

神经内分泌肿瘤的核医学诊疗一体化:现状与发展趋势

朱朝晖

中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科、疑难重症及罕见病全国重点实验室、核医学分子靶向诊疗北京市重点实验室,北京 100730

Email: 13611093752@163.com

基金项目:国家自然科学基金(82272046);中央高水平医院临床科研专项项目(2022-PUMCH-C-004, 2022-PUMCH-D-002);中国医学科学院临床与转化医学研究专项(2022-I2M-C&T-A-008);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2022-I2M-2-002, 2021-I2M-1-016);北京自然科学基金(M22035)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230924-00061

Nuclear medicine in theranostics of neuroendocrine neoplasms

Zhu Zhaohui

Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College; State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Disease; Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine, Beijing 100730, China
Email: 13611093752@163.com

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82272046); National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-C-004, 2022-PUMCH-D-002); Clinical and Translational Medicine Research Project of Chinese Academy of Medical Sciences (2022-I2M-C&T-A-008); Chinese Academy of Medical Science Innovation Fund for Medical Sciences (2022-I2M-2-002, 2021-I2M-1-016); Beijing Natural Science Foundation (M22035)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230924-00061

核医学诊疗一体化是精准医学的重要组成部分,是核医学的特色和优势。经典的一体化精准诊疗有针对分化性甲状腺癌的 ^{131}I -NaI 全身显像及核素治疗,针对嗜铬细胞瘤及副神经节瘤的 ^{131}I -间碘苄胍(meta-iodobenzylguanidine, MIBG)显像及治疗,以及针对肿瘤骨转移的 $^{99}\text{Tc}^m$ -亚甲基二膦酸盐(methylenediphosphonate, MDP)全身骨显像及其指导的 $^{89}\text{SrCl}_2$ 或 $^{223}\text{RaCl}_2$ 骨痛治疗等。近年来,国际上又有多个系列的核医学诊疗一体化技术获批进入临床,包括 ^{68}Ga (或 ^{64}Cu)/ ^{177}Lu 标记的生长抑素类似物(somatostatin analog, SSA)用于神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NEN),以及 ^{68}Ga / ^{177}Lu 标记的前列腺特异膜抗原(prostate specific membrane antigen, PSMA)用于前列腺癌等。国内除在加紧完成仿制药进入市场的流程外,一系列原研药也已进入研发和转化。

NEN 的生长抑素受体显像(somatostatin receptor imaging, SRI),如 ^{123}I -奥曲肽显像等已在临床应用 30 余年余^[1];肽受体放射性核素治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)也已有 20 余年的临床应用^[2]。近年来,美国食品与药品监督管理局

连续批准了一系列用于 NEN 精准诊疗的核医学药物,包括 ^{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(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid-D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide, DOTATATE)、 ^{177}Lu -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 ^{64}Cu -DOTATATE 等。特别是 2017 年 ^{177}Lu -DOTATATE 的 III 期临床试验结果的发表^[3],2018 年全球首个 PRRT 药物的获批,掀起了应用于 NEN 的放射性药物研发、转化和应用的新高潮。在此领域,国际上主要有以下新的研究方向和发展趋势。

(1) 增加肿瘤摄取或提高肿瘤与正常组织的摄取比值。通过优化分子结构增加肿瘤摄取,或者提高肿瘤与重要正常组织的摄取比值,一直是放射化学研究人员的努力方向。通过引入可与血清白蛋白可逆性结合的伊文思蓝(Evans blue, EB)合成 ^{177}Lu -1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-EB-奥曲肽(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid-EB-octreotate, DOTA-EB-TATE),其在

