

❖ 规范与标准

Consensus on quality control of ^{223}Ra for treating bone metastatic castration-resistant prostate cancer

LOU Jingjing¹, LI Tongtong^{2,3}, LEI Zhe⁴, ZHANG Jinming^{3,4},
SHI Keqing^{3,4}, LIU Congjin^{3,4}, LIU Xingdang^{1,3,4*}

(1. Department of Nuclear Medicine, Pudong Medical Center, Fudan University, Shanghai 201399, China;
2. School of Medicine, Shanghai University, Shanghai 200444, China; 3. Quality Control Center of
Nuclear Medicine of Shanghai, Shanghai 200040, China; 4. Department of Nuclear
Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China)

[Abstract] ^{223}Ra injection is a radiotherapeutic drug that emitting α particles, which can be used to treat bone metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and inhibit its growth. The Quality Control Center of Nuclear Medicine of Shanghai organized experts and conducted online discussions to formulate this consensus on quality control of ^{223}Ra for treating bone mCRPC through combining themselves' clinical experiences with domestic and foreign literature, in order to improve the standardization of clinical application of ^{223}Ra .

[Keywords] radium; prostatic neoplasms; bone and bones; neoplasm metastasis; radiotherapy; quality control

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2023.06.001

^{223}Ra 治疗去势抵抗性前列腺癌骨转移质量控制共识

楼菁菁¹, 李童童^{2,3}, 雷哲⁴, 张锦明^{3,4}, 石珂清^{3,4}, 刘从进^{3,4}, 刘兴党^{1,3,4*}

(1. 复旦大学附属浦东医院核医学科, 上海 201399; 2. 上海大学医学院, 上海 200444; 3. 上海市核医学
质量控制中心, 上海 200040; 4. 复旦大学附属华山医院核医学科, 上海 200040)

[摘要] ^{223}Ra 是发射 α 粒子的放射性治疗药物, 可用于治疗骨转移性去势抵抗性前列腺癌 (mCRPC), 以抑制其生长。上海市核医学质量控制中心组织专家进行线上讨论, 结合自身临床应用经验及国内外文献形成本共识, 旨在规范化临床应用 ^{223}Ra 。

[关键词] 镭; 前列腺肿瘤; 骨和骨组织; 肿瘤转移; 放射治疗; 质量控制

[中图分类号] R737.25; R817.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2023)06-0801-04

前列腺癌是骨转移发生率最高的恶性肿瘤, 且晚期多可发展为去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC), 伴转移者称为转移性 CRPC (metastatic CRPC, mCRPC)。近年已有多种

手段可用于治疗骨 mCRPC, 其中, 可发射 α 粒子的氯化镭 ^{223}Ra 注射液具有靶向性高且不良反应少等优势。上海市核医学质量控制中心通过组织专家进行线上讨论, 结合自身临床应用经验及国内外文献, 针对 ^{223}Ra

[基金项目] 国家自然科学基金(82272042)、浦东新区卫生健康委员会医学学科建设(PWYts2021-01)、复旦大学附属浦东医院院级引进人才科研启动金项目(YJYJRC202101、YJYJRC202108)、复旦大学附属浦东医院 2023 年院级重点学科/专科(病)/多学科联合诊治中心建设项目(Zdzc2020-14)。

[执笔人] 楼菁菁(1977—), 女, 浙江金华人, 硕士, 副主任医师。研究方向: 核医学精准靶向诊疗。E-mail: 1436150464@qq.com

[通信作者] 刘兴党, 复旦大学附属浦东医院核医学科, 201399; 上海市核医学质量控制中心, 200040; 复旦大学附属华山医院核医学科, 200040。
E-mail: xingdliu@fudan.edu.cn

[收稿日期] 2023-01-03 **[修回日期]** 2023-05-10

治疗骨 mCRPC 质量控制初步形成以下共识。

1 ²²³Ra 物理特性及治疗机制

²²³Ra 为发生器(²²⁷Ac/²²⁷Th)衰变所产生,半衰期为 11.4 天;其总衰变能的 93.5%以 4 个 α 粒子、<4%以 β 粒子、<2%以 γ 或 X 粒子形式发射^[1-2]。²²³Ra 具有亲骨性,类似钙离子,可与骨骼中的羟基磷灰石形成复合物而汇聚于病理骨增生活跃区域^[2]。

放射生物学上,α 粒子较 β、γ 和 X 粒子具有更高的相对生物学效应(表 1)^[3],可使肿瘤细胞 DNA 双链断裂,引起细胞凋亡、坏死和细胞周期停滞等,产生强效细胞毒效应,杀伤病理骨增生活跃区域的成骨细胞和破骨细胞,降低骨代谢、抑制病理骨形成、改善骨转移灶微环境而起到抗肿瘤作用,非常适于治疗低增殖率前列腺癌;同时,α 粒子射程较短(一般 <100 μm)^[4],作用范围局限于骨转移灶附近,对周围非瘤组织损伤较轻。

