

· 神经内分泌肿瘤诊疗一体化 ·

^{68}Ga -NOTA-3P-TATE-RGD PET/CT 在神经内分泌肿瘤中的应用

蒋媛媛¹ 郑玉民² 朱朝晖³

¹国家癌症中心、国家肿瘤临床医学研究中心、中国医学科学院肿瘤医院核医学科 (PET/CT 中心), 北京 100021; ²中日友好医院核医学科, 北京 100029; ³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

通信作者: 朱朝晖, Email: 13611093752@163.com

【摘要】 目的 探讨同时靶向生长抑素受体 (SSTR) 和整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的新型双靶点分子探针 ^{68}Ga -1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸-3-聚乙二醇-*D*-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (NOTA-3P-TATE-RGD) PET/CT 显像用于神经内分泌肿瘤 (NEN) 的价值。方法 前瞻性纳入 2021 年 4 月至 2022 年 2 月间北京协和医院的 35 例经病理证实的 NEN 患者 [男 19 例、女 16 例, 中位年龄 54 (41, 61) 岁], 所有患者在 1 周内行 ^{68}Ga -NOTA-3P-TATE-RGD 和 ^{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 (DOTATATE) PET/CT 显像。采用 Wilcoxon 符号秩检验比较 2 种显像检出的病灶数目、 SUV_{max} 和肿瘤/本底比值 (TBR) 的差异。结果 ^{68}Ga -NOTA-3P-TATE-RGD 和 ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT 显像检出的病灶总数分别为 1 190 和 1 106 个, 两者均检出 35 个原发肿瘤, 对淋巴结转移灶 [4 (1, 8) 和 4 (1, 8) 个; $z = -0.45, P = 0.655$] 及骨转移灶 [5 (2, 60) 和 5 (2, 66) 个; $z = -1.11, P = 0.244$] 的检测能力相当, 但 ^{68}Ga -NOTA-3P-TATE-RGD 检出的肝转移灶数量明显多于 ^{68}Ga -DOTATATE [(17 (6, 27) 和 8 (3, 26) 个; $z = -2.31, P = 0.021$]。肿瘤的 ^{68}Ga -DOTATATE 摄取程度明显高于 ^{68}Ga -NOTA-3P-TATE-RGD 摄取 [SUV_{max} : 15.6 (9.9, 24.9) 和 12.7 (8.0, 18.4); $z = -7.19, P < 0.001$], 但肝转移灶 ^{68}Ga -DOTATATE 显像明显较 ^{68}Ga -NOTA-3P-TATE-RGD 显像的 TBR 低 [3.4 (1.8, 5.5) 和 6.1 (3.8, 10.8); $z = -7.56, P < 0.001$]。结论 ^{68}Ga -NOTA-3P-TATE-RGD 对 NEN 肝转移灶的检出能力优于 ^{68}Ga -DOTATATE, 而对于其他部位病灶的检出能力与 ^{68}Ga -DOTATATE 相当。

【关键词】 神经内分泌瘤; 受体, 肽; 有机金属化合物; 镓放射性同位素; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X 线计算机

基金项目: 国家自然科学基金 (82272046)

临床试验注册: ClinicalTrials.gov, NCT02817945

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230905-00039

Application of ^{68}Ga -NOTA-3P-TATE-RGD PET/CT in the evaluation of neuroendocrine neoplasms

Jiang Yuanyuan¹, Zheng Yumin², Zhu Zhaohui³

¹Department of Nuclear Medicine (PET/CT Center), National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China; ²Nuclear Medicine Department, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; ³Department 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 Diseases; Beijing Key Laboratory of Molecular Targeted Diagnosis and Therapy in Nuclear Medicine; Beijing 100730, China

Corresponding author: Zhu Zhaohui, Email: 13611093752@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the value of PET/CT imaging with ^{68}Ga -1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid-3 polyethylene glycol-*D*-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide Arg-Gly-Asp (NOTA-3P-TATE-RGD), a dual somatostatin receptor 2- and integrin $\alpha_v\beta_3$ -targeting tracer, in the evaluation of neuroendocrine neoplasms (NEN). **Methods** From April 2021 to February 2022, 35 patients (19 males, 16 females; median age 54 (41, 61) years) with histologically confirmed NEN in Peking Union Medical College Hospital were prospectively enrolled. All patients were scanned with both ^{68}Ga -NOTA-3P-TATE-RGD and ^{68}Ga -1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid-*D*-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide

(DOTATATE) PET/CT imaging within one week. The differences of the numbers of detected lesions, SUV_{max} and tumor-to-background ratio (TBR) between the two imaging methods were compared by Wilcoxon signed-rank test. **Results** Of the 35 patients, the total numbers of lesions detected by ^{68}Ga -NOTA-3P-TATE-RGD and ^{68}Ga -DOTATATE were 1 190 and 1 106, respectively. ^{68}Ga -NOTA-3P-TATE-RGD and ^{68}Ga -DOTATATE both detected 35 primary tumors and performed comparably in detecting lymph node metastases (4(1,8) vs 4(1,8); $z = -0.45$, $P = 0.655$) and bone metastases (5(2,60) vs 5(2,66); $z = -1.11$, $P = 0.244$). However, the number of liver lesions detected by ^{68}Ga -NOTA-3P-TATE-RGD was significantly higher than that by ^{68}Ga -DOTATATE (17(6,27) vs 8(3,26); $z = -2.31$, $P = 0.021$). ^{68}Ga -DOTATATE demonstrated higher SUV_{max} than ^{68}Ga -NOTA-3P-TATE-RGD (15.6(9.9, 24.9) vs 12.7(8.0, 18.4); $z = -7.19$, $P < 0.001$), while the TBR of liver metastases was significantly lower (3.4(1.8, 5.5) vs 6.1(3.8, 10.8); $z = -7.56$, $P < 0.001$). **Conclusion** ^{68}Ga -NOTA-3P-TATE-RGD performs better than ^{68}Ga -DOTATATE in the detection of liver metastases, while is comparable to ^{68}Ga -DOTATATE in detecting lesions of other sites.

【Key words】 Neuroendocrine tumors; Receptors, peptide; Organometallic compounds; Gallium radioisotopes; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82272046)

Trial Registration: ClinicalTrials.gov, NCT02817945

DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20230905-00039

神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine neoplasms, NEN) 是 1 组异质性很大的罕见肿瘤, 主要由胃、肠道、胰腺、肺、胸腺、甲状腺、肾上腺等来源的神经内分泌细胞所引起^[1]。NEN 分为神经内分泌瘤 (neuroendocrine tumor, NET) 和神经内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma, NEC)。大部分分化良好的 NET (G1/G2) 细胞特征性高表达生长抑素受体 (somatostatin receptor, SSTR), 为分子显像提供了重要靶点^[2]。 ^{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) 是目前 SSTR 显像使用最广泛的显像剂。但 ^{68}Ga -DOTATATE 也有一定的局限性 (如较高的肝脏生理性摄取), 而胃肠胰 NEN 常常发生肝转移, 因此会影响肝脏小转移灶的检出。

肿瘤的新生血管常表达整合素受体 $\alpha_v\beta_3$ 。目前, 已有多种基于精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸 (Arg-Gly-Asp, RGD) 的整合素受体 $\alpha_v\beta_3$ 显像研究, 如 ^{68}Ga -RGD₂ 和 ^{18}F -RGD 等, 在多种肿瘤评估中展现出临床应用价值。本团队前期研发了既可靶向 SSTR、又可靶向整合素受体 $\alpha_v\beta_3$ 的新型探针 1, 4, 7-三氮杂环壬烷-1, 4, 7-三乙酸-3 聚乙二醇-*D*-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽-RGD (1, 4, 7-triazacyclononane-1, 4, 7-triacetic acid-3 polyethylene glycol-*D*-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide-RGD, NOTA-3P-TATE-RGD), 希望能“一站式”检出多种肿瘤^[3]。本研究拟探索 ^{68}Ga -NOTA-3P-TATE-RGD 对 NEN 病灶的检出价值, 并与 ^{68}Ga -DOTATATE 进行比较。

资料与方法

1. 研究对象。本研究经北京协和医院伦理审查

委员会批准 (批件编号: ZS-1095), 所有患者同意参加该临床试验, 并签署知情同意书。本研究严格按照《赫尔辛基宣言》进行。

前瞻性纳入 2021 年 4 月至 2022 年 2 月间来自北京协和医院的 NEN 患者。入组标准: 患者年龄在 18~80 岁; 病理证实为 NEN; 患者知情同意并接受随访。排除标准: 肝肾功损伤; 幽闭恐惧症; 妊娠、哺乳期妇女。共 35 例经手术或活组织检查 (简称活检) 病理学证实的转移性 NEN 患者被纳入本研究, 其中男 19 例、女 16 例, 中位年龄 54 (41, 61) 岁 (范围: 27~73 岁)。35 例患者中 5 例为 G1 NET, 28 例为 G2 NET, 2 例为 G3 NET。所有患者在 1 周内行 ^{68}Ga -NOTA-3P-TATE-RGD 和 ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT 显像; 2 次显像期间, 患者未接受任何治疗。

