

Clinical research progresses of radiotheranostics in diagnosis and therapy of diseases

SONG Xiangming, LYU Xiaoying, LAN Xiaoli*

(Department of Nuclear Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Province Key Laboratory of Molecular Imaging, Key Laboratory of Biological Targeted Therapy, the Ministry of Education, Wuhan 430022, China)

[Abstract] Combining with molecular imaging, nuclear medicine gradually utilized radiopharmaceuticals with targeted radionuclide therapy for accurate diagnosis and individualized treatment of diseases, hence advancing the progresses of theranostics. The clinical research progresses of radiotheranostics in diagnosis and therapy of diseases were reviewed in this article.

[Keywords] neoplasms; radionuclide imaging

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2024.01.023

放射性核素诊疗一体化临床研究进展

宋祥铭, 吕小迎, 兰晓莉*

(华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科 分子影像湖北省重点实验室
生物靶向治疗教育部重点实验室, 湖北 武汉 430022)

[摘要] 利用放射性药物紧密结合分子影像与靶向核素治疗的优势, 核医学逐步实现精准诊断与个体化治疗疾病, 有力促进了诊疗一体化的发展。本文就放射性核素诊疗一体化临床研究进展进行综述。

[关键词] 肿瘤; 放射性核素显像

[中图分类号] R73; R817 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2024)01-0116-05

诊疗一体化成像于 2005 年首次用于肿瘤放疗规划^[1]。放射性核素诊疗一体化包括核医学分子影像及靶向放射性核素治疗(targeted radionuclide therapy, TRT), 利用放射性药物在细胞、分子水平诊断疾病, 筛选可获益于 TRT 者, 并监测治疗后改变, 以便及时调整治疗方案; 放射性治疗药物聚集于病灶, 通过其在衰变过程中发射的带电粒子引起的辐射生物学效应治疗疾病。核医学将分子影像与 TRT 的内照射治疗优势相结合, 开辟了诊疗一体化“所见即所治”的新局面。

1 相关药物

目前用于放射性核素诊疗一体化药物的主要结构包括性质适宜的放射性核素、对目标靶点具有高亲和力与特异性的配体分子以及二者的连接体。放射性核素在衰变过程中释放出不同类型的射线, 其中⁹⁹Tc^m、¹⁸F、⁶⁸Ga 与⁶⁴Cu 可产生 γ 射线或 β^+ 射线而用于 SPECT 或 PET 显像; 部分核素可释放高能 α 粒子、 β^- 粒子或俄歇电子而损伤肿瘤细胞与肿瘤微环境中间质细胞的 DNA 并抑制 DNA 修复, 进而杀伤肿瘤。目前发射 β^- 粒子的放射性核素有¹³¹I、¹⁷⁷Lu 与⁹⁰

[基金项目] 国家自然科学基金(82030052)。

[第一作者] 宋祥铭(1996—), 男, 山东威海人, 在读博士。研究方向: 核医学分子影像诊断与靶向放射性核素治疗。E-mail: sxm960520@163.com

[通信作者] 兰晓莉, 华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科 分子影像湖北省重点实验室 生物靶向治疗教育部重点实验室, 430022。

E-mail: xiaoli_lan@hust.edu.cn

[收稿日期] 2023-11-09 **[修回日期]** 2023-11-28

Y 等,以及发射 α 粒子的²²⁵Ac、²¹²Pb 与²¹³At 等^[2]临床应用最为广泛。应用¹²³I/¹³¹I、¹²⁴I/¹³¹I、⁶⁸Ga/¹⁷⁷Lu、⁹⁹Tc^m/¹⁸⁸Re 与⁶⁴Cu/⁶⁷Cu等核素配对,可实现一体化诊断与治疗。