²²³Ra 标准剂量强度低于发射 β 粒子的⁸⁹Sr 和¹⁵³Sm 2~3 个数量级,且穿透距离短,避免使患者成为放射源而限制其与周围人接触;通过杀伤骨转移癌细胞,²²³Ra 可明显延长骨 mCRPC 患者总生存期(overall survival, OS)、改善其生活质量(quality of life, QoL)。

表 1 ²²³Ra 与⁸⁹Sr、¹⁵³Sm 及¹⁷⁷Lu 生物学效应比较

核素	半衰期 (天)	发射粒子主要特性 种类	发射粒子主要特性		标准剂量
			最大能量 (MeV)	平均组织穿透 距离(mm)	
⁸⁹ Sr	50.5	β	1.46	5.5	1.48~2.22 MBq/kg
¹⁵³ Sm	1.9	β	0.81	2.5	37 MBq/kg
¹⁷⁷ Lu	6.7	β	0.49	0.35	视配体而定
²²³ Ra	11.4	α	5.64	<0.1	55 kBq/kg

2 ²²³Ra 治疗范围

2.1 适应证 ①伴症状性骨转移且无已知内脏转移的 mCRPC;②骨扫描或¹⁸F-FDG PET 显示至少 2 处骨转移灶;③患者预期 OS 为 6 个月以上;④未见淋巴结转移,或受侵淋巴结范围小于 3 cm^[5];⑤首次治疗前绝对中性粒细胞计数(absolute neutrophil count, ANC)≥1.5×10⁹/L、血小板计数≥100×10⁹/L、血红蛋白≥10.0 g/dl,再次治疗前 10 天内 ANC≥1.0×10⁹/L、血小板计数≥50×10⁹/L;⑥患者同意接受治疗并签署知情同意书。

2.2 禁忌证 18 岁以下患者。

2.3 特殊情况 ①²²³Ra 不经肝脏或胆汁排泄,主要

经粪便、极少经尿液排泄,肝、肾功能不全对其药代动力学的影响可能不大;②对 Karnofsky 评分<50、东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分>2 及大便失禁者应谨慎使用。

3 ²²³Ra 治疗骨 mCRPC 规范

根据国家放射性药品的管理要求,必须由具有二类以上《放射性药品使用许可证》的核医学科在放射诊疗许可范围内订购和使用²²³Ra 注射液;相关医护人员需具备放射性核素诊疗工作资质并经受相关培训。²²³Ra 注射液每瓶 6 ml,应贮存于铅容器内,购入后由 2 名核医学科护师查验外包装是否完整并登记外包装信息,之后将其置于放射性药物库房中,于 40℃ 以下密闭保存、不可冷冻;保存期间严格执行双人双锁制度。

建议由核医学科和泌尿外科医师等进行多学科会诊(multi-disciplinary treatment, MDT),综合评估²²³Ra 治疗骨 mCRPC 的可行性,并制定个体化方案。患者转至核医学科接受²²³Ra 治疗骨 mCRPC 前,应由泌尿外科医师对其进行全面评估,筛选可能从中获益者;之后核医学科医师应对病史、症状、体征、体力状况、预期生存期、影像学 and 实验室检查等进行再评估,确定其符合²²³Ra 治疗适应证,并在与患者充分沟通后确定治疗方案,严格按照流程进行治疗,并观察相关治疗反应,及时处理不良反应及毒副作用。

3.1 给药 使用²²³Ra 注射液前,操作者应核对医嘱、患者姓名、性别、年龄、放射性药物名称及剂量等,并确认患者已签署知情同意书;给药前应检查²²³Ra 注射液包装是否为原包装,核验药品生产日期,观察注射液颜色、透明度、是否有微粒物及变色。每瓶注射液仅供单次使用,不能稀释或与任何溶液混合。

²²³Ra 推荐剂量为 50 kBq/kg,每 4 周为 1 个周期,每个周期注射 1 次,全疗程共 6 个周期。给药方式为缓慢静脉注射 1 min 以上;注射前、后以生理盐水冲洗静脉导管或套管,并通过放射性活度计检测患者接受的净剂量。记录给药净剂量、时间、方法后,由操作者签字并存档。

3.2 放射防护 ²²³Ra 对医疗人员、陪护人员及患者家属等可能具有潜在风险,如辐射或注射后排出的体液(尿液、粪便、呕吐物)可造成放射污染;需遵照国家法规采取放射防护措施。