在肿瘤中的摄取可达¹⁷⁷Lu-DOTATATE 的 7.9 倍^[4], 使得单次小剂量用药即可获得显著的治疗效果^[5]; 利用生长抑素受体拮抗剂⁶⁸Ga-1,4,7-三氮杂环壬烷-1-戊二酸-4,7-二乙酸-*p*-Cl-苯丙氨酸-环(*D*-半胱氨酸-酪氨酸-*D*-4-氨基-苯丙氨酸(氨基甲酰基)-赖氨酸-苏氨酸-半胱氨酸)*D*-酪氨酸-NH₂[1,4,7-triazacyclononane-1-glutaric acid-4,7-diacetic acid-*p*-Cl-Phe-cyclo(*D*-Cys-Tyr-*D*-4-amino-Phe(carbamoyl)-Lys-Thr-Cys)*D*-Tyr-NH₂, NODAGA-LM3]和¹⁷⁷Lu-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-*p*-Cl-苯丙氨酸-环(*D*-半胱氨酸-酪氨酸-*D*-4-氨基-苯丙氨酸(氨基甲酰基)-赖氨酸-苏氨酸-半胱氨酸)*D*-酪氨酸-NH₂[1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid-*p*-Cl-Phe-cyclo(*D*-Cys-Tyr-*D*-4-amino-Phe(carbamoyl)-Lys-Thr-Cys)*D*-Tyr-NH₂, DOTA-LM3]等,可显著提高肿瘤与肝脏的摄取比值,从而检出更多的 NEN 肝转移灶或达到更好的治疗效果^[6-7]。

(2)用具有不同诊疗效能的放射性核素标记。不同的放射性核素对核医学诊疗各有优势。相较于⁶⁸Ga,¹⁸F的正电子能量低,其标记 SSA 药物显像的图像质量更优,且¹⁸F可由回旋加速器大量生产,更易推广应用^[8]。与¹⁷⁷Lu比较,²²⁵Ac等 α 核素具有更高的能量,可导致更多肿瘤细胞的双链 DNA 断裂,因此治疗肿瘤的效能更强,且对周围软组织的穿透较短,对正常脏器的损伤更小^[9]。

(3)与其他诊断或治疗方法的联合应用。在诊断方面,⁶⁸Ga-DOTATATE与¹⁸F-FDG互补结合,可优化 PRRT,并提示预后^[10];在治疗方面,特别是对¹⁸F-FDG阳性及细胞增殖核抗原 Ki-67 高的 NEN,PRRT联合化疗、免疫治疗等其他抗肿瘤治疗方法,可能会达到更好的疗效^[11-12]。

在我国,NEN的 SRI及核素治疗已有一定的临床研究积累。北京协和医院于 1996 年与中国原子能科学研究院合作,进行¹¹¹In-奥曲肽显像的临床研究;后又陆续开展⁹⁹Tc^m-联胍尼克酰胺-酪氨酸 3-奥曲肽(hydrazinonicotinamide-Tyr3-octreotide, HYNIC-TOC)SPECT显像、⁹⁰Y-DOTATATE治疗、⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT显像、¹⁷⁷Lu-DOTATATE治疗及¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE的系列临床转化研究^[4,5,13-15]。北京肿瘤医院等近 10 家单位相继开展了 NEN 的核医学诊疗一体化及临床转化研究^[16-18]。解放军总医院还牵头了¹⁷⁷Lu-DOTATATE仿制药的临床试验,目前进展顺利。

另外,我国对核医药的发展日益重视。《医用同位素中长期发展规划(2021-2035年)》等推进核

素及放射性药物研发与应用的文件的发布,表明核医药是我国医学与健康的重点发展方向之一。中华医学会核医学分会⁶⁸Ga/¹⁷⁷Lu精准诊疗工作委员会也积极推进 NEN 的 SRI 及核素治疗在我国的研究和应用,并制定相关放射性药物的质量标准(T/CI 046-2021、T/CI 047-2021),以指导和规范临床诊疗。

