

· PSMA PET 显像与前列腺癌治疗策略 ·

²²⁵Ac-PSMA-617 治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的安全性和有效性

张渝 杨洪钰 林欣怡 苏丹 张瑜 郑文璐 黄占文 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, 泸州 646000

通信作者: 陈跃, Email: chen Yue5523@126.com

【摘要】 目的 探索²²⁵Ac-前列腺特异膜抗原(PSMA)用于转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)治疗的安全性和疗效。**方法** 回顾性分析 2021 年 7 月至 2023 年 10 月在西南医科大学附属医院接受²²⁵Ac-PSMA-617 治疗的 11 例 mCRPC 患者[年龄(70.0±8.8)岁]。采用前列腺癌临床试验工作组 3(PCWG3)标准评价治疗前后前列腺特异抗原(PSA)水平的变化以评估疗效。进行治疗前后⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 显像,采用改良后的实体瘤疗效 PET 评价标准(PERCIST)1.0 评估分子影像学反应。采用 Kaplan-Meier 法分析无进展生存(PFS)和总生存(OS)。采用不良事件通用术语标准 5.0 版(CTCAE 5.0)进行毒性评估。治疗前后参数比较采用配对 *t* 检验或 Wilcoxon 符号秩检验。**结果** 11 例患者中,9 例患者的 PSA 水平显著低于治疗前[17.83(4.74,41.25)与 124.33(77.85,784.22) μg/L; $z = -2.67, P = 0.008$],其中 6 例下降>50%;2 例患者 PSA 水平上升>25%,疾病进展(PD)。⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 显像示,治疗后 11 例患者中有 7 例达到基于分子影像的部分缓解(PR);2 例达到疾病稳定(SD);2 例发生 PD。11 例患者的 OS 为 12.0(10.0,18.0)个月,PFS 为 8.0(6.0,11.0)个月。所有患者的 WBC 计数、Hb、PLT、肌酐、肾小球滤过率、丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶、总胆红素在治疗前后差异均无统计学意义(z 值: -1.07~0.00, t 值: -0.77~1.76, 均 $P > 0.05$)。未发现 III/IV 级肾脏毒性及唾液腺毒性。**结论** ²²⁵Ac-PSMA-617 是 mCRPC 有前景的新型治疗选择,安全性及耐受性良好。

【关键词】 前列腺肿瘤;肿瘤转移;前列腺特异膜抗原;同位素标记;铜

基金项目:国家自然科学基金(U20A20384);四川省科技计划项目(2022YFS0608);四川省卫生健康委员会医学科技项目(21ZD005);泸州市人民政府-西南医科大学科技战略合作项目(2021LZXNYD-P03)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240506-00150

Safety and efficacy of ²²⁵Ac-PSMA-617 in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer

Zhang Yu, Yang Hongyu, Lin Xinyi, Su Dan, Zhang Yu, Zheng Wenlu, Huang Zhanwen, Chen Yue

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

Corresponding author: Chen Yue, Email: chen Yue5523@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the safety and efficacy of ²²⁵Ac-prostate specific membrane antigen (PSMA) in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). **Methods** Eleven patients (age (70.0±8.8) years) with mCRPC who were treated with ²²⁵Ac-PSMA-617 between July 2021 and October 2023 in the Affiliated Hospital of Southwest Medical University were retrospectively analyzed. In order to assess efficacy, the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3 (PCWG3) criteria were used to evaluate the changes in prostate specific antigen (PSA) level after the treatment. ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT imaging was performed at the baseline and after the treatment, and molecular imaging response was assessed using the modified PET response criteria in solid tumors (PERCIST) 1.0. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were analyzed using the Kaplan-Meier method. Toxicity was assessed by common terminology criteria for adverse events version 5.0 (CTCAE 5.0). The paired *t* test or Wilcoxon signed rank test was used to compare the parameters before and after treatment. **Results** Post-treatment PSA levels were significantly lower than pre-treatment in 9 of 11 patients (17.83(4.74,41.25) vs 124.33(77.85,784.22) μg/L; $z = -2.67, P = 0.008$), and 6 of them decreasing by more than 50% and 2 patients experienced progressive disease (PD) with PSA levels rising by more than 25%. Post-treatment ⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT showed that 7 patients achieved partial response (PR), 2 patients achieved stable disease (SD), and 2 patients

