

神经内分泌肿瘤核素诊疗一体化临床应用专家共识(2025 版)

中华医学会核医学分会 中国医师协会外科医师分会多学科综合治疗专家工作组

通信作者:杨志,北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所核医学科,北京 100142, Email: pekyz@163.com;汪静,空军军医大学第一附属医院核医学科,西安 710032, Email: wangjing@fmmu.edu.cn;陆明,北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所消化肿瘤内科,北京 100142, Email: minglupku@126.com

【摘要】 多数神经内分泌肿瘤(NENs)过度表达生长抑素受体是其诊断和治疗的重要路径,以此机制为基础的核素诊疗一体化在疾病诊治过程中发挥重要作用。国内外诸多指南和共识都将核素诊疗纳入 NENs 患者的临床诊疗路径,但不同区域医院、不同专家对核素显像及治疗的认识不一。该共识阐述了 NENs 核素诊疗的适应证及实施规范,为核素显像和治疗提供标准化应用程序,旨在指导其在国内临床实践与研究中的规范应用。

【关键词】 神经内分泌瘤;精准医学;放射性药物;受体;生长抑素;正电子发射断层显像术;多数赞同

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20250322-00089

Expert consensus on clinical application of radiotheranostics in neuroendocrine neoplasms (2025 edition)

Chinese Society of Nuclear Medicine; Expert Working Group of Multidisciplinary Comprehensive Treatment, Chinese College of Surgeons, Chinese Medical Doctor Association

Corresponding authors: Yang Zhi, Department of Nuclear Medicine, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China, Email: pekyz@163.com; Wang Jing, Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of the Air Force Medical University, Xi'an 710032, China, Email: wangjing@fmmu.edu.cn; Lu Min, Department of Gastrointestinal Oncology, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China, Email: minglupku@126.com

【Abstract】 The overexpression of somatostatin receptors in most neuroendocrine neoplasms (NENs) serves as a critical pathway for their diagnosis and treatment. Radiotheranostics, based on this mechanism, plays an important role in disease management. Many domestic and international guidelines/consensuses have incorporated radiotheranostics into the clinical pathways for NENs patients. However, understandings of radionuclide imaging and therapy vary among experts and hospitals in different regions. This consensus outlines the indications and implementation standards for radiotheranostics in NENs, which provides standardized application protocols for radionuclide imaging and therapy, aiming to guide their standardized use in domestic clinical practice and research.

【Key words】 Neuroendocrine tumors; Precision medicine; Radiopharmaceuticals; Receptors, somatostatin; Positron-emission tomography; Consensus

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20250322-00089

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NENs)是一类起源于肽能神经元和神经内分泌细胞,具有神经内分泌分化并表达神经内分泌标志物的肿瘤,可发生于全身各处,包括垂体、甲状腺、甲状旁腺、皮肤、支气管肺及胸腺、胃肠及胰腺、肾上腺、生殖泌尿器官等,其中以胃肠胰(gastroenteropancreatic, GEP)-NENs 最常见。根据肿瘤是否分泌激素及产生激素相关症状,NENs 可分为功能性和非功能性肿瘤;根据肿瘤分化程度,NENs 分为分化好的神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET)和分化

差的神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)。NENs 的诊断依据除了临床症状,还包括特殊的生物标志物、内镜、超声、CT、MRI 等常规影像学检查以及各种功能成像;其治疗方式也涵盖了内镜、外科、介入、药物、放疗以及肽受体放射性核素治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)等多种手段。

大多数分化较好的 NENs 细胞膜表面过度表达生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR),SSTR 是 NENs 诊断和治疗的重要靶标之一,是病理免疫

组织化学(简称免疫组化)、SSTR 显像、长效生长抑素类似物(somatostatin analog, SSA)药物治疗以及 PRRT 的病理生理基础。应用诊断或治疗核素标记的 SSA,靶向 NENs 细胞膜表面 SSTR,可用于显像诊断和内照射治疗,构成 NENs 核素诊疗一体化。

国内外研究数据均提示,NENs 发病率在不断上升。美国国家癌症研究所监测、流行病学与最终结果(Surveillance, Epidemiology and End Results, SEER)数据库的数据显示:NENs 发病率由 1973 年的 1.09/10 万上升为 2016 年的 8.4/10 万,在 40 年期间发病率增加了 6 倍^[1]。随着患者数量的快速增长,国内外发布的指南/共识都将核素诊疗纳入 NENs 患者的临床诊疗路径,但不同区域医院、不同专家对核素显像及治疗的认识不一。本共识阐述了 NENs 核素诊疗的适应证及实施规范,为 NENs 核素显像和治疗提供标准化应用程序,旨在指导其在国内临床实践与研究中的规范应用。

本共识的建议并非强制性,而主要基于迄今为止发表的文献证据及专家经验,旨在为 NENs 核素诊疗提供基本指导。最终的判断和操作方法必须在医务人员对患者临床状况充分评估的基础上进行。

一、共识制定方法

1. 共识发起及工作组。本共识由中华医学会核医学分会、中国医师协会外科医师分会多学科综合治疗专家工作组发起,邀请国内已开展 NENs 核素诊疗一体化的 17 家单位的 28 位专家进行了意见搜集,并涵盖核医学、肿瘤内科、外科、病理、放射、介入等多学科多领域专家学者。

2. 利益冲突管理与声明。本共识制定了相应的利益冲突管理办法,要求所有共识制定小组成员声明近 3 年相关的经济利益与学术利益冲突,并根据其严重程度进行管理。

3. 共识的目标人群和使用人群。本共识供核医学科医师、技师、护士等专业人员使用。共识推荐意见适用于接受 SSTR 显像及治疗的 NENs 患者。

4. 共识范围及优先操作问题的确定。根据前期文献检索及专家意见,最终确定本共识拟解决的 NENs 核素显像及治疗中的问题。

5. 证据检索。工作组以“NENs”“SSTR”“PRRT”“PET”等关键词作为检索词,在 PubMed、Web of Science、中国知网和万方数据库系统检索相关文献,检索时间截至 2024 年 12 月 31 日。根据临床问题进行分类整理,作为共识制定的证据基础。根据专家共识制定的方法学要求,工作组不进行证

据评价与分级。

6. 共识意见的形成。工作组基于现有证据,综合考虑我国患者的偏好与价值观、干预措施的利弊平衡、资源利用等因素,针对每个待解决问题初步形成稿件,并进行了 2 轮书面意见搜集,根据反馈意见进行修改和完善,经过 1 轮最终版确认后形成最终共识。

