

¹⁷⁷Lu-PSMA 放射性配体在前列腺癌治疗中的应用

王帅亮(译) 杨卫东 汪静(审校)

第四军医大学第一附属医院核医学科, 西安 710032

本文首次发表在 *The Journal of Nuclear Medicine*, 2017, 58(8): 1196-1200

¹⁷⁷Lu-PSMA radioligand therapy for prostate cancer

Wolfgang P. Fendler^{1,2}, Kambiz Rahbar³, Ken Herrmann^{1,4}, Clemens Kratochwil⁵, Matthias Eiber^{1,6}

¹Department of Molecular and Medical Pharmacology, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California; ²Department of Nuclear Medicine, Ludwig Maximilians University of Munich, Munich, Germany;

³Department of Nuclear Medicine, University Hospital Muenster, Muenster, Germany; ⁴Department of Nuclear Medicine, Medical Faculty, University Hospital Essen, Essen, Germany; ⁵Department of Nuclear Medicine, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany; ⁶Department of Nuclear Medicine, Klinikum rechts der Isar, Technical University of Munich, Munich, Germany

Corresponding author: Wolfgang P. Fendler, Email: wffendler@mednet.ucla.edu

DOI: 10.2967/jnumed.117.191023

【摘要】 利用前列腺特异膜抗原(PSMA)抑制剂进行¹⁷⁷Lu-PSMA 放射性配体治疗(RLT)是针对转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)患者的一种新型治疗模式。研究表明,该疗法行之有效且患者耐受性好。基于临床需求和现有研究依据,该疗法已在全球范围内的多个医疗中心付诸实施。该文对¹⁷⁷Lu-PSMA 的 RLT 的几个重要方面进行综述,包括患者分级分期、治疗方案、合并用药、患者随访等,旨在对参与 RLT 的医务工作者和 mCRPC 患者提供指导。

【关键词】 泌尿生殖系统;放射性核素治疗;继续教育;镥-177;前列腺特异膜抗原;治疗

DOI: 10.2967/jnumed.117.191023

转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)是一种在雄激素阻断治疗下仍可发生转移扩散及疾病进展的致死性前列腺癌。尽管 mCRPC 的治疗取得了一定进展,但其疾病进展往往不能得到有效控制,患者生存期通常不超过 20 个月^[1]。基于临床对 mCRPC 有效疗法的迫切需求,以及放射性配体治疗(radioligand therapy, RLT)在转移性神经内分泌肿瘤治疗中的巨大成功,¹⁷⁷Lu 标记配体进行前列腺癌治疗的策略近年来逐步开展并取得了一定进展^[2]。

由于前期¹³¹I 标记前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)治疗研究取得了良好的结果,2015 年海德堡大学医学院的德国癌症研究中心开始实施¹⁷⁷Lu-PSMA 的 RLT^[3]。¹⁷⁷Lu-PSMA 的 RLT 靶向于前列腺癌细胞膜上高表达的 PSMA^[4]。即使实施多种疗法,PSMA 在转移灶中仍保持高表达^[5-6],因此可经静脉反复给予¹⁷⁷Lu-PSMA 进行系统 RLT^[7]。

由于临床上 mCRPC 患者的迫切需求,且早期数据显示 RLT 安全有效,¹⁷⁷Lu-PSMA 的 RLT 已在德国和全世界广泛应用,预计目前已实施超过 1 000 次的治疗周期^[7-18]。鉴于这种快速实施,大量关于剂量学、安全性和有效性等的回顾性研究为目前的临床方案提供了指导。在本文中,笔者对一些主要发现进行综述,总结¹⁷⁷Lu-PSMA 的 RLT 策略在 mCRPC 治疗中的现状,以便在患者纳入准则、治疗方案、临床应用、毒性和患者随访等方面为读者提供指导。

