

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2024.20240893

· 标准与规范 ·

¹⁷⁷Lu-前列腺特异性膜抗原放射性配体疗法治疗前列腺癌临床应用专家共识



刘国兵^{1,2△}, 卓维海^{3△}, 顾宇参^{1,2△}, 杨志⁴, 陈跃⁵, 樊卫⁶, 郭剑明^{1,2}, 谭建⁷, 朱小华⁸, 霍力⁹, 兰晓莉¹⁰, 李彪¹¹, 缪蔚冰¹², 宋少莉¹³, 徐浩¹⁴, 田蓉¹⁵, 罗全勇¹⁶, 王峰¹⁷, 王雪梅¹⁸, 杨爱民¹⁹, 戴东²⁰, 邓智勇²¹, 赵晋华²², 陈晓良²³, 范岩²⁴, 高再荣¹⁰, 韩星敏²⁵, 蒋宁一²⁶, 匡安仁¹⁵, 林岩松⁹, 刘甫庚²⁷, 楼岑²⁸, 苏新辉²⁹, 唐立钧³⁰, 王辉³¹, 王欣璐³², 杨福洲³³, 杨辉³⁴, 赵新明³⁵, 杨波³⁶, 黄晓冬³⁷, 陈继亮³⁸, 李思进^{39*}, 汪静^{40*}, 李亚明^{41*}, 石洪成^{1,2*}

1. 复旦大学附属中山医院; 2. 上海医学影像研究所, 复旦大学核医学研究所, 复旦大学附属中山医院肿瘤防治中心; 3. 复旦大学放射医学研究所; 4. 北京大学肿瘤医院; 5. 西南医科大学附属医院; 6. 中山大学肿瘤防治中心; 7. 天津医科大学总医院; 8. 华中科技大学同济医学院附属同济医院; 9. 北京协和医院; 10. 华中科技大学同济医学院附属协和医院; 11. 上海交通大学医学院附属瑞金医院; 12. 福建医科大学附属第一医院; 13. 复旦大学附属肿瘤医院; 14. 暨南大学附属第一医院; 15. 四川大学华西医院; 16. 上海交通大学医学院附属第六人民医院; 17. 南京市第一医院; 18. 中国科学技术大学附属第一医院; 19. 西安交通大学第一附属医院; 20. 天津市肿瘤医院空港医院; 21. 云南省肿瘤医院; 22. 上海交通大学医学院附属第一人民医院; 23. 重庆大学附属肿瘤医院; 24. 北京大学第一医院; 25. 郑州大学第一附属医院; 26. 中山大学附属第七医院; 27. 北京医院; 28. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院; 29. 浙江大学医学院附属第一医院; 30. 江苏省人民医院; 31. 上海交通大学医学院附属新华医院; 32. 广州医科大学附属第一医院; 33. 雅安市人民医院; 34. 河南省肿瘤医院; 35. 河北医科大学第四医院; 36. 昆明理工大学附属安宁市第一人民医院; 37. 上海国核科技发展有限公司; 38. 上海市生态环境局辐射安全管理处; 39. 山西医科大学第一医院; 40. 空军军医大学西京医院; 41. 中国医科大学附属第一医院

〔摘要〕 ¹⁷⁷Lu 标记的前列腺特异性膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA) 放射性配体疗法已在国内外获批应用于晚期前列腺癌治疗, 且正在国内开展多项临床试验。专家组参考国外经验和观点, 并结合国内临床实践和实测数据, 形成¹⁷⁷Lu-PSMA 放射性配体疗法在前列腺癌临床应用中的专家共识。

〔关键词〕 ¹⁷⁷Lu 标记的前列腺特异性膜抗原; 前列腺癌; 放射性配体治疗; 专家共识

〔中图分类号〕 R 737.25; R 730.44

〔文献标志码〕 A

Expert consensus on clinical application of ¹⁷⁷Lu-prostate specific membrane antigen radio-ligand therapy in prostate cancer

LIU Guobing^{1,2△}, ZHUO Weihai^{3△}, GU Yushen^{1,2△}, YANG Zhi⁴, CHEN Yue⁵, FAN Wei⁶, GUO Jianming^{1,2}, TAN Jian⁷, ZHU Xiaohua⁸, HUO Li⁹, LAN Xiaoli¹⁰, LI Biao¹¹, MIAO Weibing¹², SONG Shaoli¹³, XU Hao¹⁴, TIAN Rong¹⁵, LUO Quanyong¹⁶, WANG Feng¹⁷, WANG Xuemei¹⁸, YANG Aimin¹⁹, DAI Dong²⁰, DENG Zhiyong²¹, ZHAO Jinhua²², CHEN Xiaoliang²³, FAN Yan²⁴, GAO Zairong¹⁰, HAN Xingmin²⁵, JIANG Ningyi²⁶, KUANG Anren¹⁵, LIN Yansong⁹, LIU Fugeng²⁷, LOU Cen²⁸, SU Xinhui²⁹, TANG Lijun³⁰, WANG Hui³¹, WANG Xinlu³², YANG Fuzhou³³, YANG Hui³⁴,

〔收稿日期〕 2024-08-16

〔接受日期〕 2024-09-03

〔基金项目〕 国家临床重点专科建设项目 (YWP2022-007), 上海市 2023 年度创新医疗器械应用示范项目 (23SHS01200), 工业和信息化部 2022 年国家重点研发计划 (CEIEC-2022-ZM02-0219). Supported by National Key Clinical Specialty Program of China (YWP2022-007), 2023 Shanghai Innovative Medical Device Application Demonstration Project (23SHS01200), 2022 Key Program of Ministry of Industry and Information Technology of China (CEIEC-2022-ZM02-0219).

