· 基础研究 ·

^{177}Lu 标记的放射性药物制备方法的比较及初步临床应用

张朋俊[1]　张露露[1]　卜婷[1]　吴文雨[1]　俞飞[1]
徐磊[1]　管梓淞[1]　陈宇琼[2]　杜进[2]　王峰[1]
[1]南京医科大学附属南京医院、南京市第一医院核医学科,南京　210006;[2]中国同辐股份有限公司,北京　100089
通信作者:王峰, Email: fengwangcn@hotmail.com

【摘要】　目的　探讨^{177}Lu 标记的放射性药物制备的方法,进行质量控制及初步的临床应用。**方法**　分别通过手工标记及自动化标记 2 种方法对临床常用的^{177}Lu-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTA)-*D*-1-苯丙氨酸-3-酪氨酸-奥曲肽(TOC)和^{177}Lu-前列腺特异膜抗原(PSMA)-I&T 进行标记,考察标记中前体和核素的用量、反应温度、pH 值、反应时间、标记产率和比活度等因素,并对标记产物的澄清度、pH 值、无菌、细菌内毒素和体外稳定性等进行质量控制。将^{177}Lu-PSMA-I&T 初步临床应用于前列腺癌患者的治疗,并通过 SPECT/CT 显像进行疗效评价。采用配对 t 检验分析数据。**结果**　2 种标记方法前体和核素用量、反应温度、pH 值、反应时间等基本相同,均具有较高的产率和比活度。^{177}Lu-DOTA-TOC 自动化标记产率高于手工标记[(99.2±0.4)%与(95.3±1.5)%;t=7.17,P<0.001],比活度分别为(91.6±13.7)与(89.1±13.2) GBq/μmol;^{177}Lu-PSMA-I&T 自动化标记的产率亦高于手工标记[(99.6±0.3)%与(95.7±1.3)%;t=8.24,P<0.001],比活度分别为(96.1±14.3)与(93.2±13.8) GBq/μmol。标记产物均为无色澄清溶液,pH 值 6.5~7.0,无菌和细菌内毒素等均符合规定。标记产物 48 h 后放化纯均>95%,具有良好的稳定性。^{177}Lu-PSMA-I&T 应用于前列腺癌患者后的显像示原发灶及转移灶均有较好摄取。**结论**　^{177}Lu 标记的放射性药物的标记简便,产率高且稳定。采用自动化标记可简化流程、降低辐射剂量并提高产率。

【关键词】　同位素标记;镥;奥曲肽;前列腺特异膜抗原
基金项目:江苏省重点研发专项基金(BE2017612);南京市医学科技发展重点项目(ZKX17027);南京市医疗卫生国际联合研发项目(201911042)
DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210201-00021

Comparison of preparation for ^{177}Lu-labeled radiopharmaceutical and its preliminary clinical application

Zhang Pengjun[1], Zhang Lulu[1], Bu Ting[1], Wu Wenyu[1], Yu Fei[1], Xu Lei[1], Guan Zisong[1], Chen Yuqiong[2], Du Jin[2], Wang Feng[1]
[1]Department of Nuclear Medicine, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China; [2]China Isotope & Radiation Corporation, Beijing 100089, China
Corresponding author: Wang Feng, Email: fengwangcn@hotmail.com

