

## 前列腺特异性膜抗原核素显像及治疗在分化型甲状腺癌中的应用进展

### Application progress of PSMA in the imaging and treatment of differentiated thyroid cancer

Jiang Ling, Zhou Haizhong

引用本文:

姜玲, 周海中. 前列腺特异性膜抗原核素显像及治疗在分化型甲状腺癌中的应用进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2022, 46(8): 497-501. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202109013-00205

Jiang Ling, Zhou Haizhong. Application progress of PSMA in the imaging and treatment of differentiated thyroid cancer[J]. International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine, 2022, 46(8): 497-501. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202109013-00205

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202109013-00205>

### 您可能感兴趣的其他文章

#### Articles you may be interested in

#### 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

Research progress in the clinical application of single photon nuclide-labeled PSMA small molecule inhibitors in prostate cancer  
国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(11): 709-716 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201908025-00091>

#### <sup>177</sup>Lu-PSMA靶向治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的研究进展

Progress in radioligand therapy with <sup>177</sup>Lu-PSMA for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer  
国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(4): 373-380 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.04.013>

#### 分化型甲状腺癌的治疗进展

Advances in the treatment of differentiated thyroid cancer

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(2): 126-131 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.02.009>

#### 新型PET显像剂<sup>18</sup>F-FACBC在前列腺癌中的应用进展

Application of new PET imaging agent <sup>18</sup>F-FACBC in prostate cancer

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(4): 288-293 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.04.010>

#### 新型特异性靶向前哨淋巴结示踪剂的研究进展

Research progress in the new specific receptor-targeted sentinel lymph node agents

国际放射医学核医学杂志. 2018, 42(1): 69-73 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.01.013>

#### 分化型甲状腺癌肺转移的研究进展

Research progress in pulmonary metastasis of differentiated thyroid cancer

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(10): 663-668 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202104027-00109>

## ·综述·

## 前列腺特异性膜抗原核素显像及治疗在分化型甲状腺癌中的应用进展

姜玲 周海中

苏北人民医院核医学科, 扬州 225001

通信作者: 周海中, Email: [zhouhaizhong2013@sohu.com](mailto:zhouhaizhong2013@sohu.com)

**【摘要】** 分化型甲状腺癌(DTC)已成为最常见的头颈部肿瘤, 大多数 DTC 患者经治疗后预后良好, 但仍有部分转移性及失分化患者缺乏有效的诊断及治疗手段。放射性核素标记的前列腺特异性膜抗原(PSMA)药物已被应用于前列腺癌患者的显像和治疗中, 而其在 DTC 中应用的研究目前仍处于探索阶段。笔者对 DTC 靶向 PSMA 显像及治疗的应用现状及前景进行综述, 并提出未来的研究方向。

**【关键词】** 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X线计算机; 分化型甲状腺癌; 前列腺特异性膜抗原; 放射性核素治疗

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202109013-00205](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202109013-00205)

### Application progress of PSMA in the imaging and treatment of differentiated thyroid cancer

Jiang Ling, Zhou Haizhong

Department of Nuclear Medicine, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, China

Corresponding author: Zhou Haizhong, Email: [zhouhaizhong2013@sohu.com](mailto:zhouhaizhong2013@sohu.com)

**【Abstract】** Differentiated thyroid cancer(DTC) has become the most common head and neck tumor, and most DTC patients have a good prognosis after treatment. However, patients with metastasis and loss of differentiation have a poor prognosis and lack of effective diagnosis and treatment. Radiopharmaceuticals targeting prostate specific membrane antigen (PSMA) have been used in imaging and treatment of patients with prostate cancer, but the research on DTC is still at the exploratory stage. In this paper, the application status and prospect of targeted PSMA imaging and treatment of DTC were reviewed, and the future perspectives were also presented.