1. 靶点。PSMA,又名叶酸水解酶 I 或谷氨酸羧肽酶 II,在前列腺癌细胞中高表达^[19-20]。PSMA 的表达与肿瘤分

级^[19,21]和早期复发^[22-23]呈正相关。与前列腺癌细胞相比,正常人体组织包括前列腺上皮细胞、小肠、肾小管和唾液腺中 PSMA 的表达水平极低^[4]。

PSMA 是一种 II 型跨膜蛋白,包括 2 种单体及相应的膜内区、跨膜区和膜外区^[24]。PSMA 在同型二聚体模式下具有酶活性,经网格蛋白介导的内吞作用与配体结合^[25]。确定底物及结合位点激发了脲基高亲和性 PSMA 抑制剂的发展,此类抑制剂通常有良好的生物分布,且在细胞摄取上有较高的肿瘤/本底比值^[26-28]。

2. 配体。目前,临床报道的用于¹⁷⁷Lu 的 RLT 主要有 2 种 PSMA 配体:一种是最早被 Heidelberg 研究组发现的¹⁷⁷Lu-PSMA-617^[29],是目前绝大多数研究中心使用的配体^[9-12,14,16-18];另一种是由 Wester 研究组首次报道的¹⁷⁷Lu-PSMA I&T(显像和治疗)^[30]。2 种配体对 PSMA 都有很高的亲和力(nmol 级),且在前列腺癌细胞中有较强而持久的聚集。2 种配体的生物分布极为类似,在肾脏、泪腺、唾液腺和近端小肠中有较高的生理性摄取(图 1)。

主要受辐射照射的器官包括:肾脏(0.5~0.8 Gy/GBq,保守剂量限值 23 Gy^[31])、泪腺和唾液腺(0.6~1.4 Gy/GBq,剂量限值未确定^[31])^[8,10-12,17,32]。骨髓(0.05 Gy/GBq)^[8,11-12,17]和肝脾(均 0.5 Gy/GBq)^[12,17,32]中的辐射剂量远低于临界值。

现有研究表明 2 种配体在临床上没有明显差异,但尚没有文献对两者进行详细对比。因此,¹⁷⁷Lu-PSMA-617 和¹⁷⁷Lu-PSMA I&T 被统称为¹⁷⁷Lu-PSMA。

3. 准则。¹⁷⁷Lu-PSMA 的 RLT 尚未被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)或欧洲药监局批

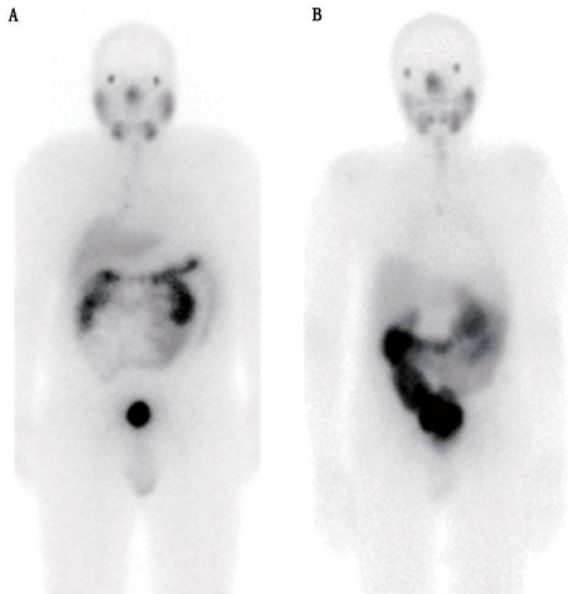


图 1 2 例前列腺癌患者¹⁷⁷Lu-前列腺特异膜抗原(PSMA)前位平面图像。A.患者经静脉注射 6.0 GBq 的¹⁷⁷Lu-PSMA-617 后 18 h 显像;B.患者经静脉注射 7.4 GBq 的¹⁷⁷Lu-PSMA I&T(显像和治疗)后 24 h 显像。2 例患者经放射性配体治疗(RLT)后残余病灶极小,在图像中均未观察到

