

## ·综述·

## <sup>177</sup>Lu-PSMA 靶向治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的研究进展

赵艳红 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: [chenyue5523@126.com](mailto:chenyue5523@126.com)

**【摘要】** 前列腺癌是男性最常见的恶性肿瘤之一, 尽管现有的治疗方法对多数前列腺癌患者可取得较好疗效, 但对转移性去势抵抗性前列腺癌的治疗仍然极具挑战性, 迫切需要发展更有效的治疗方法。目前, <sup>177</sup>Lu 标记的前列腺特异性膜抗原靶向治疗是最有希望的新疗法之一, 有望成为前列腺癌的标准治疗方案之一, 该疗法安全、有效, 可延长患者的总体生存期。

**【关键词】** 前列腺特异膜抗原; 前列腺肿瘤; 分子靶向治疗; 转移性去势抵抗性前列腺癌; <sup>177</sup>Lu  
**基金项目:** 泸州市-西南医科大学核素精准诊疗研究项目(2016LZXNYD-G01)

DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.04.013](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.04.013)

### Progress in radioligand therapy with <sup>177</sup>Lu-PSMA for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer

Zhao Yanhong, Chen Yue

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

Corresponding author: Chen Yue, Email: [chenyue5523@126.com](mailto:chenyue5523@126.com)

**【Abstract】** Prostate cancer is one of the most common malignancies worldwide. Many advances have been made over the past years, but the treatment of metastatic prostate cancer remains challenging. In many cases, existing therapies have become ineffective for controlling tumor progression. Thus, new approaches are urgently needed. Radioligand therapy with <sup>177</sup>Lu-Prostate specific membrane antigen (PSMA) is an innovative and effective therapy for patients with castration-resistant metastatic prostate cancer. PSMA is expected to be a standard regimen for prostate cancer as it is well tolerated by patients and has high potential for improving overall survival.

**【Key words】** Prostate-specific membrane antigen; Prostatic neoplasms; Molecular targeted therapy; Metastatic castration resistant prostate cancer; <sup>177</sup>Lu

**Fund program:** Luzhou Southwest Medical University Nuclide Precision Diagnosis and Treatment Research Project (2016LZXNYD-G01)

DOI: [10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.04.013](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.04.013)

前列腺癌是全球男性发病率第二的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>, 也是成年男性癌症死亡的第二大原因<sup>[2]</sup>。目前, 前列腺癌的主要治疗方法有手术、放疗、化疗、雄激素剥夺治疗等。然而, 随着患者病情的进展, 这些疗法的疗效会逐渐降低甚至完全无效<sup>[3]</sup>。在经过 18~24 个月的雄激素剥夺治疗后, 几乎所

有患者都会逐渐演变为去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC); 其中约 86% 的 CRPC 发生转移, 转变为转移性去势抵抗性前列腺癌 (metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC), 这是导致前列腺癌患者死亡的主要原因。目前缺少有效的治疗方法来治疗这一疾

病阶段的患者,且患者预后差,现迫切需要找到治疗 mCRPC 的新方法。

近年来,放射性核素标记的前列腺特异性膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)配体已被用于前列腺癌的诊断和治疗。由于放射性配体治疗(radioligand therapy, RLT)转移性神经内分泌肿瘤患者已取得良好疗效<sup>[4]</sup>,促进了<sup>177</sup>Lu 标记的 PSMA 配体在前列腺癌诊疗中的应用研究。对常规治疗方法抵抗的 mCRPC 患者来说,<sup>177</sup>Lu 标记的 PSMA 配体靶向治疗是一种极具希望的新的治疗方法。

### 1 <sup>177</sup>Lu 标记的 PSMA 配体

放射性核素标记的配体通常由 3 部分组成:放射性核素、载体和连接分子(螯合剂等)。

与其他常用的治疗性放射性核素相比,<sup>177</sup>Lu 展现出有利的治疗特性:释放低能 β 射线可用于治疗,最大组织穿透直径<3 mm,能精确地破坏小的肿瘤及转移性病变,并且对周围正常组织的损伤较小;释放低能 γ 射线,可进行 SPECT/CT 显像和剂量测定;物理半衰期较长(6.7 d),能进行远距离运输;不良反应小,成本可以接受;生产潜力大,易于辐射防护。

PSMA(图 1)是一种 II 型跨膜蛋白(双核膜结合锌蛋白酶),也被称作叶酸水解酶 I 或谷氨酸羧肽酶 II,具有叶酸水解酶和 N-乙酰基化 α-酸性二肽酶两种酶的活性。PSMA 含有 750 个氨基酸,包括 3 个部分:膜内段、跨膜段及膜外段(分别含 19、24、707 个氨基酸)。膜内段和膜外段含多个

