

前列腺癌合并盆腔淋巴结转移的预测模型的研究进展

侯迅¹ 曹晓明²

[摘要] 盆腔淋巴结转移是影响前列腺癌(prostate cancer, PCa)患者治疗决策改变和不良预后的重要因素,但目前传统影像学检查对于淋巴结转移的检出率非常有限。一些新的预测模式如基于传统影像学 and 临床特征的预测模型、基于基因特征的风险评分、血液学参数以及新型影像学方法如前列腺特异性膜抗原(prostate-specific membrane antigen, PSMA)配体 PET 显像是更具有潜力的预测因素,目前正被广泛研究并应用于临床,本文就 PCa 淋巴结转移预测手段的进展进行综述。

[关键词] 前列腺癌;淋巴结;转移;预测

DOI:10.13201/j.issn.1001-1420.2024.04.019

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** A

Progress in predictive models of prostate cancer with pelvic lymph node metastasis

HOU Xun¹ CAO Xiaoming²

(¹Department of First Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan, 030001, China; ²Department of Urology, First Hospital of Shanxi Medical University)

Corresponding author: CAO Xiaoming, E-mail: drcxm@126.com

Abstract Pelvic lymph node metastasis is an important factor affecting the treatment decision change and poor prognosis of prostate cancer(PCa) patients, but at present, traditional imaging tests have a very limited detection rate of lymph node metastasis. Some new prediction models which based on traditional imaging and clinical features, risk scores based on genetic characteristics, hematological parameters, and new imaging methods such as prostate-specific membrane antigen(PSMA) ligand PET imaging are more potential predictors. They are currently being widely studied and applied in clinical practice, and the progress in prediction patterns of lymph node metastasis in prostate cancer is reviewed here.

Key words prostate cancer; lymph node; metastasis; predict

癌症诊断后的初步分期对于将患者分层并制定适当的治疗方案非常重要。盆腔淋巴结转移是前列腺癌(prostate cancer, PCa)患者不良预后的重要预测因素^[1],与治疗后非常高的生化失败率和总生存率下降有关^[2]。根治性前列腺切除术(radical prostatectomy, RP)为局限性 PCa 患者首选的外科治疗方式。扩大盆腔淋巴结清扫(extended pelvic lymph node dissection, ePLND)病理结果用于有无盆腔淋巴结转移的分期是当前的金标准方法,被国际临床实践指南推荐用于中高危患者的治疗中^[3],然而将 ePLND 与 RP 结合是否可以提高患者生存率目前尚无定论,因此 ePLND 是否对患者有益仍然存在争议^[4],且 ePLND 与近 51%的术后并发症相关,高达 20%的患者出现术后并发症^[5],如盆腔淋巴瘘、下肢水肿、深静脉血栓、神经血管损伤等^[6],并且手术时间长、手术风险更高,当

前急需更微创和更准确的方式来识别盆腔淋巴结转移。

欧洲泌尿外科协会(EAU)指南建议根据列线图估计的淋巴结浸润风险高低决定是否进行 ePLND^[7]。根据 Briganti 2019 列线图的测定结果,建议对估计淋巴结转移风险超过 5%的 PCa 患者进行 ePLND^[8]。尽管近年来努力开发各类新的淋巴结分期成像技术,在成像分期节点方面取得了进展,但由于灵敏度较低,它们并不能成为预测淋巴结转移的可靠工具^[9],ePLND 病理结果仍然是金标准。

高精度的成像方式对于正确选择需要行 ePLND 的患者至关重要,截至目前,PCa 术前淋巴结分期一直依赖于计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI),但这些影像学手段无法识别正常大小的转移淋巴结。最近,功能成像模式已被纳入多参数 MRI 成像(mpMRI),以帮助促进和改进对正常形态大小淋巴结转移的识别,基于限制性扩散或高 B 值(800~1 000 s/mm²)的高信号时,可以使用

¹山西医科大学第一临床医学院(太原,030001)