2. 放射性药物的制备。 ^{68}Ga -NOTA-3P-TATE-RGD 和 ^{68}Ga -DOTATATE 的放射性标记均参照文献 [4] 的方法进行。使用 5 ml 盐酸 (0.1 mol/L) 从 ^{68}Ge / ^{68}Ga 发生器 (德国 ITG 公司) 中淋洗得到 ^{68}Ga 液, 然后再将洗脱液与乙酸钠缓冲溶液 (1.25 mol/L) 混合, 最后得到 pH 值为 4.0 的混合溶液; 将混合物加入到含有 20 μ g 前体并已溶于纯水的反应瓶中, 然后将混合物摇匀放入 100 $^{\circ}C$ 的加热模块中加热 10 min。反应化合物冷却至室温后, 采用薄层层析法 (美国 Bioscan 公司) 进行药物的质量控制, 使用甲醇: 乙酸铵 = 1 : 1 (体积比) 作为层析液。 ^{68}Ga -NOTA-3P-TATE-RGD (或 ^{68}Ga -DOTATATE) 的放化纯大于 95%。将反应化合物用 5 ml 生理盐水稀释, 并装载到经过预处理的 C18 轻质 SEP-PAK 柱 (美国 GRACE 公司) 上, 然后用体积分数 75% 乙醇淋洗, 用生理盐水稀释, 最后通过无菌过滤器 (0.22 μ m; 美国 Millipore 公司) 收集到无菌产物瓶中待用。

3. PET/CT 显像。 ^{68}Ga -NOTA-3P-TATE-RGD 和 ^{68}Ga -DOTATATE 静脉给药剂量为 74 ~ 148 MBq, 给药后患者安静休息 1 h 左右, 排空膀胱后方可行 PET/CT 检查(德国 Siemens Biograph 64), 嘱咐患者仰卧于检查床, 双手交叉置于头顶。先行低剂量 CT 扫描用于解剖定位和衰减校正(管电流为 100 mA, 电压为 120 kV; 层厚为 2.5 mm; 旋转时间为 0.5 s; 节距为 1.3; 扫描范围为从颅顶至大腿根部), 随后采用步进式扫描(以每个床位 2 min 的速度)进行 PET 图像采集; PET 扫描的床位数按患者身高而定, 约 5 ~ 6 个床位, 采集时长约 10 ~ 12 min。图像重建使用有序子集最大期望值迭代法进行(2 次迭代, 192×192 矩阵, 10 个子集), 图像校正基于 CT 衰减、随机事件、死时间和散射进行。

4. 图像分析。图像判读采用视觉分析及半定量分析方法, 患者的 PET/CT 图像由 2 名有经验的核医学医师独立阅片, 意见不一致时经讨论后达成共识。在 PET/CT 图像的半定量分析中, 所有图像的测量均由同 1 名医师来完成, 包括病灶的大小和数量、 SUV_{max} 、正常器官或组织的摄取值等。将 PET/CT 上发现的病灶和增强 CT 和(或)MRI 图像进行对比。PET 上转移灶的发现标准为: 病灶伴随高于周围正常器官摄取的局灶性摄取, 且无法用生理性摄取和(或)其他良性摄取来解释。按患者例数进行分析时, 对于有多发病灶的患者, 只要有 1 个阳性摄取病灶, 则认为 PET 显像阳性; 反之, 则为 PET 显像阴性。PET 检出的阳性病灶的定位使用同机 CT 评估。

使用 SUV_{max} 半定量分析病灶时, 考虑到容积效应的影响, 只计算最大径 ≥ 1 cm 的病灶的 SUV_{max} 。肿瘤/本底比值(tumor-to-background ratio, TBR)为病灶摄取值除以本底摄取值, 其中本底摄取值为病灶周围正常器官或正常软组织的 SUV_{max} (病灶为淋巴结的情况下)。

