

^{177}Lu -PSMA-RLT 治疗前列腺癌临床实践技术

雷蕾 王学丹 周志军 刘楠 张莉 陈跃 张伟

西南医科大学附属医院核医学科、核医学与分子影像四川省重点实验室, 泸州 646000

通信作者: 张伟, Email: zhangwscd@163.com

【摘要】 前列腺癌是发病率较高的恶性肿瘤之一。虽然大多数前列腺癌患者接受标准治疗后疗效较高, 但一旦发展到激素抵抗状态, 患者的预后往往较差。放射性核素靶向治疗是继手术和化疗后治疗恶性肿瘤的重要方法, 其能克服肿瘤异质性, 具有毒性小、靶向性强、疗效好等优点。以 ^{177}Lu -前列腺特异膜抗原(PSMA)治疗为代表的新型放射性配体治疗(RLT)有效解决了晚期激素抵抗状态前列腺癌疗效欠佳这一难题, 得到了广泛认可。该文就 ^{177}Lu -PSMA-RLT治疗前列腺癌临床实践技术及常见不良反应进行阐述, 便于相关人员更好地理解 and 掌握其方法, 为更好地将该方法应用于临床、开展后续研究奠定基础。

【关键词】 前列腺肿瘤; 前列腺特异膜抗原; 同位素标记; 镥; 放射疗法

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20191024-00233

Clinical practice of ^{177}Lu -PSMA-RLT in the treatment of prostate cancer

Lei Lei, Wang Xuedan, Zhou Zhijun, Liu Nan, Zhang Li, Chen Yue, Zhang Wei

Department of Nuclear Medicine, Nuclear Medicine and Molecular Imaging Key Laboratory of Sichuan Province, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

Corresponding author: Zhang Wei, Email: zhangwscd@163.com

【Abstract】 Prostate cancer is one of the malignant tumors with high incidence. Although most patients with prostate cancer respond well to standard treatment, they often have a poor prognosis once they develop hormone resistance. Radionuclide targeted therapy is an important method to treat malignant tumors after surgery and chemo-radiotherapy. New radioligand therapy (RLT), represented by ^{177}Lu -prostate specific membrane antigen (PSMA)-RLT, effectively solves the problem of poor efficacy in advanced hormone-resistant prostate cancer, and has been widely recognized in the world. In this paper, the clinical practice of ^{177}Lu -PSMA-RLT in the treatment of prostate cancer and its common adverse reactions are described in order to better understand and master its methods and lay the foundation for better clinical application and follow-up research.

【Key words】 Prostatic neoplasms; Prostate-specific membrane antigen; Isotope labeling; Lutetium; Radiotherapy

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20191024-00233

前列腺癌是严重威胁人类健康的恶性肿瘤, 也是男性癌症相关死亡的第 2 位主要原因^[1-2]。随着人口的老龄化, 近 10 年中国前列腺癌发病率快速上升, 已接近欧美发达国家; 且呈现晚期患者多、死亡率高等特点^[3]。尽管早期前列腺癌治疗有各种治疗方法, 但一旦发展到晚期, 常规手术治疗、放射治疗和内分泌治疗效果均较差, 晚期前列腺癌患者对激素治疗的最初反应率超过 90%, 但疾病常在 12~18 个月后发展到激素抵抗性状态, 从而成为去势抵抗性前列腺癌 (castration resistant prostate cancer, CRPC), 甚至转移成为转移性 CRPC (metastatic CRPC, mCRPC), 患者 5 年生存率仅有 15%~36%^[4]。前列腺特异膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA) 是特异性较高的前列腺癌显像和治疗靶点, 具有肿瘤组织高表达、易靶向、结构清晰等特点^[5]。目前已成功应用 ^{99m}Tc 、 ^{68}Ga 、 ^{18}F 及 ^{177}Lu 等核素进行 PSMA 靶向药物标记用于前列腺癌靶向诊断和治疗^[6-7]。对于初发中高危前列腺

癌患者, PSMA 靶向分子影像检查因在检测前列腺癌转移灶及确定肿瘤分期方面的灵敏度和特异性高于 CT 和胆碱 PET/CT, 逐渐成为前列腺癌分期、生化复发检测的关键检查技术^[8]。而 ^{177}Lu 是一种半衰期仅 6.7 d 的治疗性核素, 由于其 β 粒子能量相对较低, 在组织中的平均射程为 670 μm , 在对病灶发挥辐射作用时对骨髓抑制较轻, 比其他治疗核素更安全。目前大多数团队采用 ^{177}Lu -PSMA-617 或 ^{177}Lu -PSMA I&T 作为放射性配体治疗 (radioligand therapy, RLT) 药物。治疗流程在不同国家和地区有一些差异, 本文就 ^{177}Lu -PSMA-RLT 规程以及不良反应等注意事项进行详细阐述, 以期为从事前列腺癌患者核素诊断和治疗的临床医师提供信息。

