

神经内分泌肿瘤⁶⁸Ga-DOTATATE 显像新观点: 图像解读、体内分布、辐射内照射剂量及分子机制

胡桂兰¹ 庞芮²(译) 霍力²(审校)

¹首都医科大学附属北京世纪坛医院核医学科 100038; ²中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科、核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室 100730

本文首次发表在 *The Journal of Nuclear Medicine*, 2017, 58(11): 1718-1726

Current concepts in ⁶⁸Ga-DOTATATE imaging of neuroendocrine neoplasms: interpretation, bio-distribution, dosimetry, and molecular strategies

Lisa Bodei¹, Valentina Ambrosini², Ken Herrmann^{3,4}, Irvin Modlin⁵

¹Molecular Imaging and Therapy Service, Department of Radiology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York; ²Nuclear Medicine, Department of Experimental Diagnostic and Specialized Medicine, University of Bologna and S. Orsola-Malpighi Hospital, Bologna, Italy; ³Department of Molecular and Medical Pharmacology, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California; ⁴Klinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Essen, Essen, Germany; ⁵Yale University School of Medicine, Department of Surgery, New Haven, Connecticut

Corresponding author: Lisa Bodei, Email: bodeil@mskcc.org

【摘要】 利用⁶⁸Ga-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽 (DOTATATE) PET/CT 显像对表达生长抑素受体 (SSTR) 的肿瘤进行定位,就必须将图像信息有效地与患者诊疗过程相结合,包括临床病史、组织病理学、生物标志物、肿瘤分期和分级以及已知的影像学检查结果,另外还要考虑到患者已完成的治疗及检查对⁶⁸Ga-DOTATATE 图像的影响(如影响正常生理性分布并导致假阳性结果)。该文针对⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 显像在图像采集、分析、神经内分泌肿瘤诊断方案及治疗中的价值提供指导意见。

【关键词】 内分泌;神经内分泌;肿瘤学;肽;⁶⁸Ga-DOTATATE;生物分布

DOI:10.2967/jnumed.116.186361

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)临床表现多样,可以表现为肿瘤占位效应或生物活性肽分泌过多引起的各种相关症状,缺乏特异性,往往不能及时明确诊断。大部分 NENs 是无功能的,仅部分患者会出现肽类或胺类分泌增多的相关症状。无功能肿瘤一般在病变较大甚至发生肝转移时才被发现。因此,尽管病变大多分化良好、生长缓慢,且侵袭性低,但由于诊断不及时,预后较差^[1]。

生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)显像为识别表达 SSTR 的 NENs 提供了契机^[2-3]。20 世纪 80 年代,放射性标记的生长抑素类似物(somatostatin analogs, SSA)开始用于 NENs 显像(图 1)^[4-5]。

一、临床背景

NENs 是一种较少见的肿瘤,全身分布的神经内分泌细胞均可发生,这些细胞有合成、储存、分泌激素及神经递质的功能(表 1)^[6]。

根据美国肿瘤监测和流行病学调查结果,1970 年至 2006 年 NENs 患者共 48 195 例,占有恶性肿瘤的 0.66%,年发病率以 3%~10%递增^[7]。导致发病率增加的原因与灵敏度更高的诊断方法介入有关,也与临床医师和病理学家对疾病认知程度的提高有关^[1,8]。NENs 临床进展缓慢,因此患病率较高,大部分(66%)NENs 来源于胃肠及胰腺,25%左右起源于肺^[7];在消化道恶性肿瘤中,NENs 的发病率仅次于结

肠癌^[1]。

少见类型的 NENs 包括嗜铬细胞瘤、副神经节瘤、甲状腺髓样癌和神经母细胞瘤。其中,嗜铬细胞瘤和副神经节瘤起源于肾上腺髓质中的交感神经嗜铬细胞及胸腹部副神经节系统^[9],这些肿瘤的恶性倾向与其遗传背景有关,50%以上的肿瘤由遗传变异引起^[10]。罗切斯特流行病学统计结果显示,在 30 岁以上白种人群中,嗜铬细胞瘤的总体发病率为每年 0.8/10 万^[11]。

二、分类

1963 年后,根据肿瘤胚胎起源(前肠、中肠、后肠)、分化程度和起源部位,多种 NENs 分类方法被采用^[12],已不再将胃肠胰 NENs 称为“类癌”。2010 年欧洲 NENs 学会及 WHO 制定的 NENs 分期和分级系统明显改善了胃肠胰 NENs 的预后评估。根据形态学和细胞增殖核抗原 Ki-67 指数,2010 年 WHO 将胃肠胰 NENs 分为 G1 期(Ki-67<2%)、G2 期(3%≤Ki-67≤20%)、G3 期(Ki-67>20%)以及腺癌-神经内分泌混合性癌^[13]。尽管大多数 NENs 分化良好(G1 或 G2 期),G3 期仅占约 5.6%~8%^[14],但近期数据高度提示,根据临床症状及疗效不同,G3 期需进一步分层为分化良好 G3 期(20%<Ki-67≤50%)及分化差 G3 期(Ki-67>50%)。

当前,支气管肺 NENs 的分类包括典型/非典型类癌、大细胞 NENs、小细胞癌和弥漫性特发性肺神经内分泌细胞增



检查前评估

临床病理信息

- 已明确诊断神经内分泌肿瘤
- 原发肿瘤部位——疾病类型
- 组织病理学特征(如典型/非典型类癌)
- 分级(细胞增殖核抗原Ki-67)
- 已知或既往转移灶
- 既往或正在进行治疗方法(如生长抑素类似物)
- 肿瘤标志物的数值
- 检查目的(原发灶定位、再分期、疗效评估)



检查技术

图像分析

- 分析上腹部时,调整窗宽窗位,使正常肝脏在灰阶上呈浅灰色至中灰色
- 分析下肋时重新调整窗宽
- 利用其他相关影像学检查结果(如增强CT、增强MRI)
- 胰腺部位的放射性摄取需结合同机CT或其他影像学检查的相应部位进行判断



诊断

图像解释

- 明显生理性摄取部位(如垂体、脾脏、肾上腺、胰头)
- 轻度生理性摄取部位(如唾液腺、甲状腺、前列腺)
- 警惕假阳性结果(如炎症反应、放疗后改变)
- 评估病灶摄取程度(最大标准摄取值),将其与正常肝脏及脾脏摄取进行对比

图1 ⁶⁸Ga-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(DOTATATE) PET/CT 显像评估的最佳策略

表1 胃肠及胰腺神经内分泌细胞类型及其分泌产物

细胞类型	部位	分泌物
δ 细胞	整个胃肠道	生长抑素
肠嗜铬细胞	整个胃肠道	5-羟色胺/P 物质/鸟苷素/褪黑素
肠嗜铬样细胞	胃底	组胺
胃泌素细胞	胃窦、十二指肠	胃泌素
生长素细胞	整个胃肠道	生长素
I 细胞	十二指肠	胆囊收缩素
K 细胞	十二指肠、空肠	胃抑制肽
L 细胞	小肠	GLP-1、PYY、NPY
胃动素细胞	十二指肠	胃动素
神经降压素细胞	小肠	神经降压素
分泌素细胞	十二指肠	分泌素
血管活性肠肽分泌细胞	整个胃肠道	血管活性肠肽
X 细胞	胃底和胃窦	胰淀粉素
β 细胞	胰腺	胰岛素
α 细胞	胰腺	胰高血糖素
δ 细胞	胰腺	生长抑素
PP 细胞	胰腺	胰多肽

