

# 核医学新技术提升神经内分泌肿瘤诊治水平

霍力

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

通信作者:霍力, Email: huoli@pumch.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.08.001

**Achievements from nuclear medicine initiatives to promote neuroendocrine neoplasms diagnosis and treatment**

Huo Li

Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences; Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine, Beijing 100730, China

Corresponding author: Huo Li, Email: huoli@pumch.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.08.001

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)是起源于神经内分泌细胞的肿瘤,可发生于全身各处,胃肠胰来源者最多,约占总数的2/3,其次为肺来源,约占22%~27%,少见的NENs包括神经源性NENs,如嗜铬细胞瘤、副神经节瘤和神经母细胞瘤(neuroblastoma, NB)等,另还有来源于甲状腺及皮肤者<sup>[1]</sup>。与其他恶性肿瘤相似,NENs患者诊治的关键环节包括早期定位、准确临床分期、选择合适的治疗及疗效监测方法,略有差别的是胃肠胰NENs的定性诊断和相应病理分级与是否使用生长抑素类药物抑制肿瘤生长及患者预后评估有关。

有功能NENs在瘤体较小时即可被早期检出,除因激素相关临床症状明显促使患者及时就诊外,实验室检查及动脉期异常血流灌注增加的影像学特征也有利于大部分NENs的早期定位和定性诊断,特别是对于局部脏器内多发NENs及局部转移,常规影像学方法诊断灵敏度高,局部疗效监测效果好。但对于临床表现缺乏特异性的无功能NENs,其多因转移灶或瘤体巨大导致占位而被发现,实验室及常规影像学检查均缺乏特异性,更无法用于寻找原发灶。无论有功能还是无功能NENs,实验室及常规影像学检查对是否存在远处转移及NENs病理分级方面都面临着挑战。

## 一、基于生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)的核医学分子探针发展历程

20世纪中期,胃肠胰NENs细胞表面存在特异性SSTR的特征被发现后,研究者将SSTR配体类似物与放射性核素相结合,通过配体介导(受体-配体

结合)使放射性核素在NENs病灶中浓聚使之显影,这种高特异性与灵敏度的核医学显像方法获得了高度关注。随着核医学技术的进步,SSTR配体类似物的结构不断被优化,目前主流前体为SSTR激动剂奥曲肽(octreotide, OC)类似物,包括酪氨酸3-OC(Tyr3-OC, TOC)、1-萘丙氨酸3-OC(1-Nal3-OC, NOC)和D-苯丙氨酸1-酪氨酸3-苏氨酸8-OC(D-Phe1-Tyr3-Thr8-OC, TATE)<sup>[2-4]</sup>。近年来,SSTR拮抗剂类探针显示出较OC类探针更好的SSTR亲和力及可与更多位点结合且解离速度较慢的特点<sup>[5]</sup>,其对NENs显像的效果有可能优于激动剂类似物,因此迅速成为NENs靶向探针研究热点之一。SSTR拮抗剂类探针主要包括<sup>68</sup>Ga-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)-JR11{Cpa-c[D-Cys-Aph(Hor)-D-Aph(Cbm)-Lys-Thr-Cys]-D-Tyr-NH<sub>2</sub>}(即OPS201)、1,4,7-三氮杂环壬烷-1-戊二酸-4,7-乙酸(1,4,7-triazacyclononane-1-glutaric acid-4,7-acetic acid, NODAGA)-JR11(即OPS202)和DOTA-LM3{p-Cl-Phe-c[D-Cys-Tyr-D-Aph(Cbm)-Lys-Thr-Cys]-D-Tyr-NH<sub>2</sub>}。

分子探针结构优化与显像设备从SPECT发展到PET有关,放射性核素从适用于SPECT显像的核素<sup>111</sup>In、<sup>99m</sup>Tc过渡到适合PET显像的<sup>18</sup>F、<sup>68</sup>Ga、<sup>64</sup>Cu标记,核医学SSTR显像(SSTR imaging, SRI)逐渐成熟,并以其高灵敏度、高特异性及全身显像的特点成为真正的以分子靶向为基础的精准影像学检查方法。近些年,欧洲神经内分泌肿瘤学会及美国癌症

联合会均将 SRI 列入 NENs 诊疗指南<sup>[6]</sup>, SRI 在 NENs 定性诊断、寻找原发灶、临床分期、病理分级、治疗方法选择、疗效随访及预后评估方面均展现出明显优势,成为了临床倚重的新技术。