理想的放射性药物应满足以下要求^[3]:①连接放射性核素后,与其对应受体具有高亲和力,可高特异性与之结合;②体内代谢循环半衰期与对应放射性核素半衰期相匹配;③安全可靠,对非靶组织的毒性低、可接受。¹³¹I 是核医学使用最早且应用最广的诊疗一体化放射性核素,可靶向钠碘转运体(sodium iodide symporter, NIS)。目前对于模拟肾上腺素类似物、靶向生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)、前列腺特异性膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)与趋化因子受体 4(C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR4)等的研究均已较为深入,且已开发出多种类型的相应配体,包括小分子药物、多肽类及不同大小的完整或片段抗体等。放射性核素依靠双功能螯合剂及药代动力学修饰连接子等与配体耦联。

2 临床应用

2.1 ¹²⁴I/¹³¹I ¹³¹I 广泛用于治疗分化型甲状腺癌,释放的 β^- 粒子平均组织穿透距离约 1 mm,可直接作用于术后残余甲状腺组织及转移灶而产生“交叉火力”效应,且较少破坏周围正常组织;利用¹³¹I 同时发射的 γ 射线可行 SPECT 全身显像,以观察体内残余摄碘病灶,但图像质量较低^[4]。

¹²⁴I PET/CT 为甲状腺肿瘤诊疗一体化提供了新方法。RUHLMANN 等^[5]报道,¹²⁴I PET/CT 和¹³¹I SPECT/CT 对具有摄碘能力的甲状腺癌转移灶的检出率分别为 98.24%(223/227)和 99.12%(225/227),二者符合率 97.36%(221/227),提示¹²⁴I PET/CT 用于个体化治疗甲状腺癌具有可行性。此外,¹²⁴I PET/CT 对部分淋巴结转移的敏感度亦高于¹³¹I SPECT/CT^[6]。

放射性碘难治性甲状腺癌(radioiodine refractory thyroid cancer, RAI-TC)通常为“失分化表型”,肿瘤细胞 NIS 表达降低,常规¹³¹I 治疗难以起效,对其进行“再分化”治疗的目的在于恢复肿瘤细胞的摄碘能力,使¹³¹I 治疗 RAI-TC 成为可能;分别于治疗前与治疗后进行¹²⁴I PET/CT 扫描有助于判断病灶碘摄取恢复情况并辅助后续治疗^[7]。

2.2 ¹²³I、¹²⁴I/¹³¹I 间碘苄胍(metaiodobenzylguanidine, MIBG) MIBG 是去甲肾上腺素类似物。¹²³I-MIBG 广

泛用于诊断嗜铬细胞瘤^[8]、副神经节瘤(pheochromocytoma and paragangliona, PPGL)、神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)^[9]及神经内分泌肿瘤等。¹²⁴I-MIBG PET 探测肿瘤效率高,有助于诊断与筛选适于接受高度特异性活性(high specific activity, HSA)¹³¹I-MIBG 治疗者,其图像质量较好,早期诊断嗜铬细胞瘤准确率高,再分期效果佳^[10];且对伴远处转移的复发性 NB,低剂量¹²⁴I-MIBG PET 可较¹²³I-MIBG SPECT/CT 检出更多病灶^[11]。HSA ¹³¹I-MIBG 是被美国食品与药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于治疗无法手术、已广泛转移且 MIBG 显像阳性 PPGL 的首种药物,可减少内分泌和心血管系统不良反应^[12],亦有助于改善 PPGL 患者预后并控制血压^[13]。

