

α 粒子放射性药物在骨转移瘤治疗中的应用进展

Application and progress of α -particle radiopharmaceuticals in the treatment of bone metastases

Wu Fan, Li Linfa, Yi Heqing

引用本文:

吴凡, 李林法, 易贺庆. α 粒子放射性药物在骨转移瘤治疗中的应用进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2022, 46(2): 112-115.

DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202106027-00134

Wu Fan, Li Linfa, Yi Heqing. Application and progress of α -particle radiopharmaceuticals in the treatment of bone metastases[J].

International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine, 2022, 46(2): 112-115. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-

202106027-00134

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202106027-00134>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

放射性药物联合双膦酸盐类药物治疗肿瘤骨转移研究现状

Concurrent use of radionuclides and bisphosphonates in bone metastasis: a review

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(2): 166-170 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.02.012>

骨靶向放射性核素治疗肺癌骨转移疼痛的研究进展

Research progress in bone-targeting radionuclides in the treatment of bone metastases from lung cancer

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(3): 189-195 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201901046-00008>

乳腺癌骨转移的影像学诊断进展

Imaging for diagnosis of bone metastases in breast cancer

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(4): 278-282 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.04.008>

脊髓转移瘤的影像学诊断与治疗研究进展

Progress in imaging diagnosis and treatment of intramedullary spinal cord metastases

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(5): 374-378 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.05.013>

^{131}I 联合 ^{125}I 粒子植入治疗甲状腺髓样癌-乳头状癌骨转移一例及其SPECT/CT剂量学的验证

A case report of ^{131}I combined with ^{125}I seed implantation in the treatment of medullary and papillary thyroid cancer bone metastasis and SPECT/CT dosimetry validation

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(7): 470-473 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202007010-00086>

颅内间变性血管外皮细胞瘤伴骨转移一例

Intracranial anaplastic hemangiopericytoma with bone metastasis: a case report

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(6): 585-588 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2019.06.015>

α 粒子放射性药物在骨转移瘤治疗中的应用进展

吴凡 李林法 易贺庆

中国科学院大学附属肿瘤医院(浙江省肿瘤医院)核医学科, 杭州 310022

通信作者: 李林法, Email: pet-ct001@163.com

【摘要】 骨骼是晚期恶性肿瘤的常见转移部位之一, 骨转移瘤不仅会导致顽固性骨痛、病理性骨折等骨相关事件(SRE)的发生, 还会导致医疗费用的增加和死亡风险的上升。放射性药物内放射治疗具有疗效好、靶向性好和毒性低等优点。常用于治疗骨转移瘤的放射性药物主要是释放 β 粒子和 α 粒子的药物, 其中释放 β 粒子的放射性药物的临床应用较成熟, 但也具有一定的局限性。近年来, 释放 α 粒子的放射性药物越来越多地用于骨转移瘤的治疗, 其在缓解骨痛、降低SRE发生率、延长总生存期等方面具有更大的优势。笔者仅就 α 粒子放射性药物在骨转移瘤治疗中的应用进展进行综述。

【关键词】 α 粒子; 放射性药物; 肿瘤转移; 骨

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202106027-00134](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202106027-00134)

Application and progress of α -particle radiopharmaceuticals in the treatment of bone metastases

Wu Fan, Li Linfa, Yi Heqing

Department of Nuclear Medicine, Cancer Hospital of the University of Chinese Academy of Sciences (Zhejiang Cancer Hospital), Hangzhou 310022, China

Corresponding author: Li Linfa, Email: pet-ct001@163.com

【Abstract】 Bone is one of the common metastatic sites of advanced malignant tumors. Bone metastases not only lead to bone-related events (SRE), such as intractable bone pain and pathological fractures, but also result in the increase of medical costs and the risk of death. Internal radiotherapy with radiopharmaceuticals has the advantages of good curative effect, good targeting, and low toxicity. The radiopharmaceuticals commonly used in the treatment of bone metastases are those that release β -particles and α -particles. The clinical application of radiopharmaceuticals releasing β -particles is mature but has some limitations. In recent years, radiopharmaceuticals releasing α -particles are increasingly used in the treatment of bone metastases, because they have greater advantages in relieving pain, reducing the incidence of SRE, and prolonging overall survival than radiopharmaceuticals releasing β -particles. In this work, the authors review the progress in the application of α -particle radiopharmaceuticals in the treatment of bone metastases.

