

⁶⁴Cu-DOTATATE 的制备、临床前评价及初步临床应用

刘欢欢 张晓军 麻广宇 潘越 张靖峰 文辉 徐晓丹 王瑞民 张锦明

解放军总医院第一医学中心核医学科, 北京 100853

通信作者: 张锦明, Email: zhangjm301@163.com

【摘要】 目的 制备国产⁶⁴Cu-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), 验证其在神经内分泌肿瘤 (NETs) 中的分布及初步临床应用价值。**方法** 采用国产⁶⁴Cu 标记获得⁶⁴Cu-DOTATATE, 进行脂水分配系数、体外稳定性和药代动力学研究。在荷人肺支气管肿瘤细胞 NCI-H727 [生长抑素受体 (SSTR) 2 阳性表达] 裸鼠上行生物分布实验及 microPET 显像, 并在 2023 年 5 月至 2024 年 4 月间解放军总医院 10 例 NETs 患者 [男 5 例、女 5 例, 年龄 (58.5±13.0) 岁] 中进行初步临床应用。采用两独立样本 *t* 检验分析数据。**结果** 成功制备⁶⁴Cu-DOTATATE, 放化纯大于 98%, 脂水分配系数 $\log P$ 为 -2.609 ± 0.051 , 稳定性好。BALB/c 小鼠药代动力学实验提示药物血液清除较快 (清除半衰期为 22.78 min), 荷瘤鼠生物分布结果显示⁶⁴Cu-DOTATATE 主要通过肝、肾代谢, 注射后 1 h 肿瘤就有明显摄取 [(2.519±0.273) 每克组织百分注射剂量率 (%ID/g)], 注射后 24 h 仍保持较高的摄取 [(4.331±0.549) %ID/g]。MicroPET 显像示, 注射后 24 h, 肿瘤摄取略有增加并保持较好的滞留, 较阻断组差异有统计学意义 [(2.197±0.250) 和 (0.985±0.064) %ID/g; $t = 6.40$, $P = 0.008$]; 肿瘤/肝比值在 1、2、6、24 h 分别为 0.075 ± 0.007 、 0.083 ± 0.011 、 0.118 ± 0.005 、 0.263 ± 0.031 。初步临床应用表明,⁶⁴Cu-DOTATATE 在患者体内靶向性好, 肝放射性分布适中 ($SUV_{\max} = 10.62 \pm 3.46$), 可得到较好的图像质量。**结论** 国产⁶⁴Cu-DOTATATE PET/CT 显像对 NETs 是很有前景的影像评估手段, 有进一步临床研究的价值。

【关键词】 神经内分泌瘤; 肽类; 同位素标记; 铜; 小鼠, 裸

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20240712-00255

Preparation, preclinical evaluation and preliminary clinical application of ⁶⁴Cu-DOTATATE

Liu Huanhuan, Zhang Xiaojun, Ma Guangyu, Pan Yue, Zhang Jingfeng, Wen Hui, Xu Xiaodan, Wang Ruimin, Zhang Jinming

Department of Nuclear Medicine, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: Zhang Jinming, Email: zhangjm301@163.com

【Abstract】 Objective To prepare domestic ⁶⁴Cu-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid-D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide (DOTATATE), and to verify its distribution and preliminary diagnostic value in neuroendocrine tumors (NETs). **Methods** DOTATATE was labeled with the domestic ⁶⁴Cu to obtain ⁶⁴Cu-DOTATATE. The lipophilicity, *in vitro* stability, and pharmacokinetics were studied. Biodistribution experiments and microPET imaging were performed on NCI-H727 (somatostatin receptor (SSTR) 2 positive expression) tumor-bearing nude mice. The preliminary clinical applications were conducted on 10 NETs patients (5 males, 5 females; age (58.5±13.0) years) from Chinese PLA General Hospital between May 2023 and April 2024. Data were analyzed by using independent-sample *t* test. **Results** ⁶⁴Cu-DOTATATE was successfully prepared with the radiochemical purity greater than 98%, $\log P$ of -2.609 ± 0.051 and good stability. Pharmacokinetic experiments in BALB/c mice suggested rapid blood clearance of the drug (elimination half-time of 22.78 min). Biodistribution results in tumor-bearing mice showed that ⁶⁴Cu-DOTATATE was mainly metabolized through the liver and kidneys, with significant tumor uptake at 1 h ((2.519±0.273) percentage activity of injection dose per gram of tissue (%ID/g)) and sustained high uptake at 24 h ((4.331±0.549) %ID/g). MicroPET imaging of tumor-bearing mice showed a slight increase in uptake and good retention at 24 h, with a significant statistical difference compared to the blocked group ((2.197±0.250) vs (0.985±0.064) %ID/g; $t = 6.40$, $P = 0.008$). The tumor/liver ratios were 0.075 ± 0.007 , 0.083 ± 0.011 , 0.118 ± 0.005 , 0.263 ± 0.031 at 1, 2, 6 and 24 h, respectively. Preliminary clinical application indicated that ⁶⁴Cu-DOTATATE exhibited good targeting in patients, and the liver radioactivity distribution was moderate ($SUV_{\max} = 10.62 \pm 3.46$), providing good image quality. **Conclusion** Domestic ⁶⁴Cu-