5. 统计学处理。采用 IBM SPSS 21.0 软件进行分析, 不符合正态分布的定量资料用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示; 定性资料以频数(百分比)表示。采用 Wilcoxon 符号秩检验比较 2 种显像病灶数目、 SUV_{max} 、TBR 的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. ^{68}Ga -NOTA-3P-TATE-RGD 与 ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT 检出病灶的比较。35 例患者的 ^{68}Ga -NOTA-3P-TATE-RGD 和 ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT 显像结果均为阳性。在 32 例存在肝转移的患者中, ^{68}Ga -NOTA-3P-TATE-RGD 和 ^{68}Ga -DOTATATE 分别检出 32 和 31 例。19 例(59.4%, 19/32)患者中, ^{68}Ga -NOTA-3P-TATE-RGD 较 ^{68}Ga -DOTATATE 检测到的肝转移灶多(321 和 172 个; 典型显像图见图 1), 而 4 例(12.5%, 4/32)患者中, ^{68}Ga -DOTATATE 检测到的肝转移灶数量较多(163 和 116 个); 其余 9 例(28.1%, 9/32)患者中, 2 种方法检测到的肝转移灶数量一样多(均为 197 个)。在 20 例未行原发灶切除的患者中, 2 种方法对原发肿瘤的检测能力一致(均为 20 个)。在 19 例存在淋巴结转移的患者中, 有 1 例患者 ^{68}Ga -NOTA-3P-TATE-RGD 检测到的淋巴结转移灶数量多于 ^{68}Ga -DOTATATE 的检出数(24 和 23 个), 另 1 例

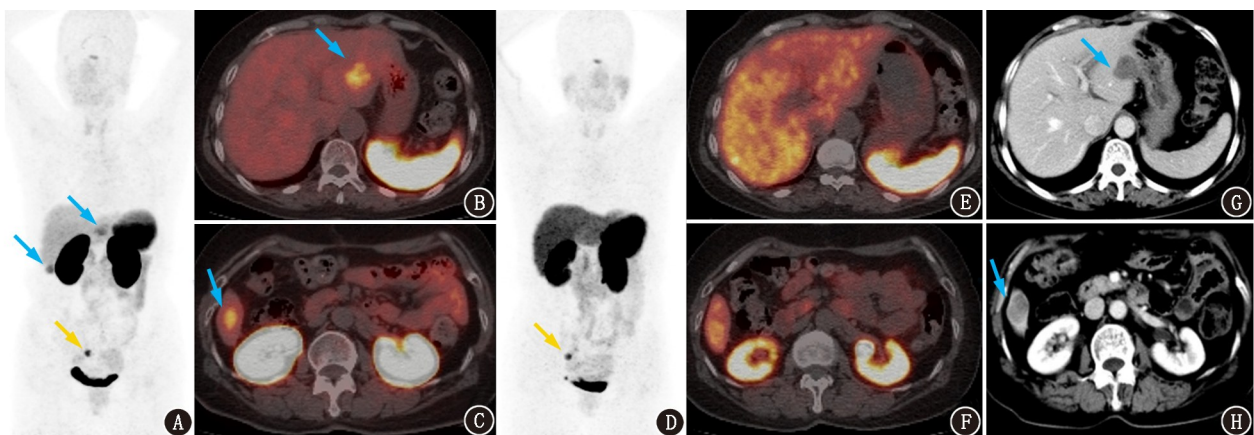


图 1 胃神经内分泌肿瘤患者(女, 50 岁)的 ^{68}Ga -1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸-3 聚乙二醇-*D*-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(NOTA-3P-TATE-RGD; A~C)与 ^{68}Ga -1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-*D*-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(DOTATATE; D~F) PET/CT 显像图及 MRI 图(G, H)。该患者的原发灶(G2, 细胞增殖核抗原 Ki-67 为 15%)已手术切除, 出现多发肝转移和骨转移。 ^{68}Ga -NOTA-3P-TATE-RGD 检出的肝转移灶(B, C; 蓝箭头示)数量多于 ^{68}Ga -DOTATATE 检出数, 多检出的肝病灶也被 MRI 证实(G, H; 蓝箭头示); 2 种方法对骨转移灶的检出一致(黄箭头示)

