

·综述·

单光子核素标记的 PSMA 小分子抑制剂在前列腺癌中的临床应用进展

侯露 弓健 王璐 徐浩

暨南大学附属第一医院核医学科, 广州 510632

通信作者: 徐浩, Email: txh@jnu.edu.cn

【摘要】 前列腺特异膜抗原(PSMA)在前列腺癌中特异性过表达, 以其作为生物靶点, 为前列腺癌的临床诊断和治疗提供了新的策略。目前, 对 PSMA 小分子抑制剂标记的研究多集中于应用正电子核素如⁶⁸Ga、¹⁸F 等进行标记并通过 PET 显像实现对前列腺癌的诊断, 或应用 β 放射性核素如¹⁷⁷Lu 进行标记以靶向治疗前列腺癌。近年来, 应用单光子核素标记 PSMA 小分子抑制剂的研究也取得了进展。笔者就单光子核素标记的 PSMA 小分子抑制剂在前列腺癌中的临床应用进展进行综述。

【关键词】 前列腺肿瘤; 前列腺特异膜抗原; 体层摄影术, 发射型计算机, 单光子; 放射性核素显像; 放射性核素治疗

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-201908025-00091](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201908025-00091)

Research progress in the clinical application of single photon nuclide-labeled PSMA small molecule inhibitors in prostate cancer

Hou Lu, Gong Jian, Wang Lu, Xu Hao

Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510632, China

Corresponding author: Xu Hao, Email: txh@jnu.edu.cn

【Abstract】 Prostate-specific membrane antigen (PSMA), highly expressed in prostate cancer, provides a new strategy for the clinical diagnosis and treatment of prostate cancer as a specific biological target. At present, the research on the labeling of PSMA small molecule inhibitors is mostly focused on positron nuclide labels, such as ⁶⁸Ga and ¹⁸F or beta radionuclide labels, such as ¹⁷⁷Lu to realize diagnosis and targeted therapy of prostate cancer. In recent years, the application of single photon nuclide-labeled PSMA small molecule inhibitors has also made progress. This review summarizes the clinical application of single photon nuclide-labeled PSMA small molecule inhibitors in prostate cancer.

【Key words】 Prostatic neoplasms; Prostate-specific membrane antigen; Tomography, emission-computed, single-photon; Radionuclide imaging; Radionuclide therapy

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-201908025-00091](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201908025-00091)

前列腺癌是最常见的威胁男性健康的肿瘤之一, 近年来其发病率逐渐上升^[1]。中国国家癌症中心的数据显示, 在 2015 年中国男性恶性肿瘤中, 前列腺癌的发病率已上升至第六位^[2]。目前, 常规的诊疗方法如手术和药物去势治疗等已显著提高了前列腺癌患者的生存质量, 然而, 术后生化复发以及转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration

resistant prostate cancer, mCRPC)患者的预后依然不佳。在前列腺癌中, 前列腺特异膜抗原(prostate-specific membrane antigen, PSMA)的特异性过表达水平明显高于前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)。采用放射性核素标记与 PSMA 有高亲和力的小分子抑制剂, 从而实现前列腺癌及其转移灶显像和治疗的方法已取得了显著的效果,

尤其是应用 ^{68}Ga 标记的PSMA小分子抑制剂进行PET/CT显像已经应用于临床。近年来,PSMA小分子抑制剂的单光子显像在前列腺癌的诊疗中也取得了一定进展,但相应的报道不多。因此,我们对单光子核素标记的PSMA小分子抑制剂在前列腺癌中的临床应用进展进行综述。

1 前列腺癌与PSMA抑制剂

PSMA是一种在几乎所有类型的前列腺癌组织中均高度表达的II型跨膜蛋白,其过表达水平可达到正常组织的100~1000倍。与PSA相比,其具有更高的灵敏度和特异度,尤其是在转移性前列腺癌和mCRPC中^[3-5]。研究结果显示,前列腺癌细胞中PSMA的表达水平与血清中PSA的浓度以及前列腺癌的Gleason评分呈正相关^[6]。因此,可将PSMA作为靶点进行前列腺癌的早期诊断和术后的疗效评估。此外,PSMA还具有水解酶活性,其具有受体功能并能够内化到胞内,从而促进胞内共轭放射性金属的积聚,为靶向显像和治疗提供了良好的基础^[7-8]。因此,以PSMA为靶点的纳米载体和配体-药物偶联物等靶向制剂以及PSMA激活的前药的开发和运用成为近年来研究的热点。

最早报道的基于PSMA靶点的前列腺癌显像剂是美国食品药品监督管理局于1997年批准的 ^{111}In -卡罗单抗喷地肽(^{111}In -capromab pendetide,商品名ProstaScint)。其作为前列腺癌的SPECT显像剂在临床中的应用已有大量研究^[9-11]。然而,该显像剂的靶点是PSMA胞内部分的抗原决定簇,故其无法结合活细胞^[12]。此外,抗体的分子量大、体内循环半衰期长、不易保存、成本高以及肿瘤和转移淋巴结渗透性差而易引起免疫应答反应等缺点限制了其被进一步开发和应用。

PSMA小分子抑制剂具有分子量小、易于合成、体内代谢快速和组织穿透性佳等诸多优点。因此,多种放射性核素标记的PSMA小分子抑制剂在前列腺癌的诊疗应用中取得了很大进展,尤其是正电子核素标记的PET探针,如2-(3-{1-羧基-5-[(6-[^{18}F]氟-吡啶-3-羰基)-胺基]-戊基}-脲基)-戊二酸(2-(3-{1-carboxy-5-[(6-[^{18}F]fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-pentyl}-ureido)-pentanedioic acid, ^{18}F -DCFPyL)、 ^{18}F -PSMA-1007、 ^{68}Ga -PSMA-11、 ^{68}Ga -PSMA-I&T(^{68}Ga -PMSA-imaging&therapy)和 ^{68}Ga -

