

## Progresses in molecular imaging of prostate cancer

FAN Xiao-zhou, GUO Yan-li\*

(Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

**[Abstract]** Prostate cancer is a serious threat to male health, and the development of molecular imaging provides the possibility for early diagnosis and treatment of prostate cancer from a new perspective. With the emerging markers of prostate cancer, the current modalities of molecular imaging, including radionuclide imaging, MRI, ultrasound and optical imaging in diagnosis and treatment of prostate cancer were reviewed in this article.

**[Key words]** Molecular imaging; Prostate neoplasms; Magnetic resonance imaging

## 前列腺癌的分子影像学进展

范校周, 郭燕丽\*

(第三军医大学第一附属医院超声科, 重庆 400038)

**[摘要]** 前列腺癌是严重威胁男性健康的疾病。分子影像学的出现, 从一个全新角度为前列腺癌的早期诊断与治疗提供了可能, 新的前列腺癌标志物也不断出现。本文对当前分子影像学技术, 包括核素显像、MRI、超声和光学技术在前列腺癌诊治中的应用进展进行回顾。

**[关键词]** 分子影像学; 前列腺肿瘤; 磁共振成像

**[中图分类号]** R737.25; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2013)01-0150-04

在欧美发达国家, 前列腺癌已成为继肺癌之后第二大严重危害老年男性健康的肿瘤<sup>[1]</sup>。虽然前列腺癌发病率存在种族差异和地理差异, 但近年来我国前列腺癌的检出率和致死率呈明显上升趋势, 传统医学影像学手段已不能满足诊疗需求。分子影像学能够在活体状态下对正常及病变组织的细胞和分子进行结构与功能变化信息的定性和定量研究<sup>[2]</sup>, 为前列腺癌的早期诊断、治疗及疗效监测提供了新的思路。另外, 新的前列腺癌肿瘤标志物也不断被发现, 能够反映合成代谢增强、血管生成增多和肿瘤微环境等改变的基因或分子虽多数没有特异性, 但对肿瘤的筛查、后期诊断和

发现转移灶却有重要临床意义, 已见于报道的有 Bcl-2、VEGF、整合素  $\alpha_v\beta_3$  等非特异性肿瘤标记物和合成代谢所需物质如葡萄糖、胆碱和某些氨基酸等。前列腺癌中存在 PSA、PSMA、PSCA、PCA3、A2M、Akt-1、Ki-67、HSP27、EPCA 和 Trp-p8 等前列腺癌特异性标记物<sup>[3]</sup>, 而雄激素受体 (androgen receptor, AR) 和胃泌素肽受体 (gastrin-releasing peptide receptor, GRPR) 在前列腺癌中存在过表达, 开发针对这些物质的配体、底物、反义寡核苷酸、核苷酸适配体及抗体, 将极大地推动相关分子影像学的发展。目前可用于前列腺癌的分子影像学技术主要有核素分子显像、MR 分子成像、超声分子成像和光学分子成像技术。

### 1 核素分子显像技术

分子核医学将分子生物学技术和放射性核素的示踪技术相结合, 从分子水平认识疾病的发生、发展过程, 主要研究两个方面的内容: ① 基于受体的代谢显像、受体显像、放射免疫显像和凋亡显像等; ② 基于基因的反义显像和基因显像<sup>[4]</sup>。分子核医学具有高灵敏