注:GLP-1为胰高血糖素样肽1,NPY为神经肽酪氨酸,PYY为酪氨酸多肽(酪氨酸-酪氨酸)

生(也称为侵袭前形式),WHO 对此提出了一种新的分类方法^[15],并得到了欧洲 NENs 学会认可,其分类方法与胃肠胰 NENs 分类一样,按 Ki-67 指数将肿瘤分为 3 级,但截点值不同:G1 期,Ki-67<4%,无坏死;G2 期,4%≤Ki-67≤25%,坏死区域见于<10 个高倍视野(high-power field, HPF);G3 期,Ki-67>25%,坏死区域见于>10 个 HPF。

肿瘤分级、组织病理学类型、原发部位及分期与肿瘤转移潜能密切相关,对肿瘤负荷评估及随后治疗方案选择(表 2)有影响,了解这些特征以及既往的治疗过程,可为正确解释⁶⁸Ga-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid-D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide, DOTATATE)图像奠定基础。

三、⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 显像

1.适应证。⁶⁸Ga-DOTATATE 是一种放射性核素标记的

SSA,其作为 PET 或 PET/CT 显像剂主要用于成人及儿童 SSTR 阳性的 NENs 的定位诊断^[16]。

SSTR 显像主要用于肿瘤分期、再分期以及筛选适合肽受体介导的放射性核素治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)患者^[17-18],显像机制是肿瘤细胞受体介导内化,即受体-放射性核素标记配体复合物被细胞摄入并滞留于细胞质内。

2. 3 种 SSTR 多肽及选择 DOTATATE 的原因。¹¹¹In 标记的喷曲肽或奥曲肽是首个被批准用于 NENs 显像的放射性药物。经过 15 年的应用,该显像剂证实了 SSTR 显像的实用性。适用于 PET/CT 显像的⁶⁸Ga 标记多肽[如 DOTA-酪氨酸 3-奥曲肽(DOTA-Tyr3-octreotide, DOTATOC)、DOTA-1-萘丙氨酸 3-奥曲肽(DOTA-1-Nal3-octreotide, DOTANOC)和 DOTATATE]的开发显著提高了病灶检出率并可做定量分析^[18-20]。这些类似物保留了奥曲肽的亲力和特征,特别是对 2 型 SSTR 有更高的亲和力,如⁶⁸Ga-DOTATATE 对 2 型 SSTR 的亲和力明显高于¹¹¹In-喷曲肽[(0.2±0.04)与(22±3.6) nmol/L]^[21],而⁶⁸Ga-DOTATOC 对 3 型 SSTR 有显著的亲和力^[22]。尽管受体亲和力存在差异,但并没有明确的证据表明 3 种显像剂中任何一种具有明显优势。对患者行⁶⁸Ga-DOTATOC 与⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 显像的对比研究显示,尽管⁶⁸Ga-DOTATOC 检测到的病灶数量较多、最大标准摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{max})较高,但两者诊断准确性相当^[23]。近期同一批 NENs 患者⁶⁸Ga-DOTATATE 和⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT 显像对比研究表明,⁶⁸Ga-DOTATATE 显像在病灶检测中,病灶 SUV_{max} 更高,但 2 种检查方法对患者的诊断准确性相当^[24]。上述文献报道中对显像剂孰优孰劣的问题没有定论,可能与个体肿瘤受体构型差异有关,也可能与缺乏国际公认 SSTR PET 显像图像诊断标准有关。

鉴于⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 显像优于¹¹¹In-喷曲肽显像,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已批准⁶⁸Ga-DOTATATE 用于成人及儿童 SSTR 阳性 NENs 的定位。

3.显像技术。显像前停用 SSA 治疗或至少在药物作用时间范围后再行 SSTR 显像的潜在益处仍存争议,尚未达成国际共识。如果临床允许停用药物,短效类似物应停用至少 48 h,长效制剂则需停用 4~6 周^[16]。最近一项研究对同一组患者分别在使用及停用 SSA 2 d 内行⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 显像,结果并不支持停用 SSA 的观点,用药组患者生理性摄取减少,而肿瘤病灶对显像剂的摄取并未发生改变,使得图像对比度增强^[25]。使用 SSA 后,正常组织与肿瘤的摄取往往会提高后续 SSTR 显像结果^[26],由于无法获得严格的时间间隔影响 SSTR 显像结果的数据,许多中心选择在 SSA 治疗周期结束时进行患者显像,或将显像与 SSA 注射时间间隔尽量保持与上次检查一致。

根据欧洲核医学学会指南及美国 FDA 推荐方法,为获得最佳图像,⁶⁸Ga-DOTATATE 的推荐注射剂量为 2 MBq/kg,最

表 2 胃肠胰及支气管肺神经内分泌肿瘤(NENs)的部位及其临床表现

部位	临床表现
胃肠道	
胃	I 型:萎缩性胃炎,胃泌素依赖性 II 型(MEN1):menin 蛋白相关;胃泌素相关(Zollinger-Ellison 综合征) III 型:胃泌素非依赖性,侵袭性
十二指肠	各种表型:胃泌素瘤、类癌、生长抑素瘤
空肠	“类癌”;典型症状(潮红,腹泻),具有侵袭性
回肠	“类癌”;典型症状(潮红,腹泻),具有侵袭性;典型 CT 表现为肿块内可见针状强化,可伴钙化,肿块周围可见放射状软组织密度线状影
阑尾	“类癌”;通常以阑尾炎起病或剖腹探查/腹腔镜检查时意外发现,一般术后能痊愈 杯状细胞类癌(黏液类癌);具有侵袭性
结肠	类癌综合征罕见,表现类似腺癌
直肠	局部症状:疼痛、出血
肝脏	>95%由胃肠胰 NENs 转移而来;典型 CT 表现为低密度肿块,动脉期明显强化,门脉期强化减低; MRI(最灵敏的检查技术)扫描:病变在注射造影剂钆后增强,其最佳观察序列为 T ₂ 快速自旋回波序列
胰腺	
胃泌素瘤	消化性溃疡和分泌性腹泻;60%~90%为恶性
胰岛素瘤	低血糖症,肿瘤一般较小且生长抑素受体(SSTR)阴性;5%~15%的肿瘤为恶性且 SSTR 阳性
胰高血糖素瘤	皮疹(迁移性坏死性红斑),体质量减轻,糖尿病;60%恶性
VIP 瘤	分泌性腹泻(Verner-Morrison 综合征);80%恶性
生长抑素瘤	糖尿病,胆石症,通常是遗传综合征的组成部分;60%为恶性
GRF 瘤	肢端肥大症;30%恶性
ACTH 瘤	库欣综合征;具有侵袭性,90%以上为恶性
P-NEN 引起类癌综合征	腹泻,潮红;68%~88%为恶性
P-NEN 引起高钙血症	高钙血症;80%~90%恶性
无功能 NENs	局部占位效应;60%~90%为恶性
支气管肺	
典型类癌	常为中心型,伴咳嗽、喘息、咯血及支气管阻塞;转移时有分泌功能(类癌、库欣、肢端肥大或抗利尿激素分泌不当综合征) 相对惰性,可能是 MEN1 的一部分
非典型类癌	多为外周型、无症状;可能伴有咳嗽、喘息或激素分泌综合征;可以是惰性的,也可以具有侵袭性;可能是 MEN1 的一部分
大细胞神经内分泌癌	易转移,迅速进展
小细胞肺癌	易转移,迅速进展
胸腺 NENs	肿瘤一般很大,50%为功能性,通常为 ACTH 诱导的库欣综合征;常伴转移;可能是 MEN1 的一部分
嗜铬细胞	
嗜铬细胞瘤/副神经节瘤	80%~85%起源于肾上腺,15%~20%起源于肾上腺外;多数伴有儿茶酚胺分泌过多(最常见为高血压、心动过速、面色苍白、出汗、焦虑),常为阵发性

