

# 肽受体放射性核素疗法联合药物治疗神经内分泌肿瘤研究进展

何丽萌<sup>1</sup> 邓颖<sup>1</sup> 王安波<sup>1</sup> 刘楠<sup>1</sup> 陈跃<sup>1</sup> 张伟<sup>2</sup>

<sup>1</sup>西南医科大学附属医院核医学科、核医学与分子影像四川省重点实验室, 泸州 646000; <sup>2</sup>四川省医学科学院、四川省人民医院核医学科, 成都 610072

通信作者: 张伟, Email: zhangwscd@uestc.edu.cn

**【摘要】** 肽受体放射性核素疗法 (PRRT) 是利用放射性核素标记的生长抑素类似物 (SSAs) 对高度表达生长抑素受体 (SSTR) 的肿瘤进行显像和治疗的核医学手段。PRRT 单药治疗神经内分泌肿瘤 (NETs) 的疾病控制率 (DCR) 较高, 但疾病应答率 (DRR) 较低。PRRT 联合 SSAs 如奥曲肽、兰瑞肽, PRRT 联合化疗药物如 5-氟尿嘧啶、卡培他滨、替莫唑胺, PRRT 联合靶向药物如他拉唑帕尼、依维莫司、热休克蛋白抑制剂, PRRT 联合免疫药物如纳武单抗, 以及联合使用<sup>177</sup>Lu-1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7, 10-四乙酸 (DOTA)-酪氨酸 3-奥曲肽 (TOC)/DOTA-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽 (TATE) 和<sup>90</sup>Y-DOTATOC/DOTATATE 等多种联合方案有望改善 PRRT 治疗 NETs 的效果, 且不良反应可耐受。PRRT 联合用药对于改善 NETs 患者临床结局具有很大潜力, 但还需要更多前瞻性随机临床对照试验对目前的研究结果进一步验证。

**【关键词】** 神经内分泌瘤; 受体, 肽; 受体, 生长抑素; 药物疗法; 发展趋势

**基金项目:** 中央引导地方科技发展专项资金 (2020ZYD101)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210416-00122

## Research progress of peptide receptor radionuclide therapy combined with other drugs in the treatment of neuroendocrine tumors

He Limeng<sup>1</sup>, Deng Ying<sup>1</sup>, Wang Anbo<sup>1</sup>, Liu Nan<sup>1</sup>, Chen Yue<sup>1</sup>, Zhang Wei<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, Nuclear Medicine and Molecular Imaging Key Laboratory of Sichuan Province, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; <sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine, Sichuan Provincial People's Hospital, Sichuan Academy of Medical Sciences, Chengdu 610072, China

Corresponding author: Zhang Wei, Email: zhangwscd@uestc.edu.cn

**【Abstract】** Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) is a nuclear medicine method that uses radionuclide-labeled somatostatin analogs (SSAs) to image and treat tumors overexpressing somatostatin receptor (SSTR). For the treatment of neuroendocrine tumors (NETs), PRRT alone can achieve a high disease control rate (DCR), but with a low disease response rate (DRR). Studies have shown that, PRRT combined with SSAs such as octreotide and lanreotide, PRRT combined with chemotherapy drugs such as 5-fluorouracil, capecitabine and temozolomide, PRRT combined with targeted drugs such as tarazopinin, everolimus and heat shock protein inhibitors, PRRT combined with immune drugs such as navumab, and the combination of <sup>177</sup>Lu-1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane-1, 4, 7, 10-tetraacetic acid (DOTA)-Tyr3-octreotide (TOC)/DOTA-D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide (TATE) and <sup>90</sup>Y-DOTATOC/DOTATATE, are promising to improve the efficacy of PRRT in the treatment of NETs with tolerable side effects. These PRRT combinations demonstrate an encouraging potential to improve clinical outcomes in NETs patients, and more prospective randomized clinical trials are needed to further validate current findings.