准,因此暂无正式确定的患者纳入标准。现有治疗是以临床试验形式(NCT03042312, NCT03042468, ACTRN12615000912583)或在地方法规监管下用于所有其他疗法治疗无效的患者。非临床试验患者的纳入准则由德国 12 家 RLT 医学中心的放射性药物专家提出^[33]。该准则是基于¹⁷⁷Lu-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽[1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid (DOTA)-D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotate, DOTATATE]或 DOTA-酪氨酸 3-奥曲肽(DOTA-Tyr3-octreotide, DOTATOC)治疗的回顾性研究^[7]、专家意见和治疗建议^[34]。

概括来讲,¹⁷⁷Lu-PSMA 适用于对现有批准疗法无效的进展性 mCRPC 患者,包括以下几种情况:经 PSMA 显像(PET 或 SPECT)确认的 PSMA 阳性表达的肿瘤或转移性病灶患者;具有足够的骨髓储备,WBC 计数低于 $3 \times 10^9/L$ ($3\ 000/\mu l$),PLT 低于 $75 \times 10^9/L$ ($75\ 000/\mu l$) 的患者;血肌酐水平低于正常上限 2 倍的患者;氨基转移酶水平低于正常上限 5 倍的患者;停止骨髓抑制疗法 6 周以上的患者。

进行 RLT 前 2 周内应进行血液检查,包括全面的代谢功能检查和完整的血细胞计数。确诊或可疑的肾脏及泌尿系统疾病患者在每个治疗周期前都应行肾动态显像。尿路梗阻会增加肾脏承受额外辐射剂量的风险,在前期¹¹¹In-喷曲肽实验中已发现这一现象^[35],因此尿路梗阻是 RLT 的禁忌证之一。该准则应经多学科肿瘤委员会联合讨论确认。

4. RLT 方案。目前,大部分医疗中心进行 RLT 间隔为 8~12 周^[8,12,14-18]。¹⁷⁷Lu-DOTATATE 治疗经验提示,RLT 间隔为 8 周,每个疗程后检测血细胞计数的最低点^[2]。在 RLT 的疗程之间,每 2~4 周应进行完整的血细胞计数,以此来评估潜在的血液毒性^[14]。图 2 提供了重复进行 RLT 可参考的治疗计划时间表。

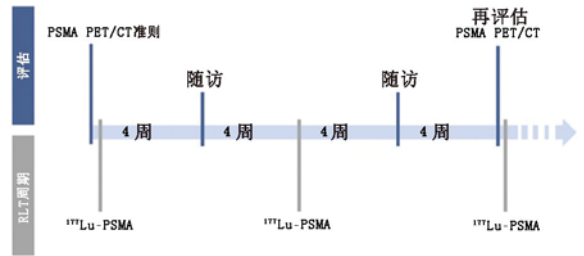


图 2 多次¹⁷⁷Lu-PSMA 的 RLT 建议方案。单次治疗间隔 8 周,每次治疗后第 4 周进行随访;治疗前和 2 个治疗周期后分别行 PSMA PET/CT 显像^[33]

目前尚未评估患者可承受的最大治疗活度。多数治疗中心参照临床试验标准,即在每个治疗周期给予活度 6.0 或 7.4 GBq。在此治疗剂量下,严重不良事件的发生率很低($\leq 10\%$),通常表现为血液毒性^[7]。RLT 的持续时间,即累积剂量,应根据个人反应和耐受程度进行调整。辐射剂量学可以用来监测肾脏和唾液腺的累积辐射剂量。多达 6 次 RLT 后,未发现放射性活度引起的肾脏毒性^[36];4 次治疗后,造成的唾液腺毒性未达 3 级以上^[7]。但目前尚没有长期临床随访报道,考虑到 mCRPC 患者的平均预期寿命,目前外照射治疗的剂量限值不应在此作为参考^[31],而应当以个体患者的有效治疗剂量为准。

