

胃肠胰腺神经内分泌肿瘤分子成像的现状与发展方向

王妮(译) 杨卫东 汪静(审校)

空军军医大学第一附属医院核医学科, 西安 710032

本文首次发表在 *The Journal of Nuclear Medicine*, 2016, 57(12): 1949-1956

Molecular imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: current status and future directions

Christophe M. Deroose¹, Elif Hindié^{2,3}, Electron Kebebew⁴, Bernard Goichot⁵, Karel Pacak⁶, David Taïeb^{7,8,9}, Alessio Imperiale^{10,11}

¹Nuclear Medicine, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium; ²Nuclear Medicine, Haut-Lévêque Hospital, University of Bordeaux, France; ³LabEx TRAIL, University of Bordeaux, France; ⁴Endocrine Oncology Branch, National Cancer Institute, NIH, Bethesda, Maryland; ⁵Internal Medicine, Strasbourg University Hospitals, Strasbourg, France; ⁶Section on Medical Neuroendocrinology, Eunice Kennedy Shriver NICHD, NIH, Bethesda, Maryland; ⁷Nuclear Medicine, La Timone University Hospital, Aix-Marseille University, Marseille, France; ⁸European Center for Research in Medical Imaging, Marseille, France; ⁹INSERM UMR1068, Marseille, France; ¹⁰Biophysics and Nuclear Medicine, Strasbourg University Hospitals, Strasbourg, France; ¹¹ICube, UMR 7357, University of Strasbourg/CNRS and FMTS, Faculty of Medicine, University of Strasbourg, Strasbourg, France

Corresponding author: Alessio Imperiale, Email: alessio.imperiale@chru-strasbourg.fr

原文 DOI:10.2967/jnumed.116.179234

【摘要】 通过影像学诊断和肽受体放射性核素治疗,核医学在胃肠胰腺神经内分泌肿瘤(GEP NETs)中扮演了重要角色。GEP NETs 常被偶然诊断或在出现症状或激素综合征的基础上得以诊断。由于放射性核素显像具有功能显像的特征,可更准确地对 GEP NETs 进行分期及治疗选择。肿瘤分级有助于显像剂的选择。¹¹¹In-喷曲肽已成功用于分化好的(G1 和 G2)肿瘤;然而新型生长抑素类似物[如⁶⁸Ga-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-酪氨酸 3-奥曲肽(DOTATOC),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),⁶⁸Ga-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-1-萘丙氨酸 3-奥曲肽(DOTANOC)和⁶⁴Cu-DOTATATE] PET/CT 显像的灵敏度更高。¹⁸F-L-6-氟-3,4-二羟基苯丙氨酸(¹⁸F-FDOPA)作为另一种放射性药物,其灵敏度受肿瘤摄取、脱羧和贮存的胺前体的影响。¹⁸F-FDOPA 对回肠 NETs 的灵敏度最高,也有助于对胰岛素瘤的显像。¹⁸F-脱氧葡萄糖(FDG)的高摄取与生长抑素类似物的低摄取通常提示低分化肿瘤(G3)。依据这些原则,该文讨论原发性和转移性 GEP NETs 诊疗方法的进展。

【关键词】 胃肠胰腺神经内分泌肿瘤;PET/CT;⁶⁸Ga-生长抑素类似物;¹⁸F-FDOPA;¹⁸F-FDG

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200702-00267

胃肠胰腺神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors, GEP NETs)是异质的上皮性肿瘤,约占所有 NETs 的 60%。由于诊断技术灵敏度的提高,NETs 的年龄校正的发病率从 1973 年的 1.09/10 万增加到 2004 年的 5.25/10 万^[1-2]。

一、GEP NETs 的概述

1. GEP NETs 介绍。胃 NETs 有 3 种类型:1 型最常见,病灶常小于 1 cm,多发、良性,并伴有萎缩性胃炎;2 型少见,与 Zollinger-Ellison 综合征相关;3 型也很少见,病灶通常是孤立的,具有潜在的恶性发展倾向。确定肿瘤亚型对选择最佳治疗策略至关重要^[3]。

十二指肠 NETs 通常是一种局限于黏膜下层或黏膜的小病灶,最常出现在十二指肠的第一或第二部分,可能是散在的,也可能与多发性内分泌腺瘤 1 型有关^[3]。

胰腺 NETs 可分为无功能或功能性的,多数为无功能性

的,往往在晚期才被诊断出,其症状与肿瘤体积和转移有关。功能性的胰腺 NETs 根据细胞来源(如胰岛素、胃泌素、胰高血糖素和血管活性肠肽)可引起与激素分泌过多相关的临床症状。一些胰腺 NETs 的发生具有一定的遗传背景^[4]。

小肠(回肠/空肠)NETs 常分泌 5-羟色胺,约 30% 为多灶性,并表现为息肉样病变或多血管壁增厚。当 5-羟色胺分泌导致类癌综合征时,小肠 NETs 往往是功能性的,典型的症状有潮红和腹泻,通常与肝转移有关。右心的类癌病变是一种严重影响生存的并发症,与纤维化和三尖瓣关闭不全有关^[5]。

结肠和直肠 NETs 多为无功能性的,常在结肠镜检查中确诊。结肠 NETs 在诊断时通常较大,并转移到肝脏、淋巴结、肠系膜或腹膜。腹痛、消化道出血和体质量减轻是其最常见的症状。直肠 NETs 通常比较小,息肉样病变,很少转移^[6]。阑尾 NETs 常在阑尾炎手术中偶然发现,大多数是

I 期。

2. 肿瘤分级与疾病分期。根据 2010 年 WHO 分类^[7], GEP NETs 的分级如下: G1 级肿瘤通常进展缓慢(细胞增殖核抗原 Ki-67 ≤ 2%, 核分裂数 < 2); G2 级肿瘤更具有异质性、良好分化性及侵袭性(2% < Ki-67 ≤ 20%, 核分裂数为 2~20); G3 级肿瘤是以侵袭行为及生存率差为特征的低分化癌(Ki-67 > 20% 或核分裂数 > 20)。少数高分化肿瘤的 Ki-67 > 20% (G3 级), 比典型 G3 级神经内分泌癌的结局更好^[8]。

GEP NETs 的分期依据欧洲神经内分泌肿瘤协会(European Neuroendocrine Tumor Society)和美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer)/国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control)的标准, 0~III a 期为无转移性肿瘤, III b 期包含淋巴结转移, IV 期有远处转移^[9-10]。