与 SRI 同时发展的还有核医学精准肽受体放射性核素治疗 (peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)。早期是将<sup>90</sup>Y 标记在 SSTR 配体类似物上发挥治疗作用<sup>[7]</sup>,近年来研究者发现<sup>177</sup>Lu、<sup>225</sup>Ac 和<sup>213</sup>Bi 等治疗核素的射线能量与半衰期比<sup>90</sup>Y 更适于进行肿瘤治疗,其中<sup>177</sup>Lu 标记的 OC 类似物对 G1 级和 G2 级 NENs 的治疗效果明显优于其他非手术治疗方法,特别是针对难治性 NENs 患者,可使其生存期明显延长。2018 年 2 月美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准将<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 用于 NENs 患者,标志着这种精准诊疗一体化的核医学新技术成为继生物治疗、化疗、靶向治疗等方法以外被临床认可的 NENs 的有效治疗手段,该法在欧美等国家迅速成为研究焦点<sup>[8]</sup>。

需要指出的是,随着 SRI 的不断推广,越来越多的临床实践发现一些正常器官或组织 (如脑垂体、肝脾、胰腺钩突<sup>[9]</sup>等) 因存在 SSTR 而显影,这可能会导致 NENs PRRT 不良反应,需高度重视。

## 二、其他 NENs 核医学新型分子探针的研发

核医学技术在神经源性 NENs 中的应用是另一个研究比较集中的领域。早在 1981 年,就有学者报道<sup>123/131</sup>I-间碘苄胍 (metaiodobenzylguanidine, MIBG) 作为去甲肾上腺素功能性类似物可特异性浓聚于肾上腺髓质和富肾上腺素能受体的肿瘤细胞内<sup>[10]</sup>,该时间明显早于 SRI 和 PRRT 在胃肠胰 NENs 中的应用<sup>[10]</sup>,也早于对 NENs 病理特征的整体认识。其后<sup>123/131</sup>I-MIBG SPECT 显像大量用于 NENs 临床实践,主要针对嗜铬细胞瘤、副神经节瘤以及 NB 患者,其中<sup>131</sup>I-MIBG 还可用于治疗。

近年来,PET 显像剂逐渐进入临床研究,如与 MIBG 相近的儿茶酚胺结构类似物,包括<sup>11</sup>C-间羟基麻黄素 (meta-hydroxyephedrine, mHED)、<sup>18</sup>F-间-3-氟苄胍 [meta-(3-<sup>18</sup>F-fluoropropyl)benzylguanidine, mFPBG] 和<sup>18</sup>F-氮-3-溴-4-(3-氟丙氧基)苄胍 {N-[3-bromo-4-(3-<sup>18</sup>F-fluoropropoxy)]-benzyl-guanidine, LMI1195}<sup>[11-13]</sup>等,但均为小样本研究,尚未在临床广泛开展。

另一个较为成熟的 PET 神经源性 NENs 显像剂是<sup>18</sup>F-L-6-氟-3,4-二羟基苯丙氨酸 (6-<sup>18</sup>F-fluoro-L-3,4-dihydroxyphenylalanine, <sup>18</sup>F-FDOPA)<sup>[14]</sup>,其为多巴胺的结构类似物,可反映神经源性 NENs 内多巴胺

代谢情况,但早期囿于合成和提纯过程复杂,产率低,未能在临床广泛推广,近年来随着化学合成和标记过程的改进,其产率大大提高,在有加速器的单位推广迅速,效果显著<sup>[15]</sup>。

除应用于神经源性 NENs 外,<sup>18</sup>F-FDOPA 在胰岛素瘤中的应用也得到了广泛认可,可弥补 SRI 诊断胰岛素瘤灵敏度低的缺点。胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 受体显像剂诊断胰岛素瘤也较为特异,其代表性药物为 GLP-1 受体激动剂 exendin-4。据报道,<sup>68</sup>Ga-exendin-4 对胰岛素瘤的诊断灵敏度可达 95% 以上<sup>[16]</sup>。

目前,针对肺 NENs、甲状腺髓样癌及其他少见 NENs 尚无特异性的核医学探针,临床上仍主要应用<sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖 (fluorodeoxyglucose, FDG) 对病灶进行甄别,但缺乏特异性,诊断需依靠活组织检查。