5. ¹⁷⁷Lu-PSMA 的临床应用。治疗之前,根据患者的心血管状态,必要时可考虑静脉滴注或口服补液。经静脉注射¹⁷⁷Lu-PSMA 进行 RLT,可以缓慢手动注射或经灌流泵注射。治疗过程中应考虑给予辅助药物干预^[33]:排尿障碍应给予利尿剂,便秘应给予泻药,以加速未与肿瘤组织结合的¹⁷⁷Lu-PSMA 的排泄;唾液腺冰敷以减少血流,直至注射后 4 h,从而降低血池相¹⁷⁷Lu-PSMA 在唾液腺的吸收^[37];给予镇吐药(如昂丹司琼);给予糖皮质激素类药物以降低脑、脊髓和其他转移灶的水肿和机械性梗阻的风险。

6. 综合治疗。一项多中心研究发现,进行¹⁷⁷Lu-PSMA 的 RLT 患者有 12% 的概率发生严重的血液毒性相关不良事件^[7]。因此,任何骨髓抑制疗法应在行 RLT 至少 6 周前停止^[33]。对于 mCRPC 患者,推荐同时进行基础的雄激素剥夺治疗^[38]。此外,临床前和临床研究均表明,抑制雄激素受体通路可能会增加 PSMA 的表达水平^[39-40]。据文献报道,大多数进行¹⁷⁷Lu-PSMA 的 RLT 患者,都同步进行雄激素去势疗法,2 种协同疗法的安全性相当可靠^[7-8,12,14-17,41]。目前证据显示,RLT 时患者可能停留在雄激素去势疗法的疗效水平;但 RLT 与其他疗法联合治疗的效果(尤其是与二线雄激素去势疗法或化疗)尚无评价。

7. 安全性。多个课题组已评估¹⁷⁷Lu-PSMA 的 RLT 安全性^[7-8,12,14-17,41]。最可靠的证据来自于一项多中心试验的回顾性研究,来自德国的 12 个核医学中心纳入了 145 例 mCRPC 患者,这些患者进行了平均 2 (1~4) 个疗程的 RLT^[7],每个疗程中多数患者的治疗剂量为 3.5~7.5 (平均 6.0) GBq。医师参照标准模板报道患者与治疗可能相关的或不相关的不良事件。此外,通过收集其中 121 例患者(83%,121/145)在治疗前和随访过程中的血肌酐水平、氨基转移酶水平、WBC 计数、Hb 和 PLT 等参数等,评价和报道

RLT 的毒性。其中,15 例(10%)患者发生了 3~4 级贫血,5 例(4%)患者发生了 3~4 级血小板减少症。

血细胞计数偏低以及弥漫性骨髓病变表明可能存在严重的血液毒性风险^[7,9,12]。但一项多中心研究显示,仅极少数患者在进行 RLT 之后血细胞计数下降 1 个数量级,而 3~4 级不良事件的发生率比其他疗法都要低(0~3 例患者,0%~2%)^[7]。其他小型临床试验也证实严重不良事件发生率极低^[8,15-16]。经¹⁷⁷Lu-PSMA 治疗后,mCRPC 患者严重血液不良反应的发生率(3%~10%)与安慰剂(1%~14%)或²²³Ra ALSYMPCA 实验(3%~13%)的不良反应发生率基本相似^[42]。回顾性数据表明,¹⁷⁷Lu-PSMA 治疗时,单个疗程给药剂量达 7.5 GBq 仍能保证较好的安全性,血液毒性仅发生在少数患者中,与¹⁷⁷Lu-DOTATATE 的 RLT 基本相似^[2]。