**【Key words】** Neuroendocrine tumors; Receptors, peptide; Receptors, somatostatin; Drug therapy; Trends

**Fund program:** Special Project for the Central-Guided Local Science and Technology Development (2020ZYD101)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210416-00122

神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine tumors, NETs) 是发生于神经内分泌系统的一种异质性肿瘤, 最常发生于胃肠胰 (gastroenteropancreatic, GEP) 和肺。大多数分化良好的 NETs 存在生长抑素受体 (somatostatin receptor, SSTR) 2 的高

表达<sup>[1]</sup>。传统的肽受体放射性核素疗法 (peptide receptor radionuclide therapy, PRRT) 是将金属络合物 [ 如 1, 4, 7, 10-四氮杂环十二烷-1, 4, 7, 10-四乙酸 (1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane-1, 4, 7, 10-tetraacetic acid, DOTA) 或二乙烯三胺五乙酸

(diethylene triamine pentaacetic acid, DTPA)] 偶联到肽(如奥曲肽 octreotide 或衍生奥曲肽 octreotate)上,然后螯合发射高能  $\beta$  射线的放射性核素(如 $^{177}\text{Lu}$  或 $^{90}\text{Y}$ )形成 PRRT 配体[如 $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-酪氨酸 3-奥曲肽(DOTA-Tyr3-octreotide, DOTATOC)、 $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(DOTA-D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide, DOTATATE)以及 $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC]。通过静脉将 PRRT 配体输入体内,放射性核素标记的生长抑素类似物(somatostatin analogs, SSAs)特异性识别肿瘤细胞上过表达的 SSTR 并与之结合,随后发生内化,发出的  $\beta$  射线和由此产生的活性氧将导致 DNA 损伤和细胞死亡<sup>[2-3]</sup>。由于 octreotate 对 SSTR2 的亲合力是 octreotide 的 3 倍,且 $^{177}\text{Lu}$  的骨髓和肾毒性比 $^{90}\text{Y}$  小, $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 是临床上应用最广泛的 PRRT 放射性药物,并获得了欧洲和美国食品与药品管理局批准<sup>[4]</sup>。 $^{177}\text{Lu}$ -PRRT 虽然可达到 81% 的平均疾病控制率(disease control rate, DCR),并延长了中位无进展生存(median progression-free survival, mPFS)和中位总生存(median overall survival, mOS),但平均疾病应答率(disease response rate, DRR)较低:据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1 为 20%~39%,据美国西南肿瘤组(Southwest Oncology Group, SWOG)标准为 20%~42%<sup>[5]</sup>,因此需要新的治疗策略来进一步提高 PRRT 对 NETs 患者的疗效。近年来,一些 PRRT 联合其他药物治疗 NETs 的相关研究报道了很有希望的结果。

### 一、PRRT 联合 SSAs

NETTER-1 试验结果提到,晚期中肠 NETs 患者接受 PRRT 和 SSAs 联合治疗比 SSAs 单独治疗的患者存活率更高<sup>[6]</sup>。有研究回顾性分析了 168 例晚期 GEP-NETs 患者分别接受 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 单一治疗(81 例,第 1 组)、 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 与 SSAs 联合治疗(87 例,第 2 组)的存活率和 DCR,结果表明第 2 组在 mPFS(48 个月与 27 个月)、mOS(91 个月与 47 个月)、DCR(95%与 79%)方面都优于第 1 组,且差异有统计学意义,与第 2 组相关的死亡事件发生率也明显低于第 1 组(26%与 63%)<sup>[7]</sup>。Prasad 等<sup>[8]</sup>评价了兰瑞肽自凝胶长效制剂联合 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC 或 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 在 39 例晚期中低级别 GEP-NETs 和 1 例肺 NETs 患者中的疗效和安全性,结果显示最后 1 个周期结束时无进展生存(progression-free survival, PFS)率较高(91.7%)、GEP-NETs 组( $n=23$ )总体疗效较好,DCR 达到 95.7%且没有增加药物不良反应、客观缓解率(objective response rate, ORR)为 27.3%,最后 1 次随访时 ORR 为 36.8%。

与仅接受 PRRT 治疗的患者相比,SSAs 和 PRRT 联合应用后,PFS 与总生存(overall survival, OS)更长、DCR 更高、治疗相关死亡率更低,但 ORR 未见升高。SSAs 可能在接受 PRRT 的 GEP-NETs 患者的肿瘤控制中发挥着重要作用。在实际临床中,SSAs 也是基础药物,其可作为 GEP-NETs 的一种维持性治疗手段。