## 三、我国核医学新技术在 NENs 方面的临床转化现状

20 世纪 90 年代,我国将<sup>111</sup>In 标记 OC 类 NENs 分子探针引入国内,2010 年后引进 Ge-Ga 发生器,越来越多的医院开展了关于<sup>68</sup>Ga 标记的 OC 类 SSTR 激动剂的研究。本期重点号栏目包含了 5 篇相关论著类文章<sup>[15,17-20]</sup>。基于既往取得的关于激动剂 SRI 的大量经验<sup>[3-4]</sup>,研究者开始对 NENs 拮抗剂进行临床转化研究,谢卿等<sup>[17]</sup>对 1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸 (1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid, NOTA)-JR11 拮抗剂的放射性标记过程、质量控制、体外稳定性以及生物学分布等初步临床前评价进行了详细描述,该研究将中间体由 DOTA 改成 NOTA,有助于推动 SSTR 拮抗剂的进一步临床转化及应用。

从国内外文献中不难发现,核医学新技术在 NENs 的临床转化研究主要集中在神经源性及胃肠胰 NENs,而其他种类的 NENs 均是小样本报告。在胃肠胰 NENs 方面,SRI 的研究主要集中在肿瘤定性、诊断效能、治疗前临床分期、治疗后疗效监测、预后、与 NENs 分级关系、治疗方案选择以及与<sup>18</sup>F-FDG 显像的关系等方面。目前 NENs 的 SSTR 探针均由国外引入,我国在 SRI 方面的整体临床研究水平尚滞后,还处于模仿国外研究方向与领域的探索状态,但我国临床资源丰富,研究样本积累相对容易。张青菊等<sup>[18]</sup>对 48 例胰腺 NENs 行回顾性研究,分析<sup>68</sup>Ga-DOTANOC PET/CT 显像对胰腺 NENs 的诊断及临床分期价值,相较于国外的胃肠胰 NENs 综合研究,其在 NENs 脏器来源上更为单一,有较高

的临床价值。

需注意的是,我国 $^{68}\text{Ga}$ -OC 类显像剂在胃肠胰 NENs 中的临床转化研究数据积累并不充分,与国内 Ge-Ga 发生器购置费用昂贵、进口手续繁琐、检查无法收费等原因密切相关,这限制了临床研究的开展。随着较 $^{68}\text{Ga}$  更为昂贵、用量更大的 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 在胃肠胰 NENs 治疗中发挥越来越大的作用,国外围绕 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 治疗相关的研究正取得令人瞩目的进展(如在患者筛选、辐射剂量计算、疗效评估、SRI 与 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 疗效间的关系及其与其他临床常规药物配伍使用等方面),而国内尚处于空白或小样本量缓慢积累的过程中。如不解决围绕 $^{177}\text{Lu}$  核素引进和收费相关的问题,我国核医学新技术在胃肠胰 NENs 精准诊疗一体化上与国际间的差距有可能会进一步拉大。

一些非 NENs 也存在 SSTR,如肿瘤性骨软化症(tumor-induced osteomalacia, TIO)致病肿瘤也表达 SSTR,而利用 SRI 寻找 TIO 致病肿瘤的方法拓宽了 SRI 的临床应用范围。张姝等<sup>[19]</sup>比较了 SPECT/CT 显像和 PET/CT SRI 诊断肿瘤病灶的能力,同时探索了 MRI 影像特征对 PET/CT 显像结果的再鉴别作用,并认为 MRI 可提高对 TIO 肿瘤的诊断特异性和准确性,研究结果为发挥 PET/MR 成像设备的优势提供了支持。

在神经源性 NENs 临床研究方面,国外研究涵盖了嗜铬细胞瘤、副神经节瘤和 NB,国内则更多集中于 $^{131}\text{I}$ -MIBG 诊断嗜铬细胞瘤上。近年, $^{123}\text{I}$ -MIBG 在国内推广使用。本期王巍等<sup>[20]</sup>介绍了 $^{123}\text{I}$ -MIBG 平面显像与 SPECT/CT 显像在儿童不同类型 NB 患者中的临床应用价值,并针对患儿检查的特殊性提出了适合患儿病情评估的临床解决方案。