〔作者简介〕 刘国兵, 博士, 主治医师. E-mail: liu.guobing@zs-hospital.sh.cn;

卓维海, 博士, 教授、研究员. E-mail: whzhuo@fudan.edu.cn;

顾宇参, 副主任技师. E-mail: gu.yushen@zs-hospital.sh.cn

△共同第一作者 (Co-first authors)

*通信作者 (Corresponding authors). 石洪成, 博士, 教授、主任医师. E-mail: shi.hongcheng@zs-hospital.sh.cn; 李思进, 博士, 教授、主任医师. E-mail: lisjnm12@163.com; 汪静, 博士, 教授、主任医师. E-mail: 13909245902@163.com; 李亚明, 博士, 教授、主任医师. E-mail: ymli2001@163.com

ZHAO Xinming³⁵, YANG Bo³⁶, HUANG Xiaodong³⁷, CHEN Jiliang³⁸, LI Sijin^{39*}, WANG Jing^{40*}, LI Yaming^{41*}, SHI Hongcheng^{1,2*}

1. Zhongshan Hospital, Fudan University; 2. Shanghai Institute of Medical Imaging, Institute of Nuclear Medicine, Fudan University, Cancer Prevention and Treatment Center, Zhongshan Hospital; 3. Institute of Radiation Medicine, Fudan University; 4. Beijing Cancer Hospital; 5. The Affiliated Hospital of Southwest Medical University; 6. Sun Yat-sen University Cancer Center; 7. Tianjin Medical University General Hospital; 8. Tongji Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology; 9. Peking Union Medical College Hospital; 10. Union Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology; 11. Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; 12. The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University; 13. Fudan University Shanghai Cancer Center; 14. The First Affiliated Hospital of Jinan University; 15. West China Hospital, Sichuan University; 16. Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; 17. Nanjing First Hospital; 18. The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China; 19. The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University; 20. Tianjin Cancer Hospital Airport Hospital; 21. Yunnan Cancer Hospital; 22. Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; 23. Chongqing University Cancer Hospital; 24. Peking University First Hospital; 25. The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University; 26. The Seventh Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University; 27. Beijing Hospital; 28. Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine; 29. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine; 30. Jiangsu Province Hospital; 31. Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; 32. The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University; 33. Yaan People's Hospital; 34. Henan Cancer Hospital; 35. The Fourth Hospital of Hebei Medical University; 36. Anning First People's Hospital, Kunming University of Science and Technology; 37. Shanghai Guohe Science & Technology Development Co., Ltd.; 38. Division of Radiation Safety Regulation, Shanghai Municipal Bureau of Ecology and Environment; 39. First Hospital of Shanxi Medical University; 40. Xijing Hospital, Air Force Military University; 41. The First Hospital of China Medical University

[Abstract] ¹⁷⁷Lu-prostate specific membrane antigen (PSMA) radio-ligand therapy has been approved abroad for advanced prostate cancer and has been in several clinical trials in China. Based on domestic clinical practice and experimental data and referred to international experience and viewpoints, the expert group forms a consensus on the clinical application of ¹⁷⁷Lu-PSMA radio-ligand therapy in prostate cancer to guide clinical practice.

[Key Words] ¹⁷⁷Lu-prostate specific membrane antigen; prostate cancer; radio-ligand therapy; expert consensus

前列腺癌是泌尿生殖系统最常见的恶性肿瘤之一。全球癌症报告 (GLOBOCAN) 2022 年版^[1]显示, 全球每年前列腺癌预估新发病例为 146.7 万, 预估新增死亡病例为 37.5 万, 分别占男性恶性肿瘤发病率及死亡率的第 2 位和第 5 位。根据 2024 年我国国家癌症中心^[2]发布的数据, 在男性恶性肿瘤中, 前列腺癌发病率位居第 6 位, 死亡率位居第 7 位。我国前列腺癌的发病率虽远低于欧美国家, 但近年来呈现逐年上升趋势, 30.5%~54% 的初诊前列腺癌患者已发生远处转移^[3-4]。

前列腺特异性膜抗原 (prostate specific membrane antigen, PSMA) 又称 I 型叶酸水解酶, 或者 II 型谷氨酸羧肽酶, 是一种跨膜蛋白。研究^[5]显示, 前列腺癌细胞表面高表达 PSMA, 仅 5%~10% 早期前列腺癌患者会呈现 PSMA 阴性, 87% 的转移性和去势抵抗性前列腺癌细胞呈现 PSMA 阳性。然而, 在脑、肠道等正常组织中, PSMA 的表达量还不到前列腺癌细胞的 1%~1%^[6-9]。将诊