2.3 ⁶⁸Ga/¹⁷⁷Lu-DOTATATE 肽受体放射性核素治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)应用发射 α 或 β^- 射线的放射性核素标记肿瘤靶向多肽,后者与肿瘤细胞膜上的受体特异性结合后内化至细胞内,通过射线杀伤肿瘤细胞。以 SSTR2 为主的 SSTR 过表达是神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumor, NET)的重要特征之一,使得生长抑素受体成像(somatostatin receptor imaging, SRI)及 PRRT 在 NET 中应用广泛。SRI 最常采用放射性核素标记的生长抑素类似物(somatostatin analogue, SSA),主要包括⁶⁸Ga-DOTATOC、⁶⁸Ga-DOTATATE 及⁶⁸Ga-DOTANOC 等,其与 SSTR 结合后形成的受体-配体复合物迅速内化,使 SSTR 阳性肿瘤呈现高对比度。CROWN 等^[14]对 101 例 NET 行⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 检查,于 1/3 患者中检出了其他成像方式未能发现的原发肿瘤及隐匿性淋巴结、骨或肝转移。⁶⁸Ga-DOTA-SSA 对 SSTR2 具有高亲和力,其中又以 DOTATATE 亲和力最高, DOTANOC、DOTATOC 次之^[15];且 SSTR PET 定量参数与相应组织 SSTR 免疫组织化学评分具有良好相关性^[16]。

临床管理 NET 及治疗 PRRT 中可常规使用 SSTR PET。对 PRRT 的治疗反应主要取决于靶病变 SSTR 表达。基线 SSTR PET 可提供 SSTR 表达水平及肿瘤异质性相关信息;改良 Krenning 评分或可直接以肿瘤摄取 \geq 肝脏本底作为 PRRT 纳入标准^[17]。治疗前 SSTR PET 也可用于预测 PRRT 治疗反应及无进展生存期(progression free survival, PFS)^[18-19]。SHARMA 等^[19]认为基线最大标准摄取值 < 13.0 的单发病变对¹⁷⁷Lu-DOTATATE PRRT 的治疗反应较

差、PFS 较短。SSTR 成像亦可用于评估治疗反应^[20-22],以指导个体化 PRRT。

基于诊疗一体化,SSA PRRT 已成为治疗 NET 的有效手段,主要以¹⁷⁷Lu 和⁹⁰Y 作为治疗性核素,且以前者为主。¹⁷⁷Lu-DOTATATE 治疗晚期中肠 NET 可延长患者 OS,安全性较高^[23],可使原发肿瘤从无法切除变为可切除^[24];但相关临床 PRRT 方案未考虑个体差异的影响。一项 II 期临床试验^[25]以预定肾脏剂量为限值调整 PRRT 治疗周期,获得了更持久的反应及更高生存率,且未引起明显毒性反应。PRRT 有效性和安全性仍有很大改进空间,迄今尚无以最佳肿瘤吸收剂量为目标的剂量学优化方案。相比 β^- 粒子, α 粒子能量更高、穿透距离更短,用于靶向治疗优势明显。利用²¹²Pb-DOTATATE^[26]或²²⁵Ac-DOTATATE^[27]等的 SSTR 靶向 α 核素治疗可为治疗¹⁷⁷Lu-DOTATATE 耐药者提供新的选择。

2.4 ¹⁸F/⁶⁸Ga/¹⁷⁷Lu-PSMA PSMA 为 II 型跨膜蛋白,高表达于多数前列腺癌(prostate cancer, PC)细胞膜表面。PSMA PET/CT 指导下的¹⁷⁷Lu-PSMA 治疗正在成为精确诊断和治疗 PC 的重要方法。靶向 PSMA 的脲基类化合物小分子抑制剂(¹⁸F-DCFPyL、⁶⁸Ga-PSMA-11 和⁶⁸Ga-PSMA-617)PET/CT 定位前列腺肿瘤,判断其 T 分期的准确率与盆腔多参数 MRI (multiparametric MRI, mpMRI)相当,且¹⁸F-DCFPyL PET 的定位效果优于 mpMRI^[28]。⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 检测淋巴结转移的准确率显著高于常规 CT 或骨扫描^[29],可检出 43% 前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA) < 0.2 ng/ml 的生化复发,且检出率随 PSA 升高而上升^[30];PSA 变化范围较大时,¹⁸F-DCFPyL PET/CT 对于根治性前列腺切除术后或放疗后首次生化复发的检出率更高^[31]。

