

放射性核素诊治神经内分泌肿瘤的应用进展

刘会攀 陈跃

西南医科大学附属医院核医学科, 泸州 646000

通信作者: 陈跃, Email: chen Yue5523@126.com

【摘要】 神经内分泌肿瘤 (NETs) 有特定亚类的生长抑素受体 (SSTRs) 过度表达, ^{177}Lu -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) 为生长抑素类似物, 可与 SSTRs 特异性结合, 在 NETs 早期诊断、临床分期、指导治疗、复发和转移病灶的探查中具有重要意义, 在肿瘤放射性核素靶向治疗方面作用更为突出。多肽受体放射性核素治疗 (PRRT) 不良反应相对轻微, 对于延长患者无进展生存期、改善症状以及提高生活质量具有重要意义。

【关键词】 神经内分泌瘤; DOTATATE; 镥; 发展趋势

基金项目: 泸州市人民政府-西南医科大学核素精准诊疗研究项目 (2016LZXNYD-G01); 2018 年四川省重点实验室建设基金 (2018JPT0023)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.09.015

Application progress of radionuclide imaging and therapy in neuroendocrine tumors

Liu Huipan, Chen Yue

Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

Corresponding author: Chen Yue, Email: chen Yue5523@126.com

【Abstract】 Some subtypes of somatostatin receptors (SSTRs) are overexpressed in neuroendocrine tumors (NETs). ^{177}Lu -1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane-1, 4, 7, 10-tetraacetic acid-*D*-Phe¹-Tyr³-Thr⁸-octreotide (DOTATATE) is a somatostatin analogue that can be combined with somatostatin receptor specifically, which plays an important role not only in early diagnosis, clinical staging, treatment guiding, recurrence detection and metastasis of NETs, but also in the targeted radionuclide therapy of tumors. The side effect of peptide receptor radionuclide therapy is relatively mild, which is of great clinical significance for prolonging patients' survival, improving symptoms and the quality of life.

【Key words】 Neuroendocrine tumors; DOTATATE; Lutetium; Trends

Fund program: Luzhou Municipal People's Government-Southwest Medical University Nuclide Precision Diagnosis and Treatment Research Project (2016LZXNYD-G01); Fund for the Construction of Key Laboratory of Sichuan Province in 2018 (2018JPT0023)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.09.015

神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine tumors, NETs) 是起源于神经内分泌细胞的肿瘤, 发生于胃、肠、胰腺等消化系统器官者 (约占 72%) 最常见, 其次为肺 NETs (约占 25%) 等^[1]。近年来, NETs 全球发病率显著增加^[2]。最新 WHO 分类 (2010 年版) 采用的“neuroendocrine neoplasm (NEN)”泛指所有源自神经内分泌细胞的肿瘤, 具体为: (1) 高分化神经内分泌肿瘤 (well differentiated endocrine tumor); (2) 高分化神经内分泌癌 (well differentiated endocrine carcinoma); (3) 低分化神经内分泌癌 (包括小细胞癌) [poorly differentiated endocrine (small cell) carcinoma]; (4) 外分泌-内分泌型肿瘤 (mixed exocrine-endocrine tumor); (5) 瘤样病变 (tumor-like lesion)。NETs 按组织分化程度和细胞增殖活性分为 G1 (低级别)、G2 (中级别) 和 G3 (高级别) 3 级。

生长抑素受体 (somatostatin receptors, SSTRs) 是一种糖蛋白, 可与生长抑素类似物 (somatostatin analogues, SSAs) 特异性结合。NETs 有特定亚类的 SSTRs 过度表达。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 1) 是一种衍生的 SSAs, 可与 SSTRs 结合。 ^{177}Lu -DOTATATE 具有较高的特异性、高肿瘤摄取亲和性、毒性及不良作用小、集诊疗于一体。本文就近年来 ^{177}Lu -DOTATATE 诊疗 NETs 的相关研究进展进行综述。

