

## $\alpha$ 核素用于放射治疗:从基础放射化学到临床研究(第二部分)

杨晖 关志伟(译) 徐白莹(审校)

解放军总医院第一医学中心核医学科,北京 100853

本文首次发表在 *The Journal of Nuclear Medicine*, 2018, 59(7): 1020-1027

$\alpha$ -emitters for radiotherapy: from basic radiochemistry to clinical studies—part 2

Sophie Poty<sup>1</sup>, Lynn C. Francesconi<sup>2,3</sup>, Michael R. McDevitt<sup>1,4</sup>, Michael J. Morris<sup>5</sup>, Jason S. Lewis<sup>1,6</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiology and Program in Molecular Pharmacology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York; <sup>2</sup>Department of Chemistry, Hunter College, New York, New York; <sup>3</sup>Graduate Center of City University of New York, New York, New York; <sup>4</sup>Department of Radiology, Weill Cornell Medical College, New York, New York; <sup>5</sup>Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York; <sup>6</sup>Departments of Radiology and Pharmacology, Weill Cornell Medical College, New York, New York

Corresponding author: Jason S. Lewis, Email: lewisj2@mskcc.org

原文 DOI:10.2967/jnumed.117.204651

**【摘要】** 利用放射源将具有细胞毒性的电离辐射作用到病灶处的方法可以追溯到 20 世纪初,起源于镭的发现及其能够产生的生理作用。 $\alpha$  核素在放射治疗应用于临床肿瘤学领域中备受关注。该综述的第一部分探讨了基本的放射化学、高细胞杀伤效力和  $\alpha$  核素的可用性,以及存在于放射性标记方法和子核再分布的阻碍。该综述的第二部分将概述  $\alpha$  核素在临床前和临床研究中最有希望和最新的用途。

**【关键词】** 放射治疗;  $\alpha$  核素;放射化学;临床试验

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201122-00422

$\alpha$  核素的短射程和高传能线密度是对具有长射程和低传能线密度  $\beta$  核素的补充。这些物理特性允许  $\alpha$  核素将大部分能量沉积在所需靶向肿瘤细胞周围的区域( $<100 \mu\text{m}$ ),使它们能够杀死孤立的肿瘤细胞。因此, $\alpha$  核素对于治疗诸如白血病或淋巴瘤等全身性疾病,以及小簇状或孤立的肿瘤细胞等播散性疾病特别敏感。过去几年,也有  $\alpha$  核素用于治疗原发性和转移性实体瘤的临床前或临床应用,如胶质母细胞瘤或去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC)<sup>[1-2]</sup>。目前有 6 个  $\alpha$  核素正在进行临床前或临床研究,使用其内在靶向性或靶向  $\alpha$  治疗(targeted  $\alpha$ -therapy, TAT)策略。抗体、肽和小分子已经成功地与  $\alpha$  核素结合;然而,只有很少一部分  $\alpha$  结合物进入到临床评估。

### 一、临床前评估

临床前研究对于  $\alpha$  核素治疗的成功及临床转化起着重要的作用(图 1)。以下介绍了一系列(发表于过去 10 年间)具有强大转化价值的临床前研究。

1. 系统性癌:淋巴瘤和白血病。众所周知,CD20 是治疗 B 细胞淋巴瘤的靶点。尽管具有中等长度半衰期,<sup>211</sup>At 已与抗 CD20 单克隆抗体(简称单抗)螯合,并在 2 种淋巴瘤模型(皮下肿瘤异种移植和血行播散模型)中进行评估<sup>[3]</sup>。高剂量(1.78 MBq)的<sup>211</sup>At-抗 CD20 放射免疫疗法在皮下异种移植模型中显示出中度的肿瘤生长抑制效果。相比之下,0.55 MBq 的总剂量可在 70% 弥漫性淋巴瘤模型动物中彻底根除疾病(图 2A)<sup>[3]</sup>。注射 0.55 MBq 总剂量后,在 5 d 内观察到了普遍的

致死性毒性,并有严重的体质量下降及皮肤瘀点。该研究着重指出  $\alpha$  核素治疗的疗效因肿瘤细胞的可达性而异。

寿命较长的  $\alpha$  核素<sup>227</sup>Th 最初与抗体[如曲妥珠单抗和抗 CD20 单抗(利妥昔单抗)]结合,在乳腺癌、卵巢癌和淋巴瘤模型中,可明显抑制肿瘤生长以及延长个体存活时间<sup>[4-5]</sup>。用人淋巴瘤 Raji 细胞异种移植小鼠模型评估其长期毒性( $\leq 1$  年),按体质量注射 1 000 kBq/kg 剂量的<sup>227</sup>Th-利妥昔单抗可导致体质量显著下降、白细胞和血小板计数暂时性下降,最大耐受剂量(maximum tolerated dose, MTD)在 600~1 000 kBq/kg,骨髓的最大吸收剂量为 2.1~3.5 Gy<sup>[6]</sup>。

有研究使用预靶向方法来降低  $\alpha$  核素治疗的非特异性毒性和血液毒性。Park 等<sup>[7]</sup>报道了使用抗 CD20 单链可变区链霉素和素构建体和<sup>213</sup>Bi-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid, DOTA)-生物素的预靶向  $\alpha$  放射免疫疗法来治疗非霍奇金淋巴瘤,使用预靶向方法得到了较好的体内生物分布,在注射后 90 min,肿瘤的特异性摄取为(16.5 $\pm$ 7.0) 每克组织百分注射剂量率(percentage activity of injection dose per gram of tissue, %ID/g)(图 2B);注射总剂量高达 29.6 MBq 的<sup>213</sup>Bi-DOTA-生物素显示出剂量依赖性的肿瘤反应;使用最高剂量后,10 只小鼠中有 3 只达到完全缓解,只有 1 只显示出早期毒性的迹象,体质量约下降了 10%;接受总剂量为 22.2 MBq 的<sup>213</sup>Bi-DOTA-生物素的治疗组小鼠,其中位存活期为 90 d,而对照组小鼠为 19 d。

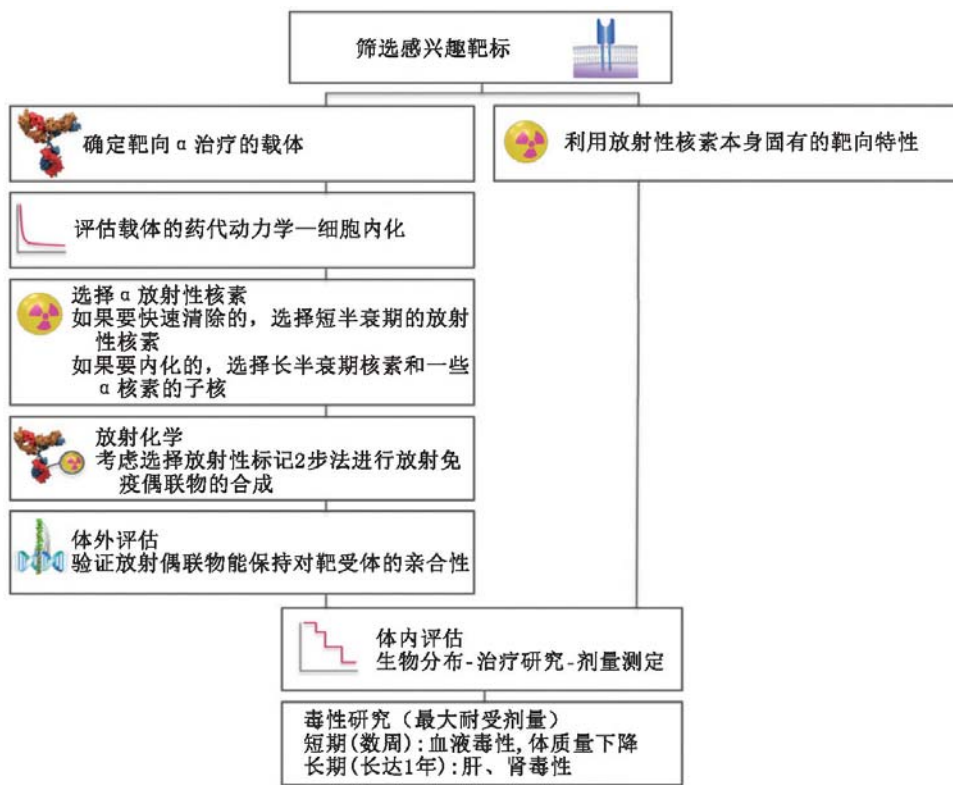


图 1 临床前研究设计

抗 CD33 抗体林妥珠单抗 (HuM195) 长期被用于治疗急性髓性白血病, 其临床应用将在本综述的后面提及。临床前研究中, HuM195 最初被用于和  $^{213}\text{Bi}$  和  $^{225}\text{Ac}$  螯合, 最近被用于和  $^{227}\text{Th}$  螯合<sup>[8]</sup>。研究显示, 700 kBq/kg 剂量的  $^{227}\text{Th}$  可使急性髓性白血病异种移植模型获得长达 20 d 的完全缓解<sup>[8]</sup>。