### 二、PRRT 联合化疗

PRRT 联合化疗药物有望增强 PRRT 疗效<sup>[9]</sup>。Jin 等<sup>[10]</sup>指出将 5-氟尿嘧啶与表观遗传修饰剂联用可能会提高 PRRT 对 NETs 的疗效。 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 与替莫唑胺和(或)卡培他滨联合治疗后,PRRT 或单纯化疗失败后的进展性 NETs 患

者中有 38%~55% 得到了疾病控制,OS 接近 25 个月,大多数患者没有发生严重的不良反应<sup>[11]</sup>。Parghane 等<sup>[12]</sup>评估了 38 例 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT 和 $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT 显像均阳性的晚期 NETs 患者接受 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 与卡培他滨和替莫唑胺联合治疗(sandwich chemo-PRRT, SCPRT)后的疗效。根据症状、生化和分子影像反应评估标准,DRR 分别为 73%、39%和 42%;根据 RECIST 1.1 标准,DCR 为 84%;中位随访时间为 36 个月,未达到 mPFS 和 mOS;第 36 个月时,估计 PFS 率为 72.5%、OS 率为 80.4%;没有发生任何级别的 4 级血液毒性和肾毒性。研究者在 37 例 FDG 阳性的晚期(G1~G3 期)GEP-NETs 患者中,评价 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 联合卡培他滨的疗效和毒性,结果显示 16.2% 的患者出现 3 级或 4 级血液毒性,其他 3~4 级不良反应为腹泻(5.4%)和乏力(5.4%),随访期间未观察到肾毒性,DCR 为 30%,DCR 为 85%,中位随访时间为 38 个月,mPFS 为 31.4 个月,未达到 mOS<sup>[13]</sup>。Soulen 等<sup>[14]</sup>在 19 例患有不可切除的以肝转移为主的 2 级 NETs 患者中分析了经肝动脉 $^{90}\text{Y}$  放射栓塞联合卡培他滨和替莫唑胺的疗效,发现肝内、外肿瘤 ORR 分别为 74%、55%,3 年 PFS 率分别为 74%、67%。

目前为数不多的临床前阶段研究提示 PRRT 联合 5-氟尿嘧啶有望增强 PRRT 单药疗效,但还需要更多的临床研究对此进行验证。对于 PRRT 单药或单纯化疗抵抗以及恶性程度较高的 NETs,PRRT 联合卡培他滨和(或)替莫唑胺可达到较高的 DRR、DCR,较长的 PFS、OS,且大部分患者没有发生严重的 4 级毒性。使用放射性核素经肝动脉介入治疗联合卡培他滨和替莫唑胺对于以肝转移瘤为主的 NETs 患者也有较高的临床获益,并且对肝内肿瘤显示出比肝外病灶更好的疗效。针对 PRRT 联合卡培他滨和替莫唑胺在晚期 NETs 患者中的安全性和有效性的 II 期临床试验(NCT04194125)正在开展中,预计于 2022 年 1 月结束。

### 三、PRRT 联合靶向治疗

NETs 对一些细胞毒性和分子靶向化疗也很敏感,其与 PRRT 结合为更有效的治疗提供了新的可能。研究显示,聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂[poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase-1 inhibitors, PARPi]通过增强 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 诱导的细胞周期阻滞和细胞死亡来增强 PRRT 疗效<sup>[15]</sup>。使用表达 SSTR2 的大鼠胰腺外分泌细胞 AR42J 模型进行的体外研究表明, $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 与 PARPi 他拉唑帕尼的联合可促使 DNA 双链断裂;通过上述联合治疗进行 AR42J 肿瘤模型体内研究,发现 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 的抗肿瘤功效明显改善<sup>[16]</sup>。依维莫司可增加用外放射疗法治疗的实体瘤的放射敏感性<sup>[17]</sup>,因此 PRRT 联合依维莫司的疗效可能得到加强。研究发现 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 联合依维莫司治疗带有 AR42J 肿瘤的 Lewis 大鼠,具有潜在的协同抗肿瘤作用,且与 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 单药治疗相比,并不增加肾脏和血液毒性<sup>[18]</sup>。Hofving 等<sup>[19]</sup>通过小肠 NETs 模型研究了热休克蛋白(heat shock protein, Hsp) 90 抑制剂联合 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 的疗效,发现与单一疗法相比,联合用药使肿瘤体积有更大幅度地减小。有学者评估 Hsp90 抑制剂 Onalespib 与 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 联合治疗小鼠 NETs 的潜力,结果显示,与对照组相比,Onalespib 和 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 单药治疗分别使肿瘤