另外, $^{18}\text{F}$ -FDOPA 在国外的临床研究较为广泛,研究领域涵盖神经、心脏和肿瘤,其中肿瘤研究主要针对神经源性 NENs、甲状腺髓样癌等。据最新消息,美国 FDA 对 $^{18}\text{F}$ -FDOPA 的新药申请正在审批中<sup>[21]</sup>。既往国内 $^{18}\text{F}$ -FDOPA 合成困难,应用受限。最近, $^{18}\text{F}$ -FDOPA 合成的关键问题已被解决,其未来有可能在国内得到迅速推广。本期关志伟等<sup>[15]</sup>的研究报道, $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/CT 显像用于嗜铬细胞瘤/副神经节瘤定位及定性诊断的准确性高,能比 CT/MR 发现更多的副神经节瘤小病灶,但该研究样本量较小,未与 $^{131}\text{I}$ -MIBG 显像进行对照,因此结论仍需更大样本量的研究验证。

综上,针对 NENs 受体的核医学靶向探针研发

是所有肿瘤中种类最多的,也是临床转化成功的亮点。这种发轫于 NENs、以分子靶向为基础的精准核医学新技术,即经过 NENs 细胞表面受体基础性研究发现核医学靶向药物、通过更换放射性核素实现从显像到治疗的诊疗一体化模式已非常成熟,易于模仿与推广。前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)的发现,以及 PSMA 相关 PRRT 核医学诊疗一体化在前列腺癌中的应用<sup>[22]</sup>即模仿了 NENs 的发展历程,但其研究、临床转化及应用推广明显快于 NENs。相信随着对 NENs 研究思路和诊治方法的深入探索,以及更多核医学诊疗新技术和其他基于受体靶向核医学诊疗一体化的发展,核医学的进步将给包括 NENs 患者在内的更多肿瘤患者带来福音。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Öberg K. The genesis of the neuroendocrine tumors concept: from Oberndorfer to 2018[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2018, 47(3): 711-731. DOI:10.1016/j.ecl.2018.05.003.
- [2] 景红丽,李方,杜延荣,等. $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HYNIC-TOC 生长抑素受体显像诊断胰腺神经内分泌肿瘤的临床应用[J]. *胃肠病学*, 2008, 13(4): 195-199. DOI:10.3969/j.issn.1008-7125.2008.04.002. Jing HL, Li F, Du YR, et al. Clinical application of somatostatin receptor imaging with  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HYNIC-TOC in the diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Chin J Gastroenterol*, 2008, 13(4): 195-199. DOI:10.3969/j.issn.1008-7125.2008.04.002.
- [3] 于江媛,李洁,李囡,等.胃肠胰神经内分泌肿瘤患者 $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HYNIC-TOC SPECT 与 $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE PET/CT 显像的对比研究[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2015, 35(4): 289-292. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2015.04.013. Yu JY, Li J, Li N, et al. An inpatient comparison of  $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -HYNIC-TOC imaging and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE imaging on patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 35(4): 289-292. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2015.04.013.
- [4] 朱华,于江媛,李囡,等. $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE 的制备及在神经内分泌肿瘤显像中的应用[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2015, 35(6): 487-491. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2015.06.016. Zhu H, Yu JY, Li N, et al. Preparation of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE and its clinical trial in neuroendocrine tumor[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 35(6): 487-491. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2015.06.016.
- [5] Ginj M, Zhang H, Waser B, et al. Radiolabeled somatostatin receptor antagonists are preferable to agonists for *in vivo* peptide receptor targeting of tumors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(44): 16436-16441. DOI:10.1073/pnas.0607761103.
- [6] Wild D, Fani M, Behe M, et al. First clinical evaluation of somatostatin receptor antagonist imaging[J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(suppl 2): 134P.
- [7] 陈永辉,李方,贾兵,等. $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE 治疗进展期神经内分泌肿瘤的临床价值[J]. *中华核医学杂志*, 2010, 30(1): 1-4.

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9780.2010.01.001.

Chen YH, Li F, Jia B, et al. Treatment of advanced neuroendocrine tumors with  $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE[J]. Chin J Nucl Med, 2010, 30(1): 1-4. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-9780.2010.01.001.