【Key words】 Alpha particles; Radiopharmaceuticals; Neoplasm metastasis; Bone

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202106027-00134](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202106027-00134)

骨转移瘤最常见于晚期恶性肿瘤, 包括肺癌、乳腺癌、前列腺癌(prostate cancer, PCa)、结直肠癌、甲状腺癌等^[1]。骨转移瘤严重影响患者的生活质量, 尤其是其引起的顽固性骨痛、病理性骨折、脊髓受压和高钙血症等骨相关事件(skeletal-related events, SRE)。

目前临床治疗骨转移瘤的常用方法包括手术、放化疗、激素治疗、中药治疗等^[2]。但骨转移瘤并发症的发生率和病死率依旧较高, 其中胃癌、肝癌、结直肠癌和肺癌患者发生

骨转移后的总生存期(overall survival time, OS)均 <6 个月^[3]。因此, 骨转移瘤的早期诊断与有效治疗对提高患者生活质量和改善预后至关重要。随着基础医学与临床研究的发展, 骨转移瘤的诊断方法和治疗策略也在不断更新和改进。近年来, 放射性药物靶向治疗成为骨转移瘤的重要治疗方法之一。

1 放射性核素靶向治疗

放射性核素靶向治疗是一种将辐射直接作用于靶肿瘤

细胞或其微环境的治疗方式,其具有方法简单、不良反应少、疗效好等优点,已成为骨转移瘤的有效治疗方法之一。放射性药物释放的 α 、 β 粒子产生的电离辐射可以对肿瘤细胞产生直接杀伤作用、抑制痛感化学物质的分泌、破坏肿瘤组织周围的痛觉传出神经、减轻肿瘤组织对神经的压迫等^[4]。放射性药物不仅可以治疗骨转移瘤,还可以从多个方面缓解骨转移瘤引起的顽固性骨痛^[5]。

自20世纪40年代 β 粒子放射性核素¹³¹I首次应用于DTC骨转移的治疗以来^[6],恶性肿瘤的放射性药物靶向治疗不断发展,如⁸⁹SrCl₂注射液为常用的骨转移瘤所致骨痛的经典治疗药物,其他用于治疗骨转移瘤的 β 粒子放射性核素还包括¹⁵³Sm、¹⁸⁸Rc、⁹⁰Y、¹⁷⁷Lu等。这些核素具有治疗骨转移瘤的良好物理特性,主要用于PCa、乳腺癌等晚期恶性肿瘤继发骨转移所致骨痛的缓解和部分病灶的清除^[7]。但 β 粒子放射性药物治疗尚不能完全满足骨转移瘤患者的治疗需求。

与 β 粒子放射性药物治疗相比, α 粒子放射性药物治疗体现出更大的优势。 β 粒子的电离能力较 α 粒子弱, β 粒子主要通过产生自由基间接作用于肿瘤细胞导致其DNA损伤,以DNA单链断裂为主^[8];而 α 粒子可直接作用于DNA,造成无法修复的DNA双链断裂^[9]。 α 粒子的穿透能力弱,能将更多的能量释放在更小的体积中,可以对肿瘤细胞造成更大的杀伤力,同时对邻近的正常组织产生较低的细胞毒性^[10-11]。另外,在很大程度上, α 粒子的辐射生物效应不受外在因素的影响,可以有效地对肿瘤细胞产生杀伤作用^[12]。如肿瘤乏氧是放疗抵抗的一个重要因素^[13],但由于 α 粒子具有很高的传能线密度,可直接作用于DNA导致其双链断裂,诱导细胞程序性凋亡,避免了乏氧导致的肿瘤放疗抵抗。因此, α 粒子放射性药物在靶向治疗进展期肿瘤方面具有一定的优势和潜力。

