学检测方法,从初期诊断到晚期转移性去势抵抗性前列腺癌,详细介绍了不同影像方法在上述临床场景中的应用价值。除了既定的影像学检查适应证,该文还强调了现行影像学检查的一些未来潜在应用。

【关键词】 PET/MR; Fluciclovine; 多参数磁共振成像; 前列腺特异膜抗原; 诊疗一体化; 全身磁共振成像

DOI: 10.3760/ema.j.cn321828-20211201-00428

前列腺癌是西方国家男性最常见的非上皮源性恶性肿瘤。前列腺癌作为异质性肿瘤的典型代表,具有以组织病理学与分子异质性为基础的一系列临床表型^[1]。传统上被认为是患有同种疾病的患者,却可表现为惰性病变、临床非显著性前列腺癌(需主动监测)、或侵袭性强且进展迅速的致命肿瘤。

前列腺癌的高度异质性使其临床管理复杂且具有挑战性。结合血清前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)水平、组织学 Gleason 分级和原发肿瘤解剖范围评估,开发风险分级工具,可以辅助临床决策,优化患者管理。

在前列腺癌治疗管理中,影像学通过无创评估原位与远处病灶的存在和浸润程度发挥着关键作用。前列腺癌最常见的转移部位是淋巴结和骨骼。内脏转移较少见,通常与晚期、去势抵抗性前列腺癌及经过多线治疗后出现的组织学变异有关^[2]。

多种成像模式已被用于不同的临床场景,适应证定义上的宽泛性、检查的可及性、费用和监管限制,使得在具体应用中表现出显著的地域差异。日新月异的成像技术开拓了前列腺癌显像的临床应用前景,可以更早检测出疾病的进展情况,助益于临床决策。

下面对前列腺癌最重要的几类成像模式进行概述。在现阶段科学证据支持下,本文将讨论这些技术在前列腺癌不同临床状态中的作用。

一、可用成像模式概述

1. MRI。(1) 盆腔多参数 MRI (multiparametric MRI, mpMRI)。MRI 对前列腺进行详细的解剖评估,清晰描绘解剖结构;其精细的软组织分辨率优于目前其他的成像模式

(见补充材料图 1, 补充材料在 <http://jnm.snmjournals.org> 获得)。前列腺 MRI 通常使用 1.5T 或 3.0T 磁场,使用带或不带有直肠内线圈的多通道盆腔相控阵接收线圈。使用直肠内线圈可提高信噪比,过去被认为是一种优势,尤其是在某些病例(身材较大的患者和使用老式 1.5T 磁场)中;但会导致患者不适、图像伪影和延长检查时间。关于直肠内线圈的使用,目前尚未达成共识^[3]。

前列腺 mpMRI 基于解剖(T₁-加权和多平面 T₂-加权图像)和功能序列(使用表观弥散系数的弥散加权成像和动态对比增强成像)。这些功能序列提高了 MRI 的灵敏度和阳性预测值^[4]。

理想的前列腺 mpMRI 很大程度上依赖于高质量图像的获取、技术设备的充分运用和影像医师的专业解读。为避免不同中心之间在技术设备、图像采集、图像解读和报告书写上的差异,2012 年首次发表了前列腺影像报告和数据系统(the Prostate Imaging Reporting and Data System, PI-RADS),其最新版本为新近发表的 PI-RADS V2.1^[5]。需指出,PI-RADS 并非致力于提高所有类型前列腺癌的整体检出率,更关注检测临床显著性前列腺癌(clinically significant prostate cancer),即那些被定义为最有可能影响患者生存周期的肿瘤。尽管目前并无临床显著性前列腺癌的统一定义,最常用的定义是 Gleason 评分 ≥ 7 或体积 ≥ 0.5 cm³ 的肿瘤。

(2) 全身(whole-body, WB)MRI。WB MRI 的软组织对比度高,可精细显示解剖细节,且没有电离辐射,是一项有吸引力的技术。WB MRI 在骨髓、结节、软组织和内脏转移成像上具有极大优势;如果结合所需的前列腺盆腔序列,则在局部肿瘤分期的表现上也同样优越(见补充材料图 2)。解

剖序列(T_1 -加权和脂肪抑制 T_2 -加权成像)和弥散加权成像的结合使 WB MRI 成为可提供形态学与功能信息的融合技术。目前, WB MRI 缺乏稳定的可信数据验证, 部分原因是图像协议、采集和解读缺乏标准化^[6]。为补齐上述短板, 由肿瘤影像专家和肿瘤学专家组成的国际专家组发表了前列腺癌转移报告和数据库系统 (METastasis Reporting and Data System for Prostate Cancer)^[7]。为适应 WB MRI 的广泛应用, 该白皮书包含关于 WB MRI 性能、质量标准和报告书写的共识建议。值得注意的是, 现有研究显示相较于 PET, WB MRI 对前列腺癌检测的灵敏度或许稍低^[8-9]; 然而还需要更多数据佐证, 尤其是评估 MR 和 PET 可能的互补作用。

2. CT。CT 因较低的软组织对比度和缺乏分子影像信息, 并不是前列腺癌成像的首选方法。CT 主要是对结节和远处转移进行评估, 与更先进的融合显像方法 (如 PET/CT) 相比, CT 的检出率较低。CT (和 MRI) 对于淋巴结评估的一个显著不足是诊断依赖于形态学标准 (如形状和大小)^[10]。发生肿瘤转移的淋巴结可能为正常大小, 而非转移性淋巴结的增大可能是由于感染或炎症反应所致的反应性增生。然而, CT 应用广泛, 可及性好, 成本相对较低, 且其他先进成像模式受限于监管审批和资金限制, 因此目前 CT 仍被美国泌尿外科协会的指南推荐用于中高危前列腺癌患者。

3. 骨显像 (bone scintigraphy, BS)。使用 ^{99m}Tc 标记磷酸盐的 BS 通过可视化示踪剂与骨基质中羟基磷灰石的相互作用, 显示全身骨骼状况。显像剂的浓聚与血流量和骨重建活性成正比。因此在 BS 中, 炎症改变与骨转移存在重叠^[11]。

4. PET/CT。PET/CT 在前列腺癌影像学检查中发挥着日益重要的作用, 不同的临床场景中目前已有多种可有效检测肿瘤的放射性示踪剂。对不同 PET 示踪剂的详细讨论不在本文论述范围内, 在前列腺癌显像中常用的 PET 示踪剂请参考另一篇详细论述相关内容的综述^[12]。

第一部分首先对所选 PET 示踪剂进行简短概述, 再根据前列腺癌的不同临床场景, 对其具体用途和优缺点进行详细讨论。

(1) ^{18}F -FDG PET/CT。尽管在肿瘤显像中已广泛应用, ^{18}F -FDG PET/CT 在前列腺癌显像中因其对原位和早期转移疾病的灵敏度较低, 并未发挥重要作用。然而 ^{18}F -FDG PET/CT 可能在前列腺癌自然病程中的特定情况下有用^[13]。在具有侵袭性、异常组织学表型 (如神经内分泌肿瘤) 和晚期转移性去势抵抗性前列腺癌 (metastasis castration-resistant prostate cancer, mCRPC) 中, ^{18}F -FDG 摄取增加更为常见^[14-15]。