3.2.1 注射药物 应遵照放射性药物处理操作规程,实行全面防护。一旦皮肤、眼睛接触药物,应立即以清水冲洗;若注射液溢出,应立即采取必要措施,并按照

规定流程清除污染,推荐采用络合剂,如 0.01 mol/L 乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA)溶液。

3.2.2 患者护理 治疗前对患者进行宣教,详细说明治疗流程和注意事项,嘱其注射前、后适量饮水,以利于²²³Ra 代谢;告知患者注射后可能出现的不良反应及应对措施等,并嘱其每次使用马桶后应冲洗数次,单独清洗被粪便污染的衣物。注射²²³Ra 后患者即可离开医院,与家人接触不受限制,周围人员无需额外防护。

3.2.3 不良反应 常表现为腹泻、恶心、呕吐,严重时可能出现血小板减少、中性粒细胞减少和贫血等;其基本管理原则为告知、预防、监测及干预。

3.3 闪烁(Flare)现象

3.3.1 前列腺特异性抗原(Prostate specific antigen, PSA)Flare 现象 PSA Flare 现象指前列腺癌患者接受²²³Ra 治疗后 PSA 先升高后下降,最终低于基线水平的现象;可能与治疗初期肿瘤细胞溶解酶大量释放、导致 PSA 水平升高有关。

3.3.2 骨 Flare 现象 骨 Flare 现象指患者接受 3 次²²³Ra 注射后出现≥2 个可疑新发骨病灶,而接受 6 次²²³Ra 注射后未见额外新发病灶。²²³Ra 治疗前需告知患者可能出现此现象,防止其将骨 Flare 现象误认为疾病进展而丧失信心。

3.3.3 疼痛 Flare 现象 首次注射²²³Ra 后可能出现疼痛,一般持续 2~5 天,多可在第 2 个疗程后有所缓解。

3.3.4 相关处理 注射²²³Ra 治疗骨 mCRPC 过程中出现 PSA 或骨 Flare 现象并不影响患者生存获益,应在完成 6 针²²³Ra 注射后评估疗效。

3.4 更换治疗方案 欧洲晚期前列腺癌专家共识^[6-8]指出,若考虑停止或更换治疗方案,应满足 PSA 进展、影像学进展或临床症状恶化中的任意 2 项,而不能单纯因 PSA 水平变化而停止治疗。

4 评估疗效

4.1 一般指标 应分别于治疗前、中、后对患者进行定期评估,记录其疼痛分数、ECGO 体力状况评分、无进展生存期(progress free survival, PFS),以及骨转移进展事件(bone metastasis progression event, bPE)时间、非 bPE(non-bPE, nbPE)时间、首次症状性骨相关事件(symptomatic skeletal event, SSE)及 OS。疾病进展、淋巴结转移和高基线 PSA 均可作为早期停止²²³Ra 治疗的预测因素^[9],而患者年龄相对较小、ECOG 体力状况评分较低和既往未发生 SSE 是

OS 更长的预测因素。

4.2 体外检测 需于治疗前、后(最佳时间为 1 个月内)检测血常规、尿常规、血生化、PSA、游离 PSA、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)及肝肾功能,保存化验单复印件并存档。

4.3 核医学分子功能显像 ⁹⁹Tc^m-亚甲基二磷酸(methylenediphosphonic acid, MDP)/前列腺特异性膜抗原(prostate-specific membrane antigen, PSMA) SPECT/CT^[7-9]及¹⁸F-FDG、¹⁸F-胆碱、Na¹⁸F、⁶⁸Ga-PSMA/尿激酶型纤维蛋白溶酶原激活物受体配体(NO-TA-AE105)PET/CT^[6-8,10-17]等均可用于²²³Ra 治疗后评估疗效,其中⁹⁹Tc^m-MDP SPECT/CT 为最基本的评估方式。

[专家组成员(按姓氏拼音排序):蔡金来(上海市杨浦区中心医院)、陈涛(上海中医药大学附属曙光医院)、高克加(上海市交通大学医学院附属九院黄浦分院)、管一暉(复旦大学附属华山医院)、雷哲(复旦大学附属华山医院)、李彪(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、李童童(上海大学医学院、上海市核医学质量控制中心)、刘从进(上海市核医学质量控制中心、复旦大学附属华山医院)、刘建军(上海交通大学医学院附属仁济医院)、刘兴党(复旦大学附属华山医院)、楼菁菁(复旦大学附属浦东医院)、罗全勇(上海市第六人民医院)、吕中伟(上海市第十人民医院)、马宏星(上海市同济医院)、石洪成(复旦大学附属中山医院)、石珂清(上海市核医学质量控制中心、复旦大学附属华山医院)、陶嵘(上海市普陀区中心医院)、王辉(上海交通大学医学院附属新华医院)、王火强(上海市肺科医院)、王瑛(上海市徐汇区中心医院)、谢文晖(上海市胸科医院)、张锦明(上海市核医学质量控制中心、复旦大学附属华山医院)、章英剑(复旦大学附属肿瘤医院)、赵晋华(上海市第一人民医院)、赵军(上海市东方医院)、赵瑞芳(复旦大学附属儿科医院)、左长京(海军军医大学第一附属医院)]