以¹⁷⁷Lu-PSMA-617 为代表的靶向 PSMA 放射性配体疗法(PSMA radioligand therapy, PRLT)广泛用于治疗 PSMA PET 显像阳性的转移性去势抵抗性 PC (metastatic castration resistance PC, mCRPC)。HOFMAN 等^[32]以⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT 筛选 PSMA 表达阳性的 mCRPC 患者,发现相比卡巴他赛,¹⁷⁷Lu-PSMA-617 治疗下 PSA 响应率更高且 PFS 延长,不良事件发生率更低。针对 PSMA PET/CT 显像阳性 mCRPC 患者行¹⁷⁷Lu-PSMA-617 联合标准治疗,可比单一标准治疗延长 PFS 与 OS,并显著延后出现症状性骨骼事件或死亡的时间^[33-34]。目前雄激素受体通路抑制剂 (androgen receptor pathway

inhibitor, ARPI)与化疗是治疗 mCRPC 的一线方案,但部分病例于 ARPI 治疗后仍发生疾病进展。SARTOR 等^[35]对 ARPI 治疗后进展但未接受过化疗的 mCRPC 患者行¹⁷⁷Lu-PSMA-617 治疗,发现相比换用其他 ARPI 相比,可显著延长放射学 PFS。

理想情况下应以同种核素标记药物进行诊断与治疗,如⁶⁴Cu 与⁶⁷Cu 可分别标记相同配体分子。一项多中心前瞻性 I 期临床研究^[36]结果显示,⁶⁴Cu-SAR-bisPSMA 检测经组织病理学证实但未经治疗 PC 的能力与其安全性均良好。相比⁶⁸Ga-PSMA-11 PET/CT,⁶⁴Cu-SAR-bisPSMA 携带 2 个配体基团靶向 PSMA,克服了单一 PSMA 配体探针低吸收和低保留的缺陷,可增加肿瘤摄取并检出更多病灶。已有多中心剂量递增临床试验^[37]结果显示,⁶⁴Cu/⁶⁷Cu-SAR-bisPSMA 可用于诊断,筛选及治疗表达 PSMA 的 mCRPC 患者。

2.5 ⁶⁸Ga-PentixaFor/¹⁷⁷Lu-PentixaTher CXCR4 高表达于多种实体瘤和血液系统恶性肿瘤,适用于分子影像诊断和 TRT^[38]。靶向 CXCR4 的放射性示踪剂可精确反映疾病位置,目前以⁶⁸Ga-PentixaFor 研究最为广泛。相比¹⁸F-FDG,⁶⁸Ga-PentixaFor 识别多发性骨髓瘤的准确率较高,肿瘤摄取与分期、反映疾病活动度的多种标志物相关^[39];基于 CXCR4 的 PET 显像可用于选择适合¹⁷⁷Lu/⁹⁰Y-PentixaTher 治疗的患者。骨髓为最易发生¹⁷⁷Lu-PentixaTher 急性中毒的器官^[40],其吸收剂量具有高度异质性。¹⁷⁷Lu/⁹⁰Y-PentixaTher 可用于同种异体造血干细胞移植前清髓治疗,但肾脏成为 CXCR4 定向放疗的剂量限制器官。

3 放射免疫显像与治疗

依靠抗体与抗原间的高亲和力与高特异性,以结构完整的单克隆抗体及其片段衍生物为载体搭载放射性核素,可针对同一靶点实现一体化放射免疫显像 (radioimmunoimaging, RII) 与放射免疫治疗 (radioimmunotherapy, RIT)。FDA 已批准⁹⁰Y-ibritumomab tiuxetan 替伊莫单抗 (Zevalin) 和¹³¹I-tositumomab 托西莫单抗 (Bexxar) 与白细胞共同抗原 CD20 结合用于治疗淋巴瘤;国内则已批准¹³¹I-肿瘤细胞核人鼠嵌合单克隆抗体注射液及¹³¹I-美妥昔单抗注射液上市,前者主要靶向作用于肿瘤坏死区域中的变性、坏死细胞,后者可与肝癌细胞膜蛋白中的 HAb18G 抗原结合,用于无法手术切除或术后复发的原发性肝癌,以及不适宜行 TACE 治疗或经 TACE 治疗无效、复发的晚期肝癌;此外,针对靶向表皮生长因