(2) ^{18}F -NaF PET/CT。与 BS 类似, ^{18}F -NaF 摄取并不直接显示肿瘤细胞的存在, 而是反映与骨转移相关的血流量、骨重建和成骨细胞活性的增加。与 BS 相比, ^{18}F -NaF 具有更高的骨摄取和更快的软组织清除速率 (因其较少与血清蛋白结合), 从而使骨-背景对比度更高, 并可以缩短检查时间^[16]。Lofgren 等^[17]的一项前瞻性研究表明, ^{18}F -NaF 与 BS 相比, 可以减少模棱两可的阅片结果。目前尚无证据支持常规使用 ^{18}F -NaF PET/CT 临床获益优于 BS。另一方面, 分子成像靶向示踪剂不断发展, 相较于靶向前列腺癌且可检测骨骼外病灶的分子探针, ^{18}F -NaF PET/CT 仅具有骨骼检测能

力, 令其优势不再。

(3) 胆碱 PET/CT。磷脂酰胆碱是细胞膜中磷脂的重要组成部分, 癌细胞中磷脂酰胆碱的吸收和转化增加, 故可用 ^{11}C -或 ^{18}F -标记胆碱进行显像^[18]。 ^{11}C 较 ^{18}F 的优势在于其更低的尿排泄量, 有助于前列腺本底评估与减少患者暴露剂量; 但受限于 ^{11}C 仅 20 min 的短半衰期, 需要回旋加速器就地生产示踪剂^[19]。胆碱 PET/CT 由于灵敏度相对较低, 在前列腺癌的诊断和初始分期中作用受限; 胆碱 PET/CT 的主要用途是在生化复发 (biochemical recurrence, BCR) 下的再分期。在许多机构中, 其已被前列腺特异膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA) PET/CT 所取代, 但美国和其他一些尚待监管部门批准使用 PSMA 的国家仍使用胆碱显像。在美国, 多家机构根据美国食品与药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 发布的新药研究豁免政策, 开展 ^{11}C -胆碱 PET/CT 检查。胆碱 PET/CT 的潜在作用可能是用于小部分 PSMA 阴性的前列腺癌病例, 然而这一适应证尚未得到证实, 需要进一步评估。

(4) 反式-1-氨基-3-[^{18}F]-氟环丁烷-1-甲酸 (^{18}F -fluciclovine) PET/CT。 ^{18}F -fluciclovine (商品名: Axumin, Blue Earth Diagnostic Inc.) 是人工合成的 L-亮氨酸类似物放射性示踪剂。 ^{18}F -fluciclovine 显像反映前列腺癌中由于肿瘤相关代谢和蛋白质合成增加而继发的跨膜氨基酸转运上调。Axumin 于 2016 年经美国 FDA 批准用于治疗 BCR 状态下疑似复发患者的显像 (图 1; 补充材料图 3), Schuster 等^[20] 的前瞻性研究显示其检测复发性前列腺癌具有高准确性, 为其奠定了应用基础。但目前尚未被美国 FDA 批准用于初始分期和疗效评估。

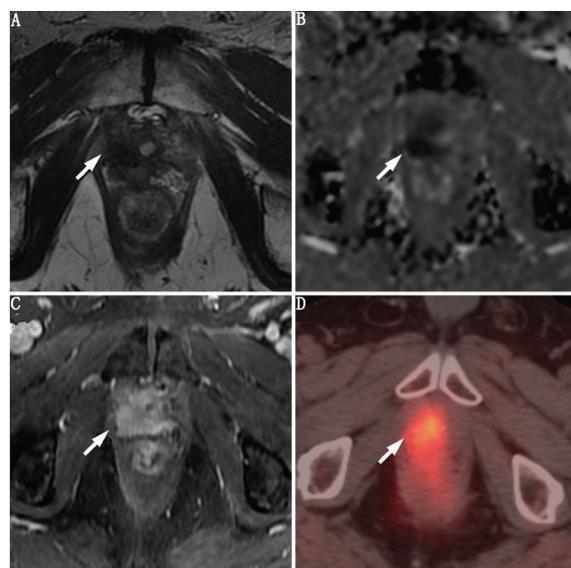


图 1 75 岁前列腺癌患者, 根治性前列腺切除术后, 局部复发, Gleason 评分 3+4 (箭头示)。多参数 MRI (mpMRI) (A~C) 显示右侧膀胱尿道吻合口狭窄处呈团块状 T_2 低信号 (A), 表现弥散系数图示弥散受限 (B), 动态对比增强示早期动脉强化 (C); D. 反式-1-氨基-3-[^{18}F]-氟环丁烷-1-甲酸 (^{18}F -fluciclovine) PET/CT 示该病灶处呈不对称摄取增加 (SUV_{max} 为 5.5)

(5) PSMA PET/CT。PSMA 是具有羧肽酶活性的 II 型

跨膜糖蛋白,在正常前列腺细胞胞质内表达,高表达于前列腺癌细胞膜表面^[21]。膜性 PSMA 的表达程度与肿瘤分级呈正相关,在雄激素剥夺、转移和去势抵抗性肿瘤中,PSMA 的表达水平升高,因此被认为是理想的显像和治疗靶点。

PSMA 作为一个理想靶点的理由如下:大多数前列腺癌细胞明显过表达,其表达与肿瘤分级和疾病分期呈正相关;作为跨膜受体与配体结合后可内化和滞留在肿瘤细胞内,血流内存在较少^[22]。此外,在个体化医疗时代,人们越来越关注将 PSMA 用于治疗领域,将影像诊断与放射性核素靶向治疗相结合,实现诊疗一体化。

尽管名字暗示特异性,PSMA 的表达并非前列腺独有。肾脏和小肠有生理高表达,各种良恶性非前列腺病变中也有异常表达,如良性骨骼异常(骨折、纤维发育不良)和其他癌症^[23-24]。在非前列腺恶性肿瘤中,探针摄取与肿瘤相关新生血管的 PSMA 表达有关^[25]。然而,因其高灵敏度,PSMA 已迅速成为目前可用于前列腺显像的一线示踪靶点,甚至在低 PSA 水平下也表现出稳定可靠的显像性能。

目前使用最广泛的 PSMA 示踪剂是⁶⁸Ga-PSMA-11,其余常用的示踪剂包括放射性氟标的 2-(3-{1-羧基-5-[(6-[¹⁸F]氟-吡啶-3-羰基)-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}-PSMA、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-[N-(S)-1,3-dicarboxypropyl] carbamoyl]-4-¹⁸F-fluorobenzyl-L-cysteine, ¹⁸F-DCFBC}-PSMA 和¹⁸F-PSMA-1007。¹⁸F-PSMA-1007 主要经肝胆清除,与⁶⁸Ga-PSMA-11 经肾脏清除不同,因此未来或许可以克服局部复发和局部盆腔结节病灶评估的局限性^[26]。

(6) ¹⁸F-16β-氟-5α-双氢睾酮(16β-fluoro-5α-dihydrotestosterone, FDHT)PET/CT。¹⁸F-FDHT 在晚期去势抵抗性前列腺癌的应用尤其令人感兴趣,可靶向雄激素受体(Androgen Receptor, AR),AR 的天然配体睾酮和 5α-二氢睾酮在男性性别分化中发挥关键作用。前列腺癌是一种受雄激素驱动的疾病,AR 的功能改变与前列腺癌的发生和进展相关,故实质上所有患者起初对雄激素剥夺疗法(Androgen-deprivation therapy, ADT)均有反应。尽管睾酮水平低,但几乎所有患者总是在 2~3 年进展为去势抵抗性状态^[27]。这是由于在接受传统 ADT 的患者中,雄激素不完全耗竭,AR 信号通路通过各种机制如突变、过表达和非配体依赖性激活途径持续活化,促进肿瘤生长和转移^[28]。

