

PSMA 诊疗一体化技术助力前列腺癌进入精准诊疗时代

陈若华 黄钢 刘建军

上海交通大学医学院附属仁济医院核医学科,上海 200127

通信作者:刘建军, Email: nuclearj@163.com

基金项目:国家自然科学基金(92259103)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240702-00241

PSMA-based theranostic technology advances prostate cancer management towards a new era of precision diagnosis and treatment

Chen Ruohua, Huang Gang, Liu Jianjun

Department of Nuclear Medicine, Ren Ji Hospital, Shanghai Jiao Tong University of Medicine, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Liu Jianjun, Email: nuclearj@163.com

Fund program: National Natural Science Foundation of China (92259103)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240702-00241

前列腺癌在全球男性癌症中发病率列于第二,死亡率列于第五^[1]。前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)筛查是前列腺癌临床管理中非常重要的一部分,有助于前列腺癌的早期发现和疗效监测。前列腺癌的诊断主要依赖于前列腺穿刺活检组织检查(简称活检),同时可以根据病理分型评估肿瘤的侵袭性和预后。前列腺癌的治疗选择范围广泛,从观察等待、主动监测到根治性手术、放疗到激素治疗、系统性化疗、靶向治疗等,准确的疾病评估是指导治疗决策的关键。前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA) PET 具有全身可视化、高灵敏度、高特异性等优势,被誉为评估前列腺癌的“新一代”影像学技术^[2],改写了前列腺癌影像学评估技术范式,在前列腺癌的临床全周期管理中发挥了重要作用。

PSMA 是一种 II 型跨膜糖蛋白,其细胞外域可被小分子抑制剂和抗体靶向,用于诊断和治疗。Jia 等^[3]认为 PSMA 已成为前列腺癌诊断和治疗的极具吸引力的靶点,从铟标记的 PSMA 抗体(¹¹¹In-capromab-pendetide)、小分子尿素基 PSMA 靶向肽¹²³I-MIP-1095 到⁶⁸Ga-PSMA-11、¹⁸F-DCFPyL,从¹⁷⁷Lu-J591、¹⁷⁷Lu-PSMA-617 到²²⁵Ac-PSMA-617、²²⁵Ac-PSMA-I&T 等,基于 PSMA 的诊疗一体化技术已经成为精准医学时代的一个典范应用,并助力前列腺癌进入精准诊疗时代^[4]。

前列腺活检是确诊前列腺癌的“金标准”。标准的 12+X 前列腺穿刺活检能在大多数情况下提供

确切的病理学诊断和危险度分级,指导制定个体化治疗方案。前列腺穿刺活检的灵敏度为 60%~90%,且不可避免带来可能出血、感染、疼痛等并发症,也不能全面评估肿瘤转移灶及其 PSMA 表达水平。影像指导下的靶向穿刺可显著提高前列腺癌的穿刺阳性率,避免漏诊高危前列腺癌,且能减少不必要的穿刺。Kasivisvanathan 等^[5]研究证实,多参数 MRI(multiparametric MRI, mpMRI)引导下的前列腺靶向穿刺和危险度评估明显优于常规超声引导。而基于 PSMA PET 联合 mpMRI 引导下的靶向穿刺更具优势。Kawada 等^[6]研究报道,联合 PSMA PET 与 mpMRI 靶向活检检出有临床意义前列腺癌的灵敏度、特异性、阳性预测值和阴性预测值分别为 0.91、0.64、0.75 和 0.85,要优于 mpMRI 指导下的前列腺癌穿刺的检出效能,PSMA PET 联合 mpMRI 有助于进一步提高穿刺准确性。本期重点号中,柯渺等^[7]应用 PSMA 靶向 PET 显像剂¹⁸F-AIF-P16-093 联合 mpMRI 指导经会阴穿刺活检,发现 PSMA PET 联合 mpMRI[T₂ 加权成像(weighted imaging, WI)+弥散 WI(diffusion WI, DWI)、T₂WI+DWI+表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)]的诊断特异性超过 90%,阳性预测值超过 80%。以上研究表明,PSMA PET 联合 mpMRI 可提示前列腺癌阴性的区域,在前列腺癌的临床管理中可选择观察等待和主动监测,并减少反复穿刺带来术后并发症的发生概率;而在 PSMA PET 联合 mpMRI 均提示前列腺癌阳性的区域,病理结果阳性的可能性大,应增加靶区穿