DOTATATE PET/CT imaging is a promising imaging evaluation method in NETs with the value for further clinical research.

[Key words] Neuroendocrine tumors; Peptides; Isotope labeling; Copper; Mice, nude

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20240712-00255

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumors, NETs)是一组起源于神经内分泌细胞的异质性肿瘤^[1]。在过去的 50 年里,NETs 的发病率增加了 8 倍^[2]。NETs 可广泛表达生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR),放射性核素标记生长抑素类似物一直以来都是分子影像领域的研究热点,其在 NETs 的诊断、复发检测、治疗方案的制定及治疗随访中起着关键作用^[3]。

目前已批准用于 NETs 诊断的显像剂有¹¹¹In-二乙撑三胺五乙酸(diethylene triamine pentaacetic acid, DTPA)-奥曲肽、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)和⁶⁸Ga-DOTA-酪氨酸 3-奥曲肽(Tyr3-octreotide, TOC)。国内为满足 NETs 核素治疗的患者筛选及疗效评价,均由医疗机构自行制备⁶⁸Ga-DOTATATE^[4]。⁶⁸Ga 较高的 β 能量及短暂的半衰期推动了⁶⁴Cu 标记的生长抑素类似物的研究发展^[5]。⁶⁴Cu 较低的正电子能量以及射程使得⁶⁴Cu-DOTATATE 被认为可能比⁶⁸Ga-DOTATOC 具有更高的空间分辨率和诊断性能,因此美国在批准 2 个⁶⁸Ga 标记奥曲肽基础上,又批准了⁶⁴Cu-DOTATATE^[6-8]。国内对⁶⁴Cu-DOTATATE 临床应用的报道较少,为了推进其在临床上的广泛使用,本研究采用国产⁶⁴Cu 标记 DOTATATE,并进行相关临床前研究及初步临床应用,以验证国产⁶⁴Cu-DOTATATE 在 NETs 患者体内的分布及初步诊断价值。

材料与方法

一、实验材料与仪器

1. 实验试剂。前体 DOTATATE(德国 ABX 公司),抗坏血酸(纯度 99%;北京百灵威科技有限公司),⁶⁴CuCl₂(原子高科股份有限公司),生理盐水(华仁药业股份有限公司),灭菌注射用水(石家庄四药集团)。

2. 主要仪器。Agilent 1260 Infinity II 高效液相色谱(high performance liquid chromatography, HPLC)系统购自美国 Agilent 公司;分析柱 Phenomenex Gemini 5 μ m 100 A C18 柱(4.6 mm $\times$ 150 mm)、BioScan 流动

放射性检测器、内毒素快速检测仪均购自美国 Charles River 公司; γ 计数仪购自芬兰 Hidex 公司;microPET 仪购自平生医疗科技(昆山)有限公司;GE Discovery 710 PET/CT 仪购自美国 GE 公司;SLGV233RS 无菌液体滤膜购自美国 Millipore 公司;BQSV-A.B.P. T 滤膜压力完整性测试仪购自中国台湾 BQSV 公司;Inspector Radiation ALERT 表面沾污仪购自美国 S.E. 公司;CRC-15R、CRC-25R 活度计购自美国 Capintec 公司。

3. 实验动物。雄性 BALB/c 小鼠 15 只,4~6 周龄,体质量 18~22 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,实验动物许可证号:SCXK(京)2021-0006。雌性荷人肺支气管肿瘤细胞 NCI-H727(SSTR2 阳性表达)BALB/c 裸鼠 18 只,7~8 周龄,体质量 23~28 g,肿瘤大小约 200~300 mm³,购自北京华阜康生物科技有限公司,实验动物许可证号:SCXK(京)2019-0008。所有动物实验根据解放军总医院第一医学中心实验动物管理委员会批准的方案进行。

