

PSMA PET/CT和骨扫描在诊断前列腺癌骨转移方面的应用

杨文辉, 秦卫军*

西安医学院研工部, 陕西 西安

收稿日期: 2024年1月5日; 录用日期: 2024年1月31日; 发布日期: 2024年2月6日

摘要

前列腺癌是男性中第二大常见癌症, 2020年有191,930例新诊断病例和33,330例因前列腺癌死亡。前列腺癌(PCa)进展时常发生骨转移。大约70%的晚期前列腺癌患者发生骨转移。近年研究表明早期诊断和治疗可显著降低癌症患者的病死率。前列腺癌转移最常见的部位是骨骼, 目前临床诊断骨转移主要依赖骨扫描, 而近年来以前列腺特异性膜抗原(Prostate specific membrane antigen, PSMA)为靶点的正电子发射型计算机断层显像(positron emission tomography, PET/CT)目前已在前列腺癌临床分期、复发转移的诊断等方面展现出显著优势, 明显优于传统影像学检查, 如骨扫描或CT (computed tomography)。对骨转移的诊断与疗效评估成为研究热点之一。目前PSMA靶向PET相对于骨扫描的优势是否在前列腺癌的分期、再分期和治疗反应评估中未得到证实。本文就PSMA PET/CT在前列腺癌在特定临床环境下的应用现状与价值进行综述。

关键词

前列腺癌, 前列腺特异性膜抗原, 骨扫描, PSMA PET/CT

Application of PSMA PET/CT and Bone Scan in the Diagnosis of Bone Metastases in Prostate Cancer

Wenhui Yang, Weijun Qin*

Department of Graduate Studies, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Jan. 5th, 2024; accepted: Jan. 31st, 2024; published: Feb. 6th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 杨文辉, 秦卫军. PSMA PET/CT 和骨扫描在诊断前列腺癌骨转移方面的应用[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 2542-2546. DOI: 10.12677/acm.2024.142358

Abstract

Prostate cancer is the second most common cancer in men, with 191,930 newly diagnosed cases and 33,330 deaths due to prostate cancer in 2020. Bone metastases often occur when prostate cancer (PCa) progresses. Approximately 70% of patients with advanced prostate cancer develop bone metastases. Recent studies have shown that early diagnosis and treatment can significantly reduce the mortality rate of cancer patients. The most common site of prostate cancer metastasis is bone, and at present, the clinical diagnosis of bone metastasis mainly relies on bone scanning, and in recent years, positron emission tomography (PET/CT) targeting prostate specific membrane antigen (PSMA) has been used in the clinical staging of prostate cancer. It has shown significant advantages in the diagnosis of recurrence and metastasis, and is significantly better than traditional imaging examinations, such as bone scan or computed tomography (CT). The diagnosis and efficacy evaluation of bone metastasis has become one of the research hotspots. Whether the current advantages of PSMA-targeted PET over bone scanning have not been demonstrated in the staging, restaging, and treatment response assessment of prostate cancer. This article reviews the application status and value of PSMA PET/CT in prostate cancer in specific clinical settings.

Keywords

Prostate Cancer, Prostate Specific Membrane Antigen, Bone Scan, PSMA PET/CT

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 骨扫描在前列腺癌骨转移诊断中应用现状

骨骼是前列腺癌最常见的远处转移部位,转移发生率高达 65%~90%,多数以成骨性为主的骨质破坏。核素骨显像(bone scanning, BS)通常是 PCa 骨转移灶检查的首选检查方法,尤其是在具有成骨细胞活性的转移占主导的肿瘤实体中[1],并且在一些临床指南中建议将其用于转移性疾病高风险的患者[2] [3]。全身骨扫描对于前列腺癌的分期、患者预后的判断以及治疗策略皆具有重要作用。但是骨扫描的检出对病变的准确定位具有一定的局限性,主要表现在对胸部骨质、脊柱骨、骨盆的检出能力较低,而骨退行性变会使骨扫描的特异度降低[4]。有项 meta 分析显示, tPSA 水平<10 ng/ml 的患者骨扫描阳性率为 2.3%, tPSA 水平为 10~20 ng/ml 的患者骨扫描阳性率为 5.3%, tPSA 水平为 20~50 ng/ml 的患者骨扫描阳性率为 16.2% [5] [6]。前列腺癌患者血清中 tPSA 水平高低可以直接影响骨扫描的诊断效果。