注:ACTH 为促肾上腺皮质激素,GFR 为生长激素释放因子,MEN1 为多发性内分泌腺瘤致病因子 1,P-NEN 为胰腺神经内分泌肿瘤,VIP 为血管活性肠肽

高注射剂量为 200 MBq,应采取静脉“弹丸”式注射。

⁶⁸Ga-DOTATATE 有 2 种给药方式:直接使用已标记好的药物;利用药盒按制造商(Advanced Accelerator Applications)说明(http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/208547s000lbl.pdf)由医院进行配制。

药物注射前需用活度计测量放射性活度,以确保药物注射活度在推荐剂量的±10%以内。无论是否口服造影剂,药物注射前后均应鼓励患者在可耐受的情况下大量饮水(可达 1 L),以提高腹部图像质量,帮助药物排泄。

通常于注射药物后 45~60 min 开始扫描,扫描范围从颅顶至大腿中段,优选三维模式采集。欧洲核医学协会⁶⁸Ga-DOTA-多肽的操作指南详细描述了扫描方案和图像重建^[16]。静脉注射造影剂可能会进一步提高病灶的检出率,但目前标

准认为,即使无增强 CT,PET/CT 的诊断能力足够满足临床需求。

4.生物分布。⁶⁸Ga-DOTATATE 能快速从血液中清除,动态 PET 显像结果表明,动脉内放射性活度以双指数形式清除,同时显像 4 h 内血浆及尿液中检测不到⁶⁸Ga-DOTATATE 降解产物。血液中的放射性活度在 45 min 内降至峰值的 5.3%以下,注射后 195 min 降至 2.2%。正常脏器对药物的浓聚在注射后 50 min 达到平台期,而肿瘤则在(70±20) min 达到最高浓聚点^[28]。⁶⁸Ga-DOTATATE 几乎完全通过肾脏排泄。

高度表达 2 型 SSTR 的器官如脑垂体、脾脏、肾上腺、肝脏、肾脏的肾盂肾盏系统和膀胱对显像剂有明显生理性摄取,而甲状腺、胰头、胃、小肠、大肠及前列腺则表现为轻度浓聚(图 2)^[29]。

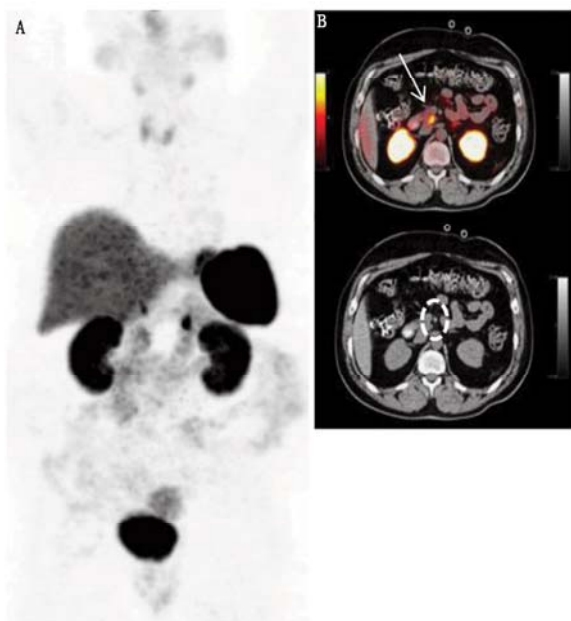


图 2 ^{68}Ga -1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-*D*-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽 (DOTATATE) 体内正常生物分布最大密度投影图 (A) 和冠状位 PET/CT 显像图 (B)。可见垂体、肝脏、脾脏、肾脏、肾上腺和胰腺钩突 (箭头及椭圆示) 有明显生理性摄取, 而甲状腺、肠道和膀胱亦可见不同程度的显像剂分布

NENs 稳态抑制常数一般为 $0.2 \text{ ml} \cdot \text{cm}^{-3} \cdot \text{min}^{-1}$, 当肿瘤标准摄取值 (standardized uptake value, SUV) 在 25 以下时, SUV 与肿瘤表面受体密度呈线性相关, 但当肿瘤 SUV > 25 则为非线性相关, 有可能低估受体密度表达情况^[28]。

5. 剂量学。按照单位注射剂量进行估算, 器官和组织的吸收剂量与其生物分布一致, 药物注射后 1~3 h, 脾脏放射性分布最高, 其次是肾脏和肝脏, 因此脾脏和膀胱壁吸收剂量最高, 其次是肾脏、肾上腺和肝脏 (表 3), 文献报道总有效剂量为 $(0.021 \pm 0.003) \text{ mSv}/\text{MBq}$ ^[30]。

表 3 部分器官 ^{68}Ga -DOTATATE 的吸收剂量

脏器	吸收剂量 ($\bar{x} \pm s$; mGy/MBq)	
	Sandström 等 ^[30]	Walker 等 ^[31]
肾脏	0.093 ± 0.016	0.098 ± 0.028
肝脏	0.050 ± 0.015	0.045 ± 0.015
胆囊壁	0.016 ± 0.002	0.015 ± 0.001
脾脏	0.109 ± 0.058	0.028 ± 0.121
肾上腺	0.086 ± 0.052	0.015 ± 0.001
肺	0.006 ± 0.001	0.012 ± 0.000 4
膀胱壁	0.098 ± 0.048	0.125 ± 0.062
红骨髓	0.015 ± 0.003	0.010 ± 0.000 4
全身	0.014 ± 0.002	0.013 ± 0.000 3
有效剂量 ^a	0.021 ± 0.003	0.026 ± 0.003

注: DOTATATE 为 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-*D*-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽; ^a 计量单位为 mSv/MBq

体质量 75 kg 的成人注射 185 MBq 药物时, 患者接受的总有效辐射剂量约为 4.8 mSv^[31], 此时膀胱壁、脾脏和肾脏所接受的辐射剂量分别约 0.125、0.282 和 0.092 1 mSv/MBq^[31]。脾脏具

有最高的生理性摄取, ^{68}Ga -DOTATOC 研究结果显示, 脾脏切除后患者显像时, 正常组织或肿瘤组织对显像剂的摄取会增加^[32]。考虑到低剂量 CT 所造成的辐射剂量, 一般 80 mA 低剂量 CT 所产生的有效剂量通常在 9 mSv 以内, 而 10 mA 超低剂量 CT 的有效剂量在 1 mSv 左右。