倍增时间延迟了 10% 和 33%, 而联合治疗使肿瘤倍增时间延迟了 73%; 联合治疗完全缓解率为 29%, 是  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 单药治疗的 3 倍; 联合治疗引起的肾脏辐射只有  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 单药治疗的  $1/10^{[20]}$ 。

研究显示出很有希望的 PRRT 联合靶向治疗结果, 且该疗法有望减缓肿瘤增殖速率以及增强 PRRT 减瘤作用。上述相关毒性研究表明, PRRT 联合靶向治疗并不会增加肾脏和血液毒性, 甚至有可能减小肾脏毒性。目前的研究大多局限于动物或细胞层面, 缺乏人体的联合应用研究。

#### 四、PRRT 联合免疫治疗

肿瘤的免疫治疗是目前研究的一个热点。免疫治疗能增强放疗效果, 免疫检查点抑制剂和放疗的结合将增强对局部和远处转移瘤的控制, 并最终改善肿瘤患者的临床结果<sup>[21]</sup>。Kim 等<sup>[22]</sup>在 7 例难治性晚期肺 NETs 患者中进行了  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 联合纳武单抗克隆抗体(简称单抗)的 I 期临床研究, 发现 ORR 为 14%, DCR 为 43%, 未发生与治疗相关的 4 级毒性。目前已发表的关于 PRRT 联合免疫药物治疗 NETs 的文章很少, 有 2 篇关于其他肿瘤的研究涉及到此种联合治疗方式, Kasi 等<sup>[23]</sup>使用  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 联合阿利库单抗治疗 1 例弥漫性高表达 SSTR 的 Merkel 细胞癌患者, 结果显示患者在 1 个月内,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE 显像几乎完全转为阴性, 且出现肿瘤体积的明显减小和临床症状的明显缓解。Chen 等<sup>[24]</sup>实施小鼠结肠腺癌模型研究, 他们在给予靶向细胞表面受体整合素( $\alpha_v\beta_3$ )的  $^{177}\text{Lu}$  靶向放射性核素治疗(targeted radionuclide therapy, TRT)的同时或之后给予程序性细胞死亡蛋白配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)单抗。结果表明 TRT 可使 T 细胞表面 PD-L1 表达明显增加, 联合 PD-L1 单抗可刺激 CD8<sup>+</sup>T 细胞的浸润, 提高局部肿瘤控制率、OS 和抗肿瘤再攻击能力; 同时使用抗 PD-L1 抗体和 TRT 相较于序贯使用可以产生更长的 OS 和更好的肿瘤控制。以上 2 项研究可能对 PRRT 联合免疫药物治疗 NETs 有一定的启示作用。

$^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 联合纳武单抗在肺 NETs 患者中耐受性良好, 并显示出抗肿瘤活性, 需要更多的研究阐明 PRRT 联合免疫药物治疗小细胞肺癌患者的潜在价值以及探究 PRRT 联合阿利库单抗以及 PD-L1 单抗是否同样适用于 NETs。目前关于派姆单抗联合 PRRT 治疗高分化或肝转移的晚期 NETs 有效性的临床 II 期研究(NCT03457948)正在进行中, 预计于 2024 年 3 月结束。