二、实验方法

1. ⁶⁴Cu-DOTATATE 的制备。取 50 μ g 前体(DOTATATE)冻干瓶,待温度恢复至室温后去掉铝盖,加入 10 mg 抗坏血酸和 76 μ l 乙酸钠溶液(1 mol/L),再取 1 850 MBq ⁶⁴CuCl₂(0.01 mol/L HCL)加入前体瓶中,混匀后密封前体瓶,置于加热器中 90 $^{\circ}$ C 反应 10 min,冷却后再加入 10 mg 抗坏血酸钠(溶于 1 ml 注射用水)至前体瓶,混匀后将液体通过无菌滤膜转移进入无菌西林瓶,最终得到产品⁶⁴Cu-DOTATATE 溶液。

2. ⁶⁴Cu-DOTATATE 的质量控制。铅屏风后观察产品颜色及澄清度;利用精密 pH 试纸测量 pH 值;利用分析型 HPLC 测量放化纯,流动相为体积分数 25% 的乙腈水溶液(含体积分数 0.1% 三氟乙酸);利用便携式内毒素检测仪进行产品内毒素和无菌检测。

3. ⁶⁴Cu-DOTATATE 的体外稳定性、脂水分配系数、药代动力学测定。740 MBq 的⁶⁴Cu-DOTATATE(370 MBq/ml)置于室温防护容器内,于 0、1、3、6 h 分别取样使用放射性 HPLC 测定其放化纯。脂水分配系数测定:在 15 ml 离心管中加入 2.9 ml PBS

(0.1 mol/L, pH = 7.4) 和 3 ml 正辛醇, 再将 100 μ l 产品 (14.8 MBq) 加入其中; 在室温下使用漩涡混匀器将离心管中的混合物旋涡 2 min 使其充分混合, 随后在室温下离心 (有效离心半径 12 cm, 3 000 r/min) 5 min; 充分静置使其分层后, 分别从各层取 3 份 500 μ l 样品, 使用 γ 计数器测定各样品的每分钟放射性计数 (counts per minute, CPM), 计算脂水分配系数 $\log P = \log(\text{CPM}_{\text{正辛醇}}/\text{CPM}_{\text{PBS}})$ 。药代动力学实验: 选取 3 只 BALB/c 小鼠, 经尾静脉注射 ^{64}Cu -DOTATATE (0.74 MBq), 于注射后 2、5、10、15、30、60、90、180、720 min 经断尾取血 (5 μ l), 使用 γ 计数器测定血液中放射性活度并换算为血液放射性浓度 (kBq/ml)。使用药代动力学软件 WinNonlin 中二房室模型对小鼠的时间-血液放射性浓度数据进行分析, 得出放射性药物在小鼠体内的分布和清除半衰期参数。

4. 荷瘤鼠生物分布实验。取 12 只 NCI-H727 荷瘤鼠进行体内生物分布实验。每只小鼠均尾静脉注射 0.37 MBq ^{64}Cu -DOTATATE, 于注射后 1、2、6、24 h 进行眼球取血, 并解剖分离出心、肝、脾、肺、肾、胃、肠道、胰、脑、肌肉、骨骼等器官和组织后置于空计数管内; 分别称量各器官质量后用 γ 计数器测量放射性计数, 并计算每克组织百分注射剂量率 (percentage activity of injection dose per gram of tissue, %ID/g)。

5. MicroPET 显像。取 4 只 NCI-H727 荷瘤鼠经尾静脉注射 5.55 MBq ^{64}Cu -DOTATATE 进行显像, 另取 2 只 NCI-H727 荷瘤鼠经尾静脉将 ^{64}Cu -DOTATATE (5.55 MBq) 与过量未标记的 DOTATATE 共注射进行阻断实验。采用静态采集方式, 每个床位采集 10 min。

6. 小鼠异常毒性实验。选取 12 只 BALB/c 小鼠, 按随机数字表法分为实验组和对照组 (每组 6 只), 实验组小鼠经尾静脉注射 ^{64}Cu -DOTATATE (74 MBq), 对照组注射等体积量的生理盐水, 每日测量并记录 2 组小鼠体质量, 连续测量 14 d。