一、放射性核素标记 SSAs 的诊疗对比

目前多使用 ^{64}Cu -DOTATATE、 ^{68}Ga -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 (1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane-1, 4, 7, 10-tetraacetic acid-Tyr³-octreotide, DOTATOC) 和 ^{68}Ga -DOTATATE PET 行 SSTRs 显像 (SSTRs imaging, SRI)。常见的放射性核素标记 SSAs 的诊断效能见表 1, 其中 ^{68}Ga 标记 SSAs (如 ^{68}Ga -DOTATATE、 ^{68}Ga -DOTATOC 等) 是目前常用的 PET SRI 示踪剂, 具有更好的灵敏度、更快的清除率和更短的给药时间, 短时间内可行多次注射^[6-7], 其更适用于诊断 NETs。

多肽受体放射性核素治疗 (peptide receptor radionuclide therapy, PRRT) 多采用 ^{90}Y 与 ^{177}Lu 。 ^{90}Y 主要用于治疗体积较大的肿瘤。 ^{177}Lu 标记奥曲肽 (octreotide, OC), 可释放 β^- 射线

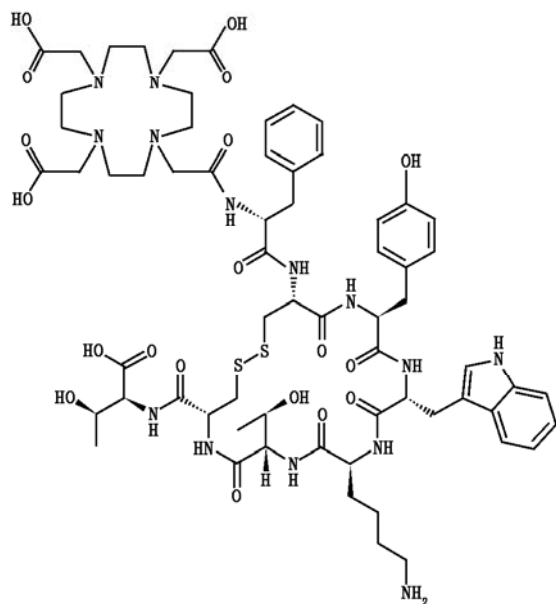


图1 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(DOTATATE)的化学结构

表1 常见放射性核素标记的生长抑素类似物(SSAs)对神经内分泌肿瘤的诊断效能(%)^[3-5]

示踪剂	灵敏度	特异性	准确性	阳性预测值	阴性预测值
¹¹¹ In-DTPA-OC	87	100	88	100	48
⁹⁹ Tc ^m -HYNIC TOC	60	99	86	96	83
⁶⁴ Cu-DOTATATE	97	100	97	100	100
⁶⁸ Ga-DOTATOC	93	85	-	-	-
⁶⁸ Ga-DOTATATE	96	97	97	94	98

注：“-”为无对应数据；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，DOTATOC为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，DTPA为二乙撑三胺五乙酸，HYNIC为联胍尼克酰胺，OC为奥曲肽

用于治疗，其 β^- 射线组织最大穿透性约2 mm，适用于较小体积的肿瘤；¹⁷⁷Lu也可释放 γ 射线，对早期诊断肿瘤、临床分期、指导治疗、探查复发和转移灶具有重要意义，在肿瘤放射性核素靶向治疗中作用更为突出。因此，¹⁷⁷Lu-DOTATATE更适于NETs治疗。

国际原子能机构、欧洲核医学协会和美国核医学与分子影像学会联合发布的指南对¹⁷⁷Lu-DOTATATE的治疗适应证做出了具体规定^[8]。

二、¹⁷⁷Lu-DOTATATE的临床应用

NETs类型和分化程度各异，患者可能出现临床症状如下(典型的激素撤退综合征)，也有患者无症状。

1.胃肠胰NETs(gastroenteropancreatic NETs, GEP-NETs)。GEP-NETs是最常见的NETs，主要发生于胃肠消化道或胰腺，能产生5-羟色胺代谢产物或多肽激素。Marinova等^[9]报道，经¹⁷⁷Lu-DOTATATE治疗后，胰腺NETs(pancreatic NETs, P-NETs)患者整体健康状况、社会功能好转，在第1个治疗周期后，患者疲劳和食欲减退症状显著改善，表明PRRT可有