8.疗效。Rahbar 等^[7]通过记录 145 例患者中的 99 例(68%)在治疗前及随访中前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)水平的变化,对¹⁷⁷Lu-PSMA 的 RLT 疗效进行了评估。通过患者血清 PSA 水平百分比变化确定对治疗的反应,即通过将治疗前的血清 PSA 水平与治疗至少 8 周随访过程中血清最低 PSA 进行比较,这一变化被称为最大 PSA 响应。在整个随访过程中,45%患者的血清 PSA 水平下降了至少 50%,此类患者为生化反应型;60%患者的血清 PSA 水平发生了不同程度的下降。大多数生化反应型患者在第 1 个疗程后 PSA 水平就下降了至少 50%。肿瘤内脏转移或血清碱性磷酸酶水平 ≥ 220 U/L,预示骨转移患者预后较差。

Ahmadzadehfar 等^[43]最近进行的一项回顾性研究表明,在第 1 个疗程之后发生 PSA 水平任何程度的下降,都预示着患者有更长的生存期。另一项回顾性研究证明,与一组历史最佳的维持疗法患者相比,¹⁷⁷Lu-PSMA 治疗患者的总体生存期更长^[18]。然而,关于生存率的前瞻性研究尚未见报道。

47 例患者在随访时进行了⁶⁸Ga-PSMA PET/CT 显像,结果发现有 45%患者对治疗有部分响应,28%患者处于稳定状态^[7]。2 个单中心研究证明在治疗之后,利用实体瘤疗效评价标准来进行评判时,患者的肿瘤负荷明显降低^[12,17]。

4 项回顾性试验评价了患者对于疗效的自述^[8,15-17]。33%~70%的 mCRPC 患者自述¹⁷⁷Lu-PSMA 的 RLT 后疼痛减轻,60%患者的生活质量提升,74%患者的体力状态得到提升。

总之,超过半数患者在重复进行 RLT 后发生了生化响应,影像学检查显示超过 1/3 的患者发生了部分响应。

9.随访。每 2~4 周应进行临床检查和血液检查,以此来评价毒性和患者对治疗的响应^[7]。常规血液检查应包括完整的血细胞计数、全面的代谢水平检查以及血肌酐或肌酐清除率检查。根据患者的合并症及危险程度,可视具体情况增加凝血筛查和试纸测试。

每一疗程后应检测 PSA 水平以评估患者对治疗的响应。影像学检查(如 CT 或 PSMA PET/CT),应在每 2 个疗程后进行 1 次(图 3)。¹⁷⁷Lu-PSMA 的 RLT 响应标准尚未明确界定。前列腺癌临床试验工作组 3 的标准可作为评价¹⁷⁷Lu-PSMA 的 RLT 响应的合理参考^[44],但是否进行重复 RLT 应根据患者个体对治疗的响应(包括临床症状和生活质量)来决定^[16-17]。

10.展望。多项回顾性研究已明确了治疗的剂量学、安

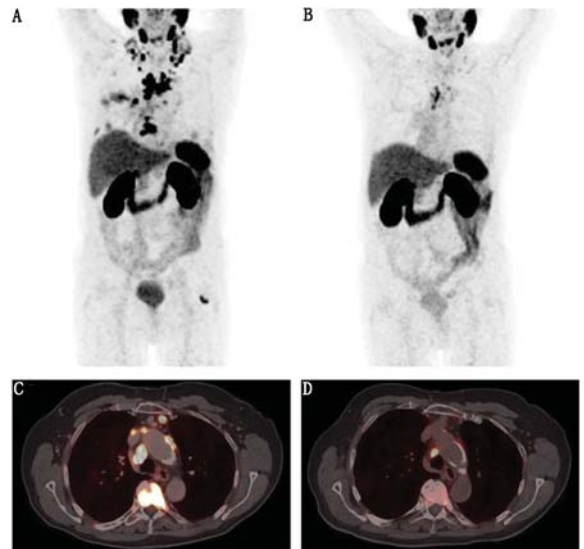


图 3 转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)患者(78 岁)治疗前和 2 次治疗后⁶⁸Ga-前列腺特异膜抗原(PSMA)-11 PET/CT 显像图。A、B 分别是治疗前和治疗后的全身最大密度投影图;C、D 分别是治疗前和治疗后胸部轴向 PET/CT 显像图,结果显示在进行 2 次治疗(每次治疗剂量为 6.0 GBq)后,PSMA 阳性表达的淋巴结转移和骨转移肿瘤明显减少,血清前列腺特异抗原(PSA)水平由 11.5 $\mu\text{g/L}$ 下降至 1.2 $\mu\text{g/L}$

