

^{177}Lu -PSMA-617 治疗转移性前列腺癌的安全性和疗效

卜婷 张川 臧士明 邵国强 艾书跃 高晓洁 徐磊
钱鑫宇 杨巍巍 邱樊 俞飞 张露露 王峰

南京医科大学附属南京医院、南京市第一医院核医学科 210006

通信作者:王峰, Email: fengwangcn@njmu.edu.cn

【摘要】目的 探讨 ^{177}Lu -前列腺特异膜抗原(PSMA)-617 治疗转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)的安全性和有效性。**方法** 前瞻性研究 2017 年 8 月至 2018 年 9 月在本院接受 ^{177}Lu -PSMA-617 治疗的 11 例 mCRPC 患者(平均年龄 70.6 岁),所有患者治疗前行 ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT 检查,以评估肿瘤放射性摄取。分别记录患者治疗前后血常规、肾功能和血清前列腺特异抗原(PSA)等指标。通过血常规及肾功能的变化评估治疗的安全性,通过治疗前后 PSA 水平的变化和 ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT 显像病灶最大标准摄取值(SUV_{max})的改变评估治疗的有效性。采用配对 t 检验和符号秩和检验分析数据。**结果** ^{177}Lu -PSMA-617 治疗后,未见明显不良反应。所有患者的 WBC 计数、RBC 计数、PLT 及 Hb 在治疗前后差异均无统计学意义(t 值: $-0.28 \sim 1.11$, 均 $P > 0.05$);未发现相关肾脏毒性。 ^{177}Lu -PSMA-617 治疗后患者 PSA 水平显著低于治疗前[$80.70(14.29, 1\ 538.00)$ $\mu\text{g/L}$ 与 $604.60(88.41, 3\ 980.00)$ $\mu\text{g/L}$; $u=59$, $P=0.023$]。仅 2 例发生 PSA 增高,疾病进展;余 9 例 PSA 下降,其中 2 例下降 $>30\%$, 7 例下降 $>50\%$ 。治疗后显像示 9 例转移病灶 SUV_{max} 明显降低,2 例转移淋巴结 SUV_{max} 明显降低。**结论** ^{177}Lu -PSMA-617 对 mCRPC 有较好的治疗价值,且安全性较好。

【关键词】 前列腺肿瘤,去势抵抗性;前列腺特异膜抗原;同位素标记;镓;放射疗法;治疗效果
基金项目:国家自然科学基金(11805104);江苏省重点研发专项基金(BE2017612)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.02.005

Safety and efficacy of ^{177}Lu -PSMA-617 therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer

Bu ting, Zhang Chuan, Zang Shiming, Shao Guoqiang, Ai Shuyue, Gao Xiaojie, Xu Lei, Qian Xinyu, Yang Weiwei, Qiu Fan, Yu Fei, Zhang Lulu, Wang Feng

Department of Nuclear Medicine, Nanjing First Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China

Corresponding author: Wang Feng, Email: fengwangcn@njmu.edu.cn

【Abstract】Objective To investigate the safety and efficacy of ^{177}Lu -prostate specific membrane antigen (PSMA)-617 in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). **Methods** From August 2017 to September 2018, 11 patients (average age 70.6 years) with mCRPC who underwent ^{177}Lu -PSMA-617 therapy in Nanjing First Hospital were studied. All patients underwent ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT before therapy to assess the tumor radioactive uptake. Blood routine examination and renal function test results were documented before and after therapy to assess the safety. The efficacy was reflected by the changes of prostate specific antigen (PSA) levels and maximum standardized uptake value (SUV_{max}) on ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT imaging. Paired t test and Wilcoxon's sign rank test were used to analyze the data. **Results** No acute side effects were observed after therapy of ^{177}Lu -PSMA-617. There were no statistically significant differences after therapy in WBC counts, RBC counts, and PLT, as well as Hb levels (t values: $-0.28 \sim 1.11$, all $P > 0.05$). No kidney toxicity was found. The PSA level after ^{177}Lu -PSMA-617 therapy was significantly lower than that before therapy ($80.70(14.29, 1\ 538.00)$ $\mu\text{g/L}$ vs $604.60(88.41, 3\ 980.00)$ $\mu\text{g/L}$; $u=59$, $P=0.023$). Of the 11 patients, only 2 had elevated PSA levels and disease progression, while the other 9 patients had varying decreases, of which 2/11 decreased by $>30\%$ and 7/11 decreased by $>50\%$. After therapy, SUV_{max} of metastatic lesions and metastatic lymph nodes were decreased in 9 and 2 patients respectively. **Conclusions** ^{177}Lu -PSMA-617 has a good therapeutic value for mCRPC. It is safe and has no obvious side effects.