目前,用于临床前和临床试验研究的 α 粒子放射性核素包括²¹¹At、²¹²Pb、¹⁴⁹Tb、²²⁷Th、²²⁵Ac、²²³Ra等,其中用于骨转移瘤治疗并取得良好疗效的核素有²²⁵Ac和²²³Ra,其半衰期分别为10.1 d和11.4 d,每次衰变均释放4个 α 粒子和2个 β 粒子,具有治疗肿瘤的良好物理特性。

2 α 粒子放射性药物在骨转移瘤治疗中的应用进展

2.1 ²²³Ra在骨转移瘤治疗中的应用进展

²²³Ra是一种发射 α 粒子的碱土金属元素,具有亲骨性。当患者静脉注射²²³RaCl₂后,其会在骨质代谢活跃的区域(如骨转移灶)与羟基磷灰石形成复合物^[14]。同时,²²³Ra也会浓聚在骨基质中发挥抗肿瘤作用^[15]。由于具有以上优势和良好的临床试验效果,2013年5月15日,美国食品药品监督管理局(FDA)批准了²²³RaCl₂(Xofigo™)用于PCa骨转

移的姑息治疗^[16]。

PCa是男性最常见的恶性肿瘤,经去势治疗后复发或进展的PCa会演变成转移性去势抵抗性前列腺癌(metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC),而PCa的骨转移最为常见^[17]。PCa骨转移患者较无骨转移患者的3年和5年生存率均显著降低(均 $P < 0.0001$)^[18]。手术、化疗、内分泌治疗、细胞免疫治疗等均是PCa的有效治疗方法,但均存在一定的局限性。²²³RaCl₂靶向治疗mCRPC骨转移显示出良好的应用前景^[19]。研究结果显示,采用²²³RaCl₂治疗mCRPC骨转移,患者的耐受性良好,其在缓解骨痛、降低SRE发生率、推迟SRE发生时间、延长OS、改善患者生活质量等方面均有优势^[20]。

2013年,Wissing等^[21]报道,采用²²³RaCl₂治疗骨转移瘤可以延长mCRPC患者的OS。在一项Alpharadin治疗症状性PCa(ALSYMPCA)的Ⅲ期临床研究中,mCRPC骨转移患者接受了安慰剂或²²³RaCl₂治疗,结果显示,经²²³RaCl₂治疗的患者的中位OS较安慰剂治疗的患者延长了3.6个月($P < 0.001$)^[21]。此外,Terrisse等^[22]的研究比较了 α 粒子和 β 粒子放射性药物的治疗疗效,结果显示,与 β 粒子放射性核素⁸⁹Sr相比, α 粒子放射性核素²²³Ra治疗的mCRPC患者的OS获益更大($P = 0.004$),但后者存在血液毒性($P = 0.001$)。

Sraieb等^[23]评估了30例接受²²³RaCl₂治疗的mCRPC骨转移患者的生活质量,结果显示,²²³RaCl₂治疗不会明显降低患者的生活质量。此外,Caffo等^[24]回顾性分析了94例mCRPC患者的资料,其中85.1%的患者接受了²²³RaCl₂治疗,结果显示仅有4例发生3级贫血、2例3级白细胞减少和1例3级中性粒细胞减少,病理性骨折的发生率为2.1%。由此可见,²²³RaCl₂对mCRPC骨转移患者的治疗是安全耐受的,但需要进一步的研究来优化剂量,将不良反应及并发症的发生率降至最低。