¹⁸F-FDHT PET/CT 可能在初始常规 ADT 难治的晚期前列腺癌中发挥潜在作用。¹⁸F-FDHT PET/CT 目前仅用于调查研究,尚未批准用于临床。对¹⁸F-FDHT PET/CT 在去势抵抗性前列腺癌患者中的应用进行的初步研究证明了其安全性、可行性、较好的病变检测准确性以及与生存率的关系^[29-30]。

5. PET/MR。PET/MR 相较于 PET/CT 的主要优势在于更高的软组织对比度和对患者更低的辐射剂量。曾阻碍 PET/MR 在临床实践中的大部分挑战最近已得到解决,但仍存在部分问题,尤其是关于 MR 信号衰减校正和定量摄取指标(如 SUV 测量的准确性)的验证问题。操作上的挑战包括需要分别在 PET 和 MRI 接受过适当培训的专业人员,还需

完成 PET/MR 融合成像阅片的培训。与单独使用 PET/CT 或 mpMRI 相比,PET/MR 面临着的长期挑战是:需要通过改善患者预后和增加预测价值的临床证据,来表明其临床价值。

多项研究已显示,使用 PSMA PET/MR 具有提高对原发前列腺癌病灶探测率的潜力^[31-33]。此外,¹⁸F-氟代胆碱 PET 由于恶性病变和良性病变(如良性前列腺增生)的摄取明显重叠,特异性通常有限,而 PET/MR 可提高¹⁸F-氟代胆碱 PET 的特异性^[33]。

二、不同临床场景下的潜在影像适应证概述

1. 原发性前列腺癌的影像学表现。由于其优越的软组织分辨力,MRI 已成为评估前列腺原发肿瘤的首选检查方法,已用于临床 30 余年。在大部分时间内,关于 MRI 的研究由相关专业的学术中心主导;最近其应用日渐广泛,部分是因为 2012 年 PI-RADS、2015 年更新的 PI-RADS v2.0 和 2019 年的 v2.1 的引入^[3,5]。PI-RADS 使图像采集和报告标准化,根据 T₂ 加权成像、弥散加权/表观弥散系数成像并辅以动态对比增强成像,对病灶进行评估。前列腺肿瘤典型表现是均一低强度 T₂ 信号、弥散受限和早期强化(图 2)。每处病灶评分从 1 到 5,反映其为临床显著性前列腺癌的可能性。PI-RADS 评分为 1 提示为临床显著性前列腺癌的可能性非常低,而 PI-RADS 评分为 5 提示可能性非常高,PI-RADS 评分为 3 定义为中间概率(在临床实践中通常转化为前列腺癌可疑存在)。

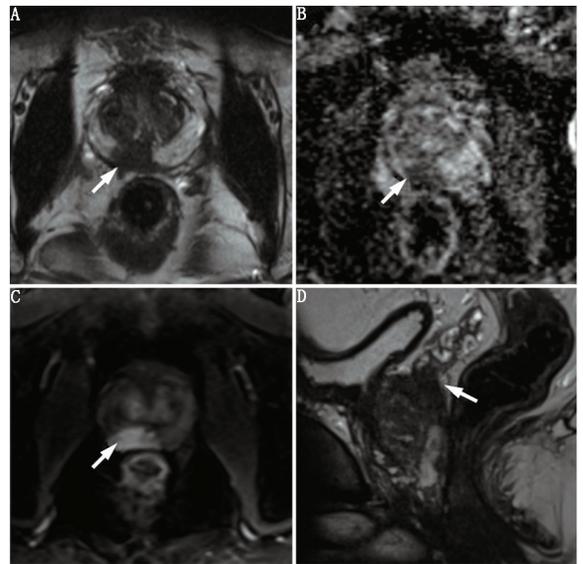


图 2 53 岁患者,直肠指检异常,前列腺特异抗原(PSA)水平升高,影像学发现病灶(箭头示)。多参数 MRI(mpMRI; A~C)显示右后基底至中段腺体周围带限制性 T₂ 低信号病灶(A),弥散受限明显(B)及早期动脉强化(C);病灶 1.9 cm,累及中央带与精囊底部;手术病理 Gleason 评分 3+4,前列腺癌伴包膜外浸润和精囊侵犯

有 2 篇具有里程碑意义的论文,即 PROMIS 试验和 PRECISION 试验^[34-35],为 mpMRI 的增量效益提供了一级证据,证实了 MRI 在检测临床显著性前列腺癌方面的优势。

PROMIS 试验^[34]是一项前瞻性多中心试验,以 576 例试验前未行活组织检查(简称活检)而前列腺癌高风险的患者

的经会阴活检为参考标准,比较了 mpMRI 和经直肠超声 (transrectal ultrasound, TRUS) 引导活检的准确性。在检测临床显著性前列腺癌方面, MRI 的漏检率仅为 7% (17/230), 明显优于标准 TRUS 引导下活检, 后者漏检率为 52% (119/230)。mpMRI 比 TRUS 引导下活检的灵敏度更高 (93% 与 48%, $P < 0.0001$), 但特异性较低 (41% 与 95%, $P < 0.0001$); mpMRI 的阳性预测值为 51% (95% CI: 46% ~ 56%), 且阴性预测值较高, 为 89% (95% CI: 83% ~ 94%)。鉴于其高阴性预测值, 如果将 mpMRI 纳入诊断检查中, 27% 的患者可以避免活检。

PRECISION 试验是一项前瞻性多中心随机临床研究, 在未行活检但风险度较高的患者中比较 MRI 靶向前列腺活检和标准 TRUS 引导活检对临床显著性前列腺癌的检测效能^[35]。在 MRI 靶向前列腺活检组中, 检出 38% 的临床显著性前列腺癌; 而在标准 TRUS 引导活检组中仅为 26%; mpMRI 靶向活检组较标准组检出的惰性前列腺癌少 (9% 与 22%, $P < 0.001$)。该试验潜在的缺陷是, MRI 检测正常的男性患者 (28%) 没有接受后续标准化活检 (而 PROMIS 试验所有患者都进行经会阴穿刺活检作为参考标准), 由于未留下组织样本, 这些患者的真实患病率有一定的不确定性。

综上, 这 2 项研究都符合当代前列腺癌疾病管理的目标, 即准确找出“不良因素”, 同时尽量减少低级别、低体积惰性病灶的检测, 因其不太可能导致不良癌症相关事件, 但可能导致过度治疗。

一项大型荟萃分析纳入 48 项研究 (包括 9 613 例患者)^[36], 评估了 mpMRI 对排除临床显著性前列腺癌的价值。尽管研究设计、纳入标准、影像检查前风险分层、临床显著性前列腺癌的定义和 mpMRI 阳性结果报告的异质性导致结果差异很大, 但 mpMRI 检测临床显著性前列腺癌的中位阴性预测值为 88.1% (85.7%, 92.3%)。

尽管 mpMRI 有较高的阴性预测值, 但临床显著性前列腺癌仍可能被漏诊, 需进一步降低 mpMRI 的假阴性率^[37]。假阴性 mpMRI 通常与肿瘤较小、多灶、活检后或炎症反应后病变扭曲了正常带状解剖结构、肿瘤位于移行带或纤维肌基质有关^[38]。因此, PET/MR 的潜在增益价值在于: 提高对 mpMRI 中经常漏诊癌症的检出率, 同时为前列腺癌分期提供一站式服务 (见补充材料图 4 和 5)。Hicks 等^[33]对 32 例经活检证实的根治性前列腺切除术术后患者进行回顾性研究, 以特定区域分析, 比较 PSMA-11 PET/MR 与 mpMRI 的灵敏度和特异性, 发现 PSMA PET/MR 的灵敏度高于 mpMRI (74% 与 50%; $P < 0.001$), 而两者的特异性相同。