were with PD. The OS was 12.0(10.0,18.0) months and PFS was 8.0(6.0,11.0) months in 11 patients. There were no statistically significant differences after therapy in WBC counts, Hb, PLT, creatinine, glomerular filtration rate, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total bilirubin (z values: from -1.07 to 0.00 , t values: from -0.77 to 1.76 , all $P>0.05$). No grade III/IV nephrotoxicity or salivary gland toxicity was observed. **Conclusion** ^{225}Ac -PSMA-617 is a promising novel therapeutic option for mCRPC with favorable safety and tolerability.

【Key words】 Prostatic neoplasms; Neoplasm metastasis; Prostate-specific membrane antigen; Isotope labeling; Actinium

Fund program: National Natural Science Foundation of China (U20A20384); Science and Technology Program of Sichuan Province (2022YFS0608); Medical Science and Technology Project of Healthcare Commission of Sichuan Province (21ZD005); The People's Government of Luzhou Municipality-Southwest Medical University Strategic Cooperation Project in Science and Technology (2021LZXNYD-P03)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240506-00150

前列腺癌是男性最常见的恶性肿瘤,也是男性癌症相关死亡的第二大原因。转移性前列腺癌患者最初接受雄激素剥夺治疗,但相当一部分患者最终达到转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC)^[1]。目前 mCRPC 的标准治疗方案包括以紫杉类为基础的化疗、新型雄激素轴药物治疗及 $^{223}\text{RaCl}_2$ 治疗^[2]。前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)在 mCRPC 中过表达,使其成为 mCRPC 成像和治疗的合适靶点^[3]。已有研究显示 ^{177}Lu -PSMA 治疗 mCRPC 取得了令人鼓舞的结果,但仍有高达 30% 的患者对这种疗法无应答或产生抵抗^[4]。 ^{225}Ac -PSMA 是一种新型治疗选择,其在 mCRPC 中取得的初步成果显示了治疗潜力^[5]。口干是 ^{225}Ac -PSMA 的主要限制性不良反应,国外已有大量临床试验研究 ^{225}Ac -PSMA 治疗 mCRPC 的疗效和安全性,而国内该方向的数据尚欠缺。本单中心回顾性分析旨在展示国内在该方向的初步研究成果。

资料与方法

1. 研究对象及方案。回顾性分析 2021 年 7 月至 2023 年 10 月在西南医科大学附属医院接受 ^{225}Ac -PSMA-617 治疗的 11 例 mCRPC 患者[年龄 57~84 (70.0±8.8)岁]。纳入标准:美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状况评分均 <2 分;WBC 计数 $>2.0\times 10^9/\text{L}$,Hb $>80\text{ g/L}$,PLT $>75\text{ g/L}$;肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR) $>50\text{ ml/min}$,肌酐(creatinine, Crea) $<130\text{ }\mu\text{mol/L}$;总胆红素(total bilirubin, TBIl) $<$ 正常上限 3 倍,白蛋白 $>30\text{ g/L}$;病灶已发生转移, ^{68}Ga -PSMA PET/CT 提示肿瘤组织及转移灶有显著显像剂摄取(摄取水平高于肝脏);经病理确诊为前列腺癌,在接受其他标准治疗或 ^{177}Lu -PSMA 治疗后仍出现疾病进展。排除标准:存在不良事件通用术语标准 5.0 版(com-

mon terminology criteria for adverse events version 5.0, CTCAE 5.0)定义的尿路梗阻和骨髓抑制;拒绝签署自愿及知情同意书。