患者⁶⁸Ga-DOTATATE 检测到的淋巴结转移灶数量较多(15 和 13 个),其余 17 例患者 2 种方法检测到的淋巴结转移灶数量一样多(均为 64 个)。在 15 例存在骨转移的患者中,2 例患者⁶⁸Ga-NOTA-3P-TATE-RGD 检测到的骨转移灶数量多于⁶⁸Ga-DOTATATE 的检出数(97 和 93 个),而 5 例患者⁶⁸Ga-DOTATATE 检测到的骨转移灶较多(184 和 163 个),其余 8 例患者 2 种方法检测到的骨转移灶数量一样多(均为 121 个)。

35 例患者中,⁶⁸Ga-NOTA-3P-TATE-RGD PET/CT 共检出 1 190 个病灶,而⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 检测出 1 106 个病灶,两者均检出 35 个原发肿瘤。转移病灶最多的器官是肝脏,⁶⁸Ga-NOTA-3P-TATE-RGD 明显较⁶⁸Ga-DOTATATE 检出数量多[17(6, 27)和 8(3, 26)个, $z = -2.31, P = 0.021$];⁶⁸Ga-NOTA-3P-TATE-RGD 和⁶⁸Ga-DOTATATE 对淋巴结转移灶[4(1, 8)和 4(1, 8)个; $z = -0.45, P = 0.655$]和骨转移灶[5(2, 60)和 5(2, 66)个; $z = -1.11, P = 0.244$]的检测能力相当。

在 5 例 G1 患者中,⁶⁸Ga-NOTA-3P-TATE-RGD 和⁶⁸Ga-DOTATATE 检出的病灶总数分别为 241 和 175 个,⁶⁸Ga-NOTA-3P-TATE-RGD 多检出的病灶均为肝转移灶;在 28 例 G2 患者中,两者检出的病灶总数分别为 939 和 924 个,其中肝转移灶分别为 474 和 440 个、骨转移灶分别为 308 和 324 个、淋巴结转移灶分别为 88 和 89 个;在 2 例 G3 患者中,两者检出的病灶总数分别为 10 和 7 个,⁶⁸Ga-NOTA-3P-TATE-RGD 多检出的病灶均为肝转移灶。

2. 肿瘤摄取⁶⁸Ga-NOTA-3P-TATE-RGD 和⁶⁸Ga-DOTATATE 的比较。肿瘤的⁶⁸Ga-DOTATATE 摄取程度明显高于⁶⁸Ga-NOTA-3P-TATE-RGD 摄取(SUV_{max} :15.6(9.9, 24.9)和 12.7(8.0, 18.4); $z = -7.19, P < 0.001$)。按照病灶部位来区分,原发灶的⁶⁸Ga-DOTATATE 摄取程度虽高于⁶⁸Ga-NOTA-3P-TATE-RGD 摄取,但差异没有统计学意义($z = -1.53, P =$

0.126);在肝转移灶、淋巴结转移灶、骨转移灶中,⁶⁸Ga-DOTATATE 摄取程度均明显高于⁶⁸Ga-NOTA-3P-TATE-RGD 摄取(z 值: $-4.94 \sim -2.85$, 均 $P < 0.001$; 表 1)。此外还发现正常肝组织对⁶⁸Ga-NOTA-3P-TATE-RGD 的生理性摄取明显低于⁶⁸Ga-DOTATATE 摄取[2.4(1.8, 3.0)和 6.5(4.4, 8.1); $z = -4.78, P < 0.001$]。因此,尽管肝转移灶的⁶⁸Ga-NOTA-3P-TATE-RGD 摄取程度低于⁶⁸Ga-DOTATATE 摄取,但其 TBR 明显较⁶⁸Ga-DOTATATE 的 TBR 高[6.1(3.8, 10.8)和 3.4(1.8, 5.5); $z = -7.56, P < 0.001$]。

讨 论

NEN 虽然相对罕见,但是近年来其发病率不断上升,其中胃、肠道和胰腺是最常见的原发部位^[4,5]。由于 NEN 原发肿瘤部位和转移灶的多样性,传统影像学检查(如 CT 和 MR)存在局限^[6]。⁶⁸Ga 标记的生长抑素类似物可靶向 SSTR 进行 PET/CT 显像,是目前检测 NEN 灵敏度最高的影像学方法^[7-10],其对原发肿瘤、转移病灶(包括肝、淋巴结、骨、腹膜转移等)的检出具有较大优势,是术前检查、分期、再分期的重要检查手段。临床前研究显示,NEN 也存在不同程度的整合素受体 α, β_3 表达^[3]。本研究探索了新型双靶点 PET 分子探针⁶⁸Ga-NOTA-3P-TATE-RGD 在检测 NEN 病灶中的表现,并与⁶⁸Ga-DOTATATE 进行对比。