2. 原发性肿瘤前列腺外浸润的影像学表现。mpMRI 在局部分期中的一个重要作用是评估前列腺外浸润的存在, T_2 加权成像可以最好地评估肿瘤与前列腺包膜的广泛联系, 包膜膨出超过腺体的预期边界、直肠前列腺角消失和神经血管束的不对称性。精囊受侵犯的征象是精囊 T_2 加权成像低信号、肿瘤位于前列腺基底底部、精囊正常小管结构丧失和相关的弥散受限^[39]。de Rooij 等^[40]的系统分析显示, mpMRI 对预测前列腺外浸润和精囊侵犯的灵敏度中等, 但特异性与阴性预测值高。

尽管 MRI 是评估前列腺外浸润的主要成像方式, 最近的

热点在于联合使用 PSMA PET/MR 来提高局部 T 分期和前列腺外浸润评估的准确性^[41]。

3. 初次分期中淋巴结转移的影像学表现。局限性前列腺癌的初期诊断中, 淋巴结转移的可能性与风险分层相关, 极低风险与低风险患者 (例如, Gleason 评分 ≤ 6 , PSA $< 10 \mu\text{g/L}$, $T_1 \sim T_{2a}$ 期) 发生淋巴结转移的可能性极低^[42]。淋巴结状态的准确评估可辅助治疗决策, 预测复发风险和评估预后。

存在淋巴结转移是 BCR 的独立危险因素^[43], 为优化手术和辅助或新辅助治疗计划, 术前基于影像学确认淋巴结转移是研究热点。目前, 临床实践和泌尿外科指南主要依靠经过验证的临床列线图来指导盆腔淋巴结清扫术的决策制定, 以计算风险超过 5% 作为进行扩大盆腔淋巴结清扫术 (extended pelvic lymph node dissection, ePLND) 的指征^[44]。盆腔淋巴结清扫术是淋巴结分期的传统“金标准”, 但其有创耗时, 很大程度上依赖于手术技巧和样本质量。

影像学在淋巴结转移检测中的作用虽有争议但在不断发展。普遍认为传统方式的灵敏度低, 通常导致对疾病负荷的低估。常规影像学是基于形态学标准 (如大小和形状) 评估来提示淋巴结异常; 但约 80% 的淋巴结转移发生在小的、亚厘米级的淋巴结, 且淋巴结增大也有良性原因, 这令基于大小的标准并不可靠^[45]。一项纳入 24 项研究的荟萃分析显示, CT 检测恶性淋巴结的汇总灵敏度和特异性分别为 42% 和 82%, 而 MRI 分别为 39% 和 82%^[46]。最近在 mpMRI 检测淋巴结转移的研究中, 对 24 项研究共 2 928 例患者进行的荟萃分析得出类似的结论: 灵敏度中等 (56%), 但特异性高 (94%)^[47]。

到目前为止, 还没有一种单一的影像学方法在评估转移性淋巴结中显示出最佳诊断效能。用 PET 示踪剂 ^{18}F -胆碱、 ^{11}C -胆碱和 ^{18}F -fluciclovine 的研究也显示相似的高特异性, 但灵敏度较低, 为 40% ~ 50%^[48-49]。

一些研究已确认 PSMA PET 在早期 BCR 评估中的价值, 关于 PSMA PET 在术前淋巴结分期中的应用报道也日益增多。一项正在澳大利亚进行的 III 期前瞻性多中心随机临床试验 (the proPSMA study, 澳大利亚新西兰临床试验注册中心: 12617000005358) 或许可以更好地解读 PSMA PET/CT 在肿瘤初始分期中的价值^[50]。另一项德国前瞻性多中心临床试验 (NCT03362359) 研究了 ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT 对高危前列腺癌患者初始分期的准确性。

在一项对 122 例患者的前瞻性研究中, Grubmüller 等^[51]研究 ^{68}Ga -PSMA-11 PET/MR 在前列腺癌术前分期中的应用价值, 发现对淋巴结转移的检测具有较高灵敏度 (68.8%)、高特异性 (100%) 和高准确性 (93%)。漏诊的病例均小于 4 mm, 表明影像学检查对非常小的微转移灶灵敏度有限。这些数据与 Maurer 等^[52]和 Giesel 等^[53]的研究结论一致, 前者基于患者分析的灵敏度为 65.9%, 后者特别强调 PSMA PET/CT 在检测不符合常规形态学标准的较小淋巴结方面的优越性能。

4. 远处转移肿瘤的初诊影像学表现。前列腺癌中最常见的远处转移部位是骨骼, 转移率不等, 且取决于风险等级。例如, 在接受术前 mpMRI 分期的新近确诊的前列腺癌患者中, 骨转移的发生率仅为 1.5%^[14]。因此全身显像 (使用任何技术) 仅适用于中高危患者。内脏转移在初期诊断时很罕见。

目前指南仍推荐采用 BS 和 CT 等传统影像模式检测转移灶,但众所周知这些检测存在如灵敏度中等、诊断存在较多模棱两可的情况、且 PSA<20 $\mu\text{g/L}$ 时表现较差及缺乏特异性等局限性。因此更多先进的技术正逐渐投入使用中(见补充材料图 5)。然而 BS 已用于评估治疗反应,并被证明是转移患者独立的预后成像生物标志^[54-55]。

对晚期前列腺癌而言,影像学的一个重要作用是识别患者的不良征象,即中轴骨以外的骨转移、溶骨性骨转移、内脏转移或巨大的肿瘤肿块^[10]。具有不良征象的患者可能会受益于强化治疗方案,包括靶向放疗和化疗^[56]。

Pyka 等^[57]对 126 例患者的回顾性研究比较了⁶⁸Ga-PSMA-11 PET 和⁹⁹Tc^m-甲基二膦酸 BS 在初期诊断、复发和晚期 mCRPC 患者的混合队列中对骨转移检测的诊断效能。PSMA PET 基于患者的灵敏度为 98.7%~100%,特异性为 88.2%~100%;而 BS 的灵敏度为 86.7%~89.3%,特异性为 60.8%~96.1%。在亚组分析中,尤其在初始分期的队列中,PSMA PET 表现显著优于 BS(灵敏度:100%与 57.1%)。

目前关于远处转移,仍推荐使用基于在治疗反应和预后价值中有可靠数据的 CT、MRI 和 BS;但上述发现强调了较新的成像方式,如 PSMA PET,尽管其与预后和临床结局的关系尚待确定,但已显示出更高的诊断价值。

5. BCR 和治疗后复发疾病的影像学表现。随着对治疗(如根治性前列腺切除术和放疗)后 PSA 的监测日益增多,疾病复发和转移的情况往往在疾病负担较轻时能更早被发现。当 PSA 水平从先前无法检测(根治性前列腺切除术后)或最低水平(放疗后)升高时,通常怀疑疾病复发。在初次决定性治疗后,疾病复发并不少见:在所有接受根治性前列腺切除术或放疗的患者中,27%~53%会在 10 年内发展为 PSA 复发^[58]。