【Key words】 Prostatic neoplasms, castration-resistant; Prostate-specific membrane antigen; Isotope labeling; Lutetium; Radiotherapy; Treatment outcome

Fund program: National Natural Science Foundation of China (11805104); Key Research and Development Program of Jiangsu Province (BE2017612)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.02.005

前列腺癌是老年男性泌尿系统中最常见的癌症。雄激素剥夺治疗 (androgen deprivation therapy, ADT) 是前列腺癌重要的辅助内分泌治疗方法。通过 ADT 可抑制肿瘤进展,但几乎所有的患者会表现为去势抵抗^[1]。转移性去势抵抗前列腺癌 (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) 是指经过持续 ADT 后疾病依然进展的前列腺癌^[2],其治疗困难、预后较差,是前列腺癌主要致死因素^[3]。当前,多西他赛化疗已成为 mCRPC 的一线治疗方法,新型内分泌药物阿比特龙、醋酸戈舍瑞林缓释植入剂等,也能显著改善患者预后^[4]。然而,随着疾病的进展,对 mCRPC 的治疗效果并不能达到预期。

前列腺特异膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA) 在前列腺上皮细胞高度表达,在前列腺癌中过表达,尤其是转移性前列腺癌表达更高,因此,PSMA 是诊断和治疗前列腺癌的理想靶标。PSMA-617 是目前比较理想的 PSMA 核素靶向药物^[5-6]。¹⁷⁷Lu 生物稳定性好,半衰期为 6.8 d,能发射 β 射线,用于肿瘤治疗,射程仅为 2 mm,对骨髓抑制反应较轻^[7];又能发射 γ 射线进行 SPECT 显像,用于评价肿瘤放射性摄取预测疗效,逐渐成为最常用的治疗性放射性核素。多项研究相继报道¹⁷⁷Lu-PSMA-617 对于 mCRPC 患者有很好的疗效^[8-9]。本研究旨在对¹⁷⁷Lu-PSMA-617 治疗 mCRPC 患者的安全性和疗效进行评价,现总结如下。

资料与方法

1. 研究对象。本研究为前瞻性试验。收集 2017 年 8 月至 2018 年 9 月间 11 例治疗前行⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 检查的老年晚期前列腺癌患者 (54~87 岁,平均年龄为 70.6 岁)。纳入标准:确认为 mCRPC;美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分 0~1 分;有手术无法切除的淋巴结和骨骼转移或内脏转移;经 ADT、化疗、放疗或阿比特龙和恩杂鲁胺治疗后病情仍进展;⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 提示肿瘤组织及转移灶有显著放射性摄取 [最大标准摄取值 (maximum standardized uptake value, SUV_{max}) >7] 且显著高于唾液腺。排除标准:既往接受过外放射治疗;未接受过⁸⁹Sr 或¹⁵³Sa 等核素治疗;Hb 小于 80 g/L;WBC 计数 < 2.5 × 10⁹/L;PLT < 70 × 10⁹;肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) < 50 ml/min,肌酐 > 130 μ mol/L;总胆红素 > 2 mg/L;白蛋白 < 30 g/L;国际标准化比率 (international normalized ratio, INR) > 1.5;丙氨酸氨基转移酶、天冬氨

