

新技术，带来前列腺癌诊治的“精准导航”

复旦大学附属肿瘤医院核医学科 赵凌舟

科技成果：

上海市抗癌科技奖一等奖：《伴随前列腺癌靶向诊治的探针研发与可视化应用关键技术》

主要完成人：

宋少莉，叶定伟，朱耀，刘畅，许晓平，姜春娟，潘剑，胡四龙，张建平，王祥伟

前列腺癌是男性常见的恶性肿瘤之一，近年来发病率逐年上升，给患者和家庭带来了沉重负担。传统的诊断和治疗方法存在诸多局限性，复旦大学附属肿瘤医院宋少莉教授领导团队凭借其研究成果《伴随前列腺癌靶向诊治的探针研发与可视化应用关键技术》荣获上海市抗癌科技奖一等奖。他们的研究究竟解决了哪些关键问题呢？该项目在前列腺癌靶向诊治领域取得了多项突破性进展，尤其是开发了一系列新型分子探针，显著提升了前列腺癌的诊断和治疗效果。这些创新技术不仅解决了临床痛点，还为患者提供了更加精准、个性化的治疗方案。

难点一：中国前列腺癌发病率逐年升高，疾病负担沉重。约一半患者初诊时已处于晚期转移阶段，超过 50% 病灶通过传统影像（如 CT、MR 和全身骨显像等）无法检出，急需敏感的影像学手段。

创新及改变：原创 ^{99m}Tc -PSMA SPECT/CT 显像剂，既能显著提高诊断的敏感性和准确度，也克服了传统显像探针膀胱“高亮”伪影的难题，提高了诊断的精准度。

前列腺癌细胞表面有一种特殊的“标志物”——PSMA（前列腺特异性膜抗原），在 80% 以上的前列腺癌细胞中高表达，是诊治前列腺癌的理想靶点。 ^{99m}Tc -PSMA SPECT/CT 显像是专为 PSMA 设计的“侦察兵”。当 ^{99m}Tc -PSMA 注入体内后，它们通过血液在全身快速游走，能够精准识别癌细胞表面高表达的 PSMA，牢牢“锁定”前列腺癌细胞。当 ^{99m}Tc -PSMA 识别到目标后，发出的微弱 γ 射线信号，被 SPECT/CT 设备捕捉，在屏幕上形成高清图像，让前列腺癌无处遁形。在完成任務后，为了避免在膀胱堆积造成的“污染”， ^{99m}Tc -PSMA 探针可经肝脏迅速“撤退”，不受尿液、排泄等影响，让图像更干净、更真实。这样“速战速决”的模式，对患者而言，意味着更少的误诊、更精准的治疗，以及更高的生存质量。

传统放射性探针在“撤退”时，会像“堵车”一样滞留在泌尿系统（尤其是膀胱）。这些滞留的探针会发

出强烈信号，在图像上形成一片刺眼的“光晕”（伪影），就像拍照时镜头上的污渍，导致医生难以分辨是膀胱周围的肿瘤转移，还是单纯的尿液放射性残留。这种模糊和误判可能延误治疗，甚至让患者接受不必要的穿刺或手术。

难点二：转移性去势抵抗性前列腺癌肿瘤异质性高，同一患者用同一种药物，不同病灶间响应不同。如何早期识别病灶对药物的不同反应，并针对病灶予最合适的治疗是精准个体化诊疗面临的挑战。

创新及改变：开展 18F-FDG 和 68Ga-PSMA 双显像新模式，基于双功能显像，能更早期检出转移病灶，评估每个病灶的个体化特征，为临床治疗提供更全面的证据。

前列腺癌异质性就像肿瘤细胞在同样的“面具”后有着不同的特性。有的肿瘤生长缓慢，能与人共存很久也不会对生命造成威胁；有的却疯狂转移，异常凶险。传统检测只能发现肿瘤细胞，看不到它们的面具后的真实身份，而 18F-FDG/68Ga-PSMA 双探针显像，可以揭开肿瘤细胞的“面具”，协助医生更准确评估肿瘤特征，对症下药。

团队基于双显像技术建立了疗效预测模型，可精准探查出可能出现耐药的病灶。基于双显像指导下的挽救性手术，术后患者对内分泌治疗的“再次有效率”高达 72%。对于传统影像未能发现进展病灶的患者，通过 18F-FDG/68Ga-PSMA 联合显像新模式，73% 的患者检测到存在进展病灶；针对寡转移病灶，有条件进行手术的患者，3 年生存率整体提升 18%。

难点三：PARP 抑制剂是 BRCA1/2 突变的前列腺癌患者常用的治疗手段。但患者对 PARP 抑制剂的反应存在显著差异，部分患者并不能从 PARP 抑制剂治疗中获益，无效治疗不仅给患者带来毒副作用，也导致经济损失。