#### 五、联合使用 $^{177}\text{Lu}$ 和 $^{90}\text{Y}$ 的 PRRT

转移性 NETs 患者常首先出现大体积的肝转移瘤, 导致相当大比例的患者发病和死亡。这些肿瘤不能用  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 单独治疗, 虽易产生疾病稳定, 但减小肿瘤体积的能力有限<sup>[25]</sup>。由于  $^{90}\text{Y}$  发出的射线在软组织中的路径长度比  $^{177}\text{Lu}$  远(10~12 mm 与 2~4 mm), 因此将两者同时或序贯用于大体积肿瘤的治疗也许可行<sup>[26]</sup>。Baum 等<sup>[27]</sup>回顾性分析了 2004 至 2014 年接受  $^{177}\text{Lu}$ -PRRT、 $^{90}\text{Y}$ -PRRT 或 2 种放射疗法联合治疗的 1 048 例 NETs 患者, 结果表明联合疗法较单独使用  $^{177}\text{Lu}$  或  $^{90}\text{Y}$  的患者生存期明显更长, mPFS 分别为 24、17、13 个月, mOS 分别为 64、44、24 个月。该研究中, 发生骨髓增生异常综合征或白血病 22 例(2.1%), 5 例治疗后

需要血液透析, 其他不良反应少见。1 项 103 例接受  $^{90}\text{Y}$  或  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 序贯治疗的 G1/G2 期 NETs 患者的研究结果显示, PFS 为 29.9 个月, 从疾病诊断开始的 OS 为 127.4 个月、从 PRRT 开始的 OS 为 89.5 个月, 所有患者对 PRRT 的耐受性良好<sup>[28]</sup>。

$^{90}\text{Y}$  联合  $^{177}\text{Lu}$  治疗转移性 NETs 相较于  $^{90}\text{Y}$  或  $^{177}\text{Lu}$  单药可实现更长的 mPFS 和 mOS, 且毒性也比使用  $^{90}\text{Y}$  单药小, 虽然比使用  $^{177}\text{Lu}$  单药大, 但在可耐受范围。相较于同时使用 2 种放射性核素,  $^{177}\text{Lu}$  和  $^{90}\text{Y}$  序贯方案更符合逻辑, 有望缩短周期间隔<sup>[26]</sup>, 且这种联合方式有望在大肠 NETs 中实现最佳结果。目前关于  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC 单药、 $^{177}\text{Lu}$ -DATATOC 单药以及  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC 联合  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC 治疗晚期高表达 SSTR 的 NETs 的临床 II 期试验(NCT04790708)正在进行中, 以期确定实现最大疗效和尽可能低的毒性的最佳剂量搭配方案, 该试验将于 2023 年 6 月结束。

#### 六、小结

目前大部分 PRRT 联合药物治疗 NETs 的相关研究都显示出较有利的结果, 提示联合疗法增强 PRRT 疗效的潜在有效性和可行性。但是这些研究尚存不足: (1) 大部分研究都还停留在临床前或 I 期临床试验阶段, 研究的患者队列也较小, 且缺乏 PRRT 联合药物治疗与 PRRT 单药治疗的随机对照试验, 因此需要更多的多中心随机临床对照试验验证目前的研究结果; (2) 不同研究纳入的患者疾病类型、基线资格标准, 实验中使用的反应评估标准、放射学分析方法都不尽相同, 在不同的研究间无法进行比较分析, 也无法确定不同联合治疗方案的具体适用标准; (3) 目前也没有针对联合治疗的附加毒性、联合治疗剂量以及何时考虑对患者进行联合治疗的相关研究。因此, 有待进一步的研究验证目前的联合治疗研究结果, 增加联合治疗研究之间的可对比性, 确定不同联合治疗方案的适用人群, 以及进一步明确不同联合治疗方案的毒性、剂量以及介入时期。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 何丽萌: 研究实施、论文撰写; 邓颖、王安波: 论文撰写; 刘楠、陈跃: 论文修改; 张伟: 论文修改、经费支持

#### 参 考 文 献

- [1] Hope TA, Bodei L, Chan JA, et al. NANETS/SNMMI consensus statement on patient selection and appropriate use of  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy[J]. J Nucl Med, 2020, 61(2): 222-227. DOI:10.2967/jnumed.119.240911.
- [2] 刘会攀, 陈跃. 放射性核素诊治神经内分泌肿瘤的应用进展[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(9): 564-567. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.09.015.
- [3] Liu HP, Chen Y. Application progress of radionuclide imaging and therapy in neuroendocrine tumors[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(9): 564-567. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.09.015.
- [3] 霍力. 核医学新技术提升神经内分泌肿瘤诊治水平[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(8): 449-452. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.08.001.
- [3] Huo L. Achievements from nuclear medicine initiatives to promote neuroendocrine neoplasms diagnosis and treatment[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(8): 449-452. DOI:10.3760/cma.j.

