

前列腺特异性膜抗原PET/MR 在前列腺癌诊断中的研究进展

Research progress of prostate-specific membrane antigen PET/MR in the diagnosis of prostate cancer

Gu Zhenyong, Cheng Chao, Zuo Changjing

引用本文:

谷振勇, 程超, 左长京. 前列腺特异性膜抗原PET/MR 在前列腺癌诊断中的研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2023, 47(1): 33-38. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202204010-00261

Gu Zhenyong, Cheng Chao, Zuo Changjing. Research progress of prostate-specific membrane antigen PET/MR in the diagnosis of prostate cancer[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2023, 47(1): 33-38. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202204010-00261

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202204010-00261>

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>

新型PET显像剂¹⁸F-FACBC在前列腺癌中的应用进展

Application of new PET imaging agent ¹⁸F-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>

前列腺癌miRNA生物标志物及其与辐射敏感性的研究进展

Research progress in miRNA biomarkers of prostate cancer and radiosensitivity
国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(3): 227-231 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.03.013>

¹⁷⁷Lu-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 ¹⁷⁷Lu-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>

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>

前列腺癌的影像学诊断及PET/CT显像剂应用进展

Advances in imaging diagnosis of prostate cancer and the application of PET/CT imaging agents
国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(11): 715-720 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202011016-00109>

·综述·

前列腺特异性膜抗原 PET/MR 在前列腺癌诊断中的研究进展

谷振勇 程超 左长京

海军军医大学第一附属医院核医学科, 上海 200433

通信作者: 左长京, Email: changjing.zuo@qq.com

【摘要】 作为男性高发率的恶性肿瘤, 前列腺癌(PCa)的早期诊断和精准分期对临床治疗方案的选择和患者的远期预后具有重要的临床意义。基于分子靶点前列腺特异性膜抗原(PSMA)的新型 PET 分子探针在 PCa 的诊断中显示出较高的临床效能, 其在临床上的开发和应用越来越广泛。一体化 PET/MR 将 PET 的高灵敏度功能信息与 MRI 的优良软组织分辨率相结合, 其在临床中的初步应用已显示出重要的临床价值。PSMA PET/MR 在 PCa 的诊断中具有潜在的优势, 现就其研究进展作一综述。

【关键词】 前列腺肿瘤; 前列腺特异性膜抗原; 正电子发射断层显像术; 磁共振成像; 放射性示踪剂

基金项目: 上海市卫生健康委员会先进适宜技术推广项目(2019SY029); 海军军医大学(第二军医大学)长海医院“234 学科攀登计划”(2019YPT002、2020YPT002)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202204010-00261](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202204010-00261)

Research progress of prostate-specific membrane antigen PET/MR in the diagnosis of prostate cancer

Gu Zhenyong, Cheng Chao, Zuo Changjing

Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Zuo Changjing, Email: changjing.zuo@qq.com

【Abstract】 As a malignant tumor with high incidence in men, early diagnosis and accurate staging of prostate cancer (PCa) have important clinical significance in the selection of clinical treatment plans and long-term prognosis of patients. Novel PET molecular probes based on molecularly targeted prostate-specific membrane antigen (PSMA) have shown high clinical efficacy in the diagnosis of PCa, and their development and application in the clinical setting is becoming increasingly widespread. The initial clinical application of integrated PET/MR, which combines the highly sensitive functional information of PET with the excellent soft tissue resolution of MRI, has shown its important clinical value. PSMA PET/MR has potential advantages in the diagnosis of PCa, and its research progress is reviewed here.

【Key words】 Prostatic neoplasms; Prostate-specific membrane antigen; Positron-emission tomography; Magnetic resonance imaging; Radioactive tracers

Fund programs: Advanced and Appropriate Technology Popularization Project of Shanghai Municipal Health Commission (2019SY029); "234 Discipline Climbing Plan" of Changhai Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University) (2019YPT002, 2020YPT002)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202204010-00261](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202204010-00261)

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是男性泌尿生殖系统的常见恶性肿瘤, 最新的统计数据显示, 在北美男性新发癌

症患者中, PCa 的发病率已经跃居到第 1 位^[1]。尽管 PCa 在我国男性癌症患者中的发病率仅居第 6 位, 但是多数患者

在首诊时已处于中晚期,失去了手术根治的机会。随着前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)筛查的积极开展以及人口老龄化的加剧,我国PCa的发病率呈逐步上升趋势^[2]。早期诊断和正确评估疾病分期对临床治疗方案的选择和患者的远期预后具有重要的临床意义。