3. 显像的作用。结合形态学和功能成像方式的多模态显像对准确分期和治疗至关重要。增强 CT 和 MRI 在确定原发肿瘤的位置、明确局部和远处转移方面可提供详细、准确的解剖信息, 这些信息对于确定最佳的手术干预、治疗选择、确定病变的持续性或复发性都很重要(表 1)。使用合适显像剂的 PET/CT 或 SPECT/CT 显像在 GEP NETs 患者管理中也十分重要。这些功能性成像可准确用于最初的分期和随访, 并能发现隐匿性原发肿瘤, 尽管十分具有挑战性, 但在优化治疗策略方面, 尤其在伴有转移的患者中很有帮助。此外, 功能成像可根据靶标特定的放射性显像剂摄取强度, 无创地分析肿瘤的功能状态和异质性^[11]。最后, 在 GEP NETs 患者管理中, 功能成像可提供更好的预后分层和治疗

策略的改进, 更好地开展个性化的诊疗(表 2)。

二、传统的形态学方法

1. 原发肿瘤的检测。内窥镜检查是胃、十二指肠、结直肠和一些末端回肠 NETs 定位的首选方法^[12]。对疑似有小肠肿瘤的患者, 多维对比增强 CT 或 MRI 已代替小肠造影和钡剂造影。胶囊内镜能对整个小肠进行分析, 但灵敏度适中, 且无法行肿瘤活组织检查(简称活检), 从而无法确定病理诊断。对疑似胰腺 NETs 的患者, 多相 CT 或 MRI 是一线的影像选择。胰腺 NETs 通常表现为富血供, 在延迟动脉期可以很好地观察到。当现有的成像方法不能检测到原发肿瘤时, 超声内镜也有助于获得组织样本进行病理分析和肿瘤分级评估^[12]。

2. 肿瘤范围和转移扩散。增强 CT 通常是肿瘤分期的首选检查, 同时其也能识别肠系膜、腹膜后或胃周淋巴结转移。类癌侵犯肠系膜的典型表现为原发性肿瘤附近的一个尖状肿块, 与中央钙化有关。正如在 NETs 中通常观察到的, 肝转移在增强 CT 或 MRI 多时相扫描时通常可观察到动脉期血供丰富, 延迟相洗脱。MRI 被认为是肝转移解剖成像的首选方法, NETs 病变通常表现为 T₁ 加权序列高信号, T₂ 加权序列低信号, 弥散加权成像和表观弥散系数可提高 MRI 肝转移的检出率。

3. 放射性核素显像。特定膜受体的过度表达及 NETs 细胞摄取前体的能力已经被用于放射性显像剂的研发。此外, 糖酵解代谢不是高分化 NETs 特异性能量代谢途径, 但在低分化 NETs 中可观察到, 利用这个特征可进行显像。现在

表 1 当前用于 GEP NETs 的内镜和解剖成像技术

特征	经腹超声	超声内镜	胶囊内镜	CT ^a	MRI ^a
应用	原发性胃肠道 NETs 探查(仅限于实体器官)	胃、十二指肠和直肠原发 NETs 检查; 诊断性活组织检查	食管、胃、十二指肠和小肠原发 NETs 检查	分期和随访(首选方式); 原发部位的鉴别; 局部范围的评估; 转移的评估	肝转移瘤的检测与评价(首选方式)
灵敏度	有限; 较高的操作干扰导致的变异	高	适中	可以通过小肠造影和灌肠提高	在骨髓转移中较高; 可以通过小肠造影和灌肠提高
放射性暴露	无	无	无	有	无
其他	被广泛使用	侵袭性	可分析整个肠道	使用广泛	使用螯合物, 在过敏反应和肾毒性方面比 CT 碘制剂更安全

注: ^a 多平面对比增强图像; GEP NETs 为胃肠胰腺神经内分泌肿瘤, NET 为神经内分泌肿瘤

表 2 当前用于 GEP NETs 的功能成像技术

特点	¹¹¹ In-喷曲肽 SPECT/CT	¹²³ I-MIBG SPECT/CT	⁶⁸ Ga-SSA PET/CT	¹⁸ F-FDOPA PET/CT	¹⁸ F-FDG PET/CT
应用	原发病分期; 再分期; PRRT 前患者的选择	¹³¹ I-MIBG 治疗前患者的选择	原发病分期; 再分期; PRRT 前患者的选择; 原发灶不明	原发病分期; 原发灶不明(基于怀疑原发灶位于回肠); 再分期?	预后分层; 高级别的 G2/G3 级 NETs
空间分辨率	低(>10 mm)	低(>10 mm)	高(5 mm)	高(5 mm)	高(5 mm)
程序时长	2 d	2 d	1 d	1 d	1 d
放射性暴露	中等	弱	弱	弱	弱
其他	被批准用于 NET 成像	对 GEP NETs 的灵敏度很低	将很快取代传统的 SSTR 显像	非回肠病变的灵敏度比 ⁶⁸ Ga-SSA PET/CT 低	应用广泛

注: FDG 为脱氧葡萄糖, FDOPA 为 L-6-氟-3,4-二羟苯丙氨酸, MIBG 为间碘苄胍, PRRT 为肽受体放射性核素治疗, SSA 为生长抑素类似物, SSTR 为生长抑素受体

可以向患者提供包括临床表现、生物学和组织学肿瘤特征的个性化的核医学评估。

4. 放射性标记生长抑素类似物。人生长抑素受体 (somatostatin receptors, SSTRs) 有 6 个亚型 (1、2A、2B、3、4、5) 已被描述^[13]。大多数 GEP NETs 有中~高度表达的 SSTRs, 其中 2A 亚型最常见^[13]。人工合成的生长抑素类似物 (somatostatin analogs, SSAs), 如 8-氨基酸衍生物奥曲肽已被发射 γ 射线的放射性核素 (^{111}In 、 ^{123}I 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$) 标记。 ^{111}In -喷曲肽作为一种放射性药物, 已成功使用超过 20 年。 ^{111}In -喷曲肽对 G1 和 G2 级 NETs 有很高的灵敏度和特异性 (分别为 90% 和 53%), 超过了 ^{123}I -间碘苄胍 (metaiodobenzylguanidine, MIBG)^[14]。

一种新的 ^{68}Ga 标记的 SSAs 用于 PET/CT 显像已经成为当前 NETs 诊断的“金标准”。 ^{68}Ga 半衰期为 68 min, 可从 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 发生器获得 (半衰期 271 d)。 ^{68}Ga 可通过螯合剂 [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)] 附着于生物分子。因为 ^{68}Ga 半衰期短, 所以通常是现场标记。