肝脏是 NEN 患者常见的转移部位。对影像学检查来说,灵敏地检测出肝转移灶是至关重要的,这对疾病的分期、治疗方式的选择及疾病预后都意义重大。本研究的主要发现之一是,⁶⁸Ga-NOTA-3P-TATE-RGD 对肝转移灶的检出明显优于⁶⁸Ga-DOTATATE。本研究还发现在 G1、G2、G3 级患者中,⁶⁸Ga-NOTA-3P-TATE-RGD 检出的病灶数均较⁶⁸Ga-DOTATATE 检出的多,且以肝转移灶为主,此结果表明⁶⁸Ga-NOTA-3P-TATE-RGD 对低级别和高级别 NET 的病灶检出(特别是肝病灶)均有较大优势。

表 1 ⁶⁸Ga-NOTA-3P-TATE-RGD 和⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 对不同部位 NEN 病灶 SUV_{max} 的比较 [$M(Q_1, Q_3)$]

| 显像剂 | 原发灶 | | 肝转移灶 | | 骨转移灶 | | 淋巴结转移灶 | |
|-----------------------------------|-----|-----------------|------|------------------|------|-----------------|--------|-----------------|
| | 总个数 | SUV_{max} | 总个数 | SUV_{max} | 总个数 | SUV_{max} | 总个数 | SUV_{max} |
| ⁶⁸ Ga-NOTA-3P-TATE-RGD | 20 | 13.7(8.0, 21.8) | 532 | 15.0(11.2, 22.3) | 398 | 8.7(4.5, 14.2) | 102 | 9.4(6.4, 13.8) |
| ⁶⁸ Ga-DOTATATE | 20 | 21.1(8.7, 35.6) | 634 | 19.4(12.7, 32.6) | 381 | 13.5(6.3, 22.0) | 101 | 13.4(6.5, 18.5) |
| z 值 | | -1.53 | | -4.94 | | -4.89 | | -2.85 |
| P 值 | | 0.126 | | <0.001 | | <0.001 | | <0.001 |

注: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,NEN 为神经内分泌肿瘤,NOTA-3P-TATE-RGD 为 1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-三乙酸-3 聚乙二醇-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽-精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸

笔者认为⁶⁸Ga-NOTA-3P-TATE-RGD 对肝病灶检出的优势主要得益于其在肝脏中的低生理性摄取,此低摄取使得病灶 TBR 较高,图像对比度高。一般来说,肝脏生理性摄取越低,越有利于肝病灶的检出。生长抑素激动剂类的 PET 显像剂通常有较高的肝脏生理性摄取,而生长抑素拮抗剂类的 PET 显像剂和¹⁸F-多巴(L-6-¹⁸F-fluoro-3,4-dihydroxyphenylalanine,¹⁸F-DOPA)在肝脏的摄取较低,因此对于肝转移灶的检出能力也明显提高^[11-14]。⁶⁸Ga-NOTA-3P-TATE-RGD 在肝转移灶检出方面的优势还可能得益于部分肝转移灶可能高表达整合素受体 $\alpha_v\beta_3$, 而不表达或低表达 SSTR, 这部分病灶不能被⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT 检出,但可以被⁶⁸Ga-NOTA-3P-TATE-RGD PET/CT 所检出。