效改善P-NETs患者生活质量。Nicolini等^[10]分析¹⁷⁷Lu-DOTATATE治疗的中、高级SRI阳性GEP-NETs患者，发现细胞增殖核抗原(Ki-67)≤35%的患者疾病控制率(disease control rate, DCR)和无进展生存期(progression-free survival, PFS)显著高于Ki-67>35%的患者。在一项针对晚期进行性SRI阳性的中肠NETs患者的Ⅲ期临床随机对照试验中，116例(治疗组)患者使用¹⁷⁷Lu-DOTATATE治疗及支持治疗(包括OC)，113例(对照组)患者单用OC治疗，治疗组20个月PFS比例为65.2%，对照组为10.8%；治疗组有效率为18%，对照组为3%($P<0.001$)；与对照组相比，治疗组患者的肿瘤生长和死亡风险较低^[11]。此外，该研究将¹⁷⁷Lu-DOTATATE与标准护理手段(4周30 mg OC)相结合，可降低79%的疾病进展或死亡风险；另一项纳入360例GEP-NETs患者的研究显示，16%的患者经¹⁷⁷Lu-DOTATATE治疗后出现部分肿瘤缩小^[12]。

GEP-NETs治疗前的¹⁸F-脱氧葡萄糖(flurorodeoxyglucose, FDG)显像最大标准化摄取值(maximum standardized uptake value, SUV_{max})高与治疗难治性增加的概率有关，但无论¹⁸F-FDG的摄取或肿瘤等级如何，患者症状大多会得到改善。Severi等^[13]的研究表明，约57%的G1 NETs患者和66%的G2 NETs患者FDG PET显像阳性；而¹⁷⁷Lu-DOTATATE治疗后，G1 NETs和G2 NETs患者的DCR分别为95%和79%；FDG PET显像阴性和阳性患者的DCR分别为100%和76%。多个¹⁷⁷Lu-DOTATATE治疗NETs的研究结果显示，治疗后患者中位PFS为22.0~29.0个月，中位总生存期(overall survival, OS)为36.0~59.9个月，DCR为20.0%~89.2%^[10,14-16]。

目前，手术仍是治疗GEP-NETs的首选方式。对于不适宜行手术的患者，Lu-PRRT可改变肿瘤分期，使患者获得手术机会，或使肿瘤病灶稳定，改善症状，提高生活质量。

2.肺支气管NETs。肺NETs占肺部肿瘤的1%~2%，占NETs的20%~25%，其分为典型(typical carcinoid, TC)和非典型类癌(atypical carcinoid, AC)、大细胞癌和小细胞癌。TC患者预后较好，5年生存率为87%~90%；AC患者预后较差，5年生存率为44%~78%。75%的肺支气管NETs患者甲状腺转录因子1(thyroid transcription factor-1, TTF-1)阳性^[17]。Ianniello等^[18]采用¹⁷⁷Lu-DOTATATE治疗晚期TC或AC患者，结果显示TTF-1阴性和阳性的TC患者中位PFS分别为26.3和7.2个月，FDG PET阴性和阳性的患者中位PFS分别为26.4和15.3个月，这提示TTF-1为预后影响因素。Mariniello等^[19]回顾性分析了114例进展期支气管肺癌患者，经¹⁷⁷Lu-DOTATATE治疗患者5年生存率最高达61.4%，26.5%的患者病灶有形态学反应(部分反应+轻微反应)，且与较长的OS和PFS相关。由此可见，对于肺支气管NETs患者，¹⁷⁷Lu-DOTATATE治疗值得考虑。

3.其他NETs。副神经节瘤是一种罕见的NETs，病灶呈多发性，且10%的病灶为转移性，由于部分肿瘤位置特殊，不适合行手术。Puranik等^[20]对头颈部副神经节瘤SSTR表达阳性的患者进行PRRT(⁹⁰Y/¹⁷⁷Lu)，部分患者病灶SUV_{max}明显下降，肿瘤体积减小；部分患者分子和形态学上均表现出病灶稳定。该研究中PRRT对所有患者有效，无一例出现疾病恶化。PRRT为姑息性治疗，允许在降低转移性疾病负担