2. 转移性前列腺癌。前列腺特异膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA) 的外部结构域是  $\alpha$  核素靶向治疗的主要靶点之一。McDevitt 等<sup>[9]</sup> 成功地将  $^{213}\text{Bi}$  偶合到抗 PSMA 单抗 J591 上, 并证明所开发的  $\alpha$ -放射免疫疗法能够提高人前列腺癌 LNCaP 细胞异种移植小鼠 (肌肉注射) 的中位无瘤生存期, 同时降低前列腺特异抗原 (prostate specific antigen, PSA) 水平。在过去的 10 年中, 还发现了许多用于诊断和治疗前列腺癌的小分子 PSMA 抑制剂。 $^{225}\text{Ac}$  结合物将稍后在本综述的临床部分进行叙述。最近在 PSMA 阳性小鼠模型中评估了  $^{211}\text{At}$  标记的小分子 PSMA 抑制剂螯合物, 显示其可显著地抑制肿瘤生长和提高存活率; 肾脏的长期毒性 ( $\leq 12$  个月) 决定了其剂量限值, 免疫活性 CD1 小鼠的 MTD 设定为 37 kBq<sup>[10]</sup>。

$^{223}\text{Ra}$  是一种特别有趣的放射性核素, 因为它具有骨吸附特性, 其抗肿瘤作用在动物模型中得到证实<sup>[11]</sup>。 $^{223}\text{Ra}$  在临床前和临床研究中得到了广泛的验证, 促使了该放射性同位素的商业化以及在转移性前列腺癌患者中的应用。因此, 在以下临床部分中将重点关注使用该  $\alpha$  核素进行的临床研究。

3. 播散性腹膜疾病。 $^{212}\text{Pb}$  ( $\beta$  核素) 是  $^{224}\text{Ra}$  的衰变子核及  $^{212}\text{Bi}$  ( $\alpha$  核素) 的母核, 被广泛用作  $\alpha$  粒子纳米发生器。 $^{212}\text{Pb}$  结合曲妥珠单抗治疗人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2) 阳性的播散性腹膜疾病时, 其价值首先在临床前研究中得到验证; 其临床应用将在下一部分中讨论<sup>[12]</sup>。将  $^{212}\text{Pb}$  分别标记可内化的以 HER-2 为靶点的曲妥珠单抗与非内化的以癌胚抗原为靶点的 35A7

抗体, 并将同等剂量的放射免疫活性螯合物注入同时表达 HER-2 (低水平) 和癌胚抗原 (高水平) 的人表皮癌 A-431 细胞腹膜内异种移植小鼠模型, 以研究抗体内化对疗效的影响。吸收剂量计算结果显示非内化抗体  $^{212}\text{Pb}$ -35A7 (35.5 Gy) 导致的肿瘤吸收剂量高于可内化的  $^{212}\text{Pb}$ -曲妥珠单抗 (27.6 Gy); 然而意外的是, 曲妥珠单抗螯合物治疗小鼠的平均存活时间更长 ( $>130$  d)<sup>[13]</sup>。该研究证实了内化抗体治疗小体积异种移植肿瘤的优势, 但也强调了微剂量学研究的必要性。随着针对播散性腹膜疾病  $^{212}\text{Pb}$   $\alpha$  核素疗法的建立, Milenic 等<sup>[14]</sup> 开发了靶向 HER-1 的  $\alpha$  治疗方案, 为减瘤术后的残留肿瘤组织、微转移或播散性腹膜疾病提供了一种可选择的或进行联合应用的治疗方案; 西妥昔单抗用  $^{212}\text{Pb}$  进行放射性标记, 小鼠对其 370~740 MBq 的总剂量耐受良好, 且毒性最小。

4. 新靶标: 肿瘤微环境。CD70 属于肿瘤坏死因子超家族, 与 CD27L 一起在 T 细胞信号传导中起重要作用。CD70 在 T 细胞和 B 细胞淋巴瘤, 以及几种类型的实体瘤 (肾细胞癌, 卵巢和胰腺癌, 乳腺癌和结肠癌) 上超表达。CD70 是一个很有前景的免疫治疗靶点, Hagemann 等<sup>[15]</sup> 对其进行了  $^{227}\text{Th}$ -TAT 的研究, 按体质量注射低至 50 kBq/kg 的剂量, 人肾细胞癌 789-O 皮下异种移植小鼠即可表现出完全的肿瘤抑制; 与对照组相比, 治疗组小鼠循环中性粒细胞、淋巴细胞和总白细胞减少, 提示骨髓抑制 (图 2C), 然而这种毒性是短暂的, 小鼠在第 114 天完全恢复。

肿瘤微环境, 如脉管系统和新生血管内皮, 是  $\alpha$  疗法的兴趣靶点。 $^{225}\text{Ac}$ -E4G10 抗体偶合物以单聚血管内皮钙粘蛋白为靶点, 最近在一种高级别胶质母细胞瘤小鼠模型中显示出抑制肿瘤生长和提高存活率的作用<sup>[1]</sup>。机制性研究发现, 内皮细胞和血管周细胞双耗竭可导致肿瘤血-脑屏障微环境的重构<sup>[16]</sup>。即使在治疗 10 d 以后,  $^{225}\text{Ac}$ -E4G10 滞留肝脏超过 20 %ID/g, 并未出现肝毒性<sup>[1]</sup>。

整合素在肿瘤血管生成中起重要作用, 阻断整合素可抑制肿瘤生长或转移。其中, 整合素  $\alpha_v\beta_3$  拮抗剂显示出治疗肿瘤的强大潜力。用  $^{225}\text{Ac}$  放射性标记的 DOTA-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (Arg-Gly-Asp, RGD) 环肽 [c (RGDyK)] 螯合物显示出对整合素  $\alpha_v\beta_3$  的高亲和力<sup>[17]</sup>。注射总剂量 1.9 MBq 的放射性标记肽后, 切伦科夫成像显示肿瘤、肝脏和肾脏摄取, 体外成像证实了其生物分布 (图 2D)<sup>[17]</sup>。切伦科夫辐射可在多种医学同位素中观测到, 包括  $^{225}\text{Ac}$ <sup>[18]</sup>。由于  $\alpha$  粒子是低速运动的, 可以推测  $^{213}\text{Bi}$ 、 $^{209}\text{Tl}$  和  $^{209}\text{Pb}$  的  $\beta$  衰变导致了  $^{225}\text{Ac}$  切伦科夫辐射。根据 MTD (0.04 MBq), 3 种不同治疗剂量 (1、0.5 和 0.25 MTD) 的  $^{225}\text{Ac}$ -DOTA-c (RGDyK) 均导致了研究对象较高的尿素氮滞留, 提示肾脏受损<sup>[17]</sup>。