**【Key words】** Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Differentiated thyroid cancer; Prostate specific membrane antigen; Radionuclide treatment

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202109013-00205](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202109013-00205)

甲状腺癌是最常见的内分泌恶性肿瘤, 其发病率在全球范围内持续上升, 尤以甲状腺乳头状癌发病率的增长为著<sup>[1]</sup>, 女性的发病率明显高于男性。分化型甲状腺癌(differentiated thyroid cancer, DTC)是最常见的甲状腺癌, 占甲状腺癌的 90% 以上, 其主要包括甲状腺乳头状癌和甲状腺滤泡状癌<sup>[2]</sup>, DTC 患者的 10 年生存率 >90%<sup>[3]</sup>, 约 23% 的 DTC 患者会发生远处转移<sup>[4]</sup>, 其中约 1/3 发生失分化, 最终发展为碘难治性 DTC (radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer, RAIR-DTC)<sup>[5]</sup>。RAIR-DTC 患者的预后较差, 生存期仅为 2.5~3.5 年, 手术、放射性碘和

TSH 抑制治疗对大多数 DTC 患者有效, 但对 RAIR-DTC 患者的治疗手段有限<sup>[6]</sup>。近年的研究表明, 多激酶抑制剂(MKI)可显著延长进展性 RAIR-DTC 患者的中位无进展生存期, 但几乎所有患者都会产生不同程度的药物相关不良反应, 从而降低其生活质量以及对治疗的坚持, 最终影响疗效<sup>[2, 7-8]</sup>。因此, 仍有必要确定新的诊断和治疗靶点, 以便更有效地识别和治疗 RAIR-DTC 患者。前列腺特异性膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)又称谷氨酰胺酶 II, 是一种高度局限于前列腺上皮的 II 型跨膜糖蛋白<sup>[9]</sup>, 近年来, 靶向 PSMA 显像及治疗有了突飞猛进的

发展<sup>[10]</sup>, PSMA已成为前列腺癌放射性核素显像及治疗的有效分子靶点<sup>[11-12]</sup>。多个研究结果表明, DTC 新生血管内皮细胞中存在 PSMA 的表达<sup>[13-17]</sup>, 靶向 PSMA 显像及治疗在 DTC 中亦表现出良好的应用前景<sup>[18-23]</sup>。本文就 PSMA 在 DTC 诊断及治疗中的研究进展做一概述。

## 1 PSMA 在 DTC 组织中的表达

PSMA 是一种跨膜蛋白, 由叶酸水解酶 1 基因(FOLH1)编码, 主要分布于前列腺、肾脏、唾液腺、神经系统胶质细胞和小肠空肠刷状缘<sup>[24]</sup>。PSMA 在前列腺癌患者中过表达, 这使其成为前列腺癌显像和治疗的有效靶点<sup>[24]</sup>。有研究表明, PSMA 亦表达于某些实体恶性肿瘤(包括 DTC<sup>[15]</sup>)的肿瘤相关新生血管内皮细胞中<sup>[25]</sup>。免疫组化结果显示, PSMA 仅在肿瘤的新生血管中表达, 在正常甲状腺组织和肿瘤细胞中并无表达<sup>[15]</sup>。有研究表明, PSMA 可能通过降解细胞外基质和参与整合素信号转导参与肿瘤相关的血管生成<sup>[26]</sup>。血管生成对原发肿瘤和转移瘤的发展、生长至关重要<sup>[27]</sup>, PSMA 在肿瘤相关新生血管内皮细胞中表达, 而在邻近正常组织中无明显表达, 这使其成为抗血管生成治疗的潜在靶点。目前, 关于 PSMA 的临床研究大多集中于前列腺癌, 而 PSMA 在 DTC 中表达的研究目前仍处于探索阶段。