断或者治疗用放射性核素与 PSMA 配体相连可构建放射性诊断或治疗药物, 与细胞膜表面的 PSMA 特异性结合后, 通过内吞作用被转运到细胞内, 从而对肿瘤病灶进行特异性显影或靶向治疗, 具有诊断准确性高、治疗效果好的优势^[6-9]。

以 PSMA 为靶点的放射性核素标记配体¹⁷⁷Lu-PSMA-617 在国外已经获批用于治疗既往接受过雄激素受体通路抑制剂 (androgen receptor pathway inhibitors, ARPI) 和紫杉类化疗且 PSMA 表达阳性的转移性去势抵抗性前列腺癌 (metastatic castration-resistant prostate cancer, mCRPC) 患者^[6]。VISION 研究^[6]结果显示, 与标准治疗组相比, ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 联合治疗组的中位总生存期 (overall survival, OS) 延长 4 个月 (15.3 个月 vs 11.3 个月), 中位影像学无进展生存期 (radiographic progression-free survival, rPFS) 延长 5.3 个月 (8.7 个月 vs 3.4 个月), 死亡和进展风险分别降低 38% 和 60%, 前列腺特异性抗原

(prostate specific antigen, PSA)降低超过50%的患者占46% (vs 7.1%)。美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南^[10]和中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 指南^[11]中已推荐¹⁷⁷Lu-PSMA-617作为mCRPC的标准治疗方式。此外, 多项全球性多中心临床研究^[12-13]正在进行中, 旨在探索¹⁷⁷Lu-PSMA-617联合标准治疗在未经化疗的mCRPC患者和转移性激素敏感性前列腺癌 (metastatic hormone-sensitive prostate cancer, mHSPC) 患者中的疗效和安全性。

基于现有的国内数据, 结合国外专家经验和观点, 专家组对行业所关注的热点问题进行汇总和分析, 制定¹⁷⁷Lu-PSMA放射配体疗法中国专家共识, 以期指导临床实践, 并为相关医疗政策的制定及监管提供参考。

1 ¹⁷⁷Lu-PSMA放射性配体疗法治疗前评估

目前以PSMA为靶点的正电子发射断层成像 (positron emission tomography, PET) 正电子显像剂, 如⁶⁸Ga-PSMA-11、⁶⁸Ga-PSMA-I&T、¹⁸F-DCFPyL、¹⁸F-PSMA-1 007以及¹⁸F-rhPSMA-7.3等在国内外临床实践中应用较广泛。截至2024年7月底, 中国药物临床试验登记与信息公示平台^[14]显示, INR101注射液、⁶⁸Ga-NYM032注射液制备用药盒、氟^{[18}F]思睿肽注射液、氟^{[18}F]司他明注射液、HRS-9 815注射液、注射用⁶⁸Ga-PSMA-11等PSMA显像剂正在进行临床研究。国内也有专家在开展Al¹⁸F-PSMA-BCH、¹⁸F-PSMA-3Q、¹⁸F-MD-PSMA、¹⁸F-JK-PSMA-7、⁶⁸Ga-THP-PSMA、⁶⁸Ga-NOTA-ANCP-PSMA等正电子显像的研究^[15]。研究^[10,16-17]证明, 不同PSMA显像剂在成像上具有很好的一致性, 均可用于疾病分期、生化复发、临床治疗决策及¹⁷⁷Lu-PSMA治疗患者筛选。

1.1 患者筛选 靶向PSMA核素显像如正电子发射断层成像及X射线计算机断层成像 (positron emission tomography & X-ray computed tomography, PET/CT)、正电子发射断层成像/磁共振成像 (positron emission tomography & magnetic resonance, PET/MR) 或单光子发射及X射线计算机断层成

像 (single-photon emission computed tomography & X-ray computed tomography, SPECT/CT) 上显示存在PSMA阳性病灶的患者适合¹⁷⁷Lu-PSMA疗法。PSMA阳性病灶定义为病灶摄取PSMA高于肝实质的PSMA摄取程度^[6]。建议筛选患者的PSMA核素显像在治疗前3个月内完成, 如果在显像后患者有疾病进展的证据或进行了其他干预治疗, 则应在条件允许的情况下再次行PSMA核素显像^[18]。

国外也有研究^[18-19]联合¹⁸氟-氟代脱氧葡萄糖 (¹⁸F-FDG) PET和PSMA PET进行患者筛选, 排除FDG阳性而PSMA阴性的患者。对于出现疾病侵袭性的迹象 (分化不良或非雄激素受体驱动的疾病) 或疑似PSMA阴性者, 可以使用¹⁸F-FDG PET扫描进一步评价疾病特征。

专家共识 推荐采用正电子核素 (如⁶⁸Ga或¹⁸F) 标记的PSMA PET/CT或PET/MR显像筛选¹⁷⁷Lu-PSMA治疗患者; 不具备条件者, 可采用单光子核素 (如^{99m}Tc) 标记的PSMA SPECT/CT显像进行筛选。不推荐单独采用¹⁸F-FDG PET/CT或PET/MR显像用于¹⁷⁷Lu-PSMA治疗患者的筛选, 但可作为⁶⁸Ga或¹⁸F标记的PSMA PET/CT或PET/MR显像的辅助方案用于评价病灶的侵袭性。