创新及改变：率先研制 68Ga-PARPi PET 显像探针，就像药物“试纸”一样，能预测 PARP 抑制剂治疗反应，为患者分层提供新手段。

68Ga-PARPi PET 显像探针就像“特殊的检测试纸”，能够无创探测前列腺癌细胞 PARP 的表达情况，常在以下三种情况下发挥功效：（1）初诊高危患者进行基因检测时，发现遗传性 DNA 修复突变；（2）传统内分泌治疗失效后，进入去势抵抗阶段，筛选 PARPi 靶向治疗优势人群；（3）多线治疗期间，评估转移灶异质性，识别不同转移灶的 PARP 表达差异，指导精准打击。

这个特殊的显像探针，可以为临床诊治带来什么？

1. “精准”探测，减少偏差：肿瘤的空间异质性导致肿瘤不同区域的 PARP 特征差异显著，传统组织活检可能因取样偏差，造成漏检，而这个特殊的探针，通过提前探测，可减少偏差，优化治疗方案；68Ga-PARPi PET 显像可评估全身病灶的 PARP 活性，尤其是传统影像难以发现的微小转移灶，检出率更高；减少误诊风险，避免患者接受无效治疗，并为后续治疗提供分子依据。

2. 动态预测治疗窗，早期识别耐药：通过治疗前的检测和治疗中的监测，能够观察到 PARP 活性变化情况，如治疗中发现病灶 PARP 活性降低或新发低活性病灶，可提示获得性耐药，则及时调整治疗方案。

3. “捕捉”转移灶，绘制“治疗地图”：这个探针还可“捕捉”到对 PARPi 敏感的骨转移灶以及 PARP 高表达的孤立性内脏转移灶，并针对性地进行联合放疗或手术切除，依据病灶制定差异化策略，提升整体预后和生存率。

难点四：晚期转移性去势抵抗性前列腺癌患者依然面临疗效和长期生存的困境。

创新及改变： $^{18}\text{F}/^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ -FAP 靶向诊疗一体化系列探针，不仅在前列腺癌诊断中具有极高的灵敏度和特异性， ^{177}Lu -FAP 系列探针还用于治疗晚期转移性去势抵抗性前列腺癌，为这类患者带来新的治疗选择。

晚期前列腺癌患者经 FAP 显像筛选，对于 FAP 高表达的患者， ^{177}Lu -FAP 提供了一项新的选择：通过注射的方式，识别病灶，释放 β 射线杀伤癌细胞。 ^{177}Lu -FAP 同时杀伤原发灶和转移灶，对正常组织损伤小，弥补传统放疗的局限性；尤其适合体质较弱、无法耐受化疗，多线治疗失败的晚期去势前列腺癌患者。

难点五：PSMA PET/CT 显像费用高昂，难以让大部分患者从中获益。

创新及改变：获奖团队研制的 $^{99\text{mTc}}$ -PSMA SPECT 显像技术，不仅减少了 85% 的检查费用，且诊断效能不劣于 PSMA PET/CT 显像，实现了“物美价廉”的效果。

$^{99\text{mTc}}$ -PSMA SPECT/CT 显像技术通过低成本 + 高效性，打破了国外技术壁垒，让 PSMA 显像“飞入寻常百姓家”。该项技术已让 2 万余名前列腺癌患者从中获益。团队编制了国内首个《 ^{177}Lu -PSMA-617 治疗转移性去势抵抗性前列腺癌临床应用专家共识》，牵头制定了中国临床肿瘤学会前列腺癌诊疗指南，首次将 PSMA 显像纳入前列腺癌全程管理推荐方案。团队成果获得国际认可，7 项研究被 NCCN、EAU 和 AUA 等权威指南引用，显著提升了国际影响力。项目组连续主办国家级学术会议、专题学术培训等，推动 $^{99\text{mTc}}$ -PSMA SPECT/CT 精准诊疗技术在全国 15 家三甲医院临床应用。团队成员应邀在国际核医学与分子影像学学术年会、泌尿外科协会年会等权威学术会议作专题报告 120 余次，交流应用经验，扩大技术推广。

团队介绍

研究团队隶属复旦大学附属肿瘤医院核医学科和泌尿外科，主要聚焦前列腺癌演进过程不同阶段关键基因表达的差异，构建系列靶向前列腺癌自然演进以及治疗后演进多阶段的可视化核医学分子影像探针：研发系列有自主知识产权的靶向 PSMA、PARP 和 FAP 分子探针，用于前列腺癌全程可视化；基于“FDG+PSMA”双 PET 显像，构建精准诊断体系，提高患者的生存率和预后；基于核素联合免疫的“放射 + 免疫”新策略，探索晚期前列腺癌治疗新方法，提高患者的疗效。团队的研究成果不仅提升前列腺癌患者的治疗效果，还为前列腺癌演进过程的可视化提供重要参考。研究成果多次获得国内外的重要奖项，在国际同行中具有重要影响力。