5.  $\alpha$  与  $\beta$  研究。以下研究比较了  $\alpha$  粒子疗法与  $\beta$  粒子



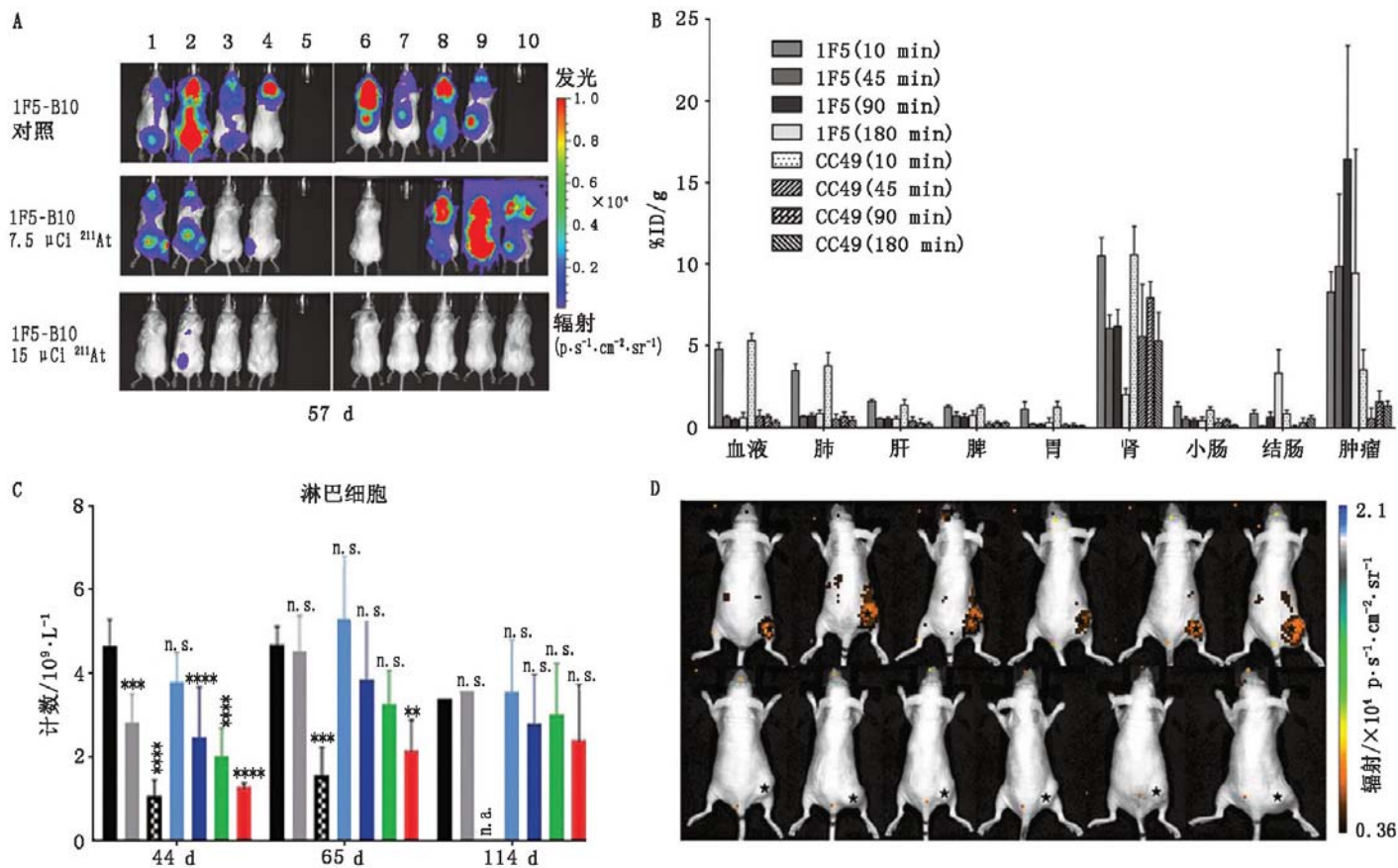


图 2  $\alpha$  治疗的临床前研究、效能、显像以及缺点。A.  $^{211}\text{At}$ -B10-1F5 (抗 CD20) 放射免疫治疗淋巴瘤微小残留疾病模型 (人套细胞淋巴瘤 Grata-519 细胞 Luc 模型小鼠) 的生物发光显像图。实验模型小鼠在接种后第 6 天注射 278 或 555 kBq 剂量的  $^{211}\text{At}$ -B10-1F5, 治疗后 2 d 从静脉输注来自同系供体的  $1 \times 10^7$  个骨髓细胞<sup>[3]</sup>。B.  $^{213}\text{Bi}$ -1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7, 10-四乙酸 (DOTA)-生物素的生物分布。使用 1F5 (单链可变域)4-链酶亲和素 (抗 CD20) 和 CC49 (单链可变域)4-链酶亲和素 (阴性对照) 进行预靶向放射免疫治疗<sup>[7]</sup>。C. 靶向 CD70 的  $^{227}\text{Th}$  放射免疫治疗后短暂性淋巴细胞下降提示骨髓抑制<sup>[15]</sup> (n.s. 为差异无统计学意义)。D. 接种人恶性胶质母细胞瘤 U87MG 细胞的荷瘤小鼠注射  $^{225}\text{Ac}$ -DOTA-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (RGD) 环肽 [c(RGDyK)] 后 24 h 切伦科夫成像图。上排图像显示  $^{225}\text{Ac}$ -DOTA-c(RGDyK) 在肿瘤部位有积聚; 下排图像显示阻断后肿瘤摄取减少, 表明整合素  $\alpha_v\beta_3$  放射治疗的特异性<sup>[17]</sup>。%ID/g 为每克组织百分注射剂量率

疗法的疗效。在治疗乳腺癌肺转移的研究中, 将  $^{225}\text{Ac}$  标记的抗 HER-2/neu 单抗 (7.16.4) 的功效与  $^{213}\text{Bi}$  和  $^{90}\text{Y}$  的标记物进行比较 (图 3A), 注射 MTD 导致中位生存期改善:  $^{90}\text{Y}$ -7.16.4 组为 50 d,  $^{213}\text{Bi}$ -7.16.4 组为 61 d; 在总共 12 只小鼠中, 8 只在  $^{225}\text{Ac}$ -7.16.4 治疗后实现了长期存活 ( $\leq 1$  年)<sup>[19]</sup>。 $\alpha$  粒子治疗优于  $\beta$  粒子治疗的优势在于:  $\alpha$  辐射能量沉积在肿瘤局部, 而  $\beta$  辐射能量主要沉积在转移灶之外。由于抗体放射性螯合物的药代动力学作用, 超过 90% 的  $^{213}\text{Bi}$  螯合物衰变发生在达到靶点之前。 $^{225}\text{Ac}$  的物理半衰期更长, 每次衰变净产生 4 个  $\alpha$  粒子, 因此导致更高的吸收剂量, 这解释了为什么用  $^{225}\text{Ac}$  治疗的小鼠存活时间更长。但  $^{225}\text{Ac}$  子核缓慢但显著的释放会导致长期肾毒性 (图 3B)<sup>[19]</sup>。

使用  $^{225}\text{Ac}$  和  $^{177}\text{Lu}$  放射性标记的生长抑素类似物 DOTA-酪氨酸 3-奥曲肽 (DOTA-Tyr3-octreotide, DOTATOC) 进行的肽受体放射性核素治疗也比较了  $\alpha$  和  $\beta$  治疗的潜力<sup>[20]</sup>。通过细胞毒性评估, 以确定相同毒性的  $\alpha$  和  $\beta$  核素放射性药物的剂量。相同毒性下,  $^{177}\text{Lu}$  标记的螯合物剂量大约是  $^{225}\text{Ac}$  标记的螯合物剂量的 700 倍。通过定量测定 H2AX 组蛋白  $\gamma$  来评估 DNA 双链断裂的程度, 接受总剂量 48 kBq  $^{225}\text{Ac}$ -DOTATOC 治疗的肿瘤其 H2AX 组蛋白  $\gamma$  阳性细胞的总体比例 (35%) 明显高于接受总剂量 30 MBq  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC 治疗