Heitkötter 等<sup>[13]</sup>的免疫组化研究结果表明, 31 例甲状腺乳头状癌患者中, 18 例的组织新生血管内皮细胞中 PSMA 表达阳性(9 例低表达、9 例高表达); 10 例甲状腺滤泡状癌患者中, 4 例表达阳性(2 例低表达、2 例高表达)。Bychkov 等<sup>[14]</sup>对 267 例甲状腺癌患者的组织样本和 191 例非肿瘤性甲状腺患者的组织样本进行免疫组化分析, 结果显示, 超过 50% 的 DTC 患者组织新生血管内皮细胞中 PSMA 的表达为阳性, 其中 RAIR-DTC 患者组织血管内皮细胞中的表达更高(24 份组织样本中, 15 份为阳性, 阳性率为 62.5%)。Moore 等<sup>[15]</sup>对 68 例甲状腺肿瘤患者的 91 份组织样本进行了评估, 其中 DTC 患者组织样本 37 份(包括 20 份乳头状癌、11 份滤泡状癌、6 份 RAIR-DTC), 评估结果表明, 所有 DTC 组织血管内皮细胞中 PSMA 的表达均为阳性, 其中 64% 的乳头状癌组织染色强度为中度或重度, 45% 的滤泡状癌组织染色强度为中度或重度, 33% 的 RAIR-DTC 组织染色强度为中度或重度。一项纳入 59 例 DTC 患者的回顾性研究的结果显示, 肿瘤组织新生血管内皮细胞中 PSMA 表达水平>10% 的患者有 42 例<sup>[17]</sup>。以上研究结果均证实了 PSMA 在 DTC 中的表达阳性率均>50%, 且以 RAIR-DTC 患者为著, 但各研究的阳性率不尽相同, 可能是不同研究中的纳入标准不同所致。目前尚无对 DTC 患者 PSMA 的表达机制进行的基础研究, 后续仍需进一步的研究以阐明

PSMA 表达的异质性。

颈部淋巴结是 DTC 最常见的转移部位<sup>[2]</sup>, Santhanam 等<sup>[16]</sup>利用 PSMA 单克隆抗体对 3 例 DTC 患者的转移性淋巴结标本进行染色, 结果显示 3 例患者组织样本的新生血管内皮细胞中 PSMA 表达均为阳性。Moore 等<sup>[15]</sup>研究发现, 9 例远处转移的 DTC 患者组织样本的新生血管均有 PSMA 表达, 而 12 例仅淋巴结转移的 DTC 患者组织样本中, 17% 无 PSMA 表达。目前的研究多局限于 DTC 原发病灶的 PSMA 表达, 转移性病灶的 PSMA 表达是否更高还需进一步研究。

目前免疫组化研究的样本量仍较少, 尤其缺乏转移性病灶表达 PSMA 的大样本组织病理学研究, 因此需要更多大样本的临床和基础研究阐明 DTC 患者中 PSMA 表达的机制。

## 2 <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT 在 DTC 中的应用

<sup>131</sup>I 全身显像灵敏度高, 在检测具有摄碘功能的转移灶方面具有独特优势, 可以发现其他影像(如 CT、MRI、超声)不能发现的病灶<sup>[2]</sup>。DTC 分化病灶不能摄碘, 因此 <sup>18</sup>F-FDG PET 显像对血清甲状腺球蛋白(Thyroglobulin, Tg)阳性、<sup>131</sup>I 全身显像阴性的患者具有重要的诊断价值<sup>[2]</sup>。近年来, 越来越多的研究结果表明, <sup>68</sup>Ga-PSMA PET 显像不仅能发现摄碘转移灶、<sup>131</sup>I 全身显像阴性但 <sup>18</sup>F-FDG 显像阳性的病灶, 更能检测出 <sup>131</sup>I 全身显像阴性且 <sup>18</sup>F-FDG 显像亦呈阴性的病灶<sup>[21-22, 28-29]</sup>, 这提示 <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT 可作为 DTC 患者, 尤其是 RAIR-DTC 患者辅助的显像手段。<sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT 和(或)PET/MRI 显像可用于前列腺癌患者 PSMA 放射性核素治疗的筛选与监测<sup>[30]</sup>。有研究者发现, <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT 亦有助于筛查由于高摄取 PSMA 而能够接受 PSMA 靶向放射性核素治疗的 DTC 患者<sup>[22]</sup>。