7. ^{64}Cu -DOTATATE 的初步临床应用。本研究已通过解放军总医院伦理委员会的批准 (批准号: 伦审第 S2023-209-1 号), 受试者均签署知情同意书。入选者来自 2023 年 5 月 1 日至 2024 年 4 月 30 日解放军总院门诊和 (或) 住院患者。纳入标准: (1) 年龄大于 18 岁且小于 85 岁; (2) 常规影像检查提示 NETs; (3) 计划在本院进行穿刺活组织检查取得病理结果 (类型、位置等) 的患者。排除标准: 不能耐受 PET/CT 检查的患者。最终 10 例受试者入组,

其中男 5 例、女 5 例, 年龄 (58.5 $\pm$ 13.0) 岁。患者静脉注射 ^{64}Cu -DOTATATE 118~170 MBq (平均 148 MBq), 静脉注射后 60 min 行全身 PET/CT 静态显像。采用美国 GE 公司 Discovery 710 PET/CT 仪, 图像重建参数如下: 有序子集最大期望值迭代法, 3 次迭代, 21 个子集, 高斯滤波半高宽为 3.0 mm, 图像矩阵 344, 散射校正。扫描后由 2 位 PET/CT 医师分析判断图像, 当出现分歧时, 经讨论达成一致。注射后 24 h 进行安全性评价, 观察不良反应。

8. 统计学处理。采用 IBM SPSS Statistics 26.0 和 GraphPad Prism 9.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用两独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. ^{64}Cu -DOTATATE 的合成与质量控制。合成效率 > 99%, 未见游离的 ^{64}Cu 离子; 放化纯大于 98%。产品为无色澄明溶液, pH 值为 5~6, 细菌内毒素 < 15 内毒素单位 (endotoxin unit, Eu)/ml, 溶液无菌。产品质量符合要求。

2. ^{64}Cu -DOTATATE 的体外稳定性、脂水分配系数、药代动力学测定。 ^{64}Cu -DOTATATE 在室温放置 6 h 后, 放化纯仍大于 95%。 ^{64}Cu -DOTATATE 的脂水分配系数 $\log P$ 为 -2.609 ± 0.051 ($n = 3$), 表明其亲水性较强。放射性浓度-时间曲线表明放射性药物在小鼠体内分布、代谢为二房室模型, 其分布半衰期为 0.36 min, 清除半衰期为 22.78 min, 血液清除速度较快。

3. 荷瘤鼠体内生物分布 (表 1)。注射后 1 h, 肿瘤有明显摄取 [$(2.519 \pm 0.273) \% \text{ID/g}$], 注射后 24 h 仍保持较高的摄取 [$(4.331 \pm 0.549) \% \text{ID/g}$]。在正常组织中, ^{64}Cu -DOTATATE 在肺、肝、肾、胃、肠道中的摄取较高, 其中肝、肾的摄取随着时间延长呈降低趋势, 提示其主要经肝、肾代谢。

4. MicroPET 显像 (图 1)。正常组织中显像剂主要被肝、肾、胃、肠道摄取, 与荷瘤鼠体内生物分布结果一致。注射后 1 h, 肿瘤显像较清晰 [$(1.820 \pm 0.255) \% \text{ID/g}$]; 随着时间延长至 24 h, 肿瘤摄取略有增加并保持较好的滞留, 较阻断组差异有统计学意义 [(2.197 ± 0.250) 和 $(0.985 \pm 0.064) \% \text{ID/g}$; $t = 6.40, P = 0.008$], 提示肿瘤对 ^{64}Cu -DOTATATE 的摄取具有特异性。实验组 24 h 的肿瘤/肌肉比值为 4.807 ± 1.185 , 较阻断组明显增大 (1.539 ± 0.285 ; $t = 3.64, P = 0.036$)。由于肝摄取较高, 较大程度影响荷瘤鼠显像效果, 荷瘤鼠的肿瘤/肝比值在 1、2、6、24 h

分别为 0.075 ± 0.007 、 0.083 ± 0.011 、 0.118 ± 0.005 、 0.263 ± 0.031 。

表 1 注射 ^{64}Cu -DOTATATE 后不同时间在 NCI-H727 荷瘤鼠中的生物分布 ($\% \text{ID/g}$; $\bar{x} \pm s$)