的肿瘤 (21%; 图 3C), 这一结果与肿瘤指数增长天数 ( $^{225}\text{Ac}$ -DOTATOC, 25 d;  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC, 21 d) 一致 (图 3D)<sup>[20]</sup>。

$\alpha$  粒子具有很大的治疗潜力, 因为与  $\beta$  粒子相比, 其导致更高水平的 DNA 双链断裂。然而, 由于  $\alpha$  核素半衰期较长, 且  $\alpha$  核素后代大量增加肿瘤吸收剂量,  $\alpha$  核素与  $\beta$  核素之间的比较性研究可能存在偏差。剂量的测定, 对于  $\alpha$  核素来说尽管具有挑战性, 在此类比较研究中也应将其作为一个选择参数来决定给药剂量。此外, 还应考虑肿瘤大小、缺氧或肿瘤内放射药物分布等参数。

在临床中,  $\alpha$  和  $\beta$  治疗的选择取决于患者的肿瘤负荷和先前对  $\beta$  治疗的反应。目前仅在疾病晚期阶段提供  $\alpha$  疗法, 在疾病早期阶段, 该疗法的疗效仍然未知<sup>[21]</sup>。因此, 对于临床应用, 关于  $\alpha$  和  $\beta$  治疗疗效的比较目前是不成熟的。在早期疾病中需要进一步评估  $\alpha$  疗法, 但也需要结合目前的护理标准或新的治疗方法, 如抑制 DNA 修复 [聚 (二磷酸腺苷-核糖) 聚合酶抑制剂]<sup>[21]</sup>。鉴于其粒子范围的互补性, 还应评估  $\alpha$  和  $\beta$  治疗的鸡尾酒方法。

## 二、临床评估

62 项使用  $\alpha$  核素的临床试验已在 clinicaltrials.gov 上注册, 其中 52 项是  $^{223}\text{Ra}$ -二氯化物, 利用的是  $^{223}\text{Ra}$  的骨吸附特性 (表 1)。最后一节将重点介绍使用  $\alpha$  放射核素进行的最

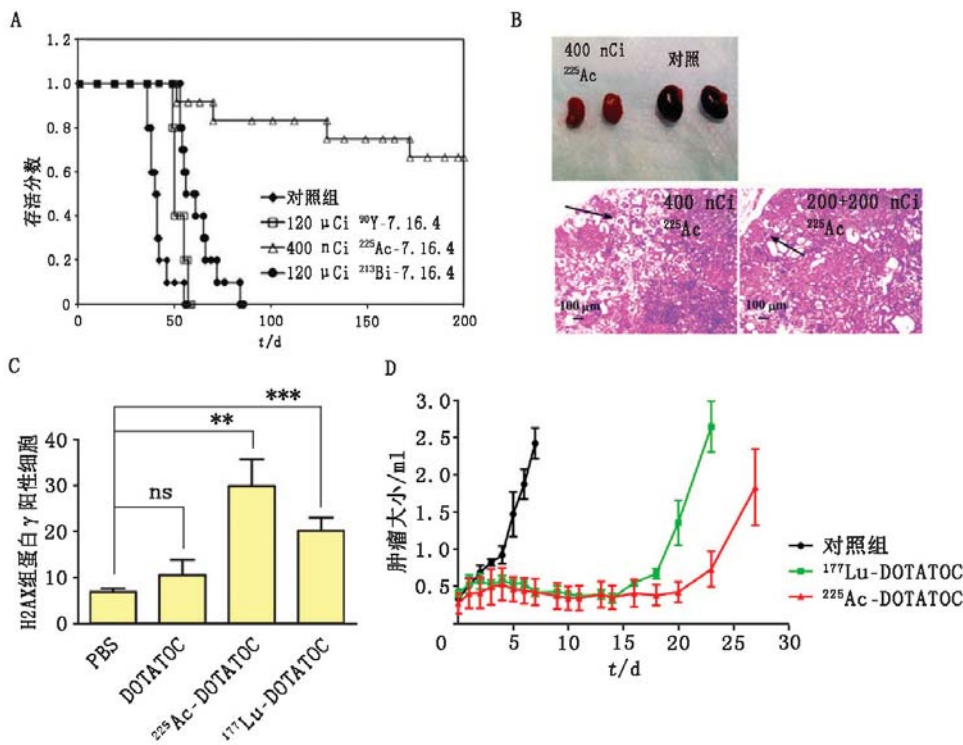


图3 临床前 $\alpha$ 与 $\beta$ 放射性治疗研究对比。A. neu-N 转基因小鼠 Kaplan-Meier 生存曲线。转基因小鼠在静脉注射  $1 \times 10^5$  小鼠乳腺肿瘤 NT2.5 细胞后 3 d, 分别接受 14.8 kBq 的  $^{225}\text{Ac}$ -7.16.4, 4.4 MBq 的  $^{213}\text{Bi}$ -7.16.4 和 4.4 MBq 的  $^{90}\text{Y}$ -7.16.4 治疗<sup>[19]</sup>。B. 接受 14.8 kBq (400 nCi)  $^{225}\text{Ac}$ -7.16.4 治疗 1 年后的 neu-N 大鼠与健康 neu-N 大鼠的肾脏对比图 (上) 以及接受治疗 1 年后的 neu-N 转基因小鼠肾脏 HE 染色图 (下), 其中左图为接受 14.8 kBq 的  $^{225}\text{Ac}$ -7.16.4 治疗, 右图为接受 7.4 kBq+7.4 kBq 的  $^{225}\text{Ac}$ -7.16.4 治疗; 箭头示肾皮质管状上皮丢失导致皮质组织塌陷<sup>[19]</sup>。C. DNA 双链断裂免疫荧光染色后的 H2AX 组蛋白  $\gamma$  阳性细胞定量图。大鼠胰腺外分泌细胞 AR42J 分别接受 47 kBq 的  $^{225}\text{Ac}$ -1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7, 10-四乙酸-酪氨酸 3-奥曲肽 (DOTATOC)、30 MBq 的  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC、1  $\mu\text{g}$  未标记的 DOTATOC 以及磷酸缓冲盐溶液 (PBS) 处理<sup>[20]</sup> (ns 为差异无统计学意义)。D. 在接受同等毒性的  $^{225}\text{Ac}$ -DOTATOC (44 kBq) 与  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC (34 MBq) 治疗后, 肿瘤生长延缓<sup>[20]</sup>

值得关注的临床研究结果和进展。

1. 进展期髓系白血病: 从  $^{213}\text{Bi}$ -林妥珠单抗到  $^{225}\text{Ac}$ -林妥珠单抗。在一个临床 I 期剂量递增试验中, 人源的抗 CD33 单抗 HuM195 可靶向  $^{213}\text{Bi}$  放射性标记的髓系白血病细胞<sup>[22]</sup>。先前使用  $\beta$  核素的研究中观察到了显著毒性, 特别是骨髓的长期抑制, 因此  $\alpha$  核素的选择是合理的。18 例原发性难治性或复发性进展期髓系白血病患者接受了 10.4~37.0 MBq/kg 的  $^{213}\text{Bi}$ -HuM195 治疗, 尽管所有患者均出现短暂性骨髓抑制 (恢复时间为 22 d), 但未观察到髓外毒性; 在可评估的患者中, 93% 显示外周血白血病细胞减少, 78% 显示骨髓原始细胞减少, 然而没有患者达到完全缓解, 可能是因为患者的肿瘤负荷很大 (高达  $10^{12}$  个细胞)<sup>[22]</sup>。在一项临床 I/II 期试验中, 采用阿糖胞苷 ( $200 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 和  $^{213}\text{Bi}$ -HuM195 (18.5~46.3 MBq/kg) 序贯治疗方案, 在  $^{213}\text{Bi}$  治疗前行部分减瘤术; 在所有剂量水平下, 骨髓细胞均有下降, 37 MBq/kg 以及更高剂量的  $^{213}\text{Bi}$  可产生与剂量相关的疾病缓解<sup>[23]</sup>。