7. 共识更新。共识工作组计划在 3~5 年内对共识意见进行更新,更新方法依据国际指南和(或)共识的更新流程进行。

二、SSTR 显像

1. 概述。SSTR 显像对大多数类型 NENs 病变具有高灵敏度,应作为肿瘤分期、术前显像和再分期的一部分。根据显像设备的不同,可分为 SPECT 和 PET^[2]。常用于 SPECT 显像的核素为^{99m}Tc^m、¹¹¹In 等,其中^{99m}Tc^m核物理性质优越,易于制备和运输、价格低,便于推广,但 SPECT 灵敏度和空间分辨率明显低于 PET。PET 显像具有高灵敏度、高分辨率、病灶定位准确等特点,已被广泛用于 NENs 的诊断。目前常用于 NENs 诊断的正电子核素包括⁶⁸Ga、¹⁸F 及⁶⁴Cu。随着技术的不断发展,一体化 PET/MR 也逐渐应用到 NENs 的诊断中,PET/MR 优势在于其能够提供高软组织分辨率的解剖图像,显示正常组织的精细解剖结构及病变的形态结构和内部成分特征^[3]。研究表明,PET/MR 改善了肝转移的分期^[4]。在临床应用中,可使用局部 PET/MR 加全身 PET/CT 的组合,以达到缩短检查时间、提高局部显像质量以及肿瘤全分期期的效果。

近年来,临床常用的正电子显像剂有⁶⁸Ga-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)-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide, TATE)、⁶⁸Ga-DOTA-酪氨酸 3-奥曲肽(Tyr3-octreotide, TOC)、⁶⁸Ga-DOTA-1-萘丙氨酸 3-奥曲肽(1-Nal3-octreotide, NOC)等^[5-9],均为 SSTR 激动剂,对 NENs 有较高诊断价值,其不仅可明确原发肿瘤位置、决定临床策略,还可检出一些其他检查不能发现的微小转移灶,对 NENs 患者的分期及预后评估有一定意义。这类 SSTR 激动剂,主要结合 SSTR2 型及 5 型受体,两者结合后被细胞内化并滞留在细胞中,因此依赖于受体活性^[10]。而 SSTR 拮抗剂,如 JR11 {Cpa-c [D-Cys-Aph (Hor)-D-Aph (Cbm)-Lys-Thr-Cys]-D-Tyr-NH₂} 和 LM3 {p-Cl-Phe-c [D-Cys-Tyr-D-Aph (Cbm)-

Lys-Thr-Cys]-D-Tyr-NH₂等,结合 SSTR2 型受体,且不被细胞内化,与肿瘤细胞上的结合位点更多,不局限于受体活性。因此 SSTR 拮抗剂肿瘤亲和力高,而正常器官组织的生理性摄取较低,表现出良好的体内药代动力学和更好的显像效果^[11-12]。近年来,因对于 NENs 原发灶和转移灶的诊断准确性和特异度都较高,SSTR 拮抗剂也逐渐在临床得到应用。核素选择方面除⁶⁸Ga 外,⁶⁴Cu 标记的 DOTATATE 也获得了美国食品与药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)的批准。此外,¹⁸F 也因其物理性质优越,易于配送及产量高、更经济的特点应用于临床^[13]。

SSTR 显像结果与病理 SSTR 免疫组化检测结果明显相关^[14],对应显像阳性(病灶摄取程度 \geq 肝实质生理性摄取)^[15],SSTR2 免疫组化体现为约 50% 肿瘤细胞强阳性或 80% 肿瘤细胞中等程度阳性表达。分化良好的 NENs 显像阳性率和摄取值更高,其 SUV 与细胞增殖核抗原 Ki-67 指数呈负相关^[16]。SSTR 显像亦能反映肿瘤预后,筛选及预测 PRRT 效果,是病理学诊断的有益补充。

应用 SSA 是否会对显像结果造成影响目前尚无定论。为了避免理论上的相互作用,一些指南建议使用长效 SSA 者尽量间隔 3~4 周,推荐在接受下一疗程治疗之前进行显像,短效奥曲肽者至少应在显像前 24 h 停用^[17]。有研究表明,应用 SSA 不会对肿瘤病变中显像剂的摄取产生负面影响,但一定程度上肝、脾的生理性摄取减低^[18]。综合临床研究及指南建议,无须在显像前推迟 SSA 的使用。但由于无法获得严格的时间间隔影响显像结果的数据,建议尽量将显像与 SSA 使用时间间隔与前一次检查保持一致。

¹⁸F-FDG 反映肿瘤的糖代谢水平,与 NENs 的 Ki-67 指数呈正相关,即分化越差的 NENs,代谢越高;同时,¹⁸F-FDG 的糖代谢水平也是 NENs 的预后因素^[19]。因此,¹⁸F-FDG 更适用于快速进展的 NETs、NET G3 以及 NEC 患者。分化良好的 NENs SSTR 表达更高,表明该类患者 SSTR 显像效果更佳并且更有望从 SSA 及 PRRT 中获益。根据临床分期、预测预后以及指导治疗的需求,常规推荐应用于 NET G1、G2、G3 患者。SSTR 与¹⁸F-FDG 联合显像可从 SSTR 表达与糖代谢 2 个维度体现 NENs 生物学特点,为临床治疗选择、肿瘤异质性评估提供充分依据,推荐应用于 NET G3 及快速进展的 NET 患者。

2. 临床适应证。NENs SSTR 显像主要临床适应

证包括:(1)鉴别诊断;(2)明确肿瘤分期^[20-23];(3)判断预后:显像结果与肿瘤分化程度呈正相关,阳性结果往往提示肿瘤分化及预后较好^[24];(4)指导临床治疗:SSTR 显像是 PRRT 筛选的“金标准”,是长效 SSA 治疗选择的参考依据^[25]。

推荐意见 1:SSTR 显像常规推荐用于 NET(G1、G2、G3),而分化较差的 NEC 可应用¹⁸F-FDG PET 显像;对于 NET G3 以及快速进展的 NET 采用 SSTR 和¹⁸F-FDG 联合显像有助于评估肿瘤异质性及预后、制定治疗决策。

3. 病史采集。详细问诊患者现病史、既往治疗史及病理结果(包括肿瘤分级、Ki-67 指数以及 SSTR 免疫组化结果),收集相关实验室检查及其他影像学检查结果,对于胃肠原发的 NENs 应注意收集胃镜及肠镜结果,明确患者检查目的。需注意询问患者是否有相关家族史,对于存在遗传综合征的患者,应注意观察所有可能受累的脏器是否伴发肿瘤。

4. 患者准备和注意事项。(1)建议使用短效 SSA 者至少应在显像前 24 h 停用;使用长效 SSA 者尽量停药 3~4 周,推荐在接受下一疗程治疗之前进行显像。

(2)建议检查前禁食 4~6 h,以提高腹部显像质量。对于伴低血糖症状患者,可根据血糖控制情况含糖或静脉滴注葡萄糖。对于意识清楚者,予口服 15~20 g 糖类食品,葡萄糖为佳;对于意识障碍者,静脉推注质量分数 50% 葡萄糖液 20 ml 或肌肉注射胰高血糖素 0.5~1 mg。15 min 后监测血糖,根据情况进一步处理纠正低血糖,并酌情决定能否继续检查。