1.2 临床评估 接受¹⁷⁷Lu-PSMA-617治疗的患者需满足: (1) 美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分 ≤ 2 分; (2) 白细胞总数 $\geq (2 \sim 2.5) \times 10^9/L$, 血小板计数 $\geq 75 \times 10^9/L$ 。此外, 患者需进行肾功能评估。存在尿路梗阻的患者, 应在治疗前实验室检查的基础上行^{99m}Tc-MAG₃或^{99m}Tc-DTPA肾动态显像评估肾功能受损程度。相关临床研究^[6,19]及美国核医学与分子影像学会 (Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, SNMMI) 推荐的患者治疗前评估标准^[18]见表1。符合上述标准的患者, 应组织多学科诊疗 (multi-disciplinary treatment, MDT) 讨论¹⁷⁷Lu-PSMA治疗的可行性^[20]。

专家共识 患者在接受¹⁷⁷Lu-PSMA放射配体疗法前, 推荐组织核医学科、泌尿外科、放射治疗科、肿瘤内科及影像科等科室进行MDT, 制定科学、合理、规范的治疗及随访方案。

表 1 临床研究及共识推荐的患者治疗前评估标准

Table 1 Pre-treatment assessment criteria recommended by clinical studies and consensus			
Index	VISION ^[6]	TheraP ^[19]	SNMMI consensus ^[18]
Renal function	Serum creatine≤1.5×ULN or eGFR≥50 mL/min	eGFR≥40 mL/min	eGFR≥30 mL/min
Hgb	Hgb≥90 g/L	Hgb≥90 g/L	Hgb≥80 g/L
WBC	WBC≥2.5×10 ⁹ /L or ANC≥1.5×10 ⁹ /L	ANC≥1.5×10 ⁹ /L	WBC≥2.0×10 ⁹ /L or ANC≥1.0×10 ⁹ /L
PLT	PLT≥100×10 ⁹ /L	PLT≥100×10 ⁹ /L	PLT≥75×10 ⁹ /L

ULN: upper limit of normal; eGFR: estimated glomerular filtration rate; Hgb: hemoglobin; WBC: white blood cell; ANC: absolute neutrophil count; PLT: platelet count.

2 ¹⁷⁷Lu-PSMA 放射性配体疗法的治疗流程

2.1 给药前准备 操作者应注意无菌操作和辐射防护，最大限度地减少辐射暴露。在给药前应确认注射液为澄清、无色至淡黄色，无异物，若药液变色或其中有颗粒状物，则应废弃^[21]。用经校准的活度计测定注射满针和空针的放射性活度。弃用的放射性药品及污染物需依规处理^[21-22]。

2.2 给药方法 国外上市的¹⁷⁷Lu-PSMA-617 单次给药的推荐活度为 (7.40±0.74) GBq[(200±20) mCi]，每 6 周 1 次，给药 4~6 次。治疗过程中若出现疾病进展或严重的不良反应需停药^[21-22]。不同供应商的产品需参照产品说明书给药。

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 注射方式有 3 种^[21]。(1) 注射器法：通过配有防护套的一次性注射器（可使用注射器泵）进行静脉注射（图 1A）。推荐注射时间 1~10 min。(2) 重力法：借助重力作用将 0.9% 无菌氯化钠溶液通过悬在液平面上的短针输注（可使用输液泵）到药瓶内，通过接触并固定在瓶底的长针将放射性药物输注到静脉内（图 1B）。推荐注射持续时间为 30 min 左右。(3) 小瓶（蠕动泵）法：先使用悬于液面之上的短针将药瓶与空气连通，通过蠕动泵从接触并固定在瓶底的长针带动药液进行静脉注射（图 1C）。推荐注射速度为 25 mL/h。

无论使用哪种给药方法，用药前和用药后应使用至少 10 mL 0.9% 无菌氯化钠溶液冲洗静脉导管，以确保管路通畅，将药物外渗的风险降至最低^[21]。

2.3 注意事项 患者需充分水化，如给药前 30 min 饮水 1~2 L，并在给药后 1~2 周内多饮水^[20]。国外指南^[20]推荐，对于依从性较差的患者，可以在用药前 30 min 和用药后数小时内通过静脉输液

（如 500~1 000 mL 生理盐水，流速为 250 mL/h）确保充分水化，但应先评估患者的心肾功能，根据临床情况决策。

3 接受¹⁷⁷Lu-PSMA 放射性配体疗法患者的管理

3.1 ¹⁷⁷Lu-PSMA 治疗后患者管理方式和离院标准 欧洲核医学学会（European Association of Nuclear Medicine, EANM）、SNMMI 和国际原子能机构（International Atomic Energy Agency, IAEA）联合指南^[23]指出，以距离患者 1 m 处的周围剂量当量率<30 μSv/h 为解除隔离的标准，在门诊接受 7.4 GBq ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 的患者，可在给药 6 h 后离院。