$^{225}\text{Ac}$  被认为是可替代  $^{213}\text{Bi}$  的治疗核素, 因为它拥有更大的细胞毒性和更长的半衰期。随后的一项针对复发或难治性晚期髓系白血病患者 I 期临床试验对  $^{225}\text{Ac}$ -HuM195 进行了评估: 给予的剂量是 18.5~148 kBq/kg, 子核在肾脏内的再分布是预先考虑到的, 但没有证据表明放射性肾毒性;

63% 的患者外周血细胞消失, 但仅发生在剂量为 37 kBq/kg 或以上的患者; 67% 的患者骨髓细胞减少<sup>[24]</sup>。一项针对进展期髓系白血病患者临床 I/II 期研究目前正在评估低剂量阿糖胞苷联合  $^{225}\text{Ac}$ -HuM195 的 MTD 和疗效, 初步结果建议在临床 II 期研究中使用每份剂量 74 kBq/kg, 以限制长时间的骨髓抑制<sup>[25]</sup>。接受  $^{225}\text{Ac}$ -HuM195 的患者也接受了呋塞米和螺内酯治疗, 以预防潜在的放射性肾毒性<sup>[25-26]</sup>。呋塞米已被停止使用, 因为它会导致一些患者脱水; 然而没有呋塞米, 在接受  $^{225}\text{Ac}$ -HuM195 治疗的患者中也没有观察到肾毒性。

2. 神经内分泌肿瘤:  $^{213}\text{Bi}$ -DOTATOC 用于  $\beta$  放射难治性肿瘤。Kratochwil 等<sup>[27]</sup> 报道了首例使用生长抑素类似物 TAT,  $^{213}\text{Bi}$ -DOTATOC 可作为难治性神经内分泌肿瘤患者的治疗选择, 这些患者之前曾进行过  $\beta$  核素  $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC 治疗。对伴有肝转移的进行性晚期神经内分泌肿瘤的患者采用动脉内输注治疗, 其中 1 例骨癌患者用全身输注治疗 (图 4A), 采用多疗程来增加  $^{213}\text{Bi}$ -DOTATOC 给药剂量, 每 2 个月逐步增加剂量 (总剂量: 1.0~4.0 GBq), 所有患者均显示出持久的肿瘤抑制效应, 突显了  $^{213}\text{Bi}$ -DOTATOC 克服肿瘤对  $\beta$  辐射抵抗的能力; 由于采用了针对  $\beta$

核素放射肽治疗所开发的方案, 输注包括赖氨酸、精氨酸和琥珀酰明胶的注射液 (Hausmann 实验室公司), 肾毒性降至最低<sup>[27]</sup>。

3. 表达 HER-2 的卵巢癌:  $^{212}\text{Pb}$ -1, 4, 7, 10-四甲基碳甲酰基-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷 [1, 4, 7, 10-tetrakis (carbamoylmethyl)-1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane, TCMC]-曲妥珠单抗。表达 HER-2 的卵巢癌患者其恶性肿瘤主要局限于腹腔, 并在多次治疗后进展, Meredith 等<sup>[28]</sup> 进行的首次人体研究对  $^{212}\text{Pb}$ -TCMC-曲妥珠单抗的生物分布、药代动力学和安全性进行了评估。有研究采用静脉注射 4 mg/kg 曲妥珠单抗后单次腹腔注射  $^{212}\text{Pb}$ -TCMC-曲妥珠单抗 ( $7.4 \text{ MBq}/\text{m}^2$ )<sup>[28]</sup>, 随后又有剂量递增的研究 ( $7.4 \sim 21.1 \text{ MBq}/\text{m}^2$ )<sup>[29]</sup>。呋塞米和螺内酯作为肾保护剂给药, 研究中观察到腹腔外极少的放射性药物重新分布, 并且没有显著的骨髓抑制<sup>[28]</sup>。然而没有患者达到部分缓解的标准<sup>[29]</sup>。

4. 转移性 CRPC: 从  $^{223}\text{Ra}$ -二氯化物到  $^{225}\text{Ac}$ -DOTA-PSMA。在 clinicaltrials.gov 注册的 52 项临床试验中,  $^{223}\text{Ra}$ -二氯化物 [Alpharadin (德国 Bayer 公司) 或多菲戈 (Xofigo, 德国 Bayer 公司)] 的使用对  $\alpha$  放射治疗的应用前景有很大影响。大约 80% 的临床试验涉及前列腺癌, 35% 的临床试验使用药物和  $^{223}\text{Ra}$ -二氯化物的组合。在前列腺癌和乳腺癌患者中进行



表 1  $\alpha$  治疗临床前评估案例

放射性药物及剂量	靶点与研究对象	特征与结果	剂量限制性观察与毒性	文献
$^{211}\text{At}$ -ch81C6;71~347 MBq	生腱蛋白;18 例原发或转移性脑肿瘤患者	I 期与 II 期具备可行性、安全性、有效性;胶质母细胞瘤患者总体生存时间为 54.1 与 23 周	没有观察到 3 级及更高级别毒性	[40]
$^{211}\text{At}$ -MX35 F(ab') <sub>2</sub> ;22.4~101 MBq/L	钠依赖性磷酸盐转运蛋白 2b;复发性二线化疗达到完全临床缓解的卵巢癌患者	I 期药代动力学及剂量学;预计腹膜吸收剂量(15.6±1.0) mGy·MBq <sup>-1</sup> ·L <sup>-1</sup>	使用 200 MBq/ml,有效剂量为 2.6 Sv(终生致命癌症风险 10%)	[41-42]
$^{213}\text{Bi}$ -DOTATOC;1.0~4.0 GBq	生长抑素受体;进展性神经内分泌肿瘤患者	首次应用于人体;长期持续的肿瘤反应,和对 $\beta$ 射线耐受性肿瘤的缓解	中度急性血液学及慢性肾脏毒性	[27]
$^{213}\text{Bi}$ -HuM195;10.36~37.0 MBq/kg	CD33;原发难治性或复发的急性髓系白血病患者	I 期剂量递增;外周血白血病细胞和骨髓细胞减低	短暂时骨髓抑制	[22]
$^{225}\text{Ac}$ -HuM195;18.5~148 kBq/kg	CD33;急性髓系白血病患者	I 期剂量递增;骨髓最大耐受剂量 111 kBq/ml,外周血细胞减少	骨髓抑制	[24]
$^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617;100 kBq/kg	PSMA;转移性去势抵抗性前列腺癌患者	首次应用于人体;PET 显像提示完全缓解,PSA 低于可检测水平	口干	[2]
$^{227}\text{Th}$ -epratuzumab BAY1862864;1.4 MBq <sup>a</sup>	CD22;复发或难治性 CD22 阳性非霍奇金淋巴瘤患者	I 期剂量递增和最大耐受剂量确定,目前正在招募入组(NCT02581878)		
$^{223}\text{Ra}$ -二氯化物;50 kBq/kg	骨;有症状的去势抵抗性前列腺癌患者	III 期 ALSYMPCA 总体生存和疾病无进展时间;总体生存时间 14.9 与 11.3 个月		[31-32]
$^{212}\text{Pb}$ -trastuzumab;7.4~21.1 MBq/m <sup>2</sup>	HER-2;多种治疗后仍进展的卵巢癌患者	I 期安全性和耐受性;少数肿瘤体积缩小		[29]

注:<sup>a</sup>为起始剂量;ALSYMPCA 为症状性前列腺癌患者的  $\alpha$  核素治疗,epratuzumab 为依帕珠单抗(简称单抗),DOTATOC 为 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-酪氨酸 3-奥曲肽,HER-2 为人表皮生长因子受体 2,HuM195 为林妥珠单抗,MX35 F(ab')<sub>2</sub> 为抗人卵巢癌细胞单抗片段,PSA 前列腺特异抗原,PSMA 为前列腺特异膜抗原,trastuzumab 为曲妥珠单抗