(3)注射前需建立静脉通道,以避免显像剂渗漏。

(4)嘱患者多饮水以减少全身辐射剂量并提高显像质量,对不存在禁忌证的患者,推荐在显像前适量饮水以将胃部充盈。

推荐意见 2:建议患者空腹及多饮水以提高图像质量,显像前 24 h 停用短效 SSA 药物;长效 SSA 药物无须停用,推荐在接受下一疗程治疗之前进行显像。

5. 放射性药物剂量。对成人患者,⁶⁸Ga-DOTATATE、⁶⁸Ga-DOTANOC、⁶⁸Ga-DOTATOC 等显像剂,推荐静脉注射剂量为按照体质量 2 MBq/kg,范围为 100~200 MBq;为获得良好的图像质量,推荐至少使用 100 MBq,且适当增加扫描时间。由于儿童患者的用量尚缺乏临床经验,建议根据儿童体质量及 PET/CT 仪器性能酌情降低放射性药物及 CT 剂量,或可配合 PET/MR 显像。

6. 图像采集。(1)患者体位。行全身检查时,嘱

患者取仰卧位并将双手置于头顶。

(2) CT 采集方案。CT 扫描用于衰减校正以及病灶定位,诊断性 CT 扫描可用于明确病变的定位及其与毗邻组织、器官的关系。CT 扫描方案取决于检查的适应证以及能否为诊断提供更多信息。在更多诊断信息与由此带来的辐射剂量增加之间需要加以权衡,剂量参数应尽可能满足低剂量原则。

(3) MR 采集方案。MR 检查的扫描安排、扫描规划和数据采集方式灵活多变,需根据患者一般情况、病灶分布、病种、临床需求等,兼顾采集时间,进行扫描序列选择、扫描方位调整。尽量使用能解决临床实际问题及能提供与 PET 互补信息的 MRI 序列进行采集,如在肝脏转移瘤 PET/MR 检查时,可增加横轴位 T₂ 加权脂肪抑制序列、T₁ 加权同反相位序列和弥散加权序列。

(4) PET 采集方案。在注射显像剂后 45 ~ 60 min 时采集的图像质量最佳,通常采用全身扫描(头部至股骨中段)。每个床位的采集时间可随注射剂量、衰减时间、体质量及探测器的不同而异。

(5) 图像处理。利用系统自带的迭代重建,若设备条件允许,可加用时间飞行技术获取数据和重建。

推荐意见 3: 显像时间建议注射显像剂后 45 ~ 60 min,通常扫描范围包括头部至股骨中段,必要时加采四肢;根据临床实际情况结合设备优势,可采用全身 PET/CT+局部 PET/MR 组合以提高诊断效能。

7. 图像判断标准。核医学医师应熟悉显像剂在人体中正常的生物分布和异常分布表现。以⁶⁸Ga-DOTATATE 为例,垂体、唾液腺、甲状腺、肝脏、脾脏、胰腺钩突、胃肠道、肾上腺、肾脏及膀胱内均可见不同程度的显像剂生理性分布,排泄以泌尿系统为主。除泌尿系统外,显像剂分布最高的器官是脾脏,其次为肝脏、肾上腺、垂体及胰腺钩突,甲状腺、唾液腺及胃肠道可见弥漫性轻度摄取,肺、纵隔血池及肌肉组织中的显像剂分布明显低于上述脏器,脑组织中基本无显像剂分布。若局灶性摄取高于周围组织本底,需鉴别是否为病理性摄取,若病变摄取高于肝脏生理性摄取,则认为 SSTR 表达增高。

推荐意见 4: 建议结合其他影像学检查以鉴别部分生理性摄取(垂体、胰腺钩突、副脾等)及病灶 SSTR 表达异质性;对于原发灶体积较小的胃肠 NET,存在假阴性可能,建议结合胃肠镜及病理结果综合考虑。

三、SSTR 核素靶向治疗

1. 概述。使用放射性核素标记的 SSA 的 PRRT

是一种针对 NENs 的核医学治疗方法,是将发射 α 或 β 射线的放射性核素标记在肿瘤靶向多肽上,通过多肽与瘤细胞膜上受体结合并进一步内化至细胞内,发挥放射性核素射线局部照射能力,破坏 DNA,达到杀伤肿瘤目的。目前常用治疗 NENs 的 PRRT 方法是将发射 β 射线的⁹⁰Y、¹⁷⁷Lu 或发射 α 射线的²²⁵Ac、²¹²Pb、²¹³Bi 等标记 SSTR 激动剂(如 DOTATOC、DOTANOC 和 DOTATATE)或拮抗剂(如 JR11、LM3 等)。

¹⁷⁷Lu 通过发射最大能量为 0.498 MeV (79%) 的 β⁻ 辐射及 0.208 MeV (11%) 和 0.113 MeV (6.2%) 的光子辐射(γ)衰变为稳定的¹⁷⁷Hf,半衰期为 6.647 d。由于¹⁷⁷Lu 同时发射适于治疗的 β 射线和适于显像的 γ 射线,因此治疗后可以通过单光子发射显像明确药物在体内分布情况,并进行辐射剂量定量评估。与¹⁷⁷Lu 相比,⁹⁰Y 的 β 粒子射程更长,⁹⁰Y 不产生 γ 辐射,但 β 粒子在与肿瘤相互作用时会产生韧致辐射,从而可进行显像。小样本研究表明,¹⁷⁷Lu-DOTATATE 和⁹⁰Y-SSA 联合应用可使有大体积病灶和非均匀 SSTR 分布的转移性 NET 患者获得更好的疗效^[26]。然而与¹⁷⁷Lu-SSA 相比,即使使用了氨基酸进行肾脏保护,⁹⁰Y-SSA 单一治疗仍然会导致更多的肾毒性^[27-28]。

α 核素比 β 核素能量更高、杀伤力更强,交叉火力效应(cross-fire effects)聚焦性好,从而对正常组织的影响较小。在 NET 患者中评估²¹²Pb-DOTA-MTATE 的 I 期首次人体剂量递增试验的初步结果显示,其客观应答率为 62.5%^[29]。有较多来自发射 α 粒子的²²⁵Ac 和²¹³Bi 的 I/II 期试验,尽管目前只有非常有限的患者数据,但未来或可适用于¹⁷⁷Lu-DOTATATE PRRT 后病情仍进展的患者^[30-32]。

在多肽的选择上, DOTANOC、DOTATOC 和 DOTATATE 都是 SSTR 激动剂。显像相关研究发现,与激动剂不同, SSTR 拮抗剂不仅可以特异性结合 SSTR,而且拮抗剂较激动剂更易与 SSTR 结合,配体受体结合比例更高,肝、脾等脏器摄取更低,靶本比更高。小样本研究发现, SSTR 拮抗剂¹⁷⁷Lu-DOTA-LM3、¹⁷⁷Lu-OPS201 (DOTA-JR11) 有望用于 PRRT^[33-34],其与 SSTR 激动剂相比能提供良好的生物分布和更高的肿瘤辐射剂量,但血液学毒性可能更大,因此尚需更多研究来判断其能否用于 PRRT。