基于国内外大力发展核医药的背景,以及 NEN 核医学诊疗一体化的迅速发展,《中华核医学与分子影像杂志》编委会组织了 NEN 诊疗一体化重点专题。林禹等^[19]进行了 NEN 双显像剂显像,其特色在于使用国产全身 PET/CT,以 1/10 常规剂量的¹⁸F-FDG 和 1/2 剂量的⁶⁸Ga-DOTATATE,分别进行全身 1 次显像,证实双显像剂显像在评估 NEN 中的互补价值,此方法在提高诊断效能的同时,可提示肿瘤异质性,从而可能更好地指导后续的核素靶向治疗。蒋媛媛等^[20]报道了 1 种同时靶向生长抑素受体 2 和整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的新型双靶点分子探针,发现其对 NEN 肝转移灶的检出能力优于⁶⁸Ga-DOTATATE,而对于其他部位病灶的检出能力与⁶⁸Ga-DOTATATE 相当。因此,有可能用这一新型双靶点分子探针通过 1 次 PET/CT 检查,替代¹⁸F-FDG 和⁶⁸Ga-DOTATATE 对 NEN 的 2 次检查评估。何丽萌等^[21]介绍了¹⁷⁷Lu-DOTATATE 治疗 NEN 患者的经验,在证明该治疗方法安全、有效的同时,发现 WHO III 级、¹⁸F-FDG 阳性及前期接受过全身化疗的患者生存时间较短。

此外,本期王浩等^[22]撰写的综述系统总结了 NEN 患者 PRRT 的治疗方法、治疗效果、毒性反应和处理措施等,梳理了这一方向的重要研究进展及发展方向。

核医学精准诊疗一体化正成为国内外研发、转化和应用的热点,国家已制定系列鼓励政策,这对我们既是机遇,也是挑战。在 NEN 诊疗一体化方面,引进、吸收国际先进经验的同时,也要注意结合我国实际开展临床应用,更要高度重视、积极开展自主创新设备和药物的研发、转化和应用。

利益冲突 作者声明无利益冲突

作者贡献声明 朱朝晖:论文撰写

参 考 文 献

- [1] Lamberts SW, Bakker WH, Reubi JC, et al. Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrine tumors[J]. N Engl J Med, 1990, 323(18): 1246-1249. DOI:10.1056/NEJM199011013231805.
- [2] Krenning EP, de Jong M, Kooij PP, et al. Radiolabelled somatostatin analogue(s) for peptide receptor scintigraphy and radionuclide therapy[J]. Ann Oncol, 1999, 10(Suppl 2): S23-29. DOI: 10.1093/annonc/10.suppl_2.s23.