Verburg 等<sup>[28]</sup>对 1 例 <sup>131</sup>I 全身显像阴性、分化较差且伴颈部淋巴结和肺转移的 DTC 患者行 <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT 显像, 结果显示, 颈部淋巴结和肺转移瘤均有显像剂浓聚, 这是 <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT 显像首次证实 PSMA 在 DTC 患者中的表达。随后, Taywade 等<sup>[29]</sup>亦报导了 1 例血清 Tg 阳性、<sup>131</sup>I 全身显像阴性的转移性 DTC 患者行 <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT 显像发现全身多处转移灶。上述研究结果表明, <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT 可检测出不摄碘病灶, 这对临床中血清 Tg 阳性、<sup>131</sup>I 全身显像阴性患者的管理具有重要价值。

目前关于 DTC 患者 <sup>68</sup>Ga-PSMA PET 显像的最大规模研究共纳入 10 例转移性 DTC 患者, 患者分别行 <sup>131</sup>I 全身显像、<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 和 <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT 显像, 结果显示, 其中 8 例患者为 <sup>131</sup>I 全身显像阳性, 2 例患者为 Tg 阳性但 <sup>131</sup>I 全身显像阴性, 所有 <sup>131</sup>I 全身显像阳性患者均有 PSMA 摄

取,  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT 的检出率为 93.75%(30/32), 其中 21 个病灶来源于骨骼(70%), 而  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 的检出率为 81.85%(23/32)<sup>[22]</sup>。Sasikumar 等<sup>[21]</sup>报道了 1 例 Tg 水平进行性升高, 但  $^{131}\text{I}$  全身显像和  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 显像均为阴性的 DTC 患者, 经  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT 显像明确了患者的气管内转移灶。上述研究结果证实,  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT 显像既能显示摄碘病灶, 亦可检测出失分化病灶, 且其检出病灶的能力明显高于  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 显像。另有一些研究结果也表明,  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT 显像在检出病灶方面具有优势。Taywade 等<sup>[29]</sup>研究发现, DTC 患者的  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT 显像较  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 显像能检测出更多的颅内病变。Lengana 等<sup>[18]</sup>的研究结果显示, DTC 患者  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT 显像中病灶的放射性摄取较  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 更高, 该研究同时发现转移病灶的 PSMA 摄取高于原发和(或)复发病灶。上述研究结果提示,  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT 较  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT 显像在发现颅内病灶和转移灶方面更适用于转移性 DTC 患者。 $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET 显像在 DTC 患者(尤其是 RAIR-DTC 患者)中的应用不仅拓宽了 Tg 阳性、 $^{131}\text{I}$  全身显像阴性但  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 阳性患者的选择, 对于  $^{131}\text{I}$  全身显像阴性且  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 阴性的患者, 亦可作为重要的补充选择。

但也有一些研究结果表明,  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT 显像在发现 DTC 患者转移灶方面并未较  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 表现出明显的优势。Lawhn-Heath 等<sup>[31]</sup>的研究共纳入 7 例 DTC 患者, 分别行  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT 及  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 显像, 结果显示,  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT 虽能发现转移性 DTC 病灶, 但其检出率低于  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT (53.1% 对 93.8%)。Lütje 等<sup>[19]</sup>对 6 例  $^{131}\text{I}$  全身显像阴性但  $^{18}\text{F}$ -FDG 阳性的转移性 DTC 患者行  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT 显像, 结果显示, 仅 5 例患者经  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT 确定了转移灶, 3 例患者的  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT 显像较  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 发现更多的肿瘤病灶, 而另 2 例仅能显示  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 显像中放射性浓聚最显著的病灶, 这与 de Vries 等<sup>[20]</sup>的研究结果类似。de Vries 等<sup>[20]</sup>的研究共纳入 3 例 RAIR-DTC 患者, 其中 1 例患者  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT 的显像结果与  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 的结果一致, 另 2 例患者的  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT 发现了其他病灶。因此,  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT 显像在 DTC 患者中的应用价值还需进一步的研究。