**[基金项目]** 国家自然科学基金(30970830)、重庆市科委自然科学基金(cstc2012jjB10072)。

**[作者简介]** 范校周(1989—), 男, 陕西咸阳人, 在读硕士。研究方向: 超声分子影像学。E-mail: fanxz89@163.com

**[通讯作者]** 郭燕丽, 第三军医大学第一附属医院超声科, 400038。

E-mail: guoyanli71@yahoo.com.cn

**[收稿日期]** 2012-06-19 **[修回日期]** 2012-08-16

性和可用于治疗等优势,但由于空间分辨力低、存在放射性污染等原因,使其临床应用受到一定限制。

1.1 基于肿瘤非特异性标记物的核素显像  $^{18}\text{F}$ -FDG 是研究最为广泛的一类糖代谢物质,但对于前列腺癌的显像效果并不理想,可能与前列腺癌细胞增殖速度慢、糖代谢低及肿瘤细胞上转运子减少有关,而且由于解剖关系,FDG 经尿路排泄和在膀胱中积聚,严重影响诊断。 $^{18}\text{F}$ -氟化物分子量小,与血浆蛋白结合少及血浆清除快,检测前列腺癌骨转移的灵敏度优于 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -亚甲基二磷酸盐。在核素标记的肿瘤非特异性受体方面,整合素  $\alpha_v\beta_3$  参与肿瘤血管生成和肿瘤转移,且对精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸肽有极高亲和力,在前列腺癌的诊断、特别是骨转移的检测中具有良好的应用前景<sup>[5]</sup>。同时亦有针对肿瘤细胞表面受体  $\alpha_v\beta_3$  和 GRPR 双靶向核素显像的研究<sup>[6]</sup>。

1.2 基于前列腺癌特异性标记物的核素显像 蛙皮素能与前列腺癌细胞上过表达的 GRPR 发生特异性结合,蛙皮素类似物在核素显像方面亦有报道<sup>[7]</sup>。基于前列腺特异性膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)胞内域抗体 7E11 开发的显像剂  $^{111}\text{In}$ -卡罗单抗喷地肽(ProstaScint)已被美国 FDA 批准,但 ProstaScint 结合的细胞主要是凋亡细胞或者坏死细胞。针对 PSMA 的胞外区抗体如 J591、工程化抗体以及在胞外域配体上标记治疗用核素如 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{177}\text{Lu}$  的临床前期研究正在进行。另外,前列腺癌中基因显像研究不断得到突破,如 PET 中常使用的单纯疱疹胸苷激酶通过核素标记的核苷类似物能被胸苷激酶磷酸化后在细胞中滞留的特性来间接反映基因表达情况。

## 2 MR 分子成像技术

MRI 具有高空间分辨力和软组织分辨力,可对组织进行精细定位和定量分析;但时间分辨力差、检查费用高,且对放置有金属夹的前列腺癌根治术患者监测困难。MR 分子成像技术包括 PWI、动态增强成像(dynamic contrast-enhanced magnetic resource imaging, DCE-MRI)、磁共振基因成像和 MRS。

2.1 基于传统技术的磁共振分子成像 目前用于 MRI 的对比剂主要有两类:一是以钆离子( $\text{Gd}^{3+}$ )为基础的对比剂,能够产生 T1 正性对比效应;二是以单/多晶体氧化铁为基础的对比剂,能够产生较强的 T2 负性对比效应。PWI 和 DCE-MRI 通过对比剂的变化而反映肿瘤微血管灌注、血管穿透性和肿瘤血管外渗漏作用,在前列腺癌的诊断、分期和疗效监测中均有临床意义。Wei 等<sup>[8]</sup>成功构建了靶向前列腺癌细胞上

GRPR 的含有钆对比剂的 ProCA1. GRP,在细胞水平和荷瘤裸鼠上均取得较好显像效果。亦有学者<sup>[9]</sup>将超顺磁性氧化铁应用于 MR 淋巴显像中,能够发现更早期的淋巴结转移病灶。MR 基因成像目前报道较少,该技术应用 MR 在活体的基因或蛋白质水平上定量显示基因或其表达产物,目前报告的基因系统有酪氨酸酶系统、 $\beta$ -半乳糖苷酶( $\beta$ -gal)系统和转铁蛋白系统等。