已经有几个 ^{68}Ga 标记的显像剂在临床上使用, 如 ^{68}Ga -DOTA-酪氨酸 3-奥曲肽 (DOTA-Tyr3-octreotide, DOTATOC), ^{68}Ga -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), ^{68}Ga -DOTA-1-萘丙氨酸 3-奥曲肽 (DOTA-1-Nal₃-octreotide, DOTANOC), 统称为 ^{68}Ga -DOTA-肽。2016 年 6 月, 美国食品与药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准了一个 ^{68}Ga -DOTATATE 合成试剂盒。所有的 ^{68}Ga -DOTA-肽对 SSTR2 (最过度表达的亚型) 具有很高的亲和力。 ^{68}Ga -DOTANOC 是唯一对 SSTR5 有高亲和力的配体, 其半数最大抑制浓度 (half-maximal inhibitory concentration, IC_{50}) 为 7.2 nmol/L, 而其他配体的 IC_{50} 则 >70 nmol/L。

^{68}Ga -DOTA-肽比 ^{111}In -喷曲肽对 SSTR2 有更高的亲和力: ^{111}In -喷曲肽的 IC_{50} 为 22 nmol/L, ^{68}Ga -DOTATOC、 ^{68}Ga -DOTATATE^[15] 和 ^{68}Ga -DOTANOC 对应指数分别为 2.5、0.2 和 1.9 nmol/L^[16]。半定量 PET 参数 [最大标准摄取值 (maximum standardized uptake value, SUV_{max})、平均标准摄取值 (mean standardized uptake value, SUV_{mean})] 与受体密度相关, SUV_{mean} 最高可达 25, 高于此值时, 则往往低估受体的密度^[17]。

结合 PET/CT 的自身优势 (更高的空间分辨率和灵敏度) 并通过改良药理特性, 将能检测较小病变或中度 SSTR 表达的病变, 提高诊断的灵敏度和准确性 (图 1 和 2)。

Sadowski 等^[18] 的一项有 131 例患者的前瞻性研究证实, ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT 优于传统的 ^{111}In -喷曲肽 SPECT/CT 和 CT, ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT 显像可检出 95.1% 的病变, 而解剖影像检出 45.3%, ^{111}In -喷曲肽 SPECT/CT 显像检出 30.9%, 基于 ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT 显像结果改变了三分之一患者的治疗决策。

其他研究先前已经报道 ^{68}Ga -肽 PET/CT 显像在临床管理中有类似的影响。Frilling 等^[19] 的一项包含 52 例患者的研究显示, 60% 的患者在 ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT 显像后改变了治疗计划; 另一组 15 例肝移植患者中, ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT 显像检出 7 例患者有肝外转移而 CT 或 MRI 未能检出。Ruf 等^[20] 的一项包含 64 例患者的研究表明, ^{68}Ga -

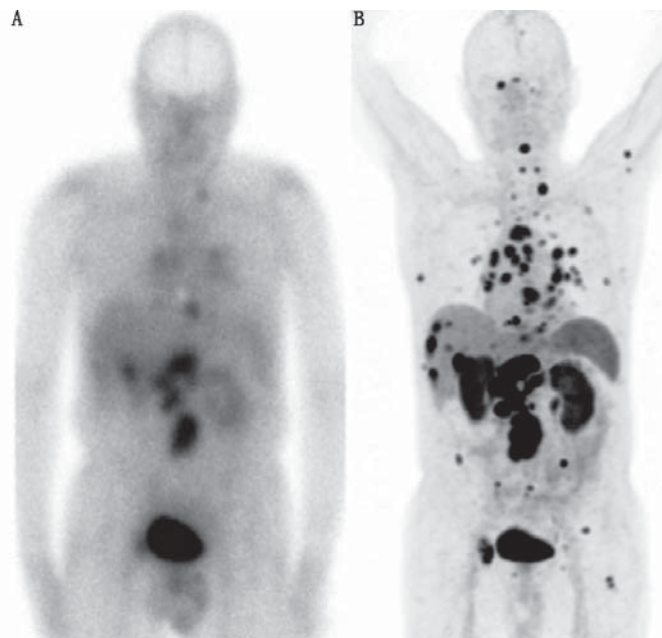


图 1 低级别盲肠转移患者肽受体放射性核素治疗前 ^{111}In -喷曲肽生长抑素受体 (SSTR) 显像 (A) 和 ^{68}Ga -1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽 (DOTATATE) PET/CT 显像 (B) 图。PET/CT 显像示肝、腹膜后、胸部淋巴结、骨多发性转移, 但许多在 SSTR 显像中未被检测到

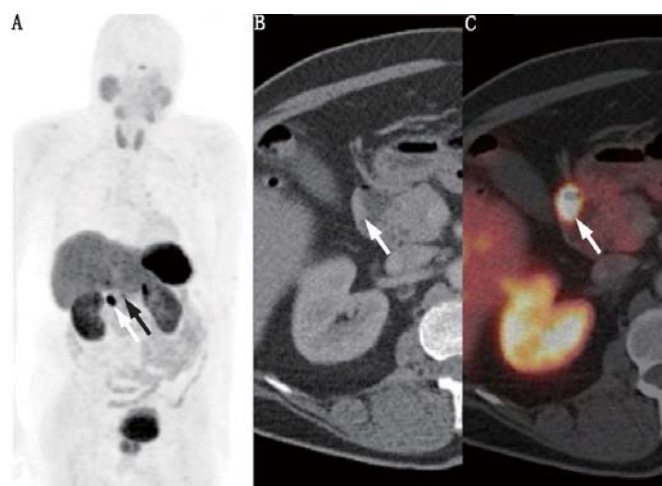


图 2 低级别十二指肠神经内分泌肿瘤患者 ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT 显像图。A. 全身最大密度投影 (MIP) 图; B. CT 轴位图; C. PET/CT 轴位图。图像示十二指肠侧壁结节状增厚及放射性摄取 (白箭头示) 及腹部区域其他的病灶摄取 (黑箭头示)

DOTATATE PET/CT 显像 (多时相增强 CT) 可影响其中 24 例 (38%) 患者的治疗决策。因此, 联合 ^{68}Ga -肽 PET 与优化多时相 CT 可以使患者从中获益。

寻找神经内分泌癌患者原发部位是 ^{68}Ga -肽 PET/CT 的主要优势。在一组 38 例原发灶不明的患者中, 增强 ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT 比单独增强 CT 显示出更高的灵敏度 (94% 与 63%) 和准确性 (87% 与 68%)^[21]。对另一组 29 例证实有 NETs 转移但常规影像未能发现原发灶的患者, ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT 显像检出隐匿性病变 17 例 (58.6%)^[22]。基于这些研究, 推荐将 ^{68}Ga -肽 PET/CT 显像用于所有 NETs 原发灶不明的患者。 ^{68}Ga -肽 PET/CT 显像诊断 NETs 的准确性很高, Haug 等^[23] 的一项包含 63 例患者的研究显示, 其中有