DTC 患者靶向 PSMA 显像的研究多局限于个案报道和小样本研究, 但其总体研究结果比较理想。上述研究对于 RAIR-DTC 患者具有重要的临床价值, 但并非适用于所有患者, 这可能与患者的异质性和 PSMA 表达的异质性有关。因此是否需要先完善 PSMA 的免疫组化检查, 筛选出 PSMA 高表达的患者, 从而进行  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT 显像,

仍需进一步研究。

### 3 放射性核素标记的 PSMA 治疗在 DTC 中的应用

PSMA 摄取增高是 PSMA 放射性核素治疗的必要条件, 前列腺癌患者高表达 PSMA, PSMA 靶向放射性核素治疗在转移性去势抵抗前列腺癌患者中显示出良好的应用前景, 且其不良反应较少<sup>[32]</sup>。目前将 PSMA 放射性核素治疗作为 DTC 患者(尤其是 RAIR-DTC 患者)潜在的治疗手段的研究还处于初级阶段, 并没有公认的指南明确 PSMA 放射性核素治疗在 DTC 中的应用, 即使在前列腺癌患者中, PSMA 放射性核素治疗的标准也不一致<sup>[30, 33]</sup>。

de Vries 等<sup>[20]</sup>应用  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT 显像对 5 例 RAIR-DTC 患者是否适合行  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 治疗进行评估, 由于大多数病灶为 PSMA 表达阳性, 且病灶没有严格的 SUV 临界值, 故研究者认为 3 例患者可以行  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 治疗, 其中 1 例患者由于脊髓受压选择了立体定向放疗, 另 2 例患者接受了 2 个周期的 6 GBq  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 治疗。其中 1 例患者治疗 1 个月后的影像学检查结果提示疾病进展, 治疗后数月内血清 Tg 水平由 18  $\mu\text{g/L}$  逐渐上升至 63  $\mu\text{g/L}$ , 提示治疗无效; 第 2 例患者治疗 1 个月后, 影像学检查结果显示病情较之前稍缓解, 血清 Tg 水平从 17  $\mu\text{g/L}$  一过性下降至 9  $\mu\text{g/L}$ , 但在治疗 7 个月后, 影像学检查结果显示其疾病进展, 血清 Tg 水平上升至 14 mmol/L。Assadi 和 Ahmadzadehfar<sup>[23]</sup>对 1 例曾接受过索拉非尼和  $^{177}\text{Lu}$ -1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7, 10-四乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽 (DOTATATE) 治疗的进展期 RAIR-DTC 患者进行了 1 个周期的  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA (7.4 GBq) 再治疗, 结果显示, 患者行  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA 治疗后的全身 SPECT 显像比  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 治疗后全身 SPECT 显像病灶的放射性摄取更高, 提示 PSMA 放射性核素治疗对该患者有效, 但  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA 治疗后 2 周, 患者因心脏骤停意外死亡。目前仅以上 2 项研究评估了 DTC 患者行  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA 治疗的效果, 但疗效并不理想, 这可能与患者的异质性、 $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 的治疗剂量、纳入标准等有关, 后续还需相关研究证实其有效性。

### 4 小结与展望

PSMA 在 DTC 新生血管内皮细胞中表达, 这使其成为 DTC 患者(尤其是 RAIR-DTC 患者)放射性核素显像和治疗的潜在靶点。 $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT 显像不仅能显示  $^{131}\text{I}$  全身显像阴性但  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 阳性的病灶, 还能显示  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 无法检测的肿瘤病灶, 但目前的研究样本量较小, 缺乏大样本前瞻性的研究对  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT 显像的灵敏度和特异度进行评估。RAIR-DTC 患者对 PSMA 的摄取更