【Abstract】　Objective　To investigate the preparation methods and quality control of ^{177}Lu-labeled radiopharmaceuticals, and conduct preliminary clinical application research. **Methods**　^{177}Lu-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid (DOTA)-*D*-Phe1-Tyr3-octreotide (TOC) and ^{177}Lu-prostate specific membrane antigen (PSMA)-I&T were labeled by manual labeling and automatic labeling, respectively. Factors such as the amount of precursor and nuclide, reaction temperature, pH value, reaction time, labeling yield and specific activity were investigated. Quality control of the products were carried out, such as clarity, pH value, sterility, bacterial endotoxin and stability *in vitro*. ^{177}Lu-PSMA-I&T was applied to the treatment of prostate cancer patients, and the efficacy was evaluated by SPECT/CT imaging. Paired t test was used to analyze the data. **Results**　The amount of precursor and nuclide, reaction temperature, pH value and reaction time of the two methods were basically the same, both with high yield and specific activity. The yield of ^{177}Lu-DOTA-TOC automatic labeling was significantly higher than that of manual labeling (99.2±0.4)% *vs* (95.3±1.5)% (t=7.17, P<0.001), and the specific activity were (91.6±13.7) *vs* (89.1±13.2) GBq/μmol. The yield of ^{177}Lu-PSMA-I&T automatic labeling was also significantly higher than that of manual labeling (99.6±0.3)% *vs* (95.7±1.3)% (t=8.24, P<0.001), and the specific activity were (96.1±14.3) *vs* (93.2±13.8) GBq/μmol. The labeled products were colorless clear solution with pH value of 6.5-7.0. The sterility and bacterial endotoxin met the requirements. The radiochemical purity of the labeled prod-

ucts was more than 95% after 48 h, which showed good stability. The clinical application of ^{177}Lu-PSMA-I&T in patients with prostate cancer showed that both primary and metastatic lesions had good uptake. **Conclusions** The labeling of ^{177}Lu radiopharmaceuticals is simple and has high yield and stability. The application of automatic labeling can simplify the process, improve the yield and reduce irradiation.

【**Key words**】 Isotope labeling; Lutetium; Octreotide; Prostate-specific membrane antigen

Fund program: Jiangsu Provincial Key Research and Development Special Fund (BE2017612); Nanjing Medical Science and Technology Development Key Project (ZKX17027); Nanjing Medical and Health International Joint Research and Development Project (201911042)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210201-00021

^{177}Lu 是广泛应用于内照射治疗的放射性核素。^{177}Lu 发射 3 种能量 β$^-$ 粒子[$E_{\beta(max)}$ = 497 keV(78.6%),384 keV(9.1%),176 keV(12.2%)],在组织中的平均射程为 670 μm, 半衰期较长(6.73 d),在发挥治疗作用时可有效减少辐射相关不良反应的发生,安全性好。另外,^{177}Lu 有 208 和 113 keV 2 个特征 γ 射线能峰,可实现治疗后影像学疗效评估及剂量学分析[1-2]。^{177}Lu 通常使用双功能螯合剂如 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)和二乙撑三胺五乙酸(diethylene triamine pentaacetic acid, DTPA)等与靶向配体进行标记[3-5]。目前,临床常用的^{177}Lu 标记的放射性药物中,^{177}Lu-DOTA-*D*-1-苯丙氨酸-3-酪氨酸-8-苏氨酸-奥曲肽(*D*-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide, TATE)和^{177}Lu-DOTA-*D*-1-苯丙氨酸-3-酪氨酸-奥曲肽(*D*-Phe1-Tyr3-octreotide, TOC)等用于靶向诊疗神经内分泌肿瘤[6-7],^{177}Lu-前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)-617 和^{177}Lu-PSMA-I&T 等用于前列腺癌的靶向治疗。与放化疗相比,^{177}Lu 放射治疗效果好,不良反应小,患者症状可明显改善[8-10]。本研究通过手工标记及自动化标记 2 种方法进行多次标记(n = 10),获得^{177}Lu-DOTA-TOC 和^{177}Lu-PSMA-I&T,考察不同标记方法的可靠性、稳定性,分析标记产率和比活度,并进行质量控制,以规范对应放射性药物的标记方法,为进一步临床应用转化奠定基础。

材料与方法

一、实验材料与仪器

1.实验试剂。PSMA-I&T、DOTA-TOC(ABX 公司,德国);$^{177}LuCl_3$ 溶液、一次性标记卡套和试剂盒(ITM 公司,德国);0.22 μm Cathivex-GV 无菌滤膜(默克密理博公司,德国);30%(质量分数)超纯 HCl、乙酸钠、乙醇和纯水(默克公司,德国);生理盐水(中国大冢制药有限公司);三氟乙酸(TEDIA 公司,美国);PBS 和胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)均购自美国 Gibco 公司。