29 例复发,灵敏度为 90%,特异性为 82%;在这项研究中,进行 PET/CT 显像的原因为定期随访、肿瘤标志物增加或临床怀疑复发。

虽然⁶⁸Ga-DOTATOC、⁶⁸Ga-DOTATATE、⁶⁸Ga-DOTANOC 之间的亲和性有差异,但用于相同组人群的比较研究显示上述药物的病灶检出率差异很小。最近的一项包含⁶⁸Ga-DOTATOC 及⁶⁸Ga-DOTATATE 的 meta 分析认为两者有很高的诊断准确性(灵敏度分别为 93% 和 96%,特异性分别为 85% 和 100%)^[24]。同组患者($n=40$)的⁶⁸Ga-DOTATOC 和⁶⁸Ga-DOTATATE 比较结果显示,2 种方法各检出 262 和 254 个病灶,SUV_{mean} 分别为 20.4 和 16.0^[25]。另一个比较研究($n=20$)示⁶⁸Ga-DOTATATE 和⁶⁸Ga-DOTATOC 分别检出 130 和 116 个病灶,SUV_{max} 分别为 29.9 和 24.5^[26]。

在临床实践中,与¹¹¹In-喷曲肽 SPECT 显像比较,⁶⁸Ga-肽 PET 显像的优势主要在于能检出较小的病变及低~中度 SSTR 表达的病变;检出更多的病变,指导不同的治疗选择;显像过程更快;患者有较低的辐射暴露(注射 100 MBq ⁶⁸Ga-DOTATATE 或⁶⁸Ga-DOTATOC 的有效剂量为 2.1 mSv^[27],100 MBq ¹¹¹In-喷曲肽的有效剂量分别为 7.3 mSv^[28]);在常规显像阴性的患者中发现隐匿性原发肿瘤占 30%~60%。应当注意,当比较⁶⁸Ga-DOTA-肽 PET 显像与¹¹¹In-喷曲肽显像结果时,发现新的病变并不一定表明疾病进展。

⁶⁸Ga-肽 PET 显像在非胰腺和胰腺 NETs 有类似的作用(图 1~3)。⁶⁸Ga-肽 PET 显像对 1 型多发性内分泌腺瘤也很灵敏。在 19 例 1 型多发性内分泌腺瘤患者中进行⁶⁸Ga-DOTATOC 与¹¹¹In-喷曲肽及增强 CT 的对比研究,结果显示⁶⁸Ga-DOTATATE 检出 NETs 的灵敏度为 76%,¹¹¹In-喷曲肽为 20%,增强 CT 为 60%;⁶⁸Ga-DOTATOC 检出胰腺肿瘤 46 个,¹¹¹In-喷曲肽检出 11 个,增强 CT 检出 37 个^[29]。一项前瞻性研究包括 26 例 1 型多发性内分泌腺瘤,对患者行⁶⁸Ga-DOTATATE、¹¹¹In-喷曲肽和增强 CT,结果显示⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 显像检出 107 个病灶,¹¹¹In-喷曲肽 SPECT/CT 检出 33 个病灶,增强 CT 检出 48 个病灶;26 例患者中 8 例(31%)因⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 的结果而改变治疗计划,而¹¹¹In-喷曲肽 SPECT/CT 或 CT 无阳性发现^[30]。

SSTR 显像检测经典的胰岛素瘤灵敏度较低,但最新的研究结果显示,85% 以上的患者通过⁶⁸Ga-肽 PET 显像可以被检出内源性胰低血糖的来源肿瘤,包括良性和恶性胰岛素瘤、胰岛细胞增殖症^[31]。

SSTRs 诊疗显像是 SSTR 显像和⁶⁸Ga-DOTA-肽 PET/CT 显像的重要标志。对 SSTR 足量表达的患者推荐进行肽受体放射性核素治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)^[32]。传统的¹¹¹In-喷曲肽显像将肿瘤病变摄取与正常肝摄取进行对比,但⁶⁸Ga-DOTA-肽 PET/CT 显像可进行简单的定量分析,这比单纯图像分析可选择更合适的患者。研究表明,⁶⁸Ga-DOTA-肽 PET/CT 显像的肿瘤基线摄取可预测吸收剂量或 PRRT 后的治疗反应。Ezziddin 等^[33]评估¹⁷⁷Lu-DOTATATE 治疗后 21 例患者的 61 个病灶,发现⁶⁸Ga-DOTATOC 的 SUV_{max} 及 SUV_{mean} 与肿瘤初次治疗时的吸收剂量之间存在显著的相关性。Kratochwil 等^[34]的一项包含 30 例患者的研究发现,PRRT (⁹⁰Y-DOTATOC 和¹⁷⁷Lu-DOTATATE) 前⁶⁸Ga-

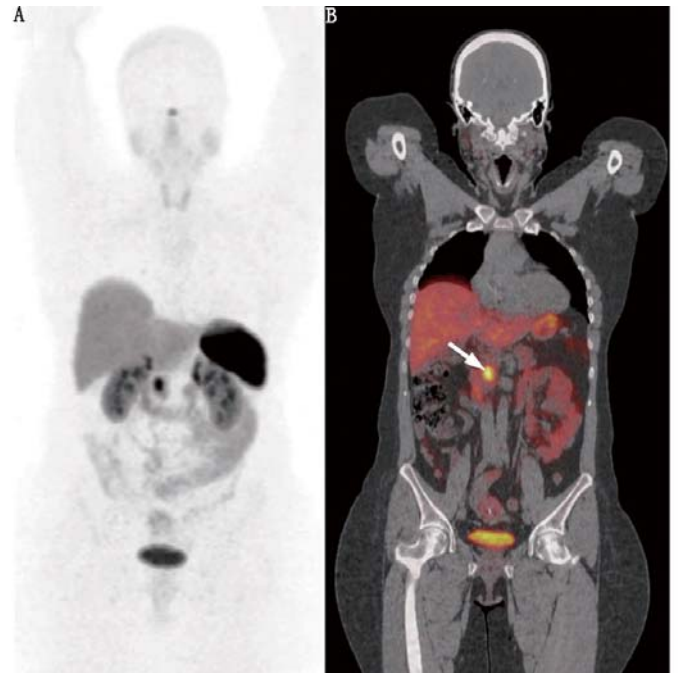


图 3 胰头非功能性的 G1 级神经内分泌肿瘤患者⁶⁸Ga-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(DOTATATE) PET/CT 显像图。A. 全身最大密度投影(MIP)图;B. PET/CT 冠状位图。图像示肿瘤放射性摄取增高(箭头示),无局部或远处转移

DOTATOC PET/CT 显像的 SUV_{max} 在 16.4 以上是肝转移病灶稳定或缩小的灵敏的预测因子,但需要进一步的前瞻性研究来确定半定量阈值,低于该阈值,PRRT 获益可能性太低而无需治疗。

由于这方面的研究有不同的结果,目前尚不清楚在一个治疗周期后或治疗结束时,用⁶⁸Ga-DOTA-肽评估病灶对 PRRT 的反应是否比单纯的常规解剖成像更具优势^[35-37]。