²山西医科大学第一医院泌尿外科

通信作者:曹晓明, E-mail: drcxm@126.com

mpMRI 检测正常大小的病理性淋巴结^[10],然而传统影像学对于 PCa 盆腔淋巴结转移的检测仍然不能满足临床的需求,在 Hövels 等^[11]的一项荟萃分析中 mpMRI 灵敏度仅为 39%,CT 发现病灶的灵敏度仅为 42%。为了防止患者的病情被低估,中华医学会泌尿外科分会(CUA)、美国泌尿外科协会(AUA)、EAU、美国国立综合癌症网络(NCCN)等都推荐所有高危 PCa 患者无论成像结果是否提示阳性转移性淋巴结病灶,均进行 ePLND,对于中危 PCa 患者应进行盆腔淋巴结转移风险评估,但绝大多数患者也进行了 ePLND,这样做导致一部分患者进行了不必要的 ePLND。本研究拟就 PCa 盆腔淋巴结转移的预测模式的进展进行综述。

1 基于传统成像和临床参数的 PCa 盆腔淋巴结转移预测模型

Gandaglia 等^[12]创建了一个专门针对核磁靶向活检诊断患者的基于前列腺特异性抗原(PSA)值、临床分期(局限、包膜外浸润、精囊侵犯)、基于 MRI 的靶向活检病理分级、MRI 下病灶最大直径的预测模型,使用决策曲线评估该模型的临床净效益,该模型曲线下面积(area under the curve, AUC)为 86%,结果表明在 7%的截止值下,可以避免大约 60%不必要的 ePLND,但会错过 1.7%的盆腔淋巴结浸润(pelvic lymph node invasion, PLNI)病例。Kawase 等^[13]建立了基于初诊 PSA 值、临床分期、活检分级、阳性活检针数和阴性活检针数的淋巴结转移预测模型,该模型 AUC 为 84%,在 6%截止值下的灵敏度、特异度和阴性预测值分别为 74.0%、80.0%、99.6%。在 10%的截止值下,41.3%的患者可以避免不必要的 ePLND,仅 0.4%的患者会错过本应进行的 ePLND。目前国际常用的标准模型包括 MSKCC 列线图、Briganti 2017 列线图和 Briganti 2019 列线图,MSKCC 列线图基于术前 PSA、临床 T 分期、活检 Gleason 评分以及活检阳性与阴性核心数;Briganti 2017 列线图基于术前 PSA、临床 T 分期、活检 Gleason 分级、最高和最低级别阳性核心针数的百分比;Briganti 2019 列线图基于术前 PSA、临床 T 分期、MRI 靶向活检分级、mpMRI 指数病变最大直径以及系统活检中临床显著 PCa 的核心百分比建立,MRI 靶向活检可更好地检测出临床显著性 PCa 以及提高与最终病理结果的一致性^[14]。Di Pierro 等^[15]的一项多中心研究验证表明这 3 个列线图在建议的估计 PLNI 风险阈值(>5%或>7%)下显示出类似的高灵敏度(MSKCC、Briganti 2017 和 Briganti 2019 分别为 0.973、0.973 和 0.959)和低特异度(MSKCC、Briganti 2017 和 Briganti 2019 分别为 0.078、0.140 和 0.183)。3 个列线图的 AUC 分别为 52.6%、54.8% 和 57.3%,MSKCC 估计 PLNI 风险>7%的病例有 74%在最终病理学检查时没

有显示 PLNI(pN0),Briganti 2017 列线图中估计 PLNI 风险>7%的病例有 69%最终病理无 PLNI,而 Briganti 2019 列线图中估计 PLNI 风险>7%的病例也有 70%最终病理无 PLNI,因此这些模型均更倾向于高估转移风险,它们并没有证明一个列线图相对于另一个列线图的优越性,该研究中所有列线图在预测 PLNI 方面都达到了相同的精度,并且避免不必要的 ePLND 的能力相似。最近,Diamond 等^[16]的一项研究中对 Briganti 2019 列线图进行了外部验证,该模型具有良好的性能,AUC 为 80%,说明 mpMRI 靶向活检的引入可以在提高 PLNI 临床预测的准确性方面提供有限的附加价值。总的来说,目前最常用的列线图在 PLNI 估计方面具有相似的预测值,具有相似的高灵敏度但特异度较低。