同时,使用²²³Ra联合激素、化疗等方法治疗骨转移瘤的临床试验也取得了明显的进展。已有研究结果显示,²²³RaCl₂可以延长骨转移瘤患者的OS,但与治疗前使用化疗药物多西紫杉醇无关^[25]。然而,Saad等^[26]报道了²²³Ra联合阿比特龙或地诺舒单抗治疗可以延长mCRPC骨转移患者的OS。综上所述,²²³RaCl₂治疗使mCRPC骨转移患者多重受益,不仅可以缓解顽固性骨痛,还可以降低SRE的发生率、延长OS。

2.2 ²²⁵Ac在骨转移瘤治疗中的应用进展

²²⁵Ac主要由²²⁹Ac衰变产生。前列腺特异性膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)在PCa中过度表达,其与肿瘤的Gleason评分和疾病分期相关^[27]。⁶⁸Ga-PSMA已被应用于PCa的诊断^[28]; ²²⁵Ac-PSMA治疗PCa骨转移也显示了良好的应用前景。

多数 PCa 患者存在血清前列腺特异性抗原 (prostate specific antigen, PSA) 水平升高, 因此血清 PSA 水平可作为²²⁵Ac-PSMA 治疗 PCa 临床疗效评判的指标。Sathekge 等^[29]报道, 在经²²⁵Ac-PSMA-617 放射配体疗法 (RLT) 治疗的晚期 PCa 患者中, 82% 的患者血清 PSA 水平下降幅度 $\geq 90\%$ 。该研究团队后续还报道了 73 例接受²²⁵Ac-PSMA-617 治疗的 mCRPC 患者, 结果显示, 82% 的患者血清 PSA 水平下降, 其中 70% 的患者血清 PSA 水平下降幅度 $\geq 50\%$; 多因素分析结果显示, 经²²⁵Ac-PSMA-617 治疗后, 血清 PSA 水平下降幅度 $\geq 50\%$ 的患者的 OS 和无进展生存期显著延长; 但该研究中有 27 例患者出现贫血, 5 例有基础肾脏疾病的患者出现 III 或 IV 级肾功能衰竭^[30]。

此外, Azorín-Vega 等^[31]通过体外细胞生物动力学实验在简化的骨模型中评价¹⁷⁷Lu-PSMA、²²⁵Ac-PSMA 和²²³RaCl₂ 对 PCa 细胞核的辐射剂量, 结果表明, ²²⁵Ac-PSMA 释放的辐射剂量是¹⁷⁷Lu-PSMA 的 900 倍, 是²²³RaCl₂ 的 14 倍, 这提示²²⁵Ac-PSMA 可能是治疗 PCa 骨转移的最佳选择, 但还需要更多的研究以明确其有效性和安全性。

3 小结

目前, 骨转移瘤的治疗方向主要集中在如何缓解骨痛和降低 SRE 的发生风险上, 全身治疗联合放射性药物靶向治疗可能使骨转移瘤患者获益更多并减少不良反应。此外, α 粒子和 β 粒子放射性药物联合治疗有望实现优势互补, 将骨转移瘤患者的临床获益最大化、不良反应最小化^[32]。同时, 已有学者正在研究一些新型药物 (如程序性死亡受体 1 抑制剂、阿唑单抗等) 与²²³Ra 之间的协同性^[33], 未来有望将其联合用于骨转移瘤的治疗。

综上所述, α 粒子放射性药物靶向治疗不仅具有特异性强、精准高效等优点, 在治疗恶性肿瘤骨转移中还可以从缓解顽固性骨痛、降低 SRE 的发生率、延长 OS 等方面使患者多重受益。 α 粒子放射性药物在骨转移瘤治疗中具有不可替代的优势, 未来将在恶性肿瘤骨转移的治疗中发挥更大的作用。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 吴凡负责综述的撰写及修改; 李林法负责综述的立题、框架的建立、审阅及修改; 易贺庆负责综述的审阅及修改