^{225}Ac -PSMA-617 治疗由 3 名有经验的核医学医师进行讨论。患者每 8 周接受 1 次 ^{225}Ac -PSMA-617 治疗,直至疾病完全缓解(complete response, CR)、疾病进展(progressive disease, PD)、达到限制剂量(74 MBq)^[6]、死亡或患者退出治疗。在基线、每个治疗周期后 2、4、6~8 周和整个随访期间间隔 4~8 周进行临床实验室检查,包括血清前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)、全血细胞计数及肝肾功能检查。在基线和每个治疗周期后 8 周进行 ^{68}Ga -PSMA-11(前体购自德国 ABX 制药公司,本科室自行标记)PET/CT(^{68}Ga MI780;上海联影医疗科技股份有限公司)显像以评估分子影像学反应(图 1)。每例接受 ^{225}Ac -PSMA-617 治疗的患者均被询问治疗后口干情况及其他任何不适症状。采用 CTCAE 5.0 进行毒性分级。本研究经西南医科大学附属医院伦理委员会批准[伦理批号: AHSWMU_2020_035]。所有患者签署 ^{225}Ac -PSMA-617 治疗知情同意书。

2. ^{225}Ac -PSMA-617 治疗。给药前 30 min 至注射后 2 h 患者接受 1 L 生理盐水(质量分数 0.9% NaCl 溶液)静脉水化。在 15~20 min 内缓慢静脉输注含 ^{225}Ac -PSMA-617(由西南医科大学附属医院核医学科自主合成)的 50 ml 生理盐水,给药剂量为按体质量 100 kBq/kg^[7],根据患者肿瘤负荷、体质量、伴随疾病及实验室检查结果等进行适当调整。此外,治疗后 3 d 内口服泼尼松 20 mg/d、昂丹司琼 16 mg/d。给药后记录患者的血压、体温、脉搏等生命体征,监测患者 24 h 内任何急性不良事件(疼痛、呕吐、恶心等)。

3. 毒性分析。根据 CTCAE 5.0 进行毒性分级。住院期间和每次门诊就诊时对患者进行口干症评估,包括白天、夜间或进食时的口干感、吞咽问题。

4. 疗效评价。将治疗前后 PSA 水平变化作为

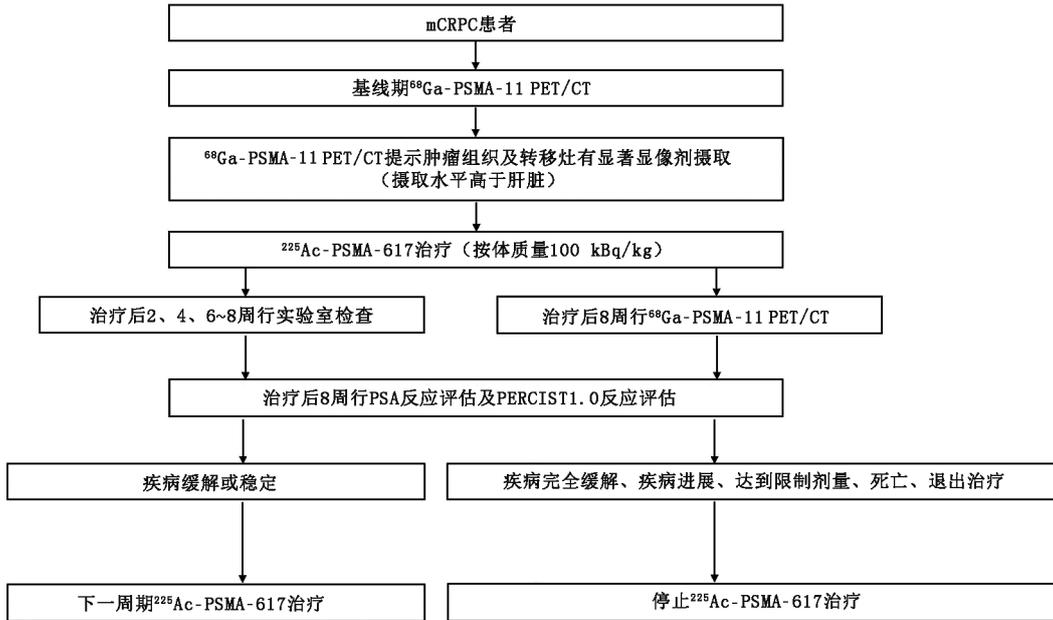


图1 转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)患者²²⁵Ac-前列腺特异膜抗原(PSMA)-617治疗及评估、监测流程图。PERCIST为实体瘤疗效PET评价标准,PSA为前列腺特异抗原