酸氨基转移酶大于正常值的 5 倍;有严重的心脑血管疾病。

本研究经本院伦理委员会批准 (伦理批号: KY20171208-03),所有患者均签署知情同意书。

2. ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 显像。本科采用自动化模块合成⁶⁸Ga-PSMA-11,标记和质量控制参考文献 [10]。静脉注射⁶⁸Ga-PSMA-11 (33.30~95.83 MBq),50~80 min 后行 PET/CT (上海联影医疗科技有限公司 uM780) 显像,3 min/床位。扫描范围从颅顶至大腿根部,CT 扫描参数:电压 130 kV,电流 80 mA,层厚 3 mm;PET 采集 4 个床位。PET 图像经 CT 数据衰减校正后行迭代重建,获得融合图像,计算 SUV_{max}。除⁶⁸Ga-PSMA-11 的生理性积聚 (肝脏、脾脏、心脏、小肠、肺部等) 外,均考虑为异常摄取。

3. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 的标记和质量控制。将 100 μ g PSMA-617 前体 (购自德国 ABX 公司) 溶解在 1 ml 0.25 mol/L 醋酸钠溶液中,以 0.05 mol/L HCl 溶液将¹⁷⁷LuCl₃ 溶液 (3 700~7 400 MBq) 稀释至 4 ml 于反应瓶中;将上述 2 种溶液混合,在 100 $^{\circ}$ C 条件下反应 30 min,冷却后将反应瓶内的液体通过 C18 小柱压入废液瓶,用质量分数 0.9% 的 NaCl 溶液冲洗反应瓶。最后将 1 ml 体积分数 60% 乙醇溶液通过 C18 小柱和无菌滤膜注入产品瓶中。¹⁷⁷Lu-PSMA-617 的质量控制采用高效液相色谱法,放化纯 > 98% 方可使用。

4. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 治疗。给药前肌肉注射盐酸异丙嗪片和静脉滴注 20 mg 地塞米松以防止过敏反应,注射前 2 h 静脉滴注琥珀酰明胶注射液,加强肾脏排泄,注射前 30 min、4 h、12 h 口服过氯酸钾减少唾液腺的摄取。平均给药剂量 5 501.9 MBq (范围: 3 515~7 400 MBq;中位 5 550 MBq)。

5. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 显像。给药后 1 d 和 2 d 行全身显像,第 2 天行 SEPCT/CT 显像。SPECT/CT (美国 GE Discovery NM/CT 670) 配中能准直器,矩阵大小为 128 × 128,采集半径固定不变,放大倍数为 1,旋转模式为步进式,10 $^{\circ}$ /帧,30 s/帧;主能峰为 113 keV 和 208 keV。CT (16 排) 扫描参数为:矩阵 512 × 512,管电压为 120 kV,管电流为 200 mA,层厚 2.5 mm。

6. 随访及肿瘤反应评估。所有患者治疗期间和治疗后的 2~4 d 内接受临床观察,评价患者生活质量和疼痛评分;观察不良反应 (如恶心、呕吐、呼吸困难和疲劳) 情况;观察有无心率失常和血压的变化;检测血常规和肝肾功指标、肿瘤标志物、前列

腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)和血液生化。治疗后 1 个月进行随访,每周复查血常规、肾功能,每个月复查 PSA 和游离 PSA(free PSA, fPSA)。

将 PSA 作为疗效评估的主要标志物($<4 \mu\text{g/L}$ 为正常水平),其水平的变化分为下降 $>50\%$ 、 $30\% \sim 50\%$ 和 $<30\%$ 。任何 PSA 水平的增加被评估为疾病进展;若影像学检查证实病灶明显缩小,则考虑为治疗后“闪耀”现象。在 ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT 上根据肿瘤组织体积和 SUV_{max} 的变化评价 ^{177}Lu -PSMA-617 疗效。

7.统计学处理。采用 IBM SPSS 19.0 软件对数据进行分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的计量数据用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。对 ^{177}Lu -PSMA-617 治疗前后 WBC 计数、RBC 计数、PLT、Hb、GFR 及肾有效血浆流量行配对 t 检验,对治疗前后血清 PSA 比较行符号秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.患者治疗前后显像。11 例患者 Gleason 评分为 6~9 分。治疗前 ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT 显像示多发骨骼转移,PSMA 受体表达增高(图 1A);其中 4 例伴淋巴结转移,1 例伴肝转移。所有患者均有雄激素抑制治疗病史,其中 1 例行 5 次 ^{177}Lu -PSMA-617 治疗,5 例行 3 次 ^{177}Lu -PSMA-617 治疗,余 5 例行 2 次 ^{177}Lu -PSMA-617 治疗。治疗后 ^{177}Lu -PSMA-617 显像示,原发灶及转移病灶对 ^{177}Lu -PSMA-617 摄取较好;泪腺和唾液腺、小肠和肾脏都有生理摄取,肝脏和脾脏的摄取水平相对较低;放射性药物主要通过肾脏