一、治疗规程

1. 患者准备。综合欧洲核医学协会 (European Association of Nuclear Medicine, EANM) 及其他机构发表文献^[9-10], 对于即将采取 ^{177}Lu -PSMA-RLT 的患者, 血常规和血生化指标

是必须检查的项目。排除肾梗阻的肾动态显像及其他心功能检查,唾液腺显像可作为建议检查项目。血常规具体要求:WBC 计数一般 $\geq 2.0 \times 10^9/L$;Hb ≥ 80 g/L,对于有症状的贫血患者,应在治疗前输红细胞;PLT $\geq 75 \times 10^9/L$,如果 PLT $< 75 \times 10^9/L$,在没有其他更安全有效方法的情况下可以接受,但是目前尚不清楚是否应该在这种情况下减少放射性剂量。血生化指标要求:血清肌酐水平一般 < 2 倍正常高限;肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR) ≥ 40 ml \cdot min $^{-1} \cdot 1.73$ m $^{-2}$;肝功能指标异常不是 $^{177}\text{Lu-PSMA-RLT}$ 的禁忌证。尽管 EANM 指南把肝酶 > 5 倍上限作为禁忌证,但许多患者碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶等都会升高。对于胆红素水平高的患者,建议在 $^{177}\text{Lu-PSMA-RLT}$ 前尽可能排除胆汁淤积的可能。

其他建议检查:化疗或者骨靶向核素治疗等可加重骨髓抑制,应至少在 $^{177}\text{Lu-PSMA-RLT}$ 开始前 4~6 周停止^[11]。建议治疗前行 $^{99}\text{Tc}^m$ -巯基乙甘肽(mercaptoacetyltriglycin, MAG_3)或者 $^{99}\text{Tc}^m$ -二乙撑三胺五乙酸(diethylene triamine pentaacetic acid, DTPA)肾动态显像,以排除梗阻性肾病可能。肾梗阻患者应先治疗梗阻。对于扩张的非阻塞性肾病患者,建议在注射 $^{177}\text{Lu-PSMA}$ 显像剂后注射呋塞米 40 mg。注射后建议患者采用坐位,有助于更好的尿液引流。在 $^{177}\text{Lu-PSMA-RLT}$ 前应开始静脉或口服补液。在使用放射性药物后,补充 0.5~1.0 L 复方氯化钠或氯化钠溶液有助于减少肾脏辐射剂量。为避免尿液放射性污染,建议尿失禁患者在 24~48 h 内使用导尿管。 $^{177}\text{Lu-PSMA-RLT}$ 一般不会引起心血管状况恶化。但应排除一些急性、致死性心血管疾病及可能加重心脏负担的操作。

2. 治疗前用药。一般 $^{177}\text{Lu-PSMA-RLT}$ 前不需要服用任何药物,大多数患者对治疗耐受性良好。对于弥漫性骨骼或肝转移及脑转移的患者,推荐治疗前口服 1~2 周的皮质类固醇(如泼尼松 20 mg/d)。皮质类固醇治疗时应考虑预防性使用质子泵抑制剂。根据文献报道,注射皮质类固醇后 48 h 内最常见的不良反应是轻微呕吐和恶心,可使用昂丹司琼止吐^[9]。对昂丹司琼无反应者,可使用维甲酸或甲氧氯普胺。预防性止吐治疗并不是强制性的。

3. 给药方式。 $^{177}\text{Lu-PSMA-RLT}$ 采用缓慢静脉注射给药。不同机构给药体积和时间尚未一致,但大多小于 10 ml,15 min 内完成推注。 $^{177}\text{Lu-PSMA}$ 可用质量分数 0.9% 无菌氯化钠溶液稀释及冲洗。建议患者在使用 $^{177}\text{Lu-PSMA}$ 前后补充 1.0~1.5 L 水,并尽可能频繁地排尿^[10]。为减少患者的辐射暴露,需要适当的注射器防护,如 1.5 mm 的有机玻璃注射器防护,而 γ 防护需额外的铅屏蔽。