表位,可与多种单克隆抗体结合,特别是膜外段表位,是近年研究的热点。PSMA 在大多数前列腺肿瘤细胞表面、肿瘤相关新血管上高表达<sup>[5,6]</sup>,表达水平随着肿瘤去分化程度、转移性和激素抵抗性的增加而增加<sup>[7-9]</sup>。即使多次行 RLT 后转移灶中的 PSMA 仍保持高表达,进而能重复静脉注射放射性配体进行全身性 RLT<sup>[10]</sup>。此外,PSMA 在前列腺上皮、小肠、肝、肾和唾液腺等正常人体组织中低表达,表达水平仅为前列腺癌的 1%~1%<sup>[11]</sup>。PSMA 的配体与 PSMA 亲和力高,结合后通过网格蛋白介导的胞吞作用内化。因此 PSMA 被认为是前列腺癌诊断和治疗的理想靶点。

PSMA 配体主要包括 PSMA 的单克隆抗体(如 7E11、J591 等)和小分子抑制剂(如 PSMA-11、PSMA-617、PSMA-I&T、MIP-1095、MIP-1072、MIP-1404、MIP-1405、DCFBC、DCFpyl、PAMA-1007)(PSMA-617、PSMA I&T 结构式分别见图 2、图 3)。表 1 中主要介绍与治疗相关的 PSMA 配

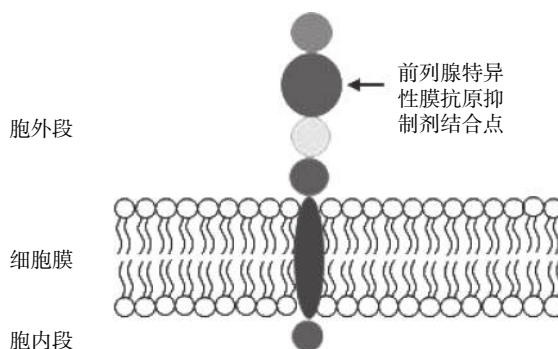


图 1 前列腺特异性膜抗原结构示意图

Fig. 1 Schematic diagram of prostate specific membrane antigen

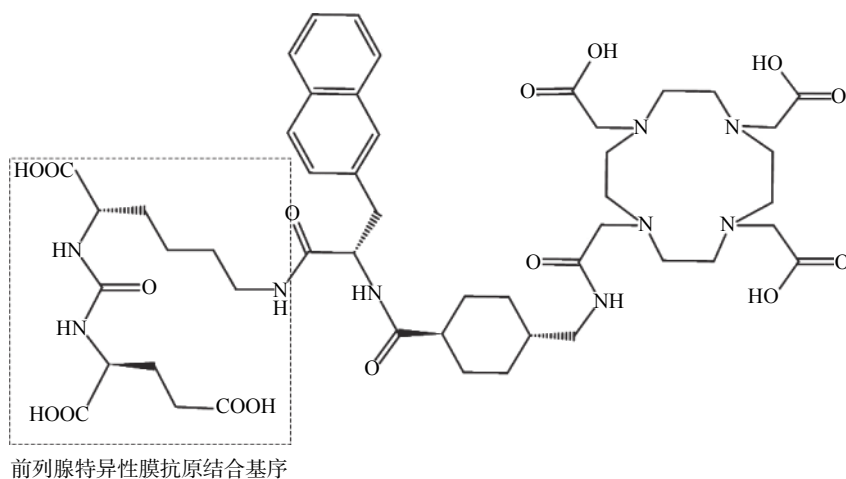


图 2 前列腺特异性膜抗原-617 结构式

Fig. 2 Chemical structure formula of prostate specific membrane antigen-617

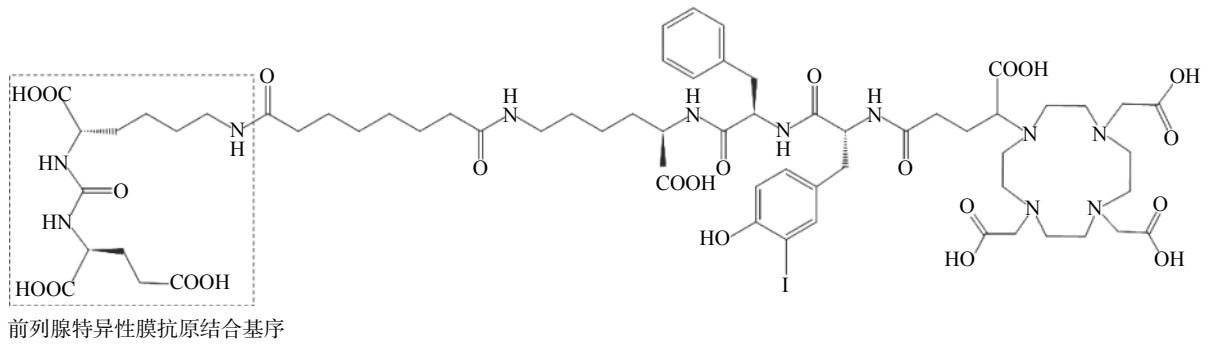


图3 前列腺特异性膜抗原 I&T 结构式

Fig. 3 Chemical structure formula of prostate specific membrane antigen I&T

表1 前列腺癌治疗相关性前列腺特异性膜抗原配体的特点

Table 1 Characteristics of prostate specific membrane antigen ligands associated with prostate cancer treatment