疗效评价的主要标志物,根据前列腺癌临床试验工作组3(Prostate Cancer Working Group 3, PCWG3)标准评估^[8]:部分缓解(partial response, PR)定义为血清PSA水平较基线下降 $\geq 50\%$,疾病稳定(stable disease, SD)定义为下降 $< 50\%$ 或上升 $< 25\%$,PD定义为上升 $\geq 25\%$ 。使用改良后的实体瘤疗效PET评价标准(PET response criteria in solid tumors, PERCIST)1.0^[9-10],根据瘦体质量校正的SUV峰值(peak of SUV corrected for lean body mass, SUL_{peak})的百分比变化评估基于分子影像的治疗反应,结果分类如下:CR定义为所有阳性病灶完全消退;PR定义为可测量的靶病灶的 SUL_{peak} 最小减少30%;PD定义为增加30%以上或出现新的阳性病灶;SD定义为既不符合PR也不符合PD的病灶。计算疾病控制率(disease control rate, DCR):达到PR的患者与纳入研究总人数之比。生存分析指标包括总生存(overall survival, OS)及无进展生存(progression-free survival, PFS)。OS定义为从治疗开始到死亡或失访的时间,PFS定义为从治疗开始到发生进展(PSA进展或影像学进展,以先发生者为准)、死亡或失访的时间。

5. 统计学处理。采用IBM SPSS 26.0软件对数据进行分析。符合正态分布的定量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的定量资料用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,对²²⁵Ac-PSMA-617治疗前后Hb、PLT、Crea、GFR、TBiL行配对t检验,对治疗前后WBC计数、丙氨酸

氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)及血清PSA行Wilcoxon符号秩检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。定性资料以频数(百分比)表示。采用Kaplan-Meier法进行生存分析,并根据患者是否接受过¹⁷⁷Lu-PSMA治疗、PSA反应是否达到PR进行分组,使用log-rank分析比较不同组患者的OS及PFS。

结 果

1. 一般资料。所有患者有内分泌和(或)靶向治疗史,部分患者治疗前接受过手术切除(3/11)、外照射治疗(4/11)、化疗(7/11)、²²³Ra(1/11;6周期,累积剂量18.6 MBq)及¹⁷⁷Lu-PSMA治疗(3/11;其中1例6个周期,累积剂量5.1 MBq;1例2个周期,累积剂量6.0 MBq;1例2个周期,累积剂量13.4 MBq)。所有患者的⁶⁸Ga-PSMA PET/CT显像结果为阳性,骨骼(10/11)、淋巴结(6/11)及肝脏(3/11)为常见的转移部位,其余转移部位包括胸膜(2/11)、腹膜(1/11)、肺(1/11)、颅内(1/11)及皮下(1/11)。所有患者共接受24[中位数:2(2,3);范围:1~4]个周期²²⁵Ac-PSMA-617治疗,总累积剂量142.5[中位数:13.4(12.0,15.3);范围:5.1~22.0]MBq。治疗后中位随访时间为12(10,18)个月,范围:8~26个月。

2. 不良反应。注射²²⁵Ac-PSMA-617后未观察到早期毒性及不良反应,未观察到心率、血压或体温的

显著变化。11 例患者中,治疗前 4 例 WBC 计数降低(I 级、II 级分别有 2 例)、10 例 Hb 降低(4 例 I 级、6 例 II 级)、1 例 GFR 降低(II 级);治疗前后 WBC 计数($z = -0.27, P = 0.790$)、Hb($t = 1.76, P = 0.109$)、PLT($t = 0.93, P = 0.373$)、Crea($t = -0.16, P = 0.880$)、GFR($t = 0.66, P = 0.525$)、ALT($z = 0.00, P = 1.000$)、AST($z = -1.07, P = 0.286$)、TBiL($t = -0.77, P = 0.459$) 差异均无统计学意义。部分患者治疗前后诉口干,但治疗及随访期间未观察到 III/IV 级唾液腺毒性事件,无患者因无法耐受口干而退出治疗。

