· 综述 ·

^{225}Ac/^{177}Lu-PSMA-617 治疗前列腺癌继发唾液腺损伤及保护的研究进展

傅文会 徐婷婷 刘会攀 张心怡 曾成润 陈跃
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、四川省院士(专家)工作站,泸州 646000
通信作者:陈跃, Email: chenyue5523@126.com

【摘要】 前列腺特异膜抗原(PSMA)放射性配体治疗(RLT)在转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)中治疗效果优良。但 PSMA RLT 会对唾液腺产生辐射损伤,尤其是^{225}Ac/^{177}Lu-PSMA-617。唾液腺损伤会引起患者口干、降低生活质量,甚至限制放射性治疗剂量,影响肿瘤治疗效果。目前国内在 PSMA RLT 唾液腺损伤方面鲜有文献报道。该文根据国内外研究对^{225}Ac/^{177}Lu-PSMA-617 RLT 过程中唾液腺损伤情况及相关辐射防护措施进行综述。

【关键词】 前列腺肿瘤;涎腺;前列腺特异膜抗原;放射疗法;锕;镥;发展趋势
基金项目:国家自然科学基金(U20A20384);四川省核医学创新转化平台(2019JDPT0004)
DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210409-00105

Research progress of salivary glands injury secondary to ^{225}Ac/^{177}Lu-PSMA-617 in the treatment of prostate cancer and its protection

Fu Wenhui, Xu Tingting, Liu Huipan, Zhang Xinyi, Zeng Chengrun, Chen Yue
Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University; Nuclear Medicine and Molecular Imaging Key Laboratory of Sichuan Province; Academician (Expert) Workstation of Sichuan Province, Luzhou 646000, China
Corresponding author: Chen Yue, Email: chenyue5523@126.com

【Abstract】 Prostate specific membrane antigen (PSMA) radioligand therapy (RLT) is effective in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). However, PSMA RLT can cause radiation damage to salivary glands, especially ^{225}Ac/^{177}Lu-PSMA-617. Radiation-related salivary glands damage can cause xerostomia, reduce the quality of life, and even limit the dose of radiopharmaceuticals and reduce the efficacy of tumor treatment. At present, there are few literatures on PSMA RLT related salivary glands damage in China. In this article, radiation-related salivary glands damage and the related protective measures during ^{225}Ac/^{177}Lu-PSMA-617 RLT are reviewed based on domestic and foreign studies.

【Key words】 Prostatic neoplasms; Salivary glands; Prostate-specific membrane antigen; Radiotherapy; Actinium; Lutetium; Trends
Fund program: National Natural Science Foundation of China (U20A20384); Innovation and Transformation Platform of Nuclear Medicine (2019JDPT0004)
DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210409-00105

我国前列腺癌发病率呈逐年增长趋势。大约 10%~20% 前列腺癌会进展为转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC),其预后差,中位生存期通常不到 2 年[1-2]。近年来,前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)放射性配体治疗(radioligand therapy, RLT)在 mCRPC 患者中展现出良好的治疗效果,以^{225}Ac-PSMA-617 和^{177}Lu-PSMA-617 最具代表性。但^{225}Ac/^{177}Lu-PSMA-617 RLT 过程中唾液腺放射性分布较高,易导致唾液腺损伤,产生口干甚至味觉功能减退等不适,影响患者生活质量。更严重的是,PSMA RLT 过程中唾液腺成为剂量限制器官,限制更高剂量给药,影响了肿瘤治疗效果。PSMA RLT 过程中如何正确保护唾液腺、避免唾液腺损伤,正处于积极探索阶段。本文就^{225}Ac/^{177}Lu-PSMA-617 RLT 过程中唾液腺损伤情况及相关防护措施进行综述,以便为临床医师解决这一难题提供思路。