生物学性质	配体名称	常用可标记核素	结合部位	特点
单克隆抗体(鼠源性)	7E11(CYT356、CYT5400)	<sup>177</sup> Lu、 <sup>90</sup> Y、 <sup>111</sup> In、 <sup>90</sup> Tc <sup>m</sup> 、 <sup>89</sup> Zr 等	胞内域	单克隆抗体显像剂固有局限性; 仅与 PSMA 表型阳性的坏死细胞结合, 具有人鼠抗体反应
单克隆抗体(鼠源性、人源性)	J591	<sup>177</sup> Lu、 <sup>90</sup> Y、 <sup>213</sup> Bi、 <sup>111</sup> In、 <sup>89</sup> Zr、等	胞外域	单克隆抗体显像剂固有局限性; 允许靶向活的、完整的肿瘤细胞
PSMA 的小分子抑制剂	PSMA-617 (DOTA偶联)	<sup>177</sup> Lu、 <sup>90</sup> Y、 <sup>213</sup> Bi、 <sup>225</sup> Ac、 <sup>131</sup> I、 <sup>68</sup> Ga、 <sup>111</sup> In、 <sup>64</sup> Cu、 <sup>44</sup> Sc 等	胞外域	PSMA-11 的变体, 具有 PSMA-11 的特性, 并进一步改善药代动力学, 增强肿瘤摄取并减少肾脏示踪剂聚集。 <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 体内、体外稳定性好。
PSMA 小分子抑制剂	PSMA-I&T (DOTAGA偶联)	<sup>177</sup> Lu、 <sup>90</sup> Y、 <sup>131</sup> I、 <sup>68</sup> Ga、 <sup>64</sup> Cu 等	胞外域	与 PAMA-617 相似。但与 <sup>177</sup> Lu-PSMA-617 相比, 全身摄取较低, 半衰期较短, 肾脏摄取略高、排泄较慢。标记步骤繁琐
PSMA小分子配体	MIP-1095、MIP-1072	<sup>123</sup> I、 <sup>124</sup> I、 <sup>131</sup> I等	胞外域	肿瘤病变中迅速、高摄取并长时间滞留, 肾脏摄取较高

注: 表中, PSMA为前列腺特异性膜抗原。

体。单克隆抗体显像剂具有固有局限性(抗体分子质量相对较大, 肿瘤组织渗透性差, 血液清除慢, 显像所需时间延长, 图像对比度不理想)。PSMA 的小分子抑制剂: 分子质量小, 克服了抗体配体固有的局限性, 对 PSMA 有较高的亲和力, 组织内化率高, 具有更快的组织分布和血液清除(肿瘤背景比高), 成为 PSMA 高表达的前列腺癌诊疗药物开发的热点。近年来研究报道的<sup>177</sup>Lu-PSMA 配体主要包括: <sup>177</sup>Lu-J591、<sup>177</sup>Lu-PSMA-617 和<sup>177</sup>Lu-PSMA I&T。其中<sup>177</sup>Lu-PSMA-617、<sup>177</sup>Lu-PSMA I&T 具有更好的应用前景, 疗效更好、不良反应更小。

## 2 <sup>177</sup>Lu-PSMA RLT 的适应征和禁忌证

<sup>177</sup>Lu-PSMA RLT 的适应征: PSMA 成像证实肿瘤 PSMA 表达阳性(前提条件)、mCRPC 现有治疗方法用尽后病情逐渐进展、具有足够的骨髓储备(白细胞计数>3.0×10<sup>9</sup>个/L 和血小板计数>75×

10<sup>9</sup>个/L)、血清肌酐<标准上限的 2 倍、肝转氨酶水平<正常上限的 5 倍、骨髓抑制治疗后间隔 6 周。泌尿道梗阻是 RLT 的相对禁忌证, 目前无绝对禁忌证报道<sup>[12]</sup>。

## 3 行<sup>177</sup>Lu-PSMA-RLT 前的准备

分子成像证实肿瘤病灶 PSMA 表达阳性是进行 PSMA-RLT 的前提。<sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT 显像是前列腺癌患者行个体化 PSMA-RLT 的关键技术<sup>[13]</sup>, 可以改变部分患者的治疗方案<sup>[13-14]</sup>, 还可以在局灶性或根治性治疗前帮助决策<sup>[15]</sup>。许多研究结果显示<sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT 优于传统成像(如 CT、MRI、骨扫描、<sup>18</sup>F-FDG 及胆碱 PET/CT 等), 它的灵敏度和特异度更高, 特别是对于生化复发和前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)水平低者<sup>[16-19]</sup>。同时, PSMA PET 成像有助于对<sup>177</sup>Lu-PSMA RLT 后的患者进行随访, 提高 RLT 的疗效

和安全性<sup>[20-21]</sup>。RLT之前需行肾动态显像评估肾功能并排除阻塞性功能障碍。

#### 4 <sup>177</sup>Lu-PSMA RLT的剂量和给药方法及治疗后器官辐射吸收剂量

至今为止, <sup>177</sup>Lu-PSMA的标准给药剂量尚未确定, 多数报道中使用的活度为每周期6.0 GBq左右<sup>[12]</sup>。有文献报道使用9.3 GBq的活度时, 结果显示: 如果排除弥漫性红细胞浸润和广泛化疗预处理的患者, 每两个月行3次9.3 GBq <sup>177</sup>Lu-PSMA-617治疗, 患者的耐受性良好<sup>[22]</sup>。Kulkarni等<sup>[23]</sup>报道单一周期治疗的最高活度为9.7 GBq时, 没有发生严重的不良反应。每隔6~8周行一次RLT, 共4~6次。