多肽研究的另一个方向是靶向非 SSTR 靶点,一些特异性[如胆囊收缩素 2 受体(cholecystokinin-2 receptor, CCK2R)、趋化因子 CXC 亚家族受体 4 (CXC subfamily receptor 4, CXCR4)等]或广谱[如

成纤维细胞激活蛋白 (fibroblast activation protein, FAP) 等] 的新型显像剂已经进入体内评估阶段^[35-37]。

PRRT 药物目前主要推荐¹⁷⁷Lu-DOTATATE。虽然已有许多回顾性研究和早期临床试验对不同类型的患者群体进行了 PRRT 研究,但晚期、进展期 GEP-NET 广泛采用 PRRT 的真正里程碑是Ⅲ期随机对照试验 NETTER-1^[38]。该试验结果表明,在 229 例进展期、不可切除的中肠 G1、G2 NET 患者中,¹⁷⁷Lu-DOTATATE 与长效奥曲肽 30 mg 的联合疗效优于单独应用长效奥曲肽 60 mg,无进展生存 (progress free survival, PFS) 分别为 28.4 和 8.5 个月,PRRT 组的中位总生存 (overall survival, OS) 为 48.0 个月,而对照组为 36.3 个月,虽差异无统计学意义,但该试验结果表明,与大剂量长效奥曲肽相比,使用¹⁷⁷Lu-DOTATATE 的 PRRT 耐受良好、安全,并能显著提高生活质量^[25]。¹⁷⁷Lu-DOTATATE 因此成为获得 FDA 和欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 批准的放射性治疗药物。

2. 治疗前评估。患者应由 NET 多学科团队进行评估,包括具有 NET 诊治专业知识的肿瘤学专家以及核医学医师,以决定每例患者 PRRT 的适用性、治疗时机或联合治疗。

(1) PRRT 的适应证。同时满足以下条件:高分化 NET (G1、G2、G3)、PET/CT 或 PET/MR 显像示病灶呈 SSTR 高表达。

¹⁷⁷Lu-DOTATATE PRRT 已分别被 EMA 和 FDA 批准,适用范围均为 GEP-NET,其中 EMA 规定为无手术指征的进展期 G1、G2 的 GEP-NET, FDA 则规定为 SSTR 显像阳性的 GEP-NET。

研究表明,在特定 G3、SSTR 阳性患者中¹⁷⁷Lu-DOTATATE 治疗取得了良好效果^[39]。NETTER-2 (NCT03972488) 和 COMPOSE (NCT04919226) 2 项随机Ⅲ期研究正在探索 PRRT 在 G2、G3 级 (Ki-67 指数为 10%~55%) 的 GEP-NET 患者中的一线治疗,NETTER-2 研究结果已初步公布,与高剂量奥曲肽相比,¹⁷⁷Lu-DOTATATE 的中位 PFS 显著延长 (8.5 和 22.8 个月),且客观缓解率显著高于高剂量奥曲肽组 (43.0% 和 9.3%)^[40]。对于晚期肺及胸腺来源 NET、副神经节瘤及嗜铬细胞瘤,PRRT 的治疗数据主要来源于单臂Ⅱ期及回顾性研究^[41]。

推荐意见 5: 推荐 PRRT 应用于 G1~G3 的 GEP-NET,应用于肺、胸腺 NET 的治疗;不推荐使用¹⁷⁷Lu-DOTATATE 治疗 SSTR 显像结果为阴性的

患者。

(2) 治疗时机。在已有的研究中,接受 PRRT 治疗的患者大多数在一线使用 SSA 治疗过程中出现过进展、符合 PRRT 筛选标准的 GEP-NET 患者,PRRT 已作为推荐治疗方法^[38,42]。NETTER-2 临床研究初步公布了 PRRT 作为 GEP-NET 一线治疗的数据。此外,PRRT 在小型患者队列研究中体现了其作为术前新辅助治疗的潜在作用和价值^[43-44],亦可有效减少类癌综合征患者的腹泻和潮红症状^[45]。

一般情况下,功能性 NET 患者应继续使用 SSA,与¹⁷⁷Lu-DOTATATE 联用,视症状缓解程度调整 SSA 剂量和间隔时间。

关于 SSA 与¹⁷⁷Lu-DOTATATE 对 SSTR 的竞争结合,应采用以下方法:在每次¹⁷⁷Lu-DOTATATE 治疗前 3~4 周不使用长效 SSA;在每次¹⁷⁷Lu-DOTATATE 治疗前 24 h 停止使用短效 SSA;SSA (短效和长效) 可在每次¹⁷⁷Lu-DOTATATE 治疗后 4~24 h 恢复使用。

在¹⁷⁷Lu-DOTATATE 治疗期间避免给予高剂量糖皮质激素,因其可诱导 SSTR2 型表达下调。

推荐意见 6: PRRT 推荐应用于 SSTR 高表达的 NET (G1、G2、G3) 的抗肿瘤治疗。NETTER2 临床试验结果支持 PRRT 作为 Ki-67>10% G2、G3 GEP-NET 一线治疗的选择之一,建议多学科诊疗制定个体化治疗策略。PRRT 在 NET 中旨在实现最佳生存结果和肿瘤反应的治疗顺序目前仍需更多的研究证实。

(3) 禁忌证。①肾功能严重受损:可耐受轻至中度的肾功能不全 (如肌酐 $\leq 150.3 \mu\text{mol/L}$)。肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 和肾小管摄取率至少应为平均年龄校正后正常值的 60%。②严重的骨髓抑制:在 PRRT 之前,WBC 计数 $< 2 \times 10^9/\text{L}$,中性粒细胞计数 $< 1 \times 10^9/\text{L}$,PLT $< 75 \times 10^9/\text{L}$,Hb $< 80 \text{ g/L}$ 。③肝功能衰竭患者应谨慎考虑行 PRRT。④严重的急性发作性疾病。⑤母乳喂养 (如果不间断哺乳)。⑥妊娠。

(4) 影像学检查。治疗前需先行 SSTR 显像,明确全身肿瘤负荷及肿瘤 SSTR 表达情况。

传统上,¹¹¹In-喷曲肽 (pentetreotide) 在病灶上的摄取高于背景肝脏摄取被认为符合 PRRT 的资格,而 SSTR PET 现已代替并优于¹¹¹In-喷曲肽用于 PRRT 患者选择^[46]。基于⁶⁸Ga 的 SSTR PET 上 SSTR 表达的程度尚未明确定义,但病变摄取应超过肝脏摄取。

NET G3 及肿瘤快速进展的 NET 患者推荐应

用¹⁸F-FDG 与 SSTR PET/CT 进行联合显像。

常规增强扫描(CT 或 MR)可用于基线检查及 PRRT 后疗效评估,并应与 SSTR PET 影像对比和综合评估,以鉴别病灶 SSTR 异质性表达以及 PRRT 后假进展。