3. 疗效分析。根据 PCWG3 标准,11 例患者中,6 例(年龄均 ≤ 70 岁)PSA 水平下降 $> 50\%$, PR; 3 例下降 $< 50\%$, SD; 2 例 PSA 水平上升 $> 25\%$, PD。5 例 PD 或 SD 患者年龄 > 70 岁。9 例 PSA 水平下降患者的治疗后 PSA 水平低于治疗前[17.83(4.74, 41.25) 与 124.33(77.85, 784.22) $\mu\text{g/L}$; $z = -2.67, P = 0.008$]。11 例患者治疗后 ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT 显像示 7 例患者病灶数目减少、显像剂摄取减低(图 2), PR; 2 例 SD; 2 例患者新增骨转移灶, PD。DCR 分别为 6/11、7/11。

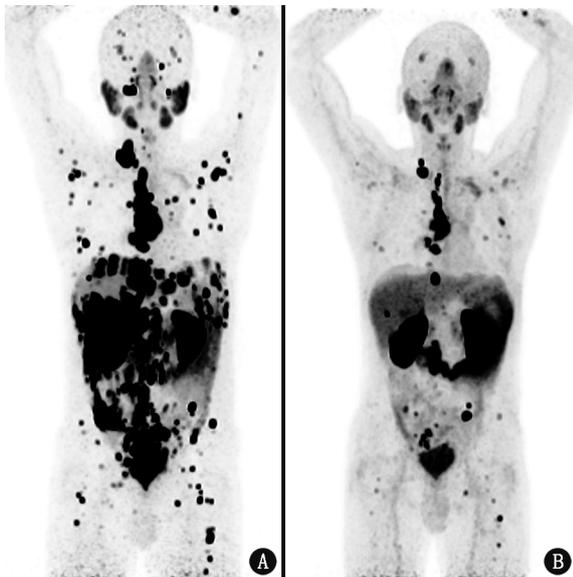


图 2 转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)患者(57 岁) ^{225}Ac -前列腺特异膜抗原(PSMA)-617 治疗前后 ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT 显像图。患者确诊前列腺癌后接受了手术、内分泌治疗、放化疗、靶向治疗及 ^{177}Lu -PSMA 治疗,仍出现疾病进展,随后接受 ^{225}Ac -PSMA-617 治疗。A. 治疗前显像最大密度投影(MIP)图示全身多发转移(骨、淋巴结、肝),显像剂摄取明显增高;B. ^{225}Ac -PSMA-617 治疗 2 个周期后显像 MIP 图示全身转移灶数量明显减少,显像剂摄取较前明显减低

4. 生存分析。11 例患者的 OS 及 PFS 分别 12.0(10.0, 18.0)、8.0(6.0, 11.0) 个月。PSA-PR 患者的

OS 及 PFS 分别为 18.0(9.8, 25.2)、11.0(8.0, 21.5) 个月, PSA-SD 及 PSA-PD 患者的 OS 及 PFS 分别为 12.0(9.5, 13.0)、6.0(5.0, 7.5) 个月; PSA-PR 患者与 PSA-SD 及 PSA-PD 患者的 OS($\chi^2 = 5.13, P = 0.024$) 及 PFS($\chi^2 = 6.23, P = 0.013$) 差异有统计学意义(图 3)。既往未接受过 ^{177}Lu -PSMA 治疗患者的 OS 及 PFS 分别为 16.0(12.0, 25.0)、9.0(6.0, 20.0) 个月;既往接受过 ^{177}Lu -PSMA 治疗患者的 OS 及 PFS 分别为 11.0(9.0, 12.0)、6.0(5.0, 7.0) 个月;2 组患者的 OS($\chi^2 = 4.47, P = 0.034$) 及 PFS($\chi^2 = 4.06, P = 0.044$) 差异有统计学意义。