PSA筛查、MRI、CT、经直肠超声等均是检测和诊断PCa的重要手段。尽管有研究结果显示,单纯依靠PSA筛查会造成过度诊疗,影响患者整体生活质量,且缺少总体生存率的获益^[3],但PSA筛查的确提高了PCa的检出率,尤其是对局限性、侵袭性较低的肿瘤类型。多参数磁共振成像(multiparametric magnetic resonance imaging, mpMRI)的T₂加权像上致密的肿瘤组织的典型表现为低信号,在弥散加权成像上为高信号,表观弥散系数下降。CT作为针对组织密度不同进行成像的设备,在PCa的成像对比度及病灶的检出方面表现较差。对于淋巴结的评估,CT及MRI主要通过其长径和形态间接评估淋巴结侵犯及分期,在检测盆腔区域的阳性结节时灵敏度较低^[4]。经直肠超声也常用于PCa的初步筛查,但其常与急慢性炎症的低回声区难以鉴别。PCa的最终确诊仍然取决于组织病理学检查结果,即经前列腺影像报告和数据系统第2.1版(PI-RADS v2.1)系统评估后,在超声或mpMRI引导下穿刺活检术。

前列腺特异性膜抗原(prostate-specific membrane antigen, PSMA)作为一种新型的分子靶点,在超过90%的PCa的原发和转移性病灶中高度表达。随着PET的广泛应用,PSMA PET显像在临床上的应用越来越多,其对PCa的检出率可达到95%,并随着肿瘤分期和分级的提高以及PSA水平的升高而升高^[5]。一体化PSMA PET/MR新技术的应用,将PET高灵敏度的功能信息与MRI优良的软组织分辨率相结合,理论上具有优于PET/CT的潜在应用价值。本文就PSMA PET/MR在PCa诊断中的研究进展作一综述。

1 常用的PSMA正电子显像剂

PSMA是一种II型跨膜糖蛋白,在正常细胞和肿瘤细胞表面均可表达,正常前列腺组织中PSMA表达最低,其次是局限性PCa和激素难治性远处转移灶,表达最高的是PCa局部转移淋巴结。多项研究结果表明,PSMA的表达与肿瘤的分期和分级以及复发率呈正相关^[6-7]。尽管PSMA也可在一些正常器官组织(如颌下腺、腮腺、十二指肠等)及某些其他肿瘤(如移行细胞癌、肾细胞癌、结肠癌等)表面表达^[8],但在PCa的主要关注区域(前列腺、淋巴结和骨骼)中有非常高的T/NT值,可根据SUV_{max}等指标来区分阳性病灶与生理性摄取。PSMA膜外化学基团可连接功能不同的各种配体,膜内基团可启动细胞的内吞反应^[9],由于与PSMA膜外基团特异性相连的放射性配体的性质各不相

同,合成的显像剂也表现出不同的代谢及显像特点。

1.1 ⁶⁸Ga标记PSMA PET显像剂

⁶⁸Ga通常由⁶⁸Ge/⁶⁸Ga发生器制备获得,其物理性质相对稳定,但是由于发生器每日产能有限,且⁶⁸Ga的半衰期仅为68 min,临床操作时间窗短,因此不适合远距离配送。目前临床应用最广泛的PSMA配体是⁶⁸Ga-PSMA-11,也称⁶⁸Ga-PSMA-HBED-CC(HBED-CC为N,N'-双[2-羟基-5-(羧基乙基)苄基]乙二胺-N,N'-二乙酸),它是一种非常有效和稳定的放射性金属螯合剂,可以在室温下快速完成放射性标记,且主要经肾脏排泄。临床研究结果表明,⁶⁸Ga-PSMA-11在PCa的病灶定位、淋巴结分期、复发及转移检测等方面均有较出色的表现^[10]。但是HBED-CC对治疗用金属核素的络合稳定性欠佳,而内照射治疗需要含有1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTA)环形螯合剂的PSMA-617和PSMA-I&T配体,由于两者具有与PSMA-11相似的药代动力学性质和临床表现^[11],且可被⁶⁸Ga、¹⁷⁷Lu等诊疗一体化核素快速标记,因此,在未来的放射性配体疗法中具有较好的应用前景^[12]。