推荐意见 7:建议充分结合¹⁸F-FDG 与 SSTR PET、增强扫描(CT 或 MR)来评估基线病灶 SSTR 异质性表达、分化及预后等。

(5)实验室检查。应在治疗前检查血液实验室指标(通常在每个治疗周期前至少 1 周),包括血尿素、肌酐、白蛋白、碱性磷酸酶、天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、总胆红素、分类白细胞、Hb 和 PLT(表 1)。

表 1 PRRT 的推荐实验室指标阈值

实验室指标	首次治疗前的阈值
Hb	>80 g/L
WBC 计数	>2×10 ⁹ /L
PLT	>75×10 ⁹ /L
eGFR	>50 ml/min
总胆红素	≤3×正常上限
血清白蛋白	>30 g/L

注:PRRT 为肽受体放射性核素治疗,eGFR 为估计肾小球滤过率

(6)安全性评估及知情同意。①验证育龄女性的妊娠状态,建议在¹⁷⁷Lu-DOTATATE 末次给药后 7 个月(女性)和 4 个月(男性)内采取有效的避孕措施。②治疗期间应停止母乳喂养,直到最后一次治疗后 2.5 个月才能重新开始母乳喂养。③治疗前应进行患者教育,告知患者 PRRT 的实施过程及预期效果,且应告知患者以下风险并签署知情同意书:自身和他人的辐射暴露、骨髓抑制、继发性骨髓增生异常综合征和白血病、肾毒性、肝毒性、胚胎-胎儿毒性、不孕不育、神经内分泌激素危象或类癌危象(潮红、腹泻、低血压、支气管收缩或其他体征和症状)、恶心/呕吐(与治疗中需要的氨基酸输注有关)。

3. PRRT 的实施。(1)治疗流程。¹⁷⁷Lu-DOTATATE 通过外周静脉在 20~30 min 内给药,结合预防性氨基酸输注和止吐药,每次治疗可持续大约 4~5 h。

静脉输注氨基酸是¹⁷⁷Lu-DOTATATE 治疗期间用于保护肾脏的关键步骤。氨基酸输注在¹⁷⁷Lu-DOTATATE 使用前 30 min 开始,至给药后 3~4 h 结束。输注速度>250 ml/h 时,易导致恶心和呕吐症状。因此,建议用 5-羟色胺 3 (5-hydroxytryptamine 3,5-HT₃) 受体拮抗剂联用或不联用神经激肽-1 (neurokinin-1, NK1)受体拮抗剂进行积极的止吐预

防处理。

在¹⁷⁷Lu-DOTATATE 给药期间和之后至少 2 h 内,密切监测患者有无超敏反应的体征和症状。在¹⁷⁷Lu-DOTATATE 输注过程中应持续监测外周静脉部位的通畅情况。

推荐意见 8:¹⁷⁷Lu-DOTATATE 推荐剂量为 7.4 GBq,间隔 6~12 周,4 个周期为 1 个疗程。实际临床应用中,建议根据患者体质量、病灶 SSTR 表达程度及负荷、肿瘤生长速度、骨髓储备、治疗目的等多重因素个体化调整治疗剂量与间隔。

(2)辐射安全管理。应保障放射工作人员、患者或受检者以及公众人员的放射防护安全与健康,对工作人员和公众人员所受的照射应加以限制,使其符合《电离辐射防护与辐射源安全基本标准》(GB 18871-2002)剂量限值的规定^[47]。

核医学科医师应对患者出院后的辐射防护进行宣教,避免患者在注射后 7 d 内与其他人密切接触,以保证家庭成员中的成人每年所受总剂量≤5 mSv,儿童以及其他公众人员每年所受总剂量≤1 mSv。育龄期女性和男性需在 PRRT 期间和末次给药后 7 个月(女性)和 4 个月(男性)内避免生育(使用有效的避孕措施)。

(3)不良反应及其处理。PRRT 的不良反应用时间顺序分为急性(数小时内)、亚急性(数天至数周内)和长期(数年后)。除超敏反应外,常见的急性不良反应主要是由同时输注氨基酸溶液引起的恶心和呕吐,止吐治疗可以控制这些症状。亚急性效应包括血液毒性、短暂疲劳、肿瘤疼痛或低度脱发(继发于辐射),这些效应通常是轻微的且具有自限性。此外,PRRT 期间类癌危象的发生非常罕见,通常发生在首次给药后^[48]。长期毒性不良反应以放射性导致的肾和骨髓毒性为主。

①骨髓毒性。PRRT 期间应监测血细胞计数,根据骨髓抑制的严重程度暂停用药、减少剂量或永久终止用药。对于骨髓抑制大于 1 级的患者,可以延迟治疗,让骨髓功能恢复,在下次治疗期间调整剂量。≤5%的患者出现 3 级和 4 级血小板减少症和中性粒细胞减少症,并在 8 周内消退^[38,41]。最显著的长期血液学风险是骨髓增生异常综合征或急性白血病,大约 2%~3%的患者在治疗后 2 年(中位时间)发生^[49,50]。

②肾毒性。在¹⁷⁷Lu-DOTATATE 治疗之前、期间和之后给予推荐的氨基酸溶液进行肾脏保护可降低肾毒性发生率至较低水平,长期 3~4 级肾毒性低于

2%^[38,49]。但长期患有糖尿病或高血压的患者在¹⁷⁷Lu-DOTATATE 治疗后可能面临更高的肾功能障碍风险^[51]。应监测血清肌酐并计算肌酐清除率。根据肾毒性的严重程度暂停用药、减少剂量或永久终止治疗。建议患者在给药前、给药当天和给药后第 2 天补充水分并经常排尿。

③超敏反应。首次观察到任何与严重超敏反应一致的体征或症状时,停止输注并开始抗过敏治疗。在后续剂量之前对有 1 级或 2 级超敏反应史的患者进行预防用药。经历了 3 级或 4 级超敏反应的患者应永久终止 PRRT。

④类癌危象。约 1% 的患者出现类癌危象,其表现为潮红、腹泻、支气管痉挛和低血压,通常发生在初始治疗期间,即输注期间或给药后 12~48 h,尤其在激素分泌型 NENs 患者中^[52-53]。发生类癌危象的高危因素包括:既往类癌危象史、5-羟色胺和(或)嗜铬粒蛋白 A 升高、肿瘤负荷高、转移性疾病(主要是肝脏)、类癌性心脏病、高龄患者以及使用导致组胺释放的药物(如拟交感神经药物、 β_2 激动剂和支气管扩张药)^[48]。应监测患者是否出现潮红、腹泻、低血压、支气管收缩或肿瘤相关激素释放的其他体征和症状,出现时应针对个体情况静脉注射 SSA、皮质类固醇或电解质等。