子受体、人表皮生长因子受体-2、癌胚抗原、磷脂酰肌醇蛋白聚糖-3 与间皮素等临床研究正在进行中。

抗体药代动力学的特殊性及肿瘤微环境的复杂性给 RII 和 RIT 带来重大挑战。完整单克隆抗体分子量太大,主要通过肝脏代谢,易沉积于肝、脾与骨髓,在实体瘤中的渗透效果不理想。采用纳米抗体可增强肿瘤浸润,但在体时间较短^[41]。使用预靶向新型给药策略可提高安全性。自组装和解组装的新型蛋白质工程技术及开发 Affibody 分子等新型载体有助于推动 RIT 发展^[42]。

4 小结

放射性核素诊疗一体化为诊断及治疗恶性肿瘤带来新的希望。¹³¹I 已用于甲状腺癌临床诊疗;以⁶⁸Ga/¹⁷⁷Lu-DOTATATE、⁶⁸Ga/¹⁷⁷Lu-PSMA 等为代表的 PRRT 和 PRLT 已获 FDA 批准,并在国内开展 III 期临床试验。随着已有药物临床应用的拓展和创新药物的不断研发,放射性核素诊疗一体化应用前景广阔。

利益冲突:全体作者声明无利益冲突。

作者贡献:宋祥铭查阅文献、撰写文章;吕小迎撰写文章;兰晓莉指导、审阅文章、经费支持。

[参考文献]