肝转移灶的数目和范围是影响治疗方式选择的重要参考因素^[15-16],因此⁶⁸Ga-NOTA-3P-TATE-RGD 在肝转移灶检出方面的优势具有一定临床意义^[17]。本研究发现肝转移灶具有较高的⁶⁸Ga-NOTA-3P-TATE-RGD 摄取,这提示用治疗性放射性核素(如¹⁷⁷Lu)标记 TATE-RGD 对以肝转移为主的 NEN 患者行肽受体放射性核素治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)在理论上可行。但⁶⁸Ga-NOTA-3P-TATE-RGD 也有其局限性,即肾脏的较高生理性摄取。肾脏是 PRRT 的剂量限制器官之一,因此如果考虑将¹⁷⁷Lu 标记 TATE-RGD 用于 PRRT,需要进一步对⁶⁸Ga-NOTA-3P-TATE-RGD 探针进行改构和优化,减低其肾脏生理性摄取。本研究团队前期发表的临床前研究也对比评估了⁶⁸Ga-NOTA-3P-TATE-RGD 和⁶⁸Ga-DOTATATE 在表达 SSTR 的肿瘤中的表现;该项研究的结果和本研究类似,表达 SSTR 肿瘤的⁶⁸Ga-NOTA-3P-TATE-RGD 摄取程度低于⁶⁸Ga-DOTATATE^[18]。笔者推测⁶⁸Ga-NOTA-3P-TATE-RGD 肿瘤摄取程度更低的原因可能是其较⁶⁸Ga-DOTATATE 分子体积更大及功能团数量更多。此外,研究显示,多种恶性肿瘤都有整合素受体 $\alpha_v\beta_3$ 的高表达,如肺癌、高级别胶质瘤、乳腺癌、胃癌、前列腺癌、口腔鳞状细胞癌、卵巢癌等^[3,19-22]。因此,⁶⁸Ga-NOTA-3P-TATE-RGD 用于其他具有整合素受体 $\alpha_v\beta_3$ 表达的肿瘤也是可行的。

本研究存在一定的局限性。首先,大部分 PET/CT 上检出的病灶都缺乏组织病理学的证实。本研究纳入的大部分患者都有多发转移灶,对每个病灶都行活检取得病理是无法实施的;但是本研究尽可能地 PET/CT 检出的病灶和传统影像学方法(增

强 CT 或 MR)检出的病灶进行对比,并对病灶进行随访,以尽量减少假阳性病灶的判读。其次,本研究没有将⁶⁸Ga-NOTA-3P-TATE-RGD 与单靶点 RGD 显像剂进行对比,因此不能准确评估病灶中整合素受体 $\alpha_v\beta_3$ 表达的程度。此外,虽然⁶⁸Ga-NOTA-3P-TATE-RGD 有较高的肾脏生理性摄取,但对图像质量的影响不大,因此也没有为患者输注氨基酸来抑制肾小管上皮对显像剂重吸收,而且显像剂量小,对患者的辐射损伤并不大。

总之,⁶⁸Ga-NOTA-3P-TATE-RGD 和⁶⁸Ga-DOTATATE 的对比研究结果显示,⁶⁸Ga-NOTA-3P-TATE-RGD 对大多数 NEN 的肝转移灶检出能力优于⁶⁸Ga-DOTATATE,主要是因为前者显示肝转移灶的 TBR 更高;而二者对于其他部位病灶的检出能力相当。综上,可同时靶向 SSTR2 和整合素 $\alpha_v\beta_3$ 的⁶⁸Ga-NOTA-3P-TATE-RGD 是有前景的新型分子探针,其对评估 NEN 具有独特的优势。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 蒋媛媛:研究实施、论文撰写;郑玉民:数据整理、统计学分析;朱朝晖:研究指导、论文修改

参 考 文 献

- [1] Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(18): 3063-3072. DOI:10.1200/JCO.2007.15.4377.
- [2] Zamora V, Cabanne A, Salanova R, et al. Immunohistochemical expression of somatostatin receptors in digestive endocrine tumours[J]. Dig Liver Dis, 2010, 42(3): 220-225. DOI:10.1016/j.dld.2009.07.018.
- [3] Zheng Y, Wang H, Tan H, et al. Evaluation of lung cancer and neuroendocrine neoplasm in a single scan by targeting both somatostatin receptor and integrin $\alpha_v\beta_3$ [J]. Clin Nucl Med, 2019, 44(9): 687-694. DOI:10.1097/RLU.0000000000002680.
- [4] Fine GC, Covington MF, Koppula BR, et al. PET-CT in clinical adult oncology-VI. Primary cutaneous cancer, sarcomas and neuroendocrine tumors[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(12): 2835. DOI:10.3390/cancers14122835.
- [5] Russo A, Gangi A. The evolving landscape of neuroendocrine tumors[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2023, 32(1): 185-198. DOI:10.1016/j.soc.2022.08.003.
- [6] Pellegrino F, Granata V, Fusco R, et al. Diagnostic management of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: technique optimization and tips and tricks for radiologists[J]. Tomography, 2023, 9(1): 217-246. DOI:10.3390/tomography9010018.
- [7] Fendler WP, Barrio M, Spick C, et al. ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT interobserver agreement for neuroendocrine tumor assessment: results of a prospective study on 50 patients[J]. J Nucl Med, 2017, 58(2): 307-311. DOI:10.2967/jnumed.116.179192.
- [8] Velikyan I, Sundin A, Sörensen J, et al. Quantitative and qualitative inpatient comparison of ⁶⁸Ga-DOTATOC and ⁶⁸Ga-DOTATATE: net uptake rate for accurate quantification[J]. J Nucl