PSMA-617。临床数据显示,上述3种 ^{68}Ga 标记的分子探针在前列腺癌显像,尤其是检测前列腺癌的生化复发中具有明显优势^[13-14]。最常见的应用于前列腺癌治疗的放射性药物是 ^{177}Lu -PSMA,如 ^{177}Lu -PSMA-I&T和 ^{177}Lu -PSMA-617。 ^{68}Ga -PSMA-11和 ^{177}Lu -PSMA的联合应用能够实现前列腺癌临床诊疗的一体化^[15]。

相较于PET/CT,SPECT和SPECT/CT仪器在我国装机更普遍,检查费用较低,人员操作培训简单且其使用的单光子核素相对容易获得。因此,在大力推进 ^{18}F 和 ^{68}Ga 正电子核素标记的PSMA小分子抑制剂投入临床使用的同时,单光子核素标记的PSMA小分子抑制剂也应该受到重视,其在前列腺癌的临床应用中同样具有广阔的前景。

2 单光子核素标记的PSMA小分子抑制剂

目前,常用于标记化合物的单光子核素包括 $^{99}\text{Tc}^m$ 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 和 ^{111}In 。其中, $^{99}\text{Tc}^m$ 是单光子放射性药物领域使用最多的核素。作为 ^{99}Tc 的核同质异能素, $^{99}\text{Tc}^m$ 具有半衰期短且无其他粒子辐射等优点,其标记的化合物对患者的辐射剂量较小,适合于放射性药物的制备和临床显像。 $^{99}\text{Tc}^m$ 标记的药物已广泛应用于甲状腺、心肌、骨相关疾病以及肿瘤的临床显像诊断与脏器功能的评估。 ^{123}I 和 ^{125}I 是碘的放射性同位素。 ^{123}I 的半衰期相对较短(13.2 h),可发射159 keV能量,且衰变时不会释放 β 粒子,其标记的显像剂可应用于心脏交感神经受体的临床显像^[16-17]。 ^{125}I 的半衰期长且能量较低,应用于SPECT显像诊断并无优势,目前主要应用于体外放射性免疫分析以及粒子植入治疗肿瘤等方面。 ^{131}I 是一种人工放射性核素,半衰期为8.3 d,发射 β 射线(99%)和 γ 射线(1%),因其能在人体甲状腺中浓聚而广泛应用于甲状腺疾病的显像和治疗。 ^{111}In 也是一种人工放射性核素,其半衰期较长(2.83 d),以电子俘获形式进行衰变,同时释放出能量为172 keV和245 keV的 γ 射线。研究者已开发出许多 ^{111}In 标记的SPECT显像探针,但目前受到更多关注的是 ^{111}In 在指导放射性导向手术(radiation-guided surgery, RGS)中的巨大潜力^[18-19]。

PSMA小分子抑制剂主要分为三类:磷酸盐化合物、巯基类化合物和尿素衍生物^[20]。其中,尿素衍生物在临床前研究和临床应用中最为多见,单光

子核素标记的巯基类化合物尚未见临床方面的相关报道。表1对部分应用于动物和人体的单光子核素标记的PSMA小分子抑制剂进行了总结。

2.1 单光子核素标记的磷酸盐类PSMA小分子抑制剂

磷酸盐类化合物对PSMA阳性肿瘤具有很高的亲和力和特异性，正电子核素标记的小分子抑制剂，如⁶⁴Cu-CBT2G和¹⁸F-CTT1298等在临床前研究中显示出了令人满意的显像效果^[35-36]。然而，磷酸基团极性高、代谢慢等不足限制了此类PSMA小分子抑制剂的应用。

Nedrow-Byers等^[21]以DTPA为螯合剂，基于磷脂类的不可逆抑制剂(2S)-7-氨基-2-((((S)-1,3-二羧基丙基)氨基)(羟基)磷酰基)氧基)甲基)-4-氧代辛二酸(CTT-54)合成了SPECT显像剂^{99m}Tc^m-(CO)₃-DTPA-CTT-54(目前单光子核素标记的磷酸盐类衍

生物仅此一种)并应用于小鼠体内进行了初步的显像研究。结果发现，^{99m}Tc^m-(CO)₃-DTPA-CTT-54能快速内化到人前列腺癌LNCaP细胞中，其在PSMA阳性表达的LNCaP细胞中表现出时间依赖性的摄取，并且可在非靶组织中被快速清除。这为研发下一代磷酸盐类SPECT显像剂提供了理论支持。

2.2 单光子核素标记的巯基类PSMA小分子抑制剂

巯基类衍生物如经典抑制剂2-(3-巯丙基)戊二酸(2-(3-mercaptopropyl) pentanedioic acid, 2-MPPA)具有更好的膜通透性和更高的口服生物利用度，因此，其曾被认为是磷酸盐类化合物的一种很好的替代品。但巯基类化合物与PSMA的结合无特异性，同时，硫醇基团的亲核性质使其容易氧化，当其与内源蛋白形成偶联时，有损害代谢稳定性和诱导免疫反应的风险，这极大限制了其在临床上的应用^[37]。目前尚未有应用正电子核素或者单光子核素

表1 部分应用于动物和人体的单光子核素标记的PSMA小分子抑制剂

Table 1 Single photon nuclide-labeled PSMA small molecule inhibitors used in animals and humans