- [1] BENTZEN S M. Theragnostic imaging for radiation oncology: Dose-painting by numbers [J]. *Lancet Oncol*, 2005, 6 (2): 112-117.
- [2] JANG A, KENDI A T, JOHNSON G B, et al. Targeted alpha-particle therapy: A review of current trials [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14): 11626.
- [3] HOLIK H A, IBRAHIM F M, ELAINE A A, et al. The chemical scaffold of theranostic radiopharmaceuticals: Radionuclide, bifunctional chelator, and pharmacokinetics modifying linker [J]. *Molecules*, 2022, 27(10): 3062.
- [4] 李立强,王凤,刘特立,等. 碘-124 的生产、标记及在肿瘤 PET 分子影像的应用 [J]. *同位素*, 2018, 31(3): 188-197.
- [5] RUHLMANN M, JENTZEN W, RUHLMANN V, et al. High level of agreement between pretherapeutic ¹²⁴I PET and intratherapeutic ¹³¹I imaging in detecting iodine-positive thyroid cancer metastases [J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(9): 1339-1342.
- [6] WU D, YLLI D, HEIMLICH S L, et al. ¹²⁴I positron emission tomography/computed tomography versus conventional radioiodine imaging in differentiated thyroid cancer: A review [J]. *Thyroid*, 2019, 29(11): 1523-1535.
- [7] TCHEKMEDYIAN V, DUNN L, SHERMAN E, et al. Enhancing radioiodine incorporation in BRAF-Mutant, radioiodine-refractory thyroid cancers with vemurafenib and the anti-ErbB3 monoclonal antibody CDX-3379: Results of a pilot clinical trial [J]. *Thyroid*, 2022, 32(3): 273-282.
- [8] ANYFANTI P, MASTROGIANNIS K, LAZARIDIA A, et al. Clinical presentation and diagnostic evaluation of pheochromocytoma: Case series and literature review [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2023, 45(1): 2132012.
- [9] 王巍,刘洁,阚英等. 儿童神经母细胞瘤¹²³I-间碘苄胍全身平面显像及 SPECT/CT 融合显像操作指南 [J]. *中国医学影像技术*, 2022, 38(10): 1441-1445.
- [10] WEBER M, SCHMITZ J, MARIC I, et al. Diagnostic performance of ¹²⁴I-metaiodobenzylguanidine PET/CT in patients with pheochromocytoma [J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(6): 869-874.
- [11] ABOIAN M S, HUANG S Y, HERNANDEZ-PAMPALONI M, et al. ¹²⁴I-MIBG PET/CT to monitor metastatic disease in children with relapsed neuroblastoma [J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(1): 43-47.
- [12] JIMENEZ C, ERWIN W, CHASEN B. Targeted radionuclide therapy for patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: From low-specific-activity to high-specific-activity iodine-131 metaiodobenzylguanidine [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(7): 1018.
- [13] PRYMA D A, CHIN B B, NOTO R B, et al. Efficacy and safety of high-specific-activity ¹³¹I-MIBG therapy in patients with advanced pheochromocytoma or paraganglioma [J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(5): 623-630.
- [14] CROWN A, ROCHA F G, RAGHU P, et al. Impact of initial imaging with gallium-68 dotatate PET/CT on diagnosis and management of patients with neuroendocrine tumors [J]. *J Surg Oncol*, 2020, 121(3): 480-485.
- [15] PARK S, PARIHAR A S, BODEI L, et al. Somatostatin receptor imaging and theranostics: Current practice and future prospects [J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(10): 1323-1329.
- [16] RUFINI V, LORUSSO M, INZANI F, et al. Correlation of somatostatin receptor PET/CT imaging features and immunohistochemistry in neuroendocrine tumors of the lung: A retrospective observational study [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(12): 4182-4193.
- [17] HOPE T A, PAVEL M, BERGSLAND E K. Neuroendocrine tumors and peptide receptor Radionuclide therapy: When is the right time? [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(24): 2818-2829.
- [18] ORTEGA C, WONG R K S, SCHAEFFERKOETTER J, et al. Quantitative ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT parameters for the prediction of therapy response in patients with progressive metastatic neuroendocrine tumors treated with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE [J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(10): 1406-1414.
- [19] SHARMA R, WANG W M, YUSUF S, et al. ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT parameters predict response to peptide receptor radionuclide therapy in neuroendocrine tumours [J]. *Radiother Oncol*, 2019, 141: 108-115.
- [20] ZIDAN L, IRAVANI A, OLEINIKOV K, et al. Efficacy and safety of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE in lung neuroendocrine tumors: A