BCR 并不等同于存在临床疾病,通常比临床显性疾病早几个月到几年出现。BCR 的自然病程因人而异,但这段时间可能是早期开始补救治疗的机会窗。对于复发性疾病,有证据表明在 PSA 复发早期进行局部治疗,如根治性前列腺切除术后的补救性外放射治疗,是最有效的^[59]。这一建议引起了研究者对影像早期探测可治疗疾病的极大兴趣。影像学通过提供病灶存在、体积和分布的信息,在评估疾病复发方面起关键作用,对管理和临床决策有深远影响。虽然局部复发可通过补救性放疗和 ADT 相结合来治疗,但转移性疾病需要对受影响区域进行系统或靶向治疗;如何判断其中的区别主要依靠影像学。

mpMRI 是目前检测决定性治疗后局部复发应用最广泛的成像技术,根治性前列腺切除术后局部复发最常见的部位是新膀胱尿道吻合口狭窄处(neovesicourethral anastomosis, NUAS)(见补充材料图 6)^[60]。在 mpMRI 上,局部复发通常表现为结节状或界限不清的软组织肿块, T₂ 加权信号中等强度,伴相关弥散受限,动态增强扫描呈快速早期强化。放疗后解剖结构扭曲和治疗后水肿可能会使评估受限。在放射治疗的背景下,弥散加权成像和动态对比增强成像已被证明能准确识别受照前列腺的局部复发状况(见补充材料图 3)^[61-62]。

对 mpMRI 检测根治性前列腺切除术后局部复发性能的

荟萃分析显示,汇总灵敏度和特异性分别为 82% 和 87%,放疗后的汇总灵敏度和特异性分别为 82% 和 74%^[63]。这些发现在另一项包括 718 例患者的荟萃分析中得到支持,mpMRI 检测根治性前列腺切除术后局部复发的汇总灵敏度和特异性分别为 84% 和 85%^[64]。

Barchetti 等^[65]在 152 例 BCR 患者中评估了未增强 WB MRI 的病灶检出表现。WB MRI 检测淋巴结转移的灵敏度、特异性、阳性预测值、阴性预测值和准确性分别为 98%、99%、97%、98% 和 98%,检测骨转移的上述结果分别为 99%、98%、98%、96% 和 98%。尽管声明入组标准是根治性前列腺切除术后 PSA 水平至少为 1.2 $\mu\text{g/L}$,但并未报告纳入患者的平均 PSA。

不同类型局部复发的临床场景下,PSMA PET/MR 可以提高对 MR 隐匿性病变的可检测性,例如在近距离放射治疗后,与植入粒子相关的伪影可能会降低图像质量并限制评估。PSMA PET/MR 的另一用途是评估局部消融治疗(如高强度聚焦超声或冷冻消融)后的局部复发(图 3)^[66]。

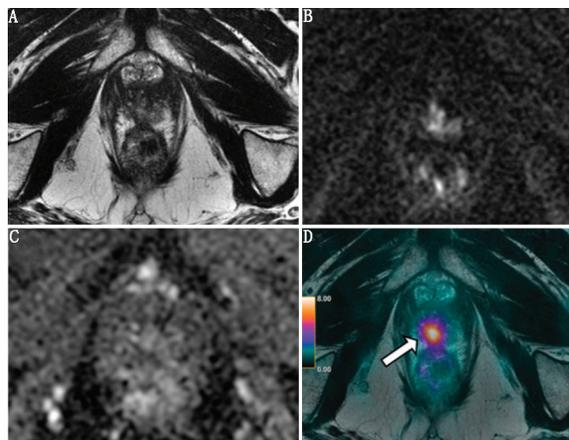


图 3 69 岁患者,前列腺癌 Gleason 评分 7,1 年前行高强度聚焦超声治疗(A、B 和 C)。多参数 MRI(mpMRI)没有发现任何与复发有关的征象;D.⁶⁸Ga-前列腺特异膜抗原(PSMA) PET/MR 可见局限在右尖部的摄取明显增高区域(箭头示),经活组织检查证实为复发性肿瘤,Gleason 评分 4+4

目前应用最广泛的 PET 示踪剂⁶⁸Ga-PSMA-11 的一个局限性是其通过尿液排泄,膀胱内活性高^[67]。新型示踪剂的研发,如最近引入的¹⁸F-PSMA-1007,主要通过肝胆排出,可改善对局部复发及输尿管旁盆腔小淋巴结的评估。

尽管¹⁸F-氟甲基胆碱、¹¹C-胆碱和¹⁸F-fluciclovine PET/CT 可用于检测复发性前列腺癌,但其在低 PSA 水平下的表现有限,而这是补救治疗策略中最有效的机会窗。最近的数据表明,即使 PSA 水平较低,PSMA 靶向放射配体对 BCR 病变的检测也非常灵敏(图 4)^[68]。Tan 等^[69]在最近的荟萃分析中纳入了 43 项研究共 5 113 例患者,探讨了 PSMA 靶向放射性示踪剂对按 PSA 水平分层的 BCR 患者的检测性能。分层亚组分析中,整个队列的汇总检出率为 70.2%,从 44.9%(PSA 小于 0.5 $\mu\text{g/L}$)到 93.9%(PSA 至少 2 $\mu\text{g/L}$)。所有研究显示,在 PSA 至少为 2 $\mu\text{g/L}$ 时获得最大检出率,约为 90%,这与 5%~10%的前列腺癌不会过表达 PSMA 的事实一致^[70]。该文认为 PSMA 靶向放射性示踪剂在低 PSA 水平检测 BCR

可能有效。但由于纳入标准、研究人群、方法学、使用的放射性示踪剂、回顾性试验设计和参考标准的差异,研究存在显著异质性(整个队列 $I^2 = 95.6\%$)。

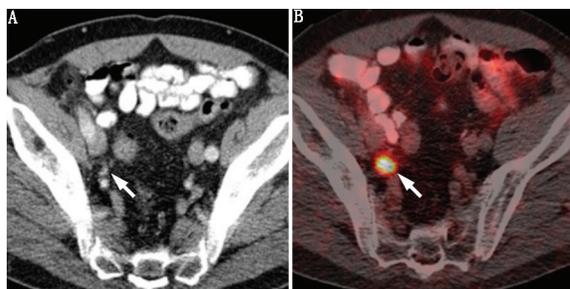


图 4 68 岁患者,根治性前列腺切除术和盆腔淋巴结清扫术后 11 年,出现生化复发(BCR), Gleason 评分 3+4。影像检查时前列腺特异抗原(PSA)为 $1.4 \mu\text{g/L}$ 。A. CT 未显示任何异常淋巴结;B. ^{68}Ga -前列腺特异膜抗原(PSMA) PET/CT 融合图像示右外侧髂区局部高摄取(箭头示),与图 A 中(箭头示)的亚厘米级外侧髂区淋巴结对应,提示淋巴结转移,经后续切除活组织检查证实

一项前瞻性、单臂多中心 LOCATE 试验纳入 213 例 BCR 患者(中位 PSA 水平: $1 \mu\text{g/L}$; 范围: $0.2 \sim 93.5 \mu\text{g/L}$), 探究使用 ^{18}F -fluciclovine PET/CT 对病灶检出率和对临床管理的影响^[71]。经过 ^{18}F -fluciclovine PET/CT 显像, 59% 的患者改变了临床管理; 在这部分人群中, 78% 的患者被认定为重大改变, 即在治疗模式上的改变。与常规检测方式(BS/CT 和 MRI) 的检出率相比, 以每例患者为基准, ^{18}F -fluciclovine PET/CT 的整体检出率为 57%, 与 PSA 水平呈正相关(当 PSA 为 $0.5 \sim 1.0 \mu\text{g/L}$, 检出率为 50%; 当小于 $0.5 \mu\text{g/L}$, 检出率为 31%)。因为传统成像方式在 BCR 检测上存在众所周知的局限性, ^{18}F -fluciclovine PET/CT 的检出率理应有所提高。