类别	标记化合物	细胞实验			人体转化与运用	引用文献序号
		靶向细胞	最大摄取值(%ID/g)	测量时间(h)		
磷酸盐类	^{99m} Tc ^m -(CO) ₃ -DTPA-CTT-54	LNCaP细胞	1.91	4	-	21
巯基类	2-MPPA	该类型小分子尚未被标记			-	-
尿素类	^{99m} Tc ^m -MIP-1404	LNCaP细胞	13.9 ± 8.5	2	已完成I期、II期和III期临床转化。应用于诊断局部复发或转移、监测治疗反应、评价前列腺癌患者的原发和分期	22-27
	^{99m} Tc ^m -MIP-1405	LNCaP细胞	12.4 ± 2.3	1	已完成I期临床显像研究	22
	^{99m} Tc ^m -DUPA(5)	LNCaP细胞	12.4	4	靶向定位前列腺癌的显像剂	28
	^{99m} Tc ^m -EDDA/HYNIC-iPSMA	LNCaP细胞	10.22 ± 2.96	1	靶向定位前列腺癌的显像剂	29
	^{99m} Tc ^m -PSMA-I&S	LNCaP细胞	8.28 ± 3.27	1	应用于RGS，是 ¹¹¹ In-PSMA-I&T的优良替代品	30
	¹²³ I-MIP-1072	LNCaP细胞	17.4 ± 6.3	1	已完成I期临床显像研究	31
	¹²³ I-MIP-1095	LNCaP细胞	34.3 ± 12.7	4	已完成I期临床显像研究	31
	¹²⁵ I-DCIT	LNCaP细胞	8.73 ± 0.73	0.5	-	32
	¹³¹ I-MIP-1095	-	-	-	治疗mCRPC患者，效果显著	33
	¹¹¹ In-PSMA I&T	-	-	-	应用于RGS，可指导术中转移淋巴结的清扫	34
	¹¹¹ In-PSMA-617	-	-	-	应用于RGS，对鉴别淋巴结转移有很高的特异度	18

注：表中，PSMA：前列腺特异膜抗原；测量时间：测量肿瘤最大摄取值的时间；DTPA：二亚乙基三胺五乙酸；CTT-54：(2S)-7-氨基-2-((((S)-1,3-二羧基丙基)氨基)(羟基)磷酰基)氧基)甲基)-4-氧代辛二酸；2-MPPA：2-(3-巯丙基)戊二酸；DUPA：2-[3-(1,3-二羧基丙基)脲基]戊二酸；^{99m}Tc^m-EDDA/HYNIC-iPSMA：^{99m}Tc^m-ethylenediamine-N,N'-diacetic acid (EDDA) / hydrazinonicotinyl (HYNIC)-Lys(Nal)-Urea-Glu；DCIT：N-[N-[N(S)-1,3-二羧酸丙烯酸]氨基甲酰]-S-3-吡啶-L-酪氨酸；LNCaP细胞：人前列腺癌细胞；RGS：放射性导向手术；mCRPC：转移性去势抵抗性前列腺癌；%ID/g：每克组织百分注射剂量率；-：无此项数据

对此类化合物进行标记的文献报道。

2.3 单光子核素标记的尿素类 PSMA 小分子抑制剂

尿素类 PSMA 小分子抑制剂是含有两个氨基酸(如半胱氨酸-尿素-谷氨酸、谷氨酸-尿素-赖氨酸)形成脲键(-NH-CO-NH-)的 N-乙酰天冬氨酰谷氨酸类似物,其可被 PSMA 水解成 N-乙酰天冬氨酸和谷氨酸。此类小分子抑制剂对 PSMA 具有高亲和力和特异性,且一旦结合于活性位点,其可迅速内化到细胞中^[38]。此类化合物占目前单光子乃至正电子核素标记的 PSMA 小分子抑制剂的绝大多数。

2.3.1 ⁹⁹Tc^m-MIP-1404

Hillier 等^[39]合成了 4 种基于尿素的 PSMA 小分子抑制剂: MIP-1428、MIP-1404、MIP-1405 和 MIP-1427,并使用⁹⁹Tc^m标记,随后进行了小鼠体内的药物评价。其中⁹⁹Tc^m-MIP-1404 表现出了在肿瘤中的高摄取以及在肾脏和非靶组织中被快速清除的能力。2014 年, Vallabhajosula 等^[21]分别在 6 例转移性前列腺癌患者和健康者体内进行了 I 期临床研究,进一步比较了⁹⁹Tc^m-MIP-1404 和⁹⁹Tc^m-MIP-1405 在人体中的药代动力学性质、生物学分布以及肿瘤摄取和转移的影像学表现。两者均显示出骨、前列腺癌和淋巴结病变的早期可视化转移灶,但在一些外分泌腺(唾液腺、泪腺和腮腺)中观察到持续摄取。⁹⁹Tc^m-MIP-1404 显示出更少的尿排泄和更高的肿瘤放射性摄取。基于此结论, Goffin 等^[23]对⁹⁹Tc^m-MIP-1404 进行了 II 期临床研究,评估其在 105 例具有高淋巴结转移风险的前列腺癌患者中的显像表现。结果显示,前列腺病变对其的摄取与 Gleason 评分呈正相关($\rho=0.53$, $P<0.0001$),且其能在一定程度上预测淋巴结受累的情况。Reinfelder 等^[24]首次在 60 例生化复发的前列腺癌患者中应用⁹⁹Tc^m-MIP-1404 进行显像,检出率为 70%。Schmidkonz 等^[25-27]对⁹⁹Tc^m-MIP-1404 应用于前列腺癌的诊断和分期评估进行了一系列研究,结果显示,其在诊断肿瘤局部复发或转移、监测治疗反应以及评价前列腺癌患者的原发和分期等方面展现出较大潜力。目前,⁹⁹Tc^m-MIP-1404 已经完成 III 期临床试验,在对直肠超声活检证实的低级别前列腺癌的显像分析中,其显示出较高的灵敏度及特异度。⁹⁹Tc^m-MIP-1404 极有可能成为首个被批准投入临床使用的靶向 PSMA 的放射性药物。