一、唾液腺 PSMA 放射性配体摄取机制

PSMA 又称谷氨酸羧肽酶Ⅱ或叶酸水解酶Ⅰ,是 1 种含有 750 个氨基酸的跨膜糖蛋白。前列腺癌细胞及转移灶中 PSMA 表达非常高,正常组织中仅有少量生理性表达。PSMA 在正常唾液腺中的表达存在争议。一些学者认为唾液腺没有 PSMA 表达,另一些学者认为唾液腺有低水平生理性 PSMA 表达[3-4]。研究发现,放射性核素标记的 PSMA 小分子抑制剂(如 PSMA-11、PSMA-617 等)在唾液腺中均有摄取,但摄取机制尚不清楚,可能是特异性和非特异性摄取的共同结果[5-6]。放射性核素标记的 PSMA 单克隆抗体(如 J591)未出现唾液腺摄取,使得人们更加怀疑小分子抑制剂出现唾液腺分布不只与 PSMA 特异性表达有关。唾液腺免疫组织化学检查显示,PSMA 阳性细胞呈不均匀点状分布,其他实质部

分与其距离超过 α 粒子穿透深度。若唾液腺摄取 PSMA 放射性配体仅为特异性摄取,由于短射程 α 粒子对周围组织损伤更小,则唾液腺毒性可能更小。但^{225}Ac-PSMA-617 唾液腺毒性高于^{177}Lu-PSMA-617 的临床结果与该假设不符,表明唾液腺摄取 PSMA 放射性配体很可能还存在非特异性摄取[7]。非特异性摄取可能与唾液腺局部血供丰富有关。目前还无法对唾液腺摄取 PSMA 放射性配体的特异性和非特异性机制进行准确区分,各自所占比例也不清楚,国内外相关研究报道较少。

二、^{225}Ac-PSMA-617 继发唾液腺损伤

虽然^{177}Lu-PSMA-617 治疗 mCRPC 安全有效,但大约 30%的 mCRPC 患者对^{177}Lu-PSMA-617 耐受,且弥漫性骨髓受侵为^{177}Lu-PSMA-617 治疗禁忌证。^{225}Ac 发射 α 粒子,射程仅约 50~100 μm,能有效杀伤目标细胞而保留周围正常组织,骨髓毒性小。^{225}Ac-PSMA-617 可用于^{177}Lu-PSMA-617 治疗无效或弥漫性骨髓受侵的 mCRPC 患者。在治疗 mCRPC 方面,^{225}Ac-PSMA-617 显示出与^{177}Lu-PSMA-617 互补甚至优于^{177}Lu-PSMA-617 的优势,但较高的口干发生率限制了其应用。研究显示,^{225}Ac-PSMA-617 治疗 mCRPC 后口干发生率约 29%~100%(表 1)[7-13],为 1~3 级口干。轻度口干无需干预,口干严重则需中断治疗。Kratochwil 等[7-8] 和 Feuerecker 等[13] 的研究中均有患者因口干中断治疗,从而影响疗效。口干发生率和严重程度与放射性剂量有关。Kratochwil 等[7] 对不同人群分别进行每周期按体质量 50、100、150 及 200 kBq/kg 的^{225}Ac-PSMA-617 治疗。结果显示,每周期剂量为 50 kBq/kg 时,未出现口干,抗肿瘤效果不佳;100 kBq/kg 时,出现口干,抗肿瘤效果佳;150 kBq/kg 时,口干更加频繁、严重;200 kBq/kg 时,有患者因此中断治疗。平衡风险与效益后,将每周期 100 kBq/kg 作为^{225}Ac-PSMA-617 最佳治疗剂量,这也是后来研究者们最常用的剂量。优化治疗方案有助于减轻唾液腺辐射损伤程度。Sathekge 等[9] 和 van der Doelen 等[10] 对 mCRPC 患者采用降阶梯治疗的方案,第 1 周期采用 8 MBq 固定剂量,随后每周期剂量<8 MBq,平均 3~4 周期^{225}Ac-PSMA-617 治疗后,虽然口干发生率仍较高(85%~100%),但均为 1~2 级口干,无患者因此中断治疗。有关^{225}Ac-PSMA-617 治疗 mCRPC 过程中唾液腺损伤需要更大样本量、更长时间的观察研究,但 mCRPC 患者的生存期较短,进行唾液腺长期毒性研究受到一定限制。