缓慢静脉内注射<sup>177</sup>Lu-PSMA(30~60 s), 治疗过程中, 患者需进行充分水化, 应鼓励患者多喝水, 给药后再静脉内输注至少1000 mL林格溶液或生理盐水以加速肾清除<sup>[24]</sup>。

<sup>177</sup>Lu衰变释放出 $\gamma$ 射线, 因此<sup>177</sup>Lu-PSMA RLT后能行SPECT/CT显像和剂量测定。<sup>177</sup>Lu-PSMA RLT后, 由于个体反应差异大, 对患者进行治疗剂量评估是必须的<sup>[25-26]</sup>。在所有患者的泪腺、唾液腺、肝、脾、肾、肠和膀胱中, 都能观察到正常的生理性摄取。<sup>177</sup>Lu-PSMA主要的靶器官是肾脏、骨髓和唾液腺, 具有最高吸收剂量的器官是唾液腺, 其次是肾脏<sup>[27]</sup>。有研究结果显示肿瘤的辐射吸收剂量比重要器官(肾脏、唾液腺)高6~12倍<sup>[28]</sup>。

非肿瘤结合示踪剂主要通过肾脏排泄, 约一半的放射性药物在注射后24 h内排出, 在48 h内基本全部排出。治疗前行肾显像可排除尿路梗阻。<sup>177</sup>Lu-PSMA静脉注射后, 需充分水化, 促进放射性药物的清除。如果发生尿液流动障碍, 可应用利尿剂促进未结合的<sup>177</sup>Lu-PSMA排泄<sup>[24,29]</sup>。骨髓是重要的剂量限制器官, 弥漫性骨髓受累是导致高级别骨髓毒性的危险因素, 但可以通过PSMA成像预先评估<sup>[30]</sup>。在治疗前30 min至放射性药物注射后4 h用冰袋冷敷唾液腺, 可减少唾液腺对<sup>177</sup>Lu-PSMA的摄取。

#### 5 <sup>177</sup>Lu-PSMA RLT的疗效评估

疗效评估主要根据PSA的变化, 同时还可以通过影像学、生活质量来评估。使用前列腺癌第

3工作组(PCWG3)标准, PSA作为评估疗效的主要标志物, 根据PSA的变化分为: 任何程度的PSA下降、PSA下降 $\geq 50\%$ 、PSA增加。RLT后从基线起至少2周PSA下降 $\geq 50\%$ 被认为对治疗具有反应(生化反应)<sup>[31]</sup>, PSA增加表明病情进展。

与常规药物相比, 放射性药物的不良反应和疗效主要取决于对正常组织和肿瘤组织的辐射吸收剂量。许多研究证明<sup>177</sup>Lu-PSMA RLT是安全、有效的<sup>[30,32-34]</sup>。

##### 5.1 治疗反应

表2列出了一些关于<sup>177</sup>Lu-PSMA的回顾性研究, 行<sup>177</sup>Lu-PSMA RLT后约70%的患者PSA下降, 半数患者PSA下降有望超过50%。

其中约30%的mCRPC患者对RLT没有任何反应。有研究表示初始PSA反应与治疗活度无关<sup>[22]</sup>。第一个周期治疗后无反应者中相当数量患者表现出延迟反应<sup>[35-36]</sup>。

Hofman等<sup>[37]</sup>报道了一项II期前瞻性试验, 选择了30例标准治疗失败的进展性mCRPC患者, 其中, 97%的患者出现了不同程度的PSA下降, 57%的患者PSA下降 $\geq 50\%$ , 43%的患者PSA下降 $\geq 80\%$ 。

von Eyben等<sup>[38]</sup>的一项Meta分析结果显示: 对于mCRPC患者, <sup>177</sup>Lu-PSMA RLT治疗比三线治疗(包括恩杂鲁胺、卡巴他赛、阿比特龙)效果更好, 不良反应更少。该研究分析了包括669例患者在内的12项<sup>177</sup>Lu-PSMA RLT研究报道(其中<sup>177</sup>Lu-J591、<sup>177</sup>Lu-PSMA-617、<sup>177</sup>Lu-PSMA-617分别为2、1、9篇), 与三线治疗相比, <sup>177</sup>Lu-PSMA RLT具有更显著的PSA下降 $\geq 50\%$ (平均比例为44%vs.22%), 更高的客观缓解率(31/109vs.43/275), 中位生存期更长(14个月vs.11个月), 没有频繁地导致治疗中止(0/469vs.22/66)。

另一项Meta分析结果显示: 共10项研究(其中<sup>177</sup>Lu-J591、<sup>177</sup>Lu-PSMA I&T、<sup>177</sup>Lu-PSMA-617分别为3、2、6篇, 其中1篇同时包括<sup>177</sup>Lu-PSMA-617和<sup>177</sup>Lu-PSMA I&T)纳入分析, 总样本量为369例(334例可分析), 220例经历了PSA下降, 其中PSA下降 $>50\%$ 的比例为37%<sup>[39]</sup>。