多, 更适合接受 PSMA 放射性核素治疗, 但目前的研究样本量有限, 有必要进行大样本的药代动力学和剂量学研究以制定 DTC 患者 PSMA 放射性核素治疗的标准。目前关于 DTC 患者 PSMA 放射性核素治疗的研究仅为个案报道, 尚需进行大样本的有效性及安全性研究, 且 DTC 患者 PSMA 靶向治疗的药物均为<sup>177</sup>Lu-PSMA, 后续亦可开展其他放射性核素标记药物的相关研究。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 姜玲负责命题的提出、文献的检索、综述的撰写; 周海中负责命题的提出、综述的审阅

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(12): 1856–1883. DOI: [10.1093/annonc/mdz400](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz400).
- [ 2 ] 中华医学会核医学分会. <sup>131</sup>I 治疗分化型甲状腺癌指南 (2021 版)[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(4): 218–241. DOI: [10.3760/cma.j.cn321828-20201113-00412](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn321828-20201113-00412).  
Chinese Society of Nuclear Medicine. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer (2021 edition)[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(4): 218–241. DOI: [10.3760/cma.j.cn321828-20201113-00412](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn321828-20201113-00412).
- [ 3 ] Kreissl MC, Janssen MJR, Nagarajah J. Current treatment strategies in metastasized differentiated thyroid cancer[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(1): 9–15. DOI: [10.2967/jnumed.117.190819](https://doi.org/10.2967/jnumed.117.190819).
- [ 4 ] Berdelou A, Lamartina L, Klain M, et al. Treatment of refractory thyroid cancer[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2018, 25(4): R209–R223. DOI: [10.1530/erc-17-0542](https://doi.org/10.1530/erc-17-0542).
- [ 5 ] Schlumberger M, Brose M, Elisei R, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(5): 356–358. DOI: [10.1016/s2213-8587\(13\)70215-8](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(13)70215-8).
- [ 6 ] 丛慧, 梁军, 林岩松. 碘难治性分化型甲状腺癌的诊断与靶向治疗[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2015, 39(1): 25–31. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.01.007](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.01.007).  
Cong H, Liang J, Lin YS. Diagnosis and targeted therapy of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2015, 39(1): 25–31. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.01.007](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2015.01.007).
- [ 7 ] Schlumberger M, Leboulloux S. Current practice in patients with differentiated thyroid cancer[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2021, 17(3): 176–188. DOI: [10.1038/s41574-020-00448-z](https://doi.org/10.1038/s41574-020-00448-z).
- [ 8 ] Ito Y, Suzuki S, Ito KI, et al. Tyrosine-kinase inhibitors to treat radioiodine-refracted, metastatic, or recurred and progressive differentiated thyroid carcinoma [J]. *Endocr J*, 2016, 63(7): 597–602. DOI: [10.1507/endocrj.EJ16-0064](https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0064).
- [ 9 ] 赵艳红, 陈跃. <sup>177</sup>Lu-PSMA 靶向治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的研究进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2019, 43(4): 373–380. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.04.013](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.04.013).  