三、^{177}Lu-PSMA-617 继发唾液腺损伤

^{177}Lu 发射 β^- 粒子,射程约 1 500 μm。研究证实^{177}Lu-PSMA-617 治疗 mCRPC 是相对安全有效的[14]。由于^{177}Lu-PSMA-617 临床应用更广泛,其继发的口干不容忽视。^{177}Lu-PSMA-617 的剂量学研究显示,唾液腺平均吸收剂量约 0.6~1.4 Gy/GBq[15-16],对于唾液腺 45 Gy 的最大剂量限制将允许累积剂量达到约 50 GBq。^{177}Lu-PSMA-617 治疗后口干发生率为 3.6%~87%,为 1~2 级口干(表 1)[14,16-21]。^{177}Lu-PSMA-617 继发的口干发生率及严重程度不如^{225}Ac-PSMA-617,未出现 3 级口干,也无因口干中断治疗的报道,且口干同样显示出剂量相关性。Hofman 等[19] 的 1 项单中心、单臂(不设对照组)、临床Ⅱ期前瞻性研究显示,30 例 mCRPC 患者接受平均 7.5 GBq/周期(1~4 周期)^{177}Lu-PSMA-617 治疗后,1 级口干发生率高达 87%,多数患者无需干预,仅少数患者需要使用凝胶缓解症状。而 Baum 等[14] 关于^{177}Lu-PSMA RLT 的安全性研究提示,56 例患者接受平均 5.76 GBq/周期(1~5 周期)治疗后,1 级口干发生率仅 3.6%,且分别在第 3、4 周期治疗后出现,3 个月内自行恢复。Kratochwil 等[16] 也发现口干均在第 3 周期治疗后出现。这可能与初始治疗时肿瘤负荷较高、多周期治疗后唾液腺辐射剂量累积有关。虽然^{177}Lu-PSMA-617 治疗继发的口干为暂时性、轻~中度口干,仅少数会发展为慢性口干,但口干会增加患者不适、降低生活质量,唾液腺辐射损伤仍需受到重视。

四、其他放射性核素标记的 PSMA 配体继发唾液腺损伤

多种放射性核素可继发唾液腺损伤引起口干,最常见于分化型甲状腺癌^{131}I 治疗后。^{131}I 也可标记 PSMA 配体,(*S*)-2-(3-((*S*)-1-羧基-5-(3-(4-^{131}I-碘苯基)脲基)戊基)脲基)戊二酸[(*S*)-2-(3-((*S*)-1-carboxy-5-(3-(4-^{131}I-iodophenyl) urei-