2.实验器材。iQS-TS 全自动标记模块(ITM 公司,德国);高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)仪(LC-20AT,岛津公司,日本);Zorbax Rax-C18 柱(江苏汉邦科技有限公司);活度计(CRC-25PET, 美国 CAPINTEC 公司);DH100-2 型干式恒温器(杭州瑞诚仪器有限公司);BS-110 型分析天平(Sartorius 公司,德国)。

二、实验方法

1. ^{177}Lu 标记的放射性药物标记方法。(1)手工标记。取 0.05 mol/L HCl 溶液,将$^{177}LuCl_3$ 溶液(5 550~7 400 MBq)于反应瓶中稀释至 4 ml,另取 100~150 μg PSMA-I&T 或 DOTA-TOC 前体溶于 1 ml 0.25 mol/L 乙酸钠溶液,加入反应瓶中(pH 值 4~5);90~100 ℃反应 30 min,再将反应瓶内液体通过活化的 C18 小柱收集于废液瓶;另取 5 ml 生理盐水冲洗反应瓶,将冲洗液通过 C18 小柱收集于废液瓶;最后,用 1 ml 60%(体积分数)乙醇通过 C18 小柱和无菌滤膜注入产品瓶中,加入生理盐水稀释至约 20 ml 备用;分别测定 C18 小柱、废液瓶和产品瓶的活度,计算标记产率。

(2)自动化标记(流程示意图见图 1)。基于 iQS-TS 全自动化标记模块进行制备。取纯水(2 ml)充分溶解 PSMA-I&T 或 DOTA-TOC 前体(100~150 μg),后转移至无水抗坏血酸钠缓冲液(200 mg,红色瓶)中,充分摇匀后与生理盐水瓶(30 ml,绿色瓶)一起插入标记卡套,再将标记卡套装入模块,启动自动化合成程序。合成过程:将$^{177}LuCl_3$ 溶液转移至反应瓶,红色瓶中前体溶液冲洗$^{177}LuCl_3$ 药瓶后,一同转移至反应瓶,反应体系 pH 值 4~5,反应混合物 95 ℃反应 30 min 后通过无菌过滤器转移至产品瓶中;另以生理盐水冲洗反应瓶后再转移至产品瓶中,最终产物约 20 ml;分别测定废液瓶和产物瓶活度,计算标记产率。