的第一次  $^{223}\text{Ra}$ -二氯化物(46~250 kBq/kg) 临床试验报告了疼痛缓解和碱性磷酸酶减少<sup>[30]</sup>。症状性前列腺癌患者的  $\alpha$  核素治疗(alpharadin in symptomatic prostate cancer patients, ALSYMPCA) 是一项临床 III 期随机双盲安慰剂对照试验,用于评估  $^{223}\text{Ra}$ -二氯化物(每 4 周 50 kBq/kg,共 6 个周期)与安慰剂加标准治疗对有症状 CRPC 患者的疗效和安全性, $^{223}\text{Ra}$ -二氯化物治疗组的总生存期显著延长,为 14.9 个月,而安慰剂组为 11.3 个月(图 4B)<sup>[31]</sup>。美国食品与药品监督管理局于 2013 年 5 月批准使用  $^{223}\text{Ra}$ -二氯化物治疗 CRPC。 $^{223}\text{Ra}$ -二氯化物也被证明可延长总碱性磷酸酶和 PSA 增加前的时间<sup>[32]</sup>。该疗法具有良好的耐受性和极低的毒性,患者生活质量显著改善<sup>[32]</sup>;然而, $^{223}\text{Ra}$ -二氯化物不能靶向软组织疾病或血液循环中的肿瘤(晚期表现)。

针对转移性 CRPC 的另一种有希望的  $\alpha$  治疗选择是应用基于尿素的小分子 PSMA 抑制剂<sup>[2]</sup>,其已用于临床前列腺癌 PET 显像<sup>[33]</sup>和  $\beta$  治疗<sup>[34]</sup>。尽管有希望,但这种  $\beta$  治疗方法在约 30% 的患者中无效,且对弥漫性红骨髓浸润的患者是禁忌的。 $^{225}\text{Ac}$  被认为克服了  $\beta$ -抵抗并降低了血液学毒性。 $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT 显像证实 PSMA 阳性的 2 例转移性 CRPC 患者接受了  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617(100 kBq/kg,每 2 个月)的挽救治疗方案<sup>[2]</sup>。这 2 例患者均显示完全缓解(图 4C),PSA 下降至可测量水平以下,均出现了口腔干燥症<sup>[2]</sup>。一项针对 14 例转移性 CRPC 患者的研究确定了毒性和抗肿瘤效应之间的最佳折中方案<sup>[35]</sup>。该研究确定了 100 kBq/kg 的治疗剂量是可耐受的,且具有显著的抗肿瘤活性,但指出应该研究保护唾液腺的方法<sup>[35]</sup>。 $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617 具有靶向任何转移组织的优势,因此可用作  $^{223}\text{Ra}$ -二氯化物治疗的补充选择。在对  $^{225}\text{Ac}$ -TAT 的大型研究中, $^{225}\text{Ac}$  的稀缺性始终是一个挑战。

### 三、将 $\alpha$ 治疗纳入当前和未来

$\alpha$  治疗的未来在于解决本综述第一部分中提到的障碍,即可用性、生产问题以及与子核再分配相关的问题。针对这些问题的解决方案目前正在研究之中,随着更大规模的、随机的、前瞻性的临床研究的进行并得到更有意义的疗效和毒性评价,必将促进  $\alpha$  治疗更广泛的发展和应

用。 $\alpha$  治疗方法的未来还在于临床试验的正确设计以及将这种治疗模式纳入当前的护理标准或与新的治疗方法相结合。对  $^{223}\text{Ra}$ -二氯化物目前状况具有讽刺意味的是,尽管早期研究和 ALSYMPCA 已经完成,但治疗的最佳剂量和持续时间仍然未知。目前,一项随机 II 期临床试验(NCT02023697)正在检测有 2 处或更多骨转移灶的转移性 CRPC 患者在 3 种不同的治疗方案下的结果:标准  $^{223}\text{Ra}$ -二氯化物方案(55 kBq/kg,美国食品与药品监督管理局批准),剂量方案(每月 88 kBq/kg,持续 6 个月)和延长疗程方案(每月注射 55 kBq/kg,持续 12 个月)。这项研究是对一项已完成的较小规模单中心研究(NCT01934790)的补充,在此研究(NCT01934790)中患者在完成 6 个月疗程的  $^{223}\text{Ra}$ -二氯化物治疗后再接受另外 6 个月的标准剂量(每月 55 kBq/kg)的治疗,44 例患者的初步数据显示,66% 的患者完成了再治疗并具有良好的安全性<sup>[36]</sup>。再治疗的临床影响仍需要进一步明确。

$^{223}\text{Ra}$ -二氯化物治疗的优化也正在与肿瘤靶向治疗(如雄激素受体靶向治疗)相结合。一项随机临床期试验(NCT02043678)比较了雄激素生物合成抑制剂醋酸阿比特龙加强的松与阿比特龙、强的松加  $^{223}\text{Ra}$ -二氯化物对未接受细胞毒性化疗的转移性 CRPC 患者的治疗,独立数据监测委员会建议当观察到骨折和死亡的不平衡时,应公开这项试验以支持单独使用阿比特龙或强的松治疗<sup>[37]</sup>。这些数据的细

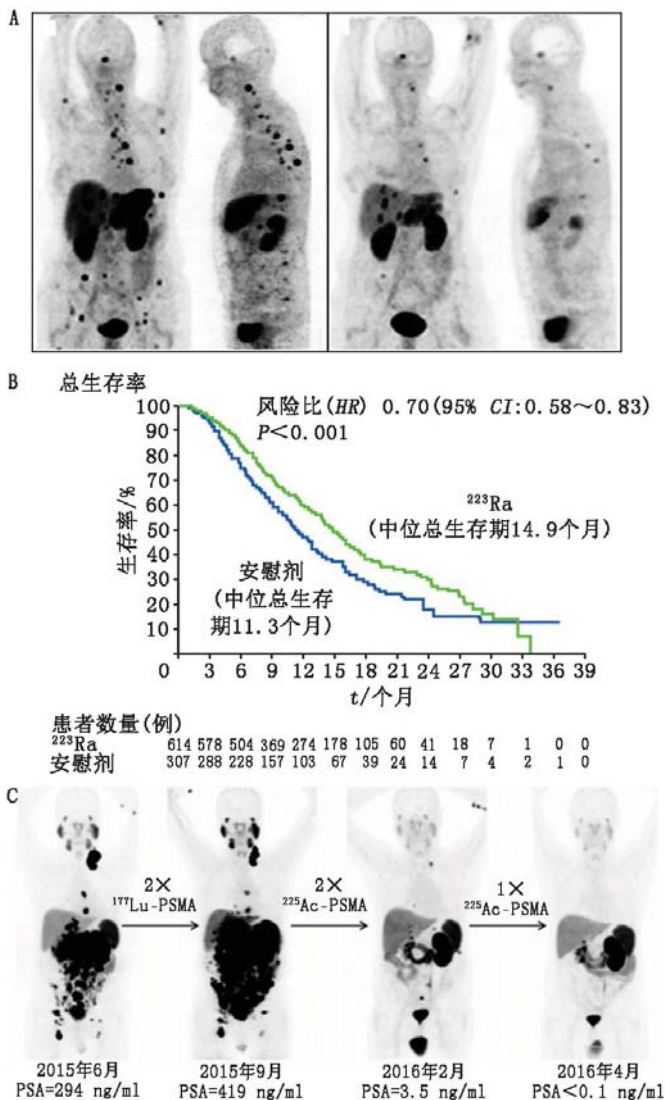


图 4 α 放射治疗的临床应用。A. 神经内分泌肿瘤患者<sup>68</sup>Ga-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-酪氨酸 3-奥曲肽 (DOTATOC) PET 最大密度投影图显示肝脏以及多发骨髓转移瘤(左);肝动脉注射 10.5 GBq 的<sup>213</sup>Bi-DOTATOC 后,肝脏转移瘤显著减少(右)<sup>[27]</sup>。B. 症状性去势抵抗性前列腺癌患者接受<sup>223</sup>Ra-二氯化物及安慰剂治疗的 Kaplan-Meier 生存曲线<sup>[31]</sup>。C. 转移性去势抵抗性前列腺癌患者<sup>68</sup>Ga-前列腺特异膜抗原 (PSMA)-11 PET/CT 显像示广泛的腹腔转移和肝脏转移;在接受 2 个周期的<sup>177</sup>Lu-PSMA-617 治疗后,患者表现疾病进展,随即接受了<sup>225</sup>Ac-PSMA-617 治疗;3 个周期后,PET/CT 显像示病情完全缓解,且前列腺特异抗原 (PSA) 降到可检测水平以下<sup>[2]</sup>