2.3.2 ⁹⁹Tc^m-DUPA

Kularatne 等^[28]合成了一系列基于 2-[3-(1,3-二羧基丙基)脲基]戊二酸(2-[3-(1,3-dicarboxypropyl)ureido] pentanedioic acid, DUPA)的 PSMA 小分子抑制剂,标记⁹⁹Tc^m并在小鼠体内进行显像,其中⁹⁹Tc^m-DUPA 表现出最高的亲和力和靶向性。该研究还揭示了间隔物的重要性,结果显示,具有 7~16 个原子间隔物的 DUPA 缀合物与 PSMA 有最高的亲和力,它们在肿瘤细胞中显示出强烈的摄取,除肾以外在其他组织中很少或没有累积。

2.3.3 ⁹⁹Tc^m-EDDA/HYNIC-iPSMA

另一种⁹⁹Tc^m标记的 PSMA 小分子抑制剂⁹⁹Tc^m-EDDA/HYNIC-iPSMA (⁹⁹Tc^m-ethylenediamine-N,N-diacetic acid (EDDA) / hydrazinonicotinyl (HYNIC)-Lys (Nal)-Urea-Glu)亦具有巨大的临床应用潜力。Santos-Cuevas 等^[29]分别对 8 例前列腺癌患者和健康受试者进行了⁹⁹Tc^m-EDDA/HYNIC-iPSMA 显像。⁹⁹Tc^m-EDDA/HYNIC-iPSMA 显示出较强的肿瘤特异性摄取,3 h 平均 T/NT=8.99,且该显像剂能够检测骨、软组织和淋巴结中的转移病灶。

2.3.4 ⁹⁹Tc^m-PSMA-I&S

⁹⁹Tc^m同样能指导手术治疗,Robu 等^[30]首次应用⁹⁹Tc^m-PSMA-I&S(⁹⁹Tc^m-mas3-y-nal-k-sub-KuE)进行 RGS,取得了较好的效果。由于⁹⁹Tc^m-PSMA-I&S 能够与血浆蛋白高度结合,导致其在体内清除缓慢,使得前列腺癌病变从注射后直至 21 h 的 T/NT 稳定增加。术中发现了所有在⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 中观察到的可疑病灶。Maurer 等^[40]使用⁹⁹Tc^m标记的 PSMA 小分子抑制剂进行 RGS 也取得了非常好的效果。相较于¹¹¹In-PSMA-I&T,⁹⁹Tc^m价格便宜,较易获得,同时其 γ 能量更低,半衰期更短,使得患者和医务人员理论上的辐射暴露更少。

2.3.5 ¹²³I-MIP-1072 和¹²³I-MIP-1095

Maresca 等^[41]合成了一系列基于谷氨酸-尿素-X(X 为衍生的赖氨酸)的新型卤代异二聚体 PSMA 抑制剂并进行体外评价,其中¹²³I 标记的 MIP-1072 和 MIP-1095 在高温下表现出极好的稳定性,在人前列腺癌 LNCaP 细胞中显示出对 PSMA 的高亲和力和选择性,这为临床开发新型药物奠定了良好的基础。随后,他们继续在小鼠体内开展¹²³I-MIP-1072 和¹²³I-MIP-1095 的显像研究。结果显示,两者均能很好的靶向结合于 LNCaP 细胞,在 37℃ 时有较高

的内化率, ^{123}I -MIP-1072 显示出更快的血液和非靶组织清除速度; 虽然 ^{123}I -MIP-1095 从血液和非靶组织中的清除速度较慢, 但其具有更高的肿瘤摄取值。然而, 两者在肾脏中的放射性浓度是所有器官中最高的, 远超过它们在肿瘤中的放射性浓度。以 ^{123}I -MIP-1072 为例, 注射 2 h 后, 肾的最大摄取率为 $(159 \pm 46) \% \text{ID/g}$, 而肿瘤的最大摄取率则在注射 1 h 后, 为 $(17.4 \pm 6.3) \% \text{ID/g}$ ^[31]。2013 年, Barrett 等^[42] 首次评估了 ^{123}I -MIP-1072 和 ^{123}I -MIP-1095 在检测前列腺、软组织和骨转移病变中的性能。7 例转移性肿瘤患者的 SPECT/CT 结果显示, 注射显像剂 0.5~1 h 后快速检测到了前列腺、软组织和骨中的病变。相较于 ^{123}I -MIP-1095, ^{123}I -MIP-1072 在注射后 4~24 h 区间内具有更高的 T/NT, 且其清除速度比 ^{123}I -MIP-1095 快约 5 倍, 因此, ^{123}I -MIP-1072 可用作诊断性药物。实际上, ^{123}I -MIP-1095 具有更大的绝对肿瘤摄取值, 但由于清除速率较慢, 且其通过肾脏和胃肠道排泄的方式延长了体内清除所需的时间, 因此, ^{131}I -MIP-1095 可能更具有作为放射性治疗剂的潜力。

2.3.6 ^{125}I -DCIT

Foss 等^[32] 合成的 ^{125}I 标记的 N-[N-[N(S)-1,3-二羧酸丙烯酸]氨基甲酰]-S-3-吡啶-L-酪氨酸(N-[N-[(S)-1,3-dicarboxypropyl]carbamoyl]-S-3-iodo-L-tyrosine, DCIT) 是第一种尿素类放射性卤化 PMSA 抑制剂。研究者评估了 2 种基于脲基的 PSMA 小分子抑制剂 ^{125}I -DCIT 和 N-[N-[(S)-1,3-二羧酸丙烯酸酯]氨基甲酰]-S-[^{11}C]甲基-L-半胱氨酸(N-[N-[(S)-1,3-dicarboxypropyl]carbamoyl]-S-[^{11}C]methyl-L-cystein, ^{11}C -DCMC) 和在小鼠体内的显像效果, 结果显示, 注射显像剂 30 min 后, 两者均在 LNCaP 细胞异种移植小鼠中显示出明确的靶向图像且在肾脏中观察到较高浓聚, 但 ^{11}C -DCMC 显示出更高的 T/NT (10.8 vs. 4.7)。