2.2 MRS MRS 是目前唯一能够无创检测活体器官组织代谢、生化物质定量分析的方法,常用的有 $^1\text{H}$ -MRS,也有关于 $^{19}\text{F}$ -MRS、 $^{23}\text{Na}$ -MRS 和 $^{31}\text{P}$ -MRS 的报道<sup>[10]</sup>。在前列腺的 $^1\text{H}$ -MRS 研究中,发现枸橼酸盐、胆碱和肌酸是前列腺组织的几种重要代谢物质,可以通过前列腺组织中增高的胆碱和减低的柠檬酸盐来判断肿瘤,同时也可指导穿刺活检。Jung 等<sup>[11]</sup>确立了以得分为 4 或 5 作为判断前列腺癌的评价标准,其特异性分别为 84.6% 和 89.3%。Liu 等<sup>[12]</sup>发现  $\beta$ -gal 将 2-氟-4-硝基苯基- $\beta$ -D-半乳糖水解后,会发生能被 $^{19}\text{F}$ -MRSI 探测到的化学位移。但是一项多中心临床研究<sup>[13]</sup>发现,应用 1.5T MR 仪行直肠内 MRI 结合 MRS,与单纯 MRI 相比在定位前列腺癌方面无明显差异,推测可能是由于所用设备的场强较低,降低了 MRS 的敏感性。

## 3 超声分子成像技术

经直肠前列腺超声是检测前列腺癌的首选影像学检查方法,虽然其分辨力与经腹超声相比有明显提高,且可在穿刺活检和近放射粒子植入术中发挥重要导引作用,但对等回声的前列腺癌病灶的敏感度和特异度均不高。彩色多普勒不能很好地发现肿瘤内微小血管及分子信息改变。近年来,针对前列腺癌的靶向超声分子显像和治疗成为研究热点。靶向超声造影剂(如亚微米级微泡)能进入血管外间隙对血管外组织显影,为前列腺癌的诊断和治疗提供了新的思路<sup>[14]</sup>。经直肠前列腺超声还可通过观察造影剂在前列腺癌中的增强模式及时间-强度曲线来提高前列腺癌的穿刺成功率。Matsumoto 等<sup>[15]</sup>发现,在前列腺穿刺中应用 Sonazoid 超声造影剂,可明显提高癌性病变区的显示率。亦有在实验犬中用 SonoVue 实时监测前列腺癌射频消融术范围的报道<sup>[16]</sup>。Sanna 等<sup>[17]</sup>通过将靶向 PSMA 的脲类抑制剂 DCL 与形成微泡外壳的 PLGA-PEG 相连,制备能够靶向表达 PSMA 的前列腺癌细胞的超声造影剂,有望用于诊断前列腺癌,并成为潜在的药物递送载体。虽然超声分子影像具有实时动态成

像、治疗可控、易操作等优点,但如何研制出既有良好声学特性又有高特异性和强靶向性的人体用超声造影剂,仍是有待解决的问题。

#### 4 光学分子成像技术

光学分子成像技术是将荧光物质与能够代表疾病变化的感兴趣标记物相连接,使用特定波长的光激发荧光物质间接反映疾病的变化情况,主要包括生物发光和荧光两种技术。生物发光技术通常利用病毒转染、载体转染等为核酸或细胞标记荧光素酶,从而观察细胞或组织中特定基因、蛋白的表达情况;荧光技术则用荧光基团标记不同配体,通过与靶标相结合,在外界光源的激发下产生光学信号。

近红外荧光染料可显著降低组织中自发荧光信号,并减少生物组织对光的吸收、增加光的组织渗透深度,在前列腺癌的活体动物实验中研究较多。量子点(quantum dot, QD)是一种新型荧光探针,具有激发光谱宽、发射光谱窄、抗光漂白能力强等特性。Shi 等<sup>[18]</sup>研制的近红外 QD800 与抗 PSMA 单克隆抗体 J591 相连接,比 QD655 具有更高的敏感性,且能检测到活体小鼠的胫骨微转移病灶。Lyer 等<sup>[19]</sup>在第三代 HIV-1 病毒载体上携带组织特异性 PSA 启动子,观察前列腺癌细胞和移植瘤中荧光素酶的表达时空效应,为前列腺癌的基因治疗提供了长期持续的评价方法。光学分子成像具有非离子低能量辐射、高灵敏性、染料选择灵活等优点<sup>[20]</sup>,但由于其穿透深度等限制,目前多只应用于实验研究。