1.2 ¹⁸F标记PSMA PET显像剂

¹⁸F由回旋加速器生产,半衰期相对较长(110 min),便于经商业化集中生产后配送,且其能量适中,具有更好的固有空间分辨率,生成的PET图像较为柔和。2-(3-(1-羧基-5-((6-¹⁸F-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)作为¹⁸F-PSMA的第二代显像剂,较第一代显像剂N-(N-((S)-1,3-二羧基丙基)氨基甲酰基)-4-¹⁸F-L-半胱氨酸(¹⁸F-DCFBC)表现出更高的PSMA亲和力及更低的血池本底。在一项针对复发性PCa的多中心研究中,¹⁸F-DCFPyL对PCa的检出率可达到59%~66%^[13]。¹⁸F-PSMA-1007是基于PSMA-617改造合成的化合物。Zhou等^[14]的研究结果显示,¹⁸F-PSMA-1007较¹⁸F-FDG表现出一定的优越性,PCa对¹⁸F-PSMA-1007的摄取比¹⁸F-FDG显著增加,因此¹⁸F-PSMA-1007对PCa的检出率更高。在检测PCa转移淋巴结方面,¹⁸F-PSMA-1007也显示出较高的灵敏度和特异度,Sprute等^[15]的研究结果显示,¹⁸F-PSMA-1007对于短径>3 mm的PCa转移淋巴结的检测灵敏度为85.9%,特异度为99.5%,这与已发表的⁶⁸Ga标记PSMA显像剂的现有数据相当^[16]。Kuten等^[17]对16例中高风险PCa患者同时行¹⁸F-PSMA-1007及⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT显像,并行头对头比较,结果显示2种显像剂对PCa原发灶中的优势病灶均显示良好,相比之下¹⁸F-PSMA-1007的优势更明显,其比⁶⁸Ga-PSMA-11多显示了4个高摄取病灶(根治性手术后的组织病理学检查结果提示,其中3个为Gleason评分为3分的低级别PCa、1个为慢性炎症)。¹⁸F-PSMA-1007

的排泄几乎完全通过肝胆途径,对泌尿系统的影响小,有助于评估 PCa 对膀胱、尿道等周围结构的侵犯情况^[18],这种独特的代谢特性有助于减少泌尿系统显像剂积聚对检测复发性 PCa 的淋巴结转移和贴近膀胱的局部复发的影响^[19]。但是也正因为这样的代谢特性,导致¹⁸F-PSMA-1007 在良性组织(如肝脏、自主神经节等)中的异常浓聚可能造成假阳性结果,影响正确判读^[20]。另外,肝脏生理性高摄取也可能影响对肝脏转移灶的检测,导致转移性 PCa 诊断的假阴性^[21]。

2 PSMA PET/MR 在 PCa 原发灶检出中的价值

PSMA PET/MR 将 PET 和 MRI 的优势结合,可提供更优的诊断信息。Metser 等^[22]分别比较了¹⁸F-DCFPyL PET、mpMRI 和¹⁸F-DCFPyL PET/MR 对疑似 PCa 患者的诊断效能,在 55 例低风险患者中,¹⁸F-DCFPyL PET 的灵敏度较 mpMRI 高,但是特异度较低,¹⁸F-DCFPyL PET/MR 对前列腺影像报告和数据库系统(PI-RADS)评分 ≥ 3 分的临床显著性 PCa 的诊断效能优于 mpMRI。Park 等^[23]在前瞻性研究中对 33 例拟行 PCa 根治术的患者行 mpMRI 与⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/MR 显像,结果显示二者对 PCa 原发灶检测的灵敏度分别为 79% 和 100%,并且证实了 PCa 病灶对⁶⁸Ga-PSMA-11 的摄取剂量与 PSA 水平和肿瘤体积相关。由于超声引导下活检对临床显著性 PCa 的诊断灵敏度欠佳,Ferraro 等^[24]评估了⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/MR 在检测 PCa 及引导穿刺中的价值,结果显示⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/MR 对临床显著性 PCa 有较高的检出率(62%),基于病例角度分析的灵敏度、特异度、阴性预测值、阳性预测值和准确率分别为 96%、81%、93%、89% 和 90%。综上,PSMA PET/MR 在未来可能成为 PCa 定位和分期的最佳诊断手段,至于其是否能在某些情况下代替有创的穿刺活检,则需要更多的前瞻性研究来进行验证。

3 PSMA PET/MR 在 PCa 分期中的价值

PCa 肿瘤范围和精囊腺侵犯的评估,对制定治疗计划及评估预后至关重要,因为前列腺包膜和精囊腺侵犯患者治疗后复发以及淋巴结和骨转移的风险较高。有研究结果显示,⁶⁸Ga-PSMA PET 对精囊腺受累 PCa 的检测具有较高的准确率(86%),在经活检证实的 PCa 患者中,⁶⁸Ga-PSMA PET 识别前列腺与周围受累组织的灵敏度和特异度分别为 67% 和 92%^[25]。然而 Muehlemitter 等^[26]回顾性分析了 40 例因疑似 PCa 而接受 mpMRI 及⁶⁸Ga-PSMA PET/MR 显像的患者,结果显示⁶⁸Ga-PSMA PET/MR 与 mpMRI 在中高风险 PCa 患者的局部分期中表现相似(AUC 分别为 0.75 和 0.67, $P=0.08$),⁶⁸Ga-PSMA PET/MR 对精囊腺外疾病的检测灵敏度较 mpMRI 升高(分别为 50% 和 35%),但⁶⁸Ga-PSMA PET/MR