排出,肺部或大脑未见摄取(图 1B)。

2.疗效及不良反应分析。11 例患者治疗后的 PSA 水平显著低于治疗前[$80.70(14.29, 1\ 538.00) \mu\text{g/L}$ 与 $604.60(88.41, 3\ 980.00) \mu\text{g/L}$; $u = 59, P = 0.023$]。9 例 PSA 水平下降,其中 2 例下降 $>30\%$,7 例下降 $>50\%$;2 例 PSA 水平增高,疾病进展。5 例治疗后骨痛明显缓解,生活质量显著改善;9 例治疗前后 ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT 显像示转移病灶 SUV_{max} 较治疗前显著降低;2 例淋巴结转移患者转移淋巴结显著缩小, SUV_{max} 显著降低(图 1C)。

11 例患者中,治疗前 7 例 Hb 降低,2 例 PLT 降低,3 例 WBC 计数降低,但治疗前后相应指标变化差异均无统计学意义(t 值: $-0.28 \sim 0.76$, 均 $P > 0.05$)。另外,患者治疗前后 RBC 计数、GFR 和肾有效血浆流量的差异亦均无统计学意义(t 值: $-0.73 \sim 1.66$, 均 $P > 0.05$)。

注射 ^{177}Lu -PSMA-617 后未观察到早期毒性及不良反应;未观察到心率、血压或体温的显著变化;亦未观察到患者有口干、眼睛干涩现象。3 例于治疗后第 2 天稍有乏力嗜睡,无其他特殊不适;1 例治疗后较入院时 RBC 计数、Hb、PLT 明显降低,考虑前列腺癌终末期肿瘤持续消耗导致,必要时予输血处理。

讨 论

PSMA 是一种 II 型跨膜糖蛋白,主要有膜内段、跨膜段及膜外段 3 个组成成分。膜内段和膜外段含多个表位,可与多种单克隆抗体结合,特别是膜外段表位,可用于疾病诊治^[11-12]。相关研究表明,PSMA 表达水平