2. ^{177}Lu 标记的放射性药物的质量控制。参照中华人民共和国药典(2020 年版)测定上述标记产物的澄清度、pH值、无菌和细菌内毒素[11]。取适量

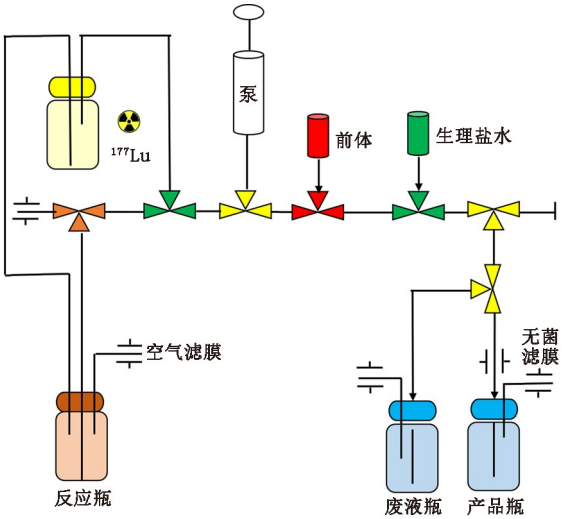

图 1　^{177}Lu 标记的放射性药物自动化标记流程示意图

样品加至 PBS 和 FBS 中，分别于 0、12、24 和 48 h 用 HPLC 测定样品放化纯，考查其体外稳定性。HPLC 分析条件：Zorbax Rax-C18 柱，流动相 A 为含 0.05%（体积分数）三氟乙酸的水溶液；B 为含 0.05%三氟乙酸的乙腈溶液。^{177}Lu-DOTA-TOC 梯度洗脱：0～5 min 为 100%～90%A，0～10%B；5.01～20 min 为 90%～20%A，10%～80%B；20.01～30 min 为 100%B；^{177}Lu-PSMA-I&T 梯度洗脱：15 min 内流动相 B 0～100%，流速为 1 ml/min。

3. ^{177}Lu 标记的放射性药物的初步临床应用。取标记好的^{177}Lu-PSMA-I&T 进行初步的临床应用（伦理审批编号：KY20171208-03；患者均签署知情同意书）。用生理盐水将^{177}Lu-PSMA-I&T 稀释至约 20 ml，于 5 min 内缓慢静脉注射于 6 例前列腺癌患者［年龄(67.3±6.4)岁］体内，平均给药剂量 6 475 MBq（范围：4 625～7 400 MBq；中位 5 920 MBq）。给药后 24 和 48 h 行全身平面显像，48 h 加扫局部 SPECT/CT 显像。平面显像矩阵 256×1 024，扫描速度 15 cm/min；SPECT/CT 显像矩阵 128×128，采集半径固定不变（26 cm），放大倍数 1，步进式旋转模式，10°/帧，30 s/帧。CT 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。

4.统计学处理。采用 GraphPad Prism 6 和 IBM SPSS 19.0 软件对数据进行分析，符合正态分布的定量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示。2 组间比较采用配对 t 检验，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　　果

1. ^{177}Lu 标记的放射性药物的标记结果。手工标记和自动化标记^{177}Lu-DOTA-TOC 和^{177}Lu-PSMA-I&T 的过程参数见表 1。2 种方法均成功标记^{177}Lu-DOTA-TOC 和^{177}Lu-PSMA-I&T。对于^{177}Lu-DOTA-TOC，自动化标记的产率高于手工标记的产率［(99.2±0.4)%与(95.3±1.5)%；$t=7.17$，$P<0.001$］，2 种方法所获产物的比活度分别为(91.6±13.7)和(89.1±13.2) GBq/μmol；对于^{177}Lu-PSMA-I&T，自动化标记的产率亦高于手工标记［(99.6±0.3)%与(95.7±1.3)%；$t=8.24$，$P<0.001$］，2 种方法产物的比活度分别为(96.1±14.3)和(93.2±13.8) GBq/μmol。

2. ^{177}Lu 标记的放射性药物的质量控制。标记获得的^{177}Lu-DOTA-TOC 和^{177}Lu-PSMA-I&T 均为无色澄清溶液，pH 值 6.5～7.0，符合无菌规定，每 1 ml 样品内毒素含量均小于 15 内毒素单位（endotoxin unit，EU）。手工标记产物的乙醇含量约为 5.45%，自动化标记产物的乙醇含量为 0。HPLC 分析结果示，^{177}Lu-DOTA-TOC 和^{177}Lu-PSMA-I&T 保留时间分别为 14.9 和 8.3 min，放化纯均>99%。取适量样品放入 PBS 和 FBS 体系中 37 ℃分别温育 0、12、24 和 48 h，48 h 时标记产物的放化纯仍均>95%，产物均显示出良好的体外稳定性。

3. ^{177}Lu 标记的放射性药物的初步临床应用。选取 1 例代表性前列腺癌患者治疗前后的显像（图 2）。^{177}Lu-PSMA-I&T 治疗前，患者行^{68}Ga-PSMA-I&T PET/CT 显像评估病情（图 2A），左侧第 2 肋骨、第 3 腰椎可见较高显像剂浓聚；予患者^{177}Lu-PSMA-I&T 后 24 h 行 SPECT 显像，可见原发灶及转移灶均有较好的摄取，与 PET/CT 显像基本一致，泪腺和唾液腺、小肠和肾可见生理性摄取，肝脾摄取水平相对较低；