PSMA 是前列腺特异性膜抗原,在大多数前列腺癌细胞中过表达。并且它是前列腺癌诊断与治疗的理想靶标。特别是 PSMA 靶向 PET/CT 在前列腺癌分期和再分期中越来越重要。其中 ^{68}Ga -PSMA PET 在前列腺癌的诊断、分期等方面的研究越来越多。随着 PCa 诊断影像新技术的发展,以镓(^{68}Ga)标记的靶向 PSMA 分子探针的 PET/CT 在前列腺癌中显示出优良的诊断效能。前列腺特异性膜抗原是由前列腺癌上皮细胞分泌的一种 II 型糖蛋白,随着前列腺癌的进展、转移和复发而增加。现阶段 PSMA PET/CT 主要用于前列腺癌初诊患者的分期、治疗后再分期、监测生化复发。成为前列腺癌影像学诊断和精准治疗的重要靶点。

2. ^{68}Ga -PSMA PET/CT 对前列腺癌骨转移的诊断准确率

PSMA 配体示踪剂镓(^{68}Ga)主要用于二级分期,但在一级分期中提供了更好的检测精度。为了判断患

者是否存在远处转移以及精准分期, 制定个性化治疗方案。研究推荐 Gleason 评分为 8~10 分、T 分期为 3~4 期、N 分期为 N1 期, 尤其是 PSA ≥ 37 ng/ml 时的初诊前列腺癌患者行 ^{68}Ga -PSMA PET/CT 检查, 以判断患者是否存在远处转移以及精准分期, 这有助于个性化治疗方案的制定[7]。

骨转移最常发生在重新分期的 M1 中, 其次是生化复发和初始分期。有研究表明被 PSMA PET/CT 识别的 17.6% 的骨转移区域不能被骨扫描识别; 相反, 被骨扫描识别的 1.2% 的骨转移区域不能被 PSMA PET/CT 识别。研究可以看出 PSMA PET/CT 在确定患者是否存在骨转移方面表现优于骨扫描, 并且 PSMA PET/CT 显示出良好的敏感性和特异性。其次, PSMA PET/CT 在评估受累骨区域时表现出显着更高的诊断准确性[8]。Helle D. Zacho 等通过对 112 例患者进行回顾性研究发现 ^{68}Ga -PSMA PET/CT 的敏感性为 100%, 特异性为 93%~96%, 阳性预测值为 74%~81%, 阴性预测值为 100%。其中在骨扫描诊断的 81 例 M0 的疾病患者中, ^{68}Ga -PSMA PET/CT 显示有 8 例发生骨转移。根据骨扫描诊断的 9 例 M1 的疾病患者, ^{68}Ga -PSMA PET/CT 证实所有均存在骨转移。而在骨扫描远处转移不确定的 22 例患者中, ^{68}Ga -PSMA PET/CT 为其中 20 例患者提供了明确的结果。 ^{68}Ga -PSMA PET/CT 在骨扫描诊断为 M0 的患者中发现有 10% 的患者发生了骨转移, 而在骨扫描诊断结果不确定的患者中发现有 36% 的患者发生了骨转移[9]。同样在一项前瞻性研究中, Lengana 等对 113 名经穿刺活检证实的前列腺癌患者的在 ^{68}Ga -PSMA PET/CT 诊断结果中发现了 25 名患者中的 91 处骨转移, 而骨扫描中的诊断结果仅发现了 19 名患者中的 61 处骨转移。在 7 次遗漏骨转移的骨扫描结果中, 这些病灶有 54% 是由于骨髓转移或溶解性骨骼转移所致。所有恶性骨病变的中位标准化摄取值为 13.84。 ^{68}Ga -PSMA PET/CT 与骨扫描的灵敏度与准确度分别为 96.2%, 73.1% 和 99.1%, 84.1%。 ^{68}Ga -PSMA PET/CT 在诊断骨转移方面显示出比骨扫描更高的灵敏度和准确度。对于额外的骨骼病变, ^{68}Ga -PSMA PET/CT 显示另外的 96 个骨转移病灶, 中位标准化摄取值为 17.6。 ^{68}Ga -PSMA PET/CT 在临床和试验环境中优于并有可能取代骨扫描。 ^{68}Ga -PSMA PET/CT 与骨扫描相比可以减少假阳性率以及更高的灵敏度和准确性, 包括检测溶骨性和骨髓侵犯。在 ^{68}Ga -PSMA PET/CT 上检测到的额外骨骼病变可能会进一步影响患者治疗方案[10]。Uslu-Beşli 等[11]回顾分析了 28 例有高危转移风险的前列腺癌患者的骨扫描与 ^{68}Ga -PSMA PET/CT 资料, 基于患者诊断时, 结果显示骨扫描的灵敏度、特异度、准确度分别为 72.7%、52.9%、60.7%, ^{68}Ga -PSMA PET/CT 分别为 90.9%、100.0%、96.4%; 基于转移灶诊断时, 分析显示骨扫描灵敏度、特异度、准确度分别为 76.2%、80.9%、79.8%, ^{68}Ga -PSMA PET/CT 分别为 85.7%、100%、95.4%。该研究结果提示在前列腺癌患者的骨转移检测方面, ^{68}Ga -PSMA PET/CT 比骨扫描具有更高的敏感性, 特异性和准确性。