Jilg 等^[72] 的回顾性研究以补救性盆腔淋巴结清扫术的组织病理学为参考标准, 比较了 ^{18}F -胆碱和 ^{68}Ga -PSMA PET/CT 对淋巴结转移的检出率。研究者特别探讨了 PET 检出率与淋巴结肿瘤沉积大小的关系。 ^{68}Ga -PSMA PET/CT 在探测更小的淋巴结转移方面优于 ^{18}F -胆碱 PET/CT; ^{68}Ga -PSMA PET/CT 对长径为 7.4 mm、短径为 4.9 mm 的淋巴结检出率为 90%; 而同样是 90% 的检出率, ^{18}F -胆碱 PET/CT 所检测的淋巴结大小为长径 11.2 mm, 短径 6.3 mm。这突出了 PSMA PET/CT 对较小淋巴结有更高的灵敏度。

Fendler 等^[73] 最近发表了一项重要的前瞻性研究, 证实了 PSMA PET 对复发性肿瘤检测的高性能。该研究纳入了 635 例男性, 采用复合参考标准和独立的盲法多阅片者分析。结果显示, PSMA PET 不仅具有高检出率和阳性预测值(84% 或 92%, 具体取决于参考标准), 而且即便在低 PSA 水平下(当 PSA < $2 \mu\text{g/L}$ 时, 检出率为 84%), 对复发性前列腺癌的定位也具有高度的阅片者间一致性。

尽管 PSMA 靶向放射性示踪剂因其诊断性能及诊疗一体化的潜力而颇受欢迎, 但目前还没有正式公开发表的前瞻性试验, 用于头对头(head to head) 比较 PSMA 示踪剂与其他示踪剂的性能。预计支持 PSMA 的证据将通过正在进行的前瞻性试验的结果得到加强, 如在原发性前列腺癌和 BCR

的情况下, 比较 ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT 和 ^{18}F -fluciclovine PET/CT 的 II 期前瞻性试验(NCT03762759 和 NCT03515577)。Calais 等^[74] 的其中一项研究初步结果显示, 在根治性前列腺切除术后低 PSA 水平($\leq 2.0 \mu\text{g/L}$) 条件下, BCR 患者 PSMA 的前瞻性检出率是 ^{18}F -fluciclovine PET/CT 的 2 倍。

6. mCRPC 的影像学表现。mCRPC 是前列腺癌的晚期阶段, 由对传统 ADT 的抵抗发展而来。大多数 mCRPC 患者进展为骨转移。在 mCRPC 中, 内脏转移更常见, 一般认为与多线治疗后的急性侵袭性组织学变异有关。

^{18}F -FDHT 的雄激素靶向显像是当前研究的热门领域, 用于对使用新型高亲和力 AR 抑制剂(例如 enzalutamide) 的去势抵抗性患者进行治疗前分层和治疗反应评估^[75]。结合 ^{18}F -FDG, ^{18}F -FDHT PET/CT 也可作为前列腺癌异质性的标志物。Fox 等^[76] 的一项研究纳入 133 例 mCRPC 患者行 ^{18}F -FDG 和 ^{18}F -FDHT 双探针 PET/CT 显像, 根据 2 种不同示踪剂的代谢活性评价, 将转移灶分为 4 种不同表型。以 ^{18}F -FDHT 阴性和 ^{18}F -FDG 阳性病变为主的患者预后最差, 故假设这些患者肿瘤野生型 AR 没有明显表达, 在生物学上更具侵袭性(而野生型 AR 的表达提示抗雄激素治疗有效)^[76]。该结论提示, 亲 ^{18}F -FDG 病灶的存在是肿瘤不良预后和侵袭性的替代标志。

三、未来展望: 诊疗一体化

除诊断外, 基于 PSMA 的显像还有直接的治疗意义。因为 PSMA 在多线治疗后的去势抵抗性转移灶中的表达特别高^[77], PSMA 靶向放射配体疗法(radioligand therapy, RLT) 对晚期 mCRPC 是一项有吸引力且快速发展的治疗选择。基本原理是通过结合诊断和治疗性放射配体实现“所见即所治”。 ^{177}Lu -PSMA-617 和 ^{177}Lu -PSMA I&T 是可用于治疗的 PSMA 的小分子阻断剂。 ^{177}Lu 发射 β 射线和低能 γ 光子而衰变, 前者用于治疗, 后者用于显像。使用 ^{177}Lu -PSMA 的 RLT 尚未被美国 FDA 或欧洲药品管理局批准, 但已被证明具有良好的安全性和毒性特征^[78]。此外, 前瞻性 II 期试验数据显示, 常规治疗后病情进展迅速的 mCRPC 患者接受 PSMA RLT 治疗后, 有较高的缓解率^[79]。目前一项随机 III 期试验(VISION) 正在评估 PSMA RLT 的疗效, 以用于后续审批评估。

根据评估结果, 前列腺癌的诊疗一体化未来可期。在一篇包含 12 篇研究(共 669 例患者) 和 16 篇研究(共 1 338 例患者) 的系统综述中, von Eyben 等^[80] 在 mCRPC 患者中比较了 ^{177}Lu -PSMA RLT 与其他三线治疗方案, 结果显示 ^{177}Lu -PSMA RLT 比其他三线治疗更有效, 可以使 PSA 至少下降 50% (均值: 44% 与 22%; $P = 0.000 2$), 且其他三线治疗导致不良事件相关的停药率更高 ($P < 0.001$)。一些正在进行的国际前瞻性试验的结果应有助于阐明 ^{177}Lu -PSMA RLT 在 mCRPC 管理中的价值, 如 III 期 VISION 试验(NCT03511664、NCT03454750)、II 期 TheraP 试验(NCT03392428)。VISION 试验将会与最佳的标准治疗相比, 评估 mCRPC 患者使用 ^{177}Lu -PSMA-617 的治疗结局。

