

前列腺特异性膜抗原靶向分子影像检查在前列腺癌患者中应用的中国专家共识

中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会

【摘要】 前列腺癌近年来已成为发病率最高的男性泌尿系统恶性肿瘤,现有影像学检查手段在指导前列腺癌诊疗方面的价值有限。随着核医学技术的进步,前列腺特异性膜抗原靶向分子影像检查在我国逐渐开展。为进一步提高该检查应用的规范性,中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会特组织专家制定本共识,对前列腺特异性膜抗原靶向分子影像检查在前列腺癌诊疗方面的应用提出推荐意见,供正在开展或准备开展该技术的医师参考。

【关键词】 前列腺肿瘤; 放射性核素显像

Consensus of Chinese experts on the application of molecular imaging targeting prostate specific membrane antigen in prostate cancer patients Chinese Anticancer Association Genitourinary Oncology Committee

Corresponding author: Ye Dingwei, Department of Urology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai 200032, China, Email: dwyeli@163.com

【Abstract】 Recently, prostate cancer has become the most common male urological cancer worldwide. However, it was difficult for the currently widely available imaging modalities to precisely diagnose this disease. With the development of nuclear medical technology, molecular imaging targeting prostate specific membrane antigen has been introduced into China. To promote the standardization of this imaging modality, the experts consensus was published by Chinese Anticancer Association Genitourinary Oncology Committee and recommendations for its application in the diagnosis and treatment of prostate cancer were attached, which would be helpful for doctors who are conducting or preparing for this examination.

【Key words】 Prostate neoplasms; Radionuclide imaging

前列腺癌指发生在前列腺的上皮性恶性肿瘤,近年来其发病率明显上升,已成为泌尿系统发病率最高的恶性肿瘤^[1]。我国前列腺癌发病率城乡差异较大,大城市的发病率更高,2009 年北京、上海、广州的前列腺癌发病率分别达 19.30/10 万、32.23/10 万和 17.57/10 万^[2-3]。前列腺癌易发生局部侵犯、淋巴结及骨转移,精确定位肿瘤及其转移灶,制定合适的诊疗方案对于前列腺癌尤其是晚期前列腺癌患者至关重要。

一、传统影像学检查检测前列腺转移灶的局限性

明确前列腺癌淋巴结转移与远处转移的情况,不仅是进行精确肿瘤分期的基础,也是制定合理治疗策略的必要条件。目前常用的影像学检查手段在

检测前列腺癌转移灶方面均存在不足。CT 和 MRI 难以判断最大径<5 mm 淋巴结的性质,而存在最大径<5 mm 阳性淋巴结的患者占所有前列腺癌患者的 27%^[4]。核素骨扫描诊断前列腺癌骨转移的灵敏度较高,但特异度较低,且对骨外转移灶的诊断效力较低。¹⁸F 氟代脱氧葡萄糖-¹¹C/¹⁸F-胆碱 PET-CT 曾经展示出较 CT 和 MRI 更高的淋巴结转移检测灵敏度和特异度^[5],但 49%~80% 的灵敏度尚不能满足临床使用的要求^[6]。

二、前列腺特异性膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA) 靶向分子影像检查的研究现状

20 世纪 90 年代,学者在前列腺上皮细胞发现了一种细胞膜蛋白 PSMA,其在前列腺癌及转移灶细胞中表达明显升高^[7-8]。同时,PSMA 在前列腺外器官中的表达水平仅为前列腺癌的 1/100~1/1 000,是一种理想的前列腺癌标志物^[9-10]。2011 年,⁶⁸Ga-PSMA-11 PET 被用于检测前列腺癌转

DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2018.02.002

通信作者:叶定伟,200032 上海,复旦大学附属肿瘤医院泌尿外科,Email: dwyeli@163.com

移灶。该化合物分子量小,组织穿透力高,可以快速从血液中清除,无明显毒性;结合 PET-CT 对前列腺癌转移灶进行显像,有靶本比高、对比度强的优点,检测结果与前列腺癌疾病进展水平有较好的一致性^[11-12]。也有学者利用¹²³I、¹²⁴I、⁹⁹Tc^m等单光子核素标记 PSMA,在检测前列腺癌转移灶及指导手术方面也取得了较好效果^[13-14]。与⁶⁸Ga-PSMA PET-CT 相比,⁹⁹Tc^m-PSMA SPECT-CT 灵敏度略低,但应用方便,价格低廉^[15]。