3. 复发转移中 ^{68}Ga -PSMA PET/CT 对前列腺癌骨转移诊断准确率

近来有研究发现, 存在 PSMA 表达的患者具有更高的术后复发风险。将 PSMA 表达分为 4 级(无、低、中、高), 其对应的 5 年无复发率分别为 88.2%、74.2%、67.7%、26.8% [12]。Demirkol [13] 的一项研究显示, 当 PSA > 2 ng/ml 时, ^{68}Ga -PSMA PET/CT 的结果均为阳性, 认为其对于微小的骨转移灶的检出具有更高的灵敏度。在近期的一项前瞻性研究中, Fendler 等研究表明 ^{68}Ga -PSMA PET/CT 对复发性前列腺癌位置的诊断具有较高的阳性预测值、检出率。635 名患者通过组织病理学证实的 ^{68}Ga -PSMA PET/CT 的 PPV 为 0.84(95% CI, 0.75~0.90, n = 87), 通过综合参考标准证实的 ^{68}Ga -PSMA PET/CT 的 PPV 为 0.92(95% CI, 0.88~0.95, n = 217)。 ^{68}Ga -PSMA PET/CT 可以确定 75% 患者的复发位置。研究可以发现, PSA 水平是影响 ^{68}Ga -PSMA PET/CT 前列腺癌复发灶检出的重要因素, 随着 PSA 水平的增高检出率也在增高, 而在 PSA 水平较低时, ^{68}Ga -PSMA PET/CT 仍然拥有相对其它手段较高的检出率。有研究显示, 当 PSA < 0.5 ng/ml 时, 检出率为 38%, 而当 PSA 水平 2 ng/ml 到 5 ng/ml, 检出率为 86%, 当 PSA 水平 > 5 ng/ml 时, 检出率为 97% [14]。发现即使是血清 PSA 值低的患者也可能有骨转移的风险。同时相较于骨扫描等

传统影像手段, PSMA PET/CT 对复发病灶检出的敏感性及其特异性都有着较大的优势, 尤其对不易检的小体积和隐匿性转移灶, ^{68}Ga -PSMA PET/CT 是更加有效的成像工具。Thomas Pyka 的研究表明, 将骨转移患者 3 月内的 ^{68}Ga -PSMA PET/CT 与骨扫描结果相比较, ^{68}Ga -PSMA PET/CT 相较于骨扫描能够发现更多的骨转移灶, 两者的敏感性分别为 98.8%~99.0% 和 82.4%~86.6%, 特异性分别为 98.9%~100% 和 91.6%~97.9%, 可以看出 ^{68}Ga -PSMA PET/CT 诊断效能更高[15]。在宋伟等人的一项 73 例的患者研究中, ^{68}Ga -PSMA PET/CT 检查发现骨转移 32 例, 而骨扫描诊断骨转移 31 例, 两者的敏感性分别为 100.0% 和 90.6%, 特异性分别为 100.0% 和 95.1%, 与 Thomas Pyka 研究结果一致, ^{68}Ga -PSMA PET/CT 比骨扫描能够发现更多的转移灶[16]。