有研究结果显示碱性磷酸酶升高和内脏转移是负面预测因子, 治疗周期数是生化反应的阳性预测因子<sup>[10]</sup>。另一项研究结果显示, 在单因素分析中,

**表 2** <sup>177</sup>Lu-前列腺特异性膜抗原治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的疗效

**Table 2** Therapeutic effect of <sup>177</sup>Lu-prostate specific membrane antigen on metastatic castration resistant prostate cancer

作者	例数	中位年龄(岁)	配体	中位剂量(GBq)	PSA下降频率(%)	PSA降>50%的频率(%)
Rahbar <sup>[10]</sup>	145	73	617	5.9	60、66①、72②	45、40①、57②、65③④
Rathke <sup>[22]</sup>	40	-	617	4.0、6.0、7.4、9.3	四组分别为：90、70、70、80	四组分别为：40、30、50、30
Kulkarni <sup>[23]</sup>	119	-	617、I&T	6.0	76	58
Rahbar <sup>[24]</sup>	104	70	617	6.1	67①②③④	33
Fendler <sup>[28]</sup>	15	73	617	3.7、6.0	80	47
Kratochwil <sup>[30]</sup>	30	73	617	-	70①	43①
Yadav <sup>[32]</sup>	31	66	617	5.1	-	71
Rahbar <sup>[33]</sup>	28	73	617	-	59①、75②	32①、50②
Rahbar <sup>[34]</sup>	82	73	617	5.9	64	31
Rahbar <sup>[35]</sup>	71	72	617	6.0	66	56
Ahmadzadehfar <sup>[36]</sup>	52	71	617	-	81①、73③	44①、60③
Ferdinandus <sup>[40]</sup>	40	71	617	6.0	68	33
Bräuer <sup>[41]</sup>	59	72	617	6.1	91	53
Ahmadzadehfar <sup>[42]</sup>	100	-	617	6.0	69	38
Ahmadzadehfar <sup>[45]</sup>	49	-	617	-	67	53
Ahmadzadehfar <sup>[46]</sup>	10	74	617	5.6	70	50

注：表中，①、②、③、④分别表示：第一、二、三、四个治疗周期后；-：无此项数据。

年龄越小，γ-谷氨酰转移酶水平越高，治疗前血红蛋白水平越低，Gleason 评分越高，血小板数量越多，C-反应蛋白越高，需止痛药物治疗及乳酸脱氢酶越高对治疗反应有负面影响；在多变量分析中，最重要的独立因素是血小板数量和经常需要止痛药。治疗反应与病灶吸收剂量、先前的治疗及测量因素无关<sup>[40]</sup>。

### 5.2 生存期、生活质量

<sup>177</sup>Lu-PSMA RLT 有望延迟多数患者的总体生存期(overall survival, OS)，还能提高患者的生活质量。

Rahbar 等<sup>[33]</sup>的研究结果显示：<sup>177</sup>Lu-PSMA-617 治疗组与历史最佳支持治疗组相比，中位 OS 明显更长(29.4 周 vs.19.7 周)，但没有对<sup>177</sup>Lu-PSMA-617 治疗组中反应者和无反应者进行比较。

Ahmadzadehfar 等<sup>[36]</sup>的一项研究结果显示，与无 PSA 下降者相比，RLT 反应阳性者(无论 PSA 下降率程度如何)中位 OS 显著延长(第一个周期后中位 OS 为 68 周 vs.33 周)。Bräuer 等<sup>[41]</sup>也得出了类似的结果：第一周期后 PSA 下降和初始碱性磷酸酶水平<220 U/L 是终末期 mCRPC 患者较长中位 OS 的预测因子。

Ahmadzadehfar 等<sup>[42]</sup>进一步的研究结果显示：无肝脏受累，白蛋白和血红蛋白水平高，谷草转氨

酶水平低的患者的中位 OS 更长。PSA 水平下降超过 14% 是 OS 最重要的反应参数。

Rahbar 等<sup>[24]</sup>在一项关于 OS 的回顾性分析中发现：初始 PSA 下降 ≥50%、初始乳酸脱氢酶、内脏转移、二线化疗或<sup>223</sup>Ra 放疗史对生存无影响，而任何初始 PSA 下降、初始碱性磷酸酶<220 U/L 和累积注射活性 ≥18.8 GBq 与更长 OS 相关。逐步分析显示 PSA 下降 ≥20.87% 是预测更长 OS 最显著的临界值，其在多变量分析中仍然是改善 OS 的独立预测因子。

行<sup>177</sup>Lu-PSMA RLT 后约半数有症状的患者疼痛明显缓解，生活质量得到明显改善<sup>[20,28,32,43]</sup>。

### 6 行<sup>177</sup>Lu-PSMA RLT 后的不良反应

根据常见毒性标准分析不良事件。不良反应主要包括：血液学毒性，贫血、血小板减少和白细胞减少；非血液学毒性，肝肾毒性、胃肠道症状(如恶心、呕吐)、干燥综合征、疲劳等。表 3 列出了一些关于<sup>177</sup>Lu-PSMA-617 相关报道的不良反应。<sup>177</sup>Lu-PSMA RLT 的不良反应更轻微，安全、耐受性更好，是 mCRPC 患者安全的选择。