2 基于基因特征的风险评分预测 PCa 盆腔淋巴结转移指标

目前传统成像技术对检测盆腔淋巴结转移的灵敏度有限。因此,为了克服这一缺点,临床上迫切需要一种无创且简单的方法来准确预测盆腔淋巴结转移。最近,研究证明分子生物标志物分析是预测 PCa 患者预后的好方法,也是预测 PCa 患者 PLNI 发生的一种很有前途和有效的方法^[17],一些基因的组合已被证明与 PCa 的 PLNI 有关^[18]。Cao 等^[19]的一项研究中纳入了 320 例病理确诊 PLNI 的患者的临床数据,通过 KEGG 分析显示,与细胞周期、DNA 复制、范可尼贫血、卵母细胞减数分裂、孕激素介导的卵母细胞成熟、碱基切除修复、p53 信号传导、细胞衰老、麻疹、酒精中毒、同源重组和错配修复相关的途径在 PCa 淋巴结转移中被显著激活,进一步通过生物信息学分析发现与非 PLNI PCa 相比,CTNNA1、ENSA、MAP6D1、MBD4、PRCC、SF3B2、TREML1 这 7 个基因在 PLNI PCa 中的过表达有显著差异。他们基于这 7 个基因的表达情况对每例患者进行了风险评分计算,以该 7 个基因的特征风险评分、初次活检 Gleason 分级、二次活检 Gleason 分级、临床分期、PSA 值制定了列线图,该模型校正后的 AUC 值为 90.2%,关键的是,当风险评分变量从完整模型中移除时,即仅识别 4 个预测因子(血清 PSA 值、临床分期、初次活检 Gleason 分级和二次活检 Gleason 分级)的基础模型,校正后的 AUC 降至 83.7%。预测概率与观测到的 PLNI 率的校准图显示出良好的一致性,决策曲线分析表明,整个模型在整个阈值概率范围内具有最高的临床净效益。总之,目前的一些研究表明基于基因特征的风险评分与 PCa 患者 PLNI 的风险相关,一定程度上可以提高识别 PLNI 高风险患者的能力,可以为临床医生更准确地选择需要行 ePLND 手术的候选患者提供帮助。

3 血液学参数与盆腔淋巴结转移的相关性研究

炎症与肿瘤之间的关系是近年来研究的热点, 现有研究表明, 在肿瘤发生发展过程中, 许多重要功能与单核细胞有关, 但调节其命运和分化为肿瘤前或抗肿瘤细胞的线索仍不完全清楚^[20-21]。Zhou 等^[22]的一项研究通过 logistic 回归分析发现单核细胞计数是预测 PLNI 的独立危险因素, PLNI 患者单核细胞计数明显高于无淋巴结转移(N-LNI)患者, 单核细胞的最佳截止值为 $0.405 \times 10^9/L$, AUC 值为 62.4%, 灵敏度为 60.0%, 特异度为 67.8%。推测机制可能是单核细胞可以被募集来分化肿瘤相关巨噬细胞浸润, 表明单核细胞计数的增加是对肿瘤介导的免疫反应的适应性。该研究证实, 较高的单核细胞计数是 PCa 淋巴结转移的可靠预测因子。此外, 涉及外周单核细胞的列线图可以与其他临床参数相结合, 作为术前诊断 N 分期的有用工具^[1]。