#### 5 多模态成像技术

近年来,各种影像学技术的融合成为影像学研究的新方向。PET/CT、MRI/PET 兼具高组织分辨率和高灵敏性,通过构建多功能分子探针,可在多种模式下成像,综合各自的技术优势,提高前列腺癌的早期诊断率;而治疗用探针的开发也为前列腺癌的靶向治疗提供了新途径。Zhang 等<sup>[21]</sup>针对前列腺癌细胞上过表达的 EphB4 受体,在多聚微胶束形成的纳米粒上结合能够靶向 EphB4 的多肽片段,以多聚微胶束携带有放射性核素<sup>111</sup>In 和荧光染料 Cy7,实现了在动物前列腺癌 PC-3M 移植瘤上同时进行 SPECT 显像和光学成像。van der Poel 等<sup>[22]</sup>在术前将纳米胶体多功能探针 ICG-<sup>99m</sup>Tc 注入高度怀疑发生淋巴结转移的前列腺癌患者的前列腺中,通过 SPECT/CT 淋巴显像技术确定前哨淋巴结范围,术中使用机器人辅助荧光腹腔镜切除前哨淋巴结,取得了较好效果。

分子影像学不仅可在活体内直接观察前列腺癌的

发生、发展等一系列病理生理变化和特征,同时也为前列腺癌的基因和药物治疗提供分子靶点和疗效监测,但其发展有赖于发现能够代表疾病信息的有效靶标、制备适用于临床的探针、寻找克服人体生物学屏障的方法、提高成像信号的放大获取和医用显像仪器的生产制备<sup>[23]</sup>。只有实现医学、物理、计算机等多学科交叉发展及 MRI、超声和核医学等学科之间相互融合,才有望突破目前分子影像学的发展瓶颈,充分展示分子影像学技术的巨大潜力。

#### [参考文献]

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 2009, 62(1):10-29.
- [2] Weissleder R. Molecular imaging: Exploring the next frontier. *Radiology*, 1999, 212(3):609-614.
- [3] You J, Cozzi P, Walsh B, et al. Innovative biomarkers for prostate cancer early diagnosis and progression. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2010, 73(1):10-22.
- [4] 王荣福. 分子影像学 with 分子核医学应用研究现状与进展. *中国医学影像技术*, 2010, 26(增刊):220.
- [5] Cooper CR, Chay CH, Pienta KJ. The role of alpha(v)beta(3) in prostate cancer progression. *Neoplasia*, 2002, 4(3):191-194.
- [6] Liu Z, Li ZB, Cao Q, et al. Small-animal PET of tumors with (64)Cu-labeled RGD-bombesin heterodimer. *J Nucl Med*, 2009, 50(7):1168-1177.
- [7] Emonds KM, Swinnen JV, Mortelmans L, et al. Molecular imaging of prostate cancer. *Methods*, 2009, 48(2):193-199.
- [8] Wei L, Li S, Yang J, et al. Protein-based MRI contrast agents for molecular imaging of prostate cancer. *Mol Imaging Biol*, 2011, 13(3):416-423.
- [9] Heesakkers RA, Hövels AM, Jager GJ, et al. MRI with a lymph-node-specific contrast agent as an alternative to CT scan and lymph-node dissection in patients with prostate cancer: A prospective multicohort study. *Lancet Oncol*, 2008, 9(9):850-856.
- [10] Pinker K, Stadlbauer A, Bogner W, et al. Molecular imaging of cancer: MR spectroscopy and beyond. *Eur J Radiol*, 2012, 81(3):566-577.
- [11] Jung JA, Coakley FV, Vigneron DB, et al. Prostate depiction at endorectal MR spectroscopic imaging: Investigation of a standardized evaluation system. *Radiology*, 2004, 233(3):701-708.
- [12] Liu L, Kodibagkar VD, Yu JX, et al. <sup>19</sup>F-NMR detection of lacZ gene expression via the enzymic hydrolysis of 2-fluoro-4-nitrophenyl beta-D-galactopyranoside in vivo in PC3 prostate tumor xenografts in the mouse. *FASEB J*, 2007, 21(9):2014-2019.
- [13] Weinreb JC, Blume JD, Coakley FV, et al. Prostate cancer: Sextant localization at MR imaging and MR spectroscopic ima-