- issn.2095-2848.2019.08.001.
- [4] 刘清杏, 臧洁, 任家坤, 等. 靶向生长抑素受体的神经内分泌肿瘤核素诊断与治疗[J]. 协和医学杂志, 2020, 11(4): 370-376. DOI:10.3969/j.issn.1674-9081.2020.04.003.
- Liu QX, Zang J, Ren JK, et al. Radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine neoplasm by targeting the somatostatin receptor [J]. Med J Peking Union Med College Hosp, 2020, 11(4): 370-376. DOI:10.3969/j.issn.1674-9081.2020.04.003.
- [5] Saravana-Bawan B, Bajwa A, Paterson J, et al. Efficacy of <sup>177</sup>Lu peptide receptor radionuclide therapy for the treatment of neuroendocrine tumors: a meta-analysis [J]. Clin Nucl Med, 2019, 44(9): 719-727. DOI:10.1097/RLU.0000000000002646.
- [6] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of <sup>177</sup>Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors [J]. N Engl J Med, 2017, 376(2): 125-135. DOI:10.1056/NEJMoa1607427.
- [7] Yordanova A, Wicharz MM, Mayer K, et al. The role of adding somatostatin analogues to peptide receptor radionuclide therapy as a combination and maintenance therapy [J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(19): 4672-4679. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-0947.
- [8] Prasad V, Srirajakanthan R, Toumpanakis C, et al. Lessons from a multicentre retrospective study of peptide receptor radionuclide therapy combined with lanreotide for neuroendocrine tumours: a need for standardised practice [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(10): 2358-2371. DOI:10.1007/s00259-020-04712-2.
- [9] Shah RG, Merlin MA, Adant S, et al. Chemotherapy-induced upregulation of somatostatin receptor-2 increases the uptake and efficacy of <sup>177</sup>Lu-DOTA-octreotate in neuroendocrine tumor cells [J]. Cancers (Basel), 2021, 13(2): 232. DOI:10.3390/cancers13020232.
- [10] Jin XF, Auernhammer CJ, Ilhan H, et al. Combination of 5-fluorouracil with epigenetic modifiers induces radiosensitization, somatostatin receptor 2 expression, and radioligand binding in neuroendocrine tumor cells *in vitro* [J]. J Nucl Med, 2019, 60(9): 1240-1246. DOI:10.2967/jnumed.118.224048.
- [11] Yordanova A, Ahrens H, Feldmann G, et al. Peptide receptor radionuclide therapy combined with chemotherapy in patients with neuroendocrine tumors [J]. Clin Nucl Med, 2019, 44(5): e329-e335. DOI:10.1097/RLU.0000000000002532.
- [12] Parghane RV, Ostwal V, Ramaswamy A, et al. Long-term outcome of "Sandwich" chemo-PRRT: a novel treatment strategy for metastatic neuroendocrine tumors with both FDG- and SSTR-avid aggressive disease [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(3): 913-923. DOI:10.1007/s00259-020-05004-5.
- [13] Nicolini S, Bodei L, Bongiovanni A, et al. Combined use of <sup>177</sup>Lu-DOTATATE and metronomic capecitabine (Lu-X) in FDG-positive gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(10): 3260-3267. DOI:10.1007/s00259-021-05236-z.
- [14] Soulen MC, van Houten D, Teitelbaum UR, et al. Safety and feasibility of integrating yttrium-90 radioembolization with capecitabine-temozolomide for grade 2 liver-dominant metastatic neuroendocrine tumors [J]. Pancreas, 2018, 47(8): 980-984. DOI:10.1097/MPA.0000000000001115.
- [15] Purohit NK, Shah RG, Adant S, et al. Potentiation of <sup>177</sup>Lu-octreotate peptide receptor radionuclide therapy of human neuroendocrine tumor cells by PARP inhibitor [J]. Oncotarget, 2018, 9(37): 24693-24706. DOI:10.18632/oncotarget.25266.
- [16] Cullinane C, Waldeck K, Kirby L, et al. Enhancing the anti-tumour activity of <sup>177</sup>Lu-DOTA-octreotate radionuclide therapy in somatostatin receptor-2 expressing tumour models by targeting PARP [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 10196. DOI:10.1038/s41598-020-67199-9.