6. 图像解读。图像质量评估应密切结合临床病史。一般来说, 除了生理性摄取, 明确的局灶性放射性摄取应被视为 SSTR 表达阳性, 需考虑 NENs 的可能 (图 3 及补充材料图 1; 全部补充材料见 <http://jnm.snmjournals.org>)。 ^{68}Ga -DOTATATE 显像有局限性, 解读图像时应予以考虑。由于存在一些特殊情况导致组织 SSTR 高表达, 即可能产生假阳性结果 (图 4、图 5 及补充材料图 2)。最主要的假阳性原因是肉芽肿性炎性反应或感染 (包括放射性肺炎、胃炎、近期手术、反应性淋巴结肿大和肉芽肿性变), 因为其内含有活化的淋巴细胞及巨噬细胞。正常情况下, 甲状腺摄取较低, SUV_{max} 为 1.4~7.7, 平均 SUV 为 3.0^[29], 由于弥漫性 SSTR 阳性淋巴细胞浸润, 甲状腺炎则表现为弥漫性放射性摄取显著增高, 局灶性摄取则可能与甲状腺结节性疾病有关^[33]。另外一个需要注意的部位是胰头, 特别是钩突部位, 其生理性摄取形式多变, 可以为局灶性或弥漫性 ^{68}Ga -DOTATATE 摄取增高, 这与该部位胰岛细胞密度高有关^[16], 由于胰腺和十二指肠肠是 NENs 好发部位, 胰头局灶性生理性摄取极易造成误诊。既往有学者试图通过 SUV_{max} 阈值来区分异常浓聚灶的良恶性, 但良性/生理性摄取值与恶性肿瘤之间存在明显重叠, 不同 PET/CT 测量的 SUV 也存在明显差异^[34-35], 因此在缺乏 CT 或其他影像学检查证实相应区域存在明确病灶的情况下, 不能够单独依靠胰腺局部摄取异常来诊断 NENs^[36]。另一常见的非肿瘤性摄取部位是副脾, 其易被误认为是淋巴结摄取, 若副脾足够大, 可通过其密度及动脉期强化模式来辅助鉴别诊断 (图 6)。

长期 SSA 治疗可以降低肝脏及脾脏的生理性摄取。

假阴性结果常与以下几种原因有关: 肿瘤大小 (机器空间分辨率约 5~7 mm, 由于部分容积效应可能会产生额外的不利影响; 图 7)、近期 SSA 治疗 (有争议)、近期化疗所致受体表达改变和 SSTR 真阳性病变 (如良性胰岛素瘤和高级别 NENs)。 ^{18}F -脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG) PET/CT 显像对高级别肿瘤更有诊断价值。此外, 还包括本底的影响, 前面述及的有较高生理性摄取的器官, 包括脾脏、肝脏、肾上腺、垂体等, 以及肾脏集合系统和膀胱; 另外有轻度生理性摄取的脏器, 如甲状腺、胰头、胃、小肠、大肠以及前列腺, 如果这些脏器内的 NENs 病灶具有同等放射性摄取强度, 或因只表达少量 2 型 SSTR 而仅有少量显像剂摄取, 则可能会被周围组织生理性摄取所掩盖而得到阴性结果。

7. 临床价值。在欧洲, ^{68}Ga -DOTA-多肽 PET/CT 显像作为“金标准”功能显像模式用于分化良好的 NENs 研究, 且已被纳入指南^[16]。在过去 10 余年中, 大量研究证实 SSA PET/CT 显像 (^{68}Ga -DOTATATE、 ^{68}Ga -DOTATOC、 ^{68}Ga -DOTANOC) 明显优于单光子显像 (包括 SPECT/CT)、常规影像学检查 (CT 或 MRI) 及其他显像剂 PET/CT 显像^[16, 19-20, 37-41]。最近一项前瞻性研究纳入 131 例胃肠胰 NENs 及原发灶不明 NENs 患者, ^{68}Ga -DOTATATE 的病灶检出率 (95.2%) 明显高

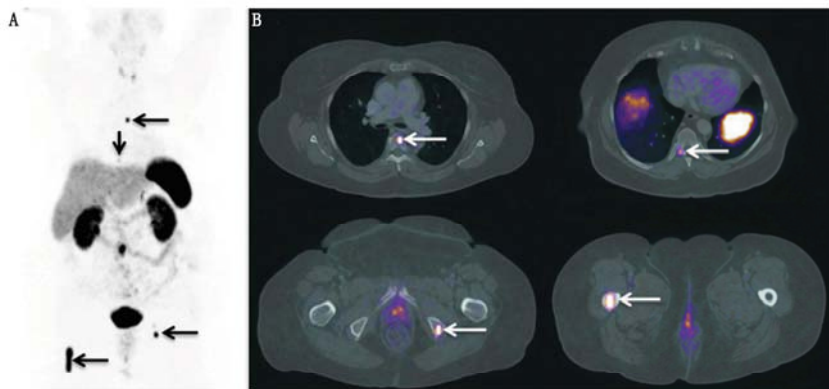


图3 小肠神经内分泌肿瘤(NEN)患者 ^{68}Ga -1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(DOTATATE) PET/CT最大密度投影(MIP)图(A)及横断位PET/CT显像图(B)。 ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT显像前MRI提示右侧股骨近端6.5 cm为良性病变,显像后肿瘤分期提高;MIP图可见肠系膜、骨盆多发病灶,同时意外发现多发骨转移灶(箭头示);PET/CT图可见意外发现的软组织及骨转移灶的细节(箭头示);该患者的治疗方法由原先的手术和奥曲肽治疗转变为手术、奥曲肽及骨转移部位选择性放疗^[66]

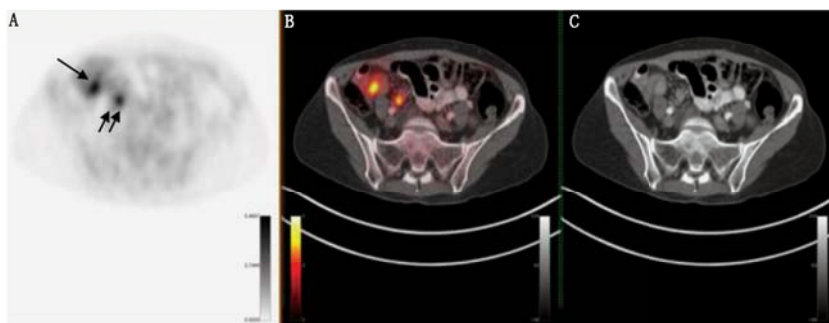


图4 回肠NEN患者横断位PET(A)、PET/CT(B)及CT(C)图像。显像可见回肠NEN(单箭头示)及盆腔有额外 ^{68}Ga -DOTATATE摄取增高灶(双箭头示),PET/CT图像证实该摄取为右侧输尿管内的放射性尿液