的特异度略有降低(分别为 94% 和 98%),结果的差异可能与 2 项研究中的样本量不同有关。为了明确 PSMA PET/MR 在 PCa 分期中的诊断效能,仍需要进行进一步的临床研究分析。

在淋巴结的检测方面,PSMA PET/MR 比 mpMRI 的准确率更高,前者不仅能提供详细的解剖信息,还可借助 PET 图像为盆腔淋巴结清扫的具体范围提供指导^[27]。在骨转移的诊断方面,Husseini 等^[28]检索分析了来自 13 个 PET/MR 中心的关于 PET/MR 在原发性恶性肿瘤骨转移灶中应用的文献,结果显示 PET/MR 非常适合用于评估恶性肿瘤的骨骼受累情况。Grubmuller 等^[10]发现,PSMA PET/MR 为原发性 PCa 患者提供了可靠的 TNM 分期,改变了约 28.7% 最初计划进行 PCa 根治术的患者的临床治疗方案。

4 PSMA PET/MR 在 PCa 生化复发中的应用价值

一般将 PCa 根治术后,在影像学检查阴性的前提下,连续 2 次 PSA ≥ 0.2 ng/ml 定义为 PCa 根治术后生化复发。MRI 作为 PCa 局部复发的检查方法,其灵敏度约为 82%^[29]。近年的研究结果表明,PSMA PET 比常规方法在 PCa 复发检测中具有更高的灵敏度和特异度,尤其是与 PSA 水平具有很强的相关性,PSMA PET 在不同 PSA 水平 PCa 患者复发诊断中的灵敏度分别为 55%~60% (PSA 为 0.2~0.5 ng/ml)、72%~75% (PSA 为 0.5~1.0 ng/ml)、93% (PSA 为 1.0~2.0 ng/ml) 和 97% (PSA >2.0 ng/ml),相较其他检查,PSMA PET 在 PSA 水平非常低(<0.2 ng/ml)的患者中的灵敏度也很高,约为 44%^[30]。对于淋巴结受累的评估,PET/MR 比 PET/CT 的灵敏度略高,可能是因为 PET/MR 的检测时间延长导致显像剂积累时间更长所致^[31-32]。而在 PSA <0.5 ng/ml 的 PCa 患者中,⁶⁸Ga-PSMA-11 PET 使 28% 的生化复发 PCa 患者的放疗计划发生变化,虽然这些接受治疗的患者的长期临床结果仍需观察,但是可以看出⁶⁸Ga-PSMA-11 PET 是指导该组患者放疗的重要工具^[33]。目前 PSMA PET 用于 PCa 局部复发的检测已经被欧洲泌尿协会指南^[34]推荐。Jansen 等^[35]的研究结果表明,在放疗后患者的随访中,尽管未达到生化复发的阈值,但是大多数(84%)患者利用 PSMA PET 及早地检测到了 PCa 复发。

5 PSMA PET/MR 在 PCa 治疗反应评估中的价值

PCa 作为一种进展缓慢且极具异质性的恶性肿瘤,不同疾病阶段和病理类型的 PCa 可能需要选择不同的治疗方案,例如早期腺泡腺癌可选用 PCa 根治术或局部放疗,进展期可选用内分泌去势治疗;非腺泡腺癌就需要根据具体病理类型来选择治疗方案。而且高达 40% 的早期 PCa 患者可出现生化复发甚至发展成为转移性去势抵抗型前列腺癌

(mCRPC), 所能选用的治疗方案包括免疫治疗、激素(雄激素合成抑制剂、雄激素受体阻滞剂)治疗、化疗及放射性核素治疗, 由此可见评估 PCa 的治疗反应非常重要且复杂, 早期诊断、精准分期并定期规范的复查将对 PCa 患者的临床管理起到重要作用。