近期一些研究证据表明术前雄激素水平与 PCa 的侵袭性呈线性相关^[23], Porcaro 等^[24]的一项前瞻性研究发现与没有 PLNI 的肿瘤相比, PLNI 相关的肿瘤中检测到的内源性睾酮密度(内源性睾酮与前列腺体积之比, ETD)的中位数水平明显较低 (8.4 ng/dL/mL vs 10.8 ng/dL/mL , $OR = 0.931$, $95\% CI: 0.873 \sim 0.994$, $P = 0.031$)。证明 ETD 值与 PLNI 概率呈负相关关系, 随着 ETD 测量值的降低, PLNI 风险显著增加。在每个 ETD 水平上, 高肿瘤负荷患者的平均睾酮水平明显较低。ETD 是一种简单、有效、低成本的工具, 尽管目前还存在一定争议, 但也是目前预测高危人群隐性转移的独立参数, 亦可联合其他临床参数共同决策是否进行 ePLND。

4 前列腺特异性膜抗原 PET 的盆腔淋巴结转移检测的准确性研究

胆碱能 PET 对原发性淋巴结分期的结果在 PCa 中并不令人满意。虽然在荟萃分析中合并特异度为 95%, 但合并灵敏度低至 49%^[25], 即使这是优于常规传统成像方法的。前列腺特异性膜抗原(prostate-specific membrane antigen, PSMA)是一种位于前列腺细胞表面的跨膜糖蛋白, 在原发性和转移性 PCa 细胞中均比良性前列腺细胞过表达^[26]。针对该跨膜蛋白胞外部分的 PSMA 配体已被用作 PET 技术的放射性示踪剂^[27]。PSMA-PET 显像表现优于现有的 PET 显像剂^[28]。对于最终治疗前的初始阶段, PSMA PET 可提高诊断准确性和治疗方案的准确率^[29]。最近, 在 Hope 等^[30]的一项迄今为止最大的多中心研究中纳入一系列中高危 PCa 患者, 该研究发现⁶⁸Ga-PSMA-11 PET 检测区域淋巴结转移的灵敏度为 41%、特异度为 95%、阳性预测值为 75%、阴性预测值为 81%。尽管该研究的灵敏度低于预先确定的阈值,

但它确实表现出了很高的特异度, 很明显, 如果⁶⁸Ga-PSMA-11 PET 呈阳性, 那么盆腔淋巴结转移的误诊概率相对较低。Franklin 等^[2]的一项研究中,⁶⁸Ga-PSMA PET/CT 阳性预测值和阴性预测值分别为 66.7% 和 84.3%, 而 mpMRI 阳性预测值和阴性预测值分别为 59.1% 和 78.7%, 表明术前⁶⁸Ga-PSMA PET/CT 比 mpMRI 能更敏感地识别组织学盆腔淋巴结转移。该研究还发现一组 ISUP 4~5 级 PCa 伴 PI-RADS 5 类的患者尽管术前⁶⁸Ga-PSMA PET/CT 检查为淋巴结转移阴性, 其术后病理发现显微淋巴结转移的风险 > 30%。鉴于 ePLND 病理结果目前仍然是最准确的盆腔淋巴结转移分期方法, 并可能改善预后, 尽管这些患者⁶⁸Ga-PSMA PET/CT 结果提示盆腔淋巴结转移阴性, 但这一高危人群似乎适合在根治性前列腺切除术时进行 ePLND。¹⁸F-PSMA-1007 是另一种常用的 PSMA-PET 示踪剂, Sprute 等^[31]回顾性分析了¹⁸F-PSMA-1007-PET 显示的阳性淋巴结的组织学表现, 96 例患者手术共清扫淋巴结 1 746 个, ¹⁸F-PSMA-1007-PET 对 > 3 mm 的阳性淋巴结的灵敏度为 81.7%, 特异度为 99.6%, 阳性预测值为 92.4%, 阴性预测值为 98.9%。在针对任意大小所有病理恶性淋巴结的分析中, 总体灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值分别为 71.2%、99.5%、91.3% 和 97.9%, 结果至少与⁶⁸Ga 标记的 PSMA 示踪剂的现有数据是相当的。PSMA-PET/CT 对原发性淋巴结分期具有较好的诊断准确性, 然而, 当前其灵敏度有待提高, 暂时还需要与其他临床参数共同评估患者是否需要进行 ePLND。