全性、有效性以及用于患者分级的风险因素(NCT03042312, NCT03042468, ACTRN12615000912583)。这些研究将评价下列一些临床终点:PSA 无进展生存期,放射影像无进展生存期、总生存率,疼痛和生活质量等。为了 RLT 的获批及临床推广应用,还需要进行类似于 NETTER-1 的 III 期随机临床试验^[45]。

对于进行²²³Ra 或者¹⁷⁷Lu-PSMA 治疗后疾病仍进展的患者,利用²²⁵Ac 标记的 PSMA-617 行 α 粒子治疗可取得较好的治疗效果^[46-47]。射程短、能量高的 α 粒子治疗可提高疗效并降低对于弥漫性骨髓浸润患者的血液毒性。

11.总结。重复经静脉给予¹⁷⁷Lu-PSMA 进行 RLT 可以有效降低 mCRPC 患者的 PSA 水平以及肿瘤负荷。在极具前景的早期试验证据基础之上,RLT 目前在世界范围内的多个中心进行临床试验,或在当地法规监管下成为了一种新的疗法。另外,目前正在进行的多项前瞻性研究也为¹⁷⁷Lu-PSMA 的 RLT 将来可能用于 mCRPC 患者的治疗提供了支持和依据。

参 考 文 献

- [1] Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol*. 2014; 65: 124-137.
- [2] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2017; 376: 125-135.
- [3] Kratochwil C, Giesel FL, Eder M, et al. [¹⁷⁷Lu]lutetium-labelled PSMA ligand-induced remission in a patient with metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015; 42: 987-988.
- [4] Silver DA, Pellicer I, Fair WR, Heston WD, Cordon-Cardo C. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malig-