2.3.7 ^{131}I -MIP-1095

在之前研究的基础上, Zechmann 等^[33] 通过 ^{124}I -MIP-1095 PET/CT 显像评估单周期的 ^{131}I -MIP-1095 (平均活性: 4.8 GBq, 范围: 2~7.2 GBq) 在男性 mCRPC 患者中的潜在治疗用途以及安全性和有效性。患者在核医学治疗病房中接受 5~7 d 的治疗, 治疗前和治疗中均以高氯酸钠、柠檬汁和冰袋等多种方式减少器官灌注。结果显示, 60.7% 的患者 PSA

水平降低 >50%; 84.65% 的骨痛患者疼痛完全或中度减轻; 25% 的患者出现短暂的轻微至中度口干; 淋巴结和骨转移的吸收剂量高达 300 Gy。显像剂在唾液腺、肝脏和肾脏中的摄取值较高(平均摄取剂量分别为 4.6、1.5 和 1.5 mSv/MBq), 甲状腺的平均摄取剂量为 0.9 mSv/MBq。随访期内未观察到对肾脏的不良影响, 治疗后肝功能和甲状腺激素的分泌没有变化。1 例患者在使用甲状腺阻滞剂后出现恶心、呕吐并甲状腺功能减退。虽然口干的症状是暂时的, 但放射性药物在腺体内的高剂量摄取仍然值得关注, 研究者试图通过使用冰袋和柠檬汁来减少腺体对放射性药物的吸收, 但目前尚不清楚这些预防措施对患者的腺体功能有何影响。骨髓抑制是研究中观察到的最为主要的不良反应, 对于这个结果, 研究者认为这些患者在进行 ^{131}I 治疗之前已经接受了放化疗, 所以 ^{131}I 所造成的具体不良反应及其大小不易评估。相较于 ^{90}Y 和 ^{177}Lu 标记的抗体 J591, ^{131}I 的治疗优势更大^[43]。

2.3.8 ^{131}I -MIP-1466 与 ^{131}I -MIP-1375

Hillier 等^[44] 对 ^{131}I -MIP-1095 的类似物 ^{131}I -MIP-1466 在小鼠前列腺癌移植瘤中的治疗效果进行了研究, 结果表明, 适当剂量的 ^{131}I -MIP-1466 能够抑制异种移植瘤的生长。此外, ^{131}I -MIP-1072 的类似物 ^{131}I -MIP-1375 在人前列腺癌肿瘤模型中治疗功效的研究也得到了相同的结论^[45], 这为 ^{131}I -MIP-1466 和 ^{131}I -MIP-1375 应用于人前列腺癌的靶向放射治疗提供了基础。以上两种放射性治疗剂目前仅应用于动物实验, 尚未进行临床研究。

在我国, ^{131}I 应用于医学治疗的技术和方案已经成熟, 很多地方也已经建立了标准化病房, 对于其效果和不良反应也有深刻的认识。目前, 前列腺癌的放射性核素治疗多使用 ^{177}Lu 标记的 PSMA 小分子抑制剂, 其中 ^{177}Lu -PSMA-617 显示出了良好的治疗效果和安全性^[46-50]。然而, ^{177}Lu 较难获得且国内临床经验不足, 相较之下, 应用 ^{131}I 进行治疗似乎更符合中国国情。同时, 有研究结果表明 ^{177}Lu 标记的 PSMA 小分子抑制剂对一些患者治疗无效^[51-53], 这提示研发其他 β 放射性核素标记的 PSMA 小分子抑制剂是有必要的。

2.3.9 ^{111}In 标记的 PSMA 小分子抑制剂

Maurer 等^[34] 首次使用 ^{111}In -PSMA-I&T 进行了前列腺癌的 RGS 治疗, 术前 24 h 向患者体内注射

146 MBq 的¹¹¹In-PSMA-I&T, 术中用 γ 探针检测肿瘤, 结果显示, 术前 PET/CT 检出的肿瘤在术中均被找到, 且术后组织学分析结果证实切除组织中的 PSMA 表达均呈阳性, 这证实以 PSMA 为靶点的 RGS 可以提高手术效果。Rauscher 等^[54] 回顾性分析了 31 例局部复发性前列腺癌患者接受使用¹¹¹In-PSMA 小分子抑制剂进行的 RGS, 结果证明,¹¹¹In-PSMA RGS 对于行挽救性淋巴结切除术的前列腺癌患者以及小转移性病灶的术中检测具有重要价值。Mix 等^[18] 的研究结果表明,¹¹¹In-PSMA-617 具有较高的区分受影响和未受影响的淋巴结的能力, 其准确率为 97.7%(215/220)。

3 小结与展望

单光子核素标记的 PSMA 小分子抑制剂具有良好的靶向性和较少的不良反应。相较于正电子显像剂, 单光子核素的获取相对容易且价格较低,⁹⁹Tc^m-MIP-1404 已进行 III 期临床研究, 具有一定的临床应用潜力。但在临床应用中需要注意的是 PSMA 并非仅在前列腺癌细胞膜上表达, 也可能在其他肿瘤相关的血管中表达, 如胶质母细胞瘤、甲状腺癌、胃癌、乳腺癌、肾癌和结肠直肠癌^[55-57]; 一些正常的器官也会有较低水平的 PSMA 表达, 如泪腺、腮腺、颌下腺、肝、脾、小肠和肾等, 因此, 这些病灶或器官在显像中会导致假阳性结果, 这需要进一步鉴别。此外, 约有 5%~10% 的原发性前列腺癌细胞表面因不表达 PSMA, 从而造成显像假阴性结果^[3, 58]。因此, 单光子核素标记的 PSMA 小分子抑制剂在临床中的应用和推广还需要进行深入的研究, 不仅包括前期的基础研究, 还应开展规范化的多中心临床研究, 建立具体、统一的操作规则并对应用流程进行标准化控制。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 侯露负责文献的搜集与整理、综述的撰写; 弓健、王璐负责综述的修改与审阅; 徐浩负责研究命题的提出、综述的修改与审阅。