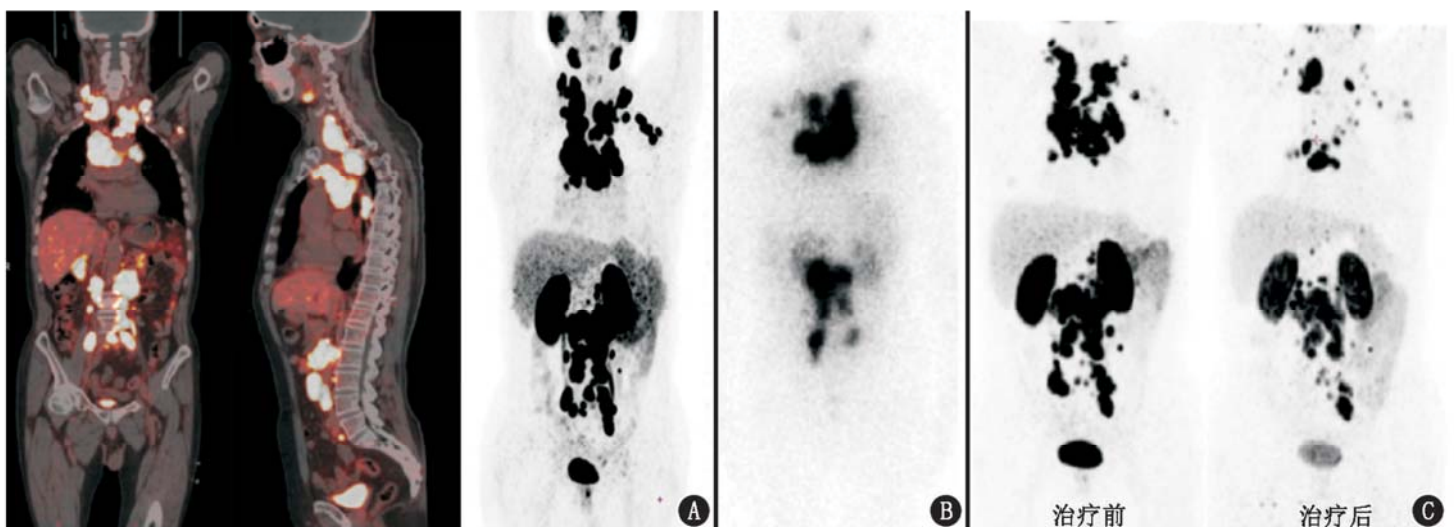


图 1 转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)患者(70岁)治疗前后影像学检查图。A. ^{68}Ga -前列腺特异膜抗原(PSMA)-11 冠状面、矢状面 PET/CT 及最大密度投影图示前列腺癌伴两侧髌骨、骶骨骨转移;颈部、纵隔及腹膜后多发淋巴结转移;B. 治疗后 24 h ^{177}Lu -PSMA-617 SPECT/CT 显像示前列腺癌伴淋巴结及骨转移,治疗后病灶对显像剂摄取较好;C. 治疗前和治疗后 11 个月 ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT 显像图,对比可见治疗后纵隔及腹膜后淋巴结区域 PSMA 高表达减低甚至消失,肿瘤体积明显缩小,纵隔区病灶最大标准摄取值(SUV_{max})由 75.50 降至 49.30,腹膜后淋巴结区域 SUV_{max} 由 67.27 降至 36.77

与肿瘤分期、Gleason 评分以及 PSA 的水平密切相关,且 PSMA 高表达的前列腺癌复发风险更高^[13]。¹⁷⁷Lu 标记 PSMA 特异性抑制剂治疗 mCRPC 是研究热点,欧洲 1 项小样本临床研究表明¹⁷⁷Lu-PSMA-617 对 mCRPC 有较好的治疗价值^[14]。¹⁷⁷Lu 标记 PSMA 单克隆抗体(¹⁷⁷Lu-J591)已被广泛用于前列腺癌的治疗^[15],疗效显著。但大分子抗体的相对分子质量较大,血液清除慢,对肿瘤组织渗透性差,骨髓抑制发生率较高^[16]。¹⁷⁷Lu-PSMA-617 是一种小分子肽,血液清除快,对肿瘤渗透性强,能够在肿瘤内高度滞留,在体内稳定性高,主要不良反应小,因此作为治疗用放射性药物备受青睐,目前欧洲正在开展临床试验^[14,17]。

⁶⁸Ga-PSMA-11 生物分布理想,主要通过肾脏排泄,血液清除快,与 PSMA 亲和力高,通常在注射后 1~2 h 即可显像,在疾病早期就可获得对比度较好的图像,是优良的 PSMA 靶向显像剂^[18]。有小样本临床研究运用⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 对 19 例前列腺癌患者进行诊断,其灵敏度、特异性和准确性分别高达 95.0%、69.2%和 84.9%,可见其对 mCRPC 有较高的诊断价值,对临床决策及治疗具有指导意义^[7,19],可对 PSMA 放射配体治疗效果进行准确评估。本研究采用¹⁷⁷Lu-PSMA-617 治疗 11 例 mCRPC 患者,9 例治疗后转移病灶 SUV_{max} 较治疗前显著降低;淋巴结转移患者的转移淋巴结显著缩小,SUV_{max} 降低。因唾液腺和泪腺有较高 PSMA 表达,⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 显像时唾液腺及泪腺有较高的放射性摄取。据国外报道,¹⁷⁷Lu-PSMA-617 治疗后部分患者出现口干及眼睛干涩现象^[20]。本研究将“⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 示肿瘤组织及转移病灶有明显放射性摄取(SUV_{max}>7)且显著高于唾液腺”纳入¹⁷⁷Lu-PSMA-617 治疗入选标准,保证了¹⁷⁷Lu-PSMA-617 的高亲和性,有望提高对 mCRPC 的治疗效果。给药前后给予过氯酸钾溶液,可显著减少唾液腺的摄取,本研究中所有患者住院及随访期间均未出现口干、眼角干涩和泪液分泌减少征象。