(4)随访监测。随访的监测内容应包括临床评估、实验室检查和影像学检查。

①临床评估。治疗团队应在 PRRT 期间每 2 周及 PRRT 后 1、3、6 和 12 个月时进行临床评估。如果临床症状和表现可能反映病情恶化、类癌综合征症状加重或出现治疗后遗症,则需要进行更密切的监测。

②实验室检查。治疗期间每 2 周监测血液学指标,治疗后第 2、4、6、12 个月再行血液学指标和临床症状监测,如果血液检测有异常或者出现类癌综合征加重或出现与治疗后后遗症相关的症状,可增加监测的频率。血液学指标包括全血细胞计数、天冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、总胆红素、白蛋白和血清肌酐和(或)肾小球滤过率。如果所有血液检查均在正常范围内,则应至少每年监测 1 次全血细胞计数和血清肌酐。如果血液检查出现任何异常,建议进行更频繁的监测。建议对持续血细胞减少的患者加强监测,进行血液检查直至患者恢复。对于持续性血细胞减少的患者应考虑血液科会诊。

PRRT 后轻度至中度肾功能不全的患者需要通

过血清肌酐测量进行更密切的监测。对于肾功能损害持续或恶化的患者,应考虑肾内科会诊。目前还没有关于 PRRT 后监测肿瘤标志物的正式建议。建议在临床适用的情况下,每 3~12 个月随访 1 次肿瘤标志物。

③影像学检查。PRRT 期间每 3 个月进行影像学评价,常规推荐腹部和盆腔增强 CT/增强 MRI 以及胸部平扫/增强 CT(如有临床指征)。PRRT 完成后进行的第一次影像学检查可能因假性进展而变得复杂^[54];在近 10% 患者中,转移性病变的体积可能会短暂增大,出现“假性进展”,这可能是由于肿瘤受到辐射而出现水肿,或肿瘤内部出血导致囊性变,或虽病灶增大但生长速度减慢。对于肿瘤侵袭性相对较强的患者,SSTR PET/CT 显像有助于鉴别假性进展。

PRRT 结束后,根据治疗反应及肿瘤生物学特点进行影像学检查。对于治疗后长期稳定的患者,后续随访检查可每 6~12 个月进行 1 次。

推荐意见 9:目前主要根据实体瘤疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST)1.1 来评价肿瘤形态学反应。建议保持显像方式的一致性。对于肝转移患者,建议应用肝脏增强 MRI 进行疗效评估。如果 CT 或 MRI 上有进展证据或可疑结果,建议结合 SSTR PET 进一步助诊或鉴别假性进展。对于 NET G3 或者进展迅速的 NET,可考虑行¹⁸F-FDG PET/CT 作为补充显像,以评估肿瘤异质性及预后。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

编写指导委员会(按姓氏拼音排序):陈跃(西南医科大学附属医院核医学科);丁虹(《中华核医学与分子影像杂志》编辑部);管一晖(复旦大学附属华山医院核医学科);黄钢(上海交通大学医学院附属仁济医院核医学科);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);兰晓莉(华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科);李林(四川大学华西医院核医学科);林岩松(中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科);刘建军(上海交通大学医学院附属仁济医院核医学科);罗全勇(上海交通大学医学院附属第六人民医院核医学科);汪静(空军军医大学第一附属医院核医学科);杨志(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所核医学科);张永学(华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科)

写作组组长:杨志(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所核医学科)

执笔:于江媛(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所核医学科);金笑(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所核医学科);丁香香(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所核医学科)

共识编写专家组(按姓氏拼音排序):曹丹(四川大学华西医院腹部肿瘤科);曹广(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所介入治疗科);陈跃(西南医科大学附属医院核医学科);崔湧(北京大学肿

瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所医学影像科、北京大学肿瘤医院内蒙古医院医学影像科);戴东(天津医科大学肿瘤医院分子影像与核医学诊疗科);韩星敏(郑州大学第一附属医院核医学科);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);兰晓莉(华中科技大学同济医学院附属协和医院核医学科);李洁(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所消化肿瘤内科);李士杰(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所内镜中心、北京大学肿瘤医院内蒙古医院内镜中心);李亚明(中国医科大学附属第一医院核医学科);陆明(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所消化肿瘤内科);缪蔚冰(福建医科大学附属第一医院核医学科);石洪成(复旦大学附属中山医院核医学科);宋丽杰(郑州大学第一附属医院肿瘤科);宋少莉(复旦大学附属肿瘤医院核医学科);孙龙(厦门大学附属第一医院核医学科);孙宇(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所病理科);田蓉(四川大学华西医院核医学科);王峰(南京市第一医院核医学科);王于(中山大学附属第一医院肿瘤介入科);谢卿(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所核医学科);姚云峰(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所胃肠肿瘤中心);殷飞(河北医科大学第四医院消化内科);原春辉(北京大学第三医院普通外科);张盼盼(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所 I 期临床病区);张祥松(中山大学附属第一医院核医学科);赵新明(河北医科大学第四医院核医学科);卓明磊(北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所胸部肿瘤内一科)