参 考 文 献

[1] Yadav SS, Stockert JA, Hackert V, Yadav KK, Tewari AK. Intra-

- tumor heterogeneity in prostate cancer. *Urol Oncol.* 2018;36:349-360.
- [2] Pezaro C, Omlin A, Lorente D, et al. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2014;65:270-273.
- [3] Turkbey B, Rosenkrantz AB, Haider MA, et al. Prostate imaging reporting and data system version 2.1; 2019 update of prostate imaging reporting and data system version 2. *European Urology.*
- [4] Turkbey B, Mani H, Shah V, et al. Multiparametric 3T prostate magnetic resonance imaging to detect cancer; histopathological correlation using prostatectomy specimens processed in customized magnetic resonance imaging based molds. *J Urol.* 2011;186:1818-1824.
- [5] Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS prostate imaging: reporting and data system—2015, version 2. *Eur Urol.* 2016;69:16-40.
- [6] Fanti S, Minozzi S, Antoch G, et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in prostate cancer. *Lancet Oncol.* 2018;19:e696-e708.
- [7] Padhani AR, Lecouvet FE, Tunariu N, et al. METastasis Reporting and Data System for Prostate Cancer: practical guidelines for acquisition, interpretation, and reporting of whole-body magnetic resonance imaging-based evaluations of multiorgan involvement in advanced prostate cancer. *Eur Urol.* 2017;71:81-92.
- [8] Metser U, Chua SS, Ho B, et al. The contribution of multiparametric pelvic & whole body MR to interpretation of ^{18}F -fluoromethylcholine or ^{68}Ga -HBED-CC PSMA-11 PET/CT in patients with biochemical failure following radical prostatectomy. *J Nucl Med.* March 22, 2019 [Epub ahead of print].
- [9] Zacho HD, Nielsen JB, Afshar-Oromieh A, et al. Prospective comparison of ^{68}Ga -PSMA PET/CT, ^{18}F -sodium fluoride PET/CT and diffusion weighted-MRI at for the detection of bone metastases in biochemically recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45:1884-1897.
- [10] Padhani AR, Lecouvet FE, Tunariu N, et al. Rationale for modernising imaging in advanced prostate cancer. *Eur Urol Focus.* 2017;3:223-239.
- [11] Donohoe KJ, Cohen EJ, Giammarile F, et al. Appropriate use criteria for bone scintigraphy in prostate and breast cancer: summary and excerpts. *J Nucl Med.* 2017;58(4):14N-17N.
- [12] Wibmer AG, Burger IA, Sala E, Hricak H, Weber WA, Vargas HA. Molecular imaging of prostate cancer. *Radiographics.* 2016;36:142-159.
- [13] Jadvar H. Is there use for FDG-PET in prostate cancer? *Semin Nucl Med.* 2016;46:502-506.
- [14] Vargas HA, Wassberg C, Fox JJ, et al. Bone metastases in castration-resistant prostate cancer: associations between morphologic CT patterns, glycolytic activity, and androgen receptor expression on PET and overall survival. *Radiology.* 2014;271:220-229.
- [15] Shen G, Liu J, Hao Z, Huang R, Kuang A. Is ^{18}F -FDG PET/CT a useful tool in prostate cancer? [abstract]. *J Nucl Med.* 2017;58 (suppl 1):1077.
- [16] Segall G, Delbeke D, Stabin MG, et al. SNM practice guideline for sodium ^{18}F -fluoride PET/CT bone scans 1.0. *J Nucl Med.* 2010;51:1813-1820.
- [17] Löfgren J, Mortensen J, Rasmussen SH, et al. A prospective study comparing $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -hydroxyethylene-diphosphonate planar bone scintigraphy and whole-body SPECT/CT with ^{18}F -fluoride PET/CT and ^{18}F -fluoride PET/MRI for diagnosing bone metastases. *J Nucl Med.* 2017;58:1778-1785.
- [18] Schwarzenböck S, Souvatzoglou M, Krause BJ. Choline PET and PET/CT in primary diagnosis and staging of prostate cancer. *Theranostics.* 2012;2:318-330.
- [19] Hodolic M. Role of ^{18}F -choline PET/CT in evaluation of patients with prostate carcinoma. *Radiol Oncol.* 2011;45:17-21.
- [20] Schuster DM, Savir-Baruch B, Nieh PT, et al. Detection of recurrent prostate carcinoma with anti-1-amino-3- ^{18}F -fluorocyclobutane-1-carboxylic acid PET/CT and ^{111}In -capromab pendetide SPECT/CT. *Radiology.* 2011;259:852-861.
- [21] 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.
- [22] Oh SW, Cheon GJ. Prostate-specific membrane antigen PET imaging in prostate cancer: opportunities and challenges. *Korean J Radiol.* 2018;19:819-831.
- [23] 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 Nucl Med.* July 12, 2018 [Epub ahead of print].
- [24] Heitkötter B, Steinestel K, Trautmann M, et al. Neovascular PSMA expression is a common feature in malignant neoplasms of the thyroid. *Oncotarget.* 2018;9:9867-9874.
- [25] Chang SS, O'Keefe DS, Bacich DJ, Reuter VE, Heston WD, Gaudin PB. Prostate-specific membrane antigen is produced in tumor-associated neovasculature. *Clin Cancer Res.* 1999;5:2674-2681.
- [26] Giesel FL, Knorr K, Spohn F, et al. Detection efficacy of ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT in 251 patients with biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Nucl Med.* 2019;60:362-368.
- [27] Rathkopf D, Scher HI. Androgen receptor antagonists in castration-resistant prostate cancer. *Cancer J.* 2013;19:43-49.
- [28] Ceder Y, Bjartell A, Culig Z, Rubin MA, Tomlins S, Visakorpi T. The molecular evolution of castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol Focus.* 2016;2:506-513.
- [29] Larson SM, Morris M, Gunther I, et al. Tumor localization of $^{16}\beta$ - ^{18}F -fluoro-5 α -dihydrotestosterone versus ^{18}F -FDG in patients with progressive, metastatic prostate cancer. *J Nucl Med.* 2004;45:366-373.
- [30] Vargas HA, Kramer GM, Scott AM, et al. Reproducibility and repeatability of semiquantitative ^{18}F -fluorodihydrotestosterone uptake metrics in castration-resistant prostate cancer metastases: a prospective multicenter study. *J Nucl Med.* 2018;59:1516-1523.
- [31] Eiber M, Weirich G, Holzapfel K, et al. Simultaneous ^{68}Ga -PSMA HBED-CC PET/MRI improves the localization of primary prostate cancer. *Eur Urol.* 2016;70:829-836.
- [32] Park SY, Zacharias C, Harrison C, et al. Gallium 68 PSMA-11 PET/MR imaging in patients with intermediate- or high-risk prostate cancer. *Radiology.* 2018;288:495-505.
- [33] Hicks RM, Simko JP, Westphalen AC, et al. Diagnostic accuracy of ^{68}Ga -PSMA-11 PET/MRI compared with multiparametric MRI in the detection of prostate cancer. *Radiology.* 2018;289:730-737.
- [34] Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, et al. Diagnostic accuracy of multiparametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet.* 2017;389:815-822.
- [35] Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med.* 2018;