Zhao YH, Chen Y. Progress in radioligand therapy with <sup>177</sup>Lu-PSMA for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2019, 43(4): 373–380. DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.04.013](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.04.013).
- [ 10 ] Evans JC, Malhotra M, Cryan JF, et al. The therapeutic and diagnostic potential of the prostate specific membrane antigen/glutamate carboxypeptidase II (PSMA/GCPII) in cancer and neurological disease[J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(21): 3041–3079. DOI: [10.1111/bph.13576](https://doi.org/10.1111/bph.13576).
- [ 11 ] Kuten J, Fahoum I, Savin Z, et al. Head-to-head comparison of <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 with <sup>18</sup>F-PSMA-1007 PET/CT in staging prostate cancer using histopathology and immunohistochemical analysis as a reference standard[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(4): 527–532. DOI: [10.2967/jnumed.119.234187](https://doi.org/10.2967/jnumed.119.234187).
- [ 12 ] Violet J, Jackson P, Ferdinandus J, et al. Dosimetry of <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 in metastatic castration-resistant prostate cancer: correlations between pretherapeutic imaging and whole-body tumor dosimetry with treatment outcomes[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(4): 517–523. DOI: [10.2967/jnumed.118.219352](https://doi.org/10.2967/jnumed.118.219352).
- [ 13 ] Heitkötter B, Steinestel K, Trautmann M, et al. Neovascular PSMA expression is a common feature in malignant neoplasms of the thyroid[J/OL]. *Oncotarget*, 2018, 9(11): 9867–9874[2021-09-25]. <https://www.oncotarget.com/article/23984/text>. DOI: [10.18632/oncotarget.23984](https://doi.org/10.18632/oncotarget.23984).
- [ 14 ] Bychkov A, Vutrapongwatana U, Tepmongkol S, et al. PSMA expression by microvasculature of thyroid tumors-potential implications for PSMA theranostics[J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 5202[2021-09-25]. <https://www.nature.com/articles/s41598-017-05481-z>. DOI: [10.1038/s41598-017-05481-z](https://doi.org/10.1038/s41598-017-05481-z).
- [ 15 ] 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).
- [ 16 ] Santhanam P, Russell J, Rooper LM, et al. The prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted radiotracer <sup>18</sup>F-DCFPyL detects tumor neovasculature in metastatic, advanced, radioiodine-refractory, differentiated thyroid cancer[J]. *Med Oncol*, 2020, 37(11): 98. DOI: [10.1007/s12032-020-01427-0](https://doi.org/10.1007/s12032-020-01427-0).
- [ 17 ] Sollini M, di Tommaso L, Kirienko M, et al. PSMA expression level predicts differentiated thyroid cancer aggressiveness and patient outcome[J/OL]. *EJNMMI Res*, 2019, 9(1): 93[2021-09-25]. <https://ejnmmires.springeropen.com/articles/10.1186/s13550-019-0559-9>. DOI: [10.1186/s13550-019-0559-9](https://doi.org/10.1186/s13550-019-0559-9).
- [ 18 ] Lengana T, Lawal IO, Mokoala K, et al. <sup>68</sup>Ga-PSMA: a one-stop shop in radioactive iodine refractory thyroid cancer?[J]. *Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 53(6): 442–445. DOI: [10.1007/s13139-](https://doi.org/10.1007/s13139-)