5 术中荧光显像及放射导向辅助识别转移淋巴结的研究进展

无论是原发性 PCa 的 RP 手术还是挽救性的 ePLND 术, 都需要成功且快速地在术中探测盆腔淋巴结, 近红外荧光染料吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)已被批准应用于 ePLND 术中检测淋巴结, 但光的组织衰减, 限制了术中 ICG 荧光引导用于手术暴露组织的浅表病变^[32]。为克服光衰减的局限性, 可将放射性同位素与术中荧光成像技术相结合, 现已开发出混合示踪剂, 如吲哚菁绿-Tc99m 纳米胶体, 可用于放射引导手术程序, 具有近红外荧光成像的优点^[33]。

肿瘤特异性靶向生物标志物的近红外染料尚未进入临床用于 RP 手术, 一些靶向 PSMA 的近红外染料目前正处于临床前开发阶段。部分抗体靶向染料在 PSMA 转染的 PCa 异种移植模型中需要数天才能获得有效的肿瘤显影, 不宜应用于临床。Kularatne 等^[34]开发了一种 PSMA 靶向近红外显像剂(OTL78), OTL78 在注射 1~2 h 后可以足够高的对比度区分肿瘤组织和周围的健康组织, 半衰期为 17 min, 保留肿瘤荧光超过 48 h, 且在动物实

验中具有极佳的安全性^[35],有望成为第1个正式进入临床用于荧光引导PSMA靶向近红外药物。

有研究将PSMA配体KUE与亲水性近红外荧光染料Cy7以及亲水性连接剂OA偶联,构成双靶向探针Cy-KUE-OA,其可以锚定于细胞膜磷脂中,荧光强度是单靶向探针的13.2倍。Cy-KUE-OA精准定位、显像PCa病灶部位及转移性淋巴结,具有良好的临床转化前景^[36]。

随着PSMA标记的PET/CT在临床日常实践中成功用于检测PCa的淋巴结转移和复发,最近出现了使用PSMA标记的放射性同位素在淋巴结转移和局部复发挽救性手术中使用伽马探针术中检测并成功切除转移瘤的报道^[37]。Yılmaz等^[38]的一项研究证明了^{99m}Tc-PSMA靶向机器人辅助放射导向手术技术有助于缩短手术时间并检测计划在机器人手术中接受ePLND的原发性PCa患者的所有转移性淋巴结。