参 考 文 献

- [1] Torre LA, Siegel RL, Ward EM, et al. Global cancer incidence and mortality rates and trends – an update[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016, 25(1): 16–27. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578.
- [2] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(1): 19–28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008.
- [3] Zheng RS, Sun KX, Zhang SW, et al. Report of cancer epidemiology in China, 2015[J]. *Chin J Oncol*, 2019, 41(1): 19–28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008.
- [4] Ristau BT, O'Keefe DS, Bacich DJ. The prostate-specific membrane antigen: lessons and current clinical implications from 20 years of research[J]. *Urol Oncol*, 2014, 32(3): 272–279. DOI: 10.1016/j.urolonc.2013.09.003.
- [5] 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.
- [6] Bravaccini S, Puccetti M, Bocchini M, et al. PSMA expression: a potential ally for the pathologist in prostate cancer diagnosis[J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 4254[2019-08-26]. <https://www.nature.com/articles/s41598-018-22594-1>. DOI: 10.1038/s41598-018-22594-1.
- [7] Uprimny C, Kroiss AS, Decristoforo C, et al. ⁶⁸Ga-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.
- [8] Ghosh A, Heston WD. Tumor target prostate specific membrane antigen (PSMA) and its regulation in prostate cancer[J]. *J Cell Biochem*, 2004, 91(3): 528–539. DOI: 10.1002/jcb.10661.
- [9] Bühler P, Wolf P, Elsässer-Beile U. Targeting the prostate-specific membrane antigen for prostate cancer therapy[J]. *Immunotherapy*, 2009, 1(3): 471–481. DOI: 10.2217/imt.09.17.
- [10] Manyak MJ. Indium-111 capromab pentetide in the management of recurrent prostate cancer[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2008, 8(2): 175–181. DOI: 10.1586/14737140.8.2.175.
- [11] Rieter WJ, Keane TE, Ahlman MA, et al. Diagnostic performance of ¹¹¹In capromab pentetide SPECT/CT in localized and metastatic prostate cancer[J]. *Clin Nucl Med*, 2011, 36(10): 872–878. DOI: 10.1097/RLU.0b013e318219ae29.
- [12] Gong MC, Chang SS, Sadelain M, et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA)-specific monoclonal antibodies in the treatment of prostate and other cancers[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 1999, 18(4): 483–490. DOI: 10.1023/a:1006308826967.
- [13] Seo Y, Aparici CM, Cooperberg MR, et al. *In vivo* tumor grading of prostate cancer using quantitative ¹¹¹In-capromab pentetide SPECT/CT[J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(1): 31–36. DOI: 10.2967/jnumed.109.067108.
- [14] Afshar-Oromieh A, Holland-Letz T, Giesel FL, et al. Erratum to: diagnostic performance of ⁶⁸Ga-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(10): 1781. DOI: 10.1007/s00259-017-3763-8.