- 378;1767-1777.
- [36] Moldovan PC, Van den Broeck T, Sylvester R, et al. What is the negative predictive value of multiparametric magnetic resonance imaging in excluding prostate cancer at biopsy? A systematic review and meta-analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol.* 2017;72:250-266.
- [37] Mohammadian Bajgiran A, Afshari Mirak S, Shakeri S, et al. Characteristics of missed prostate cancer lesions on 3T multiparametric-MRI in 518 patients: based on PI-RADSv2 and using whole-mount histopathology reference. *Abdom Radiol (NY).* 2019;44:1052-1061.
- [38] Borofsky S, George AK, Gaur S, et al. What are we missing? False-negative cancers at multiparametric MR imaging of the prostate. *Radiology.* 2018;286:186-195.
- [39] Sala E, Akin O, Moskowitz CS, et al. Endorectal MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis. *Radiology.* 2006;238:929-937.
- [40] de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer: a diagnostic meta-analysis. *Eur Urol.* 2016;70:233-245.
- [41] Mühlematter UJ, Becker KSA, Müller J, et al. Detection of extracapsular extension in high risk prostate cancer patients: multiparametric MRI vs. ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/MRI. Paper presented at: 2019 European Congress of Radiology; February 28, 2019; Vienna, Austria.
- [42] Ross HM, Kryvenko ON, Cowan JE, Simko JP, Wheeler TM, Epstein JI. Do adenocarcinomas of the prostate with Gleason score (GS) #6 have the potential to metastasize to lymph nodes? *Am J Surg Pathol.* 2012;36:1346-1352.
- [43] Eggener SE, Scardino PT, Walsh PC, et al. Predicting 15-year prostate cancer specific mortality after radical prostatectomy. *J Urol.* 2011;185:869-875.
- [44] Briganti A, Larcher A, Abdollah F, et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol.* 2012;61:480-487.
- [45] Torabi M, Aquino SL, Harisinghani MG. Current concepts in lymph node imaging. *J Nucl Med.* 2004;45:1509-1518.
- [46] Hövels AM, Heesakkers RAM, 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.
- [47] Woo S, Suh CH, Kim SY, Cho JY, Kim SH. The diagnostic performance of MRI for detection of lymph node metastasis in bladder and prostate cancer: an updated systematic review and diagnostic meta-analysis. *AJR.* 2018;210:W95-W109.
- [48] 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.
- [49] Selnaes KM, Kruger-Stokke B, Elschot M, et al. ¹⁸F-fluciclovine PET/MRI for preoperative lymph node staging in high-risk prostate cancer patients. *Eur Radiol.* 2018;28:3151-3159.
- [50] Hofman MS, Murphy DG, Williams SG, et al. A prospective randomized multi-centre study of the impact of gallium-68 prostate-specific membrane antigen (PSMA) PET/CT imaging for staging high-risk prostate cancer prior to curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA study): clinical trial protocol. *BJU Int.* 2018;122:783-793.
- [51] Grubmüller B, Baltzer P, Hartenbach S, et al. PSMA ligand PET/MRI for primary prostate cancer: staging performance and clinical impact. *Clin Cancer Res.* 2018;24:6300-6307.
- [52] Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, et al. Diagnostic efficacy of ⁶⁸Gallium-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.
- [53] Giesel FL, Fiedler H, Stefanova M, et al. PSMA PET/CT with Glu-urea-Lys-(Ahx)-[⁶⁸Ga (HBED-CC)] versus 3D CT volumetric lymph node assessment in recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42:1794-1800.
- [54] Armstrong AJ, Anand A, Edenbrandt L, et al. Phase 3 assessment of the automated bone scan index as a prognostic imaging biomarker of overall survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2018;4:944-951.
- [55] Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol.* 2016;34:1402-1418.
- [56] Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:737-746.
- [57] 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.
- [58] Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol.* 2017;71:618-629.
- [59] Briganti A, Karnes RJ, Joniau S, et al. Prediction of outcome following early salvage radiotherapy among patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2014;66:479-486.
- [60] Oppenheimer DC, Weinberg EP, Hollenberg GM, Meyers SP. Multiparametric magnetic resonance imaging of recurrent prostate cancer. *J Clin Imaging Sci.* 2016;6:18.
- [61] Donati OF, Jung SI, Vargas HA, et al. Multiparametric prostate MR imaging with T₂-weighted, diffusion-weighted, and dynamic contrast-enhanced sequences: are all pulse sequences necessary to detect locally recurrent prostate cancer after radiation therapy? *Radiology.* 2013;268:440-450.
- [62] Akin O, Gultekin DH, Vargas HA, et al. Incremental value of diffusion weighted and dynamic contrast enhanced MRI in the detection of locally recurrent prostate cancer after radiation treatment: preliminary results. *Eur Radiol.* 2011;21:1970-1978.
- [63] Wu LM, Xu JR, Gu HY, et al. Role of magnetic resonance imaging in the detection of local prostate cancer recurrence after external beam radiotherapy and radical prostatectomy. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2013;25:252-264.
- [64] Sandgren K, Westerlinck P, Jonsson JH, et al. Imaging for the detection of locoregional recurrences in biochemical progression after radical prostatectomy: a systematic review. *Eur Urol Focus.* November 11, 2017 [Epub ahead of print].
- [65] Barchetti F, Stagnitti A, Megna V, et al. Unenhanced whole-body MRI versus PET-CT for the detection of prostate cancer metastases after primary treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20:3770-3776.

- [66] Burger IA, Müller J, Donati OF, et al. ^{68}Ga -PSMA-11 PET/MR detects local recurrence occult on mpMRI in prostate cancer patients after HIFU. *J Nucl Med*. 2019;60:1118-1123.
- [67] Freitag MT, Radtke JP, Afshar-Oromieh A, et al. Local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy is at risk to be missed in ^{68}Ga -PSMA-11-PET of PET/CT and PET/MRI; comparison with mpMRI integrated in simultaneous PET/MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:776-787.
- [68] 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. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:11-20.
- [69] Tan N, Bavadian N, Calais J, et al. Imaging of prostate specific membrane antigen targeted radiotracers for the detection of prostate cancer biochemical recurrence after definitive therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2019;202:231-240.
- [70] Bravaccini S, Puccetti M, Bocchini M, et al. PSMA expression: a potential ally for the pathologist in prostate cancer diagnosis. *Sci Rep*. 2018;8:4254.
- [71] Andriole GL, Kostakoglu L, Chau A, et al. The impact of positron emission tomography with ^{18}F -fluciclovine on the treatment of biochemical recurrence of prostate cancer: results from the LOCATE trial. *J Urol*. 2019;201:322-331.
- [72] Jilg CA, Drendel V, Rischke HC, et al. Detection rate of ^{18}F -choline PET/CT and ^{68}Ga -PSMA-HBED-CC PET/CT for prostate cancer lymph node metastases with direct link from PET to histopathology: dependence on the size of tumor deposits in lymph nodes. *J Nucl Med*. 2019;60:971-977.
- [73] Fendler WP, Calais J, Eiber M, et al. Assessment of ^{68}Ga -PSMA-11 PET accuracy in localizing recurrent prostate cancer: a prospective single-arm clinical trial. *JAMA Oncol*. 2019;5:856-863.
- [74] Calais J, Ceci F, Nguyen K, et al. Prospective head-to-head comparison of ^{18}F -fluciclovine and ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT for localization of prostate cancer biochemical recurrence after primary prostatectomy [abstract]. *J Clin Oncol*. 2019; 37(suppl):15.
- [75] Pandit-Taskar N, Veach DR, Fox JJ, Scher HI, Morris MJ, Larson SM. Evaluation of castration-resistant prostate cancer with androgen receptor-axis imaging. *J Nucl Med*. 2016;57(suppl):73S-78S.
- [76] Fox JJ, Gavane SC, Blanc-Autran E, et al. Positron emission tomography/computed tomography-based assessments of androgen receptor expression and glycolytic activity as a prognostic biomarker for metastatic castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol*. 2018; 4:217-224.
- [77] Fendler WP, Rahbar K, Herrmann K, Kratochwil C, Eiber M. ^{177}Lu -PSMA radioligand therapy for prostate cancer. *J Nucl Med*. 2017; 58:1196-1200.
- [78] Rahbar K, Ahmadzadehfard H, Kratochwil C, et al. German multi-center study investigating ^{177}Lu -PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. *J Nucl Med*. 2017;58:85-90.
- [79] Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. [^{177}Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19:825-833.
- [80] von Eyben FE, Roviello G, Kiljunen T, et al. Third-line treatment and ^{177}Lu -PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:496-508.

(收稿日期:2021-12-01)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2022 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),计算机体层摄影术

CV(coefficient of variation),变异系数

DNA(deoxyribonucleic acid),脱氧核糖核酸

FDG(flurordeoxyglucose),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),正电子发射体层摄影术

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),单光子发射计算机体层摄影术

SUV(standardized uptake value),标准摄取值

SUV_{max}(maximum standardized uptake value),最大标准摄取值SUV_{mean}(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