后切除原发病灶。Schmidt 等^[21]予 NETs 肝多发转移患者 2 个周期(共计 14.6 GBq)的 PRRT,患者症状明显缓解,后行手术后症状完全缓解。另外,¹⁷⁷Lu-DOTATATE 在治疗脑膜瘤、垂体瘤、脑室外神经细胞瘤、甲状腺髓样癌、磷酸盐尿性间叶肿瘤以及神经母细胞瘤等方面亦表现出良好的治疗特性。可见对于 SRI 阳性的肿瘤患者,¹⁷⁷Lu-DOTATATE 也不失为一种新的治疗策略。

三、联合应用与单独应用的比较

1. Y-PRRT 与 Lu-PRRT。基于⁹⁰Y 与¹⁷⁷Lu 的理化性质及动物实验结果,有学者建议使用⁹⁰Y 治疗体积更大的肿瘤,使用¹⁷⁷Lu 治疗体积较小的肿瘤^[22]。据报道,先后接受⁹⁰Y-DOTATATE、¹⁷⁷Lu-DOTATATE 治疗(序贯疗法)的大体积肿瘤患者有明显的临床反应及形态学反应^[23];大部分患者不良反应轻微^[14]。Mariniello 等^[19]比较⁹⁰Y-DOTATOC、¹⁷⁷Lu-DOTATATE 与⁹⁰Y-DOTATOC+¹⁷⁷Lu-DOTATATE 发现,联合应用的响应率最高(为 38.1%),肿瘤复发率低,大多数患者不良反应轻微,未观察到严重的血清肌酐(3/4 级)增加。因此,为使患者最大获益,应根据肿瘤负荷以及患者耐受情况等选择适当的治疗方案。

2. Lu-PRRT 与化疗药物联合应用。尽管 Lu-PRRT 多用于治疗 G1/G2 的 NETs 患者,但联合治疗对晚期患者可能有效。¹⁷⁷Lu-DOTATATE 联用卡培他滨治疗晚期 NETs 患者,可延长其中位 OS 及 PFS^[24]。¹⁷⁷Lu-DOTATATE 联合卡铂/依托泊苷治疗小细胞癌小鼠模型较单用更为有效^[25]。此外,研究发现烟酰胺磷酸核糖基转移酶抑制剂(GMX1778)可增强¹⁷⁷Lu-DOTATATE 治疗 NETs 的功效,并能诱导延长抗肿瘤效应^[26]。联合化疗药物治疗可能影响与癌症相关的信号传导途径,而单一药物治疗则未见相关影响^[27]。

四、不良反应

PRRT 最常见的不良反应为肾毒性和骨髓毒性,肾毒性常表现为肾功能减退,是影响治疗的主要因素,治疗时可联合应用氨基酸(赖氨酸和精氨酸)保护肾脏^[28]。有动物实验使用马来酸依那普利保护肾脏,通过利尿剂加快药物代谢,从而降低不良反应的风险^[29]。若患者肾功能差、WBC 计数 $< 4.0 \times 10^9/L$ 、年龄超过 70 岁、肿瘤体积大及 OC 显像强阳性,则 PRRT 可能会引起 3/4 级血液学毒性^[30]。部分患者可出现眩晕和呕吐,可预防性应用止吐药缓解症状;肿瘤体积大者可能会发生一过性放射性水肿、疼痛,可应用皮质激素和镇痛药等;偶见腹痛和疲劳。轻微类癌性危象可以通过小剂量 OC(如 100 mg 静脉注射)得到充分治疗,也可通过延长注射时间和(或)降低初始治疗剂量来预防或减轻不良反应的严重程度^[31]。总体来说,¹⁷⁷Lu-DOTATATE 治疗相对安全有效。