4. 给药剂量和周期。 $^{177}\text{Lu-PSMA-RLT}$ 所需周期取决于患者的反应、毒性和肿瘤负荷。正常情况下,使用 $^{177}\text{Lu-PSMA}$ 进行 3~4 个周期治疗,每个周期间隔 6~8 周。根据患者前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)水平和 PSMA PET/CT 显像结果的变化,如患者仍存在 PSMA 阳性转移,且没有相关 3 或 4 级毒性,可能需要额外的 $^{177}\text{Lu-PSMA-RLT}$ 周期。对 PLT($< 75 \times 10^9/L$)或 WBC 计数($< 2.0 \times 10^9/L$)显著减低的患者,2 个治疗周期之间的时间间隔可以适当延长。

5. 其他治疗药物。一般不推荐 $^{177}\text{Lu-PSMA}$ 联合化疗,该方法可能会加重骨髓抑制。目前还没有 $^{177}\text{Lu-PSMA}$ 联合新

一代激素疗法(恩杂鲁胺、阿贝他酮)的数据。对于脑转移的患者,可将 $^{177}\text{Lu-PSMA-RLT}$ 与脑转移外照射治疗相结合^[12]。对于因骨转移疼痛或有骨折危险的患者, $^{177}\text{Lu-PSMA-RLT}$ 联合外照射是可行且安全的。

6. 患者随访。使用 $^{177}\text{Lu-PSMA}$ 后 4~48 h 内应该至少对患者进行 1 次全身扫描,以评估药物的靶向性及体内稳定性。最好使用 SPECT 或 SPECT/CT 仪,中等能量,通用平行孔准直器,2 个能峰 113 keV(宽度 20%)和 208 keV(宽度 15%)^[13]。治疗后 2~4 周可进行血液检测和临床检查。常规实验室检查包括全血计数和血清肌酐或清除率检测。肿瘤标志物应每隔 4 周检测 1 次,以评估患者对治疗的反应。对于 PSA 反应良好的患者,应在第 3 周或第 4 周后行 PSMA 显像;对于无 PSA 反应的患者,应在第 2 周进行 PSMA 显像。通常 PSA 水平下降大于 50%被认为是治疗反应显著。多项回顾性研究表明,80%~97%的患者在治疗后 PSA 水平下降,高达 57%的患者 PSA 水平下降大于 50%^[14-16]。

二、常见不良反应及注意事项

1. 陪护者的辐射安全性。在一些国家,如德国,接受 $^{177}\text{Lu-PSMA-RLT}$ 治疗的患者要住院至少 48 h,以减少对环境及其家属的辐射剂量。也有些国家在门诊进行这种治疗。正常情况下,患者约在接受核素治疗后 4~6 h 可出院。Demir 等^[17]分析了 23 例患者在不同距离(0~0.2 m)和不同时间点(0~120 h)的剂量率。给药后 2 min、1 h 剂量当量率均 < 30 mSv/h; 4 h 和 6 h 后 1 m 处的剂量当量率为(23 \pm 6)和(15 \pm 4) $\mu\text{Sv/h}$; 23 名陪护者所受总的辐射剂量为(202.3 \pm 42.7)(范围 120~265) μSv ;护士和放疗师所受辐射剂量分别为每例患者对应 6 和 4 μSv ;物理师和医师则为 2 μSv 。上述研究结果显示,放射性核素显像患者完成检查离开医院后,如立即恢复正常的起居生活,即在不同时间、不同距离接触公众时,公众的受照剂量均低于我国《电离辐射防护与辐射源安全基本标准》(GB18 871-2002)提出的限定(< 1 mSv)^[18]。

2. 不良反应。(1) 血液毒性。Rahbar 等^[19]对 145 例 mCRPC 患者进行了 1~4 个周期 $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ 治疗,18 例发生 3~4 级血液毒性,分别有 10%、4%、3% 患者发生贫血、血小板减少症和白细胞减少症。Hofman 等^[14]的研究发现 3~4 级血小板减少发生率约 27%,其中 13%可能归因于 $^{177}\text{Lu-PSMA}$,余 14%发生在明确的原有骨髓疾病进展时。在这些患者中,血小板减少的平均时间为 35 d。3 级贫血和中性粒细胞减少可能是由 $^{177}\text{Lu-PSMA}$ 引起的,分别占 13%和 7%。Bräuer 等^[20]报道了 59 例中位随访时间为 24 周的患者,3 或 4 级贫血、3 级或 4 级血小板减少症及白细胞减少症的发生率分别为 18%和 3%。