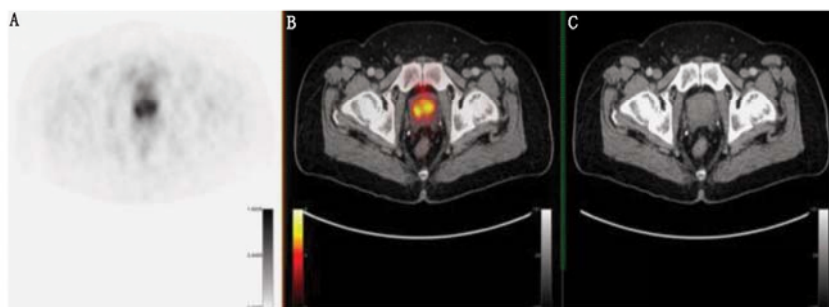


图5 前列腺患者 ^{68}Ga -DOTATATE PET(A)、PET/CT(B)及CT(C)图像。可见 ^{68}Ga -DOTATATE摄取增高;患者有前列腺增生病史,相应摄取为非肿瘤特异性摄取

于 ^{111}In -喷曲肽 SPECT/CT 显像(30.9%)及 CT/MR(45.6%)^[42]。

一项专门针对 ^{68}Ga -DOTATATE NENs 诊断效能的最大单中心研究回顾性分析了 728 例患者 1 258 次 ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT 显像结果,学者认为 ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT 在 NENs 定位方面有较高的灵敏度(>94%)和特异性(>92%),尤其对中肠肿瘤定位准确性最高,该研究结果与其他一些使用 ^{68}Ga -DOTATOC 或 ^{68}Ga -DOTANOC 小样本研究结果基本一致^[16,20,43-46]。总的来说,SSTR PET/CT 显像对分化良好的 NENs 原发灶或转移灶(主要是淋巴结、肝、骨和

肺)的诊断准确性很高($\geq 96\%$)^[20,39,44]。

目前的指南认为 SSTR PET/CT 显像在明确病变累及范围(分期和再分期)、探查原发肿瘤部位及选择适合 PRRT 患者方面具有很高的准确性^[16]。

PET/CT 显像在肿瘤疗效评估中的作用尚存争议,因为显像剂摄取减少可以表明肿瘤体积以及受体数量的减少,但不能排除肿瘤中存在未分化的 SSTR 阴性细胞克隆群。SSTR PET/CT 显像阳性结果预示患者可选择生长抑素治疗或 PRRT。因此, ^{68}Ga -DOTATATE 的临床价值不仅在于诊断准确性高,还有助于治疗决策(筛选患者是否适合生长抑素治疗或 PRRT)。

近期的一篇包括 1 561 例患者数据的系统综述指出^[47],行 ^{68}Ga -SSA(^{68}Ga -DOTATOC、 ^{68}Ga -DOTATATE 或 ^{68}Ga -DOTANOC) PET/CT 显像后,44%(16%~71%)的患者治疗策略发生改变,其中约半数病例(728/1 561 或 47%)来自一项 ^{68}Ga -DOTATATE 显像研究^[39],在该研究中,由于 ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT 显像意外发现新病灶,使得 40.9%(515/1 278)的患者治疗计划发生改变。大多数情况下,新的治疗方案以化疗或 PRRT(362/515 或 70.3%)为主,较少选择手术(发现或确定 NEN 原发灶患者,52/515 或 10.1%)和二线化疗(71/515 或 13.8%),不太常见的变化包括中止正在执行的治疗方案(2/515)、拒绝 PRRT(2/515)以及在除外肝外病变情况下拟行肝脏移植(2/515)治疗,之前的一些小样本研究也得出了类似结果^[42]。

^{68}Ga -SSA PET/CT 显像也被证明能提供预后信息,显像剂摄取强度可以间接反映肿瘤分化程度,因此摄取程度高则预后较好^[48]。

^{68}Ga -SSA PET/CT 显像在 G3 期肿瘤中的应用存在争议。根据定义,G3 期为分化差的肿瘤,但 Ki-67 为 20%~50%的 G3 亚组肿瘤的生物行为更类似于 G2 期,

因此,对于 G3 期肿瘤虽需考虑 ^{18}F -FDG 的补充作用,但若 Ki-67>50%且 ^{68}Ga -SSA PET/CT 显像阳性,则对治疗决策无影响。

^{18}F -FDG 是否对分化良好的 NENs(G1 和 G2 期肿瘤)有更多价值仍在争论中,尚未达成国际共识^[49-53]。

目前研究证实, ^{18}F -FDG 显像对 G1 期 NENs 不作常规使用,仅用于有特殊临床适应证或存疑个案。而对于 G2 期肿瘤, ^{18}F -FDG 可能具有一定的临床价值,尤其是对于基于临床指征(如CT提示病变进展或 SSTR PET/CT 显像阴性)的

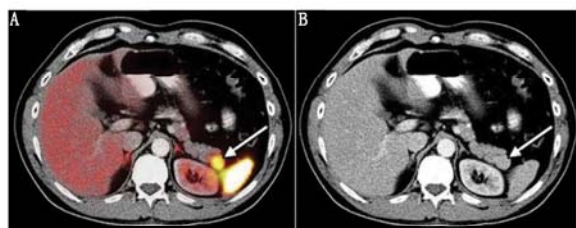


图6 反复面部潮红患者 ^{68}Ga -1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽 (DOTATATE) PET/CT 显像图(A)及 CT 图(B)。可见胰尾部局限性显像剂摄取增高(箭头示),结合临床资料及 MRI,考虑为胰尾副脾摄取^[47]

Ki-67 明显升高者。近期另一项研究认为,当 Ki-67 < 12% 时,仅根据 ^{68}Ga -DOTATATE 显像即可制定临床治疗方案, ^{18}F -FDG 仅适用于个别患者。

目前,欧洲 NENs 学会指南指出, ^{18}F -FDG 可能只对有手术适应证的 G3 期肿瘤患者有价值^[54],虽然一些研究(主要是回顾性研究)探索了 ^{68}Ga -SSA 和 ^{18}F -FDG PET/CT 联合显像在 NENs 中作用,但是研究结果均受制于样本量小及原发肿瘤异质性,而后者对 ^{18}F -FDG 显像阳性结果的影响是显而易见的。近期,在德尔菲举办的 33 名多国多学科 NENs 专家参加的共识会议提出, ^{18}F -FDG PET/CT 显像对高级别和低级别肿瘤的鉴别及预后评估方面有重要价值,但关于 ^{18}F -FDG 和 ^{68}Ga -SSA PET/CT 联合显像意义及诊断过程显像时机尚未达成共识^[55]。

这种联合显像模式可以全面反映肿瘤生物学特征,进而反映肿瘤侵袭行为,正在引起关注,但在现实中,对于所有患者以及核医学和肿瘤科医师而言,通过联合显像检测出病灶数量的多寡以及 ^{18}F -FDG 阳性结果并不会改变治疗决策,尽管国际上一致认为 ^{18}F -FDG 阳性结果提示预后较差^[56],但仍然未制定出针对 ^{18}F -FDG 阳性患者的标准化治疗模式,因此目前使用 ^{18}F -FDG 理由只是因其具有识别侵袭性病灶的能力,而这种能力可能会对具有高度进展风险的患者进行更好的分层。随着时间变化,同一患者同一病灶或者不同病灶对