节尚未公布,但目前临床医师对使用阿比特龙、强的松和<sup>223</sup>Ra-二氯化物联合治疗早期转移性 CRPC 患者越来越谨慎。

<sup>223</sup>Ra-二氯化物与化疗联合治疗转移性 CRPC 的研究也正在进行中。<sup>223</sup>Ra-二氯化物与多西他赛联合用药已在临床 I b/II a 期研究 (NCT0110352) 中进行了试验,患者按 2:1 随机分在联合用药组和多西他赛组,联合用药组中 61% 的患者 PSA 下降超过 50%,而多西他赛组为 54% 的患者;持续抑制在 Kaplan-Meier 分析中也很明显,联合用药组 PSA 无进展生存时间明显更长 (6.6 与 4.8 个月;  $P=0.0198$ )<sup>[38]</sup>。一些较新的试验正在探索将<sup>223</sup>Ra-二氯化物作为一种辅助手段以提高其他治疗效果,如聚(二磷酸腺苷-核糖)聚合酶抑制剂[即奥拉帕尼<sup>[39]</sup>或尼拉帕利 (NCT03076203)],或作为一种免疫佐剂,通过远位效应以增强免疫治疗的作用 [<sup>223</sup>Ra-二氯化物结

合程序性死亡配体 1 抑制剂阿特来单抗 (NCT02814669)]。肿瘤和骨双向的组合可使治疗效果发生在骨宿主区之外的部位,从而允许有内脏转移的患者接受<sup>223</sup>Ra-二氯化物治疗,但在美国目前是不被允许的。以肿瘤为导向的 α 核素 (<sup>225</sup>Ac-PSMA-617) 也可以进行针对肿瘤和骨的双重靶向治疗,但仍然需要对这些药物进行正式的前瞻性研究来确定最佳剂量和治疗间隔,并制定减轻毒性的策略。

#### 四、结论

本综述所述的研究表明,α 核素有潜力成为优秀的治疗候选药物,并与 β 粒子治疗一起,可扩充治疗的选择。目前当出现对 β 治疗抵抗或当患者出现长期的骨髓抑制时,α 核素正成为疾病晚期阶段的替代疗法;但是,在疾病早期阶段的应用还应进一步评估。总之,本综述的第一部分和第二部分对 α 核素疗法从基础放射化学到临床应用进行了概述。α 放射治疗的未来取决于许多因素;第一部分重点介绍更广泛使用 α 放射性核素的障碍和新方法,第二部分强调了临床试验设计在确定 α 治疗的最佳剂量并将其纳入标准治疗方案中的重要性。

#### 参 考 文 献

- [1] Behling K, Maguire WF, Lopez Puebla JC, et al. Vascular targeted radioimmunotherapy for the treatment of glioblastoma. *J Nucl Med.* 2016;57:1576-1582.
- [2] Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, et al. <sup>225</sup>Ac-PSMA-617 for PSMA targeted α-radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Nucl Med.* 2016;57:1941-1944.
- [3] Green DJ, Shadman M, Jones JC, et al. Astatine-211 conjugated to an anti-CD20 monoclonal antibody eradicates disseminated B-cell lymphoma in a mouse model. *Blood.* 2015;125:2111-2119.
- [4] Dahle J, Bruland OS, Larsen RH. Relative biologic effects of low-dose-rate alpha-emitting <sup>227</sup>Th-rituximab and beta-emitting <sup>90</sup>Y-tiuxetan-ibritumomab versus external beam X-radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;72:186-192.
- [5] Heyerdahl H, Krogh C, Borrebaek J, Larsen A, Dahle J. Treatment of HER2-expressing breast cancer and ovarian cancer cells with alpha particle-emitting <sup>227</sup>Th-trastuzumab. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:563-570.
- [6] Dahle J, Jonasdottir TJ, Heyerdahl H, et al. Assessment of long-term radiotoxicity after treatment with the low-dose-rate alpha-particle-emitting radioimmunoconjugate <sup>227</sup>Th-rituximab. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:93-102.
- [7] Park SI, Shenoj J, Pagel JM, et al. Conventional and pretargeted radioimmunotherapy using bismuth-213 to target and treat non-Hodgkin lymphomas expressing CD20: a preclinical model toward optimal consolidation therapy to eradicate minimal residual disease. *Blood.* 2010;116:4231-4239.
- [8] Hagemann UB, Wickstroem K, Wang E, et al. *In vitro* and *in vivo* efficacy of a novel CD33-targeted thorium-227 conjugate for the treatment of acute myeloid leukemia. *Mol Cancer Ther.* 2016;15:2422-2431.
- [9] McDevitt MR, Barendswaard E, Ma D, et al. An alpha-particle emitting antibody ([<sup>213</sup>Bi] J591) for radioimmunotherapy of prostate cancer. *Cancer Res.* 2000;60:6095-6100.
- [10] Kiess AP, Minn IL, Vaidyanathan G, et al. (2S)-2-(3-(1-carboxy-5-(4-[<sup>211</sup>At] astatobenzamido)pentyl)ureido)-pentanedioic acid for