器官或组织	1 h	2 h	6 h	24 h
血	1.671 ± 0.391	1.786 ± 0.109	1.794 ± 0.198	2.649 ± 1.875
脑	0.168 ± 0.033	0.217 ± 0.063	0.432 ± 0.042	0.536 ± 0.130
心	1.522 ± 0.171	1.918 ± 0.337	3.451 ± 0.477	3.506 ± 1.149
肝	32.624 ± 6.677	24.814 ± 5.877	22.221 ± 5.451	13.628 ± 3.743
脾	1.994 ± 0.129	2.429 ± 0.686	3.757 ± 0.703	4.579 ± 1.106
肺	8.009 ± 0.871	7.366 ± 1.972	8.653 ± 0.798	7.431 ± 1.785
肾	6.113 ± 0.547	5.835 ± 1.193	5.855 ± 0.331	5.388 ± 1.999
胃	22.740 ± 4.108	17.688 ± 5.718	10.859 ± 4.047	7.792 ± 2.104
肠道	7.699 ± 2.015	4.986 ± 0.668	6.660 ± 1.303	7.355 ± 3.596
骨骼	1.600 ± 0.331	1.732 ± 0.505	1.846 ± 0.252	3.614 ± 0.839
肌肉	0.527 ± 0.054	0.698 ± 0.372	0.782 ± 0.036	1.181 ± 0.142
肿瘤	2.519 ± 0.273	1.707 ± 0.199	3.109 ± 0.527	4.331 ± 0.549

注:每个时间点小鼠数量均为 3 只;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, $\% \text{ID/g}$ 为每克组织百分注射剂量率

5. 小鼠异常毒性实验(图 2)。注射 ^{64}Cu -DOTATATE 或生理盐水的小鼠在 14 d 内没有死亡。在观察期间,实验组给药前和给药后(14 d)体质量增长值 [$(2.07 \pm 1.09) \text{ g}$] 和对照组小鼠 [$(1.81 \pm 0.47) \text{ g}$] 差异无统计学意义 ($t=0.51$, $P=0.617$)。

6. ^{64}Cu -DOTATATE 的临床初步应用。10 例患者中,4 例经术后病理或随访均证实为 NETs,这 4 例患者肿瘤原发灶分别位于双侧肾上腺 ($\text{SUV}_{\text{max}} = 138.84$)、腹膜后 ($\text{SUV}_{\text{max}} = 57.57$)、左侧肾上腺 ($\text{SUV}_{\text{max}} = 100.79$)、胰腺 ($\text{SUV}_{\text{max}} = 61.33$);2 例经术后病理证实为实性假乳头状肿瘤,1 例经术后病理证实为胰腺浆液性囊腺瘤,其余 3 例未见明确肿瘤性病变。在 PET/CT 显像期间,未观察到患者出现不良反应或生命体征的显著变化。图 3 展示了 ^{64}Cu -

DOTATATE 在患者体内的生物分布,静脉注射后 60 min 观察到显像剂迅速进入肾,随后进入膀胱,这与动物实验显像结果及生物分布规律相似。由于是 SSTR 特异性摄取,在患者体内观察到脾 ($\text{SUV}_{\text{max}} = 28.76 \pm 5.74$) 对显像剂的摄取较高,其他具有 SSTR 特异性显像剂摄取的器官包括脑垂体 ($\text{SUV}_{\text{max}} = 19.57 \pm 6.48$) 和肾上腺 ($\text{SUV}_{\text{max}} = 16.49 \pm 6.99$),肝的生理性摄取也并不低 ($\text{SUV}_{\text{max}} = 10.62 \pm 3.46$),但肝及肠道的少量摄取表明显像剂除了主要经肾 ($\text{SUV}_{\text{max}} = 22.01 \pm 9.21$) 排泄,还有部分可能经肝排泄,其余脏器如肺、肌肉、骨骼等仅观察到极低的本底摄取。

讨 论

由于 NETs 患者临床表现大多为无症状或非特异性症状,该病通常在晚期、无法治愈的阶段才被诊断出来。大部分 NETs 患者因确诊时已存在远处转移而失去接受根治性手术的机会,故早期、准确诊断至关重要,但超声、CT 和 MRI 等常规影像检查手段均难以准确诊断^[9-12]。随着 SSTR 显像技术的进步以及患者需求的增加, ^{68}Ga -DOTATATE 和 ^{64}Cu -DOTATATE PET/CT 已成为 NETs 患者首选的显像模式^[13]。 ^{68}Ga 的半衰期较短(68 min,患者检查的窗口期较窄),核素来源受限(来源于 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ 发生器),且 ^{68}Ga 的正电子能量偏高,其 PET/CT 图像质量较差;而 ^{64}Cu 半衰期为 12.7 h,可通过即时放射性药物中心配送,也为使用相同剂量的放射性药物进行多次显像提供了可能,再加上较低的正电子能量,使其显像的空间分辨率更高,这些都有可能提高 NETs 患者的治疗监测效果和复发预测的准确性。从半衰期和衰变特性的角度来看, ^{64}Cu -DOTATATE 的总体实用性可能优于 ^{68}Ga -DOTATATE^[5]。