2 种显像剂的摄取模式会发生变化,联合显像的结果从单纯的 SSTR 阳性/ ^{18}F -FDG 阴性到 ^{18}F -FDG 阴性/SSTR 阳性,会出现多种中间群组^[52],联合显像研究得出的最重要的结果就是证明了 NENs 的异质性。

SSTR 显像可用于筛选 PRRT 患者, ^{111}In -喷曲肽显像的 Krenning 四级量表法是明确且被证实的有效筛选标准,其根据肿瘤组织与正常组织相对摄取情况来评分,参考脏器为肝脏、肾脏和脾脏。当肿瘤摄取低于肝脏(肝脏病灶除外)时为 1 级,近似于肝脏为 2 级,高于肝脏为 3 级,明显高于肾脏及脾脏为 4 级^[4]。在 ^{68}Ga -SSA PET/CT 显像中,肿瘤摄取到何种程度足够作为标准进行患者筛选目前尚未达成共识,一些学者通过回顾性分析提出用 SUV_{max} 阈值来选 PRRT 患者(如对 ^{68}Ga -DOTATOC 而言, SUV_{max} 阈值为 17.9^[57]或 16.4^[58]),但由于 SUV_{max} 在不同扫描仪器间可重复性差,限制了该方法的应用,目前更多临床实践针对 ^{68}Ga -SSA PET/CT 三维立体图像仍采用 Krenning 积分法,认为只有当病灶摄取明显高于肝脏时才适合行 PRRT。

8. NENs 诊断流程中的临床资料整合。在解释 ^{68}Ga -SSA PET/CT 图像时,肿瘤标志物是需要参考的指标之一。测量 NENs 的内分泌活性对诊断有帮助。嗜铬粒蛋白 A (chromogranin A, CgA) 曾被认为是一项有效的生物标志物,但经过最近 10 年的严格评估,对其临床应用价值的关注度正在下降,因为 30%~40% 的 NENs 患者 CgA 水平正常,而当患者存在肾功能衰竭、心脏病或使用质子泵抑制治疗时,CgA 水平会增高^[59];此外,体循环中 CgA 水平的波动与 SSA 显像结果并不匹配,前瞻性研究也未证实 CgA 可用于预测肿瘤进展^[55]。为更好地反映肿瘤演化过程中其他具有肿瘤标志性特点的复杂生物学行为(如细胞增殖、生长因子信号传导等),了解更多肿瘤相关信息,很多新方法被引入,包括全基因组测序、循环微 RNA 和肿瘤基因转录本^[60]。循环信使 RNA (转录物分析) 的评估为 NENs 诊疗提供了关于疾病状态的有效临床信息^[61-62],这种研究方法分析血液中多种可测量的 NENs 基因同步聚合酶链反应,再将其转化为反映病变活性的数学指标^[60,63]。血液中 NEN 基因水平与 ^{68}Ga -SSA

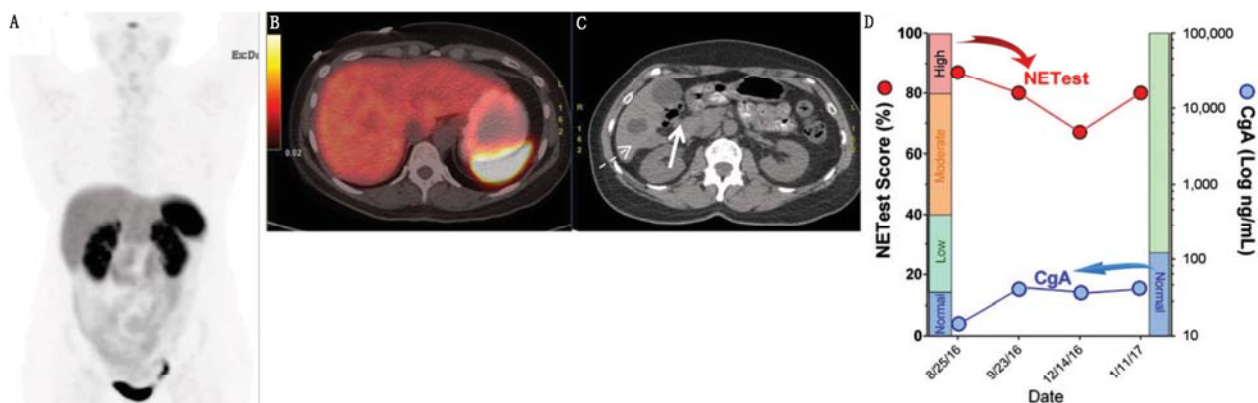


图7 回肠神经内分泌瘤(NENs)患者(女,60岁)术前 ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT 显像图。最大密度投影(MIP)图(A)和横断位图(B)和嗜铬粒蛋白 A (CgA;D,蓝色圆圈示)均为阴性;循环神经内分泌基因转录水平(NETest;D,红色圆圈示)为阳性,表明存在原发、残留或转移性 NENs;横断位 CT(C)显示胆结石(实线箭头示)和单纯肝囊肿(虚线箭头示),患者因胆石症行手术治疗,在胆囊切除术中,没有发现肝转移,但术中随机肝穿刺活检组织检查证实存在肿瘤转移

PET/CT 显像相关,可用于反映疾病状态^[64]。

在德尔菲举行的 NENs 专家共识会上指出,当前的 NENs 诊疗过程中影像诊断策略及相关肿瘤标志物中,CT、MRI 与功能显像应联合使用,由于⁶⁸Ga-DOTATATE 对形态学影像检查有很好的协同作用,常用于 CT、MRI 等检查之后。随着 PET/CT 广泛应用,如果能够使用诊断剂量 CT 和造影剂进行同步 CT 检查,可以部分解决⁶⁸Ga-DOTATATE 生理摄取较高的脏器及肺部病变的漏诊问题,从而提高诊断准确性。胃肠胰 NENs 非常适合 PET/MR 成像,因为 MRI 可为腹部病变的检测提供更多重要信息,特别是肝脏病变(补充材料图 3)^[65-66],而 CT 仅在肺部病变检测中有优势。如前所述,¹⁸F-FDG 可用于不表达或仅少量表达 2 型 SSTR 失分化病变的显像,因此¹⁸F-FDG PET/CT 适用于体积增大而⁶⁸Ga-DOTATATE 显像阴性的病灶。

上述观察到的现象仍需进一步的临床研究,以期将反映肿瘤演进过程的生物学指标与显像结果相结合,从而为动态评估肿瘤状态提供证据。

四、结论

⁶⁸Ga-DOTA-多肽 PET/CT 显像是一种非常先进的评估 NENs 的方法,其临床实用性以及在诊治过程中的便利性已被证实,因此得到广泛应用。总而言之,⁶⁸Ga-DOTA-多肽 PET/CT 显像作为功能显像“金标准”代表,与解剖成像(CT 或 MRI)相结合,可用于评估分化良好的 NENs。尽管大量文献及研究表明,¹⁸F-FDG 的摄取是预后的影响因子,可预测总生存期和治疗相关患者生存期,但¹⁸F-FDG 和⁶⁸Ga-SSA 双模态 PET/CT 显像的临床价值研究仍未能满足应用要求。另一个需要进一步提高的领域是对个体疾病状态进行更准确、更个性化的评估,其实现需要整合每例患者的临床特征、组织病理学、成像和分子信息。