五、结语与展望

¹⁷⁷Lu-DOTATATE 治疗 NETs 可延长患者 PFS,改善患者症状,不良反应相对轻微,美国食品与药品监督管理局已于 2018 年 1 月批准其临床应用。作为首款 PRRT 药物,尽管其主要用于 GEP-NETs,但对于治疗 SRI 阳性患者,可考虑使用该药;对于不宜手术或转移性 NETs 患者,该法有望成为一线治疗方式。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Janson ET, Sorbye H, Welin S, et al. Nordic guidelines 2014 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. Acta Oncol, 2014, 53(10): 1284-1297. DOI: 10.3109/0284186X.2014.941999.
- [2] Kunz PL. Carcinoid and neuroendocrine tumors: building on success[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(16): 1855-1863. DOI: 10.1200/JCO.2014.60.2532.
- [3] 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]. J Nucl Med, 2015, 56(6): 847-854. DOI: 10.2967/jnumed.115.156539.
- [4] 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[J]. Acta Radiol, 2014, 55(4): 389-398. DOI: 10.1177/0284185113496679.
- [5] Etchebehere EC, de Oliveira Santos A, Gumz B, et al. ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT, ^{99m}Tc^m-HYNIC-octreotide SPECT/CT, and whole-body MR imaging in detection of neuroendocrine tumors: a prospective trial[J]. J Nucl Med, 2014, 55(10): 1598-1604. DOI: 10.2967/jnumed.114.144543.
- [6] 朱华,于江媛,李园,等. ⁶⁸Ga-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.
- [7] Zhu H, Yu JY, Li N, et al. Preparation of ⁶⁸Ga-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.
- [8] 张静静,朱朝晖,党永红,等. ⁶⁸Ga-DOTATATE 的合成及动物实验研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2014, 34(6): 490-494. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.06.016.
- [9] Zhang JJ, Zhu ZH, Dang YH, et al. Synthesis and *in vivo* evaluation of ⁶⁸Ga-DOTATATE in mice[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 34(6): 490-494. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2014.06.016.
- [10] 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[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2013, 40(5): 800-816. DOI: 10.1007/s00259-012-2330-6.
- [11] Marinova M, Mücke M, Mahlberg L, et al. Improving quality of life in patients with pancreatic neuroendocrine tumor following peptide receptor radionuclide therapy assessed by EORTC QLQ-C30[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45(1): 38-46. DOI: 10.1007/s00259-017-3816-z.
- [12] Nicolini S, Severi S, Ianniello A, et al. Investigation of receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE in patients with GEP-NEN and a high Ki-67 proliferation index[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45(6): 923-930. DOI: 10.1007/s00259-017-3925-8.
- [13] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors[J]. N Engl J Med, 2017, 376(2): 125-135. DOI: 10.1056/NEJMoa1607427.
- [14] FDA approves new treatment for certain digestive tract cancers[EB/OL]. Silver Springs, MD: US Food and Drug Administration, 2018-01-26 [2018-10-19]. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm593.htm>.