复旦大学放射医学研究所和复旦大学附属中山医院联合开展了一项研究^[24]，测量了接受 (7.34±0.36) GBq 静脉给药后 14 例患者在不同时间点、不同体位（坐、卧、立）、不同距离处的体外 γ 辐射水平（周围剂量当量率）和尿液中¹⁷⁷Lu 活度。结果显示，给药 6 h 后，距体表 1 m 处的周围剂量当量率为 13.4~25.3 μSv/h，平均 (19.6±3.8) μSv/h；给药 24 h 后，距体表 1 m 处的周围剂量当量率为 4.6~15.2 μSv/h，平均 (8.8±3.3) μSv/h。患者给药后 6 h 内通过尿液排出的¹⁷⁷Lu 活度占总注射活度的 10.5%~48.7%，中位值为 25%；给药 24 h 后单次尿液中的¹⁷⁷Lu 活度占总注射活度的百分比最大值为 9.6%。初步结果显示，距离患者体表 1 m 处周围剂量当量率在给药 6 h 后均低于 25 μSv/h。此前亦有研究结果^[25]显示，接受 5.6~8.9 GBq ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 静脉给药 4 h 后，患者距体表 1 m 处周围剂量当量率为 (22.7±5.8) μSv/h。因此，建议患者在核医学科专用区域给药，患者体内放射性活度或距离患者体

表 1 m 处的周围剂量当量率达标后即可解除隔离。

3.2 注意事项 建议患者离院后一段时间内尽可能避免或减少与他人的接触,尤其是孕妇与 10 岁以下儿童。其他注意事项如减少外出、避免在人员密集的公共场所停留、与他人保持 1 m 以上距离等。

专家共识 ^{177}Lu -PSMA 患者治疗后可在核医学科专用区域内进行患者体外周围剂量当量率监测,满足标准后即可解除对患者的辐射管控。

4 ^{177}Lu -PSMA 放射性配体疗法治疗后评估及不良反应管理

应建立至少包括泌尿系统肿瘤专家和核医学专家在内的多学科工作小组对患者进行全

面随访^[20]。

4.1 治疗后评估

4.1.1 实验室检查 血清 PSA 检查为治疗后随访优先考虑的评估指标,建议每 4 周复查 1 次 PSA。对于此前曾有 PSA 较基线水平降低的患者,再次复查时,PSA 较最低值升高 $\geq 25\%$ 且绝对值 $\geq 2\text{ ng/mL}$,并在至少 3 周后复查确认方可判定为疾病进展;PSA 较基线水平升高 $\geq 25\%$ 且绝对值 $\geq 2\text{ ng/mL}$,即可判定为疾病进展^[11]。由于 PSA 检查结果可能存在治疗后“闪烁”现象或延迟反应,因此,第 2 次 ^{177}Lu -PSMA 给药后 2~3 周测定的 PSA 结果才可靠^[26-28]。每次 ^{177}Lu -PSMA 给药至少 2~3 周后和最后 1 次给药 4~6 周后,应复查血细胞计数和肾功能^[20]。