SSTR PET 显像可能存在误诊,包括胰头和钩突生理性摄取误诊为 NETs;副脾、胰内脾或脾种植误诊为 NETs 转移,轻中度炎症反应摄取,如炎症淋巴结或骨关节炎误诊为转移性疾病。与 PET/CT 或 PET/MRI 的解剖信息相结合在大多数情况下有助于提供正确的解释。最终结果也应该考虑其他潜在的 SSTR 表达的肿瘤,如脑膜瘤、神经鞘瘤、肾细胞癌。

对于 SSTR PET/CT 显像,最近提出了进一步优化的途径。放射性标记的拮抗剂比先前提到的配体具有更高的肿瘤摄取,所有这些配体都是激动剂类似物。因为拮抗剂是独立的 SSTR 的激活状态,可以比激动剂结合更多数量的受体。与激动剂不同,拮抗剂不内化进入细胞^[38]。

⁶⁸Ga-DOTA-肽制备需要有放射性药物设备。现有商业化的试剂盒可以利用,目前正在进一步创新开发一个更方便现场标记的试剂盒。一些研究团队用其他正电子发射体,如⁶⁴Cu(半衰期 12.7 h)^[39]或螯合 Al¹⁸F 复合物(半衰期 110 min)^[40],这将为集中生产和分销提供可能。

5.放射性标记的 MIBG。¹²³I 或¹³¹I 标记的 MIBG 是去甲肾上腺素的结构类似物。通过主动运输机制,MIBG 聚集在 NET 细胞的分泌囊泡内。有文献报道 MIBG 显像对 GEP NETs 的灵敏度已接近 50%^[14]。¹²³I-或¹³¹I-MIBG 可作为一种低 SSTR 表达的 GEP NETs 的治疗方法,因为摄取可能意味着对¹³¹I-MIBG 治疗有潜在的响应。

6. ^{18}F -L-6-氟-3,4-二羟基苯丙氨酸 (fluorodihydroxyphenylalanine, ^{18}F -FDOPA)。 ^{18}F -FDOPA PET/CT 已成功用于 NETs 显像^[41]。通过非钠依赖性系统 L 内化, ^{18}F -FDOPA 脱羧为 ^{18}F -多巴胺,并通过细胞神经分泌颗粒进行运输和储存。最近提出的一种基于亲核取代的合成过程可产生高比活度的 ^{18}F -FDOPA^[42]。

^{18}F -FDOPA PET/CT 显像对高分化 GEP NETs 及发生在前肠和后肠的 NETs 的灵敏度较低 (25%)^[43]。相反, ^{18}F -FDOPA PET/CT 显像对低分化回肠 NETs 有很好的灵敏度 (图 4)。肿瘤生物合成 5-羟色胺时芳香族氨基酸脱羧酶活性的增加是上述方法灵敏度高的主要原因。在这些情况下, ^{18}F -FDOPA PET/CT 显像有助于肿瘤的定位和分期^[44]。目前,尚不推荐在随访期间行 ^{18}F -FDOPA PET/CT 显像。



图 4 类癌综合征患者 ^{18}F -L-6-氟-3,4-二羟基苯丙氨酸 (FDOPA) PET/CT 显像图。A.全身最大密度投影 (MIP) 图;B. PET/CT 冠状位图。肠系膜病变 (大箭头示) 和不明原发灶的低级别神经内分泌肿瘤 (NET) 肝转移,常规成像和 ^{111}In -喷曲肽生长抑素受体 (SSTR) 显像未能发现原发部位, ^{18}F -FDOPA PET/CT 显像示 2 个回肠病灶 (小箭头示),术后病理证实为回肠 G1 级 NET 多灶病变

^{18}F -FDOPA PET/CT 显像检出低级别中肠 NETs 患者淋巴结、骨骼病变、肝转移要优于 CT 和 ^{111}In -喷曲肽 SSTR 显像^[44]。另一方面,对中肠 NETs 患者, ^{18}F -FDOPA PET/CT 显像是否优于 ^{68}Ga -DOTA-肽 PET/CT 显像尚不清楚,有必要进行大样本前瞻性研究^[45]。毫无疑问, ^{68}Ga -DOTA-肽 PET/CT 显像在评估 PRRT 可行性的能力上优于 ^{18}F -FDOPA。

相较于常规影像或 SSTR 显像, ^{18}F -FDOPA PET/CT 显像似乎是检测回肠原发 NETs 的灵敏的功能影像工具 (图 4)^[46]。由于手术切除与无症状生存、生活质量,甚至肿瘤转移性疾病等密切相关,尽管原发肿瘤的定位可能是一项挑战,但其对治疗计划仍至关重要^[47]。首选显像剂的选择取决于临床评价、实验室评价和转移组织活检标本免疫组织化学标记的研究。

除了 SSTRs 表达较低的胰岛素瘤,在胰腺和十二指肠小的原发肿瘤中, ^{18}F -FDOPA 较 ^{68}Ga -DOTA-肽 PET/CT 显像灵敏度低,其主要原因是成熟的外分泌胰腺对 ^{18}F -FDOPA 的高摄取和滞留。可通过 ^{18}F -FDOPA 注射前 2 h 给予卡比多巴 (一种芳香族衍生物 L-氨基酸脱羧酶抑制剂) 抑制这种摄取和滞留。联合卡比多巴预先给药及早期 PET/CT 显像采集 (注射后 5 min) 可能会提高成人胰岛素瘤的检出率 (图 5)^[48]。由于胰高血糖素样肽-1 受体在大多良性胰岛素瘤中

高表达,放射性标记的胰高血糖素样肽-1 类似物 SPECT/CT 或 PET/CT 显像表现良好已被证实,但其使用仍然局限于几个研究中心^[11,49-50]。

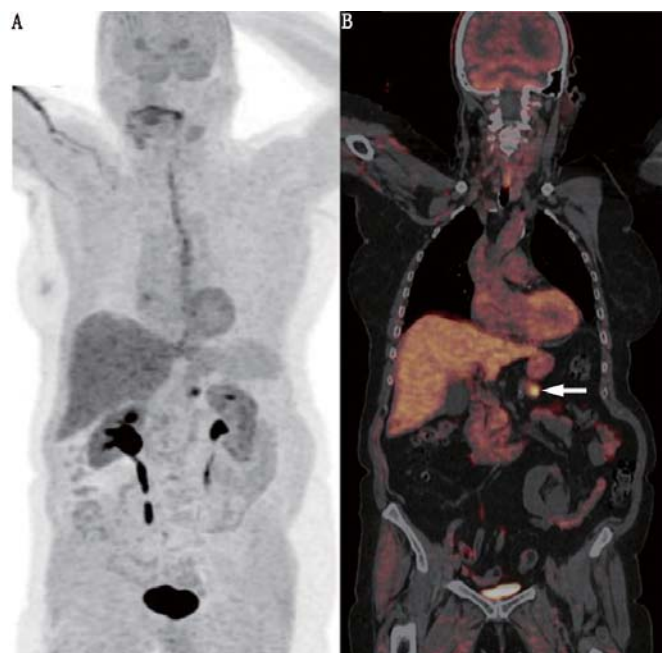


图 5 预先给予卡比多巴的高胰岛素低血糖患者的 ^{18}F -FDOPA PET/CT 显像图。A.全身 MIP 图;B. PET/CT 冠状位图。PET/CT 清楚显示胰岛索瘤 (箭头示),由于提前给予卡比多巴,正常胰腺实质摄取很低