- ging before prostatectomy—results of ACRIN prospective multi-institutional clinicopathologic study. *Radiology*, 2009, 251(1): 122-133.
- [14] Deshpande N, Needles A, Willmann JK. Molecular ultrasound imaging: Current status and future directions. *Clin Radiol*, 2010, 65(7):567-581.
- [15] Matsumoto K, Nakagawa K, Hashiguchi A, et al. Contrast-enhanced ultrasonography of the prostate with Sonazoid. *Jpn J Clin Oncol*, 2010, 40(11):1099-1104.
- [16] Hu B, Hu B, Chen L, et al. Contrast-enhanced ultrasonography evaluation of radiofrequency ablation of the prostate: A canine model. *J Endourol*, 2010, 24(1):89-93.
- [17] Sanna V, Pintus G, Bandiera P, et al. Development of polymeric microbubbles targeted to prostate-specific membrane antigen as prototype of novel ultrasound contrast agents. *Mol Pharm*, 2011, 8(3):748-757.
- [18] Shi C, Zhu Y, Xie Z, et al. Visualizing human prostate cancer cells in mouse skeleton using bioconjugated near-infrared fluorescent quantum dots. *Urology*, 2009, 74(2):446-451.
- [19] Lye M, Salazar FB, Lewis X, et al. Noninvasive imaging of enhanced prostate-specific gene expression using a two-step transcriptional amplification-based lentivirus vector. *Mol Ther*, 2004, 10(3):545-552.
- [20] 石立兴, 张继武. 光学分子影像学及其应用. *中国医学影像技术*, 2008, 24(12):2024-2026.
- [21] Zhang R, Xiong C, Huang M, et al. Peptide-conjugated polymeric micellar nanoparticles for dual SPECT and optical imaging of EphB4 receptors in prostate cancer xenografts. *Biomaterials*, 2011, 32(25):5872-5879.
- [22] van der Poel HG, Buckle T, Brouwer OR, et al. Intraoperative laparoscopic fluorescence guidance to the sentinel lymph node in prostate cancer patients: Clinical proof of concept of an integrated functional imaging approach using a multimodal tracer. *Eur Urol*, 2011, 60(4):826-833.
- [23] Singh A, Massoud TF, Deroose C, et al. Molecular imaging of reporter gene expression in prostate cancer: An overview. *Semin Nucl Med*, 2008, 38(1):9-19.

## 《肿瘤影像诊断图谱》已出版

由周纯武教授主编的《肿瘤影像诊断图谱》于 2011 年 6 月由人民卫生出版社出版发行。

《肿瘤影像诊断图谱》是由中国医学科学院肿瘤医院牵头,首都医科大学附属北京天坛医院和北京积水潭医院参与共同编纂完成。

全书共 9 篇 47 章涵盖头颈、胸、腹、盆腔、乳腺、中枢神经系统、骨与软组织多个系统的肿瘤及肿瘤样病变,涉及超声、CT、MRI、PET/CT 等多种影像手段,图片丰富、文字精练、内容精良、印刷精美,是肿瘤影像诊断的经典工具书。

本书定价 228 元。

购书热线:010-67605754/65264830/59787586/59787592。