参 考 文 献

- [1] Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(10): 1335-1342. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.0589.
- [2] Barakat MT, Meeran K, Bloom SR. Neuroendocrine tumours [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2004, 11(1): 1-18. DOI:10.1677/erc.0.0110001.
- [3] Duan H, Iagaru A. Neuroendocrine tumor diagnosis: PET/MR imaging [J]. *PET Clin*, 2023, 18(2): 259-266. DOI:10.1016/j.cpet.2022.11.008.
- [4] Boeckxstaens LYL, Pauwels E, Vandecaveye V, et al. Prospective comparison of [¹⁸F]AIF-NOTA-octreotide PET/MRI to [⁶⁸Ga]Ga-DOTATATE PET/CT in neuroendocrine tumor patients [J]. *EJNMMI Res*, 2023, 13(1): 53. DOI:10.1186/s13550-023-01003-3.
- [5] Yamaga L, Cunha ML, Campos Neto GC, et al. ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT in recurrent medullary thyroid carcinoma: a lesion-by-lesion comparison with ¹¹¹In-octreotide SPECT/CT and conventional imaging [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 44(10): 1695-1701. DOI:10.1007/s00259-017-3701-9.
- [6] 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]. *J Am Coll Surg*, 2015, 221(2): 509-517. DOI:10.1016/j.jamcollsurg.2015.04.005.
- [7] Bodei L, Ambrosini V, Herrmann K, et al. Current concepts in ⁶⁸Ga-DOTATATE imaging of neuroendocrine neoplasms; interpretation, biodistribution, dosimetry, and molecular strategies [J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(11): 1718-1726. DOI:10.2967/jnumed.116.186361.
- [8] Barrio M, Czernin J, Fanti S, et al. The impact of somatostatin receptor-directed PET/CT on the management of patients with neuroendocrine tumor: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(5): 756-761. DOI:10.2967/jnumed.116.185587.
- [9] Tirosh A, Kebebew E. The utility of ⁶⁸Ga-DOTATATE positron-emission tomography/computed tomography in the diagnosis, management, follow-up and prognosis of neuroendocrine tumors [J]. *Future Oncol*, 2018, 14(2): 111-122. DOI:10.2217/fon-2017-0393.
- [10] Putzer D, Kroiss A, Waitz D, et al. Somatostatin receptor PET in neuroendocrine tumours: ⁶⁸Ga-DOTA⁰, Tyr³-octreotide versus ⁶⁸Ga-DOTA⁰-lanreotide [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40(3): 364-372. DOI:10.1007/s00259-012-2286-6.
- [11] Liu M, Cheng Y, Bai C, et al. Gallium-68 labeled somatostatin receptor antagonist PET/CT in over 500 patients with neuroendocrine neoplasms: experience from a single center in China [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51(7): 2002-2011. DOI:10.1007/s00259-024-06639-4.
- [12] Liu M, Ren C, Zhang H, et al. Evaluation of the safety, biodistribution, dosimetry of [¹⁸F]AIF-NOTA-LM3 and head-to-head comparison with [⁶⁸Ga]Ga-DOTATATE in patients with well-differentiated neuroendocrine tumors: an interim analysis of a prospective trial [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2024, 51(12): 3719-3730. DOI:10.1007/s00259-024-06790-y.
- [13] Hou J, Long T, He Z, et al. Evaluation of ¹⁸F-AIF-NOTA-octreotide for imaging neuroendocrine neoplasms: comparison with ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT [J]. *EJNMMI Res*, 2021, 11(1): 55. DOI:10.1186/s13550-021-00797-4.
- [14] Xie Q, Zhou W, Meng X, et al. Somatostatin receptor imaging in mice with difference positive rate of SSTR2 [J]. *Neuroendocrinology*, 2024, 114(9): 848-855. DOI:10.1159/000535037.
- [15] Yu J, Cao F, Zhao X, et al. Correlation and comparison of somatostatin receptor type 2 immunohistochemical scoring systems with ⁶⁸Ga-DOTATATE positron emission tomography/computed tomography imaging in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms [J]. *Neuroendocrinology*, 2022, 112(4): 358-369. DOI:10.1159/000517530.
- [16] Yu J, Li N, Li J, et al. The correlation between [⁶⁸Ga] DOTATATE PET/CT and cell proliferation in patients with GEP-NENs [J]. *Mol Imaging Biol*, 2019, 21(5): 984-990. DOI:10.1007/s11307-019-01328-3.
- [17] Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB, et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated peptides: ⁶⁸Ga-DOTA-TOC, ⁶⁸Ga-DOTA-NOC, ⁶⁸Ga-DOTA-TATE [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 37(10): 2004-2010. DOI:10.1007/s00259-010-1512-3.
- [18] Ayati N, Lee ST, Zakavi R, et al. Long-acting somatostatin analog therapy differentially alters ⁶⁸Ga-DOTATATE uptake in normal tissues compared with primary tumors and metastatic lesions [J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(2): 223-227. DOI:10.2967/jnumed.117.192203.
- [19] Zhang P, Yu J, Li J, et al. Clinical and prognostic value of PET/CT imaging with combination of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ¹⁸F-FDG in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms [J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2018, 2018: 2340389. DOI:10.1155/2018/2340389.
- [20] 林禹, 高华萍, 石洪成. ¹⁸F-FDG 与 ⁶⁸Ga-DOTATATE 全身 PET/CT 显像在神经内分泌肿瘤中的价值 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(11): 644-648. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230619-00177.
- Lin Y, Gao HP, Shi HC. Value of ¹⁸F-FDG and ⁶⁸Ga-DOTATATE