- bicenter study[J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(2):218-225.
- [21] AKHAVANALLAF A, PETERSON A B, FITZPATRICK K, et al. The predictive value of pretherapy [⁶⁸Ga] Ga-DOTATATE PET and biomarkers in [¹⁷⁷Lu] Lu-PRRT tumor dosimetry[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 50(10):2984-2996.
- [22] PETERSON A B, WANG C, WONG K K, et al. ¹⁷⁷Lu-DOTATATE theranostics: Predicting renal dosimetry from pretherapy ⁶⁸Ga-DOTATATE PET and clinical biomarkers[J]. *Clin Nucl Med*, 2023, 48(5):393-399.
- [23] STROSBURG J R, CAPLIN M E, KUNZ P L, et al. ¹⁷⁷Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): Final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*. 2021, 22(12):1752-1763.
- [24] PARGHANE R V, BHANDARE M, CHAUDHARI V, et al. Surgical feasibility, determinants, and overall efficacy of neoadjuvant ¹⁷⁷Lu-DOTATATE PRRT for locally advanced unresectable gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(11):1558-1563.
- [25] SUNDLÖV A, GLEISNER K S, TENNVALL J, et al. Phase II trial demonstrates the efficacy and safety of individualized, dosimetry-based ¹⁷⁷Lu-DOTATATE treatment of NET patients[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(11):3830-3840.
- [26] DELPASSANG E S, TWOROWSKA I, ESFANDIARI R, et al. Targeted α -emitter therapy with ²¹²Pb-DOTAMTATE for the treatment of metastatic SSTR-expressing neuroendocrine tumors: first-in-humans dose-escalation clinical trial[J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(9):1326-1333.
- [27] BALLAL S, YADAV M P, BAL C, et al. Broadening horizons with ²²⁵Ac-DOTATATE targeted alpha therapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour patients stable or refractory to ¹⁷⁷Lu-DOTATATE PRRT: First clinical experience on the efficacy and safety[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(4):934-946.
- [28] WANG Y F, LO C Y, CHEN L Y, et al. Comparing the detection performance between multiparametric magnetic resonance imaging and prostate-specific membrane antigen PET/CT in patients with localized prostate cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Nucl Med*. 2023, 48(7):e321-e331.
- [29] HOFMAN M S, LAWRENTSCHUK N, FRANCIS R J, et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): A prospective, randomised, multicentre study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10231):1208-1216.
- [30] AFSHAR-OROMIEH A, da CUNHA M L, WAGNER J, et al. Performance of [⁶⁸Ga] Ga-PSMA-11 PET/CT in patients with recurrent prostate cancer after prostatectomy-a multi-centre evaluation of 2533 patients[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(9):2925-2934.
- [31] OPREA-LAGER D E, GONTIER E, GARCÍA-CANAMAQUE L, et al. [¹⁸F] DCFPyL PET/CT versus [¹⁸F] fluoromethylcholine PET/CT in Biochemical Recurrence of Prostate Cancer (PYTHON): A prospective, open label, crossover, comparative study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 50(11):3439-3451.
- [32] HOFMAN M S, EMMETT L, SANDHU S, et al. [¹⁷⁷Lu]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.
- [33] SARTOR O, de BONO J, 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.
- [34] FIZAZI K, HERRMANN K, KRAUSE B J, et al. Health-related quality of life and pain outcomes with [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 plus standard of care versus standard of care in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(6):597-610.
- [35] SARTOR O, GAUNA D E C, HERRMANN K, et al. LBA13 Phase III trial of [¹⁷⁷Lu] Lu-PSMA-617 in taxane-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore) [J]. *Annals of Oncology*, 2023, 34:S1324-S1325.
- [36] EMMETT L, WONG V, LENZO N, et al. Positron emission tomography of patients with confirmed prostate cancer using ⁶⁴Cu-SAR-bisPSMA [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(Suppl 6):318.
- [37] RAMNARAIGN B, SARTOR O. PSMA-targeted radiopharmaceuticals in prostate cancer: Current data and new trials [J]. *Oncologist*, 2023, 28(5):392-401.
- [38] BUCK A K, SERFLING S E, LINDNER T, et al. CXCR4-targeted theranostics in oncology [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(12):4133-4144.
- [39] PAN Q, CAO X, LUO Y, et al. Chemokine receptor-4 targeted PET/CT with ⁶⁸Ga-Pentixafor in assessment of newly diagnosed multiple myeloma: Comparison to ¹⁸F-FDG PET/CT [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(3):537-546.
- [40] HÄNSCHEID H, SCHIRBEL A, HARTRAMPF P, et al. Biokinetics and dosimetry of ¹⁷⁷Lu-pentixather [J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(5):754-760.
- [41] WEI W, ROSENKRANS Z T, LIU J, et al. ImmunoPET: Concept, design, and applications [J]. *Chem Rev*, 2020, 120(8):3787-3851.
- [42] CHEAL S M, CHUNG S K, VAUGHN B A, et al. Pretargeting: A path forward for radioimmunotherapy [J]. *J Nucl Med*, 2022, 63(9):1302-1315.