- 019-00621-x.
- [19] Lütje S, Gomez B, Cohnen J, et al. Imaging of prostate-specific membrane antigen expression in metastatic differentiated thyroid cancer using  $^{68}\text{Ga}$ -HBED-CC-PSMA PET/CT[J]. *Clin Nucl Med*, 2017, 42(1): 20–25. DOI: 10.1097/rlu.0000000000001454.
- [20] de Vries LH, Lodewijk L, Braat AJAT, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer and first treatment results with  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617[J/OL]. *EJNMMI Res*, 2020, 10(1): 18[2021-09-25]. <https://ejnmires.springeropen.com/articles/10.1186/s13550-020-0610-x>. DOI: 10.1186/s13550-020-0610-x.
- [21] Sasikumar A, Joy A, Pillai MRA, et al. Rare case of intratracheal metastasis detected on  $^{68}\text{Ga}$ -prostate-specific membrane antigen PET/CT scan in a case of thyroglobulin elevated negative iodine scan syndrome[J]. *Clin Nucl Med*, 2018, 43(4): 282–283. DOI: 10.1097/rlu.0000000000001992.
- [22] Verma P, Malhotra G, Agrawal R, et al. Evidence of prostate-specific membrane antigen expression in metastatic differentiated thyroid cancer using  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC PET/CT[J]. *Clin Nucl Med*, 2018, 43(8): e265–e268. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002161.
- [23] Assadi M, Ahmadzadehfah H.  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE and  $^{177}\text{Lu}$ -prostate-specific membrane antigen therapy in a patient with advanced metastatic radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer after failure of tyrosine kinase inhibitors treatment[J]. *World J Nucl Med*, 2019, 18(4): 406–408. DOI: 10.4103/wjnm.WJNM\_112\_18.
- [24] Paschalis A, Sheehan B, Riisnaes R, et al. Prostate-specific membrane antigen heterogeneity and DNA repair defects in prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2019, 76(4): 469–478. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.06.030.
- [25] Chen W, Lee Z, Awadallah A, et al. Peritumoral/vascular expression of PSMA as a diagnostic marker in hepatic lesions[J/OL]. *Diagn Pathol*, 2020, 15(1): 92[2021-09-25]. <https://diagnosticpathology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13000-020-00982-4>. DOI: 10.1186/s13000-020-00982-4.
- [26] Conway RE, Rojas C, Alt J, et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA)-mediated laminin proteolysis generates a pro-angiogenic peptide[J]. *Angiogenesis*, 2016, 19(4): 487–500. DOI: 10.1007/s10456-016-9521-x.
- [27] Li ZF, Di CZ, Li SP, et al. Smart nanotherapeutic targeting of tumor vasculature[J]. *Acc Chem Res*, 2019, 52(9): 2703–2712. DOI: 10.1021/acs.accounts.9b00283.
- [28] Verburg FA, Krohn T, Heinzel A, et al. First evidence of PSMA expression in differentiated thyroid cancer using [ $^{68}\text{Ga}$ ]PSMA-HBED-CC PET/CT[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(10): 1622–1623. DOI: 10.1007/s00259-015-3065-y.
- [29] Taywade SK, Damle NA, Bal C. PSMA expression in papillary thyroid carcinoma: opening a new horizon in management of thyroid cancer?[J]. *Clin Nucl Med*, 2016, 41(5): e263–e265. DOI: 10.1097/rlu.0000000000001148.
- [30] Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -labelled PSMA-ligands ( $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-RLT)[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(12): 2536–2544. DOI: 10.1007/s00259-019-04485-3.
- [31] Lawhn-Heath C, Yom SS, Liu CY, et al. Gallium-68 prostate-specific membrane antigen [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA-11) PET for imaging of thyroid cancer: a feasibility study[J/OL]. *EJNMMI Res*, 2020, 10(1): 128[2021-09-25]. <https://ejnmires.springeropen.com/articles/10.1186/s13550-020-00720-3>. DOI: 10.1186/s13550-020-00720-3.
- [32] Kim YJ, Kim YI. Therapeutic responses and survival effects of  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 radioligand therapy in metastatic castrate-resistant prostate cancer: a meta-analysis[J]. *Clin Nucl Med*, 2018, 43(10): 728–734. DOI: 10.1097/rlu.0000000000002210.
- [33] Jansen BHE, Kramer GM, Cysouw MCF, et al. Healthy tissue uptake of  $^{68}\text{Ga}$ -prostate-specific membrane antigen,  $^{18}\text{F}$ -DCFPyL,  $^{18}\text{F}$ -fluoromethylcholine, and  $^{18}\text{F}$ -dihydrotestosterone[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(8): 1111–1117. DOI: 10.2967/jnumed.118.222505.

(收稿日期: 2021-09-26)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 医学论文中有关实验动物描述的要求

在医学论文的描述中,凡涉及到实验动物者,在描述中应符合以下要求:(1)品种、品系描述清楚;(2)强调来源交待;(3)遗传背景;(4)微生物学质量;(5)明确体质量;(6)明确等级;(7)明确饲养环境和实验环境;(8)明确性别;(9)有无质量合格证;(10)有对饲养的描述(如饲料类型、营养水平、照明方式、温度要求、湿度要求);(11)所有动物数量准确;(12)详细描述动物的健康状况;(13)对动物实验的处理方式有单独清楚的交代;(14)全部有对照,部分可采用双因素方差分析。

医学实验动物分为四级:一级为普通动物(CV);二级为清洁动物(CL);三级为无特殊病原体动物(SPF);四级为无菌动物(GF)或悉生动物(GN)。省部级及以上课题、研究生毕业论文等科研实验必须应用二级以上的实验动物。

本刊编辑部