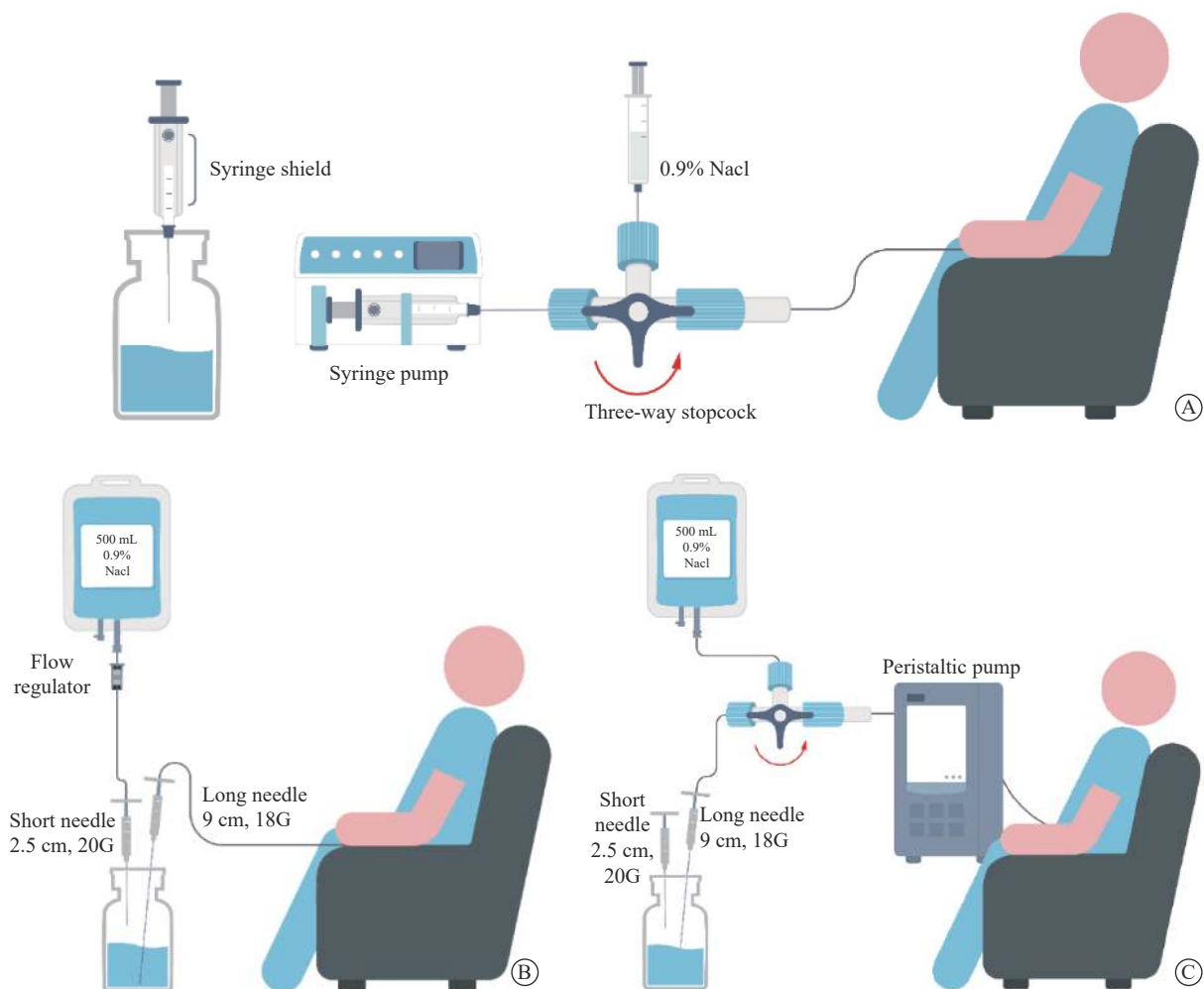


图 1 ^{177}Lu -PSMA-617 注射法示意图

Figure 1 Schematic diagram of injection method of ^{177}Lu -PSMA-617

A: syringe method; B: gravimetric method; C: vials (peristaltic pump) method. PSMA: prostate-specific membrane antigen.

4.1.2 影像学检查 ^{177}Lu -PSMA 给药后可使用 SPECT/CT 显像观察实际药物分布, 预估治疗效果, 或对此前给药的疗效进行初步评估。建议使用中能准直器, 能峰设置为 208 keV 进行显像(也可添加 113 keV 能峰, 同时进行双能峰显像^[20])。

放射性核素 ^{68}Ga 或 ^{18}F 标记的 PSMA PET/CT 或 PET/MR 是进行治疗后影像学评估的优选方式; 也可以采用 PSMA SPECT 替代。如果显像没有同机融合诊断级 CT, 则需要单独进行诊断级 CT 扫描, 以检测可能的 PSMA 阴性病灶^[20]。建议在 ^{177}Lu -PSMA 治疗结束后每 12 周进行 1 次上述检查^[20]; 也可以在 2~3 次 ^{177}Lu -PSMA 给药后进行放射性核素标记的 PSMA 显像评估中期疗效。

建议在治疗后的前 24 周, 每 8 周进行 1 次 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP 骨扫描; 24 周后, 每 12 周进行 1 次。发现 ≥ 2 个新病灶并在至少 6 周后再次复查确认者, 判定为疾病进展^[11]。

建议在治疗后的前 24 周, 每 8 周进行 1 次 CT 或 MRI 复查; 24 周后, 每 12 周进行 1 次。参照实体肿瘤疗效评价 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours, RECIST) 标准^[11]进行疗效评估, 在首次发现疾病进展后至少 6 周复查确认。

4.2 不良反应管理 若患者出现 3 级或 4 级急性血液毒性 (即贫血、白细胞减少或中性粒细胞减少、血小板减少), 下次给药应推迟 2 周, 如未见恢复, 则需停药。对于中性粒细胞减少者, 允许使用粒细胞集落刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF), 直至急性血液毒性降至 1 级。G-CSF 和 ^{177}Lu -PSMA 给药之间应至少间隔 2 周。对于贫血患者, 可根据临床需要给予输血或使用促红细胞生成素^[20]。在排除其他临床诊疗行为的情况下, 患者给药当日出现急性血液毒性 ≥ 2 级, 后续给药活度应减少 20% 或推迟给药^[20]。

患者出现 3 级或 4 级非血液学毒性 (如胃肠道毒性、疲劳、电解质或代谢异常), 应暂停 ^{177}Lu -PSMA 给药, 直至恢复至 2 级或基线^[20]。出现严重不良反应且在 4 周内未缓解、 $\text{GFR} < 30 \text{ mL/min}$ 者, 或药物性肝损伤 [血清丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 或天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平 > 5 倍正常值上限] 者, 应停用 ^{177}Lu -PSMA 治疗^[20]。

患者的 eGFR 急性下降大于 40%, 但大于 30 mL/min, 给药活度应降低 20%^[29]。患者出现骨相关不良事件, 应暂停 ^{177}Lu -PSMA 治疗, 直至主管医生认为并发症得到适当治疗^[28]。