表 1　^{225}Ac/^{177}Lu-PSMA-617 治疗转移性去势抵抗性前列腺癌患者后的继发口干情况

年份	国家	药物	样本量(例)	治疗剂量及周期	口干发生率及严重程度	中断治疗数	参考文献
2017	德国	^{225}Ac-PSMA-617	14	50~200 kBq/kg;1~4 周期	57%;G1~2	1	[7]
2018	德国	^{225}Ac-PSMA-617	40	100 kBq/kg;1~3 周期	-;-	4	[8]
2020	南非	^{225}Ac-PSMA-617	73	第 1 周期 8 MBq,随后<8 MBq/周期;3 周期	85%;G1~2	0	[9]
2021	印度	^{225}Ac-PSMA-617	13	第 1 周期 8 MBq,随后 6 MBq/周期;4 周期	G1~2	0	[10]
2020	印度	^{225}Ac-PSMA-617	28	100 kBq/kg;3 周期	29%;G1~2	-	[11]
2020	印度	^{225}Ac-PSMA-617	11	100 kBq/kg;2 周期	73%;G1~3	-	[12]
2021	德国	^{225}Ac-PSMA-617	26	9 MBq/周期;2 周期	100%;G1~2	6	[13]
2016	德国	^{177}Lu-PSMA-617	56	5.76 GBq/周期;1~5 周期	3.6%;G1	-	[14]
2016	德国	^{177}Lu-PSMA-617	30	3.7~4.0 GBq/周期;1~3 周期	3.6%;-	-	[16]
2017	德国	^{177}Lu-PSMA-617	145	5.9 GBq /周期;1~4 周期	8%;G1~2	-	[17]
2017	德国	^{177}Lu-PSMA-617	59	6.11 GBq/周期;3 周期	25%;G1~2	-	[18]
2018	澳大利亚	^{177}Lu-PSMA-617	30	7.5 GBq/周期;1~4 周期	87%;G1	-	[19]
2019	荷兰	^{177}Lu-PSMA-617	30	6 GBq/周期;4 周期	47%;G1~2	-	[20]
2019	印度	^{177}Lu-PSMA-617	40	4.4~5.6 GBq/周期;3 周期	5%;G1	-	[21]

注:G 即 Grade(级);-表示文中未提到;PSMA 为前列腺特异膜抗原

do) pentyl) ureido) pentanedioic acid, ^{131}I-MIP-1095] 是较早用于 PSMA RLT 的药物,口干发生率及严重程度随治疗周期的增加而增加。Afshar-Oromieh 等[22] 报道在 34 例患者中,^{131}I-MIP-1095 治疗 1 周期后口干发生率约 88.2%,无 3 级口干;2 个周期后口干发生率约 100%,3 级口干发生率约 13.0%;3 个周期后口干发生率约 100%,3 级口干发生率约 33.3%。^{90}Y-PSMA-617 适用于大病灶 mCRPC 患者,但同样会继发口干。由于^{90}Y 发射的 β 射线射程较长(3 000 μm),可能对唾液腺损伤较轻。Rathke 等[23] 发现 11 例患者接受平均 3.2 GBq/周期^{90}Y-PSMA-617 治疗后,口干发生率约 18%,为暂时性中度口干。

五、唾液腺辐射防护措施

1.冰敷。降温可以使血管收缩、血流量减少,从而减少对血流中药物的摄取。但冰敷对唾液腺 PSMA 放射性配体摄取的影响是有争议的。van Kalmthout 等[24] 在 mCRPC 患者注射^{68}Ga-PSMA-11 前 30 min 开始单侧(24 例)或双侧(20 例)唾液腺冰敷,持续至显像结束,共冰敷约 100 min,结果显示冰敷仅能轻微减少腮腺^{68}Ga-PSMA-11 摄取。Yilmaz 等[25] 在^{177}Lu-PSMA-617 治疗时延长唾液腺冰敷时间,19 例 mCRPC 患者在使用^{177}Lu-PSMA-617 前 1 h 开始单侧腮腺冰敷,持续至治疗结束后 4 h,共冰敷约 5 h;比较冰敷后双侧腮腺放射性计数发现,冰敷不会减少腮腺^{177}Lu-PSMA-617 摄取。因此,延长冰敷时间可能没有意义。单独冰敷对唾液腺的辐射防护作用是不确定的,可尝试与其他方法联合使用。