三、PSMA 靶向核素分子影像检查在前列腺癌中的应用

临床实践中多根据血清前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)水平、Gleason 评分和临床分期将初发前列腺癌患者分为低、中、高危,以指导治疗和判断预后^[16]。低危患者接受根治性放疗或根治性手术后预后较好,常规影像学检查即可完成随访和对疾病进展的评估^[17]。中危及高危患者则需要准确评估前列腺癌转移灶。研究结果显示,对于初发中高危前列腺癌患者,PSMA 靶向核素分子影像检查在检测前列腺癌转移灶及确定肿瘤分期方面的灵敏度和特异度高于 CT 或胆碱 PET-CT^[18-19]。PSMA 靶向核素分子影像检查检测淋巴结转移的灵敏度和特异度分别为 84% 和 82%,高于 CT 的 65% 和 76%,且可识别最大径为 2.4 mm 的转移淋巴结^[20]。

对于生化复发前列腺癌患者转移淋巴结的检测,尽管 PSMA 靶向核素分子影像检查和常规影像学检查(CT 或 MRI)的特异度相似,但灵敏度更高(42%~77.9% 比 20%~26.9%)^[21-22]。PSMA 靶向核素分子影像检查所发现的淋巴结转移阳性患者中,72%~78% 的转移淋巴结无法通过常规影像学检查识别,且平均最大径<8 mm^[17]。PSMA 靶向核素分子影像检查对生化复发病灶的检出率与 PSA 水平、PSA 倍增时间(prostate-specific antigen doubling time, PSA_{dt})相关,PSA_{dt}<6 个月且 PSA≥2 μg/L 的复发患者中,PSMA PET 的阳性率达 95%,而当 PSA_{dt}>6 个月且 PSA<1 μg/L 时,阳性率仅为 36%^[23]。

建议:对于中高危前列腺癌患者而言,应考虑联合 PSMA PET-CT 或 SPECT-CT 检查用于前列腺癌分期的评估。对于前列腺癌生化复发患者,当 PSA>1.0 μg/L 或 PSA_{dt}<6 个月时,推荐应用 PSMA PET(SPECT)-CT 检测前列腺转移灶以指导临床分期;PSA 为 0.2~1.0 μg/L 时,谨慎推荐 PSMA PET

(SPECT)-CT,以制定合理的临床治疗决策。

扩大淋巴结清扫术(extended lymphadenectomy, eLND)能够为肿瘤分期及判断患者预后提供参考^[24-25],2017 年欧洲泌尿外科学会指南建议,淋巴结转移风险>5%的中危及所有高危前列腺癌患者应行 eLND^[26]。PSMA 靶向核素分子影像检查引导下的前列腺癌根治术+eLND 是目前研究热点。Maurer 等^[27]研究发现,以患者为研究对象时,PSMA PET-CT 检测前列腺癌淋巴结转移灶的灵敏度、特异度和准确性分别为 65.9%、98.9% 和 88.5%,常规影像学检查为 43.9%、85.4% 和 72.3%;以病灶为研究对象时,PSMA PET-CT 的灵敏度、特异度和精确度分别为 68.3%、99.1% 和 95.2%,常规影像学检查为 27.3%、97.1% 和 87.6%。PSMA 靶向核素分子影像检查为精准施行 eLND 提供了新途径。

尽管其价值仍有争议,但挽救性淋巴结清扫术仍是生化复发前列腺癌患者的一种可选治疗方案^[28]。PSMA 靶向核素分子影像检查可以指导挽救性淋巴结清扫术的精准实施。Rauscher 等^[29]对 31 例生化复发前列腺癌患者行 PSMA PET-CT 引导下的挽救性淋巴结清扫术,PSMA PET-CT 检测前列腺癌转移灶的灵敏度和特异度分别为 77.9% 和 97.3%,其中 19 例患者 PSA 降至 0.2 μg/L 以下。

在放疗方面,2017 年欧洲泌尿外科学会指南建议,初发非转移前列腺癌患者均可接受放疗,生化复发前列腺癌患者可以尝试挽救性放疗。PSMA 靶向核素分子影像检查可帮助实现这类患者的精准放疗,其引导下的精准放疗可明显提高前列腺癌患者的肿瘤控制率^[30-31]。

建议:对于中高危前列腺癌患者,如病灶局限,可考虑应用 PSMA PET(SPECT)-CT 指导下的前列腺癌根治术+ePLND 或放疗;对于生化复发前列腺癌患者,如 PSMA 靶向核素分子影像检查发现局限性病灶,推荐行 PSMA PET(SPECT)-CT 检查引导下的精准挽救性手术治疗或放疗。