### 7 小结

对于 PSMA 高表达的 mCRPC 患者而言，<sup>177</sup>Lu-

表3  $^{177}\text{Lu}$ -前列腺特异性膜抗原治疗转移性去势抵抗性前列腺癌的不良反应Table 3 Adverse reactions of  $^{177}\text{Lu}$ -prostate specific membrane antigen in the treatment of metastatic castration resistant prostate cancer

	总例数	3/4级血液学毒性			口腔干燥症(%)	非血液学毒性
		血红蛋白(%)	白细胞(%)	血小板(%)		
Rahbar <sup>[10]</sup>	145	10	3	4	8	轻至中度恶心
Kulkarni <sup>[23]</sup>	119	3.4	-	-	4.2	疲劳
Yadav <sup>[32]</sup>	31	3.2	0	0	-	-
Rahbar <sup>[33]</sup>	28	11	0	0	14	轻度恶心
Rahbar <sup>[34]</sup>	82	2.8	0	0	8.5	轻度恶心
Hofman <sup>[37]</sup>	30	0	0	13	87	轻度恶心、疲劳
Bräuer <sup>[41]</sup>	59	19	3	3	25	恶心、腹泻、疲劳
Ahmadzadehfar <sup>[45]</sup>	49	8.2	0	6.1	-	-
Ahmadzadehfar <sup>[46]</sup>	10	10	0	0	0	轻度恶心、疲劳
Ahmadzadehfar <sup>[47]</sup>	24	9	0	0	8.7	轻度恶心、疲劳
Yordanova <sup>[48]</sup>	55	0	0	0	-	-

注：表中，-：无此项数据或内容。

PSMA RLT 是安全、有效、低毒的，患者耐受性好；既控制了病情，又提高了患者的生活质量、延长了患者的 OS，是有希望治疗 mCRPC 患者的新方法。 $^{177}\text{Lu}$ -PSMA RLT 在全世界越来越多的中心开展。Endocyte 公司将很快开始一项多中心 III 期注册试验<sup>[44]</sup>。越来越多关于生化反应和 OS 预测参数的研究正在进行，这些研究结果还需要通过更大样本的前瞻性试验来证实。虽然目前的研究主要集中在经过严重预治疗的终末期 mCRPC，但早期治疗的安全性和有效性也值得评估。 $^{177}\text{Lu}$ -PSMA RLT 有望成为前列腺癌的标准治疗方案之一。

**利益冲突** 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展，不涉及任何利益冲突。

**作者贡献声明** 赵艳红负责查阅文献、论文撰写及图像处理；陈跃负责论文的审核和指导。

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359-E386. DOI: 10.1002/ijc.29210.
- [ 2 ] Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, et al. International Variation in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates[J]. *Eur Urol*, 2012, 61(6): 1079-1092. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.02.054.
- [ 3 ] Antonarakis ES, Lu CX, Wang H, et al. AR-V7 and Resistance to Enzalutamide and Abiraterone in Prostate Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(11): 1028-1038. DOI: 10.1056/NEJMoa1315815.
- [ 4 ] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(2): 125-135. DOI: 10.1056/NEJMoa1607427.
- [ 5 ] Wright GL Jr, Haley C, Beckett ML, et al. Expression of prostate-specific membrane antigen in normal, benign, and malignant prostate tissues[J]. *Urol Oncol*, 1995, 1(1): 18-28. DOI: 10.1016/1078-1439(95)00002-Y.
- [ 6 ] Chang SS, Reuter VE, Heston WDW, et al. Five Different Anti-Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Antibodies Confirm PSMA Expression in Tumor-Associated Neovasculature[J]. *Cancer Res*, 1999, 59(13): 3192-3198.
- [ 7 ] Murga JD, Moorji SM, Han AQ, et al. Synergistic co-targeting of prostate-specific membrane antigen and androgen receptor in prostate cancer[J]. *Prostate*, 2015, 75(3): 242-254. DOI: 10.1002/pros.22910.
- [ 8 ] Hope TA, Truillet C, Ehman EC, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET Imaging of Response to Androgen Receptor Inhibition: First Human Experience[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(1): 81-84. DOI: 10.2967/jnumed.116.181800.
- [ 9 ] Kranzbühler B, Salemi S, Umbricht CA, et al. Pharmacological upregulation of prostate-specific membrane antigen (PSMA) expression in prostate cancer cells[J]. *Prostate*, 2018, 78(10): 758-765. DOI: 10.1002/pros.23522.
- [ 10 ] Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, et al. German Multicenter Study Investigating  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(1): 85-90. DOI: 10.2967/jnumed.116.183194.
- [ 11 ] Sokoloff RL, Norton KC, Gasior CL, et al. A dual-monooclonal sandwich assay for prostate-specific membrane antigen: Levels in tissues, seminal fluid and urine[J]. *Prostate*, 2000, 43(2): 150-157. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0045(20000501)43:2<150::AID-PROS10>3.0.CO;2-B.