[参考文献]

- [1] GUERRA LIBERAL F D C, OSULLIVAN J M, McMAHON S J, et al. Targeted alpha therapy: Current clinical applications[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2020, 35(6):404-417.
- [2] 桂继琮,刘兴党. 镭-223 氯化物治疗去势抵抗性前列腺癌骨转移的研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2015, (3):268-272.
- [3] BODY J J, CASIMIRO S, COSTA L. Targeting bone metastases

- in prostate cancer: Improving clinical outcome[J]. *Nat Rev Urol*, 2015, 12(6):340-356.
- [4] Targeted Alpha Therapy Working Group, PARKER C, LEWINGTON V, et al. Targeted alpha therapy, an emerging class of cancer agents: A review [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4 (12): 1765-1772.
- [5] MORRIS M J, COREY E, GUISE T A, et al. Radium-223 mechanism of action: Implications for use in treatment combinations[J]. *Nat Rev Urol*, 2019, 16(12):745-756.
- [6] BAUCKNEHT M, CAPITANIO S, DONEGANI M I, et al. Role of baseline and post-therapy ¹⁸F-FDG PET in the prognostic stratification of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients treated with radium-223[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 12(1):31.
- [7] KAIREMO K, ROHREN E M, ANDERSON P M, et al. Development of sodium fluoride PET response criteria for solid tumours (NAFCIST) in a clinical trial of radium-223 in osteosarcoma: From RECIST to PERCIST to NAFCIST [J]. *ESMO Open*, 2019, 4(1):e000439.
- [8] FILIPPI L, SPINELLI G P, CHIARAVALLI A, et al. Prognostic value of ¹⁸F-choline PET/CT in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with radium-223 [J]. *Biomedicines*, 2020, 8(12):555.
- [9] CHENG S, ARCIERO V, GOLDBERG H, et al. Population-based analysis of the use of radium-223 for bone-metastatic castration-resistant prostate cancer in ontario, and of factors associated with treatment completion and outcome[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11:9307-9319.
- [10] HASHIMOTO K, MIYOSHI Y, SHINDO T, et al. Dynamic changes of bone metastasis predict bone-predominant status to benefit from radium-223 dichloride for patients with castration-resistant prostate cancer [J]. *Cancer Med*, 2020, 9 (22): 8579-8588.
- [11] TAKAHASHI A, UENO H, BABA S, et al. Estimation of the lower limits for feasible Ra-223 SPECT imaging: A Monte Carlo simulation study[J]. *Asia Ocean J Nucl Med Biol*, 2021, 9(2): 131-139.
- [12] OWAKI Y, NAKAHARA T, KOSAKA T, et al. Ra-223 SPECT for semi-quantitative analysis in comparison with Tc-99m HMDP SPECT: Phantom study and initial clinical experience[J]. *EJNMMI Res*, 2017, 7(1):81.
- [13] KLAIN M, GAUDIERI V, PETRETTA M, et al. Combined bone scintigraphy and fluorocholine PET/computed tomography predicts response to radium-223 therapy in patients with prostate cancer[J]. *Future Sci OA*, 2021, 7(8):FSO719.
- [14] GARCÍA VICENTE A M, AMO-SALAS M, CASSINELLO ESPINOSA J, et al. Interim and endtreatment ¹⁸F fluorocholine PET/CT and bone scan in prostate cancer patients treated with Radium 223 dichloride[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):7389.
- [15] ETCHEBEHERE E, BRITO A E, KAIREMO K, et al. Is interim ¹⁸F-fluoride PET/CT a predictor of outcomes after radium-223 therapy? [J]. *Radiol Bras*, 2019, 52(1):33-40.
- [16] FOSBØL M Ø, MORTENSEN J, PETERSEN P M, et al. uPAR PET/CT for prognostication and response assessment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer undergoing radium-223 therapy: A prospective phase II study[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(6):1087.
- [17] 楼菁菁, 李童童, 刘兴党 等. ²²³Ra 对去势抵抗性前列腺癌骨转移疗效的核医学评估研究进展[J]. *核技术*, 2021, 44(12):35-41.