- nant human tissues. *Clin Cancer Res.* 1997; 3: 81-85.
- [5] Pyka T, Okamoto S, Dahlbender M, et al. Comparison of bone scintigraphy and ^{68}Ga -PSMA PET for skeletal staging in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016; 43: 2114-2121.
- [6] Ananias HJ, van den Heuvel MC, Helfrich W, de Jong IJ. Expression of the gastrin-releasing peptide receptor, the prostate stem cell antigen and the prostate-specific membrane antigen in lymph node and bone metastases of prostate cancer. *Prostate.* 2009; 69: 1101-1108.
- [7] Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, et al. German multicenter study investigating ^{177}Lu -PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. *J Nucl Med.* 2017; 58: 85-90.
- [8] Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, et al. Lutetium-177 PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: safety and efficacy. *J Nucl Med.* 2016; 57: 1006-1013.
- [9] Delker A, Fendler WP, Kratochwil C, et al. Dosimetry for Lu-DKFZ-PSMA-617: a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016; 43: 42-51.
- [10] Hohberg M, Eschner W, Schmidt M, et al. Lacrimal glands may represent organs at risk for radionuclide therapy of prostate cancer with [Lu]DKFZ-PSMA-617. *Mol Imaging Biol.* 2016; 18: 437-445.
- [11] Kabasakal L, AbuQbeith M, Aygun 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. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015; 42: 1976-1983.
- [12] Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, et al. PSMA-targeted radionuclide therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with Lu-177 labeled PSMA-617. *J Nucl Med.* 2016; 57: 1170-1176.
- [13] Kulkarni HR, Singh A, Schuchardt C, et al. PSMA-based radioligand therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer; the Bad Berka experience since 2013. *J Nucl Med.* 2016; 57(suppl): 97S-104S.
- [14] Rahbar K, Schmidt M, Heinzl A, et al. Response and tolerability of a single dose of ^{177}Lu -PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicenter retrospective analysis. *J Nucl Med.* 2016; 57: 1334-1338.
- [15] Heck MM, Retz M, D'Alessandria C, et al. Systemic radioligand therapy with ^{177}Lu labeled prostate specific membrane antigen ligand for imaging and therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *J Urol.* 2016; 196: 382-391.
- [16] Yadav MP, Ballal S, Tripathi M, et al. ^{177}Lu -DKFZ-PSMA-617 therapy in metastatic castration resistant prostate cancer: safety, efficacy, and quality of life assessment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017; 44: 81-91.
- [17] Fendler WP, Reinhardt S, Ilhan H, et al. Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after ^{177}Lu -PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Oncotarget.* 2017; 8: 3581-3590.
- [18] Rahbar K, Bode A, Weckesser M, et al. Radioligand therapy with ^{177}Lu -PSMA-617 as a novel therapeutic option in patients with metastatic castration resistant prostate cancer. *Clin Nucl Med.* 2016; 41: 522-528.
- [19] Perner S, Hofer MD, Kim R, et al. Prostate-specific membrane antigen expression as a predictor of prostate cancer progression. *Hum Pathol.* 2007; 38: 696-701.
- [20] Mannweiler S, Amersdorfer P, Trajanoski S, Terrett JA, King D, Mehes G. Heterogeneity of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate carcinoma with distant metastasis. *Pathol Oncol Res.* 2009; 15: 167-172.
- [21] Bostwick DG, Pacelli A, Blute M, Roche P, Murphy GP. Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma; a study of 184 cases. *Cancer.* 1998; 82: 2256-2261.
- [22] Minner S, Wittmer C, Graefen M, et al. High level PSMA expression is associated with early PSA recurrence in surgically treated prostate cancer. *Prostate.* 2011; 71: 281-288.
- [23] Ross JS, Sheehan CE, Fisher HA, et al. Correlation of primary tumor prostate-specific membrane antigen expression with disease recurrence in prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2003; 9: 6357-6362.
- [24] Schülke N, Varlamova OA, Donovan GP, et al. The homodimer of prostate specific membrane antigen is a functional target for cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100: 12590-12595.
- [25] Rajasekaran SA, Anilkumar G, Oshima E, et al. A novel cytoplasmic tail MXXXL motif mediates the internalization of prostate-specific membrane antigen. *Mol Biol Cell.* 2003; 14: 4835-4845.
- [26] Kozirowski AP, Nan F, Conti P, et al. Design of remarkably simple, yet potent urea-based inhibitors of glutamate carboxypeptidase II (NAALADase). *J Med Chem.* 2001; 44: 298-301.
- [27] Eder M, Schafer M, Bauder-Wust U, et al. ^{68}Ga -complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjug Chem.* 2012; 23: 688-697.
- [28] Mease RC, Dusich CL, Foss CA, et al. *N*-[*N*-(*S*)-1, 3-dicarboxypropyl] carbamoyl]-4-[^{18}F] fluorobenzyl-L-cysteine, [^{18}F] DCFBC: a new imaging probe for prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2008; 14: 3036-3043.
- [29] Benešová M, Schafer M, Bauder-Wust U, et al. Preclinical evaluation of a tailor-made DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endoradiotherapy of prostate cancer. *J Nucl Med.* 2015; 56: 914-920.
- [30] Weisen M, Schottelius M, Simecek J, et al. ^{68}Ga - and ^{177}Lu -labeled PSMA I&T: optimization of a PSMA-targeted theranostic concept and first proof-of-concept human studies. *J Nucl Med.* 2015; 56: 1169-1176.
- [31] Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991; 21: 109-122.
- [32] Pfob CH, Ziegler S, Graner FP, et al. Biodistribution and radiation dosimetry of ^{68}Ga -PSMA HBED CC: a PSMA specific probe for PET imaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016; 43: 1962-1970.
- [33] Fendler WP, Kratochwil C, Ahmadzadehfar H, et al. ^{177}Lu -PSMA-617 therapy, dosimetry and follow-up in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer [in German]. *Nuklearmedizin.* 2016; 55: 123-128.
- [34] Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRNT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013; 40: 800-816.
- [35] Anthony LB, Woltering EA, Espenan GD, Cronin MD, Maloney TJ, McCarthy KE. Indium-111-pentetreotide prolongs survival in