(2) 肾功能损害。Zhang 等^[21]报道的 16 例单肾患者共接受了 54 次 $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ 治疗,给药剂量为 22.1 GBq。根据该研究结果,只有 1 例功能正常肾的患者在治疗期间或治疗后没有被观察到 3~4 级肾毒性。Delker 等^[22]的研究也发现 10 例患者均无相关 3 或 4 级肾毒性,1 例有 1 级毒性,1 例已知肾功能不全者表现为 2 级毒性。Yordanova 等^[15]报道的 30 例患者中有 1 例 3 级肾功能不可逆损害。Norouzi 等^[23]报道 55 例患者经 $^{177}\text{Lu-PSMA}$ 治疗均未发生严重肾毒性(3/4 级),甚至对于肾脏移植的患者,在较低剂量(4 GBq)下多次治疗

也是安全的。研究表明,可能影响肾功能和增加对肾的辐射吸收剂量的情况发生在年龄较大的男性,以及曾经接受化疗或伴有高血压等疾病的患者中^[21]。为了保护肾脏,Yadav 等^[24]的研究中在输注¹⁷⁷Lu-PSMA 前 30~60 min 内,先滴注大量含赖氨酸和精氨酸的生理盐水,但从发表的肾辐射剂量结果 $[(0.99\pm 0.31) \text{ mGy/MBq}]$ 来看,并不比其他没有使用含正电子的精氨酸和赖氨酸方法的结果低 (0.8 mGy/MBq) ^[25]。

(3) 口干。¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT 治疗后口干者约占 3.5%~87%^[14,16,19],但大多数限于 1 级。有文献报道在注射前 30 min 和注射后 4 h 可对唾液腺进行预防性冷刺激,以减少唾液腺灌注^[26]。Yordanova 等^[15]的研究中在给药前 30 min 对腮腺使用冰袋来预防。但 van Kalmthout 等^[27]报道冰袋对¹⁷⁷Lu-PSMA 摄取非特异性分布的影响似乎仅限于腮腺。也有文献报道可在 PSMA-RLT 前用肉毒素预先处理有一定效果^[28]。目前对唾液腺的保护仍是亟待解决的问题。

(4) 疲劳。McBean 等^[16]的研究中,治疗后 1 级疲劳 18 例 (13.6%)。Heck 等^[29]报道了治疗后疲劳 5 例 (25%)。Hofman 等^[14]报道了 1 或 2 级疲劳 15 例 (50%)。Ahmadzadehfar 等^[30]报道了疲劳 2 例 (20%)。

(5) 恶心、呕吐、食欲减退。Zhang 等^[21]的研究表明只有 1/54 (1.9%) 患者在治疗中出现恶心和短期呕吐。McBean 等^[16]的研究发现 2 级恶心 1 例 (0.76%)、1 级胃肠不适 4 例 (3.0%)、1 级恶心或呕吐 6 例 (4.5%)。Heck 等^[29]发现食欲减退 5 例 (25%)。Hofman^[14]等报道了 1 级和 2 级短暂恶心 15 例 (50%)、呕吐 10 例 (33%)、食欲减退 5 例 (23%)。

(6) 疼痛。McBean 等^[16]的研究发现 1 或 2 级治疗期间的背痛、手指刺痛以及治疗后关节疼痛、腿部疼痛。Hofman 等^[14]发现在 30 例患者中 1~2 级和 3 级疼痛患者分别有 5 例 (17%) 和 1 例 (3%)。

(7) 干眼症。McBean 等^[16]报告了经¹⁷⁷Lu-PSMA 治疗后出现 1 级干眼症 1 例 (0.76%)。Hofman 等^[14]研究发现 1~2 级干眼症 5 例 (17%)。Bräuer 等^[20]报道 59 例患者中有 2% 出现干眼。

(8) 其他。Heck 等^[29]报道了 19 例¹⁷⁷Lu-PSMA 治疗的患者,共 40 个治疗周期,2 例 (10%) 出现顽固性便秘。Hofman 等^[14]的研究发现有 3 例 (10%) 患者 1~2 级体质量减轻。Ahmadzadehfar 等^[30]对 10 例患者使用¹⁷⁷Lu-PSMA-617 治疗,出现 1 例 1 级低白蛋白血症。Fendler 等^[31]报道 20% 的患者出现味觉障碍。van Kalmthout 等^[32]报道了 1 例 54 岁 mCRPC 患者在接受¹⁷⁷Lu-PSMA 治疗后缓慢出现双侧视力丧失,这可能与该疗法所产生的局部放射作用有关。