- [8] Werner RA, Weich A, Kircher M, et al. The theranostic promise for neuroendocrine tumors in the late 2010s—where do we stand, where do we go? [J]. Theranostics, 2018, 8(22): 6088-6100. DOI:10.7150/thno.30357.
- [9] 胡桂兰, 王玲, 霍力, 等.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE 在人体正常脏器内的分布特点[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(4): 207-211. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.04.004.  
Hu GL, Wang L, Huo L, et al. A pilot study on the biodistribution pattern of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE in normal organs of adults[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2017, 37(4): 207-211. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.04.004.
- [10] Wieland DM, Brown LE, Tobes MC, et al. Imaging the primate adrenal medulla with [ $^{123}\text{I}$ ] and [ $^{131}\text{I}$ ] meta-iodobenzylguanidine: concise communication[J]. J Nucl Med, 1981, 22(4): 358-364.
- [11] Yamamoto S, Hellman P, Wassberg C, et al.  $^{11}\text{C}$ -hydroxyephedrine positron emission tomography imaging of pheochromocytoma: a single center experience over 11 years [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(7): 2423-2432. DOI:10.1210/jc.2011-3342.
- [12] Woo SK, Moon BS, Kim BS, et al. Feasibility of myocardial PET imaging using a benzylguanidine analog: *meta*-(3-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoropropyl)benzylguanidine ([ $^{18}\text{F}$ ]mFPBG) [J]. Nucl Med Biol, 2018, 61: 63-70. DOI:10.1016/j.nucmedbio.2018.04.005.
- [13] Chen X, Werner RA, Lapa C, et al. Subcellular storage and release mode of the novel  $^{18}\text{F}$ -labeled sympathetic nerve PET tracer LMI1195 [J]. EJNMMI Res, 2018, 8(1): 12. DOI:10.1186/s13550-018-0365-9.
- [14] Hoegerle S, Nitzsche E, Althoefer C, et al. Pheochromocytomas: detection with  $^{18}\text{F}$  DOPA whole body PET—initial results [J]. Radiology, 2002, 222(2): 507-512. DOI:10.1148/radiol.2222010622.
- [15] 关志伟, 麻广宇, 张晓军, 等.  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/CT 显像在嗜铬细胞瘤/副神经节瘤诊断中的临床应用[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(8): 468-472. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.08.005.  
Guan ZW, Ma GY, Zhang XJ, et al. Clinical application of  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET/CT imaging in the diagnosis of pheochromocytoma/paraganglioma [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(8): 468-472. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.08.005.
- [16] Luo Y, Pan Q, Yao S, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor PET/CT with  $^{68}\text{Ga}$ -NOTA-exendin-4 for detecting localized insulinoma: a prospective cohort study [J]. J Nucl Med, 2016, 57(5): 715-720. DOI:10.2967/jnumed.115.167445.
- [17] 谢卿, 朱华, 刘特立, 等. 生长抑素受体拮抗剂  $^{68}\text{Ga}$ -NOTA-JR11 的制备及其 microPET 显像 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(8): 473-477. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.08.006.  
Xie Q, Zhu H, Liu TL, et al. Preparation and microPET imaging of somatostatin receptor antagonist  $^{68}\text{Ga}$ -NOTA-JR11 [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(8): 473-477. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.08.006.
- [18] 张青菊, 杨卫东, 王胜军, 等.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC PET/CT 显像在胰腺神经内分泌肿瘤诊断及分期中的应用价值 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(8): 453-457. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.08.002.  
Zhang QJ, Yang WD, Wang SJ, et al. Value of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC PET/CT imaging in primary diagnosis and staging of pancreatic neuroendocrine neoplasms [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(8): 453-457. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.08.002.
- [19] 张姝, 霍力, 王玲, 等.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT 显像联合 MRI 在肿瘤性骨软化症诊断中的应用 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(8): 458-463. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.08.003.  
Zhang S, Huo L, Wang L, et al. Application of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT imaging combined with MRI in the diagnosis of tumor-induced osteomalacia [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(8): 458-463. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.08.003.
- [20] 王巍, 刘俊, 袁磊磊, 等.  $^{123}\text{I}$ -MIBG SPECT/CT 显像在儿童神经母细胞瘤诊治中的价值 [J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2019, 39(8): 464-467. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.08.004.  
Wang W, Liu J, Yuan LL, et al. Value of  $^{123}\text{I}$ -MIBG SPECT/CT imaging in the diagnosis and treatment of pediatric neuroblastoma [J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2019, 39(8): 464-467. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.08.004.
- [21] SNMMI Newslines. News: FDA reviews NDA for  $^{18}\text{F}$ -FDOPA in congenital hyperinsulinism [J]. J Nucl Med, 2019, 60(3): 7N.
- [22] Farolfi A, Fendler W, Irvani A, et al. Theranostics for advanced prostate cancer: current indications and future developments [J]. Eur Urol Oncol, 2019, 2(2): 152-162. DOI:10.1016/j.euo.2019.01.001.

(收稿日期:2019-06-20)