刺的针数,避免漏诊。

前列腺癌的 TNM 初始分期是临床决策管理的关键。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐 PSMA PET/CT 代替传统影像技术用于中高风险前列腺癌的分期。大量临床研究也表明,PSMA PET 在前列腺癌分期方面有更高的准确性,减少了诊断的不确定性,为治疗决策提供更精准的指导。Chow 等^[8] 在一项涵盖 31 项研究($n=2\ 431$)的 meta 分析揭示,与 mpMRI 相比,PSMA PET/MR 在评估前列腺外侵犯(灵敏度:78.7%和 52.9%)和精囊腺侵犯(灵敏度:66.7%和 51.0%)方面均更具优势;在淋巴结分期方面,PSMA PET 较 mpMRI 表现出更高的灵敏度(73.7%和 38.9%)和特异性(97.5%和 82.6%),同样优于 CT(灵敏度:73.2%和 38.5%;特异性:97.8%和 83.6%);在骨转移方面,⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 的灵敏度和特异性(分别为 98%和 96.2%),明显高于骨扫描(73%和 79.1%,均 $P<0.05$)。而随着影像组学、人工智能(artificial intelligence, AI)技术在分子影像临床中的应用,许多研究者也在探索这些新技术在前列腺癌全周期管理中的价值。本期重点号覃春霞等^[9] 研究发现,应用 mpMRI 深度学习 AI 分析系统可以纠正少部分由于前列腺癌病灶中 PSMA 表达不足,⁶⁸Ga-PSMA PET 呈现假阴性结果的诊断盲点,进一步提升 PSMA PET 在前列腺癌分期中的准确性,为前列腺癌全周期管理全覆盖提供依据。

前列腺癌生化复发(biochemical recurrence, BCR)指的是患者在接受了初始治疗后,血清 PSA 水平再次升高,但常规影像学检查无法发现和定位复发病灶。Stephenson 等^[10] 研究表明,约 20%~40%的前列腺癌患者在根治术后 10 年内会出现 BCR,早期挽救治疗与更好的生存获益密切相关。因此,早期发现和精确定位复发病灶的部位和数量至关重要。研究表明,PSMA PET 在前列腺癌 BCR 患者中的检出率与检查时的血清 PSA 水平明显相关,Crocera 等^[11] 在一项纳入 43 项研究($n=5\ 832$)的 meta 分析揭示,PSMA PET 在 BCR 患者中的总体检出率达 74.1%(95% CI: 69.2%~78.5%);检出率随 PSA 水平升高而升高:PSA $<0.2\ \mu\text{g/L}$ 为 33.7%, $0.2\ \mu\text{g/L}\leq$ PSA $<0.5\ \mu\text{g/L}$ 为 50.0%, $0.5\ \mu\text{g/L}\leq$ PSA $<1.0\ \mu\text{g/L}$ 为 62.8%, $1.0\ \mu\text{g/L}\leq$ PSA $<2.0\ \mu\text{g/L}$ 为 73.1%,以及 PSA $\geq 2.0\ \mu\text{g/L}$ 为 91.7%。目前,NCCN 等指南已推荐 PSMA PET/CT 作为 BCR 患者的首选影像学检查。Wang 等^[12] 研究也发现应用延迟显像、长轴高

灵敏 PET 显像可进一步提高 PSMA PET 对 BCR 的检出率,尤其是在低 PSA 水平时仍能提供较高的检出率,为早期进行挽救治疗提供了关键契机。本期重点号陈翹楚等^[13] 评估了 172 例前列腺癌根治术后 BCR 患者的⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 结果,发现⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 具有较高检出效率(70.35%, 121/172),且病灶主要分布在前列腺床和淋巴结,而骨转移相对较少。这些研究结果为今后 BCR 患者更精准治疗方案的选择提供了理论依据,也为临床如何降低 BCR 的复发率、更早期发现 BCR 病灶、延长前列腺癌患者生存效益提供了研究方向。