7. ^{18}F -脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG)。 ^{18}F -FDG PET/CT 显像用于评价肿瘤糖酵解活性。葡萄糖转运蛋白 (主要是转运蛋白 1 和 3) 一旦内化进入细胞,葡萄糖被己糖激酶磷酸化后无法进一步代谢,从而滞留于细胞质中。

^{18}F -FDG PET/CT 显像是 G3 级以及一些高级别 G2 级肿瘤首选的显像方法,G1 级肿瘤或低级别 G2 级肿瘤 ^{18}F -FDG PET/CT 显像的价值仍有争议^[51]。通常将 Ki-67 指数至少为 10% 作为考虑 ^{18}F -FDG PET/CT 显像用于分化良好的 G2 级 NETs 的阈值^[52]。 ^{18}F -FDG PET/CT 显像对预后分层具有潜在的价值^[53-54]。NETs 对 ^{18}F -FDG 摄取增加提示疾病更具侵略性,不利于长期生存,因为证据表明糖酵解率增加者预后差。 ^{18}F -FDG PET/CT 显像比肿瘤分化程度或 Ki-67 对进展性低级别 NETs 的早期预测似乎更灵敏。因此,基于 ^{18}F -FDG PET/CT 显像的代谢分级已应用于转移性 GEP NETs 患者,这种分级对整体存活率有很高的预测能力^[55]。

三、迈向个性化医学

1. 建议的影像算法。图 6 提出了一种在 GEP 患者中使用成像过程的简化算法。可根据临床症状、肿瘤部位、级别、示踪剂的有效性和专业知识选择形态和功能成像。

2. 治疗决策制定。GEP NETs 患者评估、治疗和随访应参考由多学科团队 (或至少由他们讨论) 的意见^[56]。只要可行,对于低级别恶性肿瘤应考虑手术 (包括肝转移瘤切除术)。多个治疗选择可用于无法手术的进展性疾病或分化良好 (G1 和 G2 级) 肿瘤的转移性疾病,包括 SSAs 治疗、PRRT、化疗、分子靶向药物治疗、抗血管生成剂。胰腺癌和非胰腺 NETs 之间应使用不同的治疗决策。不能切除的肝占位性转移也可选择化疗栓塞、射频消融和选择性内放疗。不能切除

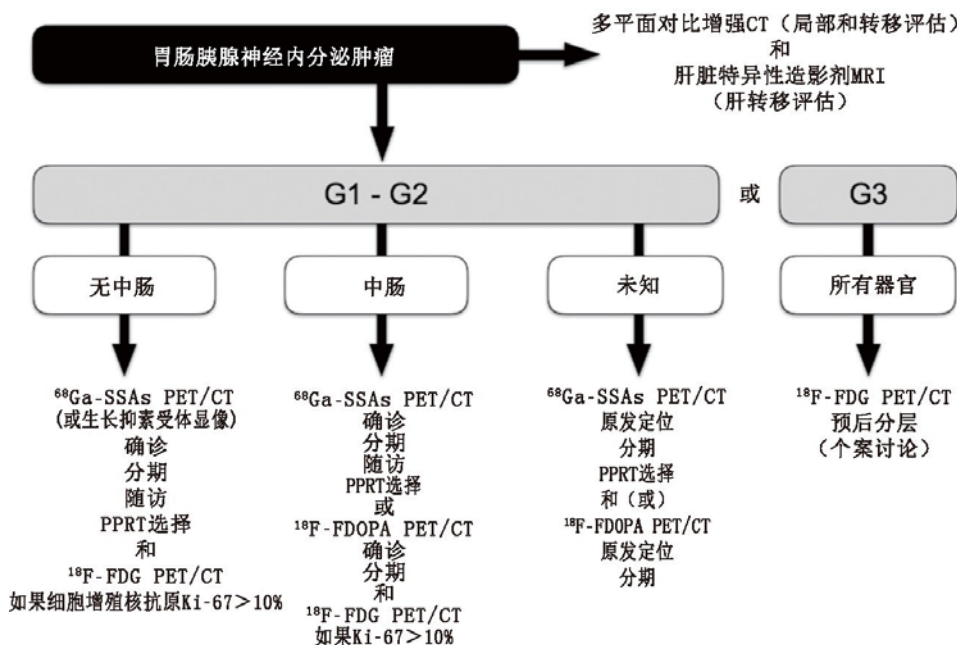


图 6 基于胃肠胰腺神经内分泌肿瘤 (GEP NETs) 的诊断成像算法。FDG 为脱氧葡萄糖, FDOPA 为 L-6-氟-3,4-二羟基苯丙氨酸, PPRT 为肽受体放射性核素治疗, SSAs 为生长抑素类似物

的孤立肝转移患者也可考虑进行肝移植。高级别肿瘤的治疗以化疗为主^[57]。

GEP NETs 患者的管理取决于肿瘤的分级和 SSTR 表达。分子成像有助于检测肿瘤的异质性,并指导临床医师寻求最佳的治疗方案。此外,肿瘤分级和放射性标记的 SSAs (或¹⁸F-FDOPA) 及¹⁸F-FDG PET/CT 功能显像结果之间存在潜在的翻转现象。放射性标记的 SSAs (或¹⁸F-FDOPA) 高摄取和¹⁸F-FDG 低摄取的不匹配被广泛认为是低级别 GEP NETs 功能显像表现形式;相反,放射性标记的 SSAs (或¹⁸F-FDOPA) 低摄取和¹⁸F-FDG 高摄取则提示高级别肿瘤 (图 7)。