4. PSMA PET/CT 在前列腺癌骨转移诊断方面的局限性

由于 PSMA 不仅仅高表达于前列腺癌细胞, 许多实体肿瘤如肺癌、肾癌、结肠癌、甲状腺癌、脑肿瘤等的新生血管内皮细胞膜均可一定程度表达 PSMA, PSMA PET/CT 显示阳性, 支气管扩张伴感染、结节病、佩吉特病等多种良性病变以及神经节等也可见 PSMA PET 显像剂非特异性摄取, 结合患者临床资料及其他影像学结果对于鉴别诊断十分关键[17] [18] [19]。常用的 ^{68}Ga 标记 PSMA 类显像剂主要经泌尿系统排泄, 在膀胱中浓聚, 容易漏诊膀胱周围小的转移灶或局部发病灶。而 ^{18}F -PSMA1007 通过肝胆代谢, 在膀胱、输尿管中几乎没有放射性, 可提高对前列腺及膀胱周围病变的显示, 但由于其在肝胆系统的高放射性本底, 导致对这些区域转移灶探测能力较差, 容易漏诊。此外约 10% 前列腺癌患者肿瘤原发灶 PSMA 呈现低表达, 转移灶也可能呈现低表达, PSMA PET 显像阴性[12]。因此, 我们在判读成像结果时, 一定要结合患者的临床资料、实验室检查及其他影像学检查综合判断, 尽可能减少漏诊与误诊。

5. 总结与展望

由于 ^{68}Ga -PSMA PET/CT 对前列腺癌具有优异的灵敏度和特异性, 使用 ^{68}Ga -PSMA PET/CT 进行成像将成为前列腺癌精准影像诊断的首选方案, 未来发展更为敏感的 PSMA 显像剂。当前的 PSMA 显像剂仍存在一些局限性, 例如在对小病灶的检测能力和 PSMA 表达较低的前列腺癌的检测方面仍有待提高。因此, 未来需要进一步开发更为敏感的 PSMA 显像剂, 以提高 PSMA PET/CT 在前列腺癌骨转移诊断中的准确性和敏感性。与其他影像学技术相结合: PSMA PET/CT 在前列腺癌骨转移诊断中的优势是其较高的特异性和敏感性。然而, 在某些情况下, 需要结合其他影像学技术来提高诊断准确性, 例如 CT 或 MRI 等。随着医疗技术的不断发展和进步, 越来越多的患者可以接受个体化诊疗。 ^{68}Ga -PSMA PET/CT 在前列腺癌骨转移诊断中的应用也将越来越个体化, 例如根据患者的病情和治疗反应, 进一步优化 ^{68}Ga -PSMA PET/CT 的应用, 以提高治疗效果。未来随着技术的不断发展和完善, ^{68}Ga -PSMA PET/CT 在前列腺癌骨转移诊断中的应用将会越来越广泛, 并成为前列腺癌骨转移诊断和治疗的重要手段之一。而随着更对新型分子探针的出现, 必将使前列腺癌的诊断走向精准诊断, 精准治疗的美好未来, 为患者带来更多的获益。综上所述, ^{68}Ga -PSMA PET/CT 在前列腺癌的诊断中, 虽然存在一些问题, 但其诊断在整体上优于传统影像学检查方法, 能影响前列腺癌治疗方案的制定, 使诊断更加精准。 ^{68}Ga -PSMA PET/CT 在未来还可应用于术中导航, 利用荧光成像技术引导根治性前列腺切除术的范围和手术入路, 使治疗更加个体化。

参考文献

- [1] Delakis, I., Petala, K. and De Wilde, J.P. (2005) MRI Receiver Frequency Response as a Contributor to Nyquist Ghosting in Echo Planar Imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, **22**, 324-328. <https://doi.org/10.1002/jmri.20365>