- gastroenteropancreatic malignancies. *Semin Nucl Med.* 2002; 32: 123-132.
- [36] Yordanova A, Becker A, Eppard E, et al. The impact of repeated cycles of radioligand therapy using [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 on renal function in patients with hormone refractory metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* March 23, 2017 [Epub ahead of print].
- [37] Bohn KP, Kletting P, Solbach C, Beer AJ, Krohn T. Effekt der Kühlung von Speicheldrüsen bei der Therapie mit PSMA-Radioliganden. *Nuklearmedizin.* 2017; 56: A2-A91.
- [38] Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. *Guidelines on Prostate Cancer.* Arnhem, The Netherlands; European Association of Urology; 2015.
- [39] Murga JD, Moorji SM, Han AQ, Magargal WW, DiPippo VA, Olson WC. Synergistic co-targeting of prostate-specific membrane antigen and androgen receptor in prostate cancer. *Prostate.* 2015; 75: 242-254.
- [40] Hope TA, Truillet C, Ehman EC, et al. ^{68}Ga -PSMA-11 PET imaging of response to androgen receptor inhibition; first human experience. *J Nucl Med.* 2017; 58: 81-84.
- [41] Ahmadzadehfar H, Eppard E, Kurpig S, et al. Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with [^{177}Lu]Lu-PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer. *Oncotarget.* 2016; 7: 12477-12488.
- [42] 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.
- [43] Ahmadzadehfar H, Wegen S, Yordanova A, et al. Overall survival and response pattern of castration-resistant metastatic prostate cancer to multiple cycles of radioligand therapy using [^{177}Lu]Lu-PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* May 9, 2017 [Epub ahead of print].
- [44] Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer; updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol.* 2016; 34: 1402-1418.
- [45] Eiber M, Herrmann K. From NETTER to PETTER; PSMA-targeted radioligand therapy. *J Nucl Med.* 2017; 58: 9-10.
- [46] Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, et al. Targeted alpha therapy of mCRPC with ^{225}Ac -PSMA-617; dosimetry estimate and empirical dose finding. *J Nucl Med.* April 13, 2017 [Epub ahead of print].
- [47] Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, et al. ^{225}Ac -PSMA-617 for PSMA-targeted alpha-radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Nucl Med.* 2016; 57: 1941-1944.

(收稿日期:2019-07-23)

· 消息 ·

《中华核医学与分子影像杂志》入选首批临床医学领域科技期刊分级目录

2019 年 7 月,中国科协、中宣部、教育部、科技部联合印发《关于深化改革培育世界一流科技期刊的意见》,明确提出要遴选发布高质量科技期刊分级目录,形成全面客观反映期刊水平的评价标准。

近日,中华医学会杂志社网站公布了首批临床医学领域科技期刊分级目录,其涵盖心血管病学、内分泌病学、儿科学、医学影像学 4 个方向。在分级目录评定过程中,共有相关学科领域的 485 名专家参与期刊的推荐、审定工作;共遴选源期刊 585 种,其中中国期刊 78 种、其他国家和地区期刊 507 种,最终选定 170 种中英文高水平科技期刊进入分级目录。《中华核医学与分子影像杂志》入选首批临床医学领域科技期刊分级(医学影像学方向)T2 区(T1 区 12 种期刊,均为国外期刊;T2 区 12 种期刊,其中中文 3 种;T3 区 23 种期刊)。