讨 论

美国食品与药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已批准 ^{177}Lu -PSMA-617 用于治疗 mCRPC。研究报道,与标准治疗相比, ^{177}Lu -PSMA-617 联合标准治疗延长了基于影像学的 PFS^[11];然而,仍有部分患者对该治疗无反应^[12]。最近的研究表明 ^{225}Ac -PSMA-617 治疗 mCRPC 的疗效显著,即使是在 ^{177}Lu -PSMA 治疗后出现 PD 的患者中也是如此^[13]。相较于 ^{177}Lu 发射的 β 粒子, ^{225}Ac 发射的 α 粒子具有更高的线性能量传递,可诱导成簇 DNA 损伤,如双链 DNA 断裂和碱基化学修饰,而这种损伤很难被细胞修复。此外, α 粒子射程更短,在组织中射程为微米量级。因此,靶向 α 治疗具有在对正常组织损伤最小的情况下根除癌细胞的潜力^[2]。

多项研究表明,相较于 β 粒子, α 粒子在广泛骨转移的 mCRPC 患者中显示更低的血液学毒性^[3,14]。Lawal 等^[3] 的研究队列中,92.5% 的患者存在至少 1 个血液学参数低于正常值下限,但在 ^{225}Ac -PSMA-617 治疗后患者的血液学恶化程度很低,仅 1 例患者出现 IV 级毒性反应(血小板减少),这表明基线骨髓储备受损和高肿瘤负荷可能不是 ^{225}Ac -PSMA-617 治疗的禁忌证。本研究队列中,10/11 的患者存在骨转移,部分呈弥漫性骨髓浸润,且有 10 例患者存在 1~2 项基线血液学参数低于正常值下限,但治疗前后相应指标并无明显差异,这与他们的研究结果相似。Kratochwil 等^[7] 的研究表明, ^{225}Ac -PSMA-617 的最大耐受剂量为按体质量 100 kBq/kg, 150、200 kBq/kg 分别是口干症和眼干症发生的限制剂量。本研究中部分患者出现口干症状,但未观察到任何吞咽问题,也没有患者发生 III/IV 级唾液腺毒性事件,这与多项研究结果相似^[2,5,15]。然而,有研究报道 ^{225}Ac -PSMA-617 治疗后患者出现严重的口干,

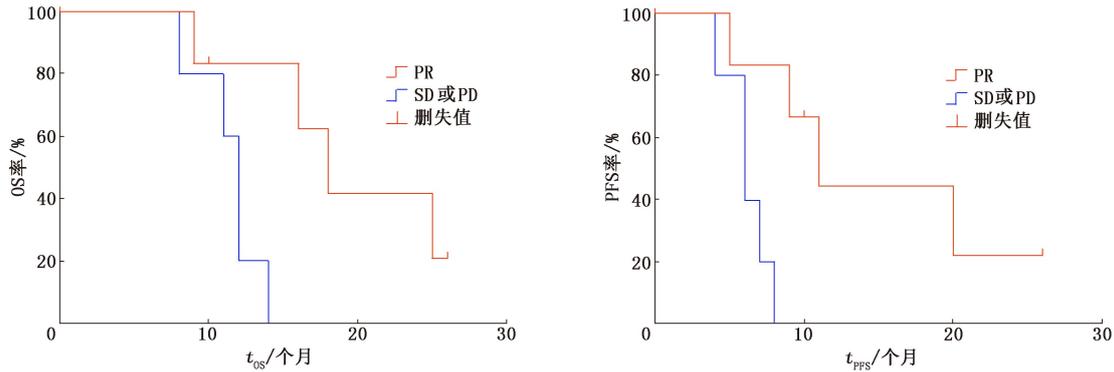


图3 转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)患者²²⁵Ac-前列腺特异膜抗原(PSMA)-617 治疗后部分缓解(PR)组(6例)与疾病稳定(SD)组(2例)或疾病进展(PD)组(3例)的Kaplan-Meier生存曲线。PFS为无进展生存,OS为总生存