参 考 文 献

- [1] Fornetti J, Welm AL, Stewart SA. Understanding the bone in cancer metastasis[J]. *J Bone Miner Res*, 2018, 33(12): 2099–2113. DOI: 10.1002/jbmr.3618.
- [2] Wu SY, Pan Y, Mao YY, et al. Current progress and mechanisms of bone metastasis in lung cancer: a narrative review[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2021, 10(1): 439–451. DOI: 10.21037/tlcr-20-835.
- [3] Hong S, Youk T, Lee SJ, et al. Bone metastasis and skeletal-related events in patients with solid cancer: a Korean nationwide health insurance database study[J/OL]. *PLoS One*, 2020, 15(7): e0234927[2021-06-28]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0234927>. DOI: 10.1371/journal.pone.0234927.
- [4] D'angelo G, Sciuto R, Salvatori M, et al. Targeted "bone-seeking" radiopharmaceuticals for palliative treatment of bone metastases: a systematic review and meta-analysis[J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 56(6): 538–543.
- [5] Handkiewicz-Junak D, Poeppel TD, Bodei L, et al. EANM guidelines for radionuclide therapy of bone metastases with beta-emitting radionuclides[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(5): 846–859. DOI: 10.1007/s00259-018-3947-x.
- [6] Wong MH, Pavlakakis N. Optimal management of bone metastases in breast cancer patients[J/OL]. *Breast Cancer (Dove Med Press)*, 2011, 3: 35–60[2021-06-28]. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S6655>. DOI: 10.2147/BCTT.S6655.
- [7] Ye XJ, Sun D, Lou C. Comparison of the efficacy of strontium-89 chloride in treating bone metastasis of lung, breast, and prostate cancers[J]. *J Cancer Res Ther*, 2018, 14(S1): S36–40. DOI: 10.4103/0973-1482.181172.
- [8] Sgouros G, Roeske JC, McDevitt MR, et al. MIRD pamphlet No. 22 (abridged): radiobiology and dosimetry of α -particle emitters for targeted radionuclide therapy[J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(2): 311–328. DOI: 10.2967/jnumed.108.058651.
- [9] Sgouros G, Hobbs R, Josefsson A. Dosimetry and radiobiology of alpha-particle emitting radionuclides[J]. *Curr Radiopharm*, 2018, 11(3): 209–214. DOI: 10.2174/1874471011666180426130058.
- [10] Tafreshi NK, Doligalski ML, Tichacek CJ, et al. Development of targeted alpha particle therapy for solid tumors[J/OL]. *Molecules*, 2019, 24(23): 4314[2021-06-28]. <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/23/4314>. DOI: 10.3390/molecules24234314.
- [11] Jadvar H, Quinn DI. Targeted α -particle therapy of bone metastases in prostate cancer[J]. *Clin Nucl Med*, 2013, 38(12): 966–971. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000290.
- [12] Yard BD, Gopal P, Bannik K, et al. Cellular and genetic determinants of the sensitivity of cancer to α -particle irradiation[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(21): 5640–5651. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0859.
- [13] Thomlinson RH, Gray LH. The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy[J]. *Br J Cancer*, 1955, 9(4): 539–549. DOI: 10.1038/bjc.1955.55.
- [14] Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(3): 213–223. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755.