表 1　制备^{177}Lu 标记的放射性药物时手工标记与自动化标记的过程参数

标记方法	标记前体	前体用量(μg)	$^{177}LuCl_3$ 用量(MBq)	缓冲剂	反应温度(℃)	反应时间(min)	pH 值
手工标记	^{177}Lu-DOTA-TOC	100～150	5 550～7 400	乙酸钠	90～100	30	4.0～5.0
手工标记	^{177}Lu-PSMA-I&T	100～150	5 550～7 400	乙酸钠	90～100	30	4.0～5.0
自动化标记	^{177}Lu-DOTA-TOC	100～150	5 550～7 400	抗坏血酸/抗坏血酸钠	95	30	4.0～5.0
自动化标记	^{177}Lu-PSMA-I&T	100～150	5 550～7 400	抗坏血酸/抗坏血酸钠	95	30	4.0～5.0

注：2 种方法标记不同药物各标记 10 次；DOTA-TOC 为 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-*D*-1-苯丙氨酸-3-酪氨酸-奥曲肽，PSMA 为前列腺特异膜抗原

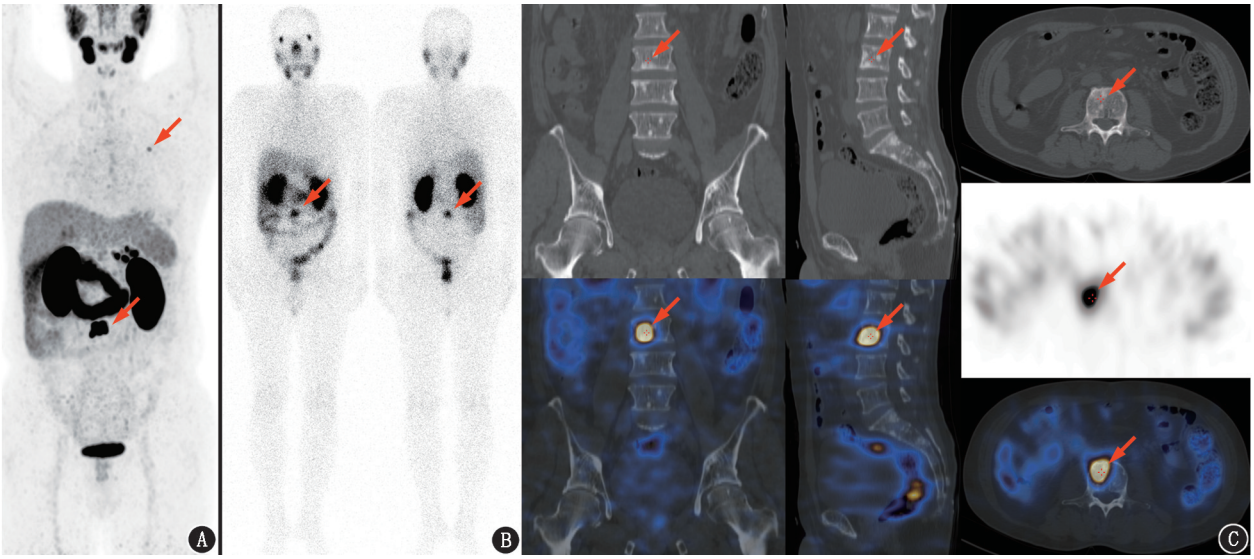

图 2 转移性去势抵抗性前列腺癌患者(59 岁)^{68}Ga-前列腺特异膜抗原(PSMA)-I&T PET/CT(A)和^{177}Lu-PSMA-I&T SPECT/CT 显像(B,C)图(箭头示病灶)。A. ^{177}Lu-PSMA-I&T 治疗前,^{68}Ga-PSMA-I&T PET/CT 显像示左侧第 2 肋骨、第 3 腰椎可见较高的显像剂浓聚;B. ^{177}Lu-PSMA-I&T 治疗后 24 h 全身显像可见第 3 腰椎^{177}Lu-PSMA-I&T 浓聚较高,提示治疗效果较好;C.局部 SPECT 显像可见第 3 腰椎骨质破坏,骨密度不均,相应部位浓聚增高