- [12] Fendler WP, Rahbar K, Herrmann K, et al.  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA Radioligand Therapy for Prostate Cancer[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(8): 1196–1200. DOI: [10.2967/jnumed.117.191023](https://doi.org/10.2967/jnumed.117.191023).
- [13] Sterzing F, Kratochwil C, Fiedler H, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11 PET/CT: a new technique with high potential for the radiotherapeutic management of prostate cancer patients[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(1): 34–41. DOI: [10.1007/s00259-015-3188-1](https://doi.org/10.1007/s00259-015-3188-1).
- [14] van Leeuwen PJ, Stricker P, Hruby G, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA has a high detection rate of prostate cancer recurrence outside the prostatic fossa in patients being considered for salvage radiation treatment[J]. *BJU Int*, 2016, 117(5): 732–739. DOI: [10.1111/bju.13397](https://doi.org/10.1111/bju.13397).
- [15] Rahbar K, Weckesser M, Huss S, et al. Correlation of Intraprostatic Tumor Extent with  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA Distribution in Patients with Prostate Cancer[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(4): 563–567. DOI: [10.2967/jnumed.115.169243](https://doi.org/10.2967/jnumed.115.169243).
- [16] Thomas L, Balmus C, Ahmadzadehfah H, et al. Assessment of Bone Metastases in Patients with Prostate Cancer-A Comparison between  $^{99m}\text{Tc}$ -Bone-Scintigraphy and [ $^{68}\text{Ga}$ ]Ga-PSMA PET/CT[J/OL]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2017, 10(3): 68[2018-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28758969>. DOI: [10.3390/ph10030068](https://doi.org/10.3390/ph10030068).
- [17] Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, et al. Diagnostic Efficacy of  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging for Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer[J]. *J Urol*, 2016, 195(5): 1436–1443. DOI: [10.1016/j.juro.2015.12.025](https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.12.025).
- [18] Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, et al. The diagnostic value of PET/CT imaging with the  $^{68}\text{Ga}$ -labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(2): 197–209. DOI: [10.1007/s00259-014-2949-6](https://doi.org/10.1007/s00259-014-2949-6).
- [19] Fanti S, Minozzi S, Castellucci P, et al. PET/CT with  $^{11}\text{C}$ -choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(1): 55–69. DOI: [10.1007/s00259-015-3202-7](https://doi.org/10.1007/s00259-015-3202-7).
- [20] Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, et al.  $^{177}\text{Lu}$ -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](https://doi.org/10.2967/jnumed.115.168443).
- [21] Gaertner FC, Halabi K, Ahmadzadehfah H, et al. Uptake of PSMA-ligands in normal tissues is dependent on tumor load in patients with prostate cancer[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(33): 55094-55103[2018-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5589644/>. DOI: [10.18632/oncotarget.19049](https://doi.org/10.18632/oncotarget.19049).
- [22] Rathke H, Giesel FL, Flechsig P, et al. Repeated  $^{177}\text{Lu}$ -Labeled PSMA-617 Radioligand Therapy Using Treatment Activities of Up to 9.3 GBq[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(3): 459–465. DOI: [10.2967/jnumed.117.194209](https://doi.org/10.2967/jnumed.117.194209).
- [23] 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(S3): S97–104. DOI: [10.2967/jnumed.115.170167](https://doi.org/10.2967/jnumed.115.170167).
- [24] Rahbar K, Boegemann M, Yordanova A, et al. PSMA targeted radioligandtherapy in metastatic castration resistant prostate cancer after chemotherapy, abiraterone and/or enzalutamide. A retrospective analysis of overall survival[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(1): 12–19. DOI: [10.1007/s00259-017-3848-4](https://doi.org/10.1007/s00259-017-3848-4).
- [25] Scarpa L, Buxbaum S, Kendler D, et al. The  $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$  theragnostic concept in PSMA targeting of castration-resistant prostate cancer: correlation of SUVmax values and absorbed dose estimates[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(5): 788–800. DOI: [10.1007/s00259-016-3609-9](https://doi.org/10.1007/s00259-016-3609-9).
- [26] Kabasakal L, Toklu T, Yeyin N, et al. Lu-177-PSMA-617 Prostate-Specific Membrane Antigen Inhibitor Therapy in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer: Stability, Bio-distribution and Dosimetry[J]. *Mol Imaging Radionucl Ther*, 2017, 26(2): 62–68. DOI: [10.4274/mirt.08760](https://doi.org/10.4274/mirt.08760).
- [27] Yadav MP, Ballal S, Tripathi M, et al. Post-therapeutic dosimetry of  $^{177}\text{Lu}$ -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](https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000606).
- [28] Fendler WP, Reinhardt S, Ilhan H, et al. Preliminary experience with dosimetry, response and patient reported outcome after  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(2): 3581-3590[2018-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27683041>. DOI: [10.18632/oncotarget.12240](https://doi.org/10.18632/oncotarget.12240).
- [29] Yordanova A, Becker A, Eppard E, et al. The impact of repeated cycles of radioligand therapy using [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-617 on renal function in patients with hormone refractory metastatic prostate cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(9): 1473-1479. DOI: [10.1007/s00259-017-3681-9](https://doi.org/10.1007/s00259-017-3681-9).
- [30] Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, et al. PSMA-Targeted Radionuclide Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with  $^{177}\text{Lu}$ -Labeled PSMA-617[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(8): 1170–1176. DOI: [10.2967/jnumed.115.171397](https://doi.org/10.2967/jnumed.115.171397).
- [31] 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](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.2702).
- [32] Yadav MP, Ballal S, Tripathi M, et al.  $^{177}\text{Lu}$ -DKFZ-PSMA-617 therapy in metastatic castration resistant prostate cancer: safety,