轻度的口干可以通过饮水、喷洒人工唾液补充剂或服用木糖醇含片缓解^[20]。当患者感觉出现“明显的口腔异味”时, 建议行唾液腺内窥镜检查和类固醇冲洗改善。由于副交感神经刺激剂本身的不良反应和禁忌证, 使用时必须考虑患者的个体情况, 权衡获益和风险^[20]。

在治疗后的第 1 周, 肿瘤相关疼痛可能会复发或加重, 可能是由辐射引起的水肿所致。通常, 治疗有效患者的癌性疼痛在给药第 2 周后会改善。可使用甍体或非甍体类抗炎药物镇痛, 严重患者可临时使用阿片类药物。一旦血清 PSA 降低, 应尝试减少镇痛药使用^[20]。

专家共识 给药前优先推荐 ^{68}Ga 或 ^{18}F 标记的 PSMA PET/CT 或 PET/MR 显像, 亦可采用单光子核素 (如 $^{99\text{m}}\text{Tc}$) 标记的 PSMA SPECT/CT 显像, CT 或 MRI 检查作为备选方案。推荐给药后进行 ^{177}Lu -SPECT/CT 显像评估药物的体内分布和病灶摄取情况, 血清 PSA 检查作为治疗后随访优先考虑的评估指标。

5 展望

^{177}Lu -PSMA 治疗前列腺癌转移灶疗效的有效性, 让人们对其临床应用充满了更多期待, 例如: ^{177}Lu -PSMA 放射性配体疗法对传统影像学未发现转移性病灶的 CRPC 患者、HSPC 患者乃至术后生化复发 (biochemical recurrence, BCR) 患者的适用性; 术前应用 ^{177}Lu -PSMA 放射性配体疗法进行新辅助治疗对提高患者手术指征达标率和手术成功率的有效性; 采用多种药物联合治疗模式的可能性。

基于临床应用需求, 需对 ^{177}Lu -PSMA 的再治疗及多疗程治疗进行更多探索。例如, 在完成 4~6 次给药后, 仍有 PSMA 表达的患者, 延长给药周期能否带来更多的临床获益, 以及在用药期间因疾病进展、不良反应或其他原因停药的患者, 如何判断恢复治疗的时机和条件, 这些都是

临床需要斟酌和进一步研究的问题。此外,根据患者的肿瘤负荷及其对药物的敏感性不同,实施个性化的给药方案,也是未来发展的方向。

伦理声明 本共识已在国际实践指南注册与透明化平台 (Practice guideline REgistration for transPAREncy, PREPARE) 上注册 (PREPARE-2024CN473)。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] WILD C P, WEIDERPASS E, STEWART B W. World cancer report: cancer research for cancer prevention[M]. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020.
- [2] HAN B F, ZHENG R S, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47-53.
- [3] 中国抗癌协会泌尿男生殖系肿瘤专业委员会. 2018 版转移性前列腺癌诊治中国专家共识[J]. 中华外科杂志, 2018, 56(9): 646-652.
- Chinese Anticancer Association Genitourinary Oncology Committee. Chinese experts consensus on the treatment of metastatic prostate cancer 2018 edition[J]. *Chin J Surg*, 2018, 56(9): 646-652.
- [4] 中国前列腺癌研究协作组 (CPCC), 叶定伟, 黄健. CPCC 晚期前列腺癌中国专家共识——转移性激素敏感性前列腺癌起始应用新型内分泌治疗的全程管理 (2022 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(12): 1242-1258.
- Chinese Prostate Cancer Consortium (CPCC), YE D W, HUANG J. Chinese Prostate Cancer Consortium (CPCC) Chinese expert consensus on advanced prostate cancer: clinical management of patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated by initial novel hormone therapy (2022 edition)[J]. *China Oncol*, 2022, 32(12): 1242-1258.
- [5] SILVER D A, PELLICER I, FAIR W R, et al. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues[J]. *Clin Cancer Res*, 1997, 3(1): 81-85.
- [6] SARTOR O, BONO J D, CHI K N, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(12): 1091-1103.
- [7] FERRARO D A, RÜSCHOFF J H, MUEHLEMATTER U J, et al. Immunohistochemical PSMA expression patterns of primary prostate cancer tissue are associated with the detection rate of biochemical recurrence with ^{68}Ga -PSMA-11-PET[J]. *Theranostics*, 2020, 10(14): 6082-6094.
- [8] WANG F J, LI Z F, FENG X Q, et al. Advances in PSMA-targeted therapy for prostate cancer[J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2022, 25: 11-26.
- [9] 陈跃. 我国诊疗一体化核素及放射性药物临床应用与展望[J]. 协和医学杂志, 2022, 13(2): 187-191.
- CHEN Y. Development and prospect of theranostic medical isotopes and radiopharmaceuticals in China[J]. *Med J Peking Union Med Coll Hosp*, 2022, 13(2): 187-191.
- [10] SCHAEFFER E M, SRINIVAS S, ADRA N, et al. Prostate cancer, version 4.2023, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21(10): 1067-1096.
- [11] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 前列腺癌诊疗指南 2023[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- Chinese Society of Clinical Oncology Guidelines Expert Committee. Guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) prostate cancer[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2023.
- [12] SARTOR A O, TAGAWA S T, SAAD F, et al. PSMAAddition: A phase 3 trial to compare treatment with ^{177}Lu -PSMA-617 plus standard of care (SOC) versus SOC alone in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(6_suppl): 210.
- [13] SARTOR A O, MORRIS M J, CHI K N, et al. PSMAfore: A phase 3 study to compare ^{177}Lu -PSMA-617 treatment with a change in androgen receptor pathway inhibitor in taxane-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(6_suppl): 211.
- [14] 药物临床试验登记与信息公示平台[EB/OL]. [2024-08-09]. <http://www.chinadrugtrials.org.cn/clinicaltrials.searchlist.dhtml>.
- Drug Clinical Trial Registration and Information Disclosure Platform[EB/OL]. [2024-08-09]. <http://www.chinadrugtrials.org.cn/clinicaltrials.searchlist.dhtml>.
- [15] 朱华, 任亚楠, 杨志. 中国智造: 新型 ^{18}F 标记 PSMA PET 探针及其在前列腺癌中的临床转化[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(4): 193-195.
- ZHU H, REN Y N, YANG Z. Made with wisdom:

- novel ^{18}F labeled PSMA PET probes and clinical translation in prostate cancer[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imag*, 2023, 43(4): 193-195.
- [16] FANTI S, BRIGANTI A, EMMETT L, et al. EAU-EANM consensus statements on the role of prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography in patients with prostate cancer and with respect to [^{177}Lu]Lu-PSMA radioligand therapy[J]. *Eur Urol Oncol*, 2022, 5(5): 530-536.
- [17] GARJE R, HOPE T A, RUMBLE R B, et al. Systemic therapy update on ^{177}Lu -PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer: ASCO guideline rapid recommendation[J]. *JCO Oncol Pract*, 2023, 19(3): 132-135.
- [18] HOPE T A, ANTONARAKIS E S, BODEI, et al. SNMMI consensus statement on patient selection and appropriate use of ^{177}Lu -PSMA-617 radionuclide therapy[J]. *J Nucl Med*, 2023, 64(9): 1417-1423.
- [19] HOFMAN M S, EMMETT L, SANDHU S, et al. [^{177}Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10276): 797-804.
- [20] KRATOCHWIL C, FENDLER W P, EIBER M, et al. Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of ^{177}Lu -labeled PSMA-targeted radioligand-therapy (^{177}Lu -PSMA-RLT)[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 50(9): 2830-2845.
- [21] U. S. Food and Drug Administration. FDA approves Pluvicto for metastatic castration-resistant prostate cancer[EB/OL]. [2024-08-09]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pluvicto-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer>.
- [22] 中华人民共和国生态环境部. 核医学辐射防护与安全要求: HJ 1188—2021[S]. 北京: 中国环境科学出版社, 2021.
- Ministry of Ecology and Environment of the People's Republic of China. Radiation protection and safety requirements for nuclear medicine: HJ 1188—2021[S]. Beijing: China Environmental Science Press, 2021.
- [23] HERRMANN K, GIOVANELLA L, SANTOS A, et al. Joint EANM, SNMMI and IAEA enabling guide: how to set up a theranostics centre[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(7): 2300-2309.
- [24] LI H, LIU G B, CHEN S G, et al. Radiation levels of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with ^{177}Lu -PSMA-617[C]//ACR 2024 Annual Meeting. Washington: American College of Radiology, 2024.
- [25] 邓颖, 何丽萌, 孙占良, 等. ^{177}Lu -PSMA-617 治疗前列腺癌对公众人群外照射辐射剂量研究[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2022, 42(9): 529-533.
- DENG Y, HE L M, SUN Z L, et al. External exposure dose of ^{177}Lu -PSMA-617 to the public in the treatment of prostate cancer[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 42(9): 529-533.
- [26] RAHBAR K, BÖGEMAN M, YORDANOVA A, et al. Delayed response after repeated ^{177}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.
- [27] 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}Lu]Lu-PSMA-617[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(9): 1448-1454.
- [28] SOYDAL C, ARAZ M, URUN Y, et al. Prognostic importance of prostatic specific antigen response in patients who received Lutetium-177 prostate-specific membrane antigen treatment for castration resistant prostate cancer[J]. *Q J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 65(3): 282-286.
- [29] KRATOCHWIL C, FENDLER W P, EIBER M, et al. EANM procedure guidelines for radionuclide therapy with ^{177}Lu -labelled PSMA-ligands (^{177}Lu -PSMA-RLT)[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(12): 2536-2544.

[本文编辑] 孙梦瑶, 殷悦

引用本文

刘国兵, 卓维海, 顾宇参, 等. ^{177}Lu -前列腺特异性膜抗原放射性配体疗法治疗前列腺癌临床应用专家共识[J]. *中国临床医学*, 2024, 31(5): 844-封三.

LIU G B, ZHUO W H, GU Y S, et al. Expert consensus on clinical application of ^{177}Lu -prostate specific membrane antigen radioligand therapy in prostate cancer[J]. *Chin J Clin Med*, 2024, 31(5): 844-inside back cover.