- total-body PET/CT imaging in patients with neuroendocrine neoplasms[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43(11): 644-648. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230619-00177.
- [21] Kayani I, Conry BG, Groves AM, et al. A comparison of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ¹⁸F-FDG PET/CT in pulmonary neuroendocrine tumors[J]. J Nucl Med, 2009, 50(12): 1927-1932. DOI:10.2967/jnumed.109.066639.
- [22] Conry BG, Papathanasiou ND, Prakash V, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose PET/CT in the detection of recurrent medullary thyroid carcinoma[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010, 37(1): 49-57. DOI:10.1007/s00259-009-1204-z.
- [23] Traub-Weidinger T, Putzer D, von Guggenberg E, et al. Multiparametric PET imaging in thyroid malignancy characterizing tumour heterogeneity: somatostatin receptors and glucose metabolism[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 42(13): 1995-2001. DOI:10.1007/s00259-015-3114-6.
- [24] Gao J, Zhou J, Liu C, et al. Outcome prediction of SSTR-RADS-3A and SSTR-RADS-3B lesions in patients with neuroendocrine tumors based on ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/MR[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2024, 150(5): 272. DOI:10.1007/s00432-024-05776-5.
- [25] Giovannini E, Giovacchini G, Borsò E, et al. [⁶⁸Ga]-Dota peptide PET/CT in neuroendocrine tumors: main clinical applications[J]. Curr Radiopharm, 2019, 12(1): 11-22. DOI:10.2174/1874471012666181212101244.
- [26] Baum RP, Kulkarni HR, Singh A, et al. Results and adverse events of personalized peptide receptor radionuclide therapy with ⁹⁰Yttrium and ¹⁷⁷Lutetium in 1048 patients with neuroendocrine neoplasms[J]. Oncotarget, 2018, 9(24): 16932-16950. DOI:10.18632/oncotarget.24524.
- [27] Bushnell DL Jr, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS, et al. ⁹⁰Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(10): 1652-1659. DOI:10.1200/JCO.2009.22.8585.
- [28] Ambrosini V, Kunikowska J, Baudin E, et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in neuroendocrine neoplasms[J]. Eur J Cancer, 2021, 146: 56-73. DOI:10.1016/j.ejca.2021.01.008.
- [29] Delpassand ES, Tworowska I, Esfandiari R, et al. Targeted α -emitter therapy with ²¹²Pb-DOTAMTATE for the treatment of metastatic SSTR-expressing neuroendocrine tumors: first-in-humans dose-escalation clinical trial[J]. J Nucl Med, 2022, 63(9): 1326-1333. DOI:10.2967/jnumed.121.263230.
- [30] Kratochwil C, Giesel FL, Bruchertseifer F, et al. ²¹³Bi-DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to beta radiation: a first-in-human experience[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014, 41(11): 2106-2119. DOI:10.1007/s00259-014-2857-9.
- [31] Kratochwil C, Apostolidis L, Rathke H, et al. Dosing ²²⁵Ac-DOTATOC in patients with somatostatin-receptor-positive solid tumors: 5-year follow-up of hematological and renal toxicity[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 49(1): 54-63. DOI:10.1007/s00259-021-05474-1.
- [32] Ballal S, Yadav MP, Bal C, et al. Broadening horizons with ²²⁵Ac-DOTATATE targeted alpha therapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour patients stable or refractory to ¹⁷⁷Lu-DOTATATE PRRT: first clinical experience on the efficacy and safety[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 47(4): 934-946. DOI:10.1007/s00259-019-04567-2.
- [33] Baum RP, Zhang J, Schuchardt C, et al. First-in-humans study of the SSTR antagonist ¹⁷⁷Lu-DOTA-LM3 for peptide receptor radionuclide therapy in patients with metastatic neuroendocrine neoplasms: dosimetry, safety, and efficacy[J]. J Nucl Med, 2021, 62(11): 1571-1581. DOI:10.2967/jnumed.120.258889.
- [34] Nicolas GP, Mansi R, McDougall L, et al. Biodistribution, pharmacokinetics, and dosimetry of ¹⁷⁷Lu-, ⁹⁰Y-, and ¹¹¹In-labeled somatostatin receptor antagonist OPS201 in comparison to the agonist ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: the mass effect[J]. J Nucl Med, 2017, 58(9): 1435-1441. DOI:10.2967/jnumed.117.191684.
- [35] Fath MA, Liu D, Ewald JT, et al. Chemokine receptor CXCR4 radioligand targeted therapy using ¹⁷⁷Lutetium-pentixather for pulmonary neuroendocrine cancers[J]. Radiat Res, 2024, 201(1): 35-47. DOI:10.1667/RADE-23-00064.1.
- [36] Hörmann AA, Klingler M, Rezaeianpour M, et al. Initial *in vitro* and *in vivo* evaluation of a novel CCK2R targeting peptide analog labeled with lutetium-177[J]. Molecules, 2020, 25(19): 4585. DOI:10.3390/molecules25194585.
- [37] Privé BM, Boussihmad MA, Timmermans B, et al. Fibroblast activation protein-targeted radionuclide therapy: background, opportunities, and challenges of first (pre)clinical studies[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 50(7): 1906-1918. DOI:10.1007/s00259-023-06144-0.
- [38] 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.
- [39] Sorbye H, Kong G, Grozinsky-Glasberg S. PRRT in high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (WHO G3)[J]. Endocr Relat Cancer, 2020, 27(3): R67-R77. DOI:10.1530/ERC-19-0400.
- [40] Singh S, Halperin D, Myrehaug S, et al. [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2-3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, phase 3 study[J]. Lancet, 2024, 403(10446): 2807-2817. DOI:10.1016/S0140-6736(24)00701-3.
- [41] Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, et al. Long-term efficacy, survival, and safety of [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰, Tyr³]octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors[J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(16): 4617-4624. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-16-2743.
- [42] Wang LF, Lin L, Wang MJ, et al. The therapeutic efficacy of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE/DOTATOC in advanced neuroendocrine tumors: a meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(10): e19304. DOI:10.1097/MD.00000000000019304.
- [43] Partelli S, Bertani E, Bartolomei M, et al. Peptide receptor radionuclide therapy as neoadjuvant therapy for resectable or potentially resectable pancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. Surgery, 2018, 163(4): 761-767. DOI:10.1016/j.surg.2017.11.007.
- [44] Partelli S, Landoni L, Bartolomei M, et al. Neoadjuvant ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for non-functioning pancreatic neuroendocrine tumours (NEOLUPANET): multicentre phase II study[J]. Br J Surg, 2024, 111(9): znae178. DOI:10.1093/bjs/znae178.
- [45] Zandee WT, Brabander T, Blažević A, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for symptomatic control of refractory carcinoid syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(9): e3665-e3672. DOI:10.1210/clinem/dgab289.
- [46] Hope TA, Bergsland EK, Bozkurt MF, et al. Appropriate use cri-

- teria for somatostatin receptor PET imaging in neuroendocrine tumors[J]. J Nucl Med, 2018, 59(1): 66-74. DOI:10.2967/jnumed.117.202275.
- [47] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局. 电离辐射防护与辐射源安全基本标准: GB 18871—2002[S]. 北京: 中国标准出版社, 2002.
General Administration of Quality Supervision, Inspection and Quarantine of the People's Republic of China. Basic standards for protection against ionizing radiation and for the safety of radiation sources: GB 18871—2002[S]. Beijing: Standards Press of China, 2002.
- [48] Del Olmo-García MI, Muros MA, López-de-la-Torre M, et al. Prevention and management of hormonal crisis during theragnosis with Lu-DOTA-TATE in neuroendocrine tumors. A systematic review and approach proposal[J]. J Clin Med, 2020, 9(7): 2203. DOI: 10.3390/jcm9072203.
- [49] Bodei L, Kidd M, Paganelli G, et al. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 42(1): 5-19. DOI:10.1007/s00259-014-2893-5.
- [50] Bergsma H, van Lom K, Raaijmakers M, et al. Persistent hematologic dysfunction after peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: incidence, course, and predicting factors in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. J Nucl Med, 2018, 59(3): 452-458. DOI:10.2967/jnumed.117.189712.
- [51] Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE: the IEO phase I – II study[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2011, 38(12): 2125-2135. DOI:10.1007/s00259-011-1902-1.
- [52] Navalkisoor S, Toumpanakis C, Caplin M, et al. Treatment of neuroendocrine tumours with ¹⁷⁷Lu-peptide receptor radionuclide therapy: challenging clinical scenarios and their management[J]. J Neuroendocrinol, 2022, 34(4): e13088. DOI: 10.1111/jne.13088.
- [53] de Keizer B, van Aken MO, Feelders RA, et al. Hormonal crises following receptor radionuclide therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰, Tyr³] octreotate[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2008, 35(4): 749-755. DOI:10.1007/s00259-007-0691-z.
- [54] Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, et al. Pitfalls in the response evaluation after peptide receptor radionuclide therapy with [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰, Tyr³] octreotate[J]. Endocr Relat Cancer, 2017, 24(5): 243-251. DOI:10.1530/ERC-16-0524.

(收稿日期:2025-03-22)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于参考文献

请按 GB/T 7714—2015《信息与文献 参考文献著录规则》,采用顺序编码制著录。依照文献在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出,并将序号置于方括号中,排列于文后。同一文献作者不超过 3 人全部著录;超过 3 人只著录前 3 人,后依文种加表示“等”的文字。作者姓名一律姓氏在前、名字在后,外国人的名字采用首字母缩写形式,缩写名后不加缩写点;不同作者姓名之间用“,”隔开,不用“和”“and”等连词。题名后标注文献类型和载体类型标识代码,文献类型和电子文献载体标识代码参照 GB/T 7714—2015《信息与文献参考文献著录规则》之《文献类型和文献载体标识代码》。中文期刊用全名;外文期刊名称用缩写,以美国国立医学图书馆编辑出版的医学索引(Index Medicus)中的格式为准;Index Medicus 未收录者,依次选用文献自身对刊名的缩写、期刊全称。每条参考文献著录起止页码。文献 DOI 号著录在该条文献最后,并需列出中文参考文献的英文表述(双语著录)。作者必须将参考文献与其原文核对无误。

本刊编辑部