- [2] Heidenreich, A., Bastian, P.J., Bellmunt, J., *et al.* (2014) EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent—Update 2013. *European Urology*, **65**, 124-137. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.09.046>
- [3] Thompson, I., Thrasher, J.B., Aus, G., *et al.* (2007) Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: 2007 Update. *The Journal of Urology*, **177**, 2106-2131. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2007.03.003>
- [4] 宁静, 刘亚超, 徐白萱. PSMA PET 在前列腺癌诊疗中的应用进展[J]. 解放军医学院学报, 2020, 41(1): 88-91.
- [5] Afshar-Oromieh, A., Haberkorn, U., Hadaschik, B., *et al.* (2013) PET/MRI with a ^{68}Ga -PSMA Ligand for the Detection of Prostate Cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **40**, 1629-1630. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2489-5>
- [6] Maurer, T., Gschwend, J.E., Rauscher, I., *et al.* (2016) Diagnostic Efficacy of ^{68}Ga -PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer. *Journal of Urology*, **195**, 1436-1443. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.12.025>
- [7] 林笑宇, 宋伟, 毛宏晖, 等. ^{68}Ga -PSMA-617PET/CT 在初诊前列腺癌远处转移灶检测中的应用时机[J]. 现代泌尿外科杂志, 2019, 24(3): 205-209.
- [8] Pomykala, K.L., Czernin, J., Grogan, T.R., *et al.* (2020) Total-Body ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT for Bone Metastasis Detection in Prostate Cancer Patients: Potential Impact on Bone Scan Guidelines. *Journal of Nuclear Medicine*, **61**, 405-411. <https://doi.org/10.2967/jnumed.119.230318>
- [9] Zacho, H.D., Ravn, S., Afshar-Oromieh, A., *et al.* (2020) Added Value of ^{68}Ga -PSMA PET/CT for the Detection of Bone Metastases in Patients with Newly Diagnosed Prostate Cancer and a Previous $(^{99\text{m}}\text{Tc})$ Bone Scintigraphy. *EJNMMI Research*, **10**, Article Number 31. <https://doi.org/10.1186/s13550-020-00618-0>
- [10] Lengana, T., Lawal, I.O., Boshomane, T.G., *et al.* ^{68}Ga -PSMA PET/CT Replacing Bone Scan in the Initial Staging of Skeletal Metastasis in Prostate Cancer: A Fait Accompli? *Clinical Genitourinary Cancer*, **16**, 392-401. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2018.07.009>
- [11] Uslu-Besli, L., Sager, S., Akgun, E., *et al.* (2019) Comparison of ^{68}Ga -PSMA Positron Emission Tomography/Computerized Tomography with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ MDP Bone Scan in Prostate Cancer Patients. *Turkish Journal of Medical Sciences*, **49**, 301-310. <https://doi.org/10.3906/sag-1807-4>
- [12] Hupe, M.C., Philippi, C., Roth, D., *et al.* (2018) Expression of Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) on Biopsies Is an Independent Risk Stratifier of Prostate Cancer Patients at Time of Initial Diagnosis. *Frontiers in Oncology*, **8**. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00623>
- [13] Demirkol, M.O., Acar, O., Ucar, B., *et al.* (2015) Prostate-Specific Membrane Antigen-Based Imaging in Prostate Cancer: Impact on Clinical Decision Making Process. *Prostate*, **75**, 748-757. <https://doi.org/10.1002/pros.22956>
- [14] Fendler, W.P., Calais, J., Eiber, M., *et al.* (2019) Assessment of ^{68}Ga -PSMA-11 PET Accuracy in Localizing Recurrent Prostate Cancer: A Prospective Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncology*, **5**, 856-863. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0096>
- [15] Pyka, T., Okamoto, S., Dahlbender, M., *et al.* (2016) Comparison of Bone Scintigraphy and ^{68}Ga -PSMA PET for Skeletal Staging in Prostate Cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **43**, 2114-2121. <https://doi.org/10.1007/s00259-016-3435-0>
- [16] 宋伟, 杨晓剑, 袁建林, 等. ^{68}Ga -PSMA-617PET/CT 与 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 骨扫描诊断前列腺癌骨转移的比较[J]. 中华泌尿外科杂志, 2018, 39(10): 5.
- [17] Artigas, C., Alexiou, J., Garcia, C., *et al.* (2016) Paget Bone Disease Demonstrated on ^{68}Ga -PSMA Ligand PET/CT. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **43**, 195-196. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3236-x>
- [18] Kobe, C., Maintz, D., Fischer, T., *et al.* (2015) Prostate-Specific Membrane Antigen PET/CT in Splenic Sarcoidosis. *Clinical Nuclear Medicine*, **40**, 897-898. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000000827>
- [19] Rischpler, C., Maurer, T., Schwaiger, M., *et al.* (2016) Intense PSMA-Expression Using ^{68}Ga -PSMA PET/CT in a Paravertebral Schwannoma Mimicking Prostate Cancer Metastasis. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, **43**, 193-194. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3235-y>