- [13] Severi S, Nanni O, Bodei L, et al. Role of ^{18}F FDG PET/CT in patients treated with ^{177}Lu -DOTATATE for advanced differentiated neuroendocrine tumours[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40(6): 881-888. DOI:10.1007/s00259-013-2369-z.
- [14] Severi S, Sansovini M, Ianniello A, et al. Feasibility and utility of re-treatment with ^{177}Lu -DOTATATE in GEP-NENs relapsed after treatment with ^{90}Y -DOTATOC[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(13): 1955-1963. DOI:10.1007/s00259-015-3105-7.
- [15] Ezziddin S, Attassi M, Yong-Hing CJ, et al. Predictors of long-term outcome in patients with well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors after peptide receptor radionuclide therapy with ^{177}Lu -octreotate[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(2): 183-190. DOI:10.2967/jnumed.113.125336.
- [16] Sansovini M, Severi S, Ambrosetti A, et al. Treatment with the radiolabelled somatostatin analog Lu-DOTATATE for advanced pancreatic neuroendocrine tumors [J]. *Neuroendocrinology*, 2013, 97(4): 347-354. DOI:10.1159/000348394.
- [17] Sturm N, Lantuéjoul S, Laverrière MH, et al. Thyroid transcription factor 1 and cytokeratins 1, 5, 10, 14 (34betaE12) expression in basaloid and large-cell neuroendocrine carcinomas of the lung[J]. *Hum Pathol*, 2001, 32(9): 918-925. DOI:10.1053/hupa.2001.27110.
- [18] Ianniello A, Sansovini M, Severi S, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with ^{177}Lu -DOTATATE in advanced bronchial carcinoids: prognostic role of thyroid transcription factor 1 and ^{18}F -FDG PET[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(6): 1040-1046. DOI:10.1007/s00259-015-3262-8.
- [19] Mariniello A, Bodei L, Tinelli C, et al. Long-term results of PRRT in advanced bronchopulmonary carcinoid[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(3): 441-452. DOI:10.1007/s00259-015-3190-7.
- [20] Puranik AD, Kulkarni HR, Singh A, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -labelled peptides for inoperable head and neck paragangliomas (glomus tumours)[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(8): 1223-1230. DOI:10.1007/s00259-015-3029-2.
- [21] Schmidt MC, Uhrhan K, Fischer T, et al. Complete remission of metastatic neuroendocrine paraganglionic carcinoma after "Neoadjuvant" peptide receptor radionuclide therapy and surgery [J]. *Clin Nucl Med*, 2015, 40(8): 667-669. DOI:10.1097/RLU.0000000000000805.
- [22] Romer A, Seiler D, Marincek N, et al. Somatostatin-based radiolabeled peptide therapy with [^{177}Lu -DOTA]-TOC versus [^{90}Y -DOTA]-TOC in neuroendocrine tumours[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(2): 214-222. DOI:10.1007/s00259-013-2559-8.
- [23] Kong G, Callahan J, Hofman MS, et al. High clinical and morphologic response using ^{90}Y -DOTA-octreotate sequenced with ^{177}Lu -DOTA-octreotate induction peptide receptor chemoradionuclide therapy (PRCRT) for bulky neuroendocrine tumours [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(3): 476-489. DOI:10.1007/s00259-016-3527-x.
- [24] Ballal S, Yadav MP, Damle NA, et al. Concomitant ^{177}Lu -DOTATATE and capecitabine therapy in patients with advanced neuroendocrine tumors: a long-term-outcome, toxicity, survival, and quality-of-life study[J]. *Clin Nucl Med*, 2017, 42(11): e457-e466. DOI:10.1097/RLU.0000000000001816.
- [25] Lewin J, Cullinane C, Akhurst T, et al. Peptide receptor chemoradionuclide therapy in small cell carcinoma: from bench to bedside [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(1): 25-32. DOI:10.1007/s00259-014-2888-2.
- [26] Elf AK, Bernhardt P, Hofving T, et al. NAMPT inhibitor GMX1778 enhances the efficacy of ^{177}Lu -DOTATATE treatment of neuroendocrine tumors[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(2): 288-292. DOI:10.2967/jnumed.116.177584.
- [27] Spetz J, Langen B, Rudqvist N, et al. Hedgehog inhibitor sonidegib potentiates ^{177}Lu -octreotate therapy of GOT1 human small intestine neuroendocrine tumors in nude mice[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 528. DOI:10.1186/s12885-017-3524-x.
- [28] Rolleman EJ, Valkema R, de Jong M, et al. Safe and effective inhibition of renal uptake of radiolabelled octreotide by a combination of lysine and arginine[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2003, 30(1): 9-15. DOI:10.1007/s00259-002-0982-3.
- [29] Ilhan H, Wang H, Gildehaus FJ, et al. Nephroprotective effects of enalapril after [^{177}Lu]-DOTATATE therapy using serial renal scintigraphies in a murine model of radiation-induced nephropathy [J]. *EJNMMI Res*, 2016, 6(1): 64. DOI:10.1186/s13550-016-0219-2.
- [30] Bergsma H, Konijnenberg MW, Kam BLR, et al. Subacute haematotoxicity after PRRT with ^{177}Lu -DOTA-octreotate: prognostic factors, incidence and course [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(3): 453-463. DOI:10.1007/s00259-015-3193-4.
- [31] Makis W, McCann K, McEwan AJ. The challenges of treating paraganglioma patients with ^{177}Lu -DOTATATE PRRT: catecholamine crises, tumor lysis syndrome and the need for modification of treatment protocols [J]. *Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 49(3): 223-230. DOI:10.1007/s13139-015-0332-6.

(收稿日期:2019-02-27)