6 总结与展望

盆腔淋巴结转移的准确诊断对于PCa患者治疗方式的选择以及预测预后十分重要,现有的传统影像学以及基于传统影像学的预测模型由于灵敏度与特异性较差,尚不能代替ePLND病理结果作为诊断盆腔淋巴结转移的金标准。最近的研究表明一些血液学参数以及基因特征有助于淋巴结转移的检测,可以作为术前分期的有用工具,术中荧光显像及放射导向也有望未来在术中辅助识别转移淋巴结。PSMA-PET/CT是目前诊断淋巴结转移的最优影像学方法,但由于其灵敏度尚不够高,因此不能单独作为代替淋巴结清扫的诊断方法。可以预见,未来结合有血液学参数、基因特征以及PSMA-PET的淋巴结转移预测模型将为临床诊断PCa盆腔淋巴结转移提供更有价值的指导。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhou JW, Mao YH, Liu Y, et al. A novel robust nomogram based on peripheral monocyte counts for predicting lymph node metastasis of prostate cancer[J]. *Asian J Androl*, 2021, 23(4): 409-414.
- [2] Franklin A, Yaxley WJ, Raveenthiran S, et al. Histological comparison between predictive value of preoperative 3-T multiparametric MRI and ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT scan for pathological outcomes at radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection for prostate cancer[J]. *BJU Int*, 2021, 127(1): 71-79.
- [3] Meijer D, van Leeuwen PJ, Roberts MJ, et al. External validation and addition of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography to the most frequently used nomograms for the prediction of pelvic lymph-node metastases: an international multicenter study[J]. *Eur Urol*, 2021, 80(2): 234-242.
- [4] Chalouhy C, Gurram S, Ghavamian R. Current controversies on the role of lymphadenectomy for prostate cancer[J]. *Urol Oncol*, 2019, 37(3): 219-226.
- [5] 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.
- [6] Merhe A, Labban M, Hout M, et al. Development of a novel nomogram incorporating platelet-to-lymphocyte ratio for the prediction of lymph node involvement in prostate carcinoma[J]. *Urol Oncol*, 2020, 38(12): 930.e1-930.e6.
- [7] Van Poppel H, Roobol MJ, Chapple CR, et al. Prostate-specific antigen testing as part of a risk-adapted early detection strategy for prostate cancer: European association of urology position and recommendations for 2021[J]. *Eur Urol*, 2021, 80(6): 703-711.
- [8] 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.
- [9] Thoeny HC, Barbieri S, Froehlich JM, et al. Functional and targeted lymph node imaging in prostate cancer: current status and future challenges[J]. *Radiology*, 2017, 285(3): 728-743.
- [10] Brembilla G, Dell'Oglio P, Stabile A, et al. Preoperative multiparametric MRI of the prostate for the prediction of lymph node metastases in prostate cancer patients treated with extended pelvic lymph node dissection[J]. *Eur Radiol*, 2018, 28(5): 1969-1976.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Kawase M, Ebara S, Tatenuma T, et al. A nomogram for predicting prostate cancer with lymph node involvement in robot-assisted radical prostatectomy era: a retrospective multicenter cohort study in Japan (the MSUG94 group)[J]. *Diagnostics*, 2022, 12(10): 2545.
- [14] Diamand R, Oderda M, Al Hajj Obeid W, et al. A multicentric study on accurate grading of prostate cancer with systematic and MRI/US fusion targeted biopsies: comparison with final histopathology after radical prostatectomy[J]. *World J Urol*, 2019, 37(10): 2109-2117.
- [15] Di Pierro GB, Salciccia S, Frisenda M, et al. Comparison of four validated nomograms (memorial Sloan Kettering cancer center, briganti 2012, 2017, and 2019) predicting lymph node invasion in patients with high-risk prostate cancer candidates for radical prostatectomy and extended pelvic lymph node dissection:

- clinical experience and review of the literature[J]. *Cancers*, 2023, 15(6):1683.
- [16] Diamand R, Oderda M, Albisinni S, et al. External validation of the Briganti nomogram predicting lymph node invasion in patients with intermediate and high-risk prostate cancer diagnosed with magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsies: a European multicenter study[J]. *Urol Oncol*, 2020, 38(11):847. e9-847. e16.
- [17] Cooperberg MR, Erho N, Chan JM, et al. The diverse genomic landscape of clinically low-risk prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2018, 74(4):444-452.
- [18] Lu X, Pan XL, Wu CJ, et al. An *in vivo* screen identifies PYGO2 as a driver for metastatic prostate cancer[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(14):3823-3833.
- [19] Cao HM, Wan Z, Wu Y, et al. Development and internal validation of a novel model and markers to identify the candidates for lymph node metastasis in patients with prostate cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(30):e16534.
- [20] Wellenstein MD, Coffelt SB, Duits DEM, et al. Loss of p53 triggers WNT-dependent systemic inflammation to drive breast cancer metastasis[J]. *Nature*, 2019, 572(7770):538-542.
- [21] Qian BZ. Inflammation fires up cancer metastasis[J]. *Semin Cancer Biol*, 2017, 47:170-176.
- [22] Zhou JW, Mao YH, Liu Y, et al. A novel robust nomogram based on peripheral monocyte counts for predicting lymph node metastasis of prostate cancer[J]. *Asian J Androl*, 2021, 23(4):409-414.
- [23] Porcaro AB, Tafuri A, Sebben M, et al. Positive association between basal total testosterone circulating levels and tumor grade groups at the time of diagnosis of prostate cancer[J]. *Urol Int*, 2019, 103(4):400-407.
- [24] Porcaro AB, Tafuri A, Panunzio A, et al. Endogenous testosterone density is an independent predictor of pelvic lymph node invasion in high-risk prostate cancer: results in 201 consecutive patients treated with radical prostatectomy and extended pelvic lymph node dissection[J]. *Int Urol Nephrol*, 2022, 54(3):541-550.
- [25] Zattoni F, Artioli P, Burei M, et al. Detection rate of 18F-Choline positron emission tomography/computed tomography in patients with non-metastatic hormone sensitive and castrate resistant prostate cancer[J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 67(2):167-173.
- [26] Hawkey NM, Sartor AO, Morris MJ, et al. Prostate-specific membrane antigen-targeted theranostics: past, present, and future approaches[J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2022, 20(4):227-238.
- [27] Sonni I, Felker ER, Lenis AT, et al. Head-to-head comparison of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT and mpMRI with a histopathology gold standard in the detection, intraprostatic localization, and determination of local extension of primary prostate cancer: results from a prospective single-center imaging trial [J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(6):847-854.
- [28] Yaxley JW, Raveenthiran S, Nouhaud FX, et al. Outcomes of primary lymph node staging of intermediate and high risk prostate cancer with ⁶⁸Ga-PSMA positron emission tomography/computerized tomography compared to histological correlation of pelvic lymph node pathology[J]. *J Urol*, 2019, 201(4):815-820.
- [29] Carvalho J, Nunes P, Da Silva ET, et al. [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET-CT: local preliminary experience in prostate cancer biochemical recurrence patients[J]. *Arch Ital Urol Androl*, 2021, 93(1):21-25.
- [30] Hope TA, Eiber M, Armstrong WR, et al. Diagnostic accuracy of ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET for pelvic nodal metastasis detection prior to radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection: a multicenter prospective phase 3 imaging trial[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(11):1635-1642.
- [31] 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.
- [32] Soergel P, Kirschke J, Klapdor R, et al. Sentinel lymphadenectomy in cervical cancer using near infrared fluorescence from indocyanine green combined with technetium-99 m-nanocolloid [J]. *Lasers Surg Med*, 2018, 50(10):994-1001.
- [33] Quak E, Lasne Cardon A, Ciappuccini R, et al. Upfront F18-choline PET/CT versus Tc99m-sestaMIBI SPECT/CT guided surgery in primary hyperparathyroidism: the randomized phase III diagnostic trial APACH2[J]. *BMC Endocr Disord*, 2021, 21(1):3.
- [34] Kularatne SA, Thomas M, Myers CH, et al. Evaluation of novel prostate-specific membrane antigen-targeted near-infrared imaging agent for fluorescence-guided surgery of prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(1):177-187.
- [35] Stibbe JA, de Barros HA, Linders DGJ, et al. First-in-patient study of OTL78 for intraoperative fluorescence imaging of prostate-specific membrane antigen-positive prostate cancer: a single-arm, phase 2a, feasibility trial[J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(5):457-467.
- [36] Wu LL, Zhao QX, Wang QH, et al. Membrane dual-targeting probes: a promising strategy for fluorescence-guided prostate cancer surgery and lymph node metastases detection[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(3):1204-1215.
- [37] Dell'Oglio P, Meershoek P, Maurer T, et al. A DROP-IN gamma probe for robot-assisted radioguided surgery of lymph nodes during radical prostatectomy[J]. *Eur Urol*, 2021, 79(1):124-132.
- [38] Yılmaz B, Şahin S, Ergül N, et al. ^{99m}Tc-PSMA targeted robot-assisted radioguided surgery during radical prostatectomy and extended lymph node dissection of prostate cancer patients[J]. *Ann Nucl Med*, 2022, 36(7):597-609.