- [14] 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]. *J Nucl Med*, 2016, 57(11): 1713–1719. DOI: [10.2967/jnumed.116.173492](https://doi.org/10.2967/jnumed.116.173492).
- [15] Lenzo NP, Meyrick D, Turner JH. Review of Gallium-68 PSMA PET/CT imaging in the management of prostate cancer[J/OL]. *Diagnostics (Basel)*, 2018, 8(1): 16[2019-08-26]. <https://www.mdpi.com/2075-4418/8/1/16>. DOI: [10.3390/diagnostics8010016](https://doi.org/10.3390/diagnostics8010016).
- [16] Clerc R, Doll S, Riou LM, et al. Sympathetic cardiac function in early sepsis: noninvasive evaluation with ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG) *in vivo* SPECT imaging[J]. *J Nucl Cardiol*, 2018, 25(2): 483–491. DOI: [10.1007/s12350-016-0619-8](https://doi.org/10.1007/s12350-016-0619-8).
- [17] Simmons WW, Freeman MR, Grima EA, et al. Abnormalities of cardiac sympathetic function in pacing-induced heart failure as assessed by ^{123}I metaiodobenzylguanidine scintigraphy[J]. *Circulation*, 1994, 89(6): 2843–2851. DOI: [10.1161/01.cir.89.6.2843](https://doi.org/10.1161/01.cir.89.6.2843).
- [18] Mix M, Reichel K, Stoykow C, et al. Performance of ^{111}In -labelled PSMA ligand in patients with nodal metastatic prostate cancer: correlation between tracer uptake and histopathology from lymphadenectomy[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(12): 2062–2070. DOI: [10.1007/s00259-018-4094-0](https://doi.org/10.1007/s00259-018-4094-0).
- [19] Schottelius M, Wirtz M, Eiber M, et al. [^{111}In]PSMA-I&T: expanding the spectrum of PSMA-I&T applications towards SPECT and radioguided surgery[J/OL]. *EJNMMI RES*, 2015, 5(1): 68[2019-08-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4659791>. DOI: [10.1186/s13550-015-0147-6](https://doi.org/10.1186/s13550-015-0147-6).
- [20] Tsukamoto T, Wozniak KM, Slusher BS. Progress in the discovery and development of glutamate carboxypeptidase II inhibitors[J]. *Drug Discov Today*, 2007, 12(17-18): 767–776. DOI: [10.1016/j.drudis.2007.07.010](https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.07.010).
- [21] Nedrow-Byers JR, Jabbes M, Jewett C, et al. A phosphoramidate-based prostate-specific membrane antigen-targeted SPECT agent[J]. *Prostate*, 2012, 72(8): 904–912. DOI: [10.1002/pros.21493](https://doi.org/10.1002/pros.21493).
- [22] Vallabhajosula S, Nikolopoulou A, Babich JW, et al. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled small-molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen: pharmacokinetics and biodistribution studies in healthy subjects and patients with metastatic prostate cancer[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(11): 1791–1798. DOI: [10.2967/jnumed.114.140426](https://doi.org/10.2967/jnumed.114.140426).
- [23] Goffin KE, Joniau S, Tenke P, et al. Phase 2 study of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -trofolostat SPECT/CT to identify and localize prostate cancer in intermediate- and high-risk patients undergoing radical prostatectomy and extended pelvic LN dissection[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(9): 1408–1413. DOI: [10.2967/jnumed.116.187807](https://doi.org/10.2967/jnumed.116.187807).
- [24] Reinfelder J, Kuwert T, Beck M, et al. First experience with SPECT/CT using a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled inhibitor for prostate-specific membrane antigen in patients with biochemical recurrence of prostate cancer[J]. *Clin Nucl Med*, 2017, 42(1): 26–33. DOI: [10.1097/RLU.0000000000001433](https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001433).
- [25] Schmidkonz C, Hollweg C, Beck M, et al. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIP-1404-SPECT/CT for the detection of PSMA-positive lesions in 225 patients with biochemical recurrence of prostate cancer[J]. *Prostate*, 2018, 78(1): 54–63. DOI: [10.1002/pros.23444](https://doi.org/10.1002/pros.23444).
- [26] Schmidkonz C, Cordes M, Beck M, et al. SPECT/CT with the PSMA ligand $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIP-1404 for whole-body primary staging of patients with prostate cancer[J]. *Clin Nucl Med*, 2018, 43(4): 225–231. DOI: [10.1097/RLU.0000000000001991](https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001991).
- [27] Schmidkonz C, Cordes M, Beck M, et al. Assessment of treatment response by $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIP-1404 SPECT/CT: a pilot study in patients with metastatic prostate cancer[J]. *Clin Nucl Med*, 2018, 43(8): e250–e258. DOI: [10.1097/RLU.000000000000162](https://doi.org/10.1097/RLU.000000000000162).
- [28] Kularatne SA, Zhou ZG, Yang J, et al. Design, synthesis, and preclinical evaluation of prostate-specific membrane antigen targeted $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -radioimaging agents[J]. *Mol Pharm*, 2009, 6(3): 790–800. DOI: [10.1021/mp9000712](https://doi.org/10.1021/mp9000712).
- [29] Santos-Cuevas C, Davanzo J, Ferro-Flores G, et al. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -labeled PSMA inhibitor: biokinetics and radiation dosimetry in healthy subjects and imaging of prostate cancer tumors in patients[J]. *Nucl Med Biol*, 2017, 52: 1–6. DOI: [10.1016/j.nucmedbio.2017.05.005](https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2017.05.005).
- [30] Robu S, Schottelius M, Eiber M, et al. Preclinical evaluation and first patient application of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PSMA-I&S for SPECT imaging and radioguided surgery in prostate cancer[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(2): 235–242. DOI: [10.2967/jnumed.116.178939](https://doi.org/10.2967/jnumed.116.178939).
- [31] Hillier SM, Maresca KP, Femia FJ, et al. Preclinical evaluation of novel glutamate-urea-lysine analogues that target prostate-specific membrane antigen as molecular imaging pharmaceuticals for prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(17): 6932–6940. DOI: [10.1158/0008-5472.CAN-09-1682](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-1682).
- [32] Foss CA, Mease RC, Fan H, et al. Radiolabeled small-molecule ligands for prostate-specific membrane antigen: *in vivo* imaging in experimental models of prostate cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(11): 4022–4028. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-04-2690](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-2690).
- [33] Zechmann CM, Afshar-Oromieh A, Armor T, et al. Radiation dosimetry and first therapy results with a $^{124}\text{I}/^{131}\text{I}$ -labeled small molecule (MIP-1095) targeting PSMA for prostate cancer therapy[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(7): 1280–1292. DOI: [10.1007/s00259-014-2713-y](https://doi.org/10.1007/s00259-014-2713-y).
- [34] Maurer T, Weirich G, Schottelius M, et al. Prostate-specific membrane antigen-radioguided surgery for metastatic lymph nodes in prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2015, 68(3): 530–534. DOI: [10.1016/j.eururo.2015.04.034](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.04.034).
- [35] Hao GY, Kumar A, Dobin T, et al. A multivalent approach of imaging probe design to overcome an endogenous anion binding competition for noninvasive assessment of prostate specific membrane antigen[J]. *Mol Pharm*, 2013, 10(8): 2975–2985. DOI: [10.1021/mp4000844](https://doi.org/10.1021/mp4000844).
- [36] Ganguly T, Dannoon S, Hopkins MR, et al. A high-affinity [^{18}F]-