2.与 PSMA 特异性结合的化合物或药物。非放射性 PSMA 抑制剂可以与 PSMA 放射性配体竞争性结合 PSMA 靶点,减少放射性浓聚。动物研究发现,2-(膦酰基甲基)戊二酸[2-(phosphonomethyl) pentanedioic acid, 2-PMPA]的三烷氧羰基氧基烷基(tri-alkoxycarbonyloxy alkyl, TrisPOC)前药(JHU-2545)和非放射性 PSMA-11 可减少唾液腺 PSMA 放射性配体摄取,不会影响肿瘤放射性分布,但 JHU-2545 和 PSMA-11 获取困难、价格昂贵[26-27]。Rousseau 等[28] 的动物实验发现谷氨酸钠可减少唾液腺 PSMA 放射性配体摄取,同时对肿瘤放射性摄取无影响。但 Armstrong 等[29] 的临床研究得到了不一样的结果,16 例患者口服谷氨酸钠后,唾液腺 SUV_{max} 和 SUV_{mean} 分别下降(45±15)%和(53±13)%,肿瘤 SUV_{max} 和 SUV_{mean} 分别下降 38%和 52%。减少唾液腺特异性摄取措施的有效性尚不明确,且存在减少肿瘤放射性分布的可能,需谨慎使用。

3.过氯酸钾。过氯酸钾可抑制唾液腺对$^{99}Tc^{m}O_4^-$、^{131}I 的摄取。卜婷等[30] 将其用于减少 PSMA RLT 过程中唾液腺放射性摄取。11 例 mCRPC 患者注射^{177}Lu-PSMA-617 前 30 min、4 h、12 h 口服过氯酸钾,所有患者住院及随访期间均未出现口干。但该研究缺乏客观指标比较,唾液腺摄取$^{99}Tc^{m}O_4^-$、^{131}I 和^{177}Lu-PSMA-617 的机制不完全相同,过氯酸钾能否减少唾液腺^{177}Lu-PSMA-617 摄取具有争议。目前尚无过氯酸钾药品,临床使用的多为过氯酸钾化学试剂,存在安全隐患。

4.抗胆碱能药物。格隆溴铵和肉毒毒素均是抗胆碱能药物,能阻止胆碱能神经释放乙酰胆碱,抑制唾液腺活动。10 例 mCRPC 患者注射^{68}Ga-PSMA-11 前 90 min 静脉注射 0.2 mg 格隆溴铵,腮腺和颌下腺 PSMA 放射性摄取较基线无变化[31]。然而有研究报道前列腺癌患者腮腺注射 80 U 肉毒毒素后行^{68}Ga-PSMA PET/CT,腮腺 SUV_{mean} 较基线下降 64%[32]。肉毒毒素只在注射部位起作用,不会影响肿瘤放射性分布,在减少唾液腺 PSMA 放射性配体分布方面具有一定潜力。同为抗胆碱能药物的格隆溴铵不能减少唾液腺 PSMA 放射性摄取,表明肉毒毒素降低 PSMA 放射性摄取可能不只与抗胆碱能作用有关。

5.涎腺内窥镜。涎腺内窥镜可扩张狭窄导管、改善唾液排出功能。11 例 mCRPC 患者^{225}Ac-PSMA-617 治疗前及治疗后行涎腺内窥镜扩张、生理盐水和泼尼松冲洗腺体导管,患者唾液腺功能及生活质量得到一定改善[33]。^{225}Ac-PSMA-617 治疗后口干,不只是因为放射性炎性反应引起导管阻塞导致唾液排出障碍,还与辐射对腺泡细胞的直接损伤导致唾液产生不足有关,该方法不能从根源上避免唾液腺辐射损伤。

6.对症治疗。对于轻度口干患者,勤饮水、使用唾液替代品(如喷雾、凝胶等)能暂时缓解口干症状[7,16,19]。^{131}I 治疗分化型甲状腺癌常预防性咀嚼口香糖、含服维生素 C,这些方法是否能减少唾液腺 PSMA 放射性配体摄取尚不清楚。Jafari 等[34] 发现^{177}Lu-PSMA-617 治疗前 2 d 开始口服维生素 C,可改善^{177}Lu-PSMA-617 治疗引起的氧化应激反应。但维生素 C 的这种辐射防护作用是对全身组织而言,对唾液腺的具体辐射防护效果需进一步探索。但以上方法均会降低患者生活质量。