放射性配体治疗(radioligand therapy, RLT)是一种使用放射性药物针对肿瘤细胞表面的特定受体或抗原进行靶向治疗的方法,具有精准、高效、不良反应小、诊疗一体化等优势。PSMA 是前列腺癌进行 RLT 的理想靶点。¹⁷⁷Lu-PSMA-617 是首个获得美国食品药品监督管理局批准的 PSMA 靶向 RLT 药物。Sartor 等^[14] 和 Hofman 等^[15] 经临床试验证实,¹⁷⁷Lu-PSMA-617 可提高转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)患者的生存期。随着研究深入,可发射 α 射线的新型放射性药物如²²⁵Ac-PSMA-617 的 RLT 越来越受到关注。 α 射线更选择性地向癌细胞提供强效局部辐射,导致更有效的 DNA 链断裂,同时最大限度地减少对周围正常组织的不良损害。Lee 和 Kim^[16] 在一个纳入 9 项研究($n=263$)的 meta 分析中评估了²²⁵Ac-PSMA 的 RLT 在 mCRPC 患者中的疗效:61%患者治疗后 PSA 下降 $>50\%$,84%患者出现不同程度 PSA 下降。国内由于原料限制,这方面研究相对较少。本期重点号张渝等^[17] 探索了²²⁵Ac-PSMA 用于治疗 mCRPC 的疗效和安全性,取得了令人鼓舞的结果:11 例患者中,9 例患者的 PSA 水平明显低于治疗前,且未发现 III/IV 级肾脏毒性及唾液腺毒性。这些研究为基于 PSMA 的 RLT 技术进入前列腺癌全周期管理提供了依据。

总之,这些研究结果凸显了以 PSMA 为靶点的诊疗一体化在前列腺癌全周期精准管理中的重要作用。PSMA PET 显像在前列腺癌的初始分期、BCR 检测和疾病进展监测等关键环节中展现出显著优势,为临床决策提供了精确而宝贵的影像学依据。基于 PSMA 的 RLT 被认为是前列腺癌治疗的重要发展方向之一。尽管以 PSMA 为靶点的诊疗一体化技术在前列腺癌管理中取得了显著进展,但仍面临诸多挑战,如部分微小病灶或 PSMA 低表达病灶可

能逃脱 PSMA PET 显像检测, 靶向 PSMA 治疗方案的优化和不良反应的减轻仍需深入研究。为应对这些挑战, 未来研究将聚焦于开发灵敏度和特异性更高的 PSMA 示踪剂。同时, 通过整合 AI 和多模态影像融合技术, 有望提高对微小病灶和低表达病灶的检出能力, 进一步提升 PSMA PET 的诊断准确性。在治疗方面, 个体化剂量调整策略和新型靶向递送系统的开发有望优化治疗方案, 最大限度地减少不良反应, 从而提高 PSMA 靶向治疗的整体疗效和安全性。

随着技术不断革新和临床经验日益丰富, PSMA 在前列腺癌个体化精准治疗中的作用将愈发重要。通过整合 PSMA PET 显像和 PSMA 靶向治疗, 我们有理由期待前列腺癌诊疗领域的进一步突破, 最终显著改善患者的预后和生活质量。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 陈若华: 论文撰写; 黄钢: 研究指导; 刘建军: 论文修改