- Med, 2014, 55(2): 204-210. DOI:10.2967/jnumed.113.126177.
- [9] Kagna O, Pirmisashvili N, Tshori S, et al. Neuroendocrine tumor imaging with ^{68}Ga -DOTA-NOC: physiologic and benign variants [J]. AJR Am J Roentgenol, 2014, 203(6): 1317-1323. DOI:10.2214/AJR.14.12588.
- [10] 杜长治, 谢卿, 翟士桢, 等. ^{68}Ga -DOTATATE 与 ^{18}F -FDG PET/CT 显像探测神经内分泌肿瘤骨转移的对比研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2021, 41(9): 520-524. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200414-00147.
- Du CZ, Xie Q, Zhai SZ, et al. Comparative study of ^{68}Ga -DOTATATE and ^{18}F -FDG PET/CT imaging in the detection of bone metastasis in neuroendocrine neoplasm[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 41(9): 520-524. DOI: 10.3760/cma.j.cn321828-20200414-00147.
- [11] Zhu W, Cheng Y, Wang X, et al. Head-to-head comparison of ^{68}Ga -DOTA-JR11 and ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT in patients with metastatic, well-differentiated neuroendocrine tumors: a prospective study[J]. J Nucl Med, 2020, 61(6): 897-903. DOI:10.2967/jnumed.119.235093.
- [12] Veenstra EB, de Groot D, Brouwers AH, et al. Comparison of ^{18}F -DOPA versus ^{68}Ga -DOTATOC as preferred PET imaging tracer in well-differentiated neuroendocrine neoplasms[J]. Clin Nucl Med, 2021, 46(3): 195-200. DOI:10.1097/RLU.0000000000003447.
- [13] Ansquer C, Toucheffeu Y, Faivre-Chauvet A, et al. Head-to-head comparison of ^{18}F -DOPA PET/CT and ^{68}Ga -DOTANOC PET/CT in patients with midgut neuroendocrine tumors[J]. Clin Nucl Med, 2021, 46(3): 181-186. DOI:10.1097/RLU.0000000000003450.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] 富凯丽, 赵亮, 郭志德, 等. ^{177}Lu -EB-RGD 分子探针的构建及其在非小细胞肺癌 PDX 模型中的显像与治疗研究[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(4): 231-237. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20190626-00118.
- Fu KL, Zhao L, Guo ZD, et al. Development of ^{177}Lu -EB-RGD molecular probe and its imaging and therapy in the patient-derived xenografts of non-small cell lung cancer[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(4): 231-237. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20190626-00118.
- [17] 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.
- [18] Liu B, Zhang Z, Wang H, et al. Preclinical evaluation of a dual SSTR2 and integrin $\alpha_v\beta_3$ -targeted heterodimer [^{68}Ga]-NOTA-3PEG₄-TATE-RGD [J]. Bioorg Med Chem, 2019, 27(21): 115094. DOI:10.1016/j.bmc.2019.115094.
- [19] Ji S, Zheng Y, Shao G, et al. Integrin $\alpha_v\beta_3$ -targeted radiotracer ^{99m}Tc -3P-RGD₂ useful for noninvasive monitoring of breast tumor response to antiangiogenic linifanib therapy but not anti-integrin $\alpha_v\beta_3$ RGD₂ therapy [J]. Theranostics, 2013, 3(11): 816-830. DOI:10.7150/thno.6989.
- [20] Zheng K, Liang N, Zhang J, et al. ^{68}Ga -NOTA-PRGD2 PET/CT for integrin imaging in patients with lung cancer[J]. J Nucl Med, 2015, 56(12): 1823-1827. DOI:10.2967/jnumed.115.160648.
- [21] Li D, Zhao X, Zhang L, et al. ^{68}Ga -PRGD2 PET/CT in the evaluation of Glioma: a prospective study [J]. Mol Pharm, 2014, 11(11): 3923-3929. DOI:10.1021/mp5003224.
- [22] Liu J, Yuan S, Wang L, et al. Diagnostic and predictive value of using RGD PET/CT in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 8534761. DOI:10.1155/2019/8534761.

(收稿日期:2023-09-05)