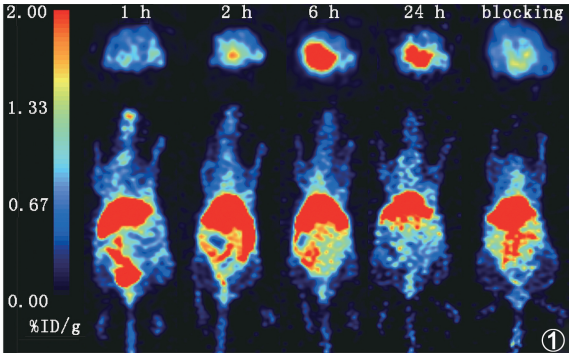


图 1 荷 NCI-H727[生长抑素受体(SSTR2)阳性表达]裸鼠尾静脉注射 ^{64}Cu -1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(DOTATATE)后不同时间点的 microPET 显像图。blocking 为阻断组,将 ^{64}Cu -DOTATATE (5.55 MBq) 与过量未标记的 DOTATATE 共注射进行阻断; $\% \text{ID/g}$ 为每克组织百分注射剂量率

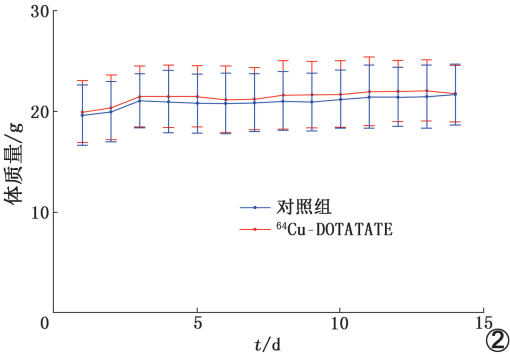


图 2 正常 BALB/c 小鼠注射 ^{64}Cu -DOTATATE 或等体积生理盐水(对照组)后不同时间点的体质量。各组小鼠数量为 6 只

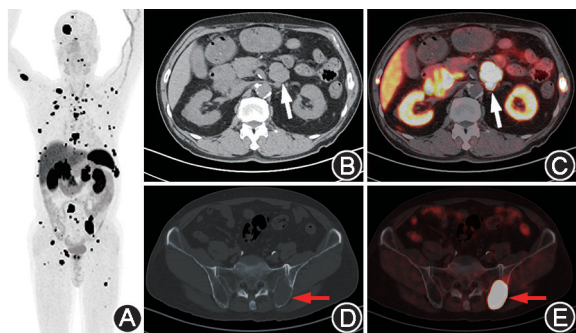


图3 神经内分泌肿瘤伴全身广泛转移患者(男,67岁;嗜铬细胞瘤)的 ^{64}Cu -1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(DOTATATE) PET/CT 显像图。A.全身最大密度投影图;B,C. PET/CT 断层图示原发灶为双侧肾上腺病灶, SUV_{max} 为138.84(箭头示);D,E. PET/CT 断层图示左侧髂骨局灶性摄取, SUV_{max} 为135.74(箭头示)

^{64}Cu -DOTATATE 的制备和生产成本相对较高,限制了其在临床中的应用,且 ^{64}Cu -DOTATATE 在体内稳定性较差,可能部分发生分解使 $^{64}\text{Cu}^{2+}$ 从组织中流出并进入血液,导致肝或其他脏器的二次吸收,从而增加对游离放射性核素信号和探针本身 ^{64}Cu 信号的区分难度,也会增加患者的辐射暴露^[14]。但本研究通过一系列动物体内外实验表明 ^{64}Cu -DOTATATE 有较高的安全性、特异的瘤内摄取、较长的滞留时间;通过初步临床应用发现其在患者体内靶向性好,肝放射性分布适中,可提供较好的图像质量,能够有效诊断 NETs。本研究中显像剂在人体内分布情况与文献报道的 ^{64}Cu -DOTATATE 在人体内生物分布摄取规律相似^[15],在患者图像中并未发现胆囊对显像剂有明显摄取,胃、肠道较高的显像剂摄取与文献报道的 SSTR(尤其是 SSTR2)表达较高有关^[16],所以肝较高的摄取也可能是由于部分 ^{64}Cu 从 DOTA 螯合剂中缓慢解离,随后 ^{64}Cu 在非靶组织和器官(如肝)中的积累造成的,而且由于肝是 ^{64}Cu 反式螯合的主要器官之一,游离的 $^{64}\text{Cu}^{2+}$ 可能更容易从组织中流出并进入血液^[17]。此外,本研究显示患者的肝对显像剂摄取并不高,与 Pfeifer 等^[18]发表的 ^{64}Cu -DOTATATE 首次在人体中的相关研究成果相比,本研究中的正常脏器 SUV_{max} 与报道的正常脏器(脾: 17.8 ± 1.8 ;脑垂体: 19.0 ± 2.6 ;肾上腺: 21.1 ± 3.1 ;肝: 11.3 ± 0.8 ;肾: 21.3 ± 2.5) 相似。肝对 ^{64}Cu -DOTATATE 的摄取是否会影响病变的检测这一问题存在已久。韩振义等^[19]在小鼠体内进行了 ^{64}Cu 标记 2 种奥曲肽类似物的比较,提出 ^{64}Cu -DOTATATE 与 ^{64}Cu -DOTATOC 主要经肝、肾代谢,但本研究团队