- [3] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of ^{177}Lu -Dotatate for midgut neuroendocrine tumors [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(2): 125-135. DOI:10.1056/NEJMoa1607427.
- [4] Zhang J, Wang H, Jacobson O, et al. Safety, pharmacokinetics, and dosimetry of a long-acting radiolabeled somatostatin analog ^{177}Lu -DOTA-EB-TATE in patients with advanced metastatic neuroendocrine tumors[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(11): 1699-1705. DOI: 10.2967/jnumed.118.209841.
- [5] Wang H, Cheng Y, Zhang J, et al. Response to single low-dose ^{177}Lu -DOTA-EB-TATE treatment in patients with advanced neuroendocrine neoplasm; a prospective pilot study[J]. *Theranostics*, 2018, 8(12): 3308-3316. DOI:10.7150/thno.25919.
- [6] Zhu W, Jia R, Yang Q, et al. A prospective randomized, double-blind study to evaluate the diagnostic efficacy of ^{68}Ga -NODAGA-LM3 and ^{68}Ga -DOTA-LM3 in patients with well-differentiated neuroendocrine tumors; compared with ^{68}Ga -DOTATATE [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(5): 1613-1622. DOI:10.1007/s00259-021-05512-y.
- [7] Baum RP, Zhang J, Schuchardt C, et al. First-in-humans study of the SSTR antagonist ^{177}Lu -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.
- [8] Leupe H, Ahenkorah S, Dekervel J, et al. ^{18}F -labeled somatostatin analogs as PET tracers for the somatostatin receptor; ready for clinical use[J]. *J Nucl Med*, 2023, 64(6): 835-841. DOI:10.2967/jnumed.123.265622.
- [9] Ballal S, Yadav MP, Bal C, et al. Broadening horizons with ^{225}Ac -DOTATATE targeted alpha therapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour patients stable or refractory to ^{177}Lu -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.
- [10] Hindíé E. The NETPET score: combining FDG and somatostatin receptor imaging for optimal management of patients with metastatic well-differentiated neuroendocrine tumors[J]. *Theranostics*, 2017, 7(5): 1159-1163. DOI:10.7150/thno.19588.
- [11] 何丽萌, 邓颖, 王安波, 等. 肽受体放射性核素疗法联合药物治疗神经内分泌肿瘤研究进展[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2022, 42(11): 692-695. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20210416-00122.
He LM, Deng Y, Wang AB, et al. Research progress of peptide receptor radionuclide therapy combined with other drugs in the treatment of neuroendocrine tumors[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 42(11): 692-695. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210416-00122.
- [12] Kong G, Hicks RJ. Peptide receptor radiotherapy: current approaches and future directions[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2019, 20(10): 77. DOI:10.1007/s11864-019-0677-7.
- [13] Liu Q, Cheng Y, Zang J, et al. Dose escalation of an Evans blue-modified radiolabeled somatostatin analog ^{177}Lu -DOTA-EB-TATE in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(4): 947-957. DOI:10.1007/s00259-019-04530-1.
- [14] Liu Q, Zang J, Sui H, et al. Peptide receptor radionuclide therapy of late-stage neuroendocrine tumor patients with multiple cycles of ^{177}Lu -DOTA-EB-TATE[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(3): 386-392. DOI:10.2967/jnumed.120.248658.
- [15] Jiang Y, Liu Q, Wang G, et al. Safety and efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with ^{177}Lu -DOTA-EB-TATE in patients with metastatic neuroendocrine tumors[J]. *Theranostics*, 2022, 12(15): 6437-6445. DOI:10.7150/thno.77219.
- [16] Liu C, Liu T, Zhang J, et al. Excellent response to ^{177}Lu -DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy in a patient with progressive metastatic Castration-resistant prostate cancer with neuroendocrine differentiation after ^{177}Lu -PSMA therapy [J]. *Clin Nucl Med*, 2019, 44(11): 876-878. DOI:10.1097/RLU.0000000000002780.
- [17] Xu L, Meng Q, Yao X, et al. Dosimetry of ^{177}Lu -DOTATOC first circle treatment in patients with advanced metastatic neuroendocrine tumors; a pilot study in China[J]. *Appl Radiat Isot*, 2022, 179: 109975. DOI:10.1016/j.apradiso.2021.109975.
- [18] 何丽萌, 邓颖, 王安波, 等. ^{177}Lu -DOTATATE 治疗神经内分泌肿瘤临床实践[J]. *中国医学科学院学报*, 2022, 44(6): 1102-1106. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.14463.
He LM, Deng Y, Wang AB, et al. Clinical practice of ^{177}Lu -DOTATATE in the treatment of neuroendocrine tumors [J]. *Acta Acad Med Sini*, 2022, 44(6): 1102-1106. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.14463.
- [19] 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. 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.
- [20] 蒋媛媛, 郑玉民, 朱朝晖. ^{68}Ga -NOTA-3P-TATE-RGD PET/CT 在神经内分泌肿瘤中的应用[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(11): 649-654. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230905-00039.
Jiang YY, Zheng YM, Zhu ZH. Application of ^{68}Ga -NOTA-3P-TATE-RGD PET/CT in the evaluation of neuroendocrine neoplasms [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 43(11): 649-654. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230905-00039.
- [21] 何丽萌, 刘楠, 邓颖, 等. ^{177}Lu -DOTATATE 治疗神经内分泌肿瘤的安全性和有效性[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(11): 655-659. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230818-00024.
He LM, Liu N, Deng Y, et al. Safety and efficacy of ^{177}Lu -DOTATATE for neuroendocrine neoplasms [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 43(11): 655-659. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230818-00024.
- [22] 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.

(收稿日期:2023-09-24)