导致约 1/3 的患者中断治疗^[16]。α 靶向治疗的唾液腺毒性及其预防有待进一步研究。

Sathekge 等^[17]的研究显示,更多的治疗周期并不能转化为更好的 PFS 或 OS,这可能是由于²²⁵Ac-PSMA-617 治疗 1~2 个周期后患者反应良好,不需要进一步治疗,显示出持久的缓解和长期生存。本研究 11 例晚期 mCRPC 患者中,6 例达到 PSA-PR 患者的年龄均≤70 岁,而其余 5 例年龄>70 岁患者治疗后为 PSA-SD 或 PSA-PD,这提示年龄可能是影响治疗预后的因素。Scosyrev 等^[18]的研究发现,与年轻患者相比,老年患者更容易出现晚期疾病,有更大的风险死于前列腺癌,且患者年龄与治疗后 PSA 反应呈负相关。Lawal 等^[3]的研究中,与 PSA 水平下降<50%的患者相比,PSA 水平下降≥50%的患者的中位 PFS 和 OS 显著延长。本研究 PSA-PR 患者的 OS 及 PFS 相较于 PSA-SD 及 PSA-PD 患者延长,与上述研究结果一致。根据生化和分子影像学反应标准,本研究 DCR 分别为 6/11 和 7/11,这与 Yadav 等^[19]的研究结果(82%、63.6%)有差异,这可能是由于本研究样本量过小。

本研究中有 8 例患者既往未接受过¹⁷⁷Lu-PSMA 治疗,其中 PSA 水平下降>50%的患者有 5 例;有 3 例患者既往接受过¹⁷⁷Lu-PSMA 治疗,其中 PSA 水平下降>50%的患者 1 例;相较于未接受过¹⁷⁷Lu-PSMA 治疗的患者,既往接受过¹⁷⁷Lu-PSMA 治疗患者的 OS 及 PFS 缩短;这些结果表明既往¹⁷⁷Lu-PSMA 治疗可能导致²²⁵Ac-PSMA-617 治疗 mCRPC 的预后不良。然而在 Sanli 等^[14]的研究中,既往未接受过¹⁷⁷Lu-PSMA 治疗与接受过¹⁷⁷Lu-PSMA 治疗的患者相比,PSA 水平下降>50%的患者占比无明显差异(57.1%与 60%),这表明²²⁵Ac-PSMA 治疗的效果可能独立于既往¹⁷⁷Lu-PSMA 治疗。Sathekge 等^[17]也发现既

往未接受过 mCRPC 联合化疗、二线激素治疗(标准治疗)或¹⁷⁷Lu-PSMA 治疗与既往接受过这些治疗患者的 OS 无显著差异(9.5 个月与 7 个月; $P=0.33$)。研究结果的不一致可能是由于本研究队列小、随访时间短,需谨慎看待所得结果,既往¹⁷⁷Lu-PSMA 治疗对²²⁵Ac-PSMA 治疗的预后影响还需进一步研究。

本研究表明²²⁵Ac-PSMA-617 对晚期 mCRPC 治疗有效,且耐受性良好;但本研究队列小,且为单中心研究,可能存在患者选择偏倚,故未进行生存分析的多因素分析,未来需要更多的、更大规模的前瞻性研究验证²²⁵Ac-PSMA 治疗 mCRPC 的有效性与安全性。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 张渝:研究设计与实施,数据收集与整理,论文撰写、统计学分析;杨洪钰:研究设计与实施,论文撰写、统计学分析;林欣怡、苏丹:数据整理、统计学分析;张瑜、郑文璐:数据采集及整理;黄占文、陈跃:研究指导、论文修改、经费支持