传统成像技术多在治疗后怀疑复发时应用(而不是治疗反应评估), 且均存在一定的局限性, 例如 MRI 的特异性低、CT 对正常大小淋巴结的灵敏度低、全身骨扫描的空间分辨率低。目前关于 PSMA PET/MR 评估 PCa 治疗反应的早期数据相对较少。在转移性去势抵抗型前列腺癌(mCRPC)患者中, PSMA 在侵袭性和转移性 PCa 中过度表达^[36]的这一特征赋予了⁶⁸Ga-PSMA-11 评估疾病进展的能力。Bakht 等^[37]的研究结果表明, 雄激素剥夺治疗可以显著增加 PCa 病灶 PSMA 的表达, 因此, 核医学科医师在对接受雄激素剥夺治疗的患者进行 PSMA PET 显像评估时, 必须考虑这种上调因素, 而何时可以正确评估激素治疗反应将需要进一步的前瞻性研究来探索。在新药疗效评估方面, Tosco 等^[38]对 42 例中高危 PCa 患者进行了随机双盲安慰剂对照试验, 采用 PSMA PET/MR 分别评估了“新型雄激素抑制剂+促黄体激素释放激素激动剂”组和“安慰剂+促黄体激素释放激素激动剂”组治疗前后的 ROI 体积变化, 结果证实了新型雄激素抑制剂+促黄体激素释放激素激动剂治疗的抗肿瘤作用。在放疗、化疗和放射性核素治疗中, PSMA 的表达与疾病状态和治疗效果直接相关, 需要制定标准化 PSMA PET/MR 评估治疗反应的报告^[39]。以上治疗反应的评估仅根据 PSMA 配体摄取的增减, 但还有一种情况是在治疗过程中部分 PCa 细胞 PSMA 的表达减少^[40], 并变得更加去分化。Chen 等^[41]的研究结果表明, 这种不表达 PSMA 的病灶往往伴随 FDG 的明显摄取并预示着不良的预后, 需要及时修改治疗方案。结合我们在临床工作中遇到的不表达 PSMA 病灶的特点, 在不考虑双示踪剂显像的前提下, 异常的 MRI 信号可以帮助我们检测到不良预后病灶。综上, 尽管 PSMA PET/MR 用于评估 PCa 治疗反应具有巨大的潜力和令人鼓舞的初步结果, 但仍需要进一步的临床试验进行验证, 并改进 PET 和 MRI 的定量算法^[42-43]。

6 PSMA PET/MR 与 PSMA PET/CT 的比较

在多项研究比较中, PSMA PET/MR 尽管与 PSMA PET/CT 的阳性检出率的一致性很高, 但无论是在分期还是再分期方面, 前者均稍优于后者, 且 PET/MR 的有效剂量比 PET/CT 低 79.7%(72.6%~86.2%)^[44-45]。Guberina 等^[46]的研究结果显示, PET/MR 检测 PCa 根治术后复发的灵敏度为 98.8%, 高于 PET/CT(93.2%), 这可能是因为多个 MRI 序列信号可鉴别放射性显像剂聚集的假阳性。Domachevsky

等^[47]对 140 例 PCa 患者进行前瞻性研究, 评估了 PSMA PET/MR 与 PSMA PET/CT 在病灶检出中的一致性, 结果显示二者对于前列腺内病灶($K=0.85$)、盆腔淋巴结($K=0.98$)及骨转移($K=0.76$)的一致性均较好, 而 PSMA PET/MR 在前列腺包膜侵犯($K=0.25$)及精囊腺受累($K=0.31$)的检出方面优于 PET/CT, 这可能是因为 MRI 具有较高的软组织分辨率。尽管 PSMA PET/MR 在某些方面优于 PSMA PET/CT, 但其成本较高、扫描时间较长(约 60 min)、肺部病变可见度低, 另外在选择时还需考虑患者舒适度及禁忌证等因素。Qin 等^[48]的研究得出结论: 建议所有患者先行 PET/CT 扫描, 如发现淋巴结和(或)骨转移, 则可诊断为晚期 PCa, 无需再行 PET/MR, 否则需进行盆腔 PET/MR 延迟扫描, 以进一步评估前列腺、周围组织受累及小淋巴结情况。

综上所述, PSMA PET/MR 整合了 PSMA 特异性 PET 探针和 mpMRI 二者的优势, 在 PCa 的临床研究中显示出较高的诊断效能。目前, PSMA PET/MR 尚处于临床探索阶段, 其临床价值和优势还需要进一步的、大样本量的临床研究数据来验证。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 谷振勇负责命题的提出、文献的查阅、综述的撰写与修改; 程超负责综述写作框架的设计、综述的审阅; 左长京负责命题的提出、综述的审阅与最终版本的修订

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1): 7-33. DOI: 10.3322/caac.21708.
- [2] 李星, 曾晓勇. 中国前列腺癌流行病学研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2021, 48(1): 98-102. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2021.20.0370.
- [3] Li X, Zeng XY. Advances in epidemiology of prostate cancer in China[J]. *Cancer Res Prev Treat*, 2021, 48(1): 98-102. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2021.20.0370.
- [4] Fenton JJ, Weyrich MS, Durbin S, et al. Prostate-specific antigen-based screening for prostate cancer: evidence report and systematic review for the US preventive services task force[J]. *JAMA*, 2018, 319(18): 1914-1931. DOI: 10.1001/jama.2018.3712.
- [5] Gandaglia G, Ploussard G, Valerio M, et al. A novel nomogram to identify candidates for extended pelvic lymph node dissection among patients with clinically localized prostate cancer diagnosed with magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsies[J]. *Eur Urol*, 2019, 75(3): 506-514. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.10.012.
- [6] Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, et al. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate

- cancer imaging: version 1.0[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(6): 1014–1024. DOI: [10.1007/s00259-017-3670-z](https://doi.org/10.1007/s00259-017-3670-z).
- [6] Hupe MC, Philippi C, Roth D, et al. Expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA) on biopsies is an independent risk stratifier of prostate cancer patients at time of initial diagnosis[J/OL]. *Front Oncol*, 2018, 8: 623[2022-04-05]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2018.00623/full>. DOI: [10.3389/fonc.2018.00623](https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00623).
- [7] Kaitanis C, Andreou C, Hieronymus H, et al. Prostate-specific membrane antigen cleavage of vitamin B9 stimulates oncogenic signaling through metabotropic glutamate receptors[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(1): 159–175. DOI: [10.1084/jem.20171052](https://doi.org/10.1084/jem.20171052).
- [8] Czarniecki M, Mena E, Lindenberg L, et al. Keeping up with the prostate-specific membrane antigens (PSMAs): an introduction to a new class of positron emission tomography (PET) imaging agents[J/OL]. *Transl Androl Urol*, 2018, 7(5): 831–843[2022-04-05]. <https://tau.amegroups.com/article/view/21120/21408>. DOI: [10.21037/tau.2018.08.03](https://doi.org/10.21037/tau.2018.08.03).
- [9] Haberkorn U, Eder M, Kopka K, et al. New strategies in prostate cancer: prostate-specific membrane antigen (PSMA) ligands for diagnosis and therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(1): 9–15. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-15-0820](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0820).
- [10] Grubmuller B, Baltzer P, Hartenbach S, et al. PSMA ligand PET/MRI for primary prostate cancer: staging performance and clinical impact[J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(24): 6300–6307. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-18-0768](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-18-0768).
- [11] Frenzel T, Tienken M, Abel M, et al. The impact of [⁶⁸Ga]PSMA I&T PET/CT on radiotherapy planning in patients with prostate cancer[J]. *Strahlenther Onkol*, 2018, 194(7): 646–654. DOI: [10.1007/s00066-018-1291-5](https://doi.org/10.1007/s00066-018-1291-5).
- [12] Kim YJ, Kim YI. Therapeutic responses and survival effects of ¹⁷⁷Lu-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](https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002210).
- [13] Morris MJ, Rowe SP, Gorin MA, et al. Diagnostic performance of ¹⁸F-DCFPyL-PET/CT in men with biochemically recurrent prostate cancer: results from the CONDOR phase III, multicenter study[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(13): 3674–3682. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-20-4573](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-20-4573).
- [14] Zhou X, Li YC, Jiang X, et al. Intra-individual comparison of ¹⁸F-PSMA-1007 and ¹⁸F-FDG PET/CT in the evaluation of patients with prostate cancer[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 585213[2022-04-05]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.585213/full>. DOI: [10.3389/fonc.2020.585213](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.585213).
- [15] Sprute K, Kramer V, Koerber SA, et al. Diagnostic accuracy of ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT imaging for lymph node staging of prostate carcinoma in primary and biochemical recurrence[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(2): 208–213. DOI: [10.2967/jnumed.120.246363](https://doi.org/10.2967/jnumed.120.246363).