六、小结与展望

^{255}Ac/^{177}Lu-PSMA-617 可使 mCRPC 患者受益,但也应充分认识其不足。本文综述了^{255}Ac/^{177}Lu-PSMA-617 治疗前列腺癌过程中唾液腺损伤情况及采取的相关防护措施。^{255}Ac-PSMA-617 治疗引起的口干发生率更高、更严重,部分患者因此中断治疗。^{177}Lu-PSMA-617 治疗也常引起口干,但多为轻度、可逆,少数患者会发展为慢性口干且持续存在。认识到 PSMA RLT 继发唾液腺损伤会降低生活质量、限制放射性治疗剂量是非常重要的。这也使得核医学医师在临床工作中需要谨慎平衡 PSMA RLT 风险与效益。目前研究者们采取的 PSMA RLT 相关性唾液腺辐射防护方法尚未取得理想效果。明确唾液腺 PSMA 放射性配体摄取机制将有助于研发新的、有效的防护措施。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 傅文会:研究设计及实施、论文撰写;徐婷婷、刘会攀、张心怡、曾成润:数据整理及分析;陈跃:研究指导、论文修改

参 考 文 献

[1] Lowrance WT, Murad MH, Oh WK, et al. Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline amendment 2018[J]. J Urol, 2018, 200(6): 1264-1272. DOI:10.1016/j.juro.2018.07.090.

[2] Barqawi YK, Borrego ME, Roberts MH, et al. Cost-effectiveness model of abiraterone plus prednisone, cabazitaxel plus prednisone and enzalutamide for visceral metastatic castration resistant prostate cancer therapy after docetaxel therapy resistance[J]. J Med Econ, 2019, 22(11): 1202-1209. DOI: 10.1080/13696998.2019.1661581.

[3] Mhawech-Fauceglia P, Zhang S, Terracciano L, et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) protein expression in normal and neoplastic tissues and its sensitivity and specificity in prostate

adenocarcinoma: an immunohistochemical study using mutiple tumour tissue microarray technique[J]. Histopathology, 2007, 50(4): 472-483. DOI:10.1111/j.1365-2559.2007.02635.x.

[4] Klein Nulent T, Valstar MH, de Keizer B, et al. Physiologic distribution of PSMA-ligand in salivary glands and seromucous glands of the head and neck on PET/CT[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2018, 125(5): 478-486. DOI:10.1016/j.oooo.2018.01.011.

[5] Tönnesmann R, Meyer PT, Eder M, et al. [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 salivary gland uptake characterized by quantitative *in vitro* autoradiography[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2019, 12(1): 18. DOI: 10.3390/ph12010018.

[6] Rupp NJ, Umbricht CA, Pizzuto DA, et al. First clinicopathologic evidence of a non-PSMA-related uptake mechanism for ^{68}Ga-PSMA-11 in salivary glands[J]. J Nucl Med, 2019, 60(9): 1270-1276. DOI:10.2967/jnumed.118.222307.

[7] Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, et al. Targeted α-therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with ^{225}Ac-PSMA-617: dosimetry estimate and empiric dose finding[J]. J Nucl Med, 2017, 58(10): 1624-1631. DOI:10.2967/jnumed.117.191395.

[8] Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, et al. Targeted α-therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with ^{225}Ac-PSMA-617: swimmer-plot analysis suggests efficacy regarding duration of tumor control[J]. J Nucl Med, 2018, 59(5): 795-802. DOI:10.2967/jnumed.117.203539.

[9] Sathekge M, Bruchertseifer F, Vorster M, et al. Predictors of overall and disease-free survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients receiving ^{225}Ac-PSMA-617 radioligand therapy[J]. J Nucl Med, 2020, 61(1): 62-69. DOI:10.2967/jnumed.119.229229.

[10] van der Doelen MJ, Mehra N, van Oort IM, et al. Clinical outcomes and molecular profiling of advanced metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with ^{225}Ac-PSMA-617 targeted alpha-radiation therapy[J]. Urol Oncol, 2021, 39(10): 729.e7-729.e16. DOI:10.1016/j.urolonc.2020.12.002.