放射性药物主要通过肾排出,肺与脑未见摄取(图 2B,2C)。

讨　论

随着越来越多肿瘤治疗靶点被发现,放射性核素内放射治疗受到广泛关注。作为一种治疗用放射性核素,^{177}Lu 发射的 β 粒子能量相对较低,骨髓抑制较轻,较短的组织射程在对病灶发生辐射作用时可减少对周围组织的损害;此外,辐射诱导的旁观者效应将应激信号传递给远处细胞,引起细胞染色体不稳定,可进一步增强治疗效果[4-5]。目前,^{177}Lu 靶向治疗以其独特的优势,已广泛应用于前列腺癌及神经内分泌肿瘤的治疗[12-14]。

本研究选取临床常用的^{177}Lu 标记放射性药物^{177}Lu-DOTA-TOC 和^{177}Lu-PSMA-I&T 进行研究,分别通过手工标记和自动化标记 2 种方法进行合成。结果显示,2 种方法在标记前体和核素用量、反应温度、时间和 pH 值方面基本一致,产物均有较高的产率和比活度。^{177}Lu-DOTA-TOC 自动化和手工标记的产率分别为(99.2±0.4)%和(95.3±1.5)%,产物比活度分别为(91.6±13.7)和(89.1±13.2) GBq/μmol;对于^{177}Lu-PSMA-I&T,2 种方法标记产率分别为(99.6±0.3)%和(95.7±1.3)%,产物比活度分别为(96.1±14.3)和(93.2±13.8) GBq/μmol。其中,自动化标记未使用 HCl 溶液,且无需 C18 小柱纯化,可进一步减少标记过程中^{177}Lu 的损失,因而产率更高(t 值:7.17 和 8.24,均 $P<0.05$)。标记产物放化纯均>99%,在 PBS 和 FBS 中温育 48 h 后依然具有良好的稳定性。其中,自动化标记产物无乙醇残留,可进一步减轻临床患者用药过程中的不适感;另外,自动化标记可简化标记流程、提高生产效率,并可大幅减少标记人员与射线的直接接触。

本研究以自动化标记的^{177}Lu-PSMA-I&T 为例,对前列腺癌患者进行了初步研究。治疗前患者行^{68}Ga-PSMA-I&T PET/CT 显像评估,治疗后^{177}Lu-PSMA-I&T SPECT 图像示除生理性摄取外,病灶处显像剂有较高浓聚,与 PET/CT 图像基本一致,预示将有较好疗效。本研究选用靶向配体 PSMA-I&T,联合^{68}Ga 显像和^{177}Lu 治疗的优势进行临床诊疗一体化全程管理,对患者病况及时进行精准评价,可进一步提高治疗效果[15-16]。

综上,^{177}Lu 标记的放射性药物的标记方法简便,标记产率、放化纯高,且稳定性好。与手工标记相比,自动化标记可进一步简化标记流程,提高标记产率,并降低标记人员的辐射暴露,更适合广泛的临床推广应用。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 张朋俊、张露露、卜婷:研究实施、论文撰写;吴文雨、俞飞、徐磊、管梓淞:统计分析;陈宇琼、杜进、王峰:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

[1] Dash A, Pillai MR, Knapp FF Jr. Production of ^{177}Lu for targeted

radionuclide therapy: available options[J]. Nucl Med Mol Imaging, 2015, 49(2): 85-107. DOI:10.1007/s13139-014-0315-z.