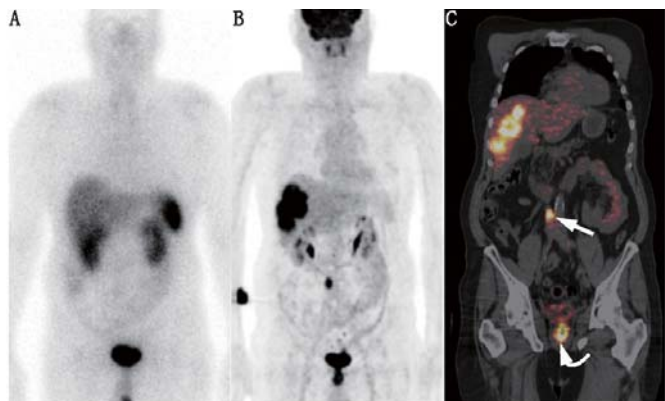


图 7 来源不明的 G3 级神经内分泌肿瘤肝转移患者治疗前分子成像示翻转现象的典型图。所示包括¹¹¹In-喷曲肽生长抑素受体 (SSTR) 显像图 (A)、¹⁸F-脱氧葡萄糖 (FDG) PET 显像全身最大密度投影 (MIP) 图 (B) 和 PET/CT 冠状位图 (C)。¹⁸F-FDG PET/CT 显像显示肝脏病变高摄取,并检出原发于直角的肿瘤 (弯箭头示) 和腹膜后淋巴结转移 (直箭头示),但这些高级别病灶在 SSTR 显像中无摄取

3. 诊疗学: 图像-治疗态度。诊疗学已被引入到个性化医学领域,是指对患者进行诊断和治疗的一体化管理。核医学在诊疗中发挥着核心作用,如 SSTR 显像可使医师在用 SSAs 治疗前确定功能靶的存在^[58]。肽受体为靶点的核医学诊疗

很好地阐释了基于图像-治疗路径的患者个性化治疗方式。神经内分泌肿瘤治疗-1 (Neuroendocrine Tumor Therapy-1, NETTER-1) 试验的良好结果为¹⁷⁷Lu-DOTATATE 治疗转移性或晚期进展性肠 G1 和 G2 级 GEP NETs 的广泛应用提供了强大动力^[59]。胰腺 NETs 的随机研究也正在进行中。

四、结论

在这里,笔者强调了核医学显像在 GEP NETs 管理中的作用,以使人们更好地了解肿瘤病理生理学,并希望为 GEP NETs 患者提供更精准的治疗。

参 考 文 献

[1] Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*. 2008;26:3063-3072.

[2] Fraenkel M, Kim MK, Faggiano A, Valk GD. Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26:691-703.

[3] Delle Fave G, O'Toole D, Sundin A, et al. ENETS consensus guidelines update for gastroduodenal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016;103:119-124.

[4] Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2016;103:153-171.

[5] Niederle B, Pape UF, Costa F, et al. ENETS consensus guidelines update for neuroendocrine neoplasms of the jejunum and ileum. *Neuroendocrinology*. 2016;103:125-138.

[6] Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, et al. ENETS consensus guidelines update for colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology*. 2016;103:139-143.

[7] Rindi G, Petrone G, Inzani F. The 2010 WHO classification of digestive neuroendocrine neoplasms: a critical appraisal four years after its introduction. *Endocr Pathol*. 2014;25:186-192.

[8] Vélayoudom-Céphise FL, Duvillard P, Foucan L, et al. Are G3 ENETS neuroendocrine neoplasms heterogeneous? *Endocr Relat Cancer*. 2013;20:649-657.

[9] Klöppel G, Rindi G, Perren A, Komminoth P, Klimstra DS. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch*. 2010;456:595-597.

[10] Luo G, Javed A, Strosberg JR, et al. Modified staging classification for pancreatic neuroendocrine tumors on the basis of the American Joint Committee on Cancer and European Neuroendocrine Tumor Society systems. *J Clin Oncol*. September 19, 2016 [Epub ahead of print].

[11] Baumann T, Rottenburger C, Nicolas G, Wild D. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NET): imaging and staging. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30:45-57.