[11] Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK, et al. Efficacy and safety of ^{225}Ac-PSMA-617 targeted alpha therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer patients[J]. Theranostics, 2020, 10(20): 9364-9377. DOI:10.7150/thno.48107.

[12] Satapathy S, Mittal BR, Sood A, et al. Health-related quality-of-life outcomes with actinium-225-prostate-specific membrane antigen-617 therapy in patients with heavily pretreated metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. Indian J Nucl Med, 2020, 35(4): 299-304. DOI:10.4103/ijnm.IJNM_130_20.

[13] Feuerecker B, Tauber R, Knorr K, et al. Activity and adverse events of actinium-225-PSMA-617 in advanced metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of lutetium-177-PSMA[J]. Eur Urol, 2021, 79(3): 343-350. DOI:10.1016/j.eururo.2020.11.013.

[14] Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, et al. ^{177}Lu-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.

[15] Scarpa L, Buxbaum S, Kendler D, et al. The ^{68}Ga/^{177}Lu theragnostic concept in PSMA targeting of castration-resistant prostate cancer: correlation of SUV_{max} values and absorbed dose estimates[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(5): 788-800. DOI:10.1007/s00259-016-3609-9.

[16] Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, et al. PSMA-targeted radionuclide therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with ^{177}Lu-labeled PSMA-617[J]. J Nucl Med, 2016, 57(8): 1170-1176. DOI:10.2967/jnumed.115.171397.

[17] Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, et al. German multicenter study investigating ^{177}Lu-PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients[J]. J Nucl Med, 2017, 58(1): 85-90. DOI:10.2967/jnumed.116.183194.

[18] Bräuer A, Grubert LS, Roll W, et al. ^{177}Lu-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.

[19] Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. [^{177}Lu]-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.

[20] van Kalmthout L, Braat A, Lam M, et al. First experience with ^{177}Lu-PSMA-617 therapy for advanced prostate cancer in the Netherlands[J]. Clin Nucl Med, 2019, 44(6): 446-451. DOI:10.1097/RLU.0000000000002561.

[21] Suman S, Parghane RV, Joshi A, et al. Therapeutic efficacy, prognostic variables and clinical outcome of ^{177}Lu-PSMA-617 PRLT in progressive mCRPC following multiple lines of treatment: prognostic implications of high FDG uptake on dual tracer PET-CT vis-à-vis Gleason score in such cohort[J]. Br J Radiol, 2019, 92(1104): 20190380. DOI:10.1259/bjr.20190380.

[22] Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, Zechmann C, et al. Repeated PSMA-targeting radioligand therapy of metastatic prostate cancer with ^{131}I-MIP-1095[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 44(6): 950-959. DOI:10.1007/s00259-017-3665-9.

[23] Rathke H, Flechsig P, Mier W, et al. Dosimetry estimate and initial clinical experience with ^{90}Y-PSMA-617[J]. J Nucl Med, 2019, 60(6): 806-811. DOI:10.2967/jnumed.118.218917.

[24] van Kalmthout L, Lam M, de Keizer B, et al. Impact of external cooling with icepacks on ^{68}Ga-PSMA uptake in salivary glands[J]. EJNMMI Res, 2018, 8(1): 56. DOI:10.1186/s13550-018-0408-2.

[25] Yilmaz B, Nisli S, Ergul N, et al. Effect of external cooling on ^{177}Lu-PSMA uptake by the parotid glands[J]. J Nucl Med, 2019, 60(10): 1388-1393. DOI:10.2967/jnumed.119.226449.

[26] Kalidindi TM, Lee SG, Jou K, et al. A simple strategy to reduce the salivary gland and kidney uptake of PSMA-targeting small molecule radiopharmaceuticals[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(8): 2642-2651. DOI:10.1007/s00259-020-05150-w.