认为肝的摄取主要还是游离的 $^{64}\text{Cu}^{2+}$ 沉积导致的。尽管 ^{64}Cu -DOTATATE 在生物体内稳定性较差(这一点在小鼠物种上尤为明显),可是在人体内并没有观察到明显的肝摄取进而影响诊断。2021 年,Loft 等^[20]在 35 例 NETs 患者中进行了 ^{64}Cu -DOTATATE 注射后 1 和 3 h PET 显像的前瞻性头对头比较研究,结果提示在注射后 1 和 3 h,肝肿瘤与正常组织的放射性摄取比值仍然保持在较高水平,PET 显像对肝病变的检测能力并没有受到影响。因此,即使临床怀疑肝存在微小病灶,当 ^{64}Cu -DOTATATE 注射后 1 h PET 显像结果不佳时,仍然可尝试进行 3 h 的延迟显像。

本研究仍然存在一些不足之处。第一,样本量较少,难以进一步评估 ^{64}Cu -DOTATATE 在不同人群、不同级别的 NETs 患者中的应用价值;第二,未能开展 ^{64}Cu -DOTATATE 和 ^{68}Ga -DOTATATE 头对头的比较,无法比较 2 种诊断显像剂的差异和优缺点;第三,未研究在放射性核素与前体不变的情况下,更换螯合剂在人体内的生物分布差异。但这些问题提供了未来的研究机会和方向。总之, ^{64}Cu -DOTATATE PET/CT 显像对于 NETs 是一种很有力的影像评估手段,相较于 ^{68}Ga -DOTATATE 可能更具有临床应用价值与广阔的发展前景。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 刘欢欢:研究实施、数据分析、论文撰写;张晓军:材料和技术支持;麻广宇、潘越、张靖峰、文辉、徐晓丹、王瑞民:实验操作;张锦明:研究设计与指导、论文修改

参 考 文 献

- [1] Chauhan A, Chan K, Halfdanarson TR, et al. Critical updates in neuroendocrine tumors: version 9 American Joint Committee on Cancer staging system for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(4): 359-367. DOI:10.3322/caac.21840.
- [2] 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.
- [3] 宫晓艳,孙芳芳,余飞,等. ^{18}F -AIF-NOTA-奥曲肽自动化合成及神经内分泌肿瘤 PET/CT 显像[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2022, 42(8): 478-481. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20201231-00466.
Gong XY, Sun FF, Yu F, et al. Automated synthesis of ^{18}F -AIF-NOTA-octreotide and PET/CT imaging in neuroendocrine tumor[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 42(8): 478-481. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20201231-00466.
- [4] 林禹,高华萍,石洪成. ^{18}F -FDG 与 ^{68}Ga -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, et al. Value of ^{18}F -FDG and ^{68}Ga -