进展性 mCRPC 易发生骨髓侵犯,导致粒细胞系、红细胞系、血小板广泛受损;尤其是骨髓广泛受累及以前接受过化疗的患者,易出现骨髓抑制。有研究显示,10 例接受¹⁷⁷Lu-DKFZ-617 治疗的患者中,4 例发生骨髓抑制,1 例为 3 或 4 级骨髓抑制^[21]。本研究观察治疗前与治疗 1 个月患者 WBC 计数、RBC 计数、PLT 及 Hb 的变化情况,其中 7 例治疗前已出现不同程度贫血,3 例患者 WBC 计数减低,2 例患者

PLT 减低;但与治疗后相比,各血象参数的变化差异并无统计学意义。患者治疗后亦未见明显肾功能损害。可见¹⁷⁷Lu-PSMA-617 治疗耐受性良好,不良反应小,安全性较好。

本研究采用治疗后 PSA 的降低值来评估¹⁷⁷Lu-PSMA-617 治疗的生化反应。Tagawa 等^[16]报告了 47 例接受 PSMA 放射配体治疗的患者在单次治疗后,10.6%的患者血清 PSA 下降>50%,36.2%下降>30%。本研究中,9 例患者 PSA 下降,其中 2 例下降>30%,7 例下降>50%;还有 2 例 PSA 增加,疾病进展。3 例多发淋巴结转移患者淋巴结显著缩小,部分消失,骨骼转移灶放射性摄取显著降低,显示出比较理想的治疗效果,尤其对淋巴结转移患者效果更佳。下一步将探讨¹⁷⁷Lu-PSMA-617 的治疗效果,并与多西他赛化疗和阿比特龙抗雄激素治疗进行对比研究。

¹⁷⁷Lu 发射 β 射线,射程约 2 mm 左右,用于治疗骨髓毒性反应较小;另外 γ 射线主能峰为 113 和 203 keV,是比较理想的显像能窗,配中能准直器,可获得高清晰和高对比度的图像。本研究中,治疗后 24 h ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 全身和断层显像示淋巴结和骨转移病灶均呈放射性浓聚,显著高于唾液腺、近段小肠和肾脏的放射性摄取,有望成为 PSMA 放射配体治疗的独立预测因子。治疗前口服过氯酸钾溶液后,唾液腺摄取显著降低,明显低于⁶⁸Ga-PSMA-11 的摄取。今后将进一步探讨过氯酸钾抑制唾液腺摄取的可行性和机制。

由于本研究患者大多仍在治疗中或治疗后不久,因此不能对生存期及临床治疗反应进行准确分析,后期会密切随访与总结。本研究仍存在一些局限性,包括患者数量少、随访时间短及存在个体差异等问题。未来需更多试验来验证¹⁷⁷Lu-PSMA-617 治疗的安全性和疗效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Wu CT, Chen WC, Chen MF. The response of prostate cancer to androgen deprivation and irradiation due to immune modulation[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 11(1): pii: E20. DOI:10.3390/cancers11010020.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30. DOI:10.3322/caac.21387.
- [3] Armstrong AJ, Tannock IF, de Wit R, et al. The development of risk groups in men with metastatic castration-resistant prostate cancer based on risk factors for PSA decline and survival[J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(3): 517-525. DOI:10.1016/j.ejca.2009.11.007.
- [4] de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate

- cancer progressing after docetaxel treatment; a randomized open-label trial [J]. *Lancet*, 2010, 376(9747): 1147-1154. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
- [5] Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, et al. Evaluation of hybrid ^{68}Ga -PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy [J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(5): 668-674. DOI: 10.2967/jnumed.115.154153.
- [6] 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.
- [7] 付晶晶, 贾瑞鹏, 王峰. PSMA 靶向核医学显像诊断和治疗去势抵抗性前列腺癌的现状与进展 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2017, 32(11): 846-851. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2017.11.006. Fu JJ, Jia RP, Wang F. State-of-the-art PSMA based theranostics on castration-resistant prostate cancer [J]. *J Clin Urology (China)*, 2017, 32(11): 846-851. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2017.11.006.
- [8] Emmett L, Willowson K, Violet J, et al. Lutetium ^{177}Lu PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy [J]. *J Med Radiat Sci*, 2017, 64(1): 52-60. DOI: 10.1002/jmrs.227.
- [9] Kratochwil C, Giesel FL, Eder M, et al. [^{177}Lu] Lutetium-labelled PSMA ligand-induced remission in a patient with metastatic prostate cancer [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(6): 987-988. DOI: 10.1007/s00259-014-2978-1.
- [10] 蒋翠萍, 臧士明, 徐磊, 等. ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT 对未经治疗前列腺癌的临床决策的影响 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2018, 33(7): 551-555. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2018.07.011. Jiang CP, Zang SM, Xu L, et al. Role of ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT in the clinical management of naive prostate carcinoma [J]. *J Clin Urology (China)*, 2018, 33(7): 551-555. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1420.2018.07.011.
- [11] Schottelius M, Wurzer A, Wissmiller K, et al. Synthesis and pre-clinical characterization of the PSMA-targeted hybrid tracer PSMA-I&F for nuclear and fluorescence imaging of prostate cancer [J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(1): 71-78. DOI: 10.2967/jnumed.118.212720.
- [12] Kimura K, Tsuzuki T, Kato M, et al. Prognostic value of intraductal carcinoma of the prostate in radical prostatectomy specimens [J]. *Prostate*, 2014, 74(6): 680-687. DOI: 10.1002/pros.22786.
- [13] Minner S, Wittmer C, Graefen M, et al. High level PSMA expression is associated with early PSA recurrence in surgically treated prostate cancer [J]. *Prostate*, 2011, 71(3): 281-288. DOI: 10.1002/pros.21241.
- [14] Kabasakal L, AbuQbeith M, Aygün A, et al. Pre-therapeutic dosimetry of normal organs and tissues of ^{177}Lu -PSMA-617 prostate-specific membrane antigen (PSMA) inhibitor in patients with castration-resistant prostate cancer [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(13): 1976-1983. DOI: 10.1007/s00259-015-3125-3.
- [15] Fendler WP, Rahbar K, Herrmann K, et al. ^{177}Lu -PSMA radioligand therapy for prostate cancer [J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(8): 1196-1200. DOI: 10.2967/jnumed.117.191023.
- [16] Tagawa ST, Milowsky MI, Morris M, et al. Phase II study of Lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(18): 5182-5191. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0231.
- [17] Delker A, Fendler WP, Kratochwil C, et al. Dosimetry for ^{177}Lu -DKFZ-PSMA-617; a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(1): 42-51. DOI: 10.1007/s00259-015-3174-7.
- [18] 崔璨, 邵国强, 徐志红, 等. ^{68}Ga -PSMA-11 标记合成及生物分布和代谢动力学研究 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2016, 36(2): 106-111. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.02.003. Cui C, Shao GQ, Xu ZH, et al. Synthesis of ^{68}Ga -PSMA-11 and evaluation of its biodistribution and kinetics in mice [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 36(2): 106-111. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2016.02.003.
- [19] 臧士明, 王峰, 黄悦, 等. ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT 对去势抵抗性前列腺癌的诊断价值 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2017, 37(3): 142-146. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.03.004. Zang SM, Wang F, Huang Y, et al. Clinical value of ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT in the diagnosis of castration-resistant prostate cancer [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 37(3): 142-146. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.03.004.
- [20] Scarpa L, Buxbaum S, Kendler D, et al. The $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ theragnostic concept in PSMA targeting of castration-resistant prostate cancer: correlation of SUV_{max} values and absorbed activity estimates [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(5): 788-800. DOI: 10.1007/s00259-016-3609-9.
- [21] Ahmadzadehfah H, Rahbar K, Kürpig S, et al. Early side effects and first results of radioligand therapy with ^{177}Lu -DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic prostate cancer: a two-centre study [J]. *EJNMMI Res*, 2015, 5: 36. DOI: 10.1186/s13550-015-0114-2.

(收稿日期: 2018-12-25)