[2] Anna K, Vijayta CD. Emerging role of ^{177}Lu in nuclear oncology: a brief review[J]. J Anal Oncol, 2017, 6(4): 148-153. DOI:10.6000/1927-7229.2017.06.04.2.

[3] Chatalic KL, Heskamp S, Konijnenberg M, et al. Towards personalized treatment of prostate cancer: PSMA I&T, a promising prostate-specific membrane antigen-targeted theranostic agent[J]. Theranostics, 2016, 6(6): 849-861. DOI:10.7150/thno.14744.

[4] Hicks RJ, Kwekkeboom DJ, Krenning E, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine neoplasia: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogues[J]. Neuroendocrinology, 2017, 105(3): 295-309. DOI:10.1159/000475526.

[5] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of ^{177}Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors[J]. N Engl J Med, 2017, 376(2): 125-135. DOI:10.1056/NEJMoa1607427.

[6] Baum RP, Kluge AW, Kulkarni H, et al. [^{177}Lu-DOTA]^{0}-*D*-Phe^{1}-Tyr^{3}-octreotide (^{177}Lu-DOTATOC) for peptide receptor radiotherapy in patients with advanced neuroendocrine tumours: a phase-Ⅱ study[J]. Theranostics, 2016, 6(4): 501-510. DOI:10.7150/thno.13702.

[7] Hänscheid H, Lapa C, Buck AK, et al. Dose mapping after endoradiotherapy with ^{177}Lu-DOTATATE/DOTATOC by a single measurement after 4 days[J]. J Nucl Med, 2018, 59(1): 75-81. DOI:10.2967/jnumed.117.193706.

[8] von Eyben FE, Roviello G, Kiljunen T, et al. Third-line treatment and ^{177}Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45(3): 496-508. DOI: 10.1007/s00259-017-3895-x.

[9] Heck MM, Tauber R, Schwaiger S, et al. Treatment outcome, toxicity, and predictive factors for radioligand therapy with ^{177}Lu-PSMA-I&T in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. Eur Urol, 2019, 75(6): 920-926. DOI:10.1016/j.eururo.2018.11.016.

[10] 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.

[11] 国家药典委员会.中华人民共和国药典(2020 年版)四部[M].北京:中国医药科技出版社, 2020: 156, 178.
Chinese Pharmacopoeia Commission. Chinese pharmacopoeia: 2020 edition. Part Ⅳ[M]. Beijing: China Medical Science Press, 2020: 156, 178.

[12] Desai H, Borges-Neto S, Wong TZ. Molecular imaging and therapy for neuroendocrine tumors[J]. Curr Treat Options Oncol, 2019, 20(10): 78. DOI:10.1007/s11864-019-0678-6.

[13] 刘会攀,陈跃.放射性核素诊治神经内分泌肿瘤的应用进展[J].中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(9): 564-567. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.09.015.
Liu HP, Chen Y. Application progress of radionuclide imaging and therapy in neuroendocrine tumors[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(9): 564-567. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.09.015.

[14] 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.

[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] Maffey-Steffan J, Scarpa L, Svirydenka A, et al. The ^{68}Ga/^{177}Lu-theragnostic concept in PSMA-targeting of metastatic castration-resistant prostate cancer: impact of post-therapeutic whole-body scintigraphy in the follow-up[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(3): 695-712. DOI:10.1007/s00259-019-04583-2.

(收稿日期:2021-02-01)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于投稿提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通告

根据中华医学会杂志社的相关规定,当论文的主体是以人为研究对象时,作者应该说明其遵循的程序是否符合伦理审核委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准,并提供该委员会的批准文件(批准文号著录于论文中)及受试对象或其亲属的知情同意书;当论文主体以动物为研究对象时,需说明是否遵循了单位和国家有关实验动物管理和使用的规定,如获得审查批准,应提交实验动物伦理审查委员会审批文件和批准文号。

本刊编辑部