四、结论

PSMA 靶向核素分子影像学检查为前列腺癌患者诊断决策提供了新的选择,逐渐成为前列腺癌分期、生化复发检测的关键检查技术。但它在前列腺癌中的应用价值,仍需更多更大样本的前瞻性随机双盲临床试验提供进一步的证据。PSMA 靶向核素分子影像检查在前列腺癌诊疗中仍有广阔的前景。

参与本共识讨论和审定的专家(以姓氏汉语拼音为

序):戴波(复旦大学附属肿瘤医院)、樊卫(中山大学附属肿瘤医院)、甘华磊(复旦大学附属肿瘤医院)、何立儒(中山大学附属肿瘤医院)、胡四龙(复旦大学附属肿瘤医院)、刘畅(复旦大学附属肿瘤医院)、刘明(北京医院)、齐隽(上海交通大学医学院附属新华医院)、秦晓健(复旦大学附属肿瘤医院)、盛锡楠(北京大学肿瘤医院)、史艳侠(中山大学附属肿瘤医院)、王峰(南京市第一医院)、王奇峰(复旦大学附属肿瘤医院)、宿恒川(复旦大学附属肿瘤医院)、杨勇(北京大学肿瘤医院)、杨志(北京大学肿瘤医院)、姚伟强(复旦大学附属肿瘤医院)、叶定伟(复旦大学附属肿瘤医院)、张盛(复旦大学附属肿瘤医院)、周芳坚(中山大学附属肿瘤医院)、朱耀(复旦大学附属肿瘤医院)