利益冲突 Bodei 博士为 psen 和 AAA 制药的顾问,Herrmann 博士为 Ipsen, Curium 和 Sofie 生物科学的顾问,也是 AAA 制药的研究员;本文所有作者均已声明无其他引起实际或明显利益冲突的行为

参 考 文 献

- [1] Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*. 2008;9:61-72.
- [2] Sundin A. Radiological and nuclear medicine imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26:803-818.
- [3] Oberg K. Diagnostic work-up of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(suppl 1):109-112.
- [4] Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M, et al. Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17:R53-R73.
- [5] Crona J, Skogseid B. GEP-NETS UPDATE: genetics of neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016;174:R275-R290.
- [6] Polak JM, Bloom SR. Regulatory peptides of the gastrointestinal and respiratory tracts. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1986;280:16-49.
- [7] Gustafsson BI, Kidd M, Modlin IM. Neuroendocrine tumors of the diffuse neuroendocrine system. *Curr Opin Oncol*. 2008;20:1-12.
- [8] Modlin IM, Champaneria MC, Chan AK, Kidd M. A three-decade analysis of 3,911 small intestinal neuroendocrine tumors: the rapid pace of no progress. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1464-1473.
- [9] Tumours of the adrenal gland: WHO and TNM classifications. In: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C, eds. *Pathology and Genetics: Tumours of the Endocrine Organs*. Lyon, France: IARC Press; 2004.
- [10] Favier J, Amar L, Gimenez-Roqueplo AP. Paraganglioma and pheochromocytoma: from genetics to personalized medicine. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11:101-111.
- [11] Beard CM, Sheps SG, Kurland LT, Carney JA, Lie JT. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc*. 1983;58:802-804.
- [12] Williams ED, Sandler M. The classification of carcinoid tumours. *Lancet*. 1963;1:238-239.
- [13] Rindi G, Arnold R, Bosman FT. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. *WHO Classification of Tumours of the Digestive System*. Lyon, France: IARC Press; 2010.
- [14] Vélouydom-Céphise FL, Duvillard P, Foucan L, et al. Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogeneous? *Endocr Relat Cancer*. 2013;20:649-657.
- [15] Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, et al. The 2015 World Health Organization Classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol*. 2015;10:1243-1260.
- [16] Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated peptides; ⁶⁸Ga-DOTA-TOC, ⁶⁸Ga-DOTANOC, ⁶⁸Ga-DOTA-TATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:2004-2010.
- [17] Bodei L, Sundin A, Kidd M, Prasad V, Modlin IM. The status of neuroendocrine tumor imaging: from darkness to light? *Neuroendocrinology*. 2015;101:1-17.
- [18] Ambrosini V, Morigi JJ, Nanni C, Castellucci P, Fanti S. Current status of PET imaging of neuroendocrine tumours ([¹⁸F]FDOPA, [⁶⁸Ga] tracers, [¹¹C]/[¹⁸F]-HTP). *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;59:58-69.
- [19] Treglia G, Castaldi P, Rindi G, Giordano A, Rufini V. Diagnostic performance of gallium-68 somatostatin receptor PET and PET/CT in patients with thoracic and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a meta-analysis. *Endocrine*. 2012;42:80-87.
- [20] Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med*. 2007;48:508-518.
- [21] Reubi JC, Schar JC, Waser B, et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med*. 2000;27:273-282.
- [22] Reubi JC, Waser B, Schaer JC, Laissue JA. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med*. 2001;28:836-846.
- [23] Poeppel TD, Binse I, Peterseim S, et al. ⁶⁸Ga-DOTATOC versus ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2011;52:1864-1870.
- [24] Kabasakal L, Demirci E, Ocak M, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT imaging in the same patient group with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39:1271-1277.
- [25] Interim results on the influence of lanreotide on uptake of [⁶⁸Ga]-