- [15] Bruland ØS, Nilsson S, Fisher DR, et al. High-linear energy transfer irradiation targeted to skeletal metastases by the α -emitter ^{223}Ra : adjuvant or alternative to conventional modalities? [J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(20 Suppl): 6250s-6257s. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0841.
- [16] Dizdarevic S, Jessop M, Begley P, et al. ^{223}Ra -dichloride in castration-resistant metastatic prostate cancer: improving outcomes and identifying predictors of survival in clinical practice [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2018, 45(13): 2264–2273. DOI: 10.1007/s00259-018-4083-3.
- [17] Huang JF, Shen JF, Li X, et al. Incidence of patients with bone metastases at diagnosis of solid tumors in adults: a large population-based study [J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(7): 482. DOI: 10.21037/atm.2020.03.55.
- [18] Liu DY, Kuai Y, Zhu RH, et al. Prognosis of prostate cancer and bone metastasis pattern of patients: a SEER-based study and a local hospital based study from China [J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 9104 [2021-06-28]. <https://www.nature.com/articles/s41598-020-64073-6>. DOI: 10.1038/s41598-020-64073-6.
- [19] Filippi L, Chiaravalloti A, Basile P, et al. Molecular and metabolic imaging of castration-resistant prostate cancer: state of art and future prospects [J]. *Curr Mol Med*, 2022, 22(1): 25–36. DOI: 10.2174/1566524021666210211112423.
- [20] Dizdarevic S, McCready R, Vinjamuri S. Radium-223 dichloride in prostate cancer: proof of principle for the use of targeted alpha treatment in clinical practice [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(1): 192–217. DOI: 10.1007/s00259-019-04475-5.
- [21] Wissing MD, van Leeuwen FWB, van der Pluijm G, et al. Radium-223 chloride: Extending life in prostate cancer patients by treating bone metastases [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(21): 5822–5827. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1896.
- [22] Terrisse S, Karamouza E, Parker CC, et al. Overall survival in men with bone metastases from castration-resistant prostate cancer treated with bone-targeting radioisotopes: a meta-analysis of individual patient data from randomized clinical trials [J]. *JAMA Oncol*, 2020, 6(2): 206–216. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4097.
- [23] Sraieb M, Hirmas N, Conrad R, et al. Assessing the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with bone metastases receiving [^{223}Ra]RaCl₂ therapy [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(38): e22287. DOI: 10.1097/MD.00000000000022287.
- [24] Caffo O, Frantellizzi V, Tucci M, et al. Fracture risk and survival outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer patients sequentially treated with abiraterone acetate and RADIUM-223 [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(11): 2633–2638. DOI: 10.1007/s00259-020-04796-w.
- [25] Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12): 1397–1406. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70474-7.
- [26] Saad F, Carles J, Gillessen S, et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(9): 1306–1316. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30173-5.
- [27] Usmani S, Sadeq A, Marafi F, et al. ^{68}Ga -PMSA uptake in the lung: metastatic versus primary lung tumor [J]. *Clin Nucl Med*, 2020, 45(2): e80–e82. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002870.
- [28] Alberts I, Hünermund JN, Sachpekidis C, et al. The influence of digital PET/CT on diagnostic certainty and interrater reliability in [^{68}Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT for recurrent prostate cancer [J]. *Eur Radiol*, 2021, 31(10): 8030–8039. DOI: 10.1007/s00330-021-07870-5.
- [29] Sathekge M, Bruchertseifer F, Knoesen O, et al. ^{225}Ac -PSMA-617 in chemotherapy-naive patients with advanced prostate cancer: a pilot study [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(1): 129–138. DOI: 10.1007/s00259-018-4167-0.
- [30] 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.
- [31] Azorín-Vega E, Rojas-Calderón E, Ferro-Flores G, et al. Assessment of the radiation absorbed dose produced by ^{177}Lu -iPSMA, ^{225}Ac -iPSMA and $^{223}\text{RaCl}_2$ to prostate cancer cell nuclei in a bone microenvironment model [J]. *Appl Radiat Isot*, 2019, 146: 66–71. DOI: 10.1016/j.apradiso.2019.01.020.
- [32] Parker C, Heidenreich A, Nilsson S, et al. Current approaches to incorporation of radium-223 in clinical practice [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2018, 21(1): 37–47. DOI: 10.1038/s41391-017-0020-y.
- [33] Morris MJ, Corey E, Guise TA, et al. Radium-223 mechanism of action: implications for use in treatment combinations [J]. *Nat Rev Urol*, 2019, 16(12): 745–756. DOI: 10.1038/s41585-019-0251-x.

(收稿日期: 2021-06-29)