- labeled phosphoramidate peptidomimetic PSMA-targeted inhibitor for PET imaging of prostate cancer [J]. *Nucl Med Biol*, 2015, 42(10): 780–787. DOI: [10.1016/j.nucmedbio.2015.06.003](https://doi.org/10.1016/j.nucmedbio.2015.06.003).
- [37] Jaffe IA. Adverse effects profile of sulfhydryl compounds in man [J]. *Am J Med*, 1986, 80(3): 471–476. DOI: [10.1016/0002-9343\(86\)90722-9](https://doi.org/10.1016/0002-9343(86)90722-9).
- [38] Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. ⁶⁸Ga-complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging [J]. *Bioconjug Chem*, 2012, 23(4): 688–697. DOI: [10.1021/bc200279b](https://doi.org/10.1021/bc200279b).
- [39] Hillier SM, Maresca KP, Lu GL, et al. ^{99m}Tc-labeled small-molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen for molecular imaging of prostate cancer [J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(8): 1369–1376. DOI: [10.2967/jnumed.112.116624](https://doi.org/10.2967/jnumed.112.116624).
- [40] Maurer T, Robu S, Schottelius M, et al. ^{99m}Technetium-based prostate-specific membrane antigen-radioguided surgery in recurrent prostate cancer [J]. *Eur Urol*, 2019, 75(4): 659–666. DOI: [10.1016/j.eururo.2018.03.013](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.03.013).
- [41] Maresca KP, Hillier SM, Femia FJ, et al. A series of halogenated heterodimeric inhibitors of prostate specific membrane antigen (PSMA) as radiolabeled probes for targeting prostate cancer [J]. *J Med Chem*, 2009, 52(2): 347–357. DOI: [10.1021/jm800994j](https://doi.org/10.1021/jm800994j).
- [42] Barrett JA, Coleman RE, Goldsmith SJ, et al. First-in-man evaluation of 2 high-affinity PSMA-avid small molecules for imaging prostate cancer [J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(3): 380–387. DOI: [10.2967/jnumed.112.111203](https://doi.org/10.2967/jnumed.112.111203).
- [43] Vallabhajosula S, Goldsmith SJ, Hamacher KA, et al. Prediction of myelotoxicity based on bone marrow radiation-absorbed dose: radioimmunotherapy studies using ⁹⁰Y- and ¹⁷⁷Lu-labeled J591 antibodies specific for prostate-specific membrane antigen [J]. *J Nucl Med*, 2005, 46(5): 850–858.
- [44] Hillier S, Rubino K, Maresca K, et al. [¹³¹I]MIP-1466, a small molecule prostate specific membrane antigen (PSMA) inhibitor for targeted radiotherapy of prostate cancer (PCa) [J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(Suppl 1): S170.
- [45] Hillier S, Merkin R, Maresca K, et al. [¹³¹I]MIP-1375, a small molecule prostate-specific membrane antigen (PSMA) inhibitor for targeted therapy of prostate cancer (PCa) [J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(Suppl 1): S361.
- [46] Ahmadzadehfah H, Rahbar K, Kürpig S, et al. Early side effects and first results of radioligand therapy with ¹⁷⁷Lu-DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic prostate cancer: a two-centre study [J/OL]. *EJNMMI Res*, 2015, 5(1): 114 [2019-08-26]. <https://ejnmires.springeropen.com/articles/10.1186/s13550-015-0114-2>. DOI: [10.1186/s13550-015-0114-2](https://doi.org/10.1186/s13550-015-0114-2).
- [47] Delker A, Fendler WP, Kratochwil C, et al. Dosimetry for ¹⁷⁷Lu-DKFZ-PSMA-617: a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(1): 42–51. DOI: [10.1007/s00259-015-3174-7](https://doi.org/10.1007/s00259-015-3174-7).
- [48] Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, et al. PSMA-targeted radionuclide therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with ¹⁷⁷Lu-labeled PSMA-617 [J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(8): 1170–1176. DOI: [10.2967/jnumed.115.171397](https://doi.org/10.2967/jnumed.115.171397).
- [49] Ahmadzadehfah H, Eppard E, Kürpig S, et al. Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer [J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(11): 12477–12488 [2019-08-26]. <https://www.oncotarget.com/article/7245/text>. DOI: [10.18632/oncotarget.7245](https://doi.org/10.18632/oncotarget.7245).
- [50] Kabasakal L, AbuQbeith M, Aygün A, et al. Pre-therapeutic dosimetry of normal organs and tissues of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 prostate-specific membrane antigen (PSMA) inhibitor in patients with castration-resistant prostate cancer [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(13): 1976–1983. DOI: [10.1007/s00259-015-3125-3](https://doi.org/10.1007/s00259-015-3125-3).
- [51] Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, et al. ¹⁷⁷Lu-labeled prostate-specific membrane antigen radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: safety and efficacy [J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(7): 1006–1013. DOI: [10.2967/jnumed.115.168443](https://doi.org/10.2967/jnumed.115.168443).
- [52] Rahbar K, Ahmadzadehfah H, Kratochwil C, et al. German multicenter study investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients [J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(1): 85–90. DOI: [10.2967/jnumed.116.183194](https://doi.org/10.2967/jnumed.116.183194).
- [53] Kulkarni HR, Singh A, Schuchardt C, et al. PSMA-based radioligand therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer: the bad berka experience since 2013 [J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(Suppl 3): S97–104. DOI: [10.2967/jnumed.115.170167](https://doi.org/10.2967/jnumed.115.170167).
- [54] Rauscher I, Düwel C, Wirtz M, et al. Value of ¹¹¹In-prostate-specific membrane antigen (PSMA)-radioguided surgery for salvage lymphadenectomy in recurrent prostate cancer: correlation with histopathology and clinical follow-up [J]. *BJU Int*, 2017, 120(1): 40–47. DOI: [10.1111/bju.13713](https://doi.org/10.1111/bju.13713).
- [55] Al-Ahmadie HA, Olgac S, Gregor PD, et al. Expression of prostate-specific membrane antigen in renal cortical tumors [J]. *Mod Pathol*, 2008, 21(6): 727–732. DOI: [10.1038/modpathol.2008.42](https://doi.org/10.1038/modpathol.2008.42).
- [56] Moore M, Panjwani S, Mathew R, et al. Well-differentiated thyroid cancer neovasculature expresses prostate-specific membrane antigen—a possible novel therapeutic target [J]. *Endocr Pathol*, 2017, 28(4): 339–344. DOI: [10.1007/s12022-017-9500-9](https://doi.org/10.1007/s12022-017-9500-9).
- [57] Chang SS, Reuter VE, Heston WD, et al. Metastatic renal cell carcinoma neovasculature expresses prostate-specific membrane antigen [J]. *Urology*, 2001, 57(4): 801–805. DOI: [10.1016/s0090-4295\(00\)01094-3](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(00)01094-3).
- [58] Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, et al. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases [J]. *Cancer*, 1998, 82(11): 2256–2261. DOI: [10.1002/\(sici\)1097-0142\(19980601\)82:11<2256::aid-cnrcr22>3.0.co;2-s](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19980601)82:11<2256::aid-cnrcr22>3.0.co;2-s).

(收稿日期: 2019-08-27)