参 考 文 献

- [1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263. DOI:10.3322/caac.21834.
- [2] Wang Y, Galante JR, Haroon A, et al. The future of PSMA PET and WB MRI as next-generation imaging tools in prostate cancer[J]. Nat Rev Urol, 2022, 19(8): 475-493. DOI: 10.1038/s41585-022-00618-w.
- [3] Jia AY, Kiess AP, Li Q, et al. Radiotheranostics in advanced prostate cancer: current and future directions[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2024, 27(1): 11-21. DOI: 10.1038/s41391-023-00670-6.
- [4] Mizuno K, Beltran H. Future directions for precision oncology in prostate cancer[J]. Prostate, 2022, 82 Suppl 1(Suppl 1): S86-S96. DOI: 10.1002/pros.24354.
- [5] Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, et al. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis[J]. N Engl J Med, 2018, 378(19): 1767-1777. DOI: 10.1056/NEJMoa1801993.
- [6] Kawada T, Yanagisawa T, Rajwa P, et al. Diagnostic performance of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography-targeted biopsy for detection of clinically significant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Urol Oncol, 2022, 5(4): 390-400. DOI: 10.1016/j.euo.2022.04.006.
- [7] 柯渺, 刘锦慧, 钟少楠, 等. ^{18}F -AIF-P16-093 PET 联合多参数 MRI 在前列腺癌原发灶诊断中的应用: 基于穿刺病理学的头对头研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(9): 533-538. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240607-00199. Ke M, Liu JH, Zhong SN, et al. Application of ^{18}F -AIF-P16-093 PET combined with multiparametric MRI in the diagnosis of primary prostate cancer lesions: a head-to-head comparative study based on needle biopsy pathology[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(9): 533-538. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240607-00199.
- [8] Chow KM, So WZ, Lee HJ, et al. Head-to-head comparison of the diagnostic accuracy of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography and conventional imaging modalities for initial staging of intermediate- to high-risk prostate cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Urol, 2023, 84(1): 36-48. DOI: 10.1016/j.eururo.2023.03.001.
- [9] 覃春霞, 吕玉虎, 代志博, 等. 多参数 MRI 深度学习人工智能分析联合 ^{68}Ga -PSMA PET 对前列腺癌的诊断价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(9): 516-521. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240628-00233. Qin CX, Lyu YH, Dai ZB, et al. Diagnostic value of multiparametric MRI deep learning artificial intelligence analysis combined with ^{68}Ga -PSMA PET for prostate cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(9): 516-521. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240628-00233.
- [10] Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, et al. Preoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy[J]. J Natl Cancer Inst, 2006, 98(10): 715-717. DOI: 10.1093/jnci/djj190.
- [11] Crocero F, Marchioni M, Novara G, et al. Detection rate of prostate specific membrane antigen tracers for positron emission tomography/computerized tomography in prostate cancer biochemical recurrence: a systematic review and network meta-analysis[J]. J Urol, 2021, 205(2): 356-369. DOI: 10.1097/JU.0000000000001369.
- [12] Wang Y, Dong L, Zhao H, et al. The superior detection rate of total-body [^{68}Ga] Ga-PSMA-11 PET/CT compared to short axial field-of-view [^{68}Ga] Ga-PSMA-11 PET/CT for early recurrent prostate cancer patients with PSA < 0.2 ng/mL after radical prostatectomy[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 51(8): 2484-2494. DOI: 10.1007/s00259-024-06674-1.
- [13] 陈翘楚, 王一宁, 周翔, 等. ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT 在前列腺癌根治术后生化复发患者中的检出率及病灶分布特征分析[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(9): 528-532. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240627-00231. Chen QC, Wang YN, Zhou X, et al. Detection rate of ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT and distribution characteristics of lesions in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(9): 528-532. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240627-00231.
- [14] Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. N Engl J Med, 2021, 385(12): 1091-1103. DOI: 10.1056/NEJMoa2107322.
- [15] Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. [^{177}Lu] Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial[J]. Lancet, 2021, 397(10276): 797-804. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00237-3.
- [16] Lee DY, Kim YI. Effects of ^{225}Ac -labeled prostate-specific membrane antigen radioligand therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer: a meta-analysis[J]. J Nucl Med, 2022, 63(6): 840-846. DOI: 10.2967/jnumed.121.262017.
- [17] 张渝, 杨洪钰, 林欣怡, 等. ^{225}Ac -PSMA-617 治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的安全性和有效性[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2024, 44(9): 522-527. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240506-00150. Zhang Y, Yang HY, Lin XY, et al. Safety and efficacy of ^{225}Ac -PSMA-617 in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2024, 44(9): 522-527. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240506-00150.

(收稿日期: 2024-07-02)