- DOTATATE in patients with metastatic or unresectable NET; no evidence for discontinuation of lanreotide before [^{68}Ga]-DOTATATE PET/CT. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2016;14:13-15.
- [26] Haug AR, Rominger A, Mustafa M, et al. Treatment with octreotide does not reduce tumor uptake of ^{68}Ga -DOTATATE as measured by PET/CT in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2011;52:1679-1683.
- [27] Bozkurt MF, Virgolini I, Balogova S, et al. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with ^{68}Ga -DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and ^{18}F -DOPA. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:1588-1601.
- [28] Velikyan I, Sundin A, Sorensen J, et al. Quantitative and qualitative intrapatient comparison of ^{68}Ga -DOTATOC and ^{68}Ga -DOTATATE: net uptake rate for accurate quantification. *J Nucl Med*. 2014;55:204-210.
- [29] Shastri M, Kayani I, Wild D, et al. Distribution pattern of ^{68}Ga -DOTATATE in disease-free patients. *Nucl Med Commun*. 2010;31:1025-1032.
- [30] Sandström M, Velikyan I, Garske-Roman U, et al. Comparative biodistribution and radiation dosimetry of ^{68}Ga -DOTATOC and ^{68}Ga -DOTATATE in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2013;54:1755-1759.
- [31] Walker RC, Smith GT, Liu E, Moore B, Clanton J, Stabin M. Measured human dosimetry of ^{68}Ga -DOTATATE. *J Nucl Med*. 2013;54:855-860.
- [32] Kratochwil C, Mavriopoulou E, Rath D, et al. Comparison of ^{68}Ga -DOTATOC biodistribution in patients with and without splenectomy. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;59:116-120.
- [33] Lincke T, Singer J, Kluge R, Sabri O, Paschke R. Relative quantification of indium-111 pentetreotide and gallium-68 DOTATOC uptake in the thyroid gland and association with thyroid pathologies. *Thyroid*. 2009;19:381-389.
- [34] Prasad V, Baum RP. Biodistribution of the Ga-68 labeled somatostatin analogue DOTA-NOC in patients with neuroendocrine tumors; characterization of uptake in normal organs and tumor lesions. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;54:61-67.
- [35] Kroiss A, Putzer D, Decristoforo C, et al. ^{68}Ga -DOTA-TOC uptake in neuroendocrine tumour and healthy tissue; differentiation of physiological uptake and pathological processes in PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40:514-523.
- [36] Virgolini I, Gabriel M, Kroiss A, et al. Current knowledge on the sensitivity of the ^{68}Ga -somatostatin receptor positron emission tomography and the SUV_{max} reference range for management of pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:2072-2083.
- [37] Ambrosini V, Tomassetti P, Castellucci P, et al. Comparison between ^{68}Ga -DOTANOC and ^{18}F -DOPA PET for the detection of gastro-entero-pancreatic and lung neuro-endocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:1431-1438.
- [38] Srirajakanthan R, Kayani I, Quigley AM, Soh J, Caplin ME, Bomanji J. The role of ^{68}Ga -DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on ^{111}In -DTPA-octreotide scintigraphy. *J Nucl Med*. 2010;51:875-882.
- [39] Skoura E, Michopoulou S, Mohmaduvesh M, et al. The impact of ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT imaging on management of patients with neuroendocrine tumors; experience from a national referral center in the United Kingdom. *J Nucl Med*. 2016;57:34-40.
- [40] Deppen SA, Blume J, Bobbey AJ, et al. ^{68}Ga -DOTATATE compared with ^{111}In -DTPA-octreotide and conventional imaging for pulmonary and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors; a systematic review and meta-analysis. *J Nucl Med*. 2016;57:872-878.
- [41] Ambrosini V, Campana D, Tomassetti P, Fanti S. ^{68}Ga -labelled peptides for diagnosis of gastroenteropancreatic NET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2012;39(suppl 1):S52-S60.
- [42] Sadowski SM, Neychev V, Millo C, et al. Prospective study of ^{68}Ga -DOTATATE positron emission tomography/computed tomography for detecting gastroentero-pancreatic neuroendocrine tumors and unknown primary sites. *J Clin Oncol*. 2016;34:588-596.
- [43] Putzer D, Gabriel M, Henninger B, et al. Bone metastases in patients with neuroendocrine tumor: ^{68}Ga -DOTA-Tyr3-octreotide PET in comparison to CT and bone scintigraphy. *J Nucl Med*. 2009;50:1214-1221.
- [44] Ambrosini V, Nanni C, Zompatori M, et al. ^{68}Ga -DOTA-NOC PET/CT in comparison with CT for the detection of bone metastasis in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:722-727.
- [45] Haug A, Auernhammer CJ, Wangler B, et al. Intraindividual comparison of ^{68}Ga -DOTA-TATE and ^{18}F -DOPA PET in patients with well-differentiated metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009;36:765-770.
- [46] Kayani I, Conry BG, Groves AM, et al. A comparison of ^{68}Ga -DOTATATE and ^{18}F -FDG PET/CT in pulmonary neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2009;50:1927-1932.
- [47] Fendler WP, Barrio M, Spick C, et al. ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT interobserver agreement for neuroendocrine tumor assessment; results of a prospective study on 50 patients. *J Nucl Med*. 2017;58:307-311.
- [48] Campana D, Ambrosini V, Pezzilli R, et al. Standardized uptake values of ^{68}Ga -DOTANOC PET; a promising prognostic tool in neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2010;51:353-359.
- [49] Partelli S, Rinzivillo M, Maurizi A, et al. The role of combined Ga-DOTANOC and ^{18}F -FDG PET/CT in the management of patients with pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2014;100:293-299.
- [50] Kundu P, Lata S, Sharma P, Singh H, Malhotra A, Bal C. Prospective evaluation of ^{68}Ga -DOTANOC PET-CT in differentiated thyroid cancer patients with raised thyroglobulin and negative ^{131}I -whole body scan; comparison with ^{18}F -FDG PET-CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:1354-1362.
- [51] Bahri H, Laurence L, Edeline J, et al. High prognostic value of ^{18}F -FDG PET for metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors; a long-term evaluation. *J Nucl Med*. 2014;55:1786-1790.
- [52] Nilica B, Waitz D, Stevanovic V, et al. Direct comparison of ^{68}Ga -DOTA-TOC and ^{18}F -FDG PET/CT in the follow-up of patients with neuroendocrine tumour treated with the first full peptide receptor radionuclide therapy cycle. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:1585-1592.
- [53] Panagiotidis E, Alshammari A, Michopoulou S, et al. Comparison of the impact of ^{68}Ga -DOTATATE and ^{18}F -FDG PET/CT on clinical management in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2017;58:91-96.
- [54] Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, et al. Vienna Consensus Conference participants. ENETS consensus guidelines for high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and neuroendocrine

- carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2016;103:186-194.
- [55] Oberg K, Krenning E, Sundin A, et al. A Delphic consensus assessment; imaging and biomarkers in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor disease management. *Endocr Connect*. 2016; 5: 174-187.
- [56] Binderup T, Knigge U, Loft A, Federspiel B, Kjaer A. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res*. 2010;16:978-985.
- [57] Öksüz MÖ, Winter L, Pfannenbergl C, et al. Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumors with ⁹⁰Y-DOTATOC; is treatment response predictable by pre-therapeutic uptake of ⁶⁸Ga-DOTATOC? *Diagn Interv Imaging*. 2014;95:289-300.
- [58] Kratochwil C, Stefanova M, Mavriopoulou E, et al. SUV of [⁶⁸Ga] DOTATOC PET/CT predicts response probability of PRRT in neuroendocrine tumors. *Mol Imaging Biol*. 2015;17:313-318.
- [59] Jensen EH, Kvols L, McLoughlin JM, et al. Biomarkers predict outcomes following cytoreductive surgery for hepatic metastases from functional carcinoid tumors. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:780-785.
- [60] Oberg K, Modlin IM, De Herder W, et al. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. *Lancet Oncol*. 2015; 16: e435-e446.
- [61] Pavel M, Jann H, Prasad V, Drozdov I, Modlin IM, Kidd M. NET blood transcript analysis defines the crossing of the clinical Rubicon; when stable disease becomes progressive. *Neuroendocrinology*. 2017;104:170-182.
- [62] Modlin IM, Drozdov I, Kidd M. The identification of gut neuroendocrine tumor disease by multiple synchronous transcript analysis in blood. *PLoS One*. 2013;8:e63364.
- [63] Modlin IM, Drozdov I, Alaimo D, et al. A multianalyte PCR blood test outperforms single analyte ELISAs (chromogranin A, pancreastatin, neurokinin A) for neuroendocrine tumor detection. *Endocr Relat Cancer*. 2014;21:615-628.
- [64] Bodei L, Kidd M, Modlin IM, et al. Gene transcript analysis blood values correlate with ⁶⁸Ga-DOTA-somatostatin analog (SSA) PET/CT imaging in neuroendocrine tumors and can define disease status. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:1341-1352.
- [65] Hope TA, Pampaloni MH, Nakakura E, et al. Simultaneous ⁶⁸Ga-DOTA-TOC PET/MRI with gadoxetate disodium in patients with neuroendocrine tumor. *Abdom Imaging*. 2015;40:1432-1440.
- [66] Beiderwellen KJ, Poeppel TD, Hartung-Knemeyer V, et al. Simultaneous ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/MRI in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors; initial results. *Invest Radiol*. 2013;48:273-279.
- [67] Herrmann K, Czernin J, Wolin EM, et al. Impact of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT on the management of neuroendocrine tumors: the referring physician's perspective. *J Nucl Med*. 2015;56:70-75.

(收稿日期:2019-03-11)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

中华医学会杂志社对一稿两投问题处理的声明

为维护中华医学会系列杂志的声誉和广大读者的利益,现将中华医学会系列杂志对一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下:

1.本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管 2 篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向有关期刊编辑部做出说明。

2.如 1 篇文稿已以全文方式在某刊物发表,除非文种不同,否则不可再将该文投寄给他刊。

3.请作者所在单位在来稿介绍信中注明该文稿有无一稿两投问题。

4.凡来稿在接到编辑部回执后满 3 个月未接到退稿,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与该刊编辑部联系并申述理由。

5.编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核实后再通知作者,同时立即进行退稿处理,在做出处理决定前请作者就此问题做出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

6.一稿两用一经证实,期刊编辑部将择期在杂志中刊出其作者姓名和单位及撤销该论文的通告;对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,中华医学会系列杂志 2 年内将拒绝其发表;并就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。