- [17] Manegold PC, Paringer C, Kulka U, et al. Antiangiogenic therapy with mammalian target of rapamycin inhibitor RAD001 (Everolimus) increases radiosensitivity in solid cancer [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(3): 892-900. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-07-0955.
- [18] Zellmer J, Yen HY, Kaiser L, et al. Toxicity of a combined therapy using the mTOR-inhibitor everolimus and PRRT with [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE in Lewis rats [J]. EJNMMI Res, 2020, 10(1): 41. DOI:10.1186/s13550-020-00628-y.
- [19] Hofving T, Sandblom V, Arvidsson Y, et al. <sup>177</sup>Lu-octreotate therapy for neuroendocrine tumours is enhanced by Hsp90 inhibition [J]. Endocr Relat Cancer, 2019, 26(4): 437-449. DOI:10.1530/ERC-18-0509.
- [20] Lundsten S, Spiegelberg D, Raval NR, et al. The radiosensitizer Onalespib increases complete remission in <sup>177</sup>Lu-DOTATATE-treated mice bearing neuroendocrine tumor xenografts [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(4): 980-990. DOI:10.1007/s00259-019-04673-1.
- [21] Pitroda SP, Chmura SJ, Weichselbaum RR. Integration of radiotherapy and immunotherapy for treatment of oligometastases [J]. Lancet Oncol, 2019, 20(8): e434-e442. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30157-3.
- [22] Kim C, Liu SV, Subramaniam DS, et al. Phase I study of the <sup>177</sup>Lu-DOTA-Tyr3-Octreotate (lutathera) in combination with nivolumab in patients with neuroendocrine tumors of the lung [J]. J Immunother Cancer, 2020, 8(2): e000980. DOI:10.1136/jitc-2020-000980.
- [23] Kasi PM, Sharma A, Jain MK. Expanding the indication for novel theranostic <sup>177</sup>Lu-dotatate peptide receptor radionuclide therapy: proof-of-concept of PRRT in merkel cell cancer [J]. Case Rep Oncol, 2019, 12(1): 98-103. DOI:10.1159/000496335.
- [24] Chen H, Zhao L, Fu K, et al. Integrin  $\alpha_3\beta_3$ -targeted radionuclide therapy combined with immune checkpoint blockade immunotherapy synergistically enhances anti-tumor efficacy [J]. Theranostics, 2019, 9(25): 7948-7960. DOI:10.7150/tno.39203.
- [25] Basu S, Parghane RV, Banerjee S. Availability of both [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTA-TATE and [<sup>90</sup>Y]Y-DOTATATE as PRRT agents for neuroendocrine tumors: can we evolve a rational sequential duo-PRRT protocol for large volume resistant tumors? [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(4): 756-758. DOI:10.1007/s00259-019-04546-7.
- [26] Kunikowska J, Króllicki L, Hubalewska-Dydejczyk A, et al. Clinical results of radionuclide therapy of neuroendocrine tumours with <sup>90</sup>Y-DOTATATE and tandem <sup>90</sup>Y/<sup>177</sup>Lu-DOTATATE: which is a better therapy option? [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2011, 38(10): 1788-1797. DOI:10.1007/s00259-011-1833-x.
- [27] Baum RP, Kulkarni HR, Singh A, et al. Results and adverse events of personalized peptide receptor radionuclide therapy with <sup>90</sup>Yttrium and <sup>177</sup>Lutetium in 1048 patients with neuroendocrine neoplasms [J]. Oncotarget, 2018, 9(24): 16932-16950. DOI:10.18632/oncotarget.24524.
- [28] Kunikowska J, Zembczak A, Kołodziej M, et al. Tandem peptide receptor radionuclide therapy using <sup>90</sup>Y/<sup>177</sup>Lu-DOTATATE for neuroendocrine tumors efficacy and side-effects—polish multicenter experience [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(4): 922-933. DOI:10.1007/s00259-020-04690-5.