- efficacy, and quality of life assessment[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(1): 81–91. DOI: [10.1007/s00259-016-3481-7](https://doi.org/10.1007/s00259-016-3481-7).
- [33] Rahbar K, Bode A, Weckesser M, et al. Radioligand Therapy With  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 as A Novel Therapeutic Option in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer[J]. *Clin Nucl Med*, 2016, 41(7): 522–528. DOI: [10.1097/RLU.0000000000001240](https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001240).
- [34] Rahbar K, Schmidt M, Heinzel A, et al. Response and Tolerability of a Single Dose of  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Multicenter Retrospective Analysis[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(9): 1334–1338. DOI: [10.2967/jnumed.116.173757](https://doi.org/10.2967/jnumed.116.173757).
- [35] Rahbar K, Bogeman M, Yordanova A, et al. Delayed response after repeated  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 radioligand therapy in patients with metastatic castration resistant prostate cancer[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(2): 243–246. DOI: [10.1007/s00259-017-3877-z](https://doi.org/10.1007/s00259-017-3877-z).
- [36] 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 [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-617[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(9): 1448–1454. DOI: [10.1007/s00259-017-3716-2](https://doi.org/10.1007/s00259-017-3716-2).
- [37] Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. [ $^{177}\text{Lu}$ ]-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](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30198-0).
- [38] von Eyben FE, Roviello G, Kiljunen T, et al. Third-line treatment and  $^{177}\text{Lu}$ -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](https://doi.org/10.1007/s00259-017-3895-x).
- [39] Calopedos RJS, Chalasani V, Asher R, et al. Lutetium-177-labelled anti-prostate-specific membrane antigen antibody and ligands for the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2017, 20(3): 352–360. DOI: [10.1038/pcan.2017.23](https://doi.org/10.1038/pcan.2017.23).
- [40] Ferdinandus J, Eppard E, Gaertner FC, et al. Predictors of Response to Radioligand Therapy of Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer with  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(2): 312–319. DOI: [10.2967/jnumed.116.178228](https://doi.org/10.2967/jnumed.116.178228).
- [41] Bräuer A, Grubert LS, Roll W, et al.  $^{177}\text{Lu}$ -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](https://doi.org/10.1007/s00259-017-3751-z).
- [42] Ahmadzadehfar H, Schlolaut S, Fimmers R, et al. Predictors of overall survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients receiving [ $^{177}\text{Lu}$ ]Lu-PSMA-617 radioligand therapy [J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(61): 103108–103116[2018-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5732715/>. DOI: [10.18632/oncotarget.21600](https://doi.org/10.18632/oncotarget.21600).
- [43] Heck MM, Retz M, D'Alessandria C, et al. Systemic Radioligand Therapy with  $^{177}\text{Lu}$  Labeled Prostate Specific Membrane Antigen Ligand for Imaging and Therapy in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer[J]. *J Urol*, 2016, 196(2): 382–391. DOI: [10.1016/j.juro.2016.02.2969](https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.02.2969).
- [44] Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Boegemann M.  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 radioligand therapy in mCRPC: ready for phase III trial?[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(3): 513–514. DOI: [10.1007/s00259-017-3892-0](https://doi.org/10.1007/s00259-017-3892-0).
- [45] Ahmadzadehfar H, Zimbelmann S, Yordanova A, et al. Radioligand therapy of metastatic prostate cancer using  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 after radiation exposure to  $^{223}\text{Ra}$ -dichloride[J/OL]. *Oncotarget*, 2017, 8(33): 55567–55574[2018-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5589682/>. DOI: [10.18632/oncotarget.15698](https://doi.org/10.18632/oncotarget.15698).
- [46] Ahmadzadehfar H, Rahbar K, Kürpig S, et al. Early side effects and first results of radioligand therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -DKFZ-617 PSMA of castrate-resistant metastatic prostate cancer: a two-centre study[J/OL]. *EJNMMI Res*, 2015, 5:36[2018-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4477007/>. DOI: [10.1186/s13550-015-0114-2](https://doi.org/10.1186/s13550-015-0114-2).
- [47] Ahmadzadehfar H, Eppard E, Kürpig S, et al. Therapeutic response and side effects of repeated radioligand therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-DKFZ-617 of castrate-resistant metastatic prostate cancer[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(11): 12477–12488[2018-08-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4914299/>. DOI: [10.18632/oncotarget.7245](https://doi.org/10.18632/oncotarget.7245).

(收稿日期: 2018-08-12)