[27] Vornov JJ, Peters D, Nedelcovych M, et al. Looking for drugs in all the wrong places: use of GCPII inhibitors outside the brain[J]. Neurochem Res, 2020, 45(6): 1256-1267. DOI: 10.1007/s11064-019-02909-y.

[28] Rousseau E, Lau J, Kuo HT, et al. Monosodium glutamate reduces ^{68}Ga-PSMA-11 uptake in salivary glands and kidneys in a preclinical prostate cancer model[J]. J Nucl Med, 2018, 59(12): 1865-1868. DOI:10.2967/jnumed.118.215350.

[29] Armstrong WR, Gafita A, Zhu S, et al. The impact of monosodium glutamate on ^{68}Ga-PSMA-11 biodistribution in men with prostate cancer: a prospective randomized, controlled, imaging study[J]. J Nucl Med, 2021, 62(9): 1244-1251. DOI:10.2967/jnumed.120.257931.

[30] 卜婷,张川,臧士明,等. ^{177}Lu-PSMA-617 治疗转移性前列腺癌

的安全性和疗效[J].中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(2): 81-85. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.02.005.
Bu T, Zhang C, Zang SM, et al. Safety and efficacy of ^{177}Lu-PSMA-617 therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(2): 81-85. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.02.005.

[31] Mohan V, Bruin NM, Tesselaar M, et al. Muscarinic inhibition of salivary glands with glycopyrronium bromide does not reduce the uptake of PSMA-ligands or radioiodine[J]. EJNMMI Res, 2021, 11(1): 25. DOI:10.1186/s13550-021-00770-1.

[32] 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.

[33] Rathke H, Kratochwil C, Hohenberger R, et al. Initial clinical experience performing sialendoscopy for salivary gland protection in patients undergoing ^{225}Ac-PSMA-617 RLT[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 46(1): 139-147. DOI: 10.1007/s00259-018-4135-8.

[34] Jafari E, Ahmadzadehfar H, Bagheri D, et al. Assessment of early oxidative stress following the use of radiotheranostics agents ^{177}Lu-PSMA for prostate cancer and ^{177}Lu-DOTATATE for neuroendocrine tumors; radioprotective effect of vitamin C[J]. Nucl Med Commun, 2021, 42(3): 325-331. DOI:10.1097/MNM.0000000000001327.

(收稿日期:2021-04-09)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2022 年本刊可直接用缩写的常用词汇

ATP(adenosine-triphosphate),三磷酸腺苷
AUC(area under curve),曲线下面积
CI(confidence interval),可信区间
CT(computed tomography),计算机体层摄影术
CV(coefficient of variation),变异系数
DNA(deoxyribonucleic acid),脱氧核糖核酸
FDG(fluorodeoxyglucose),脱氧葡萄糖
HAV(hepatitis A virus),甲型肝炎病毒
Hb(hemoglobin),血红蛋白
HBsAg(hepatitis B surface antigen),乙型肝炎表面抗原
HBV(hepatitis B virus),乙型肝炎病毒
HCV(hepatitis C virus),丙型肝炎病毒
MRI(magnetic resonance imaging),磁共振成像
PBS(phosphate buffered solution),磷酸盐缓冲液
PCR(polymerase chain reaction),聚合酶链反应
PET(positron emission tomography),正电子发射体层摄影术
PLT(platelet count),血小板计数
RBC(red blood cells),红细胞
RNA(ribonucleic acid),核糖核酸
ROC(receiver operating characteristic),受试者工作特征
ROI(region of interest),感兴趣区
SPECT(single photon emission computed tomography),单光子发射计算机体层摄影术
SUV(standardized uptake value),标准摄取值
SUV_{max}(maximum standardized uptake value),最大标准摄取值
SUV_{mean}(mean standardized uptake value),平均标准摄取值
WBC(white blood cells),白细胞
WHO(World Health Organization),世界卫生组织

本刊编辑部