志谢 本次科研过程中科室同事给予了大力支持

参 考 文 献

- [1] Rosar F, Krause J, Bartholomä M, et al. Efficacy and safety of [²²⁵Ac]Ac-PSMA-617 augmented [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 radioligand therapy in patients with highly advanced mCRPC with poor prognosis[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(5): 722. DOI:10.3390/pharmaceutics13050722.
- [2] Alan-Selcuk N, Beydagi G, Demirci E, et al. Clinical experience with [²²⁵Ac]Ac-PSMA treatment in patients with [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *J Nucl Med*, 2023, 64(10): 1574-1580. DOI: 10.2967/jnumed.123.265546.
- [3] Lawal IO, Morgenstern A, Vorster M, et al. Hematologic toxicity profile and efficacy of [²²⁵Ac]Ac-PSMA-617 α-radioligand therapy of patients with extensive skeletal metastases of castration-resistant prostate cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(10): 3581-3592. DOI:10.1007/s00259-022-05778-w.
- [4] Khreish F, Ebert N, Ries M, et al. ²²⁵Ac-PSMA-617/¹⁷⁷Lu-PSMA-617 tandem therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: pilot experience[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(3): 721-728. DOI:10.1007/s00259-019-04612-0.

- [5] Sathekge M, Bruchertseifer F, Vorster M, et al. ^{225}Ac -PSMA-617 radioligand therapy of de novo metastatic hormone-sensitive prostate carcinoma (mHSPC): preliminary clinical findings[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 50(7): 2210-2218. DOI:10.1007/s00259-023-06165-9.
- [6] Ballal S, Yadav MP, Satapathy S, et al. Long-term survival outcomes of salvage [^{225}Ac]Ac-PSMA-617 targeted alpha therapy in patients with PSMA-expressing end-stage metastatic castration-resistant prostate cancer: a real-world study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 50(12): 3777-3789. DOI:10.1007/s00259-023-06340-y.
- [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] 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]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(12): 1402-1418. DOI:10.1200/JCO.2015.64.2702.
- [9] Khreish F, Wiessner M, Rosar F, et al. Response assessment and prediction of progression-free survival by ^{68}Ga -PSMA-11 PET/CT based on tumor-to-liver ratio (TLR) in patients with mCRPC undergoing ^{177}Lu -PSMA-617 radioligand therapy[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(8): 1099. DOI:10.3390/biom11081099.
- [10] Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, et al. From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(Suppl 1): 122S-150S. DOI:10.2967/jnumed.108.057307.
- [11] Sartor O, Herrmann K. Prostate cancer treatment: ^{177}Lu -PSMA-617 considerations, concepts, and limitations[J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(6): 823-829. DOI:10.2967/jnumed.121.262413.
- [12] Yadav MP, Ballal S, Bal C, et al. Efficacy and safety of ^{177}Lu -PSMA-617 radioligand therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer patients[J]. *Clin Nucl Med*, 2020, 45(1): 19-31. DOI:10.1097/RLU.0000000000002833.
- [13] Sen I, Thakral P, Tiwari P, et al. Therapeutic efficacy of ^{225}Ac -PSMA-617 targeted alpha therapy in patients of metastatic castrate resistant prostate cancer after taxane-based chemotherapy[J]. *Ann Nucl Med*, 2021, 35(7): 794-810. DOI:10.1007/s12149-021-01617-4.
- [14] Sanli Y, Kuyumcu S, Simsek DH, et al. ^{225}Ac -prostate-specific membrane antigen therapy for castration-resistant prostate cancer: a single-center experience[J]. *Clin Nucl Med*, 2021, 46(12): 943-951. DOI:10.1097/RLU.0000000000003925.
- [15] 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.
- [16] 傅文会, 徐婷婷, 刘会攀, 等. $^{225}\text{Ac}/^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 治疗前列腺癌继发唾液腺损伤及保护的研究进展[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2022, 42(10): 628-632. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210409-00105. Fu WH, Xu TT, Liu HP, et al. Research progress of salivary glands injury secondary to $^{225}\text{Ac}/^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 in the treatment of prostate cancer and its protection[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 42(10): 628-632. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210409-00105.
- [17] Sathekge MM, Lawal IO, Bal C, et al. Actinium-225-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer (WARMTH Act): a multicentre, retrospective study[J]. *Lancet Oncol*, 2024, 25(2): 175-183. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00638-1.
- [18] Scosyrev E, Messing EM, Mohile S, et al. Prostate cancer in the elderly: frequency of advanced disease at presentation and disease-specific mortality[J]. *Cancer*, 2012, 118(12): 3062-3070. DOI:10.1002/cncr.26392.
- [19] 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.

(收稿日期:2024-05-06)