- [16] Kimura S, Abufaraj M, Janisch F, et al. Performance of [⁶⁸Ga] Ga-PSMA 11 PET for detecting prostate cancer in the lymph nodes before salvage lymph node dissection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2020, 23(1): 1–10. DOI: [10.1038/s41391-019-0156-z](https://doi.org/10.1038/s41391-019-0156-z).
- [17] Kuten J, Fahoum I, Savin Z, et al. Head-to-head comparison of ⁶⁸Ga-PSMA-11 with ¹⁸F-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).
- [18] Pastorino S, Riondato M, Uccelli L, et al. Toward the discovery and development of PSMA targeted inhibitors for nuclear medicine applications[J]. *Curr Radiopharm*, 2020, 13(1): 63–79. DOI: [10.2174/1874471012666190729151540](https://doi.org/10.2174/1874471012666190729151540).
- [19] Freitag MT, Kesch C, Cardinale J, et al. Simultaneous whole-body ¹⁸F-PSMA-1007-PET/MRI with integrated high-resolution multiparametric imaging of the prostatic fossa for comprehensive oncological staging of patients with prostate cancer: a pilot study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(3): 340–347. DOI: [10.1007/s00259-017-3854-6](https://doi.org/10.1007/s00259-017-3854-6).
- [20] Foley RW, Redman SL, Graham RN, et al. Fluorine-18 labelled prostate-specific membrane antigen (PSMA)-1007 positron-emission tomography-computed tomography: normal patterns, pearls, and pitfalls[J]. *Clin Radiol*, 2020, 75(12): 903–913. DOI: [10.1016/j.crad.2020.06.031](https://doi.org/10.1016/j.crad.2020.06.031).
- [21] Hartrampf PE, Seitz AK, Krebs M, et al. False-negative ¹⁸F-PSMA-1007 PET/CT in metastatic prostate cancer related to high physiologic liver uptake[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(8): 2044–2046. DOI: [10.1007/s00259-019-04645-5](https://doi.org/10.1007/s00259-019-04645-5).
- [22] Metser U, Ortega C, Perlis N, et al. Detection of clinically significant prostate cancer with ¹⁸F-DCFPyL PET/multiparametric MR[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(11): 3702–3711. DOI: [10.1007/s00259-021-05355-7](https://doi.org/10.1007/s00259-021-05355-7).
- [23] Park SY, Zacharias C, Harrison C, et al. Gallium 68 PSMA-11 PET/MR imaging in patients with intermediate- or high-risk prostate cancer[J]. *Radiology*, 2018, 288(2): 495–505. DOI: [10.1148/radiol.2018172232](https://doi.org/10.1148/radiol.2018172232).
- [24] Ferraro DA, Becker AS, Kranzbühler B, et al. Diagnostic performance of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/MRI-guided biopsy in patients with suspected prostate cancer: a prospective single-center study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(10): 3315–3324. DOI: [10.1007/s00259-021-05261-y](https://doi.org/10.1007/s00259-021-05261-y).
- [25] Fendler WP, Schmidt DF, Wenter V, et al. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT detects the location and extent of primary prostate cancer[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(11): 1720–1725. DOI: [10.2967/jnumed.116.172627](https://doi.org/10.2967/jnumed.116.172627).
- [26] Muehlematter UJ, Burger IA, Becker AS, et al. Diagnostic accuracy of multiparametric MRI versus ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/MRI for extracapsular extension and seminal vesicle invasion in patients with prostate cancer[J]. *Radiology*, 2019, 293(2): 350–358. DOI: [10.1148/radiol.2019190687](https://doi.org/10.1148/radiol.2019190687).
- [27] Ferraro DA, Muehlematter UJ, Schuler HIG, et al. ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET has the potential to improve patient selection for extended pelvic lymph node dissection in intermediate to high-risk prostate cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020,