三、总结

总之,¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT 治疗前列腺癌是一种非常简便、安全、高反应率、不良反应少且轻微的方法。目前其临床应用主要局限在晚期前列腺癌的三线治疗,利用好这种治疗方法,掌握其临床适应证,更好地拓展其应用范围,同时考虑在尽量保护唾液腺、骨髓及肾的安全基础上,增加剂量学因素,才能将其更好地应用到临床当中。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Damodaran S, Lang JM, Jarrard DF. Targeting metastatic hormone

sensitive prostate cancer: chemohormonal therapy and new combinatorial approaches[J]. J Urol, 2019, 201(5): 876-885. DOI:10.1097/JU.000000000000117.

[2] 汪静. ⁶⁸Ga/¹⁷⁷Lu-PSMA 在前列腺癌靶向诊疗中的作用[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(2): 65-66. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.02.001.

Wang J. Role of ⁶⁸Ga/¹⁷⁷Lu-PSMA in theranostic of prostate cancer [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(2): 65-66. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.02.001.

[3] 中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会. 2018 版转移性前列腺癌诊治中国专家共识[J]. 中华外科杂志, 2018, 56(9): 646-652. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2018.09.002.

China Anti-Cancer Association Genitourinary Cancer Committee. Chinese experts consensus on the treatment of metastatic prostate cancer 2018 edition [J]. Chin J Surg, 2018, 56(9): 646-652. DOI:10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2018.09.002.

[4] Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer[J]. N Engl J Med, 2015, 373(8): 737-746. DOI:10.1056/NEJMoa1503747.

[5] 陈利星, 邹思娟, 朱小华. 放射性核素标记前列腺特异性膜抗原小分子抑制剂靶向前列腺癌的显像与治疗[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(1): 53-58. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.01.014.

Chen LX, Zou SJ, Zhu XH. Targeted imaging and therapy of prostate cancer by radionuclide labeled small molecule inhibitors of prostate specific membrane antigen[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(1): 53-58. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.01.014.

[6] Paganelli G, De Giorgi U. [¹⁷⁷Lu]-PSMA-617 for targeted prostate cancer treatment: a magic bullet? [J]. Lancet Oncol, 2018, 19(6): 725-726. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30268-7.

[7] 周立强, 陈璟. 放射性核素标记前列腺特异膜抗原配体对转移性去势抵抗性前列腺癌诊治的研究进展[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2018, 38(12): 828-832. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.12.016.

Zhou LQ, Chen J. Theranostic research of radiolabeled prostate-specific membrane antigen ligands in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 38(12): 828-832. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2018.12.016.

[8] Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, et al. ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0 [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(6): 1014-1024. DOI:10.1007/s00259-017-3670-z.

[9] Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-labelled PSMA-ligands (¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT) [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46(12): 2536-2544. DOI:10.1007/s00259-019-04485-3.

[10] 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]. J Nucl Med, 2016, 57(Suppl 3): 97S-104S. DOI:10.2967/jnumed.115.170167.

[11] Schlenkhoff CD, Gaertner F, Essler M, et al. Positive influence of ¹⁷⁷Lu PSMA-617 therapy on bone marrow depression caused by metastatic prostate cancer [J]. Clin Nucl Med, 2016, 41(6): 478-480. DOI:10.1097/RLU.0000000000001195.

[12] Wei X, Schlenkhoff C, Schwarz B, et al. Combination of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 and external radiotherapy for the treatment of cerebral metastatic