[12] Sundin A. Radiological and nuclear medicine imaging of gastroentero-

- pancreatic neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012;26:803-818.
- [13] Weckbecker G, Lewis I, Albert R, et al. Opportunities in somatostatin research: biological, chemical and therapeutic aspects. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2:999-1017.
- [14] Binderup T, Knigge U, Loft A, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors: a head-to-head comparison of somatostatin receptor scintigraphy, ¹²³I-MIBG scintigraphy, and ¹⁸F-FDG PET. *J Nucl Med.* 2010;51:704-712.
- [15] 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.
- [16] Wild D, Mäcke HR, Waser B, et al. ⁶⁸Ga-DOTANOC: a first compound for PET imaging with high affinity for somatostatin receptor subtypes 2 and 5 [case report]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;32:724.
- [17] Velikyan I, Sundin A, Sörensen J, et al. Quantitative and qualitative inpatient comparison of ⁶⁸Ga-DOTATOC and ⁶⁸Ga-DOTATATE: net uptake rate for accurate quantification. *J Nucl Med.* 2014;55:204-210.
- [18] Sadowski SM, Neychev V, Millo C, et al. Prospective study of ⁶⁸Ga-DOTATATE positron emission tomography/computed tomography for detecting gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumors and unknown primary sites. *J Clin Oncol.* 2016;34:588-596.
- [19] Frilling A, Sotiropoulos GC, Radtke A, et al. The impact of ⁶⁸Ga-DOTATOC positron emission tomography/computed tomography on the multimodal management of patients with neuroendocrine tumors. *Ann Surg.* 2010;252:850-856.
- [20] Ruf J, Heuck F, Schiefer J, et al. Impact of multiphase ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET/CT on therapy management in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2010;91:101-109.
- [21] Kazmierczak PM, Rominger A, Wenter V, et al. The added value of ⁶⁸Ga-DOTA-TATE-PET to contrast-enhanced CT for primary site detection in CUP of neuroendocrine origin. *Eur Radiol.* July 19, 2016 [Epub ahead of print].
- [22] Alonso O, Rodríguez-Taroco M, Savio E, Bentancourt C, Gambini JP, Engler H. ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT in the evaluation of patients with neuroendocrine metastatic carcinoma of unknown origin. *Ann Nucl Med.* 2014;28:638-645.
- [23] Haug AR, Cindea-Drimus R, Auernhammer CJ, et al. Neuroendocrine tumor recurrence: diagnosis with ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT. *Radiology.* 2014;270:517-525.
- [24] Yang J, Kan Y, Ge BH, et al. Diagnostic role of gallium-68 DOTATOC and gallium-68 DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors: a meta analysis. *Acta Radiol.* 2014;55:389-398.
- [25] Poeppel TD, Binse I, Petersehn S, et al. ⁶⁸Ga-DOTATOC versus ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2011;52:1864-1870.
- [26] 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.
- [27] Sandström M, Velikyan I, Garske-Román U, et al. Comparative biodistribution and radiation dosimetry of ⁶⁸Ga-DOTATOC and ⁶⁸Ga-DOTATATE in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2013;54:1755-1759.
- [28] Stabin MG, Kooij PP, Bakker WH, et al. Radiation dosimetry for indium-111-pentetretotide. *J Nucl Med.* 1997;38:1919-1922.
- [29] Morgat C, Vélayoudom-Céphise FL, Schwartz P, et al. Evaluation of ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT for the detection of duodenopancreatic neuroendocrine tumors in patients with MEN1. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:1258-1266.
- [30] Sadowski SM, Millo C, Cottle-Delisle C, et al. Results of ⁶⁸Gallium-DOTATATE PET/CT scanning in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *J Am Coll Surg.* 2015;221:509-517.
- [31] Prasad V, Sainz-Esteban A, Arsenic R, et al. Role of ⁶⁸Ga somatostatin receptor PET/CT in the detection of endogenous hyperinsulinaemic focus: an explorative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43:1593-1600.
- [32] Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40:800-816.
- [33] Ezziddin S, Lohmar J, Yong-Hing CJ, et al. Does the pretherapeutic tumor SUV in ⁶⁸Ga DOTATOC PET predict the absorbed dose of ¹⁷⁷Lu octreotate? *Clin Nucl Med.* 2012;37:e141-e147.
- [34] 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.
- [35] Haug AR, Auernhammer CJ, Wängler B, et al. ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT for the early prediction of response to somatostatin receptor-mediated radionuclide therapy in patients with well-differentiated neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 2010;51:1349-1356.
- [36] Gabriel M, Oberauer A, Dobrozemsky G, et al. ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET for assessing response to somatostatin-receptor-mediated radionuclide therapy. *J Nucl Med.* 2009;50:1427-1434.
- [37] Wulfert S, Kratochwil C, Choyke PL, et al. Multimodal imaging for early functional response assessment of ⁹⁰Y-/¹⁷⁷Lu-DOTATOC peptide receptor targeted radiotherapy with DW-MRI and ⁶⁸Ga-DOTATOC-PET/CT. *Mol Imaging Biol.* 2014;16:586-594.
- [38] Wild D, Fani M, Behe M, et al. First clinical evidence that imaging with somatostatin receptor antagonists is feasible. *J Nucl Med.* 2011;52:1412-1417.
- [39] Pfeifer A, Knigge U, Binderup T, et al. ⁶⁴Cu-DOTATATE PET for neuroendocrine tumors: a prospective head-to-head comparison with ¹¹¹In-DTPA-octreotide in 112 patients. *J Nucl Med.* 2015;56:847-854.
- [40] Laverman P, McBride WJ, Sharkey RM, et al. A novel facile method of labeling octreotide with ¹⁸F-fluorine. *J Nucl Med.* 2010;51:454-461.
- [41] Mimm H, Kauhanen S, Seppänen M, Nuutila P. ¹⁸F-FDOPA: a multiple-target molecule. *J Nucl Med.* 2009;50:1915-1918.
- [42] Kuik WJ, Kema IP, Brouwers AH, et al. *In vivo* biodistribution of no-carrier-added 6-¹⁸F-fluoro-3,4-dihydroxy-L-phenylalanine (¹⁸F-DOPA), produced by a new nucleophilic substitution approach, compared with carrier-added ¹⁸F-DOPA, prepared by conventional electrophilic substitution. *J Nucl Med.* 2015;56:106-112.
- [43] Montravers F, Kerrou K, Nataf V, et al. Impact of fluorodihydroxyphenylalanine-¹⁸F positron emission tomography on management of adult patients with documented or occult digestive endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1295-1301.
- [44] Koopmans KP, de Vries EG, Kema IP, et al. Staging of carcinoid

- tumours with ^{18}F DOPA PET: a prospective, diagnostic accuracy study. *Lancet Oncol.* 2006;7:728-734.
- [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] Imperiale A, Rust E, Gabriel S, et al. ^{18}F -fluorodihydroxyphenylalanine PET/CT in patients with neuroendocrine tumors of unknown origin: relation to tumor origin and differentiation. *J Nucl Med.* 2014;55:367-372.
- [47] Rothenstein J, Clearly SP, Pond GR, et al. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract: a decade of experience at the Princess Margaret Hospital. *Am J Clin Oncol.* 2008;31:64-70.
- [48] Imperiale A, Sebag F, Vix M, et al. ^{18}F -FDOPA PET/CT imaging of insulinoma revisited. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42:409-418.
- [49] Christ E, Wild D, Ederer S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor imaging for the localisation of insulinomas: a prospective multi-centre imaging study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1:115-122.
- [50] Luo Y, Pan Q, Yao S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor PET/CT with ^{68}Ga -NOTA-exendin-4 for detecting localized insulinoma: a prospective cohort study. *J Nucl Med.* 2016;57:715-720.
- [51] 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.* August 11, 2016 [Epub ahead of print]
- [52] Abgral R, Leboulleux S, Deandreis D, et al. Performance of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for high Ki67 ($\geq 10\%$) well-differentiated endocrine carcinoma staging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:665-671.
- [53] Binderup T, Knigge U, Loft A, Federspiel B, Kjaer A. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res.* 2010;16:978-985.
- [54] 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.
- [55] Ezziddin S, Adler L, Sabet A, et al. Prognostic stratification of metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms by ^{18}F -FDG PET: feasibility of a metabolic grading system. *J Nucl Med.* 2014;55:1260-1266.
- [56] van Essen M, Sundin A, Krenning EP, Kwekkeboom DJ. Neuroendocrine tumours: the role of imaging for diagnosis and therapy. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10:102-114.
- [57] Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al. Consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. *Neuroendocrinology.* 2016;103:172-185.
- [58] Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2014;371:224-233.
- [59] SSA therapies: ^{177}Lu -DOTATATE is a better one in NETTER-1. *Nat Rev Clin Oncol.* 2015;12:684.

(收稿日期:2020-07-02)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对形态学图片的质量和制作要求

作者提供给杂志用的形态学图片既要为论文的出版用,也为论文的评审和编辑用,除图片要足够的大小外,图像要能真实反映形态的原貌和特征。图片要清晰,对比度好,色彩正常。基本要求如下。

1. 图片必须是原始图像或由原始图像加工成的照片,影像图应标注左右,图像要能显示出形态特征,必要时需加提示或特指符号(如箭头等)。

2. 数码图像的分辨率应为 300 dpi 或以上,总像素至少要在 150~300 万像素或以上,图像文件用 tif 格式。

3. 图像要有简明扼要、规范的形态描述,但不能简单到只写“电子显微镜形态改变”之类。

4. 大体标本图片上应有标尺,显微镜图片应注明染色方法和图像的真正放大倍数,数码照片的放大率最好用比例尺来标注。

5. 插入到文本文件中的图片,在调整其大小时要保持原图像的宽/高比例(即先按下计算机的 shift 键,再进行缩放操作)。

本刊编辑部