- PSMA-targeted  $\alpha$ -particle radiopharmaceutical therapy. *J Nucl Med.* 2016;57:1569-1575.
- [11] Larsen RH, Saxtorph H, Skydsgaard M, et al. Radiotoxicity of the alpha-emitting bone-seeker  $^{223}\text{Ra}$  injected intravenously into mice: histology, clinical chemistry and hematology. *In Vivo.* 2006;20:325-331.
- [12] Milenic DE, Garmestani K, Brady ED, et al. Alpha-particle radioimmunotherapy of disseminated peritoneal disease using a  $^{212}\text{Pb}$ -labeled radioimmunoconjugate targeting HER2. *Cancer Biother Radiopharm.* 2005;20:557-568.
- [13] Boudousq V, Bobyk L, Busson M, et al. Comparison between internalizing anti-HER2 mAbs and non-internalizing anti-CEA mAbs in alpha-radioimmunotherapy of small volume peritoneal carcinomatosis using  $^{212}\text{Pb}$ . *PLoS One.* 2013;8:e69613.
- [14] Milenic DE, Baidoo KE, Kim YS, Brechbiel MW. Evaluation of cetuximab as a candidate for targeted alpha-particle radiation therapy of HER1-positive disseminated intraperitoneal disease. *MAbs.* 2015;7:255-264.
- [15] Hagemann UB, Mihaylova D, Uran SR, et al. Targeted alpha therapy using a novel CD70 targeted thorium-227 conjugate in *in vitro* and *in vivo* models of renal cell carcinoma. *Oncotarget.* 2017;8:56311-56326.
- [16] Behling K, DiGialleonardo V, Maguire WF, et al. Remodelling the vascular microenvironment of glioblastoma with  $\alpha$ -particles. *J Nucl Med.* 2016;57:1771-1777.
- [17] Pandya DN, Hantgan R, Budzevich MM, et al. Preliminary therapy evaluation of  $^{225}\text{Ac}$ -DOTA-c(RGDyK) demonstrates that Cerenkov radiation derived from  $^{225}\text{Ac}$  daughter decay can be detected by optical imaging for *in vivo* tumor visualization. *Theranostics.* 2016;6:698-709.
- [18] Ruggiero A, Holland JP, Lewis JS, Grimm J. Cerenkov luminescence imaging of medical isotopes. *J Nucl Med.* 2010;51:1123-1130.
- [19] Song H, Hobbs RF, Vajravelu R, et al. Radioimmunotherapy of breast cancer metastases with alpha-particle emitter  $^{225}\text{Ac}$ ; comparing efficacy with  $^{213}\text{Bi}$  and  $^{90}\text{Y}$ . *Cancer Res.* 2009;69:8941-8948.
- [20] Graf F, Fahrner J, Maus S, et al. DNA double strand breaks as predictor of efficacy of the alpha-particle emitter Ac-225 and the electron emitter Lu-177 for somatostatin receptor targeted radiotherapy. *PLoS One.* 2014;9:e88239.
- [21] Fendler WP, Cutler C. More  $\alpha$  than  $\beta$  for prostate cancer? *J Nucl Med.* 2017;58:1709-1710.
- [22] Jurcic JG, Larson SM, Sgouros G, et al. Targeted alpha particle immunotherapy for myeloid leukemia. *Blood.* 2002;100:1233-1239.
- [23] Rosenblat TL, McDevitt MR, Mulford DA, et al. Sequential cytarabine and alpha-particle immunotherapy with bismuth-213-lintuzumab (HuM195) for acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res.* 2010;16:5303-5311.
- [24] Jurcic JG, Rosenblat TL. Targeted alpha-particle immunotherapy for acute myeloid leukemia. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2014:e126-e131.
- [25] Jurcic JG, Levy MY, Park JH, et al. Phase I trial of targeted alpha-particle therapy with actinium-225 (Ac-225)-lintuzumab and low-dose cytarabine (LDAC) in patients age 60 or older with untreated acute myeloid leukemia (AML) [abstract]. *Blood.* 2016;128:4050.
- [26] Jaggi JS, Seshan SV, McDevitt MR, Sgouros G, Hyjek E, Scheinberg DA. Mitigation of radiation nephropathy after internal alpha-particle irradiation of kidneys. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64:1503-1512.
- [27] Kratochwil C, Giesel FL, Bruchertseifer F, et al.  $^{213}\text{Bi}$ -DOTATOC receptor targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to beta radiation: a first-in-human experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41:2106-2119.
- [28] Meredith RF, Torgue J, Azure MT, et al. Pharmacokinetics and imaging of  $^{212}\text{Pb}$ -TCMC-trastuzumab after intraperitoneal administration in ovarian cancer patients. *Cancer Biother Radiopharm.* 2014;29:12-17.
- [29] Meredith R, Torgue J, Shen S, et al. Dose escalation and dosimetry of first-inhuman alpha radioimmunotherapy with  $^{212}\text{Pb}$ -TCMC-trastuzumab. *J Nucl Med.* 2014;55:1636-1642.
- [30] Nilsson S, Larsen RH, Fossa SD, et al. First clinical experience with alpha emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. *Clin Cancer Res.* 2005;11:4451-4459.
- [31] Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369:213-223.
- [32] Sartor O, Coleman R, Nilsson S, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:738-746.
- [33] Afshar-Oromieh A, Holland-Letz T, Giesel FL, et al. Diagnostic performance of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 (HBED-CC) PET/CT in patients with recurrent prostate cancer: evaluation in 1007 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44:1258-1268.
- [34] Bräuer A, Grubert LS, Roll W, et al.  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 radioligand therapy and outcome in patients with metastasized castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44:1663-1670.
- [35] Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, et al. Targeted  $\alpha$ -therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA-617: dosimetry estimate and empiric dose finding. *J Nucl Med.* 2017;58:1624-1631.
- [36] Sartor O, Heinrich D, Mariados N, et al. Re-treatment with radium-223: first experience from an international, open-label, phase I / II study in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Ann Oncol.* 2017;28:2464-2471.
- [37] Phase III trial of radium Ra 223 dichloride in combination with abiraterone acetate and prednisone/prednisolone for patients with metastatic castration resistant prostate cancer unblinded early. CISION PR Newswire website. <http://www.prnewswire.com/news-releases/phase-iii-trial-of-radium-ra-223-dichloride-in-combination-with-abiraterone-acetate-and-prednisone-prednisolone-for-patients-with-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-unblinded-early-300564844.html>. Published November 30, 2017. Accessed March 16, 2018.
- [38] Morris MJ, Loriot Y, Fizazi K, et al. Effects of radium-223 (Ra-223) with docetaxel versus docetaxel alone on bone biomarkers in patients with bone metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC): a phase I / II a clinical trial [abstract]. *J Clin Oncol.* 2017;35(suppl 6S):154.
- [39] Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:

1697-1708.

[40] Zalutsky MR, Reardon DA, Akabani G, et al. Clinical experience with alpha particle emitting <sup>211</sup>At; treatment of recurrent brain tumor patients with <sup>211</sup>At-labeled chimeric antitenascin monoclonal antibody 81C6. *J Nucl Med.* 2008;49:30-38.

[41] Andersson H, Cederkrantz E, Back T, et al. Intraperitoneal alpha-particle radioimmunotherapy of ovarian cancer patients: pharmaco-

kinetics and dosimetry of <sup>211</sup>At-MX35 F(ab')<sub>2</sub>-a phase I study. *J Nucl Med.* 2009;50:1153-1160.

[42] Cederkrantz E, Andersson H, Bernhardt P, et al. Absorbed doses and risk estimates of <sup>211</sup>At-MX35 F(ab')<sub>2</sub> in intraperitoneal therapy of ovarian cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93:569-576.

(收稿日期:2020-11-22)

## · 读者 · 作者 · 编者 ·

### 关于中华医学会系列杂志论文二次发表的推荐规范

为了让更多的读者有效获得某些由政府机构和专业组织制定的指南和共识,或其他对临床实践有指导意义的学术论文,根据国际惯例和我国的实际情况,凡符合下列条件并提供相应材料,中华医学会系列杂志允许或接受论文用同一种语言或另一种语言的二次发表。

1. 责任机构或作者须征得相关期刊的同意,首次发表论文的期刊和准备二次发表的期刊均无异议。二次发表的期刊需取得首次发表该论文期刊的同意书,首次发表的期刊向二次发表期刊提供论文首次发表的版本。
2. 尊重首次发表期刊的权益,二次发表至少在首次发表的 8 周之后,或相关期刊协商决定发表间隔。
3. 二次发表的论文宜面向不同的读者,建议节选或摘要刊登。
4. 二次发表的论文必须忠实于原文,忠实地反映首次发表的版本中的数据和解释,作者数量不能增减,顺序也不能改动。
5. 在二次发表的文题页脚注中,要让读者、同行和文献检索机构知道该论文已全文或部分发表过,并标引首次发表的文献。如:“本文首次发表在《中华内科杂志》,2015,54(1):18-21”,英文为“This article is based on a study first reported in the *Chin J Intern Med*,2015,54(1):18-21”。
6. 必要时,不同期刊的编辑可共同决定同时或联合发表某篇论文(含指南共识类文章),编辑应在文中告知读者该论文是同时发表。
7. 不同期刊的编辑可共同决定同时发表某个学术会议的新闻报道等消息,但如果附加图表等较多专业内容,宜在一种期刊首先发表,再次发表需遵循二次发表的相关规定。
8. 中华医学会系列杂志发表的文章授权其他杂志二次发表后,可用于学术交流目的,不得用于商业用途。
9. 图书拟收录中华医学会系列杂志发表的指南共识等学术论文,除征得中华医学会杂志社的同意外,需在首次发表的 6 个月之后收录。
10. 美国国立医学图书馆不提倡对翻译文章二次发表,如果文章首次发表在被 Medline 收录的杂志中,将不再标引翻译文章。如果同一期刊以多种语言同时发表某篇论文,Medline 在收录时标注该论文多种语言发表。

中华医学会杂志社