执笔专家:宿恒川、朱耀

参 考 文 献

- [1] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014[J]. CA Cancer J Clin, 2014,64(1):9-29. DOI: 10.3322/caac.21208.
- [2] 叶定伟, 朱耀. 中国前列腺癌的流行病学概述和启示[J]. 中华外科杂志, 2015,53(4):249-252. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2015.04.003.
- [3] 韩苏军, 张思维, 陈万青, 等. 中国前列腺癌发病现状和流行趋势分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013,18(4):330-334. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2013.04.009.
- [4] Hövels AM, Heesakkers RA, 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[J]. Clin Radiol, 2008,63(4):387-395. DOI: 10.1016/j.crad.2007.05.022.
- [5] Heck MM, Souvatzoglou M, Retz M, et al. Prospective comparison of computed tomography, diffusion-weighted magnetic resonance imaging and [11C] choline positron emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node staging in prostate cancer patients[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014,41(4):694-701. DOI: 10.1007/s00259-013-2634-1.
- [6] Evangelista L, Briganti A, Fanti S, et al. New clinical indications for (18)F/(11)C-choline, new tracers for positron emission tomography and a promising hybrid device for prostate cancer staging: a systematic review of the literature[J]. Eur Urol, 2016,70(1):161-175. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.01.029.
- [7] Sweat SD, Pacelli A, Murphy GP, et al. Prostate-specific membrane antigen expression is greatest in prostate adenocarcinoma and lymph node metastases[J]. Urology, 1998,52(4):637-640.
- [8] 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.
- [9] 韩雪迪. 前列腺特异性膜抗原靶向分子探针在前列腺癌诊断及治疗中的应用[J]. 中国医学影像学杂志, 2016,24(10):790-792,796. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2016.10.021.
- [10] Xu X, Zhang J, Hu S, et al. 99mTc-labeling and evaluation of a HYNIC modified small-molecular inhibitor of prostate-specific membrane antigen[J]. Nucl Med Biol, 2017,48:69-75. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2017.01.010.
- [11] Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, et al. PET imaging with a [68Ga] gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013,40(4):486-495. DOI: 10.1007/s00259-012-2298-2.
- [12] Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Eder M, et al. [68Ga] Gallium-labelled PSMA ligand as superior PET tracer for the diagnosis of prostate cancer: comparison with 18F-FECH[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2012,39(6):1085-1086. DOI: 10.1007/s00259-012-2069-0.
- [13] Reinfelder J, Kuwert T, Beck M, et al. First experience with SPECT/CT using a 99mTc-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.
- [14] 胡四龙, 许晓平, 朱耀, 等. 99mTc 标记 PSMA 小分子抑制剂靶向前列腺癌分子影像初步临床研究[J]. 中国癌症杂志, 2016,26(7):608-615. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2016.07.008.
- [15] Lawal IO, Ankrah AO, Mokgoro NP, et al. Diagnostic sensitivity of Tc-99m HYNIC PSMA SPECT/CT in prostate carcinoma: a comparative analysis with Ga-68 PSMA PET/CT[J]. Prostate, 2017,77(11):1205-1212. DOI: 10.1002/pros.23379.
- [16] Kattan MW. Nomograms are superior to staging and risk grouping systems for identifying high-risk patients: preoperative application in prostate cancer[J]. Curr Opin Urol, 2003,13(2):111-116. DOI: 10.1097/01.mou.0000058631.64616.54.
- [17] Bubendorf L, Schöpfer U, Wagner U, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients[J]. Hum Pathol, 2000,31(5):578-583.
- [18] Sachpekidis C, Kopka K, Eder M, et al. 68Ga-PSMA-11 dynamic PET/CT imaging in primary prostate cancer[J]. Clin Nucl Med, 2016,41(11):e473-473e479. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001349.
- [19] Zang S, Shao G, Cui C, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT for prostate cancer staging and risk stratification in Chinese patients[J]. Oncotarget, 2017,8(7):12247-12258. DOI: 10.18632/oncotarget.14691.
- [20] Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the (68)Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015,42(2):197-209. DOI: 10.1007/s00259-014-2949-6.
- [21] Rauscher I, Maurer T, Beer AJ, et al. Value of 68Ga-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.
- [22] Su HC, Zhu Y, Ling GW, et al. Evaluation of 99mTc-labeled PSMA-SPECT/CT imaging in prostate cancer patients who have undergone biochemical relapse[J]. Asian J Androl, 2017,19(3):267-271. DOI: 10.4103/1008-682X.192638.
- [23] Verburg FA, Pfister D, Heidenreich A, et al. Extent of disease in recurrent prostate cancer determined by [(68)Ga] PSMA-HBED-CC PET/CT in relation to PSA levels, PSA doubling time and Gleason score[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2016,43(3):397-403. DOI: 10.1007/s00259-015-3240-1.
- [24] Fossati N, Willemse PM, Van den Broeck T, et al. The benefits and harms of different extents of lymph node dissection during radical prostatectomy for prostate cancer: a systematic review[J]. Eur Urol, 2017,72(1):84-109. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.12.003.
- [25] Budiharto T, Joniau S, Lerut E, et al. Prospective evaluation of 11C-choline positron emission tomography/computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the nodal staging of prostate cancer with a high risk of lymph node metastases[J]. Eur Urol, 2011,60(1):125-130. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.01.015.
- [26] 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[J]. Eur Urol, 2017,71(4): 618-629. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.003.
- [27] Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, et al. Diagnostic efficacy of (68) Gallium-PSMA positron emission tomography compared to conventional imaging for lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer[J]. J Urol, 2016,195(5):1436-1443. DOI: 10.1016/j.juro.2015.12.025.
- [28] Suardi N, Gandaglia G, Gallina A, et al. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: results of a single-institution series with a minimum follow-up of 5 years[J]. Eur Urol, 2015,67(2):299-309. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.02.011.
- [29] Rauscher I, Eiber M, Maurer T. n-PSMA-radioguided surgery beim oligometastasierten Prostatakarzinomrezidiv [J]. Aktuelle Urol, 2017,48(2):148-152. DOI: 10.1055/s-0042-120455.
- [30] Zamboglou C, Sachpazidis I, Koubar K, et al. Evaluation of intensity modulated radiation therapy dose painting for localized prostate cancer using 68Ga-HBED-CC PSMA-PET/CT: A planning study based on histopathology reference[J]. Radiother Oncol, 2017,123(3):472-477. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.04.021.
- [31] Zamboglou C, Rischke HC, Meyer PT, et al. Single fraction multimodal image guided focal salvage high-dose-rate brachytherapy for recurrent prostate cancer [J]. J Contemp Brachytherapy, 2016,8(3):241-248. DOI: 10.5114/jcb.2016.61067.

(收稿日期:2017-10-29)

(本文编辑:夏爽)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中华外科杂志》对运用统计学方法的有关要求

本刊编辑部

1. 统计学符号:按 GB 3358.1—2009《统计词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体。

2. 研究设计:应告知研究设计的名称和主要方法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究),实验设计(应告知具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等),临床试验设计(应告知属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等);主要做法应围绕 4 个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

3. 资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(Q_R)$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于 20,要注意区分百分率与百分比。

4. 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

5. 统计结果的解释和表达:应写明所用统计学方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如: $t=3.45, \chi^2=4.68, F=6.79$ 等);在用不等式表示 P 值的情况下,一般情况下选用 $P>0.05$ 、 $P<0.05$ 和 $P<0.01$ 三种表达方式,无须再细分为 $P<0.001$ 或 $P<0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,应再给出 95% CI 。