- 47(1): 147–159. DOI: [10.1007/s00259-019-04511-4](https://doi.org/10.1007/s00259-019-04511-4).
- [28] Husseini JS, Amorim BJ, Torrado-Carvajal A, et al. An international expert opinion statement on the utility of PET/MR for imaging of skeletal metastases[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(5): 1522–1537. DOI: [10.1007/s00259-021-05198-2](https://doi.org/10.1007/s00259-021-05198-2).
- [29] Ghafoor S, Burger IA, Vargas AH. Multimodality imaging of prostate cancer[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(10): 1350–1358. DOI: [10.2967/jnumed.119.228320](https://doi.org/10.2967/jnumed.119.228320).
- [30] Kranzbühler B, Nagel H, Becker AS, et al. Clinical performance of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/MRI for the detection of recurrent prostate cancer following radical prostatectomy[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(1): 20–30. DOI: [10.1007/s00259-017-3850-x](https://doi.org/10.1007/s00259-017-3850-x).
- [31] Freitag MT, Radtke JP, Hadaschik BA, et al. Comparison of hybrid ⁶⁸Ga-PSMA PET/MRI and ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT in the evaluation of lymph node and bone metastases of prostate cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(1): 70–83. DOI: [10.1007/s00259-015-3206-3](https://doi.org/10.1007/s00259-015-3206-3).
- [32] Lütje S, Cohnen J, Gomez B, et al. Integrated ⁶⁸Ga-HBED-CC-PSMA-PET/MRI in patients with suspected recurrent prostate cancer[J]. *Nuklearmedizin*, 2017, 56(3): 73–81. DOI: [10.3413/Nukmed-0850-16-09](https://doi.org/10.3413/Nukmed-0850-16-09).
- [33] Bottke D, Miksch J, Thamm R, et al. Changes of radiation treatment concept based on ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/CT in early PSA-recurrences after radical prostatectomy[J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 665304[2022-04-05]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2021.665304/full>. DOI: [10.3389/fonc.2021.665304](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.665304).
- [34] Cornford P, Van Den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II -2020 update: treatment of relapsing and metastatic prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2021, 79(2): 263–282. DOI: [10.1016/j.eururo.2020.09.046](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.09.046).
- [35] Jansen BHE, Van Leeuwen PJ, Wondergem M, et al. Detection of recurrent prostate cancer using prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in patients not meeting the phoenix criteria for biochemical recurrence after curative radiotherapy[J/OL]. *Eur Urol Oncol*, 2021, 4(5): 821–825[2022-04-05]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2588931120300092?via%3Dihub>. DOI: [10.1016/j.euo.2020.01.002](https://doi.org/10.1016/j.euo.2020.01.002).
- [36] Hope TA, Truillet C, Ehman EC, et al. ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET imaging of response to androgen receptor inhibition: first human experience[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(1): 81–84. DOI: [10.2967/jnumed.116.181800](https://doi.org/10.2967/jnumed.116.181800).
- [37] Bakht MK, Oh SW, Youn H, et al. Influence of androgen deprivation therapy on the uptake of PSMA-targeted agents: emerging opportunities and challenges[J]. *Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 51(3): 202–211. DOI: [10.1007/s13139-016-0439-4](https://doi.org/10.1007/s13139-016-0439-4).
- [38] Tosco L, Laenen A, Gevaert T, et al. Neoadjuvant degarelix with or without apalutamide followed by radical prostatectomy for intermediate and high-risk prostate cancer: ARNEO, a randomized, double blind, placebo-controlled trial[J/OL]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 354[2022-04-05]. <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-018-4275-z>. DOI: [10.1186/s12885-018-4275-z](https://doi.org/10.1186/s12885-018-4275-z).
- [39] De Galiza Barbosa F, Queiroz MA, Nunes RF, et al. Clinical perspectives of PSMA PET/MRI for prostate cancer[J]. *Clinics*, 2018, 73(Suppl 1): e586s. DOI: [10.6061/clinics/2018/e586s](https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e586s).
- [40] 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](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.06.030).
- [41] Chen RH, Wang YN, Shi YP, et al. Diagnostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT in patients with biochemical recurrent prostate cancer and negative ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(9): 2970–2977. DOI: [10.1007/s00259-021-05221-6](https://doi.org/10.1007/s00259-021-05221-6).
- [42] Bogdanovic B, Gafita A, Schachoff S, et al. Almost 10 years of PET/MR attenuation correction: the effect on lesion quantification with PSMA: clinical evaluation on 200 prostate cancer patients[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(2): 543–553. DOI: [10.1007/s00259-020-04957-x](https://doi.org/10.1007/s00259-020-04957-x).
- [43] Grafe H, Lindemann ME, Ruhlmann V, et al. Evaluation of improved attenuation correction in whole-body PET/MR on patients with bone metastasis using various radiotracers[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(10): 2269–2279. DOI: [10.1007/s00259-020-04738-6](https://doi.org/10.1007/s00259-020-04738-6).
- [44] Evangelista L, Zattoni F, Cassarino G, et al. PET/MRI in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(3): 859–873. DOI: [10.1007/s00259-020-05025-0](https://doi.org/10.1007/s00259-020-05025-0).
- [45] Heußer T, Mann P, Rank CM, et al. Investigation of the halo-artifact in ⁶⁸Ga-PSMA-11-PET/MRI[J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(8): e0183329[2022-04-05]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0183329>. DOI: [10.1371/journal.pone.0183329](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183329).
- [46] Guberina N, Hetkamp P, Ruebben H, et al. Whole-body integrated [⁶⁸Ga]PSMA-11-PET/MR imaging in patients with recurrent prostate cancer: comparison with whole-body PET/CT as the standard of reference[J]. *Mol Imaging Biol*, 2020, 22(3): 788–796. DOI: [10.1007/s11307-019-01424-4](https://doi.org/10.1007/s11307-019-01424-4).
- [47] Domachevsky L, Bernstine H, Goldberg N, et al. Comparison between pelvic PSMA-PET/MR and whole-body PSMA-PET/CT for the initial evaluation of prostate cancer: a proof of concept study[J]. *Eur Radiol*, 2020, 30(1): 328–336. DOI: [10.1007/s00330-019-06353-y](https://doi.org/10.1007/s00330-019-06353-y).
- [48] Qin CX, Gai YK, Liu QY, et al. Optimized application of ⁶⁸Ga-prostate-specific membrane antigen-617 whole-body PET/CT and pelvic PET/MR in prostate cancer initial diagnosis and staging[J/OL]. *Front Med*, 2021, 8: 657619[2022-04-05]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.657619/full>. DOI: [10.3389/fmed.2021.657619](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.657619).