- 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.
- [5] 刘欢欢,麻广宇,张锦明. ^{68}Ga -DOTA-TATE 与 ^{64}Cu -DOTA-TATE PET/CT 在神经内分泌肿瘤诊断中的价值[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2024, 48(5): 311-317. DOI:10.3760/cma.j.cn121381-202305009-00421.
- Liu HH, Ma GY, Zhang JM. The value of ^{68}Ga -DOTA-TATE and ^{64}Cu -DOTA-TATE PET/CT in the diagnosis of neuroendocrine neoplasms[J]. Int J Radiat Med Nucl Med, 2024, 48(5): 311-317. DOI:10.3760/cma.j.cn121381-202305009-00421.
- [6] Johnbeck CB, Knigge U, Loft A, et al. Head-to-head comparison of ^{64}Cu -DOTATATE and ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT: a prospective study of 59 patients with neuroendocrine tumors[J]. J Nucl Med, 2017, 58(3): 451-457. DOI:10.2967/jnumed.116.180430.
- [7] Johnbeck CB, Knigge U, Kjær A. PET tracers for somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumors: current status and review of the literature[J]. Future Oncol, 2014, 10(14): 2259-2277. DOI:10.2217/fon.14.139.
- [8] 王浩,张伟,朱朝晖. 神经内分泌肿瘤的肽受体放射性核素治疗:目前进展和未来方向[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2023, 43(11): 695-700. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230822-00030.
- Wang H, Zhang W, Zhu ZH. Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine neoplasms: current advance and future direction[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2023, 43(11): 695-700. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230822-00030.
- [9] Chauhan A, Kohn E, Del Rivero J. Neuroendocrine tumors-less well known, often misunderstood, and rapidly growing in incidence[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(1): 21-22. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4568.
- [10] Del Rivero J, Perez K, Kennedy EB, et al. Systemic therapy for tumor control in metastatic well-differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: ASCO guideline[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(32): 5049-5067. DOI:10.1200/JCO.23.01529.
- [11] Singh S, Hope TA, Bergsland EB, et al. Consensus report of the 2021 National Cancer Institute neuroendocrine tumor clinical trials planning meeting[J]. J Natl Cancer Inst, 2023, 115(9): 1001-1010. DOI:10.1093/jnci/djad096.
- [12] Chauhan A, Del Rivero J, Ramirez RA, et al. Treatment sequencing strategies in advanced neuroendocrine tumors: a review[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(21): 5248. DOI: 10.3390/cancers14215248.
- [13] Yen K, Lodish M. Pheochromocytomas and paragangliomas[J]. Curr Opin Pediatr, 2021, 33(4): 430-435. DOI:10.1097/MOP.0000000000001029.
- [14] Chen X, Niu W, Du Z, et al. ^{64}Cu radiolabeled nanomaterials for positron emission tomography (PET) imaging[J]. Chin Chem Lett, 2022, 33(7): 3349-3360. DOI:10.1016/j.cclet.2022.02.070.
- [15] Pfeifer A, Knigge U, Binderup T, et al. ^{64}Cu -DOTATATE PET for neuroendocrine tumors: a prospective head-to-head comparison with ^{111}In -DTPA-octreotide in 112 patients[J]. J Nucl Med, 2015, 56(6): 847-854. DOI:10.2967/jnumed.115.156539.
- [16] Moradi F, Jamali M, Barkhodari A, et al. Spectrum of ^{68}Ga -DOTA TATE uptake in patients with neuroendocrine tumors[J]. Clin Nucl Med, 2016, 41(6): e281-287. DOI:10.1097/RLU.0000000000001100.
- [17] Lee I, Kim MH, Lee K, et al. Comparison of the effects of DOTA and NOTA chelators on ^{64}Cu -cudotadipep and ^{64}Cu -cunotadipep for prostate cancer[J]. Diagnostics (Basel), 2023, 13(16): 2649. DOI:10.3390/diagnostics13162649.
- [18] Pfeifer A, Knigge U, Mortensen J, et al. Clinical PET of neuroendocrine tumors using ^{64}Cu -DOTATATE: first-in-humans study[J]. J Nucl Med, 2012, 53(8): 1207-1215. DOI:10.2967/jnumed.111.101469.
- [19] 韩振义,梁积新,胡骥,等. ^{64}Cu 标记两种奥曲肽类似物的比较[J]. 同位素, 2016, 29(2): 82-88. DOI:10.7538/tws.2016.29.02.0082.
- Han ZY, Liang JX, Hu J, et al. Comparison of two kinds of ^{64}Cu labelled octreotide analogues[J]. Journal of Isotopes, 2016, 29(2): 82-88. DOI:10.7538/tws.2016.29.02.0082.
- [20] Loft M, Carlsen EA, Johnbeck CB, et al. ^{64}Cu -DOTATATE PET in patients with neuroendocrine neoplasms: prospective, head-to-head comparison of imaging at 1 hour and 3 hours after injection[J]. J Nucl Med, 2021, 62(1): 73-80. DOI:10.2967/jnumed.120.244509.

(收稿日期:2024-07-12)