- ses in patients with castration-resistant metastatic prostate cancer [J]. *Clin Nucl Med*, 2017, 42(9): 704-706. DOI:10.1097/RLU.0000000000001763.
- [13] 徐磊, 孟庆乐, 杨瑞, 等. 基于不同能量窗和准直器的¹⁷⁷Lu-DOTATATE SPECT/CT 定量采集条件[J]. *中国医学影像技术*, 2019, 35(5): 759-764. DOI:10.13929/j.1003-3289.201811034. Xu L, Meng QL, Yang R, et al. Acquisition protocols of quantitative ¹⁷⁷Lu-DOTATATE SPECT/CT imaging based on different energy windows and collimators[J]. *Chin J Med Imaging Technol*, 2019, 35(5): 759-764. DOI:10.13929/j.1003-3289.201811034.
- [14] Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. [¹⁷⁷Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(6): 825-833. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30198-0.
- [15] Yordanova A, Linden P, Hauser S, et al. Outcome and safety of re-challenge [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 in patients with metastatic prostate cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(5): 1073-1080. DOI:10.1007/s00259-018-4222-x.
- [16] McBean R, O'Kane B, Parsons R, et al. Lu177-PSMA therapy for men with advanced prostate cancer: initial 18 months experience at a single Australian tertiary institution [J]. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2019, 63(4): 538-545. DOI:10.1111/1754-9485.12891.
- [17] Demir M, Abuqbeith M, Uslu-Beşli L, et al. Evaluation of radiation safety in ¹⁷⁷Lu-PSMA therapy and development of outpatient treatment protocol [J]. *J Radiol Prot*, 2016, 36(2): 269-278. DOI:10.1088/0952-4746/36/2/269.
- [18] 刘兰, 陈跃. 核医学显像的辐射安全调查[J]. *泸州医学院学报*, 2015, 38(4): 379-381. DOI:10.3969/j.issn.1000-2669.2015.04.015. Liu L, Chen Y. Investigation of radiation safety of nuclear medical imaging[J]. *J Luzhou Med College*, 2015, 38(4): 379-381. DOI: 10.3969/j.issn.1000-2669.2015.04.015.
- [19] Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, et al. German multi-center study investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(1): 85-90. DOI:10.2967/jnumed.116.183194.
- [20] Bräuer A, Grubert LS, Roll W, et al. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy and outcome in patients with metastasized castration-resistant prostate cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(10): 1663-1670. DOI:10.1007/s00259-017-3751-z.
- [21] Zhang J, Kulkarni HR, Singh A, et al. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer patients with a single functioning kidney[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(11): 1579-1586. DOI:10.2967/jnumed.118.223149.
- [22] Delker A, Fendler WP, Kratochwil C, et al. Dosimetry for ¹⁷⁷Lu-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.
- [23] Norouzi G, Aghdam RA, Hashemifard H, et al. Excellent response to lower dose of ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in a metastatic castration-resistant prostate cancer patient with a transplanted kidney [J]. *Clin Nucl Med*, 2019, 44(6): 483-484. DOI:10.1097/RLU.0000000000002508.
- [24] Yadav MP, Ballal S, Tripathi M, et al. Post-therapeutic dosimetry of ¹⁷⁷Lu-DKFZ-PSMA-617 in the treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Nucl Med Commun*, 2017, 38(1): 91-98. DOI:10.1097/MNM.0000000000000606.
- [25] Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, et al. ¹⁷⁷Lu-labeled prostate-specific membrane antigen radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: safety and efficacy[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(7): 1006-1013. DOI:10.2967/jnumed.115.168443
- [26] Yilmaz B, Nisli S, Ergul N, et al. Effect of external cooling on ¹⁷⁷Lu-PSMA uptake by the parotid glands [J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(10): 1388-1393. DOI:10.2967/jnumed.119.226449.
- [27] van Kalmthout L, Lam M, de Keizer B, et al. Impact of external cooling with icepacks on ⁶⁸Ga-PSMA uptake in salivary glands [J]. *EJNMMI Res*, 2018, 8(1): 56. DOI:10.1186/s13550-018-0408-2.
- [28] Baum RP, Langbein T, Singh A, et al. Injection of botulinum toxin for preventing salivary gland toxicity after PSMA radioligand therapy: an empirical proof of a promising concept [J]. *Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 52(1): 80-81. DOI:10.1007/s13139-017-0508-3.
- [29] Heck MM, Retz M, Tauber R, et al. PSMA-targeted radioligand therapy in prostate cancer [J]. *Urologe A*, 2017, 56(1): 32-39. DOI:10.1007/s00120-016-0274-3.
- [30] Ahmadzadehfar H, Eppard E, Kürpig S, et al. Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with ¹⁷⁷Lu-PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(11): 12477-12488. DOI:10.18632/oncotarget.7245.
- [31] Fendler WP, Reinhardt S, Ilhan H, et al. Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(2): 3581-3590. DOI:10.18632/oncotarget.12240.
- [32] van Kalmthout L, Stam A, Gans R, et al. Visual deficit possibly caused by lutetium-177 PSMA treatment [J]. *BMJ Case Rep*, 2018, 2018. pii: bcr2018225508. DOI:10.1136/bcr-2018-225508.

(收稿日期:2019-10-24)